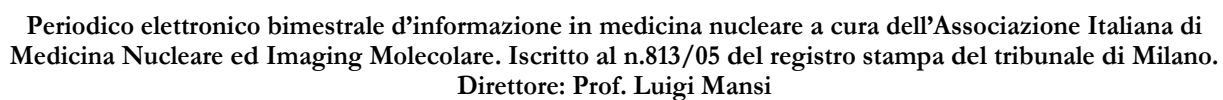




Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare



Direttore Onorario	Gabriella FIORILLO	Federica SCALORBI
Guido GALLI	Nicola FREGA	Valentina SIRNA
Direttore Responsabile	Mario GABBRIELLI	Martina SOLLINI
Luigi MANSI	Filippo GALLI	Ida SONNI
Comitato di redazione	Francesca GALLIVANONE	Emilia ZAMPELLA
Vincenzo CUCCURULLO	Valentina GARIBOTTO	Alessandra ZORZ
<i>(Vice-Direttore)</i>	Valeria GAUDIERI	
Giuseppe Danilo DI STASIO	Dario GENOVESI	
<i>(Segretario)</i>	Federica GUIDOCCIO	Direttivo AIMN
Michele BOERO	Margarita KIRIENKO	Presidente
Laura EVANGELISTA	Egesta LOPCI	Orazio Schillaci
Editorial Board	Paola MAPELLI	Vice Presidente
Pierpaolo ALONGI	Christian MAZZEO	Luigi MANSI
Roberta ASSANTE	Silvia Daniela MORBELLI	Past President
Valentina BERTI	Joshua MORIGI	Onelio Geatti
Francesca BOTTA	Sabrina MORZENTI	Consiglieri
Luca CAMONI	Carmela NAPPI	Oreste BAGNI
Federico CAOPELLI	Laura OLIVARI	Michele BOERO
Enza CAPASSO	Alfredo PALMIERI	Laura EVANGELISTA
Diego CECCHIN	Luca PALMIERI	Antonio GARUFO
Agostino CHIARAVALLI	Arnoldo PICCARDO	Cristina MARZOLA
Francesco CICONE	Luca PRESOTTO	Membri Tecnici
Fabrizio COCCOLILLO	Mariarosaria PRISCO	Alberto CUOCOLO
Vincenzo DE BIASI	Natale QUARTUCCIO	Teresio VARETTO
Davide D'ARIENZO	Mattia RIONDATO	
Antonio DI LASCIO	Vincenzo RIZZO	
Demetrio FAMILIARI	Anna SARNELLI	

Sommario

Buone vacanze, in compagnia del Notiziario <i>Luigi Mansi</i>	2
AIMN premia i giovani con il 5 per mille: le migliori tesi di specializzazione in Medicina Nucleare	3
Messaggi dal XXVI Corso AIMN. Teranostica: dalla Medicina Nucleare alla Medicina Nucleare ...	23
La Guida alla prescrizione della FDG-PET cerebrale nelle malattie neurodegenerative <i>Flavio Mariano Nobili</i>	60
Congresso SNMMI 2018: Italians forever <i>Laura Evangelista e Maria Cristina Marzola</i>	63
I Corso Residenziale di Aggiornamento a cura dell'Area Radiofarmacia della SIFO. Radiofarmacia e HTA : la valorizzazione delle Innovazioni <i>Stefania Agostini, Franca Chierichetti, Nicola Pace, Monica Santimaria</i>	69
La Finestra sul Radiofarmaco, in collaborazione con il GICR Congresso Nazionale, Ferrara, 11-12 maggio 2018. Gruppo interdisciplinare di Chimica dei Radiofarmaci (GICR) <i>Benedetta Pagano, Mattia Riondato, Valentina Di Iorio, Marisa Di Franco</i>	73
William Eckelman, pioniere della Radiochimica, sarà a Napoli e a Bologna	80
La Finestra dell'Industria: AOMNI	82

Buone vacanze, in compagnia del Notiziario

Luigi Mansi



Questo numero del Notiziario è principalmente figlio del XXVI Corso AIMN tenutosi recentemente a Bergamo. In particolare sono pubblicate 5 delle 8 migliori tesi in medicina nucleare dell'anno accademico 2016-2017 e la maggioranza degli abstract delle relazioni tenute nell'ambito del corso stesso.

Inoltre vengono riportati i successi italiani al congresso americano dell'SNMMI di Philadelphia e il resoconto del congresso GICR di Ferrara. In coda a questo evento viene anche data notizia di due conferenze che verranno tenute da William Eckelman a Napoli e a Bologna.

A dare forza alla rilevanza dei ricercatori italiani e delle attività collegate ai GdS, Flavio Nobili dà notizia della pubblicazione di LG EANM sul cervello alle quali hanno dato un'importante contributo ricercatori Italiani... riferisce di HTA. Il numero finisce con un contributo che viene da AOMNI, l'associazione che riunisce la maggioranza delle Industrie collegate alla nostra attività.

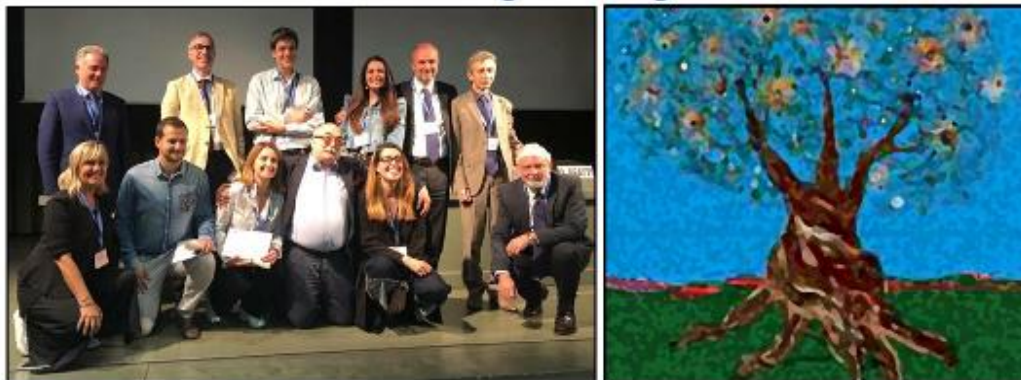
Anche questo numero è voluminoso, ma può essere letto in più tempi.

Vi invito a centellinarlo con gusto ed attenzione, cercando momenti disponibili all'interno delle vostre meravigliose vacanze. In subalterna, vi invito a dare una lettura veloce per individuare gli articoli di vostro interesse, per metterli da parte e leggerli al momento del vostro ritorno al lavoro.

Buona lettura

Premio AIMN per le migliori tesi di Specializzazione in Medicina Nucleare, Anno Accademico: 2016-2017

Quest'anno con il **5x1000 di AIMN** sono stati messi in palio premi per la premiazione delle tesi di specializzazione in medicina nucleare. Contribuisci anche tu al **sostegno dei giovani medici nucleari!!!**



Destinare il 5 per mille ad AIMN è facile:

1. Firma il riquadro dedicato al "Sostegno del volontariato e delle altre organizzazioni non lucrative di utilità sociale" sul modello della tua dichiarazione dei redditi (Unico, 730, CUD)
2. Indica il codice fiscale **93014590504**

In occasione del XXVI Corso AIMN sono state premiate i vincitori per le migliori tesi di specializzazione in Medicina Nucleare discusse nell'anno accademico 2016-2017.

Tutte le 8 tesi pervenute, valutate da una Commissione costituita da Emilio Bombardieri, Giuseppe Madeddu e Luigi Mansi, sono state considerate di alto valore scientifico.

Ai primi tre dell'elenco qui sotto riportato è stato consegnato un premio in denaro, ricavato dal 5 per mille donato ad AIMN. Gli altri 5 hanno ricevuto un certificato di merito.

Nelle pagine seguenti vengono riportati elementi sintetici di alcuni degli elaborati presentati.

Vincitori (a pari merito)

Matteo Baucknecht, Genova (Relatore: G. Sambuceti)

Angelo Castello, Firenze (Relatore: R. Sciagrà)

Federica Padovano, Padova (Relatore: P. Zucchetta)

Diploma di eccellenza (a pari merito)

Salvatore A. Pignata, Messina (Relatore: S. Baldari)

Valentina Piscopo, Napoli (Relatore: T. Pellegrino)

Valentina Rizzo, Università Cattolica di Roma (Relatore: M. Salvadori)

Federica Scalorbi, Bologna (Relatore: S. Fanti)

Elisa Tardelli, Pisa (Relatore: D. Volterrani)

L'impatto metabolico della Doxorubicina sul miocardio come potenziale biomarcatore di cardiotossicità: un approccio traslazionale alle immagini FDG-PET/CT

Matteo Bauckneht, Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare, Università degli studi di Genova



Matteo Bauckneht si è laureato in Medicina e Chirurgia nel 2012 e specializzato in Medicina Nucleare nel 2017 presso l'Università degli studi di Genova. Attualmente è dottorando di ricerca in Medicina Traslazionale presso il reparto di Medicina Nucleare della stessa Università. Durante gli anni di formazione ha sviluppato un forte interesse per la ricerca scientifica clinica e traslazionale, in particolare in ambito cardiologico e neurologico. È coautore di 32 pubblicazioni su riviste indexate su Medline-Pubmed e membro del comitato scientifico del gruppo di studio di imaging molecolare di AIMN.

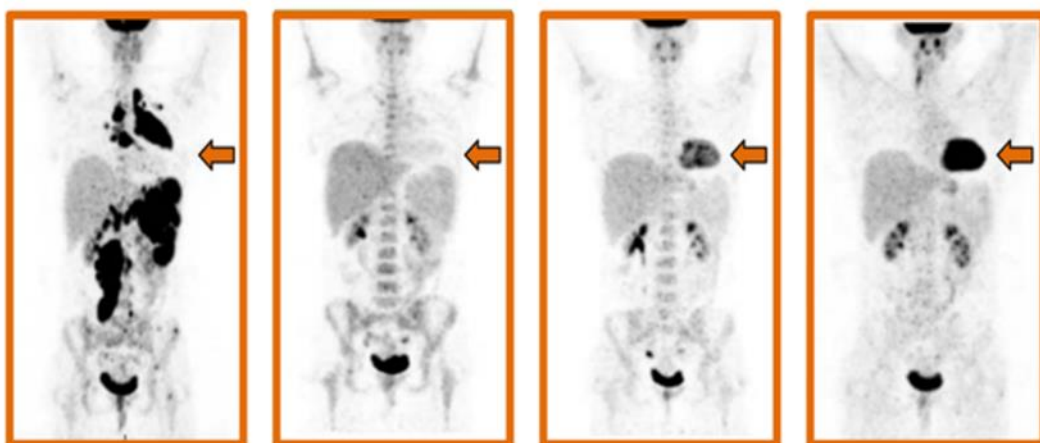
La chemioterapia sistemica rappresenta l'approccio terapeutico cardine per il trattamento della maggior parte delle neoplasie solide ed ematologiche. Tuttavia, nella popolazione dei *cancer-survivors* l'insorgenza di complicanze a lungo termine ad essa correlate rappresenta un problema clinico rilevante, invero a partire dai 30 anni successivi alla diagnosi di cancro il tasso di mortalità cumulativa legata alla tossicità da trattamenti antitumorali supera la mortalità cancro-specifica. Accanto allo sviluppo di seconde neoplasie indotte dal trattamento, le complicanze cardiovascolari rappresentano una delle principali sfide nella pratica clinica cardiologica ed oncologica moderne.

Le antracicline sono tra gli agenti chemioterapici più utilizzati in ragione dell'ampio spettro di azione e sono considerati tra gli antitumorali potenzialmente cardiotossici dalla fine degli anni '70, ma la fisiopatologia sottostante alla tossicità cardiaca è ancora largamente ignota. Il miocardio chemio-trattato è caratterizzato da una riduzione del potenziale rigenerativo rispetto al normale invecchiamento fisiologico ed una maggiore vulnerabilità all'effetto dannoso esercitato dai comuni fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto, il riconoscimento precoce ed il trattamento tempestivo della cardiotossicità sono di fondamentale importanza per limitare la progressione del danno e prevenire lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Tuttavia, la maggior parte dei biomarcatori attualmente disponibili consentono di documentare l'insorgenza della disfunzione contrattile, mentre non esiste un biomarcatore validato in grado di evidenziare le fasi più precoci della cascata cardiotossica nel cuore con funzione contrattile ancora conservata. Ciò consentirebbe la selezione dei pazienti ad alto rischio in fase iniziale e subclinica, potenzialmente quando il trattamento antitumorale è

ancora in corso, permettendo la modifica dello schema chemioterapico o l'avvio di trattamenti cardioprotettivi. Per tali ragioni l'imaging della cardiotossicità da antracicline rappresenta uno degli obiettivi prioritari della moderna ricerca cardio-oncologica.

Negli ultimi anni una crescente letteratura ha dimostrato che nel cardiomiocita esposto a Doxorubicina (DXR) si osserva un incremento del consumo di substrati energetici, almeno in parte conseguente al danno redox mitocondriale, ritenuto il principale responsabile dell'insulto cardiotossico. Questo fenomeno sembra promosso da un'incrementata espressione di GLUT-1 e GLUT-4 sulla membrana cellulare. In questo scenario un approccio FDG-PET potrebbe dimostrare *in vivo* l'impatto metabolico della DXR sul miocardio. A questo fine, 69 pazienti privi di precedenti cardiovascolari e sottoposti a quattro FDG-PET consecutive (PET1-PET4), rispettivamente per stadiazione, controllo in corso di terapia (DXR 40-50 mg/m²), controllo a fine trattamento e follow-up semestrale per Linfoma di Hodgkin (HD), sono stati retrospettivamente selezionati e matchati a 69 soggetti sani selezionati secondo un criterio caso-controllo. Dal gruppo iniziale 36 pazienti sono stati sottoposti ad una rivalutazione cardiologica (comprensiva di ECG ed ecocardiogramma) dopo un intervallo medio di 38 mesi dalla fine della chemioterapia. Parallelamente, 30 topi nudi atimici immunodepressi sono stati sottoposti ad impianto ortotopico di cellule di neuroblastoma umano. A 28 giorni dall'attecchimento sono state effettuate una FDG-PET basale (PET1) ed il trattamento con soluzione salina (CTR, n=10), DXR in formulazione libera (Free-DXR 5 mg/kg, n=10) oppure DXR in formulazione liposomiale (Lipo-DXR 5 mg/kg, n=10). Ad una settimana dalla terapia gli animali sono stati sottoposti ad una ulteriore FDG-PET (PET2), al prelievo di un campione di sangue venoso per dosare la concentrazione sierica di Troponina-I e NT-proBNP e successivamente sono stati sacrificati. I cuori espunti sono stati sottoposti ad analisi biochimiche (dosaggio spettrofotometrico della concentrazione di glutathione ridotto -GSH- e del rapporto NADPH/NADP), istologiche (quantificazione dell'infiltrato infiammatorio) ed immunoistochimiche (colorazione H₂DCFDA, Mercury Orange e Tioridoxina per la quantificazione del danno redox). La captazione miocardica di FDG è stata quantificata attraverso il calcolo del valore medio di SUV (Standardized Uptake Value) all'interno di regioni di interesse, disegnate sulle immagini FDG-PET di entrambi gli studi.

L'analisi delle immagini FDG-PET dei 69 pazienti affetti da HD ha dimostrato un progressivo incremento della SUV miocardica media da PET1 a PET4, non evidente nei controlli. Tra i pazienti sottoposti a follow-up cardiologico, sono state osservate complicanze tardive in 11/36 casi (31%) ed in questo sottogruppo il valore basale (PET1) di SUV media si è rivelato significativamente più basso rispetto ai soggetti cardiologicamente indenni. L'analisi multivariata ha documentato il valore predittivo indipendente della SUV miocardica basale rispetto al successivo sviluppo di cardiotossicità.



*Esempio di progressivo incremento della captazione miocardica di FDG in 4 FDG-PET successive
in paziente trattato con Doxorubicina per HD.*

Analogamente a quanto dimostrato nello studio condotto su uomo, gli animali trattati con Free-DXR hanno dimostrato un incremento significativo della SUV media miocardica alla PET2 rispetto al basale, diversamente da controlli e Lipo-DXR. Non sono state osservate differenze significative nella concentrazione sierica di Tn-I, NT-proBNP e nell'infiltrato infiammatorio all'analisi istologica dei cuori espantati tra i tre sottogruppi animali. Per contro, le analisi biochimiche ed immunoistochimiche hanno dimostrato un incremento dello stress ossidativo e della risposta antiossidante nel gruppo Free-DXR rispetto ai due gruppi restanti. L'intensità di fluorescenza della colorazione H₂DCFDA, espressione della rappresentazione di radicali liberi nelle sezioni esaminate, è risultata direttamente proporzionale al valore di SUV del miocardio degli animali trattati con Free-DXR alla PET2.

Nell'insieme i risultati ottenuti suggeriscono che il danno miocardico indotto da DXR potrebbe essere preceduto da un accelerato metabolismo glucidico documentabile attraverso scansioni FDG-PET successive. L'occorrenza di questo *pattern* è un evento precoce ed è più evidente in pazienti caratterizzati da un ridotto accumulo miocardico basale di FDG. Nel setting sperimentale l'avidità di captazione del tracciante da parte del miocardio è direttamente proporzionale al danno ossidativo indotto da DXR. In questo scenario, la FDG-PET potrebbe rappresentare il biomarcatore di un fenomeno ancora più precoce della cardiotossicità, ovvero della "risposta metabolica" al danno redox indotto dal chemioterapico.

“Flare” dell’antigene prostata specifico (PSA) nei pazienti con carcinoma della prostata e trattati con radio-223 per le metastasi ossee

Angelo Castello, Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare,
Università degli Studi di Firenze



Angelo Castello, originario di San Marco dei Cavoti, piccolo paesino della provincia di Benevento, famoso per i suoi croccantini. Ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università Sapienza di Roma il 31/10/2011. Successivamente, ha frequentato la scuola di specializzazione di medicina nucleare presso l'ospedale universitario Careggi di Firenze, sotto la direzione dei Proff. Alberto Pupi e Roberto Sciagrà. Nel corso dell'ultimo anno di specializzazione, ha avuto la possibilità di frequentare il dipartimento di medicina nucleare dell'MD Anderson Cancer Center di Houston, diretto dal Prof. Homer A. Macapinlac. Durante tale periodo, ha portato avanti uno studio sul radio-223 nei pazienti con carcinoma della prostata, diventato poi oggetto della tesi di specializzazione. Attualmente, lavora presso l'Istituto Clinico Humanitas grazie ad una borsa di studio legata al Grant “MFAG 2016” dell'AIRC vinto dalla Dottoressa Egesta Lopci sul ruolo della PET nel tumore del polmone in corso di immunoterapia.

BACKGROUND. Il carcinoma della prostata rappresenta il secondo tumore più diffuso tra gli uomini e la seconda causa di morte per tumore negli Stati Uniti. Circa il 90% dei pazienti presenta metastasi al tessuto osseo, sede prediletta da questo tumore. Negli ultimi anni diversi farmaci sono stati approvati nel trattamento dei pazienti con metastasi ossee. Uno di essi è rappresentato dal radio-223 ($^{223}\text{RaCl}_2$, Xofigo®), un isotopo alpha emittente, in grado di prolungare la sopravvivenza, ridurre l'incidenza di eventi scheletrici (fratture patologiche, compressione del midollo spinale) e, globalmente, migliorare la qualità di vita nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico.

Il fenomeno cosiddetto “flare” è definito come un rapido e transitorio incremento del PSA, seguito da un suo declino. Tale fenomeno è ben noto e descritto nel corso di terapia con analoghi LHRH, terapia ormonale con abiraterone o chemioterapia con taxani (e.g., docetaxel, cabazitaxel); dai dati sembrerebbe essere associato ad una prognosi favorevole o, comunque, essere un indice di risposta al trattamento. Tuttavia, ad oggi, non esiste una chiara definizione sulla durata del flare, così come il suo impatto sulla sopravvivenza e sul management clinico del paziente con carcinoma della prostata metastatico.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza e l'outcome clinico, in termini di overall survival (OS) e progression-free survival (PFS), del flare del PSA nei pazienti trattati con $^{223}\text{RaCl}_2$.

Successivamente, abbiamo valutato la possibile correlazione tra flare e modificazioni metaboliche alla PET/CT con fluorine 18–Sodium Fluoride (^{18}F -NaF).

MATERIALI E METODI. Sono stati retrospettivamente analizzati i dati clinici e di imaging di 168 pazienti con carcinoma della prostata metastatico sottoposti a terapia con $^{223}\text{RaCl}_2$ tra il 2013 ed il 2017 presso l'MD Anderson Cancer Center di Houston, Texas, USA. Per quanto riguarda la definizione di PSA flare, abbiamo preso in prestito quelle utilizzate in precedenti studi, seppur con chemioterapici. In particolare, consideravamo flare quando vi era un aumento del PSA dopo la prima somministrazione di $^{223}\text{RaCl}_2$ seguita da una riduzione dello stesso PSA che poteva essere:

- 1) una diminuzione al di sotto del valore iniziale di PSA (baseline), cioè prima dell'inizio della terapia;
- 2) una diminuzione $\geq 50\%$ rispetto al valore iniziale (baseline);
- 3) una diminuzione rispetto al valore massimo di PSA nel corso del trattamento.

I pazienti che presentavano un aumento continuo del PSA nel corso della terapia con radio-223 venivano definiti *non-responders*, mentre quelli con un immediato declino del PSA già dopo il primo ciclo rientravano nella categoria dei *responders*.

Per la valutazione semi-quantitativa con ^{18}F -NaF PET/CT, eseguita prima dell'inizio del trattamento e dopo il terzo o sesto ciclo a seconda del giudizio clinico, i seguenti parametri metabolici venivano considerati: SUVmax, SUVmean, TLF₁₀ (uptake complessivo delle metastasi ossee, calcolato come il prodotto SUVmean x VOI₁₀) e FTV₁₀ (volume metastatico totale). Abbiamo quindi comparato le differenze di sopravvivenza tra i vari gruppi attraverso le curve di Kaplan-Meier e il log-rank test.

RISULTATI. Complessivamente, 108 pazienti (64.2%) avevano completato i 6 cicli di somministrazione previsti per il $^{223}\text{RaCl}_2$, mentre 54 pazienti (32.1%) avevano interrotto la terapia per progressione della malattia o tossicità ematologiche e 6 erano ancora in corso di trattamento al momento dello studio. La mediana di sopravvivenza (OS) era 12.2 mesi (range 1.4-41.6), mentre la mediana per la progressione libera da malattia (PFS) era 6.2 mesi (range 0.6-41.6). La durata mediana del PSA flare variava tra 0.9 e 1.7 mesi, a seconda della definizione di flare. La tabella 1 mostra la distribuzione dei pazienti in base alle diverse categorie di appartenenza (PSA flare, non-responders, responders).

Dall'analisi delle curve di sopravvivenza (Figura 1A e 1B), si osservava una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con PSA flare (definizione 1, ovvero flare seguito da una riduzione al di sotto del valore iniziale) rispetto ai non-responders (PFS: 20.8 vs 3.1 mesi, $p < 0.001$; OS: 23.9 vs 11.5 mesi, $p < 0.001$). Tale differenza veniva mantenuta anche considerando i pazienti con flare seguito da una riduzione rispetto al picco di PSA ma non al di sotto del valore baseline (PFS: 7.9 versus 3.1 mesi, $p < 0.001$; OS: 14.5 versus 11.5 mesi, $p = 0.04$). Confrontando, invece, i pazienti con flare e quelli con riduzione immediata del PSA non si evidenziava una differenza significativa (PFS 9.8 vs 12.9 mesi, $p = \text{ns}$; OS 18.3 vs 37.2 mesi, $p = \text{ns}$) (Figura 2A e 2B). Anche la riduzione della fosfatasi alcalina risultava maggiore nei pazienti con flare rispetto ai non-responders (mediana: -25% vs -7.6%, rispettivamente, $p = 0.003$).

In secondo luogo, in 35 pazienti (10 con flare vs 25 non-responders) abbiamo valutato le modificazioni metaboliche alla ^{18}F -NaF PET/CT. In particolare, la riduzione dell'estensione della malattia metastatica, espressa da ΔTLF_{10} e ΔFTV_{10} era significativamente maggiore nei pazienti con flare rispetto ai non-responders (ΔTLF_{10} : -44.4% vs +13.3%, rispettivamente, $p=0.005$; ΔFTV_{10} : -35.5% vs +22.8%, rispettivamente, $p=0.001$).

La figura 3 mostra un tipico esempio di flare in corso di terapia con $^{223}\text{RaCl}_2$.

CONCLUSIONI. Per la prima volta, il nostro studio ha confermato il fenomeno flare del PSA in una larga coorte di pazienti con carcinoma metastatico della prostata trattati con $^{223}\text{RaCl}_2$. Dallo studio emerge che i pazienti con flare del PSA hanno una sopravvivenza più lunga rispetto ai non-responders e non differente da quelli con declino immediato del PSA. Di conseguenza, suggeriamo di non sospendere il trattamento con $^{223}\text{RaCl}_2$ dopo un precoce e transitorio aumento del PSA, almeno nei primi due cicli di trattamento. Dall'altro lato, è comunque necessario trovare una definizione standard di flare al fine di rendere omogenei i diversi studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223.
3. Angelergues A, Maillet D, Flechon A, et al. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(9):1602-1609.
4. Ueda Y, Matsubara N, Tabata KI, et al. Prostate-Specific Antigen Flare Phenomenon Induced by Abiraterone Acetate in Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(2):320-325.
5. Etchebehere EC, Araujo JC, Fox PS, et al. Prognostic Factors in Patients Treated with ^{223}Ra : The Role of Skeletal Tumor Burden on Baseline ^{18}F -Fluoride PET/CT in Predicting Overall Survival. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1177-1184.

*La tesi di specializzazione è stata recentemente pubblicata: Castello, A., Macapinlac, H.A., Lopci, E. et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2018). <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4051-y>.

Table 1 Incidenza del PSA flare a seconda delle diverse definizioni.

PSA	Pazienti N (%)	Mediana dell'incremento di PSA (%)	Mediana in mesi al picco di PSA (range)	PFS mesi (95%CI)	OS mesi (95%CI)
<u>Incremento del PSA</u> <u>dopo il 1° ciclo</u> <u>seguito da:</u>					
1) diminuzione al di sotto del baseline	20 (11.9)	19.8	0.9 (0.8-1.9)	20.8 (8.6-33.0)	23.9 (14.3-33.5)
2) diminuzione ≥ 50% baseline	16 (9.5)	19.8	0.9 (0.8-1.9)	20.8 (17.1-24.4)	23.9 (16.4-31.4)
3) diminuzione dal picco di PSA	60 (35.7)	39.1	1.7 (0.8-4.5)	9.8 (7.6-12.1)	18.3 (15.6-20.9)
<u>Diminuzione</u> <u>immediata</u>					
qualsiasi	49 (29.2)	NA	NA	12.9 (5.9-19.8)	37.2 (12-62.3)
Riduzione ≥ 50%	31 (19.6)	NA	NA	20.5 (13.9-27.1)	37.2 (12.2-62.3)
<u>Non-responders</u>	59 (35.1)	NA	NA	3.1 (2.2-4.0)	11.5 (7.6-15.2)

Abbreviations: NA, not applicable

Figure 1. PFS and OS tra pazienti con PSA flare seguito da riduzione al di sotto del valore baseline (definizione 1) e non-responders.

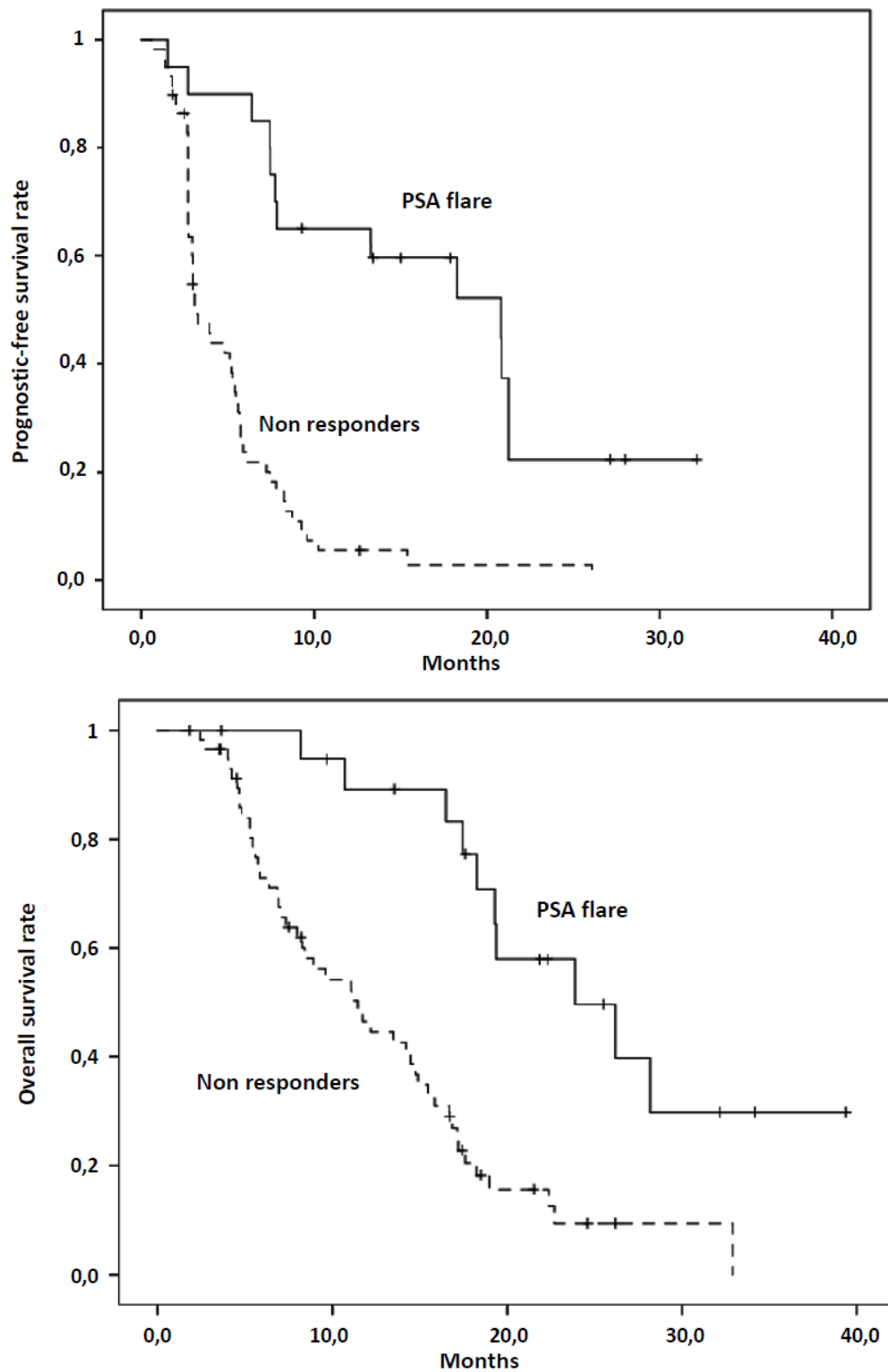


Figure 2. PFS and OS tra pazienti con flare (definizione 3) e quelli con declino immediato del PSA

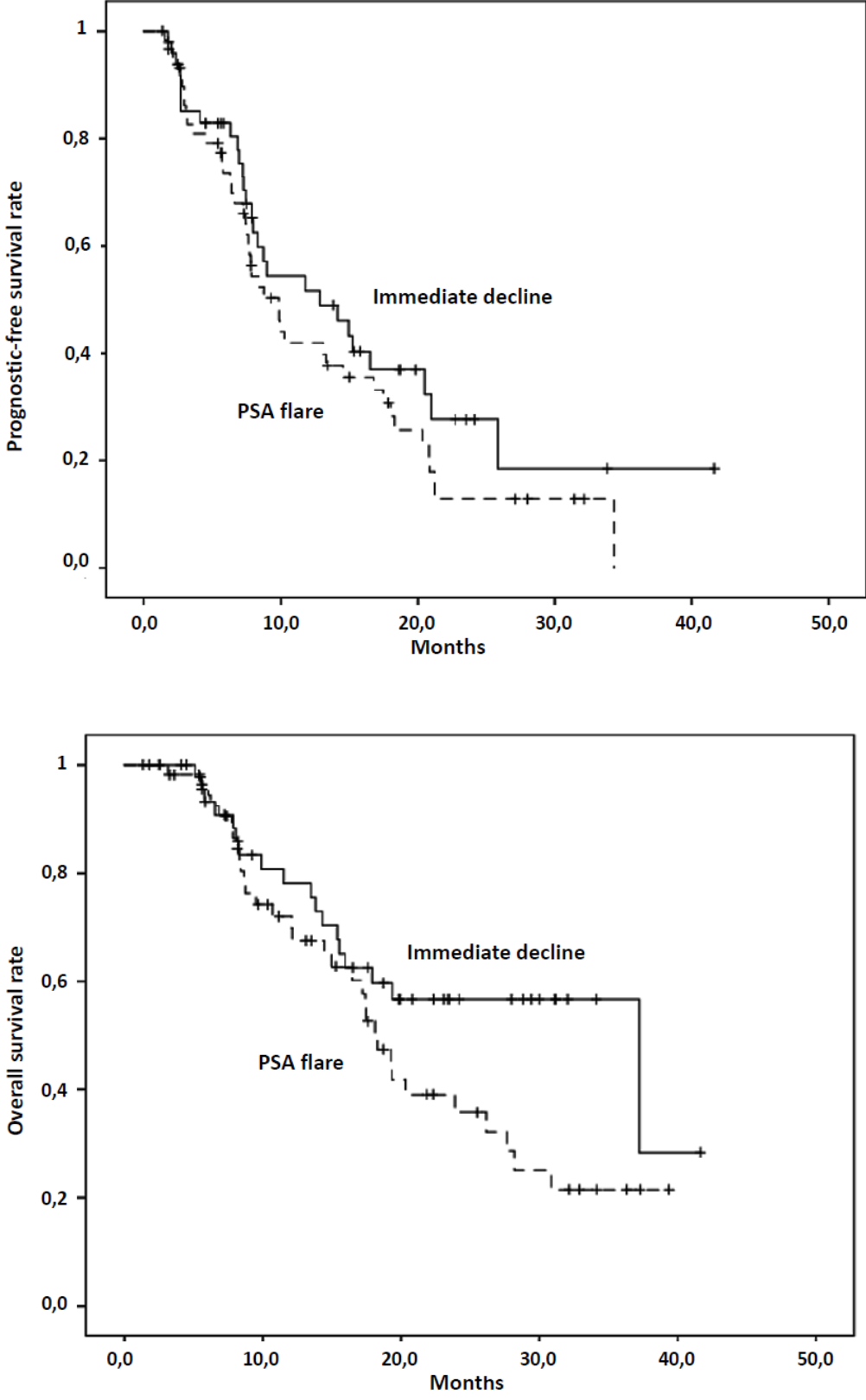


Figure 3. Esempio di flare ^{18}F -NaF PET/CT eseguita prima della terapia (A), dopo il terzo ciclo di $^{223}\text{RaCl}_2$ (B) e dopo il sesto ciclo $^{223}\text{RaCl}_2$ (C). La PET/CT baseline mostra diffusa attività osteoblastica metastatica con TLF_{10} di 3.391; la valutazione intermedia mostra incremento dell'uptake in alcune lesioni scheletriche (sterno, omero di sinistra, rachide lombare e bacino) con un valore di TLF_{10} pari a 5.437; infine la PET/CT dopo il sesto ciclo mostra riduzione dell'attività metabolica con TLF_{10} di 2170, insieme con la riduzione del PSA e della fosfatasi alcalina. Il paziente era ancora vivo dopo 20 mesi dalla terapia con radio $^{223}\text{RaCl}_2$.



PET/MR nelle vasculiti sistemiche

*Federica Padovano, Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare,
Università degli studi di Padova*



La dott.ssa Federica Padovano si è laureata presso l'Università degli Studi di Padova il 20 Luglio 2012, in seguito ha conseguito la specializzazione cum laude in Medicina Nucleare presso la medesima sede il 5 Settembre 2017, con una tesi dal titolo "La PET/RM nello studio delle Vasculiti sistemiche". Durante la sua formazione ha approfondito particolarmente lo studio della patologia epato-biliare e di affezioni reumatologiche come le vasculiti sistemiche.

Attualmente collabora con il reparto di Medicina Nucleare presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona.

Lo scopo del presente studio è valutare l'impatto clinico della PET/MR con ^{18}F FDG in pazienti affetti da vasculite dei grandi vasi (LVV) sia per la diagnosi, sia per le rivalutazioni in corso di trattamento. In particolare, si vuole verificare la possibilità di sfruttare la ridotta esposizione alle radiazioni ionizzanti dovuta all'eliminazione della componente CT dalla PET, per inserire l'indagine nella valutazione continuativa della risposta al trattamento e nel follow-up.

MATERIALI E METODI:

Sono stati studiati con metodica PET/RM i pazienti afferenti all'Ambulatorio "Centro Regionale Studio e Cura Connettiviti e altre Malattie Rare" del reparto di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova nel periodo tra Marzo 2015 e Giugno 2017, con sospetto diagnostico o diagnosi di arterite gigantomucosa (AGC) o arterite di Takayasu (AT) che presentavano indicazione clinica all'esecuzione di una PET con ^{18}F FDG.

Le immagini sono state acquisite dopo un'attesa di 60-90 minuti post iniezione di 3 MBq/Kg di ^{18}F -fluorodesossiglucosio, con un protocollo standardizzato comprendente acquisizioni dal vertice alle ginocchia, con lettini PET di 5 minuti ciascuno e numero di lettini impostato in base all'altezza del paziente.

Contemporaneamente alle immagini PET è stato impiegato un protocollo MR finalizzato alla correzione dell'attenuazione ed alla localizzazione, analogamente a quanto avviene per la PET/CT. Pertanto sono state acquisite immagini RM comprendenti, oltre alla sequenza DIXON per la correzione dell'attenuazione e localizzazione anatomica, sequenze T1 TURBO SPIN ECHO (coronali in respiro trattenuto), sequenze T1 VIBE FAT SAT (transassiale in respiro trattenuto) e T2 TURBO SPIN ECHO (transassiale a respiro libero).

L'analisi qualitativa è stata effettuata mediante il confronto visuale su ricostruzioni coronali tra la captazione vascolare e quella del fegato, preso come riferimento applicando una scala a quattro punti proposta da Meller Jet al. Per ogni paziente è stato preso in considerazione il segmento vascolare più captante.

Inoltre è stato calcolato il SUV-bwmax in corrispondenza di VOIs disegnate per ogni segmento e per le principali diramazioni.

RISULTATI:

Sono stati studiati 53 pazienti (M = 10, F = 43) di età compresa tra 11 e 84 anni, per un totale di 89 indagini PET/RM. I pazienti affetti da AGC erano 25, il gruppo dei pazienti affetti da ATera composto da 13 pazienti. I restanti 15 pazienti comprendevano 3 soggetti affetti da aortite di ndd e 12 casi di sospetta LVV. Il tempo totale intercorso tra la prima e l'ultima indagine PET/RM è compreso tra i 12 ed i 25 mesi.

Nei pazienti alla prima diagnosi la PET/RM ha confermato il sospetto diagnostico in 3/3 AT e in 9/9 AGC. In quest'ultimo gruppo, inoltre, il risultato dell'indagine ha comportato in 4/9 casi anche una variazione del regime terapeutico.

26 pazienti hanno invece eseguito la prima PET/RM nel corso del follow-up clinico. In 7/16 soggetti già in trattamento cronico per AGC e sottoposti a PET/RM, l'indagine è stata determinante confermando la necessità di proseguire la terapia (4/16) o modificandola (3/16).

Anche nei pazienti affetti da AT e già in trattamento, la PET/RM ha indotto una variazione del trattamento in una quota significativa di soggetti (3/10).

Nei restanti 16/26 casi (9 AGC e 7 AT) le decisioni terapeutiche sono state influenzate prioritariamente in base a considerazioni cliniche (riesacerbazione sintomatologica etc.) o di management farmacologico (effetti collaterali, praticità di somministrazione etc.).

22 pazienti sono stati sottoposti ad una ulteriore PET/RM a titolo di follow-up strumentale (5-19 mesi) ed in 13/22 l'indagine è stata decisiva nella conferma/modifica del regime terapeutico.

Tale dato si conferma anche nei 12 pazienti che hanno eseguito una terza indagine di follow-up (10-11 mesi), in 7 dei quali la PET/RM continua ad indirizzare l'iter terapeutico.

DISCUSSIONE:

La PET/MR ha avuto un impatto significativo sulle decisioni cliniche in 26/53 pazienti (49%) sottoposti all'indagine per la prima volta, in 13/22 casi (60%) sottoposti a due indagini successive ed in 7/12 (58%) fra quelli che hanno eseguito 3 indagini seriate.

Lo studio conferma pertanto la praticabilità clinica e l'utilità della PET/MR con ¹⁸FGD nei pazienti affetti da vasculite dei grandi vasi, sia in fase diagnostica, sia durante il monitoraggio della terapia.

In particolare, durante la fase diagnostica la PET/MR ha escluso da sola la presenza di LVV in 11 su 15 pazienti che presentavano sintomi sistemici aspecifici e che poi sono risultati affetti da altra patologia, confermando quindi un elevato valore predittivo negativo.

Complessivamente la PET/MR eseguita in fase diagnostica è risultata determinante nella gestione dei pazienti in 16/27 (60%) dei casi. Nei 26 pazienti con diagnosi già stabilita in precedenza e già in trattamento consolidato (mesi/anni), la PET/MR ha influito sulle decisioni terapeutiche in 10 casi (38%).

Nei pazienti avviati al follow up con PET/MR periodica, l'indagine è stata determinante per la gestione del 58% dei casi, confermando il trattamento in atto oppure avvalorando la decisione di interromperlo/modificarlo.

CONCLUSIONI:

I dati raccolti dimostrano che la PET/MR fornisce informazioni clinicamente rilevanti che hanno modificato l'approccio clinico, in particolare il trattamento, nel 53% dei casi studiati.

Considerando il risparmio di dose ottenuto grazie all'eliminazione della CT dalla PET, la PET/MR risulta attualmente la metodica più indicata per la diagnosi ed il follow up delle LVV.

Infatti una minor esposizione è di particolare interesse in questi pazienti, affetti da una patologia non maligna, particolarmente nel sottogruppo dei pazienti di sesso femminile in età fertile, che presentano una più elevata radiosensibilità, soprattutto nel tessuto mammario.

Infine la metodica potrà migliorare ulteriormente il suo apporto integrando un protocollo che comprenda un'indagine MR diagnostica completa oltre alle sequenze necessarie per la correzione dell'attenuazione e per la localizzazione anatomica.

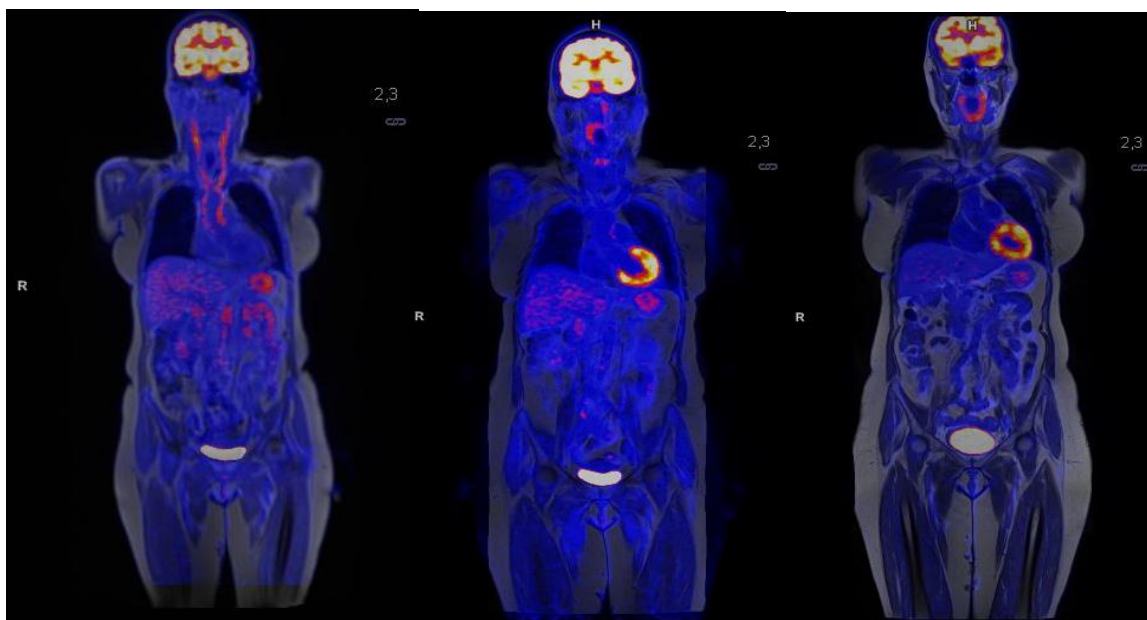


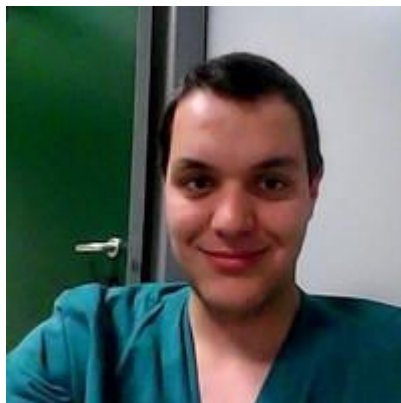
Figura: T. E. F 68 aa. Paziente in valutazione per FUO. Nelle immagini PET/MR si osserva netto ipermetabolismo (Meller 3) in corrispondenza della parete aortica e dei tronchi sovraortici (succlavie e, soprattutto, carotidi). Dopo l'indagine viene posta diagnosi di AGC.

In seguito alla PET/RM era stata impostata terapia steroidea e, al follow up dopo un anno, le immagini mostrano netta riduzione dell'ipermetabolismo precedentemente segnalato, che appare ora lieve.

Al successivo follow up (dopo un anno), dopo che in base al risultato della PET/MR era stata modificata la terapia (introduzione di un farmaco immunosoppressore affianco allo steroide) non si osserva significativo ipermetabolismo delle pareti aortiche e dei distretti precedentemente segnalati.

La PET/TC nello studio del carcinoma della prostata: presente e radiofarmaci innovativi

Salvatore Antonio Pignata, Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare, Università degli studi di Messina



Il carcinoma prostatico è uno dei quattro big killer oncologici dell'uomo (WHO 2012).

Nonostante l'alta incidenza, la sua mortalità risulta relativamente bassa: ciò ha reso il CP la forma di cancro la più diffusa nei maschi (68% dei casi colpisce individui con età ≥ 65 anni).

Il CP si manifesta con sintomatologia sfumata e subdola, entrando in diagnosi differenziale con l'ipertrofia prostatica benigna (IPB).

Una malattia limitata all'interno della ghiandola (stadio $\leq T2c$) ha una buona percentuale di guarigione.

Pertanto è fondamentale un accurato *staging* (estensione extra-capsulare - stadio pT3a -; invasione delle vescicole seminali -stadio pT3b -) per una gestione *tailored* del paziente.

Purtroppo, sebbene si pratichi inizialmente una terapia con fine curativo (chirurgico o RT), si è osservato un'alta percentuale di recidiva biochimica nei pazienti affetti CP ad alto rischio.

Tra gli strumenti diagnostici spendibili la CT e MR non mostrano particolari differenze nella stadiazione della "N". Inoltre mpMRI, grazie alle sue sequenze è particolarmente indicata nella rilevazione della malattia ricorrente locale.

In una tale coorte di malati però la ricerca di segni precoci di recidiva di malattia risulta difficile con il solo utilizzo delle modalità di imaging convenzionale.

La scintigrafia ossea può dare informazioni sulla eventuale presenza e sul carico di malattia scheletrica, ma non su quella d'organo.

La necessità di disporre di un migliore strumento che possa fornire adeguate notizie sulla stratificazione del rischio e che sia indicativa nella gestione delle scelte terapeutiche, trova la sua risposta nell'*imaging* molecolare PET/TC.

Di seguito una disanima sui farmaci in atto più utilizzati e quelli che si stanno affacciando sul panorama clinico/sperimentale.

La ^{18}F -FDG risulta non indicata nello studio dei pazienti con CP – biologicamente poco “avido” di glucosio – a meno che non ci si trovi di fronte a forme “aggressive e indifferenziate”.

Infatti la FDG-PET/TC ha una sensibilità ridotta sia nella determinazione della sede ghiandolare del tumore primitivo (a causa di fattori limitanti insiti nella cinetica del tracciante) sia nella rilevazione di adenopatie addominali.

Degno di menzione è il ^{18}F -Sodio-Fluoruro: esso possiede una cinetica simile ai bifosfonati tecneziati e offre nel contempo una eccellente qualità delle immagini - con risoluzione spaziale e sensibilità di gran lunga superiore all'imaging convenzionale (sensibilità e specificità globale del 96 e 98% vs 75-90 e 74-80%) - e importanti informazioni dal punto di vista quantitativo (cosa molto importante nel *follow-up* dei trattamenti radiometabolici delle MTS ossee).

Nonostante questi vantaggi, la validità dell'imaging ^{18}F -NaF in condizioni di “*superscan*” e “*flare*” terapeutico non si discosta di molto da quella della MN convenzionale.

Per quanto promettente, l'utilizzo nella pratica clinica del ^{18}F -NaF, al momento, rimane alquanto limitato.

La diagnostica PET/TC con colina radiomarcata fa capo ad un imaging correlato alla lipogenesi nei tumori prostatici.

In particolare la PET-colina, introdotta proprio per bypassare la scarsa sensibilità della PET ^{18}F -FDG, è utilizzata in fase stadiazione e di ri-stadiazione pre e post-trattamento in ragione della capacità di evidenziare lesioni locali (anche se con minore accuratezza della RM), metastasi scheletriche, viscerali e linfonodali.

La ^{11}C -Colina viene presentata al panorama mondiale dal gruppo di Hara nel 1998; dopo qualche anno sempre lo stesso gruppo metterà a punto un sistema per marcare la ^{18}F -Fluorocolina, ottenendo una elevata resa in purezza (superando così i problemi intrinseci del ^{11}C).

L'utilizzo della colina radiomarcata in imaging molecolare trova il suo *rationale* nei risultati ottenuti dalla spettroscopia a risonanza magnetica (MRS) in vivo e in vitro, in cui era stato notato un elevato livello di fosfatidil-colina fosfatica nei tessuti neoplastici da cui due diverse constatazioni:

-1) Le cellule tumorali presentano una più veloce capacità di incorporazione di colina per la produzione di fosfatidilcolina, costituente di una membrana cellulare: ciò è dovuto all'elevato rate di duplicazione.

-2) Nella prostata, le cellule non patologiche presentano di norma una discreta capacità di *uptake* della colina. Questa è ancor più spiccata nelle cellule tumorali della prostata.

Purtroppo anche utilizzando la colina, si deve stare attenti a non incorrere nell'inganno del “*pitfall*”, che sta sempre dietro l'angolo (e.g. fratture ossee, traumi pregressi, noduli tiroidei, processi flogistici, cisti sebacee). Recentemente sono stati identificati diversi marcatori per il CP che comprendono proteine superficiali di membrana, glicoproteine, recettori, enzimi e peptidi.

Tra questi *biomarkers*, potenzialmente utili per l'imaging del CP, le ricerche si sono concentrate sul PSMA. L'antigene di membrana specifico della prostata (chiamato così sebbene presente in altri tessuti, neoplastici e non) è altamente espresso nel CP (in oltre il 90% dei casi) e la sua densità è direttamente proporzionale all'aggressività tumorale, alla neoangiogenesi e alla probabilità di insorgenza di resistenza alla castrazione farmacologica.

Sono stati fatti diversi esperimenti di marcatura e resa che hanno avuto come risultato la creazione di un anticorpo diretto verso il PSMA e marcato con il ^{68}Ga .

Il ^{68}Ga -PSMA trova la sua indicazione nello studio dei pazienti con recidiva biochimica della malattia, dopo terapia locale (chirurgica o RT).

Afshar-Oromie e Eiber sono autori di due *paper* da considerarsi delle "*milestone*" su questo tracciante. I due autori dimostrano che il *rate* di localizzazione delle alterazioni è direttamente correlato a vari parametri correlati al PSA (innalzamento dei valori, tempo di raddoppio, velocità di raddoppio) e alla condizione di BAT.

Inoltre questa molecola assume grande importanza in chiave teranostica: diversi studi hanno dimostrato la possibilità di sostituire il ^{68}Ga con il ^{177}Lu (β -emittente) o con il ^{225}Ac (α emittente) e i risultati sono davvero entusiasmanti per il futuro.

Gli studi esaminati appaiono senza dubbio a favore dell'impiego del PSMA, che si presenta come tracciante molto promettente nella pratica clinica, ma gli studi di comparazione tra questo e la colina (attuale standard) sono limitati e la maggior parte deriva da analisi retrospettive.

Altri farmaci, che sono presenti nel panorama clinico, ma che comunque ancora non hanno avuto alta diffusione o sono ancora utilizzati a livello di studio sono il ^{18}F -FACBC (aminoacido sintetico radiomarcato, analogo della L-Leucina), che sfrutta il trasportatore LAT-1 per penetrare all'interno della cellula tumorale, gli analoghi del diidrotestosterone (^{18}F -FDHT), farmaco di nicchia, utile per la valutazione della malattia "*castration resistant*" e i traccianti diretti verso il GRPR (*Bombesin-like*).

Per concludere l'imaging molecolare PET nei pazienti CP rappresenta l'attualità e il futuro: tra tutti i traccianti a disposizione, quelli a base di colina in atto appaiono i più performanti e disponibili sul territorio. Il PSMA dimostra avere un migliore *detection rate* vs colina anche in presenza di bassi valori di PSA, mentre riguardo agli altri traccianti (analoghi del diidrotestosterone, quelli diretti verso GRPR etc) servono diversi *trials* e studi per validare il loro utilizzo nella pratica clinica.

Radio-embolizzazione epatica con microsfere di Y-90 nell'epatocarcinoma in stadio intermedio e localmente avanzato: fattori predittivi di risposta al trattamento.

Valentina Rizzo, Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



Dopo aver conseguito la maturità classica nella sua città natale, Lecce, la dott.ssa Valentina Rizzo si trasferisce a Roma, dove si laurea con lode presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico Universitario “Agostino Gemelli”. Presso il medesimo Policlinico, dal luglio 2012 al luglio 2017 frequenta la Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare, diretta dal prof. Alessandro Giordano, e partecipa a congressi, corsi di aggiornamento e simposi di ambito nazionale e internazionale, sviluppando particolare interesse per il trattamento delle neoplasie primitive e secondarie del fegato oltre che per la neurologia nucleare. Dopo aver conseguito il diploma di Specializzazione con lode, il suo percorso di vita si è colorato...con un fiocco rosa!

La tesi di Specializzazione ha preso in esame un gruppo di pazienti affetti da epatocarcinoma (HCC) intermedio o localmente avanzato sottoposti a radioembolizzazione epatica (RE) con microsfere di resina marcate con Itrio-90 (SIR-Sphere®) presso l'Istituto di Medicina Nucleare dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, al fine di valutare:

1. overall survival
2. presenza di fattori predittivi della risposta al trattamento.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra Febbraio 2013 e Giugno 2016 sono stati effettuati 87 trattamenti di RE, di cui 69 (79%) per HCC intermedio o localmente avanzato. Dopo esclusione di 25 trattamenti (perché effettuati con sfere di vetro, TheraSphere®), sono rimasti a disposizione dello studio 44 trattamenti tutti effettuati con sfere di resina (SIR-Sphere®). Di questi 44, 21 (48%) presentavano uno stadio di malattia localmente avanzato per la presenza di trombosi portale.

Tutti i pazienti sono stati considerati eleggibili per RE dopo valutazione clinico-strumentale basale, comprensiva di TC total body con mezzo di contrasto ed angiografia diagnostica con somministrazione di macroaggregati di albumina umana (^{99m}Tc -MAA) per scintigrafia total body e SPECT/TC dell'addome. Nel post-processing, per ogni paziente è stato calcolato lo shunt epato-polmonare (Lung Shunt Fraction, LSF) e l'attività di Itrio-90 da somministrare utilizzando il calcolatore SMAC fornito dalla ditta produttrice.

Per valutare la risposta al trattamento, dopo circa 3 mesi i pazienti sono stati sottoposti a TC con mezzo di contrasto e sono stati applicati i criteri mRECIST, che tengono conto sia delle dimensioni che della presa di contrasto dei noduli e dell'eventuale trombo neoplastico.

Abbiamo condotto un'analisi di sopravvivenza confrontando i pazienti senza trombosi portale e quelli con trombosi portale e un'analisi univariata e multivariata per individuare eventuali fattori predittivi utilizzando il Cox regression model. In particolare, abbiamo inserito le seguenti variabili: l'età e la % di shunt epato-polmonare; il MELD e il MELDNa (punteggi che esprimono la gravità clinica della patologia), il rapporto Neutrofili/Linfociti (NLR) e Piastrine/Linfociti (PLR) per quanto riguarda la compromissione ematologica, nonché l'eventuale embolizzazione di vasi non target durante l'angiografia diagnostica.

RISULTATI

Nella nostra popolazione globalmente considerata, la RE ha consentito un buon controllo locale di malattia; 34 pazienti hanno presentato una malattia stabile o una risposta parziale o completa. Dei 21 pazienti con trombosi portale, 18 hanno avuto risposta al trattamento.

Prendendo in esame l'invasione vascolare, 17 su 21 pazienti hanno mostrato riduzione o stabilità del trombo neoplastico, con efficace controllo della diffusione extra-epatica di malattia.

L'analisi di sopravvivenza (Figura 1) ha mostrato una overall survival mediana pari a 19.4 mesi per l'intera popolazione, con 21.4 mesi di sopravvivenza per i pazienti senza trombosi portale (in nero) e 18.5 nei pazienti con trombosi portale (in rosso). Non è stata osservata una differenza significativa tra i due sottogruppi ($p=0.52$).

Un valore di LSF $>12\%$ e MELDNa elevato sono risultati essere i migliori fattori predittivi di risposta al trattamento.

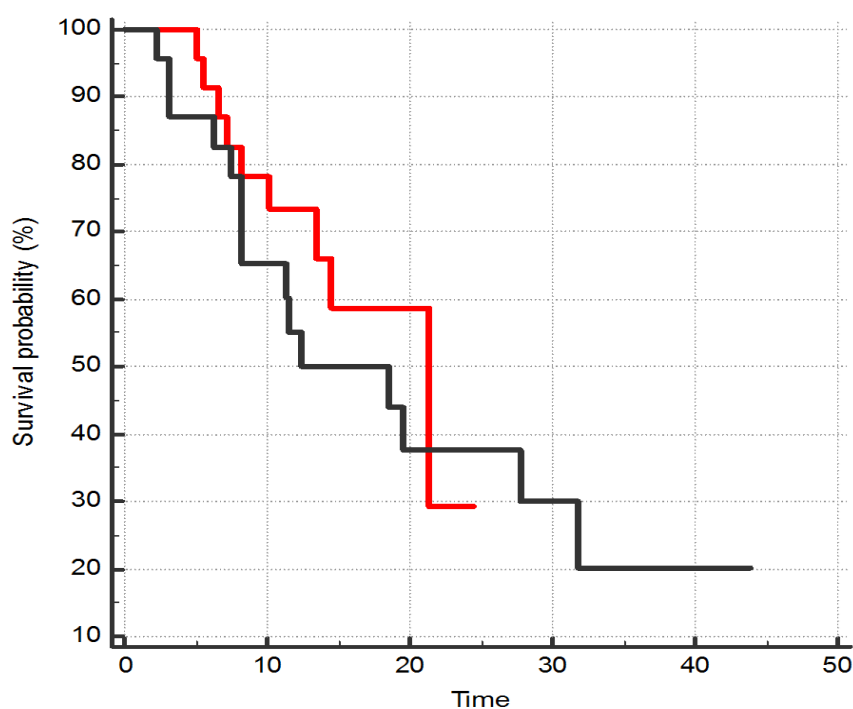


Figura 1.

Analisi di sopravvivenza per pazienti senza trombosi portale (in nero) e con trombosi portale (in rosso).

Covariate	p	Exp(b)	95% C.I. of Exp(b)
Age	0.8579	1.0049	0.9530 - 1.0595
LSF > 12%	0.0064	4.1935	1.4967 - 11.7493
MELD	0.1615	0.7087	0.4376 - 1.1476
MELDNa	0.0292	1.4869	1.0409 - 2.1241
NLR	0.5035	0.8762	0.5949 - 1.2905
PLR	0.5336	1.0030	0.9936 - 1.0125
prior embolization	0.2560	0.5723	0.2184-1.4994

Figura 2.

Analisi univariata e multivariata dei fattori predittivi della risposta al trattamento.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio mostrano come la RE con microsferi di Itrio-90 sia un trattamento efficace sia negli HCC senza trombosi portale che in quelli con trombosi neoplastica. Lo studio ha mostrato elevati valori di sopravvivenza globale in accordo con i dati di letteratura. Lo shunt epato-polmonare e il MELDNa sono risultati essere i migliori fattori predittivi di risposta al trattamento, sebbene siano necessari ulteriori studi per approfondire il loro impatto sulla sopravvivenza libera da malattia.

Messaggi dal XXVI Corso AIMN.

Teranostica: dalla Medicina Nucleare alla Medicina Nucleare

**XXVI CORSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO IN
MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE**
Teranostica: dalla Medicina Nucleare alla Medicina Nucleare
Bergamo, 24-26 maggio 2018



Nelle pagine successive sono presentati *long abstract* della maggioranza delle letture magistrali e delle relazioni presentate al XXVI Corso AIMN di Bergamo.

La redazione ringrazia tutti i relatori che hanno fornito il loro contributo che permette di comprendere lo stato dell'arte clinico della Teranostica con un punto di visione, quello dei ricercatori e dei clinici italiani, che è di prima linea in questo campo centrale di sviluppo della medicina molecolare e dell'AIMN.

Scopo del comitato scientifico nell'organizzare il programma è stato non tanto quello di analizzare l'anima più scientifica ed innovativa della teranostica, che individua nella ricerca preclinica i punti di maggiore avanzamento nel territorio degli *omics*, quanto quello di fornire strumenti critici operativi.

Il corso ha quindi voluto fornire strumenti sia per capire quello che è attualmente disponibile che per analizzare quello che potrebbe o meno diventare parte dello scenario diagnostico e terapeutico del prossimo futuro, avendo già avuto applicazioni preliminari nell'uomo.

La completezza e la chiarezza dei *take home messages* sono parzialmente debilitate dall'assenza del report scritto di alcuni contributi.

Mancano in particolare i resoconti di interventi relativi allo Iodio-124, ai percorsi diagnostici e terapeutici nei NET, ad esclusione dell'analisi del ruolo dei DOTA-peptidi marcati con Gallio-68, della teranostica del carcinoma prostatico e delle metastasi scheletriche, del focus sui ligandi del PSMA. Mancano anche le relazioni su traccianti tau e di neuro-infiammazione e quelle su scompenso cardiaco e imaging con MIBG.

Tra i molti che hanno dato il loro apporto, vorrei ringraziare in particolare il Prof. Emanuele Neri, dell'Università di Pisa, che si è assunto il difficile onere di presentare una lettura magistrale su Teranostica e Radiologia, inviando un contributo difficile da trovare con tale chiarezza didattica e livello di aggiornamento su una rivista italiana.

Abbiamo deciso di pubblicare tutte le relazioni pervenute sia per ringraziare gli autori che perché riteniamo che il quadro che si può ricavare dalla loro lettura è comunque utile alla definizione di un'idea di quanto di nuovo è presente in questo contesto.

La nostra speranza è che vengano attivati nel lettore strumenti di conoscenza critica che vanno comunque ulteriormente approfonditi attraverso il monitoraggio attento e puntuale di quanto viene pubblicato sulle riviste scientifiche.

La Redazione

Teranostica e Medicina Nucleare

*Sergio Baldari, Medicina Nucleare, AOU Policlinico Universitario "G.Martino"
Università degli Studi di Messina*



Il concetto rivoluzionario di Teranostica, formulato all'inizio degli anni 2000, fa riferimento alla possibilità di combinare l'imaging diagnostico e la terapia.

In maniera più esaustiva, un'agente diagnostico prevede un approccio teranostico quando è capace di localizzare una condizione patologica, di caratterizzarla sotto il profilo biologico/molecolare, essendo poi anche surrogato di un agente terapeutico potenziale, che abbia le stesse caratteristiche chimiche, offrendo pertanto anche informazioni sulla sua biodistribuzione.

Dovrà altresì essere in grado di dare contezza dell'attività ottimale da somministrare, fornendo in tal senso il massimo beneficio di cura con minimi danni sistemici, migliorando la qualità di vita del paziente oncologico (Medicina di Precisione) e dando, infine, informazioni sulla risposta al trattamento.

I radiofarmaci "teranostici" rappresentano un modello estremamente interessante e praticabile in Medicina Nucleare in ragione della possibilità di veicolare con la medesima molecola il segnale diagnostico e l'emissione particellare terapeutica.

Pur rappresentando un concetto del tutto recente e innovativo, la Medicina Nucleare possiede dalle sue origini quest'approccio, ove si considerino le caratteristiche fisiche dello Iodio 131 e il suo ruolo nella diagnostica e nella terapia del carcinoma differenziato della tiroide.

I limiti diagnostici propri dello Iodio 131, legati essenzialmente alla non ideale emissione gamma, possono essere in qualche modo superati, utilizzando tecnologie SPET-CT di ultima generazione (caratterizzate da maggior efficienza e risoluzione) o ricorrendo all'impiego dello Iodio 124 in PET-CT. Quest'ultimo approccio offre, tra l'altro, possibilità dosimetriche finalizzate alla personalizzazione delle attività da somministrare al paziente (secondo il principio ALARA), ricorrendo ad una dosimetria pre-terapeutica.

Molteplici sono i campi in cui la Teranostica di Medicina Nucleare si va affermando, ma un ruolo del tutto consolidato ed integrato nel percorso clinico del paziente, è identificabile nella diagnosi e terapia dei tumori neuroendocrini.

In tale ambito, com'è noto, la marcatura dei peptidi analoghi della somatostatina, iniziata con l'Indio 111, radionuclide teranostico in quanto caratterizzato da emissione di radiazioni gamma e di elettroni di Auger, vede il modello più attuale nel binomio Gallio/Lutezio e nell'approccio "Dual PET" ^{68}Ga -peptide/ ^{18}F FDG.

Quest'ultimo rappresenta un approccio diagnostico capace di fornire informazioni sull'outcome, di definire in maniera molto accurata il percorso terapeutico, identificando i pazienti più idonei al trattamento radiorecettoriale o viceversa coloro i quali devono essere indirizzati verso altre modalità di cura, e ancora la possibilità di sinergie di trattamento.

In chiave molecolare, particolarmente interessanti appaiono i peptidi antagonisti dei recettori della somatostatina, quali il BASS e il JR11, marcabili e potenzialmente utilizzabili in diagnostica e in terapia radiorecettoriale, e dotati di maggiore affinità per i recettori rispetto ai peptidi agonisti finora utilizzati.

$^{123/131}\text{I}$ -MIBG e l'uso della stessa molecola marcata con ^{124}I , che offre rilevanti guadagni in termini di accuratezza diagnostica, rappresentano un potenziale teranostico particolarmente utile nei feocromicitomi, paragangliomi e neuroblastomi, anche con possibilità di approccio dosimetrico.

Del tutto innovativi appaiono i radiofarmaci alpha emittenti che offrono un modello teranostico in moltissimi casi.

Di largo impiego, il ^{223}Ra -dicloruro, che per caratteristiche fisiche non offre possibilità di imaging accurato, ma che trova nella scintigrafia scheletrica e nella PET con ^{18}F -fluoruro il supporto diagnostico necessario per la identificazione dei pazienti mCRPC candidabili alla terapia radiometabolica e per la valutazione della risposta al trattamento.

Importanza crescente assume, sempre nel carcinoma prostatico, il PSMA, target antigenico iperespresso dalle cellule tumorali di tale condizione patologica.

Vari ligandi di tale antigene di membrana possono essere radiomarcati con Gallio 68, Lutezio 177 e, del tutto recentemente, con Actinio 225.

Quest'ultimo radionuclide alpha emittente, utilizzabile in approccio singolo o in associazione con il Lutezio, sfruttando in tal senso la doppia emissione particellare ("Tandem Therapy"), potrebbe risultare ancora più efficace come emerge dai primi casi trattati.

Va segnalata ancora la possibilità di marcatura di PSMA con Rame 64 e Rame 67, rispettivamente per uso diagnostico e terapeutico.

Trovano particolare risalto nella letteratura più recente, i radioisotopi "gemelli" dello Scandio e del Terbio, i quali presentano caratteristiche fisiche estremamente interessanti per emivita e spettro di decadimento (Fig.1), e nei test preclinici mostrano la capacità di marcare peptidi, ligandi del PSMA, frazioni anticorpali, recettori per i folati, con possibilità anche di stime dosimetriche.

Moltissime aspettative vengono riposte sull'utilizzo di radiofarmaci capaci di legarsi a target espressivi dei numerosi check point propri della cellula tumorale e del microambiente che si associa ad essa, quali cellule dendritiche, linfociti T e macrofagi.

Ulteriore cenno meritano le esperienze legate alla marcatura di anticorpi monoclonali che riconoscono l'EGFR, come il Nimotuzumab, marcabile con Lutezio-DOTA, con potenziali indicazioni nei carcinomi squamosi del distretto testa-collo, negli astrocitomi e nei gliomi ad alto grado; o ancora il BA52, benzamide legante la melanina iperespressa nei melanomi metastatici, marcabile con $^{131/123}\text{I}$ o ^{18}F , e il Pembrolizumab, marcabile con ^{64}Cu per immuno-PET nell'identificazione dell'espressione del PD1 propria, ad esempio, dei tumori polmonari.

Degni di nota sono i radiofarmaci coniugati con il Torio 227, per i quali sono in corso sperimentazioni (la maggior parte delle quali in fase pre-clinica), per diagnosi e terapia dei LNH e dei tumori della mammella, stomaco, polmoni e prostata.

Un ulteriore e complesso approccio è infine quello legato all'impiego di molecole multifunzionali composte da nanoparticelle ferrose superparamagnetiche coniugate con anticorpo – esempio il Trastuzumab - e marcate con Indio 111, in grado di fornire imaging SPECT e MR e, grazie all'emissione di elettroni di Auger, con potenziale ruolo terapeutico, in sinergia con la componente immunoterapica.

Del tutto rilevante appare ancora il ruolo teranostico degli anticorpi radiomarcanti nei LNH e delle microsfele nella radioembolizzazione dei processi eteroplasici del fegato.

Alla luce di quanto detto risulta evidente il ruolo crescente della Medicina Nucleare Teranostica nella patologia oncologica, attraverso la diagnosi e la caratterizzazione biologica, nella scelta di cura, nella guida verso l'ottimizzazione delle sequenze di cura e delle possibili associazioni sempre più orientate alla personalizzazione e alla medicina di precisione.

Fig. 1

Theranostics: The Future						
Br. J. Radiol. 2016 Apr 16;20160074. doi: 10.1259/bjr.20160074. [Epub ahead of print] Scandium and terbium radionuclides for radiotheranostics: current state of development towards clinical application. Müller C¹, Domarovich KA¹, Umbricht CA¹, van der Meulen NP^{1,2}. © Author information						
Isotope	Half-life	β^+ E _{max} [keV] (I)	α and γ with I>10% E [keV] (I)	β^- E _{max} [keV] (I)	Conv. & Auger electrons (>1 keV) E _{max} [keV] (I)	α E [keV] (I)
^{43}Sc	3.9 h	476 (88%)	372 (23%)	-	-	-
^{44}Sc	4.0 h	632 (94%)	1157 (100%)	-	-	-
^{47}Sc	3.35 d	-	159 (68%)	162 (100%)	-	-
^{140}Tb	4.1 h	730 (7%)	42-50 (69%), 165 (26%), 352 (29%), etc.	-	32 (85%)	3967 (17%)
^{152}Tb	17.5 h	1140 (20%)	42-50 (65%), 344 (64%)	-	36 (69%)	-
^{159}Tb	5.32 d	-	42-50 (108%), 87 (32%), 105 (25%)	-	19 (204%)	-
^{161}Tb	6.89 d	-	45-53 (39%), 75 (10%)	154 (100%)	19 (227%)	-

Teranostica e Radiologia

Prof. Emanuele Neri, Radiologia Diagnostica e Interventistica, Dipartimento di Ricerca Translazionale; Università di Pisa emanuele.neri@med.unipi.it



Non esiste ancora oggi di fatto una teranostica clinica radiologica, ma semmai in radiologia il trattamento terapeutico si avvicina alle tecniche di chirurgia mini invasiva, come è appunto il caso della radiologia interventistica.

Facendo riferimento ad un recente articolo pubblicato su *Radiology* da Jadvar H et al (1), si definisce la teranostica quella disciplina che include una componente di imaging, che vede la lesione, seguita dalla somministrazione della terapia cioè l'agente che tratta la stessa lesione. Con il termine di radio-teranostica viene fatto riferimento specifico all'utilizzo di radionuclidi. Si esclude quindi a priori che la radio-teranostica sia una disciplina che comprende la radiologia. A dire il vero l'articolo si riferisce alla teranostica clinica e non considera una teranostica preclinica, come l'imaging pre-clinico.

L'obiettivo della teranostica moderna è quello di portarsi oltre i limiti della diagnostica e della terapia, visualizzando in modo sempre più preciso il target terapeutico, trattando in modo specifico e personalizzato quel target, ed effettuando poi un costante monitoraggio della risposta al trattamento. In tutto questo è estremamente importante identificare i pazienti che rispondono o non rispondono alla terapia. I modelli di *responder* e *non responder* sono ben conosciuti in molti tipi tumorali, colon-retto, mammella, polmone, prostata, etc..... Tutto questo nell'ambito di una teranostica di precisione.

Siamo infatti nell'era della medicina di precisione e la teranostica ne fa ampiamente parte. Siamo nell'era in cui è stato sequenziato il genoma umano, abbiamo un impressionante avanzamento tecnologico nel campo dell'analisi biomedica e della bioinformatica, siamo nell'era dei big data, cioè possiamo utilizzare un'enorme quantità di informazioni per stratificare pazienti in base alla sensibilità individuale alle cure e la predisposizione allo sviluppo di patologie. Possiamo quindi essere più precisi nella terapia e nel prevedere il rischio biologico di sviluppo di malattie neoplastiche, neurodegenerative, metaboliche, eccetera

Parlare di teranostica in radiologia significa affrontare una disciplina che è ancora tutta a divenire, laddove si scopre che la tecnologia principale che ne è alla base, e che ne potrà essere alla base, è la nanotecnologia. Il

Presidente Obama nel 2015, nel suo discorso alla nazione, dichiarò che uno dei principali campi di ricerca medica sarebbe stato la nanotecnologia, tanto da lanciare la National Nanotechnology Initiative di cui si possono trovare maggiori dettagli sul sito governativo nano.gov.

La teranostica è una disciplina giovane come si può notare dal numero di pubblicazioni sull'argomento che sono state in costante crescita negli ultimi 10 anni (fig.1).

La teranostica in radiologia deve necessariamente riferirsi alle tre classiche fonti energetiche di metodiche come la risonanza magnetica, laddove possono essere sfruttati gli effetti superparamagnetici di vari elementi, tra cui il ferro e il manganese, legati a dei nanovettori, i raggi X della radiografia o della tomografia computerizzata che interagiscono con particelle di oro legate a nanoparticelle, ed infine le microcapsule di polimeri che interagiscono con le onde meccaniche ultrasonore dell'ecografia.

Le nanoparticelle, utilizzate come veicolo dell'agente di contrasto e dell'agente terapeutico hanno un diametro inferiore ai 100 nm, e sono costituite da materiali che devono essere necessariamente biodegradabili, come polimeri naturali e sintetici, lipidi, o metalli. Le nanoparticelle sono captate dalle cellule più efficientemente delle grandi molecole e pertanto possono essere utilizzate come trasportatori molto efficaci degli agenti terapeutici. Obiettivo del nanovettore è condurre l'agente terapeutico in modo selettivo verso la cellula target, dove viene rilasciato.

I potenziali meccanismi di azione della teranostica in radiodiagnostica sono molteplici; l'ipertermia, la terapia genica, l'uso di anticorpi monoclonali, la sensibilizzazione alla radioterapia, il rilascio controllato del farmaco, rappresentano alcune modalità attraverso cui potrebbe essere compiuto l'atto terapeutico. L'ambito clinico prevedibile di applicazione principale è quello oncologico, dove sono stati pubblicati vari studi sperimentali su neoplasie polmonari, della mammella, melanomi, neoplasie gastriche ed epatocarcinomi. Vi sono poi applicazioni interessanti anche nel campo delle patologie neuro infiammatorie come l'Alzheimer e la sclerosi multipla.

Gli agenti utilizzati in teranostica radiologica sono costituiti da nanoparticelle di sintesi, quindi inorganiche, o particelle organiche, che vengono combinate con farmaci o che esercitano esse stesse un effetto di tipo termico sui tessuti neoplastici se sottoposte all'effetto di radiazioni. Ci sono già alcuni farmaci, o nanofarmaci, in corso di studio in trials clinici, come la doxorubicina, il Paclitaxel e l'Abraxane che utilizzando come carrier liposomi, polietilenglicole o albumina.

In risonanza magnetica il mezzo di contrasto più utilizzato nella teranostica pre-clinica è l'ossido di ferro. Nello studio di Wang K et al (2) l'ossido di ferro viene combinato con nanoparticelle di RNA di sintesi, definito anche RNA di interferenza che va a modificare il DNA della cellula neoplastica, interferendo sul suo meccanismo di replicazione. In questo studio si è dimostrato che la combinazione tra l'ossido di ferro, come mezzo di contrasto, e le particelle di RNA di sintesi induce un blocco genico distruggendo cellule di epatocarcinoma.

Esperimenti simili sono stati fatti anche con il manganese, che presenta proprietà simili a quelle dell'ossido di ferro. Combinando le proprietà superparamagnetiche dell'ossido di ferro con gli effetti dell'RNA sintetico, questo metodo si sta rivelando uno dei metodi più efficaci nella terapia genica (3).

Un metallo che può essere utilizzato come agente di contrasto è rappresentato dall'oro. In questo caso però la fonte di radiazione radiologica è rappresentata dai raggi X. Riproducendo quindi la classica interazione dell'effetto fotoelettrico che è all'origine della formazione dell'immagine. Nello studio di Huang P et al (4) l'oro viene combinato con nanovettori di silicio per il trattamento fototermico di neoplasie gastriche indotte nel sottocute; l'oro subisce l'effetto fototermico surriscaldandosi per vibrazione.

In questa breve trattazione sono stati portati solo alcuni esempi delle potenzialità della teranostica in radiologia; una disciplina ancora in fase pre-clinica che troverà sicuramente un ruolo nella medicina di precisione. Come sempre si deve concludere in questi casi, la frase corretta è "*ulteriori studi sono necessari*".

Riferimenti bibliografici

1. Jadvar H, Chen X, Cai W, Mahmood U. Radiotheranostics in Cancer Diagnosis and Management. *Radiology*. 2018 Feb;286(2):388-400.
2. Wang K, Kievit FM, Sham JG, Jeon M, Stephen ZR, Bakthavatsalam A, Park JO, Zhang M. Iron-Oxide-Based Nanovector for Tumor Targeted siRNA Delivery in an Orthotopic Hepatocellular Carcinoma Xenograft Mouse Model. *Small*. 2016 Jan 27;12(4):477-87.
3. Bae KH, Lee K, Kim C, Park TG. Surface functionalized hollow manganese oxide nanoparticles for cancer targeted siRNA delivery and magnetic resonance imaging. *Biomaterials*. 2011 Jan;32(1):176-84.
4. Huang P, Bao L, Zhang C, Lin J, Luo T, Yang D, He M, Li Z, Gao G, Gao B, Fu S, Cui D. Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy. *Biomaterials*. 2011 Dec;32(36):9796-809.

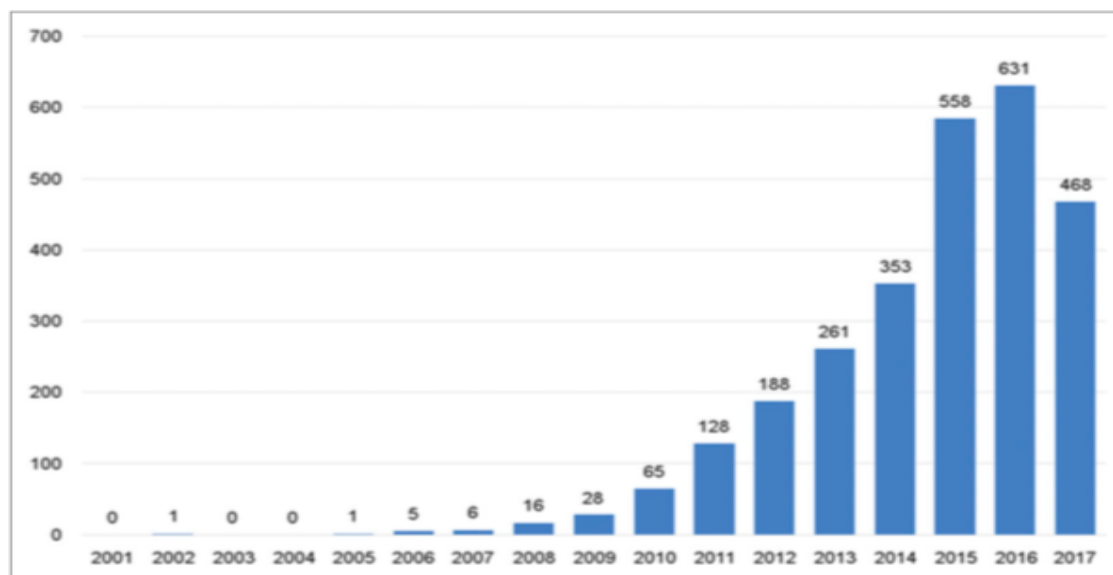


FIGURE 1. PubMed-derived number of publications including the term *theranostic* or *theragnostic* during each year from 2001 to 2017 (search performed July 16, 2017).

FDG PET e terapia personalizzata

*Laura Evangelista, SSD Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare
Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova*



L' FDG ad oggi resta la metodica di imaging PET/CT maggiormente impiegata in campo oncologico, neurologico e cardiologico. La definizione di terapia personalizzata è ampiamente discussa, in particolare in ambito oncologico, grazie al recente inserimento di terapie target e di immunoterapia per la cura di alcune neoplasie solide, che hanno consentito la scelta "ad hoc" per il trattamento del singolo. La FDG PET/CT rappresenta una metodica in grado di favorire il corretto management del paziente candidato a trattamento target e a valutarne la risposta. Da un sondaggio eseguito su circa 50 colleghi medici nucleari di varie regioni italiane, è emerso che la definizione di "FDG PET e terapia personalizzata" ricopre diversi campi che vanno dalla eterogeneità del tumore, alla estensione di malattia, alla valutazione della risposta, alla pianificazione della radioterapia, fino alla prognosi. Sebbene la FDG PET non è target specifica, la sua utilità in corso di trattamento e per la definizione prognostica è stata validata da evidenze scientifiche di alcune neoplasie solide (cancro del polmone, carcinoma della mammella, linfoma, ed altro). Nonostante ciò, l'impiego della PET/CT con FDG nella pratica clinica resta ancora non completamente standardizzato, in particolare nella valutazione della risposta, e trova spazio in poche linee guida, sebbene l'elevato costo dei farmaci target e la loro non corretta indicazioni potrebbe avere importanti ripercussioni sull'aspetto economico della sanità italiana. Sicuramente l'inclusione del medico nucleare nei team multidisciplinari rappresenta una strategia utile all'impiego ottimale della FDG PET/CT nella personalizzazione del trattamento/management del paziente. Nella presente relazione verranno affrontati i temi sopra riportati, ponendo una maggiore attenzione alla definizione di terapia e diagnosi personalizzata, alle evidenze scientifiche in nostro possesso e al problema della standardizzazione della risposta alla terapia con la FDG PET/CT.

Generatori di Gallio-68 e sintesi dei traccianti

Fabrizio Scopelliti, Medicina Nucleare-PET, A.O. Cannizzaro, Catania



Il Ga-68 è un isotopo emettitore di positroni che nell'ultimo ventennio ha vissuto e sta vivendo una rinascita notevole nel campo della Medicina Nucleare grazie alla sua versatilità di impiego nella marcatura di numerose molecole, in particolar modo peptidi. Già dagli anni '60 sono note metodiche di produzione tramite generatore portatile, sfruttando il decadimento del nuclide padre, il Germanio-68 (Ge-68), a Gallio-68 (Ga-68), anche se le metodiche impiegate erano piuttosto complicate. Lo sviluppo di altri traccianti, in particolar modo quelli marcati con Tc-99m e F-18, ha portato ad un rallentamento nell'impiego di molecole marcate con tale isotopo, ma già dagli anni '90 era chiaro come la chimica semplice e la possibilità di impiegare, in prospettiva, kit per la marcatura avrebbero reso questa molecola di futuro e diffuso impiego, a dispetto di una emivita relativamente breve (68 minuti)

Alla fine del secolo scorso vengono quindi sviluppati generatori portatili, più semplici e maneggevoli, che consentono la eluizione del Ga-68 con facilità per mezzo di soluzioni Acido Cloridrico, fornendo l'isotopo in una forma chimica ottimale per la successiva marcatura (ione Gallio III). Vengono dunque prodotti i primi peptidi marcati con Ga-68 (DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE), per lo studio dei recettori per la Somatostatina, che hanno posto le basi per lo sviluppo dei numerosi traccianti impiegati oggi già in fase clinica o preclinica.

Dal punto di vista chimico il Gallio è un metallo, che mostra un comportamento analogo al ferro quando somministrato al paziente. A livello ematico, infatti, lo ione Gallio si lega alla transferrina presente nel sangue per oltre il 90%. Lo ione è in grado di formare legami (complessi di coordinazione) con gruppi basici quali gruppi amminici, carbossilici, fosfonici, etc.

La formazione di legami analoghi a quello con la transferrina, in cui lo ione Gallio viene “circondato” dai gruppi basici, è alla base delle sintesi di radiofarmaci, dove molecole in grado di avvolgere il Gallio (agenti chelanti) sono collegati, spesso tramite agenti spaziatori (detti “linker”), ai peptidi di interesse.

La produzione tramite generatore mostra vantaggi in termini economici in quanto non necessita dell'utilizzo del ciclotrone, né di particolari requisiti strutturali e permessi autorizzativi. Tale vantaggio è controbilanciato da una alta energia del positrone emesso dal Ga-68 (E_{max} 1.9MeV, che influisce negativamente sulla risoluzione delle immagini) e dalle modeste quantità presenti nel generatore (50mCi di Ge-68, da cui si eluiscono 35-40mCi di Ga-68). Altri vantaggi degni di considerazione sono la assenza di emissione gamma ad alta energia, che comporta una minore radioesposizione del paziente, e soprattutto la chimica semplice, che ne rende l'impiego relativamente facile.

Perché la sintesi del complesso avvenga è necessario che alcuni parametri siano rigidamente rispettati. uno dei parametri critici è rappresentato dal pH, che influenza la solubilità dello ione e la capacità di legame degli agenti chelanti: un pH troppo basico può portare alla formazione di prodotti insolubili quale il colloide gallio idrossido; viceversa, un pH troppo acido inciderebbe negativamente sulle capacità di legame degli agenti chelanti, in quanto la protonazione di gruppi amminici e carbossilici impedirebbe loro il legame con il Gallio. Oltre allo stretto intervallo di pH, un altro fattore che influisce sulla formazione del complesso fra Gallio e Agente Chelante è la presenza concomitante di altri cationi metallici, che possono competere con esso.

Alcuni metalli provengono dalla colonna del generatore, e non possono essere eliminati completamente, come ad esempio lo ione Zn(II), prodotto dal decadimento del Ga-68. Tale isotopo è stabile e pertanto la sua quantità nel tempo tende ad aumentare esponenzialmente man mano che il Ga-68 decade. Di conseguenza esso si accumula nella colonna del generatore ed in breve tempo la sua quantità supera notevolmente quella del Gallio presente nell'eluato. Per questa ragione è necessario eluire il generatore almeno il giorno prima dell'impiego, al fine di ridurre la presenza di tale contaminante.

Altri contaminanti metallici possono provenire da altre componenti della colonna, o dai reagenti impiegati, o possono essere introdotti dall'operatore durante le fasi di manipolazione. Per evitare che la loro presenza influisca negativamente sulla sintesi del radiofarmaco può essere necessario rimuoverli (pre-purificazione dell'eluato) e/o utilizzare degli agenti chelanti con elevata selettività per il Gallio.

Esistono svariati tipi di chelanti: quelli aciclici, che presentano una maggiore facilità di binding, quelli macrociclici, che sono dotati di una maggiore stabilità in vivo e quelli ibridi, di ultima generazione. Ciascun chelante presenta una affinità e una stabilità di legame diversa per i diversi metalli, pertanto la scelta del chelante ottimale deve essere fatta valutando esattamente quale elemento si sta impiegando. Questo concetto riveste notevole importanza quando si intende “cambiare” isotopo per fini teranostici.

Oggi sul mercato esistono diversi generatori che presentano leggere differenze quali il tipo di matrice impiegata per legare il nuclide padre (organica o inorganica), il volume di acido cloridrico necessario per eluire il gallio e la sua concentrazione. Queste caratteristiche possono riflettersi sulla qualità dell'eluato, che

può quindi differire per la presenza di diverse concentrazioni del Ga-68, dell'acido e dei metalli. Tutti questi parametri hanno ricadute sulla marcatura del radiofarmaco, in quanto il volume e la concentrazione dell'acido impiegato per l'eluizione influenzano il valore pH (parametro critico per la riuscita della sintesi); inoltre grandi volumi di soluzione richiedono tempi elevati per riscaldare/raffreddare la soluzione ove questo fosse necessario, e richiedono maggiori quantità di precursore affinché la reazione avvenga (con relativo aumento dei costi). La maggiore concentrazione di metalli infine influenza la competizione con il Gallio per la complessazione con gli agenti chelanti.

Una volta prodotto il nuclide dal generatore, è necessario introdurlo nella molecola di interesse, effettuando quindi la sintesi di radiofarmaco. Tale sintesi può essere effettuata manualmente, non senza rischi. In questo caso infatti è facile incorrere in un elevato numero di errori, connessi alla difficile riproducibilità del processo di produzione causata dalla esecuzione manuale; inoltre si aumenta l'esposizione del personale a un rateo di dose elevato.

L'impiego di moduli di sintesi semiautomatici permette di ovviare ad entrambi gli inconvenienti sopra descritti, facendo gestire i vari step di sintesi ad un computer che si occuperà di prelevare i reagenti sempre nelle quantità e nelle modalità corrette, e di far avvenire le reazioni con precisione e riproducibilità elevati. Questo vantaggio è bilanciato dal costo che tale strumentazione comporta, sia che si propenda per un più economico modulo "a tubi e valvole" (un sistema riutilizzabile più volte a seguito di una adeguata pulizia tra una sintesi e un'altra), sia che si impieghino moduli con cassette monouso (sistema più costoso ma che richiede meno manutenzione ed evita che una non adeguata pulizia porti al fallimento della sintesi).

Di recente sono stati immessi in commercio dei kit liofilizzati per la marcatura di radiofarmaci con Ga-68. Tali prodotti semplificano notevolmente le operazioni di sintesi (non è richiesto alcun modulo di sintesi, con annessi costi legati all'acquisto della apparecchiatura e del materiale consumabile) e di controllo qualità (richiedendo strumentazione meno costosa e processi più semplici). Anche tali kit sono tuttavia relativamente costosi e, ad oggi, l'autorizzazione per l'unico kit con AIC è per l'impiego del farmaco per un singolo paziente (flacone monodose). A fronte di questi vantaggi, occorre precisare che anche con l'impiego dei kit è necessario prestare molta attenzione alle fasi di preparazione in quanto la corretta riuscita della sintesi richiede che gli stessi parametri critici descritti in precedenza (pH, ridotta presenza di metalli, volume di eluizione, temperatura di reazione, etc.) siano rispettati e tenuti sotto controllo.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi kit per marcare molecole diverse (Ga-PSMA, Ga-Bombesina, etc.), anche se non ancora per uso di routine (occorre ricordare che ad oggi l'unico radiofarmaco presente in Farmacopea e/o autorizzato con AIC è il DOTATOC). Pur essendo ancora in una fase poco più che sperimentale, tale approccio risulta di estremo interesse per il concetto che esprime, in quanto pone le basi per lo sviluppo di metodi di marcatura in kit liofilizzati, quindi più semplici, per una grande varietà di molecole di interesse clinico.

Ciò è possibile grazie alla versatilità di impiego del Ga-68, che consente lo studio di una determinata patologia mantenendo intatto l'isotopo (il Ga-68) e l'agente chelante (es. DOTA) ed effettuando piccole modifiche a carico della molecola biologica (ad es. TOC, TATE, NOC, etc., per il legame a differenti sottotipi recettoriali per la Somatostatina).

Altro vantaggio della versatilità del Gallio è la possibilità di lasciare immutata la molecola biologica ed effettuare modifiche a carico del binomio chelante/radionuclide. Infatti la "sostituzione" del Ga-68 (emettitore di positroni) con un altro metallo (alfa o beta emettitore) trasforma una stessa molecola da diagnostica a terapeutica. Quindi, ad esempio, i dati diagnostici e dosimetrici ottenuti con il Ga-DOTATATE possono essere utili per effettuare la terapia con Lu-DOTATATE

Occorre sottolineare con forza che la "sostituzione" di un atomo con un altro all'interno del chelante non è un procedimento automatico, in quanto ciascun atomo, per quanto simile, non ha un comportamento identico nei confronti del chelante stesso. Pertanto, quando si progetta un impiego teranostico di una molecola, occorre valutare bene l'affinità e la stabilità del legame (sia in vitro che in vivo), che possono comportare anche una notevole differenza di comportamento delle due molecole "in vivo".

Proprio per ridurre al minimo (o eliminare) le diversità fra molecole nel passaggio dalla diagnosi alla terapia, alcuni centri stanno studiando la possibilità di creare dei radiofarmaci "ibridi", contenenti due centri chelanti diversi, legati alla molecola biologica. In questo modo, scegliendo opportunamente il chelante (in base alla diversa affinità per i diversi metalli) è possibile legare alternativamente alla molecola un radioisotopo per diagnostica o uno per terapia, collegando l'altro chelante ad un isotopo "freddo".

In questo modo una molecola, pur marcata con radioisotopi diversi, presenta le stesse proprietà farmacocinetiche (metabolismo, distribuzione, etc.), con conseguente semplificazione degli studi preclinici. Ciò consente di sfruttare al meglio i dati diagnostici (dosimetria, biodistribuzione) ottenuti impiegando isotopi positrone emittenti (Ga-68, F-18) per il successivo trattamento terapeutico (con isotopi alfa- o beta-emettitori), rappresentando uno scenario innovativo nel campo della teranostica.

Rame-64

*Adriano Duatti, Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmacologiche
Università di Ferrara*



Metallic copper is an essential element for cellular metabolism as it plays a fundamental role in a variety of biological processes also including cell replication. Copper-64 is an emerging radionuclide that decays through the emission of positrons, β -particles and Auger electrons. Therefore, it can be used, in principle, as both diagnostic and therapeutic agent. The richness of copper chemistry has led to the development of a few, novel categories of radiopharmaceuticals including tracers for imaging hypoxic tissues. More conventional approaches based on the use of tetraazamacrocyclic ligands have been employed in the preparation of ^{64}Cu -radiopharmaceuticals for targeting neuroendocrine and prostate tumours. However, recent results are revealing an outstanding behaviour of ^{64}Cu when injected as simple Cu^{2+} ion. Actually, it has been experimentally demonstrated that administration of a physiological solution of $^{64}\text{CuCl}_2$ allows to selective imaging a large number of different cancerous lesions ranging from cerebral to prostate tumours. This remarkable behaviour seems to be crucially connected with the natural biological role assumed by copper ions in tumour growth and DNA replication. In this respect, ^{64}Cu can be viewed as belonging to the same category of radioisotopes of elements having a natural biological role like iodine radioisotopes.

Copper ions are essential for a multitude of biological processes. They are required as catalytic cofactor of many enzymes and are a key structural component for functional proteins playing relevant roles in crucial biological functions. Although the exact mechanism of Cu^{2+} absorption by human cells has not yet been fully elucidated, it is argued that, in the blood stream, Cu^{2+} ions are bound to plasma proteins, such as ceruloplasmin albumin and transcuprein, which transfer them to the outer cell membrane where they are reduced to Cu^+ ions by the reductase enzymes. In this reduced oxidation state, Cu^+ ions are then transported across the cell membrane by the human copper transporter 1 (hCTR1) and, subsequently, remain trapped by copper chaperones. Storage and subsequent redistribution of copper ions to the other tissues mainly occurs in the liver. Consequently, the hepatobiliary system is the most relevant route of elimination of excess copper ions from the organism.

The crucial role played by copper ions in many cellular functions is also apparent in cell replication and growth. Copper is associated with various transcription factors and copper binding is thought to promote conformational changes of the protein structure allowing DNA transcriptional activation. Therefore, it is not surprising that several research studies revealed that copper ions are deeply involved in cancer development and progression. Experimental data clearly demonstrated an elevated level of copper accumulation in malignant tissues. A possible mechanism takes into

account that the copper transport protein hCTR1 is generally overexpressed in a high number of cancerous cells including prostate, lung, breast and liver cancers, glioblastomas and melanoma. For this reason, targeting hCTR1 with radioactive copper ions has been proposed as an efficient approach for molecular imaging of a wide variety of cancers. More precisely, by tracking the in vivo biological behaviour of copper ions using radioactive $^{64}\text{Cu}^{2+}$ could provide a valuable biomarker for extracting fundamental molecular diagnostic information from cancerous tissues. Notably, the associated β -decay and Auger electron emission could be

potentially harnessed to trigger a therapeutic effect onto cancerous lesions, thus forming the basis for the use of ^{64}Cu as a genuine theranostic agent.

Results from both preclinical and clinical studies consistently supported the high potential of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ ions for imaging and therapy of various cancers. Many mouse animal models of a variety of malignancies including prostate, lung, ovarian and breast cancers, melanoma and glioblastoma, have been employed to investigate $^{64}\text{Cu}^{2+}$ biodistribution and tumour uptake. These data clearly confirmed that $^{64}\text{Cu}^{2+}$ is selectively accumulated by cancerous tissues and that, unlike the radiotracer 2- ^{18}F fluoro-deoxyglucose (^{18}F -FDG), it is not engaged in inflammatory processes, thus suggesting that this radioactive probe might behave as a specific tumour marker. Interestingly, experiments recently carried out at Cancer Research UK Cambridge Institute with a PTEN mouse model of prostate cancer revealed selective uptake of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ in cells entering the early phase of the malignant transformation. PTEN is a lipid and protein phosphatase (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) encoded by a frequently mutated tumour suppressor gene in human cancer. Loss of PTEN function allows exploring the early phase of neoplastic transformation that, in a mouse model of prostate cancer, corresponds to the first development of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) followed by invasive malignant adenocarcinoma. The highest accumulation of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ was observed in lumps of malignant cells where PIN is becoming microinvasive at the onset of a real adenocarcinoma (lump/muscle ratio = 5.6). This result suggests that this radionuclide might be utilized as an early specific theranostic agent for prostate cancer (Fig. 1).

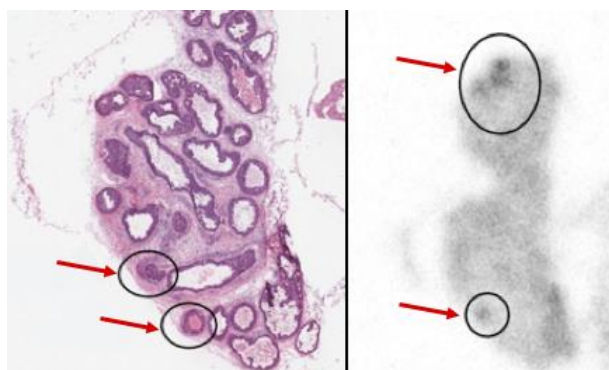


Fig. 1. PTEN mouse model of prostate cancer: Cu-64 Radioactivity overlaps with H&E lumps where PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) is becoming microinvasive.

A few investigational clinical studies in patients convincingly confirmed preclinical observations. In these studies, $^{64}\text{Cu}^{2+}$ was administered as anionic chloride complex in a sterile and pyrogen-free 0.1-M HCl solution, buffered with acetate before injection. Specific activity was 3,700 MBq/ μg and volumic activity 925 MBq/mL. It is worthy to note that, when injected at nanomolar concentrations as commonly required with radiopharmaceuticals, there is no any potentially toxic effect of ^{64}Cu administration. In fact, since the daily dietary intake of a healthy subject is about 1–2 mg, to administer that amount with ^{64}Cu at specific activity of approximately 3,700 MBq/ μg a minimum activity of 3,700 GBq (100 Ci) has to be injected. Obviously, this amount of radioactivity is far from having any clinical significance.

In normal subjects, the organ showing the highest accumulation of radioactive Cu^{2+} was the liver with lower uptake also found in brain, kidneys and pancreas. A first clinical study was carried out to evaluate $^{64}\text{Cu}^{2+}$ as a probe for imaging patients with prostate cancer. Cancerous lesions could be sharply detected within 1 h after injection in both patients treated with adrenal deprivation therapy and without treatment, thus demonstrating the significant potential of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ PET imaging for staging prostate cancer (Fig. 2).

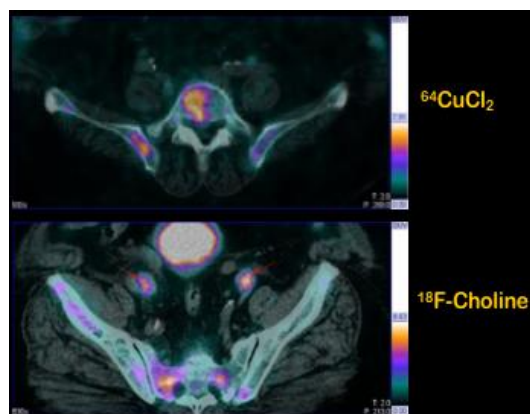


Fig. 2. Comparison between $^{64}\text{Cu}^{2+}$ and ^{18}F -Choline uptake in a patient with prostate cancer.

As expected, the hepatobiliary system was the most relevant excretion route. However, it is worthy to note that, despite the natural liver accumulation of $^{64}\text{Cu}^{2+}$, the extremely high affinity of ^{64}Cu ions for cancer cells in their initial stage of malignant transformation, allowed early and efficient imaging of hepatic metastases as dramatically illustrated in Fig. 3.

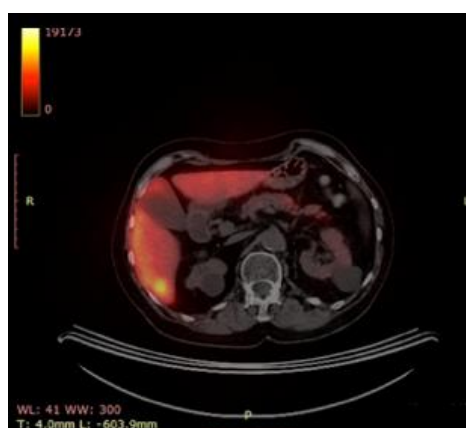


Fig. 3. Uptake of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ in liver cancer.

Another preliminary investigational clinical study was aimed at demonstrating the feasibility of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ PET/CT imaging of brain tumours in patients affected by glioblastoma multiforme. Comparison between magnetic resonance imaging (MRI) and PET/CT results showed a sharp agreement between the two diagnostic methodologies. Brain PET/CT imaging clearly detected the cancerous lesions at 1 h post injection. Stable retention of radioactivity in brain tumours lasted for more than 24 h. Again, these results confirmed preclinical observations and pointed to the enormous potential of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ as a diagnostic tracer for cerebral malignancies (Fig. 4). Notably, in the same clinical study, a patient first diagnosed with astrocytoma by MRI, was subsequently imaged with $^{64}\text{Cu}^{2+}$ and no uptake was observed in that tumour. After removal of the lesion, histological characterization revealed its benign nature, a result that shed further light on the hypothetical selectivity of ^{64}Cu ions for authentic malignant tissues.

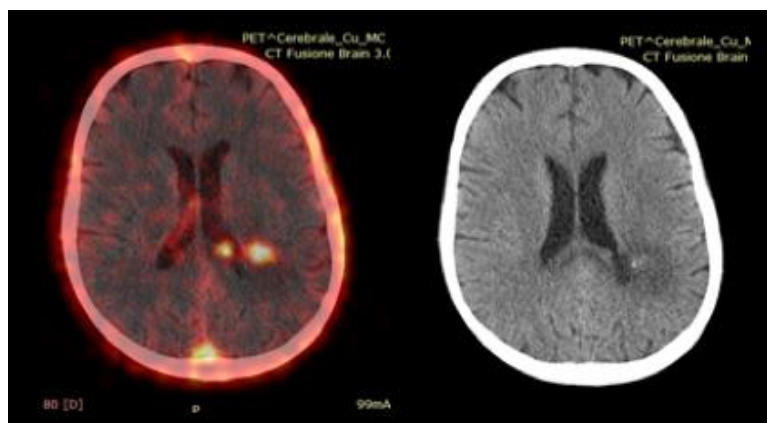


Fig. 4. Uptake of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ in a patient with glioblastoma relapse (left, PET; right, CT).

Despite the intrinsic instability of some chelating arrangements, a number of ^{64}Cu radiopharmaceuticals are actively investigated. Because of current emphasis on diagnostic agents targeting either somatostatin receptors, overexpressed in neuroendocrine tumours, or prostate specific membrane antigen (PSMA), a type II integral membrane glycoprotein overexpressed in prostate cancer, bifunctional ligands incorporating a suitable targeting moiety and a chelating system for the metal have been developed and widely used also to prepare the corresponding ^{64}Cu radiopharmaceuticals. It should be noted that the common mechanism explaining the uptake of these receptor-targeting agent entails that, after entering the receptor cleft, the radiocompound is rapidly internalized and caged inside the cancerous cell. This property greatly alleviates the issue of the instability of the chelating system and allows using these radiopharmaceuticals as effective diagnostic tools. Dissociation rates are usually slower in comparison to the readiness of the underlying biological processes. As a result, release of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ ions become visible only at later times post injection as revealed by the increase of hepatic activity.

In a first human study, ^{64}Cu -DOTATATE was found to provide superior image quality as compared to ^{111}In -DTPA-octreotide. High and prolonged uptake in cancerous lesions was interpreted as evidence of a high rate of tracer internalization. However, although *in vivo* stability persisted sufficiently to allow collecting of diagnostic images, the late increase of hepatic activity was attributed to the leakage of $^{64}\text{Cu}^{2+}$ ions from the chelator. Preclinical and clinical studies are also underway with ^{64}Cu -SARTATE, which represents an analogue of ^{64}Cu -DOTATATE where the chelating system is replaced by the highly stable, hexa-coordinated, bicyclic sarcophagine (Sar) moiety (Fig. 5).

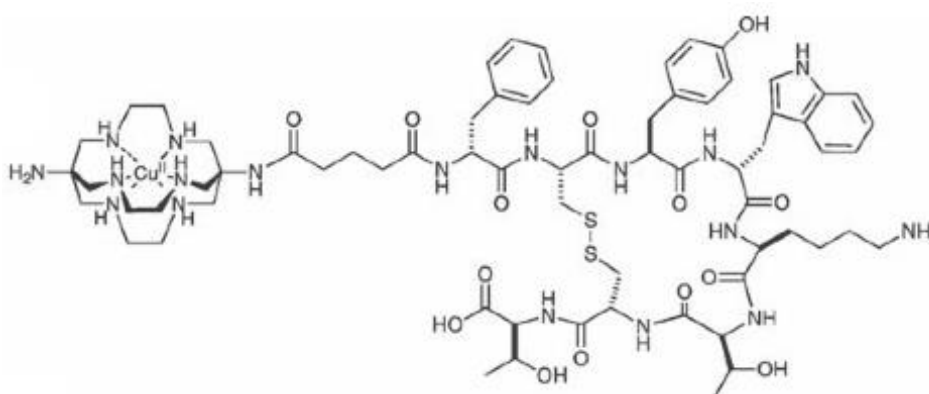


Fig. 5. Chemical structure of ^{64}Cu -SARTATE.

Currently, much effort is devoted to the development of radiometal-based radiopharmaceuticals for targeting the integral membrane glycoprotein PSMA. Phosphoramidate- based and urea-based molecules are two important categories of low-molecular-weight PSMA inhibitors have been synthesized to target PSMA with high affinity and specificity. Ligands incorporating the peptide mimetic motif Lys-urea-Glu have been widely investigated for radiopharmaceutical development and the ^{64}Cu -labeled ligand DOTA-PSMA-617 was recently evaluated in as PET imaging agent for prostate cancer. Excellent, high-resolution PET images of the detected lesions were collected with very high lesion-to-background contrast. Again, the rapid internalization of the radiotracer into subcellular organelles of PSMA-positive prostate tumour cells, helped to overcome the problem of in vivo instability of the ^{64}Cu -DOTA chelating system. The image quality and spatial resolution was definitely higher than that observed with the corresponding ^{68}Ga -radiopharmaceuticals.

Research on copper-64 is progressively uncovering the tremendous advantages for molecular imaging that may arise from the use of radioisotopes of elements that have a fundamental biological function. If to this key characteristic of the radioelement are also associated nuclear properties suitable for both diagnostics and therapy, it could be expected that using this category of radioisotopes, it would be possible to implement authentic theranostic applications. In the past, the only example of radioelement that possessed these characteristics was iodine-131. However, the biological role covered by the iodine element is almost completely confined to the functioning of the thyroid. In contrast, the copper element is essential for a myriad of cellular processes and, most importantly, it is deeply involved in some fundamental steps of cellular replication that are also operating in the earliest phase of metastatic transformation. This suggests that copper radioisotopes may possess an enormous potential for the development of specialized applications in molecular diagnostics and therapy.

Suggested lectures

Piccardo A, Paparo F, Puntoni M, Righi S, et al., **$^{64}\text{CuCl}_2$ PET/CT in prostate cancer relapse.** *J Nucl Med.* **2018** Mar;59(3):444-451. doi: 10.2967/jnumed.117.195628.

Righi S, Ugolini M, Bottoni G, Puntoni M, et al., **Biokinetic and dosimetric aspects of $^{64}\text{CuCl}_2$ in human prostate cancer: possible theranostic implications.** *EJNMMI Res.* **2018** Mar 1;8(1):18. doi: 10.1186/s13550-018-0373-9.

Avila-Rodriguez MA, Rios C, Carrasco-Hernandez J, Manrique-Arias JC, et al., **Biodistribution and radiation dosimetry of [^{64}Cu] copper dichloride: first-in-human study in healthy volunteers.** *EJNMMI Res.* **2017** Dec 12;7(1):98. doi: 10.1186/s13550-017-0346-4.

Boschi A, Martini P, Janevik-Ivanovska E, Duatti A. **The emerging role of copper-64 radiopharmaceuticals as cancer theranostics.** *Drug Discov. Today.* 2018 Apr 7. pii: S1359-6446(17)30510-X. doi: 10.1016/j.drudis.2018.04.002.

Chakravarty R, Sudipta Chakraborty S, Dash A, **$^{64}\text{Cu}^{2+}$ ions as PET probe: An emerging paradigm in molecular imaging of cancer.** *MolPharm.* **2016** Nov 7;13(11):3601-3612.

La Radiofarmacia per Teranostica: normativa attuale e futura

Piero Salvadori, Laboratorio Imaging biomarker, microimaging & Officina farmaceutica CNR, Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Pisa



Lo scenario che coniuga insieme salute, evoluzione sociale e demografica e benessere appare in rapida e progressiva trasformazione. Sempre un numero maggiore di parametri entra nel processo di valutazione del risultato diagnostico e terapeutico, generando trasformazioni tanto profonde da mettere in discussione molti dei criteri di trattamento e di efficacia e sicurezza di "storici" principi attivi. L'approccio attuale vede un vero e proprio cambiamento di paradigma che ha un suo solido fondamento nella medicina P4 (Predittiva, Personalizzata, Preventiva e Partecipativa) e, da questa, molteplici "declinazioni" nelle diverse metodiche e tecniche suscettibili di condurre alla "stratificazione" dei pazienti ed alla "personalizzazione" del trattamento. La medicina nucleare da sempre ha come carattere fondante un rapporto stretto e profondo con il fenotipo esaminato. Non sorprende dunque che questo settore per primo abbia trovato coerenza con il concetto riassunto dal termine teranostica, come sintesi di terapia e diagnostica. Non c'è però solo "riscoperta": la crisi identitaria nel settore dello sviluppo del farmaco, focalizzata per oltre un ventennio sulla verifica statistica (chimica combinatoriale e high-throughput screening) di principi attivi orientati a target biochimici di potenziale valenza generale, volge ora l'attenzione al singolo paziente e, soprattutto, al suo profilo biochimico e genetico. Il trattamento mira sempre di più ad avere, come sviluppo parallelo, un "companion diagnostic" capace di predirne o monitorarne l'esito ed il radiofarmaco (ri)trova qui molteplici nuove e rinnovate prospettive.

theranostic approach	radiopharmaceutical(s)	radionuclide(s) (half-life, used decay mode)	example
Diagnostic + conventional therapy	⁶⁴ Cu-PCTA-cetuximab	⁶⁴ Cu = 0.54 d, β+	EGFR expression & Anti-HER1 treatment
	⁶⁴ Cu-NOTA-trastuzumab		HER2 expression & HSP 90 treatment
radionuclide pairs (sister imaging)	¹²³ I (¹²⁴ I) and ¹³¹ I	¹²³ I = 13 h, g ¹²⁴ I = 4.2 d, β+ ¹³¹ I = 8 d, β-	Diagnostic scan + Radionuclide Therapy
	⁸⁶ Y and ⁹⁰ Y	⁸⁶ Y = 14.7 h, β+ ⁹⁰ Y = 2.7 d, β-	
Analogue compounds	⁶⁸ Ga- and ¹⁷⁷ Lu PSMA*	⁶⁸ Ga = 1.13 h, β+ ¹⁷⁷ Lu = 6.7 d, β-,g	Peptide Receptor Scintigraphy Peptide Receptor Radionuclide Therapy
	⁶⁸ Ga- and ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE**		
	¹¹¹ In- and ⁹⁰ Y-DOTA-Lactosome***	¹¹¹ In = 2.8 d, g ⁹⁰ Y = 2.7 d, β-	nanostructured advanced materials

* L. Scarpa, et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017 doi: 10.1007/s00259-016-3609-9.

** F. Novruzov, et al., *Clin. Nuc. Med.*(2015) doi: 10.1097/RLU.0000000000000589

***Kurihara, K et al. *J Nanopart Res* (2016) doi: 10.1007/s11051-016-3448-4

Il concetto di teranostica si è in conseguenza evoluto, rispetto al primissimo approccio medico nucleare basato sull'impiego di "radionuclide pairs" come ¹²³I e ¹³¹I, per includere un maggior ambito di approcci e di prodotti. L'estensione delle possibilità teranostiche (vedi tabella) si combina con l'aumento della diversità strutturale nella preparazione dei radiofarmaci (dalle biomolecole complesse ai materiali nanostrutturati), e richiede nuovi livelli di attenzione, dalla necessità di approfondire e validare le prestazioni di imaging (includendo "image texture" e quantificazione come obiettivi strategici), alla dimostrazione dei limiti di equivalenza per prodotti analoghi.

Il termine "biomarker", una volta usato in maniera del tutto generale, è entrato in modo sempre più strutturato nel glossario non solo medico nucleare ma, più in generale dello sviluppo del farmaco.

I radiofarmaci rientrano da molto tempo nell'ambito normativo del farmaco (D.Lgs. 178/1991, poi D.Lgs. 219/2006). La funzione legislativa sul farmaceutico "commerciale" (applicabile anche ai radiofarmaci) è ricondotta a norme sovranazionali dell'Unione europea sia in forme di direttive (oggetto di recepimento) che di regolamenti (direttamente attuabili).

Allo stato attuale, la normativa valida in Europa (ed in Italia) identifica e regola con gli stessi criteri i farmaci prodotti industrialmente dotati di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), mentre di fatto lascia alla legislazione nazionale le preparazioni galeniche (officinali e magistrali). Se la situazione europea è abbastanza uniforme in ambito industriale, il panorama delle preparazioni galeniche è estremamente variegato, in particolare sulla presenza o meno di norme che pongono limitazioni e vincoli sui principi attivi utilizzabili e sugli standard di qualità applicabili. La legislazione nazionale può imporre norme di buona pratica identiche a quelle applicabili ai siti industriali (p.es. Regno Unito), ovvero stabilire norme ad hoc (NBP-MN, DM 30/3/2005 in Italia).

La conseguenza degli adattamenti nazionali delle Direttive (p.es. la Francia ha introdotto la possibilità di ricorrere ad una "registrazione temporanea" che non ha riscontro nel recepimento italiano della stessa direttiva), e la diversità delle norme locali (legate alla tradizione normativa, alla tecnologia ed all'assetto organizzativo sanitario dei singoli Paesi) ha creato un panorama variegato e certamente bisognoso di ottimizzazione e omogeneizzazione, in particolare nell'ottica di un accesso uniforme dei cittadini agli strumenti diagnostici e terapeutici che la Medicina nucleare può offrire.

Questa situazione va pesantemente a discapito sia della capacità delle Aziende radiofarmaceutiche di investire in sviluppo e ricerca, se non della stessa sostenibilità della loro presenza sul mercato, sia della possibilità di svolgere speditamente studi clinici multicentrici internazionali. Purtroppo la mancanza di studi clinici focalizzati su applicazioni ben definite, svolti in condizioni controllate e statisticamente robusti pesa enormemente sul reale progresso dell'intero settore radiofarmaceutico.

La disponibilità di radiofarmaci con AIC è un ovvio vantaggio per l'utente medico, che si vede sollevato da una cospicua mole di responsabilità e, in generale ed a parità di standard qualitativi, anche di costi reali da sostenere. L'utilizzo di prodotti con AIC è infatti legato ad una verifica di efficacia e sicurezza, per l'uso previsto del prodotto, che ne rende immediata la distribuzione a qualsiasi paziente ne abbia bisogno. Pertanto, solo questi prodotti, a differenza di prodotti sperimentali e galenici, possono essere oggetto di gara pubblica di approvvigionamento.

I prodotti galenici officinali (riferibili a una monografia di farmacopea) sono una interessante quanto utile forma di accesso a prodotti privi di AIC ma, per la normativa italiana, occorre che sia stato sviluppato un metodo compendiale (monografia di farmacopea) che garantisca la possibilità di controllare la qualità del prodotto (con diversi problemi pratici potrebbe valere anche una AIC).

Il ricorso alla preparazione galenica officinale è ristretto a pazienti specifici, preliminarmente identificati dal medico curante, in quanto bisognosi di quella specifica preparazione, in funzione della particolare e peculiare necessità clinica.

Naturalmente, in caso di disponibilità, una preparazione con AIC dovrebbe essere sempre e comunque preferita ad una galenica. Infatti, l'assenza di una valutazione preventiva di sicurezza ed efficacia del prodotto galenico (e del suo processo produttivo, garantito dalla vigilanza esercitata su di questo dall'Autorità competente) richiede la vigilanza continua del medico che pertanto si assume in toto oltre alla responsabilità clinica quella legale della prescrizione. Da qui discendono l'eccezionalità nel ricorso a questa procedura e la limitazione dell'utilizzo della preparazione unicamente all'interno della struttura sanitaria che ne fa uso.

Al di fuori delle condizioni di prescrizione delle preparazioni galeniche o degli usi non coperti dall'AIC per i farmaci registrati, occorre parlare di sperimentazione clinica e quindi di un complesso di norme che vede nella qualificazione del sito e nella presentazione di una documentazione ad hoc (investigational medicinal product dossier, IMPD) atti preliminari che devono essere autorizzati dall'Autorità competente.

Il panorama normativo attuale, già carente per uniformità e chiarezza, manca soprattutto di un canale più efficiente che consenta ai radiofarmaci una più economica e tempestiva maturazione delle condizioni per poter essere usati dai pazienti e dagli operatori sanitari nelle giuste condizioni di legalità e sicurezza.

Il ricorso sempre più frequente in Medicina nucleare a metodi compendiali (da Farmacopea) è un buon punto di partenza, da un lato consente l'adozione di metodi analitici con standard di qualità riconosciuti e omogenei, dall'altro orienta gli operatori ad un approccio metodologico più uniforme e consapevole.

La Farmacopea Europea, che costituisce il livello obbligatorio di riferimento per le preparazioni "in-house" in Italia oltre che UE ed altri Paesi del Consiglio d'Europa, ha riconosciuto questa funzione "unificante" come strategica, avviando un percorso per velocizzare l'attività di pubblicazione delle monografie ed iniziando a produrre testi monografici (su metodi analitici, misurazioni e qualità nella preparazione galenica) orientati a creare uniformità di approccio metodologico anche nel campo radiofarmaceutico.

Resta comunque un "gap" tra la ricerca clinica condotta nelle strutture ospedaliere -soprattutto la cosiddetta ricerca no-profit- e la ricerca finalizzata agli scopi registrativi. Non di rado, questa frattura in cui si contrappongono diversi standard normativi e del sistema qualità (ad es. EU-GMP vs. NBP-MN, diverse Autorità competenti e modalità di ispezione/qualifica) ha determinato la perdita (non fruizione) di dati clinici sostanziali e il fallimento di progetti di sviluppo di radiofarmaci innovativi.

Il nuovo regolamento sulla sperimentazione clinica (Regolamento EU 536/2014), che entrerà in vigore nel corso del 2019, recepisce questa difficoltà e, nel caso specifico dei radiofarmaci, esenta la sperimentazione di prodotti ad uso diagnostico (ma non quelli ad uso terapeutico) dalla necessità di una autorizzazione alla fabbricazione e dall'applicazione delle GMP industriali, rendendone quindi più facile lo sviluppo clinico. Un simile approccio di tipo semplificativo, basato sulla valutazione della tossicità della molecola vettrice, piuttosto che del radiofarmaco, è inoltre accettato nella parte di dati pre-clinici (in vitro e in-vivo) di tossicità e farmacocinetica necessari all'impostazione della fase traslazionale all'uomo (cfr. *Guideline on Radiopharmaceuticals*, EMEA/CHMP, 2007 e *Concept paper EMA/CHMP/SWP/545959/2016*).

Ci si avvia quindi sempre più verso un maggior riconoscimento della necessità di rendere più efficiente il percorso di approvazione di nuovi farmaci (cfr. *EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020*, EMA/MB/151414/2015), includendo in questo percorso anche il riconoscimento delle peculiarità di alcuni prodotti medicinali e tra questi i radiofarmaci.

Non si deve tuttavia trascurare che al concetto di *diagnostic biomarker*, usato come strumento di stratificazione dei pazienti, si è evoluto ed è diventato anche strumento di interesse delle aziende del farmaco. Si sono aggiunte nuove applicazioni per scopi definiti e legati all'obiettivo clinico (p.es. *prognostic b.*, *predictive b.* e *response/pharmacodynamic b.*) che prevedono livelli di validazione (e quindi anche di robustezza dei dati e del contesto in cui vengono prodotti) potenzialmente differenziati tra loro e che quindi possono dare luogo a richieste e prescrizioni diverse e crescenti da parte dell'autorità regolatoria.

PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-peptidi

Valentina Ambrosini, Professore Associato di Medicina Nucleare, Università di Bologna, Ospedale S. Orsola – Malpighi

NET Bologna multidisciplinary team. ENETS Center of Excellence



La PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-peptidi rappresenta il gold-standard dell'imaging funzionale dei tumori neuroendocrini ben differenziati. L'estrema eterogeneità delle NEN (neoplasie neuroendocrine) pone infatti molte difficoltà nel loro management clinico, per la variabilità sia di presentazione clinica che di evoluzione nel tempo. L'elevata accuratezza diagnostica della PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-peptidi [1-2], associata al ruolo teranostico [3] di questi radiofarmaci pone questa metodica al centro della flow-chart gestionale delle NEN. Una copiosa letteratura riporta infatti l'elevata accuratezza diagnostica della PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-peptidi per lo studio delle lesioni NEN ben differenziate [1,2-4] (sia per la caratterizzazione del tumore primitivo sia per le localizzazioni metastatiche) che risulta superiore a quelle delle altre metodiche medico-nucleari per l'imaging dei recettori della somatostatina. Inoltre, diversi studi riportano un elevato impatto dei risultati forniti da questa metodica sulla gestione clinica del paziente (come conseguenza della stretta corrispondenza tra espressione recettoriale e possibilità di intraprendere un trattamento target).

Le linee guida dell'EANM (European Association of Nuclear Medicine; <https://www.eanm.org/publications/guidelines/>) [4] e dell'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society; https://www.enets.org/enets_guidelines.html) [5] (la cui ultima versione in entrambi i casi è del 2017) riportano le indicazioni per l'impiego della PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-peptidi nella flow chart diagnostica delle NEN ed indicano nella sede del tumore primitivo, nel grading e nella necessità di valutazione prognostica, fattori da valutare per la scelta del radiofarmaco da impiegare (^{68}Ga -DOTA-peptidi versus ^{18}F -DOPA e ^{18}F -FDG). In particolare, viene ribadito un ruolo di prima scelta dei ^{68}Ga -DOTA-peptidi per lo studio delle NEN del foregut e del midgut, mentre nelle NEN ad origine dal hindgut, l'FDG viene considerato farmaco di prima scelta (in ragione del tipicamente elevato metabolismo glucidico che le caratterizza). I ^{68}Ga -DOTA-peptidi, che fisiologicamente si distribuiscono ai surreni, sono considerati di seconda/terza scelta per lo studio dei feocromocitomi (neoplasie che invece possono essere efficacemente studiate con la ^{18}F -DOPA o,

nelle forme sdifferenziate, con il 18F-FDG). Per lo studio dei paragangliomi, invece, i 68Ga-DOTA-peptidi sono considerati di prima scelta per le forme del distretto testa/collo e di seconda scelta per quelle addominali (in considerazione del minor tumour-to-background che può caratterizzare le forme ad insorgenza in questa sede).

Lo studio delle NEN con FDG è condizionato non solo dalla sede del primitivo ma anche dalla necessità di ottenere informazioni prognostiche (infatti le NEN che presentano incrementato metabolismo glucidico mostrano un comportamento clinico più aggressivo ed hanno una prognosi clinica peggiore) [4,5].

Dato che, sulla base delle conoscenze disponibili, il ki67 assume un valore fondamentale nella scelta di quale radiofarmaco utilizzare per primo, è doveroso ricordare l'importanza di ottenere campioni significativi per la sua determinazione: un recente studio riporta la possibilità di *down-grading* fino al 60% delle forme G2 in caso di campioni biotici inappropriati [6].

Nell'ottica dell'ottimizzazione delle risorse disponibili e della migliore gestione del paziente, la scelta di effettuare una caratterizzazione del paziente sotto il profilo metabolico (18F-FDG) e recettoriale (68Ga-DOTA-peptidi) andrebbe inserita nell'ambito di un percorso multidisciplinare in cui vi siano i presupposti per un trattamento differenziale a seconda dell'esito della PET/TC.

I dati in letteratura confermano l'elevato *inter-observer agreement* sia nella valutazione visiva che semi-quantitativa della PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi [7].

Ovviamente, l'accurata interpretazione delle immagini PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi impone la conoscenza delle potenziali cause di falsa positività (soprattutto infiammazioni/infezioni, milza accessoria, testa/processo uncinato del pancreas, neoplasie non-NE che pure esprimono i recettori per la somatostatina) e falsi negativi (forme ad alto grado, forme NE a bassa espressione recettoriale, lesioni al di sotto del potere di risoluzione della PET) [4]. Particolare cura deve essere posta nella corretta interpretazione di reperti iperfissanti (anche di entità variabile, da tenue ad intensa) a carico di milze accessorie (che sono più frequentemente osservate nei soggetti sottoposti a splenectomia, intervento che si associa all'asportazione di NEN della coda pancreatica) o di splenuli (anche per esiti traumatici), che non devono essere erroneamente interpretati come nuove lesioni NEN. La fissazione a livello della testa/processo uncinato del pancreas è reperto relativamente frequente con tutti i 68Ga-DOTA-peptidi: entrambi i pattern di presentazione (diffuso, il più frequente, e focale) sono da considerarsi non patologici in assenza di corrispondenti alterazioni morfologiche corrispondenti alle immagini TC [4]. Particolare cura deve essere impiegata per la valutazione della fissazione in questa sede anatomica nello studio di pazienti portatori di MEN (multiple endocrine neoplasia), in considerazione sia della loro maggiore tendenza a sviluppare localizzazioni neuro-endocrinesia dell'osservazione che le alterazioni funzionali indeterminate dalla PET possono anche precedere quelle morfologiche.

Attualmente, la migliore gestione del paziente NEN consegue ad un'attenta valutazione multidisciplinare (in cui i medici nucleari siano in contatto con oncologi, anatomo-patologi, radiologi e chirurghi) in modo da poter

utilizzare al meglio le risorse disponibili e le informazioni che i diversi radiofarmaci, clinicamente disponibili, possono fornire.

Sicuramente un aspetto che verrà studiato nei prossimi anni sarà quello di verificare gli iniziali e potenzialmente promettenti vantaggi degli antagonisti [8] dei recettori per la somatostatina che, a contrario degli agonisti fino ad oggi impiegati, non vengono internalizzati nella cellula. Le evidenze preliminari suggeriscono, in ragione della maggiore affinità di legame coi recettori, la possibilità di ottenere immagini con un migliore tumour-to-background con potenziali ricadute non solo diagnostiche ma anche terapeutiche, soprattutto nella gestione di forme di NEN caratterizzate da bassa espressione di recettori.

Bibliografia

1. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Oct;40(11):1770-80.
2. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, Panagiotidis E, Al Harbi M, Toumpanakis C, Almukhailed O, Kayani I, Syed R, Navalkissoor S, Ell PJ, Caplin ME, Bomanji J. The Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom. *J Nucl Med*. 2016 Jan;57(1):34-40.
3. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 May;40(5):800-16.
4. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, Ambrosini V, Kjaer A, Delgado-Bolton R, Kunikowska J, Oyen WJG, Chiti A, Giammarile F, Sundin A, Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(9):1588-1601.
5. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A, Krenning E, Kwekkeboom D, Lombard-Bohas C, O'Connor JM, O'Toole D, Rockall A, Wiedenmann B, Valle JW, Vullierme MP; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-244.
6. Grillo F, Valle L, Ferone D, Albertelli M, Brisigotti MP, Cittadini G, Vanoli A, Fiocca R, Mastracci L. KI-67 heterogeneity in well differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: when is biopsy reliable for grade assessment? *Endocrine*. 2017 Sep;57(3):494-502.
7. Fendler WP, Barrio M, Spick C, Allen-Auerbach M, Ambrosini V, Benz M, Bluemel C, Grewal RK, Lapa C, Miederer M, Nicolas G, Schuster T, Czernin J, Herrmann K. 68Ga-DOTATATE PET/CT Interobserver Agreement for Neuroendocrine Tumor Assessment: Results of a Prospective Study on 50 Patients. *J Nucl Med*. 2017 Feb;58(2):307-311.
8. Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, Uitters J, Bouterfa H, Kaufmann J, Erlanger TE, Cathomas R, Christ E, Fani M, Wild D. Sensitivity Comparison of 68Ga-OPS202 and 68Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Phase II Imaging Study. *J Nucl Med*. 2018 Jun;59(6):915-921.

¹³¹I- MIBG nel Bambino con Neuroblastoma

Arnoldo Piccardo, Medicina Nucleare e Centro PET-CT, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, sede Bellinzona



Il neuroblastoma (NB) è una neoplasia di derivazione embrionale (cresta neurale) che esordisce con voluminose masse addominali retroperitoneali in grado di produrre catecolamine [1]. Rappresenta per incidenza la prima neoplasia solida extracranica nel bambino e il 10% di tutte le neoplasie dell'età pediatrica. Il 65% delle lesioni ha localizzazione addominale la metà delle quali insorge dalle ghiandole surrenaliche [2]. La presenza di metastasi a distanza, l'età superiore ai 18 mesi e l'amplificazione dell'oncogene MYCN sono le caratteristiche tipiche del paziente ad alto rischio. [3] La corretta stadiazione e l'identificazione delle metastasi a distanza sono requisiti indispensabili per identificare il rischio del paziente. I pazienti infatti con malattia localizzata in stadio I e II hanno una sopravvivenza a 5 anni del 88% mentre i pazienti con malattia a distanza hanno una sopravvivenza a 5 anni del 33%.

L'imaging molecolare con la scintigrafia con metaiodobenzilguanidina (mIBG), ha un importante ruolo nella stadiazione della malattia. La mIBG è un analogo della norepinefrina e viene captato dalla cellula di NB attraverso i norepinephrine transporter (NET).

La sensibilità della scintigrafia con ¹²³I-mIBG è altissima ed è superiore al 90% in fase di stadiazione. Solo un 10% di NB all'esordio risulta mIBG negativo [4].

Importantissimo ruolo della scintigrafia con ¹²³I-mIBG è la ristadiazione della malattia dopo chemioterapia di induzione che il paziente ad alto rischio esegue nei primi tre mesi. Una buona risposta alla terapia con evidenza di una quota minima di malattia residua (meno di tre aree di focale captazione a livello scheletrico) è un indicatore di una buona prognosi. Al contrario la persistenza di una significativa quota di malattia residua dopo chemioterapia di induzione (più di tre aree di focale captazione a livello scheletrico) è un fattore prognostico negativo ed identifica i pazienti che dovranno eseguire ulteriori cicli di terapia prima della chirurgia [5]. La scintigrafia con ¹²³I-mIBG, soprattutto se associata a SPECT, è anche utile nella precoce

identificazione delle recidive del NB. Tuttavia negli ultimi anni per questa precisa indicazione metodiche PET come la 18F-DOPA PET/CT sono state dimostrate essere particolarmente efficaci [6].

La terapia con ^{131}I -mIBG è un trattamento utilizzato da molti anni per i pazienti affetti da NB ad alto rischio. Molti studi sono stati condotti e più del 90% dei pazienti inclusi erano pazienti con stadi elevati di malattia (Stadio 3 e 4) e più del 40% aveva una amplificazione del MYCN. Il trattamento veniva eseguito specie in presenza di metastasi osteo-midollari [7].

L'intento del trattamento è quello di raggiungere in prima istanza la risposta completa e in seconda istanza quella di inibire la progressione tumorale e alleviare i sintomi. La maggior parte degli studi condotti includono pazienti ad alto rischio resistenti o in fase di relapse dopo i protocolli chemioterapici standard. In questo scenario la risposta media alla ^{131}I -mIBG riportata da una recente revisione sistematica della letteratura è del 32% [7]. L'utilizzo di attività cumulative elevate di ^{131}I -mIBG in più cicli sembra correlare positivamente con la risposta alla terapia [7].

Il più grande studio sulla ^{131}I -mIBG nei pazienti affetti da NB refrattario è stato condotto su 157 da Matthay e collaboratori che hanno evidenziato come i fattori maggiormente correlabili alla risposta erano l'età (>12 anni), il carico di malattia (poche localizzazioni scheletriche), il numero dei precedenti regimi di chemioterapia (<3) e il tempo dalla diagnosi alla terapia (>3 anni) [8].

Le tossicità riportate in letteratura sono classificabili in acute, precoci e tardive. Quelle acute, sono spesso associabili a gastriti attiniche, con manifestazioni quali anoressia, nausea e vomito. Le precoci sono di tipo ematologico e in ordine di frequenza sono la trombocitopenia, la leukopenia e la neutropenia. Importanti manifestazioni ematologiche si associano a trattamenti che prevedono attività superiori ai 12 mCi/kg. In tale caso deve essere già stata prevista adeguata raccolta di cellule staminali [9].

Classica manifestazione tardiva al trattamento con ^{131}I -mIBG è l'ipotiroidismo. Nonostante un adeguato blocco della captazione tiroidea, si possono manifestare tardivamente ipofunzione della tiroide nel 50% dei sopravvissuti [10]. In letteratura viene anche riportata la possibilità di sviluppare una seconda malignità tiroidea. Altre seconde neoplasie, pur descritte, non sono univocamente correlabili con la terapia con ^{131}I -mIBG.

Bibliografia.

- 1) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, London WB, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Simon T, Cohn SL, Pearson AD; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):298-303.
- 2) Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010 Feb;24(1):65-86.
- 3) Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2202-11.

- 4) Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J ClinEndocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2596-606.
- 5) Decarolis B, Schneider C, Hero B, Simon T, Volland R, Roels F, Dietlein M, Berthold F, Schmidt M. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J ClinOncol*. 2013 Mar 1;31(7):944-51.
- 6) Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V, Nanni C, Bianchi P, Cistaro A, Sorrentino S, Cabria M, Pession A, Puntoni M, Villavecchia G, Fanti S. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilotstudy. *Eur J NuclMedMol Imaging*. 2012 Jan;39(1):57-71.
- 7) Wilson JS, Gains JE, Moroz V, Wheatley K, Gaze MN. A systematic review of 131I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(4):801-15.
- 8) Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, Cheng SC, VeatchJ, Goldsby R, Brophy P, Kersun LS, Hawkins RA, Maris JM. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J ClinOncol*. 2007 Mar 20;25(9):1054-60.
- 9) Kayano D, Kinuya S. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for neuroblastoma: reports so far and future perspective. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:189135.
- 10) Clement SC, van Rijn RR, van Eck-Smit BL, van Trotsenburg AS, Caron HN, Tytgat GA, van Santen HM. Long-term efficacy of current thyroid prophylaxis and future perspectives on thyroid protection during 131I-metaiodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Apr;42(5):706-15.

¹³¹I nel carcinoma della tiroide: Presente e Futuro

Désirée Deandreis, Professore Associato Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino



I tumori della tiroide sono tumori ad ottima prognosi in circa 90% dei casi con un alto tasso di guarigione dopo la terapia chirurgica e la terapia con radioiodio. Nel 10% dei casi tuttavia si presentano con metastasi a distanza, localizzate in particolare a livello polmonare ed osseo [1]. La terapia con lo iodio radioattivo rimane un pilastro della cura del tumore della tiroide e trova un suo ruolo sia a scopo ablativo post-chirurgico con la finalità di facilitare il follow up del paziente, sia a scopo adiuvante nei pazienti con tumore ad alto rischio di recidiva, sia a scopo terapeutico nei casi di persistenza di malattia o in presenza di metastasi a distanza. L'efficacia della terapia con iodio radioattivo si basa sull'espressione da parte del tessuto tiroideo sano, ma anche tumorale del NIS (NaI symporter) una proteina di membrana che permette l'ingresso dello iodio nella cellula follicolare tiroidea [2]. L'espressione di NIS può essere condizionata da vari fattori, ma in particolare dalla differenziazione tumorale. Sappiamo infatti che le forme più differenziate, che rappresentano la maggior parte dei tumori tiroidei di origine follicolare, hanno un'espressione di NIS adeguata al fine di poter captare in maniera significativa lo iodio, mentre man mano che il tumore va incontro a de-differenziazione perde progressivamente l'espressione di NIS e la quindi anche la capacità di captare lo iodio, motivo per cui nelle forme poco differenziate purtroppo la terapia con il radioiodio è frequentemente inefficace. Inoltre vi è anche una correlazione fra l'espressione di NIS e mutazioni genetiche espresse dal tumore, la maggior parte incluse nella famiglia BRAF like o RAS like. Per esempio nei tumori BRAF mutati a livello immunohistochimico si è riscontrata un'inferiore espressione del NIS ma anche dell'espressione dell'AIT e della TPO rispetto ai tumori non mutati e contemporaneamente un aumento dell'espressione del GLUT 1, il trasportatore del glucosio che giustifica la possibilità da parte del tumore di captare l'FDG [3].

Le implicazioni dell'uso dello iodio radioattivo in ambito teranostico si basano sul concetto che il NIS sia il target dello iodio¹³¹ usato a scopo terapeutico, ma anche dell'imaging con la possibilità attraverso l'uso di isotopi quali lo I¹²³-I¹³¹-I¹²⁴, di valutare in vivo la sua espressione [4]. Nell'approccio al tumore tiroideo, in particolare nelle forme metastatiche, è quindi fondamentale: determinare la presenza di una captazione

dello iodio131 (RAI avidity) da parte del tumore, identificare i fattori predittivi della RAI avidity, scegliere il miglior approccio e il miglior protocollo terapeutico (preparazione, attività da somministrare e attività cumulata) e identificare il tumore iodio-refrattario. La finalità dell'applicazione di tale iter deve essere l'impatto sull'outcome del paziente.

Negli ultimi anni si è visto un progressivo cambiamento nelle indicazioni all'utilizzo dello iodio131 a **scopo ablativo**, supportato da recenti linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) [5]. L'ATA propone 3 classi (**basso rischio, rischio intermedio e alto rischio**) in base al rischio di recidiva basandosi sulle caratteristiche istologiche del tumore primitivo (dimensioni, invasione capsulare e vascolare, coinvolgimento linfonodale, sottotipo istologico, presenza o assenza della mutazione di BRAF). Due studi multicentrici prospettici randomizzati (ESTIMABL e HiLO) hanno messo a confronto nei tumori a basso rischio e modalità di preparazione e 2 diverse attività somministrate (ipotiroidismo vs rhTSH e 1100 MBq vs 3700 MBq) e hanno mostrato come una preparazione all'ablazione con rhTSH e la somministrazione di 1100 MBq sia sufficientemente efficace nell'indurre un'ablazione completa in questo sottogruppo di pazienti [6-7]. Anche i dati del follow up a 5 anni di questi pazienti mostrano come il 98% dei pazienti non abbiano mostrato evidenza di malattia e che non vi siano differenze fra le 4 braccia di trattamento [8]. Le linee guida ATA sottolineano come l'ablazione nei tumori a basso rischio non apporti vantaggi in termini di outcome e quindi attualmente non viene più sistematicamente contemplata nel post-chirurgico di questi pazienti. In questo ambito però studi prospettici sono necessari ed in corso ([NCT01837745](#)) per confermare tale atteggiamento [9]. Ovviamente può essere indicata in casi selezionati e l'utilizzo del dosaggio della tireoglobulina post-operatoria e dell'ecografia possono indirizzare verso quali pazienti l'ablazione possa essere contemplata. La terapia ablativa con radioiodio viene invece attualmente confermata nelle forme a rischio intermedio – alto. Molto più complesso è il panorama della malattia metastatica nel quale la prognosi può essere talvolta infausta e in cui il radioiodio agisce a scopo terapeutico. Nell'utilizzo dello iodio nella terapia metastatica diversi fattori devono essere tenuti in conto per predire la risposta alla terapia e la prognosi del paziente. In base alle caratteristiche di presentazione della malattia riconosciamo 3 gruppi prognostici: -pazienti a miglior prognosi con età inferiore ai 40 anni e con micrometastasi, pazienti a peggior prognosi con età superiore ai 40 anni e con macro-metastasi o multiple e pazienti a prognosi intermedia con età superiore ai 40 anni ma con malattia micrometastatica [10]. Oltre alle caratteristiche cliniche anche la presenza o meno della captazione allo iodio radioattivo è sicuramente un fattore prognostico importante che condiziona anche l'approccio terapeutico, così come la presenza di una captazione significativa alla PET con FDG è un altro fattore prognosticamente peggiorativo [11]. Tutti questi parametri devono servire al Medico Nucleare e all'Endocrinologo-Oncologo per classificare il paziente con malattia a miglior e peggior andamento, permettendo quindi una scelta critica dell'iter terapeutico e diagnostico. L'approccio terapeutico con iodio radioattivo al paziente metastatico vede due possibili strade. La prima è l'approccio empirico con somministrazione di attività prefissate (variabili fra 3700-7400 MBq) ogni 6 -12 mesi fino all'ottenimento di

una risposta completa o di una risposta oggettivabile con progressiva diminuzione del marker tumorale. La seconda è l'approccio dosimetrico. La Dosimetria whole body/blood clearance secondo il metodo di Benua già proposto negli anni '60, prevede il calcolo dell'MTA (Maximum Tolerable activity) con rispetto dei 2 Gy di esposizione al midollo osseo. Tale approccio permette sicuramente la somministrazione di attività più elevate e personalizzate. Quale sia il miglior approccio fra quello empirico e Dosimetrico WB/BC in termini di impatto sull'outcome del paziente è un argomento di dibattito. Due studi retrospettivi hanno confrontato i due approcci [12-13]. Il primo studio ha mostrato come vi sia un maggior tasso di risposta in particolare a carico della malattia localmente avanzata attraverso l'approccio dosimetrico, e un trend seppur non statisticamente significativo di una migliore PFS nei pazienti trattati con approccio dosimetrico [12]. Il secondo non ha mostrato, stratificando i pazienti secondo i fattori clinici prognosticamente predominanti (età e tumor burden), differenze significative in termini di overall survival fra i due approcci [13]. In tale ambito vi è l'assoluta necessità di studi prospettici che possano determinare quale sia l'impatto prognostico dei due approcci. Se l'approccio Dosimetrico attraverso una misurazione whole body/blood clearance permette di poter somministrare attività più alte, risulta indispensabile valutare quanta sia la Dose assorbita dalla singola metastasi. Studi in tale ambito utilizzando anche l'ausilio della PET con I124 hanno identificato delle soglie di Dose assorbita (Gy) predittive di risposta in base alla sede della metastasi (linfonodi, polmone, osso) [14]. Risulta quindi di estrema utilità quello che viene definito approccio Dosimetrico lesionale, che ha lo scopo di misurare quale sia la Dose assorbita dalla singola metastasi con la finalità di prevedere la risposta di una determinata lesione nel tempo. In tale ambito però vi è da sottolineare come esista una grande eterogeneità di captazione dello iodio radioattivo da parte delle singole metastasi in uno stesso paziente (eterogeneità intra-paziente), ma anche fra pazienti diversi (eterogeneità inter-paziente) e all'interno di una stessa lesione (eterogeneità lesionale). Tutti questi elementi condizionano fortemente l'efficacia dello iodio radioattivo e vi è quindi la necessità di implementare gli studi a tale livello. In tale ambito l'applicazione della PET con I124 seppur purtroppo poco disponibile appare un tool indispensabile [14].

In ultimo vi è la complessità nella definizione di tumore tiroideo iodio-refrattario. La definizione di refrattarietà è molto complessa e racchiude diversi quadri clinici: assenza di captazione allo iodio, captazione dello iodio da parte solo di alcune lesioni, captazione allo iodio mantenuta ma progressione di malattia nonostante la terapia radiometabolica, persistenza della captazione nonostante plurimi trattamenti. Tali sottogruppi di pazienti possono avere una prognosi estremamente variabile ed un'evoluzione di malattia diversa. I meccanismi della iodio-refrattarietà possono essere molteplici, in particolare annoveriamo la ridotta o assente espressione di NIS e TPO legata sia al grado di differenziazione tumorale sia a meccanismi molecolari alterati a livello cellulare [15]. L'approccio terapeutico a tali pazienti è complesso. Sicuramente in caso di malattia con volume tumorale esteso e rapidamente evolutivo un approccio con terapie sistemiche quali la *target therapy* risulta sicuramente di prima scelta [Berdelou et al 2018]. In forme meno evolutive, ma che non traggono beneficio particolare dalla somministrazione di radioiodio, si è cercato di trovare la via per

poterne reindurre una captazione significativa. Supportati da studi in vivo sull'animale, alcuni protocolli di redifferenziazione tumorale sono stati applicati anche nell'uomo [16]. In particolare si è visto che inibendo alcuni step della cascata intracellulare BRAF/MEK mediata fosse possibile andare a reindurre l'espressione del NIS e quindi la captazione dello iodio. Uno studio in particolare che ha impiegato l'uso di un inibitore di MEK (selumetinib) ha mostrato la possibilità di reindurre una captazione di iodio in pazienti iodio-refrattari con quadri di risposta di malattia molto promettenti dopo somministrazione dello iodio [17]. Altri trials in merito sono attualmente in corso e probabilmente in futuro tale approccio potrà modificare l'outcome di questi pazienti.

In conclusione, seppur la terapia del tumore della tiroide con lo iodio radioattivo risalga agli anni 40-50, moltissime evoluzioni si sono viste nel tempo, grazie alla ricerca molecolare e clinica che hanno modificato il panorama terapeutico e prognostico in tali pazienti. Come nell'ambito oncologico in generale anche per il tumore della tiroide l'applicazione teranostica del radioiodio rientra nel contesto di una medicina personalizzata e di precisione.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Thyroid Tumors Paperback – 1999 by M. Schlumberger and F. Pacini .Ed Nucleon.
- 2) [Ahn BC](#). Sodium iodide symporter for nuclear molecular imaging and gene therapy: from bedside to bench and back. [Theranostics](#). 2012;2(4):392-402.
- 3) [Durante C](#), [Puxeddu E](#), [Ferretti E](#) et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. 2007 Jul;92(7):2840-3.
- 4) [Nagarajah J](#), [Janssen M](#), [Hetkamp P](#), [Jentzen W](#). Iodine Symporter Targeting with $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ Theranostics. [J Nucl Med](#). 2017 Sep;58(Suppl 2):34S-38S. doi: 10.2967/jnumed.116.186866.
- 5) [Haugen BR](#), [Alexander EK](#), [Bible KC](#), et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. [Thyroid](#). 2016 Jan;26(1):1-133.
- 6) [Schlumberger M](#), [Catargi B](#), [Borget J](#), et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. [N Engl J Med](#). 2012 May 3;366(18):1663-73.
- 7) [Mallick U](#), [Harmer C](#), [Yap B](#), et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. [N Engl J Med](#). 2012 May 3;366(18):1674-85.
- 8) [Schlumberger M](#), [Leboulleux S](#), [Catargi B](#), et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. [Lancet Diabetes Endocrinol](#). 2018 May 25. pii: S2213-8587(18)30113-X.
- 9) [Verburg FA](#), [Aktolun C](#), [Chiti A](#) et al and [EANM and the EANM Thyroid Committee](#). Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association

management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. [Eur J Nucl Med Mol Imaging](#). 2016 Jun;43(6):1001-5.

10) [Durante C](#), [Haddy N](#), [Baudin E](#), et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. [J Clin Endocrinol Metab](#). 2006 Aug;91(8):2892-9.

11) [Deandreis D](#), [Al Ghuzlan A](#), [Leboulleux S](#), et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? [Endocr Relat Cancer](#). 2011 Jan 13;18(1):159-69.

12) [Klubo-Gwiedzinska J](#), [Van Nostrand D](#), [Atkins F](#), [Burman K](#), [Jonklaas J](#), [Mete M](#), [Wartofsky L](#). Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ¹³¹I for therapy of differentiated thyroid cancer. [J Clin Endocrinol Metab](#). 2011 Oct;96(10):3217-25.

13) [Deandreis D](#), [Rubino C](#), [Tala H](#), et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. [J Nucl Med](#). 2017 May;58(5):717-722.

14) [Jentzen W](#), [Hoppenbrouwers J](#), [van Leeuwen P](#), et al. Assessment of lesion response in the initial radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer using ¹²⁴I PET imaging. [J Nucl Med](#). 2014 Nov;55(11):1759-65.

15) [Azouzi N](#), [Cailloux J](#), [Cazarin JM](#) et al. NADPH Oxidase NOX4 Is a Critical Mediator of BRAF V600E-Induced Downregulation of the Sodium/Iodide Symporter in Papillary Thyroid Carcinomas. [Antioxid Redox Signal](#). 2017 May 20;26(15):864-877.

16) [Santos E](#), [Ryder M](#), [Knauf JA](#), et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. [J Clin Invest](#). 2011 Dec;121(12):4700-11.

17) [Ho AL](#), [Grewal RK](#), [Leboeuf R](#), et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. [N Engl J Med](#). 2013 Feb 14;368(7):623-32.

Impiego teranostico del PSMA

S. Severi[°], M.L. Belli^{}, E. Tardelli[°], F. Di Mauro^{*}, S. Nicolini[°]*

[°] Medicina Nucleare, ^{*}Fisica Sanitaria. IRCCS IRST Meldola



Il possibile utilizzo teranostico dell'Antigene Prostatica Specifico di Membrana (PSMA) nei pazienti con carcinoma prostatico (PC) metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) è una delle ragioni del successo di questa molecola, che sta diventando ampiamente utilizzata in tutto il mondo.

Il PSMA ha dimostrato per la prima volta la sua superiorità nelle indagini PET (68Ga-HBED PSMA-11) poste a confronto alla PET 18F-colina per la valutazione della recidiva biochimica (PSA > 0,2 ng / ml) nei pazienti PC. Successivamente, il PSMA ha mostrato tassi di risposta incoraggianti e un profilo di bassa tossicità utilizzando l'inibitore identificato con il numero 617 marcati con 177Lu (Lu-PSMA) nella terapia dei pazienti con mCRPC avanzato. Il LU-PSMA consente una vera dosimetria del paziente e un monitoraggio costante della risposta alla terapia. Infatti, grazie all'emissione gamma di 177Lu, è possibile eseguire una scansione di tutto il corpo (WB) dopo ogni ciclo terapeutico per registrare il numero di foci attivi e la loro intensità di captazione.

Nei pazienti che rispondono a LU-PSMA è possibile osservare un rapido miglioramento dei sintomi, un deciso declino dei markers umorali e una regressione costante delle metastasi, fin dai primi cicli di terapia.

Dobbiamo considerare prospetticamente questi risultati che sono stati ottenuti nel contesto di malattia avanzata, comune a pressoché tutti i pazienti arruolati. Infatti la letteratura mostra che l'attività terapeutica è fortemente influenzata dalla linea di trattamento nella quale viene proposta, dall'estensione del carico tumorale e dal peggioramento delle condizioni generali del paziente.

In questo scenario, la vera sfida è l'applicazione di LU-PSMA in una fase precoce, con l'obiettivo di selezionare i pazienti per la terapia prima della resistenza alla castrazione, in modo da prevenire l'effetto della sindrome metabolica causata dalla terapia ormonale.

Un'applicazione anticipata della terapia richiede però buoni tassi di risposta e bassi livelli di tossicità. Riguardo alla tossicità abbiamo già segnalato una buona tolleranza per i reni, che può essere ulteriormente migliorata.

Nel nostro Istituto abbiamo iniziato ad arruolare pazienti mCRPC in un protocollo prospettiva di fase II ad aprile 2017.

Come filosofia ispiratrice del nostro centro, abbiamo proposto un basso dosaggio LU-PSMA in base ai fattori di rischio per tossicità renale e midollare associandolo a metodiche di protezione renale e delle ghiandole salivari, organi critici di questo tipo di terapia.

Il nostro protocollo prescrive un dosaggio di LU-PSMA da 3,7-5,5 GBq per 4 cicli a 8-10 settimane di distanza, estendibile fino a 6 cicli totali. La protezione del rene si basa sulla somministrazione pre-terapia di 500 ml di mannitolo al 10%. Allo stesso tempo, viene applicato localmente ghiaccio secco per ridurre l'esposizione delle ghiandole salivari e si somministrano compresse di glutammato come bersaglio naturale del PSMA.

Finora, abbiamo arruolato 34 pazienti di cui 27 valutabili. Di questi 15 hanno avuto una risposta scintigrafica dopo almeno 2 cicli con 11 PR e 4 DS (DCR 55%), mentre i restanti 12 hanno sospeso il trattamento o hanno progredito dopo la fine dei 4 cicli. La risposta al PSA è stata registrata in 12 dei pazienti rispondenti con una rapida diminuzione di oltre il 50%. L'elevato carico tumorale e più di 5 linee terapeutiche prima della LU-PSMA erano correlati con un risultato peggiore. Nessuna tossicità significativa è stata registrata per il rene o il midollo osseo, mentre una lieve xerostomia di grado G2 è stata riportata da 2 pazienti. La dose media somministrata per ciascun ciclo era di 4,5 GBq.

Per valutare la dose assorbita dai reni e dalle salivari è stata eseguita una valutazione dosimetrica post-iniezione su 7 pazienti utilizzando il formalismo MIRD-16 (software OLINDA / EXM). In fase post-iniezione sono state acquisite scansioni planari WB e prelevati campioni di sangue a 1h, 16-24h, 36-48h, 120h, al fine di generare curve tempo-attività. Inoltre, è stata acquisita un'immagine 3D SPECT / CT della regione addominale alla 16-24 ora. I nostri risultati dosimetrici, attualmente in corso di pubblicazione, sono stati confrontati con quelli pubblicati da Baum et al (2016) e Kabasakal et al (2015) con Test T di Student non appaiati. La dose ai reni nella nostra coorte di studio è risultata più bassa con una differenza statisticamente significativa. Tuttavia, sono stati osservati scarsi risultati per le ghiandole parotidiche, per le quali i dati acquisiti sono controversi e da approfondire. L'esposizione del midollo osseo non ha mostrato differenze statisticamente significative rispetto ai dati della letteratura.

Conclusioni: la PSMA è una molecola teranostica nuova e ben caratterizzata. Il protocollo a basso dosaggio di LU-PSMA ha mostrato una buona attività terapeutica e bassa tossicità nei pazienti mCRPC in fase avanzata. La possibilità di ridurre l'esposizione del rene e delle ghiandole salivari durante la terapia con LU-PSMA con la somministrazione concomitante di mannitolo al 10% e compresse di glutammato di ferro, sembra promettente. Questo approccio di tipo radioprotezionistico potrebbe essere più rilevante in caso di terapia con PSMA coniugato ad alfa emettitori.

Radiofarmaci PET amiloide: quando e perché utilizzarli

Agostino Chiaravalloti, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione. IRCCS Neuromed, Pozzilli



L'ultima decade ha rappresentato un periodo d'oro per le applicazioni neurologiche della medicina nucleare. Sono stati sintetizzati diversi radiofarmaci per la diagnostica per immagini in vivo dell'amiloide, recentemente tutti approvati per l'uso nell'uomo ai fini diagnostici (Florbetapir, Florbetaben e Flutemetamol). Le caratteristiche chimiche sono ben note: elevata liposolubilità, legame al fluoro 18 e, soprattutto, elevato legame specifico per le placche di amiloide.

Le ragioni di uno sviluppo così rapido di tali radiofarmaci risiedono proprio in quest'ultima peculiarità e nel ruolo che l'amiloide ha svolto nella diagnostica e nella terapia della malattia di Alzheimer. Il target di questi radiofarmaci è rappresentato dalla placca di amiloide, un ammasso prevalentemente proteico, extracellulare, in grado di esercitare sia un danno diretto (mediante meccanismi di signaling cellulare e di apoptosi) che indiretto (neuroinfiammazione) sul tessuto nervoso. La presenza di ammassi proteici di amiloide (placche senili) sembra essere specifico dell'Alzheimer seppure anche altre patologie neurodegenerative (come la demenza a corpi di Lewy) possano presentare un accumulo discreto di amiloide in ambito corticale. La diagnosi di accumuli patologici di amiloide non è però appannaggio esclusivo della medicina nucleare. L'esame del liquor cefalo-rachidiano rappresenta, infatti, uno strumento diagnostico molto affidabile e permette di dosare al contempo sia l'amiloide che altre proteine patologiche alterate nell'Alzheimer come la tau fosforilata. E' comunque una metodica relativamente invasiva, non scevra di effetti collaterali (soprattutto cefalea) e che richiede una discreta manualità dell'operatore. La Tomografia ad emissione di Positroni (PET) ha dalla sua la caratteristica di essere una metodica non invasiva e di facile esecuzione, soprattutto in considerazione delle caratteristiche psico-fisiche dei soggetti in esame.

Negli ultimi anni, le speranze terapeutiche dell'Alzheimer sono state riposte nella terapia biologica ovvero nello sviluppo di anticorpi in grado di ridurre o stabilizzare l'accumulo corticale di amiloide. Sono nati numerosi trial clinici che hanno sondato o stanno valutando tutt'ora l'applicazione di molecole (adacimumab, crenezumab, gantenerumab, etc.) in grado di legare l'amiloide nel sistema nervoso centrale o nel flusso ematico favorendone così l'eliminazione. Sfortunatamente, i risultati ottenuti fino ad ora sono stati poco

incoraggianti (scarso miglioramento clinico o impatto irrilevante sulla progressione di malattia), soprattutto nelle fasi più avanzate di malattia.

L'introduzione di uno strumento diagnostico PET così semplice, ma allo stesso tempo molto potente, ha portato una grossa attenzione del mondo scientifico e non sulla PET ed a un vero e proprio boom di richieste di esami diagnostici. Nasce quindi la necessità di regolamentare l'accesso a questo tipo di esame che, seppur promettente, ha comunque dei costi rilevanti. Risalgono al 2013 le prime linee guida alla diagnostica per immagini con traccianti PET per l'amiloide (pubblicate su *Alzheimer's & Dementia*) le quali introducono il concetto di appropriatezza per questo tipo di esame. Le evidenze scientifiche attualmente disponibili individuano una sicura utilità della PET nei seguenti casi: a) paziente con deterioramento cognitivo di grado moderato (MCI); b) presentazione clinica atipica di una demenza; c) paziente con deterioramento cognitivo ad esordio precoce (prima dei 65 anni). La PET non è ritenuta indicata soprattutto nei seguenti casi: a) patologia con chiari connotati clinici; b) per determinare la gravità della malattia; c) in presenza di fattori genetici predisponenti per l'AD (come il fenotipo $\epsilon 4$) in pazienti asintomatici; d) nel caso di una compromissione cognitiva soggettiva e non confermata all'esame clinico.

Nell'MCI, la PET con traccianti per l'amiloide ha mostrato un valore predittivo positivo e negativo nettamente superiore rispetto ad altre metodiche diagnostiche come la risonanza magnetica (76,7% ,81,5% e 66,7%,65,2% rispettivamente). La PET con traccianti per amiloide ha aumentato la sicurezza diagnostica del clinico ed ha permesso degli aggiustamenti terapeutici non attuabili altrimenti (ad esempio sospensione degli inibitori dell'acetilcolinesterasi in pazienti con PET negativa). E' bene ricordare che finora nessuno studio scientifico ha collegato in modo definitivo la positività alla PET amiloide con un tempo preciso di esordio dei sintomi dell'Alzheimer. Pertanto si può prevedere un deterioramento cognitivo o funzionale ma non i tempi con cui avverrà. Nei pazienti con diagnosi dubbia, la diagnosi eseguita tramite PET ha portato a miglioramenti nello stato d'ansia e depressione dei caregiver e nella percezione della malattia da parte dei pazienti suggerendo un ruolo della PET amiloide nei casi atipici di Alzheimer con una diagnosi poco chiara. L'accumulo di amiloide in ambito corticale non è stato invece correlato alla gravità della demenza. In ultima istanza, la PET deve essere eseguita se l'esordio di malattia è precoce. Non vi sono evidenze scientifiche di un maggiore accumulo di amiloide nell'Alzheimer ad esordio precoce rispetto a quello ad esordio tardivo, ma ciò che è importante nel primo caso è una diagnosi tempestiva soprattutto affinché il paziente ed i familiari possano programmare al meglio la vita futura.

Il ruolo dell'imaging dell'amiloide negli individui asintomatici è ad oggi controverso. Tutti gli studi fino ad ora pubblicati e che si sono avvalsi di un gruppo di controllo composto da individui cognitivamente sani hanno inevitabilmente messo in evidenza la presenza di una percentuale piuttosto variabile (fino ad anche nel 5% dei soggetti) di reperti PET patologici pur in assenza di alterazioni cognitive. Attualmente, studi preliminari di follow up concordano nel dire che una PET amiloide positiva in soggetti sani sia comunque un fattore

prognostico sfavorevole e quindi associato allo sviluppo di un decadimento cognitivo. Sono comunque necessari ancora studi su larga scala.

In conclusione, la PET amiloide rappresenta una innovazione sia per la diagnostica per immagini che per la clinica; un passo in avanti nella gestione delle patologie neurodegenerative da usare, comunque, con razioicinio e cautela.

La Guida alla prescrizione della FDG-PET cerebrale nelle malattie neurodegenerative

Flavio Mariano Nobili, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova



La tomografia ad emissione di positroni cerebrali (PET) con fluorodeossiglucosio F-18 è stata a lungo utilizzata nella procedura diagnostica della malattia di Alzheimer e dei disturbi correlati per rilevare regioni di ipometabolismo cerebrale, cioè per identificare parti del cervello che consumano meno glucosio del previsto, e quindi lavorano meno del normale, a causa della neurodegenerazione. Con questa funzione di rilevamento della presenza e della localizzazione del danno cerebrale anche nelle prime fasi delle malattie neurodegenerative, la FDG-PET cerebrale può essere considerata, insieme alla risonanza magnetica, il primo biomarker usato nel campo. Sorprendentemente, tuttavia, le linee guida o le raccomandazioni per il suo uso clinico non erano mai state prodotte, in contrasto con altri biomarcatori molto più recenti, come ad esempio la PET che utilizza traccianti per rilevare la proteina patologica dell'amiloide, tipico segno distintivo della malattia di Alzheimer.

Sulla base di questa mancanza, due società scientifiche europee, l'Associazione Europea di Medicina Nucleare e l'Accademia Europea di Neurologia, hanno intrapreso nel 2014 l'iniziativa di formulare raccomandazioni per l'uso clinico dell'esame. Le raccomandazioni hanno lo scopo di aiutare i medici nell'uso della FDG-PET nel modo più fruttuoso ed economico, nel diagnosticare la malattia di Alzheimer e le altre condizioni neurodegenerative associate al deterioramento cognitivo, che devono essere discriminate l'un l'altra al fine di pianificare il miglior trattamento e formulare una valutazione prognostica.

Le due società hanno nominato un panel di specialisti di diversi paesi Europei, con competenze dirette sia negli aspetti clinici che di ricerca della FDG-PET cerebrale: Flavio Nobili, che ha guidato l'iniziativa, del Dipartimento di Neuroscienze (DINO GMI), Università e Policlinico IRCCS S. Martino di Genova; Zuzana Walker (UK), Femke Bouwmann (NL), Federica Agosta (I), Peter Nestor (D), Alexander Drzezga (D) e Javier Arbizu (E). I panelist sono stati aiutati da un gruppo di facilitatori, guidato da Marina Boccardi, dal team di Giovanni Frisoni, presso l'Università di Ginevra, Svizzera e dall'IRCCS S. Giovanni di Dio-Fatebenefratelli a Brescia.

Hanno svolto un ampio lavoro al fine di basare le raccomandazioni sull'evidenza scientifica di utilità dell'esame. Dall'ampia produzione scientifica sulla FDG-PET, i facilitatori hanno estratto gli indici quantitativi di utilità e li hanno riepilogati per rispondere a ben 21 domande cliniche, che concernono l'utilità dell'esame in diversi scenari diagnostici e relativamente all'uso di strumenti semi-quantitativi per facilitare la lettura delle scansioni. Usando una solida metodologia, i facilitatori hanno anche valutato la forza scientifica di tali prove, consentendo al gruppo di esperti di prendere decisioni il più possibile fondate sull'evidenza.

I risultati di questo lungo lavoro, durato 3 anni, hanno portato alle raccomandazioni attualmente in stampa sull'European Journal of Neurology, che riportano i pattern specifici dell'ipometabolismo cerebrale che possono aiutare nella diagnosi e nella diagnosi differenziale delle numerose condizioni cliniche neurodegenerative, sia conclamate che nella fase di MCI, come la m. di Alzheimer, la degenerazione lobare fronto-temporale, la demenza con corpi di Lewy, la malattia di Parkinson con compromissione cognitiva e altri disturbi meno frequenti o condizioni che possono mimare una patologia neurologica, come la depressione. I panelist non raccomandano al momento attuale delle evidenze l'uso della FDG-PET cerebrale nelle condizioni a rischio, nonché nelle fasi precliniche, dove il suo uso è per ora raccomandato principalmente per scopi di ricerca. Inoltre, l'uso di FDG-PET non è attualmente ancora supportato per le patologie in cui sono disponibili altre procedure più convenienti, come la malattia di Huntington o la sclerosi laterale amiotrofica.

Questo ampio lavoro ha anche offerto la possibilità di evidenziare i limiti degli studi scientifici disponibili sulla FDG-PET, e sono stati individuati quei miglioramenti metodologici e priorità di ricerca che nel prossimo futuro potranno rafforzare queste raccomandazioni.

L'Eur J Nucl Med Molec Imaging ha voluto dedicare a questo lavoro un numero speciale che conta 8 articoli dedicati e un Editoriale. Seguono i titoli dei lavori ed i links a PubMed da dove possono essere scaricati.

Buona lettura!

Articolo principale su European Journal of Neurology :

EANM-EAN recommendations for the use of brain ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus.

Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, Walker Z, Boccardi M; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders.

Eur J Neurol. 2018 Jun 22. doi: 10.1111/ene.13728

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29932266>

Numero speciale su European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging :

Brain FDG-PET: clinical use in dementing neurodegenerative conditions. Nobili F, Schmidt R, Carriò I, Frisoni GB. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Apr 23. doi: 10.1007/s00259-018-4027-y.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29687206>

Assessing FDG-PET diagnostic accuracy studies to develop recommendations for clinical use in dementia.

Boccardi M, Festari C, Altomare D, Gandolfo F, Orini S, Nobili F, Frisoni GB; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Apr 30. doi: 10.1007/s00259-018-4024-1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713763>

Diagnostic utility of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in asymptomatic subjects at increased risk for Alzheimer's disease. Drzezga A, Altomare D, Festari C, Arbizu J, Orini S, Herholz K, Nestor P, Agosta F, Bouwman F, Nobili F, Walker Z, Frisoni GB, Boccardi M; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May 13. doi: 10.1007/s00259-018-4032-1

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756163>

Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. Arbizu J, Festari C, Altomare D, Walker Z, Bouwman F, Rivolta J, Orini S, Barthel H, Agosta F, Drzezga A, Nestor P, Boccardi M, Frisoni GB, Nobili F; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Apr 27. doi: 10.1007/s00259-018-4039-7

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29704037>

Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. Nestor PJ, Altomare D, Festari C, Drzezga A, Rivolta J, Walker Z, Bouwman F, Orini S, Law I, Agosta F, Arbizu J, Boccardi M, Nobili F, Frisoni GB; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May 7. doi: 10.1007/s00259-018-4035-y.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29736698>

Diagnostic utility of FDG-PET in the differential diagnosis between different forms of primary progressive aphasia. Bouwman F, Orini S, Gandolfo F, Altomare D, Festari C, Agosta F, Arbizu J, Drzezga A, Nestor P, Nobili F, Walker Z, Morbelli S, Boccardi M; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May 9. doi: 10.1007/s00259-018-4034-z.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29744573>

Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia.

Walker Z, Gandolfo F, Orini S, Garibotto V, Agosta F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Nestor P, Boccardi M, Altomare D, Festari C, Nobili F; EANM-EAN Task Force for the recommendation of FDG PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May 19. doi: 10.1007/s00259-018-4031-2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29779045>

Clinical utility of FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis and Huntington's disease.

Agosta F, Altomare D, Festari C, Orini S, Gandolfo F, Boccardi M, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Nestor P, Nobili F, Walker Z, Pagani M; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May 1. doi: 10.1007/s00259-018-4033-0.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29717332>

Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders.

Nobili F, Festari C, Altomare D, Agosta F, Orini S, Van Laere K, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Nestor P, Walker Z, Boccardi M; EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May 2. doi: 10.1007/s00259-018-4030-3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29721650>

Congresso SNMMI 2018: Italians forever

Laura Evangelista e Maria Cristina Marzola

Come ogni anno che si rispetti, anche quest'anno si è tenuto il congresso americano di medicina nucleare (SNMMI) dal 23 al 26 Giugno 2018, nella bella cittadina di Philadelphia (Pennsylvania). La città quest'anno si mostrava romantica ed affollata, allietando così le belle serate dei giovani frequentatori del congresso americano.



Il congresso ha registrato circa 3300 partecipanti da tutto il mondo, in particolare dall'oriente (Giappone e Cina) e circa 1600 contributi scientifici.

Anche quest'anno, i medici nucleari italiani e non solo (anche fisici) sono stati protagonisti di molte sessioni (CME session, oral presentations, posters), ricevendo dei grandi riconoscimenti. Il nostro plauso va alla Dr.ssa Alice Ferretti, fisico dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Rovigo e alla Dr.ssa Carmela Nappi, medico nucleare dell'Università di Napoli Federico II, che hanno ricevuto rispettivamente il premio per il miglior poster ed il premio di giovane ricercatore!



Carmela Nappi, a sinistra. A destra: Maria Cristina Marzola e Alice Ferretti

Ma il coinvolgimento degli italiani è stato anche allietato dalla presentazione orale di alcune ricerche scientifiche di centri di eccellenza e da sessioni CME sulla prostata.



Da sinistra a destra: Stefano Panareo, Egesta Lopci, Alice Ferretti, Annibale Versari, Federica Matteucci, Riccardo Laudicella, Emilio Bombardieri, Laura Evangelista, Fabio Zattoni, Priscilla Guglielmi, Pierpaolo Alongi, Maria Cristina Marzola, Monica Celli, Alessandra Zorz, Matteo Sepulcri, Cinzia Crivellaro, Carmela Nappi ed Elena De Ponti.

La parola chiave del congresso americano sono state due: radiomica e teranostica. Il primo è un argomento che ancora oggi trova ampio spazio scientifico e di ricerca, ma ancora con un minimo impatto in ambito clinico, mentre il secondo argomento sta diventando sempre più presente nel vocabolario del medico-nucleare, aprendo le porte ad un avvenire sempre più celestiale sia per la diagnostica che per la terapia. Ovviamente se per la radiomica, i maggiori dati presentati sono stati inerenti i software di elaborazione e gli impieghi clinici per cui esistono già alcune evidenze (vedi sarcomi), per la teranostica i due principali argomenti sono stati tumori neuroendocrini e cancro della prostata.

Ma se in campo oncologico, la radiomica e la teranostica hanno maggiore impatto, su quello della neurologia lo studio della densità sinaptica e di nuovi agenti specifici per l'Alzheimer ne hanno fatto da padrona. Ovviamente c'è da sottolineare che gli americani hanno una elevata produzione scientifica per studi preclinici, focalizzati sulla valutazione di nuove molecole radiomarcate.

Volendo lasciare un piccolo commento al congresso SNMMI recentemente svoltosi possiamo dire che la medicina nucleare ricopre un settore della cura importante, in cui la medicina personalizzata, la medicina predittiva e big data si incrociano in modo strutturato e non occasionale.

Il premio ad Alice Ferretti per il miglior abstract
“A new algorithm to harmonize SUV values obtained by different PET/CT scanners”.

Alice Ferretti, fisico medico dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Rovigo, appartenente al gruppo della Medicina Nucleare di Rovigo, è risultata vincitrice dell'International Best Abstract Award per l'Italia nel corso del Congresso annuale della SNMMI tenutosi a Philadelphia dal 23 al 26 giugno 2018, con un lavoro dal titolo “A new algorithm to harmonize SUV values obtained by different PET/CT scanners”. Lo studio, realizzato in collaborazione con l'intero gruppo di Medicina Nucleare e Fisica Medica (Sotirios Chondrogiannis, Maria Cristina Marzola, Elena Bellan, Lucia Rampin, Gaia Grassetto, Anna Margherita Maffione, Stella Gusella e Marcello Gava, coordinati da Domenico Rubello) tenta di rispondere alla necessità, ormai diffusa, di favorire la standardizzazione nella misura del SUV su apparecchiature differenti, al fine di ottenere valori confrontabili anche quando l'indagine venga eseguita con diversa apparecchiatura (ad esempio, prima e dopo terapia) nello stesso servizio o in servizi differenti. L'implementazione della correzione point spread function (PSF) e del dato time-of-flight (TOF) nei moderni scanner PET/CT ha causato un aumento dei valori di SUV osservati rispetto alla ricostruzione convenzionale di tipo 3D-OSEM [1]. Se da un lato questo è vantaggioso per aumentare la capacità di rilevare lesioni di piccole dimensioni, dall'altro lato può portare ad errori nella pratica clinica, qualora il dato semi-quantitativo di SUV sia utilizzato ad esempio per valutare la risposta alla terapia (calcolando la variazione di SUVmax pre- e post-terapia) [2]. Il problema è noto da tempo, tanto che nel 2010 l'EANM Research Ltd (EARL) ha istituito un programma di accreditamento FDG-PET/CT con l'obiettivo di garantire prestazioni paragonabili in contesti multicentrici, standardizzando i parametri di acquisizione e ricostruzione delle immagini PET/CT e richiedendo che i

Recovery Coefficients (RC) ottenuti su fantoccio standard NEMA IQ PET rientrassero entro una banda di accettabilità specifica [3-4]. Nelle più recenti Linee Guida dell'EANM, edite nel 2015 [5], grande attenzione viene data alla standardizzazione dell'intero processo di esecuzione dell'esame PET/CT, richiedendo, per i tomografi con correzione PSF, di eseguire due ricostruzioni PET: la prima ottimizzata per garantire l'accuratezza quantitativa (che si ottiene applicando un filtro di *smoothing* aggiuntivo), la seconda ottimizzata per la valutazione visiva (massimizzando la rilevabilità delle lesioni piccole). In questo lavoro, in particolare, è stata studiata una metodologia per armonizzare i valori di SUV senza ricorrere alla seconda ricostruzione, ma utilizzando lo strumento per la quantificazione disponibile nella workstation Siemens, chiamato EQ.Filter o EQ.PET (come mostrato in figura 1).

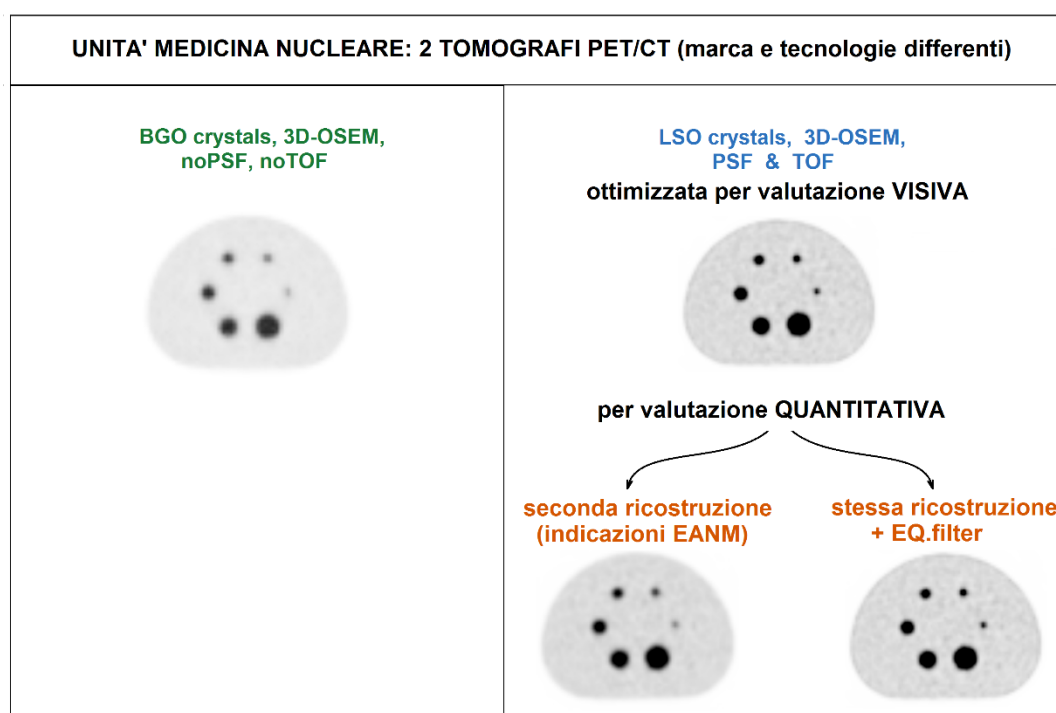
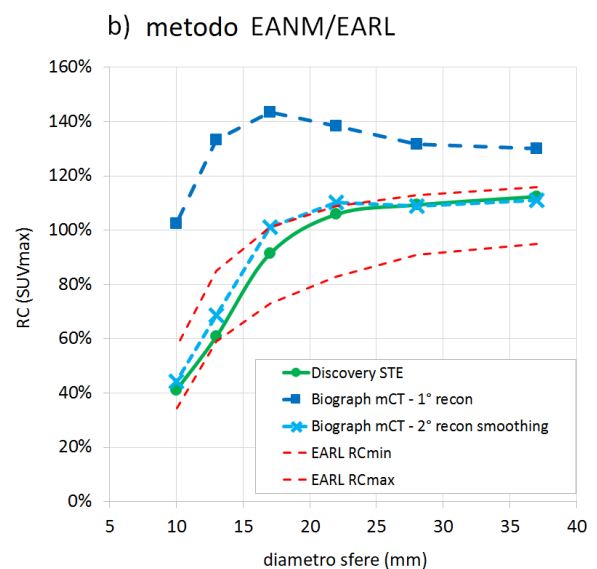
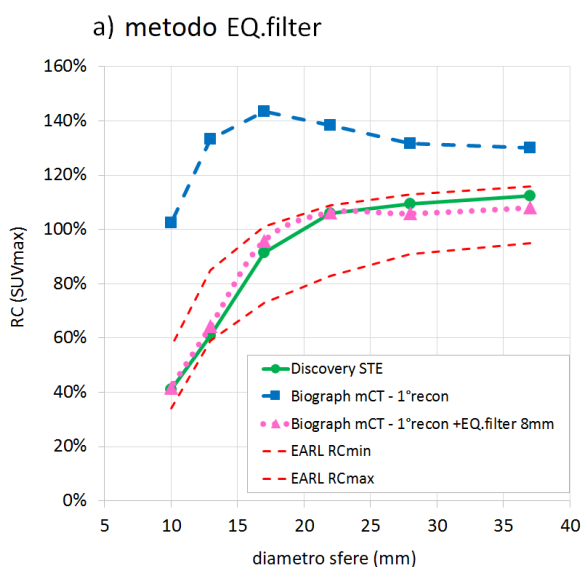
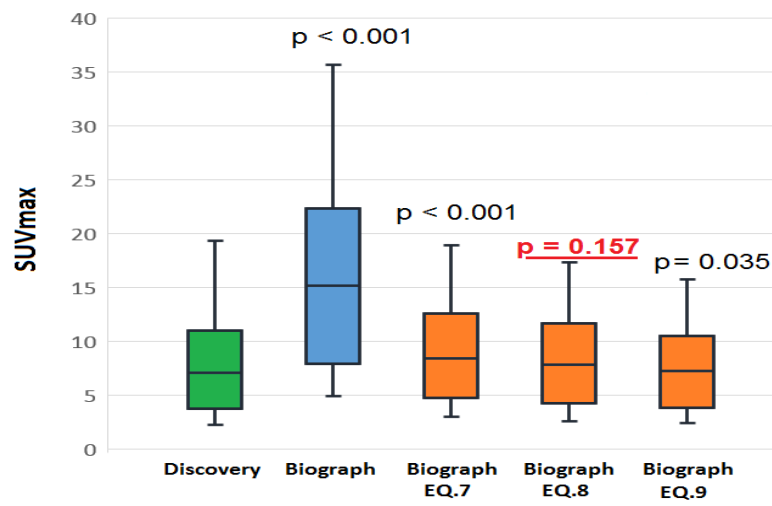


Figura 1: Schema delle possibilità per armonizzare i dati

Sono state acquisite immagini in fantoccio e su pazienti con un nuovo sistema PET/CT Siemens Biograph mCT PET/CT dotato di cristalli LSO, algoritmi PSF e TOF e da un sistema General Electric Discovery STE in uso dal 2008, dotato di cristalli BGO e con sola ricostruzione 3D-OSEM. Per l'analisi quantitativa del SUV si è utilizzata la workstation Siemens Syngo. Via, in particolare lo strumento EQ.filter che consente di visualizzare, senza richiedere modifiche del protocollo o ricostruzioni aggiuntive, sia i valori di SUV originari che i valori "armonizzati" (una volta impostato il corretto valore di EQ.filter ottenuto tramite misure di ottimizzazione), ossia riportati entro le specifiche di standardizzazione quantitativa richieste, anche se acquisiti su diversi scanner. Le misure fisiche sono state eseguite con un fantoccio standard NEMA PET IQ dotato di sei sfere con diametro interno compreso tra 10 e 37 mm, riempite con una soluzione di ^{18}F -FDG. Due serie di acquisizioni sono state eseguite su ciascun tomografo al variare del rapporto di concentrazione di attività sfere:fondo, rispettivamente con valori di circa 8:1 e 4:1. Sono stati utilizzati diversi protocolli di acquisizione e di

ricostruzione per fornire una metodologia generale per armonizzare i SUV (indipendente dal protocollo specifico adottato nel nostro centro). La validazione clinica dei dati ottenuti su fantoccio è stata eseguita su immagini PET/CT raccolte da 7 pazienti oncologici che hanno accettato di ripetere un'acquisizione di 1 lettino su uno scanner diverso. Due medici nucleari esperti hanno valutato un totale di 39 piccole lesioni (diametro compreso tra 0.3 cm e 2.6 cm) sia in termini qualitativi che semi-quantitativi. I principali vantaggi dei tomografi dotati di correzione PSF e TOF è l'aumento del contrasto delle piccole lesioni. In effetti, il protocollo standard del tomografo Biograph mCT utilizzato nel nostro centro ha permesso di ridurre al minimo l'effetto volume parziale anche nella sfera più piccola di 1 cm (come mostrato in figura 2 – dati in blu). D'altro canto, le curve RC relative al SUVmax su tutte le sfere superano quelle ottenute dal sistema Discovery STE, con discrepanze iniziali fino 149%. La curva RC ottenuta applicando il valore ottimale di EQ.filter trovato sperimentalmente (8mm FWHM nel nostro caso) è mostrata in figura 2a, insieme ai limiti di accreditamento EARL: le discrepanze tra i due scanner scendono quindi a valori compresi tra 1-5%. In figura 2b sono mostrati analoghi risultati ottenuti eseguendo una seconda ricostruzione con filtro di smoothing di 8mm FWHM (metodo suggerito da EANM). Si noti che per ogni diverso protocollo di ricostruzione e per ciascuna combinazione di tomografi è necessario identificare il valore ottimale di EQ.filter (e/o del filtro aggiuntivo di ricostruzione) al fine di minimizzare queste discrepanze tra i SUV.





I Corso Residenziale di Aggiornamento a cura dell'Area Radiofarmacia della SIFO. Radiofarmacia e HTA : la valorizzazione delle Innovazioni

Stefania Agostini ¹, Franca Chierichetti ², Nicola Pace ³, Monica Santimaria ⁴

¹ Farmacista Dirigente UOC Medicina Nucleare, Ospedale S. Chiara, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

² Direttore U.O.C. Medicina Nucleare, Ospedale S. Chiara, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

³ Fisico Medico Centro Interdipartimentale Mente Cervello (CIMeC), Università degli Studi di Trento

⁴ Farmacista Dirigente U.O.C. Medicina Nucleare, Ospedale S. Bortolo Vicenza, AULSS 8 Berica



Il 4 giugno si è tenuto a Trento il primo corso residenziale di aggiornamento organizzato dall'Area Radiofarmacia della SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie), dal titolo "Radiofarmacia e HTA: la Valorizzazione delle Innovazioni", con il patrocinio di AIMN e GICR.

L'allora Presidente della SIHTA (Società Italiana di HTA) Carlo Favaretti, in un'intervista rilasciata nel 2011, interrogato sul rischio che l'HTA possa rimanere solo una parola fine a se stessa così rispondeva: *"alte sono le probabilità che se da un lato non si applichino correttamente principi e metodi dall'HTA, dall'altro se ne parli soltanto, magari in maniera anche non appropriata. Questo è un rischio oggettivo che hanno già corso altre parole d'ordine come "epidemiologia e prevenzione" o "Evidence Based Medicine". Tuttavia, dal momento che l'HTA non è una disciplina ma un approccio multidisciplinare, che ci troviamo in un momento di difficoltà economica spaventosa a fronte di un progresso tecnologico che in ogni caso non si ferma, credo fermamente che informare le decisioni a processi razionali sia obbligatorio, altrimenti il sistema sarà molto presto fuori controllo."*

Il corso nasce dunque dalla necessità formativa, raccolta all'interno dell'Area, di conoscere la metodologia ed il linguaggio propri dell'HTA (*Health Technology Assessment*) per capire come questi possano essere applicati con successo ai processi di una Medicina Nucleare.

Trento era la cornice ideale per ospitare tale tipo di evento, *in primis* per ragioni storiche in quanto città in cui nel 2006 ebbe i natali la "Carta di Trento", documento sottoscritto dalle organizzazioni aderenti al Network Italiano di *Health Technology Assessment* (NI-HTA) che raccoglie i principi sulla valutazione delle tecnologie sanitarie, redatto con lo scopo di uniformare i comportamenti e le scelte di tutti coloro che nutrono interessi nell'assistenza sanitaria sul tema della valutazione delle tecnologie sanitarie. *In secundis*, a Trento operano professionisti con alte competenze in materia, membri del Consiglio Direttivo e del Comitato Tecnico Scientifico della SIHTA e del Gruppo di Studio AIMN HTA.

All'evento hanno partecipato 35 professionisti appartenenti a diverse discipline: chimici, farmacisti, fisici medici, medici nucleari, ingegneri clinici, medici radiologi e TSRM, provenienti da tutta Italia.

I principi e gli strumenti di HTA hanno ormai un ruolo consolidato nel governo dei sistemi sanitari: l'approccio interdisciplinare, che contraddistingue tipicamente i processi di HTA, è chiamato a sostenere decisioni

delicate di allocazione delle risorse, a guidare processi di innovazione tecnologica ed organizzativa, a produrre effetti percepibili nell'incremento della qualità dei sistemi di salute. Tali obiettivi vengono perseguiti attraverso la valutazione delle tecnologie sanitarie: termine che, applicato in una Unità Operativa di Medicina Nucleare, comprende radiofarmaci, dispositivi medici, attrezzature sanitarie, procedure mediche, percorsi assistenziali, assetti strutturali, organizzativi e manageriali nei quali viene erogata l'assistenza. La valutazione di tutte queste tecnologie sanitarie assume dunque una connotazione che è propria della natura della Medicina Nucleare: la multidisciplinarietà. Le competenze multidisciplinari sono infatti indispensabili per governare un processo che ha nella robustezza dei metodi e nella trasparenza le sue caratteristiche fondamentali. In tale contesto, il farmacista ospedaliero che collabora con la Medicina Nucleare può fornire un prezioso supporto nelle valutazioni interdisciplinari di sicurezza, efficacia, economia e nel guidare le scelte dei *policy maker* per un impiego più appropriato delle risorse del SSN e dei processi propri della Medicina Nucleare.

Il corso, di natura pratica-applicativa, mirava allo sviluppo e diffusione della cultura dell'HTA fra gli operatori delle radiofarmacie ospedaliere, un'alfabetizzazione necessaria per condividere un vocabolario, quello proprio dell'approccio HTA alla valutazione delle tecnologie sanitarie, che sempre più troverà applicazione e diffusione in ambito sanitario. Contestualmente, il focus è stato anche valutare lo sviluppo dei metodi di indagine, degli strumenti operativi, della presentazione delle valutazioni e della diffusione delle informazioni raccolte durante il processo di HTA.

Le analisi tecniche ed economiche necessarie per le valutazioni di fattibilità all'implementazione di nuove tecnologie in Medicina Nucleare, non possono prescindere dalle informazioni legate al radiofarmaco, sia in termini di costi variabili che in termini di corretta gestione e in questo processo decisionale il farmacista ospedaliero potrebbe incidere con valutazioni sia di efficacia che di spesa sanitaria.

La giornata è stata caratterizzata da due poli formativi: una prima parte dedicata all'introduzione dei concetti e dei metodi dell'HTA, ed una seconda parte focalizzata sullo sviluppo di *case studies* suddivisi nelle aree tematiche: *imaging* e appropriatezza d'uso, innovazione e monitoraggio del cambiamento, ricerca e formazione per la valorizzazione delle competenze e delle prestazioni. Tali esercitazioni hanno consentito ai discenti di seguire le fasi del processo di valutazione delle tecnologie attinenti alla disciplina. Di seguito, brevemente, la sintesi dei momenti di maggior interesse della giornata.

Prima parte

Principi e metodi dell'HTA

Per gli scopi della giornata formativa risultava essenziale chiarire innanzitutto definizioni, scopi e metodi dell'HTA. La prima relazione verteva sulle necessità di inserire il concetto di HTA in tutte le sue molteplici sfaccettature nel contesto del nostro SSN, cercando di evidenziare in che modo essa possa aiutare ad utilizzare le limitate risorse a disposizione massimizzando il beneficio per l'utente finale: il paziente. Dopo un'accoglienza tiepida da parte del nostro Paese nei primi anni 2000 infatti, l'HTA sta negli ultimi anni subendo un processo di accelerazione che è sfociato, nel 2017, nella pubblicazione da parte del Ministero della Salute di un *Documento Strategico* che affronta modalità e tempi della creazione di un programma nazionale di HTA nell'ambito, appunto, del *Programma Nazionale HTA Dispositivi Medici*. A questo punto è prevedibile che le metodiche dell'HTA diventino sempre più pervasive, in futuro, nei processi decisionali di chi gestisce il nostro SSN.

La giornata è proseguita con una sessione di approfondimento tecnico sui metodi dell'HTA: si è partiti dalla nomenclatura, dal vocabolario da condividere fra professionisti sanitari e decisori (anche politici), per arrivare ai concetti fondamentali di *decision making* informato e *evidence based decision*. Per tale scopo, è stato introdotto il concetto di *Policy Question*, la domanda che il decisore si pone e per rispondere alla quale il gruppo multidisciplinare di HTA deve fornire delle evidenze raccolte secondo il metodo scientifico; sono state quindi introdotte le dimensioni di analisi tipiche del *framework* dell'HTA, cercando di analizzare, dimensione per dimensione, metodi di analisi ed insidie della loro valutazione. Sono stati infine portati degli esempi tipici, in modo da comprendere in maniera semplice e chiara l'applicazione dei concetti teorici presentati. Nel pomeriggio, il focus si è spostato sulla figura del decisore: come, quando e perché, nel processo decisionale, un decisore (a livello macro, meso o micro) deve prendere in considerazione le informazioni riportate in un report di HTA? E qual è l'impatto che ci si aspetta dal ricorso all'HTA? Queste domande risultano fondamentali

nel processo di comprensione di una metodica che, se non affrontata in maniera analitica e strutturata, può sembrare farraginoso e di difficile implementazione.

Seconda parte

Sessione “Imaging e appropriatezza d’uso”

Nelle sessioni “Imaging e appropriatezza d’uso” le metodologie dell’HTA sono state applicate con successo sia a radiofarmaci sia ad apparecchiature e percorsi medico nucleari.

Nel primo *case study* è stata presentata una analisi costo efficacia incrementale per il confronto di tecniche medico nucleari alternative (imaging convenzionale, scintigrafia ossea e tecniche più innovative, PET/CT con [¹⁸F]fluoro colina) nella stadiazione iniziale in pazienti con cancro della prostata a rischio intermedio-alto di malattia. Il relatore ha illustrato il metodo rigoroso applicato per valutare il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER), definendo i costi per unità di efficacia (QALY) guadagnata. L’analisi, puntuale e articolata, ha permesso di quantificare il costo per incrementare, nei pazienti con cancro della prostata a rischio intermedio-alto, una unità di efficacia guadagnata con la [¹⁸F]fluoro colina PET/CT e a concludere che, qualora il rapporto ICER sia definito sulla base della stratificazione del rischio di malattia, esso rientrerebbe in un *range* di accettabilità all’interno di una matrice delle decisioni costo-efficacia.

Il secondo *case study* ha offerto la possibilità di capire come l’HTA possa essere una metodologia strategica ed efficace per analizzare, valutare e proporre ai decisori, con un linguaggio consono, l’inserimento di nuovi radiofarmaci nella pratica clinica. Una presentazione efficace della tecnologia richiesta agli stakeholders dovrebbe dunque essere corredata non solo da una valutazione economica, ma anche da informazioni quali motivazione e scopo, stadio di sviluppo, modalità di introduzione, impiego previsto e beneficio atteso, il tutto corredata da evidenze scientifiche frutto di rigorose ricerche bibliografiche.

Nel terzo e quarto *case study* si sono affrontati, con le metodologie dell’HTA, argomenti di governo clinico quali appropriatezza, saldo di mobilità e analisi dei costi di gestione di un servizio di Medicina Nucleare. L’HTA diviene dunque uno strumento a supporto dei processi di razionalizzazione delle risorse quando ad esempio viene applicato alla realizzazione di strumenti e progetti finalizzati alla riduzione delle pratiche medico nucleari ad alto rischio di inappropriatazza oppure all’analisi dei costi di gestione (fissi e variabili) di un servizio di Medicina Nucleare. Infine, le metodologie di HTA permettono di valutare sicurezza e performance delle tecnologie sanitarie, di identificare quelle oggetto di dismissione e misurare le rispettive proporzioni di *disinvestment* realisticamente perseguibili, passando quindi da una dimensione HTA ad una di HTR (*Health Technology Reassessment*).

Sessione “Innovazione e monitoraggio del cambiamento”

Lo studio di fattibilità tecnico-economica per la scelta tra approvvigionamento *in house* o *in outsourcing* dei radiofarmaci per uso diagnostico, presentato come quinto *case study*, ha offerto un esempio di contestualizzazione a livello aziendale ed ha permesso di portare ad un livello “meso”, *Hospital Based*, l’indagine HTA. Si parla dunque di mini HTA, o DACEHTA, che ha supportato in tempi brevi l’adozione di tecnologie appropriate per la ristrutturazione e messa a norma di una radiofarmacia in una logica di efficacia ed efficienza organizzativa, passando da un ambito politico “di sistema” ad uno manageriale ma sempre multidisciplinare.

L’HTA basa le proprie analisi su dati scientifici analizzabili e rintracciabili da varie fonti, la principale delle quali, come per l’EBM, è la letteratura scientifica. Risulta quindi particolarmente “ostica” l’analisi di HTA di tecnologie che rappresentano la frontiera dell’evoluzione tecnica, come ad esempio la PET-MR, oggetto dell’ultima relazione della sessione. La inerente letteratura è molto scarsa di evidenze per tale tecnologia, e quindi una analisi di HTA soffrirà certamente di tale carenza. La PET-MR si è dimostrata quindi un valido *case study* con il quale spiegare, in linea con quanto fatto nella prima parte dell’evento formativo, il concetto di forza delle evidenze, e di mostrare quanto sia importante la valutazione critica delle evidenze a disposizione del team di HTA.

Sessione “Ricerca e formazione per la valorizzazione delle competenze e delle prestazioni”

L’importanza della gestione strutturata dei processi formativi che devono necessariamente accompagnare l’introduzione di una nuova tecnologia in un Servizio di Medicina Nucleare è stata affrontata nella sessione “Ricerca e formazione per la valorizzazione delle competenze e delle prestazioni”. Attraverso un *case study*

si sono analizzate le fasi del percorso formativo programmato e sviluppato in una Medicina Nucleare per favorire lo sviluppo nelle diverse figure professionali delle competenze teorico-pratiche finalizzate all'introduzione di una nuova metodologia d'indagine che ha previsto la gestione di strumentazioni innovative e la creazione di nuovi percorsi.

La giornata aveva l'obiettivo di trasmettere come l'HTA sia una efficace metodologia di pianificazione e inserimento all'interno del sistema sanitario di nuove tecnologie medico nucleari (radiofarmaci, strumentazione, percorsi/procedure, protocolli diagnostici/terapeutici), in grado di definirne il valore, impedirne l'utilizzo inappropriato e promuoverne l'efficacia, dal momento che le decisioni prese a valle di rigorose e trasparenti valutazioni si trasformano in livelli essenziali di assistenza accuratamente amministrati. HTA è dunque anche un linguaggio di comprensione tra i richiedenti e i decisori e a tal proposito decisivo è stato l'intervento di uno degli stakeholders dell'Azienda Sanitaria di Trento e promotori dell'HTA, che nel mostrare come un report HTA entri nel processo decisionale ne ha fatto emergere anche gli aspetti etici, sociali e relazionali, evidenziando come debba essere sempre preso in considerazione anche il punto di vista del paziente.

La Finestra sul Radiofarmaco, in collaborazione con il GICR
Congresso Nazionale, Ferrara, 11-12 maggio 2018.
Gruppo interdisciplinare di Chimica dei Radiofarmaci (GICR)

Benedetta Pagano¹, Mattia Riondato², Valentina Di Iorio³, Marisa Di Franco⁴

¹ Dirigente Radiofarmacista presso UOC di Medicina Nucleare, AOU "G. Martino" Policlinico Messina

² Dirigente Farmacista presso SC di Medicina Nucleare, Ospedale Sant'Andrea La Spezia

³ Dirigente Farmacista presso Farmacia Oncologica, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e Cura dei Tumori IRCCS - I.R.S.T. Meldola (FC)

⁴ Dirigente Farmacista presso Farmacia Ospedale San Luigi Gonzaga Orbassano (TO)

Foto di Daniele Marchelli del GICR)



Daniele Marchelli (sx) e Benedetta Pagano (dx)

Il congresso Nazionale organizzato dal Gruppo interdisciplinare di Chimica dei Radiofarmaci (GICR) è diventato un appuntamento biennale atteso ed irrinunciabile per tutti i professionisti del nostro paese impegnati quotidianamente nella clinica e nella ricerca sui radiofarmaci. Storicamente il GICR ha raccolto consensi presso chimici, biologi e farmacisti che operano nel campo della Medicina Nucleare, ma ultimamente si è arricchito della presenza dei tecnici sanitari di radiologia medica e di laboratorio sanitario biomedico. Infine, ma non per ordine di importanza, è da considerare l'inserimento del medico nucleare il quale non figura solo tra gli iscritti, ma svolge anche attività didattiche, a testimonianza della sempre maggiore necessità di collaborare per trovare soluzioni al "clinical un-met".

Da anni il Gruppo ha sviluppato diverse attività di approfondimento inerenti la preparazione, manipolazione e controlli di qualità dei radiofarmaci ai fini assistenziali, per lo più legate a Corsi di Formazione a singola giornata su temi specifici, come il Corso sulle convalide, sugli aspetti microbiologici e sulle sperimentazioni con radiofarmaci. Quest'anno è stato, inoltre, organizzato il "1° Meeting internazionale degli italiani in sede e all'estero" con l'obiettivo di conoscere la ricerca sviluppata da giovani italiani in ambito radiochimico e porre le basi per creare future collaborazioni (dottorati, post doc, posizioni di lavoro), network in entrambi i sensi.

Con il Congresso nazionale si cerca di approfondire le tematiche più rilevanti incentrate su argomenti innovativi e di carattere strategico per gli operatori del settore. Il Congresso si distingue dai Corsi per una vocazione sbilanciata verso le applicazioni dei radiofarmaci in sperimentazione clinica, compresa la fase pre-clinica e la ricerca di base; il tutto con un occhio di riguardo per i “candidati più promettenti”, sostenuti fortemente dal Gruppo, convinto che “non ci può essere crescita nella disciplina se non si consolida la base”, nella prospettiva di rendere applicativi i successi della ricerca radiofarmaceutica.

Proprio per questo, come nelle precedenti edizioni, si è mantenuto un alto profilo scientifico con relatori italiani ed internazionali delle diverse discipline che compongono il panorama della Radiofarmacia, senza tralasciare l’apporto di esperti su normative attuali od prossima attuazione, considerando il ruolo di assoluta centralità che l’aspetto regolatorio ha assunto negli ultimi anni.

Il Congresso si è articolato in più sessioni, la prima “Nuovi Radiofarmaci from bench to bedside” ha avuto come tema principale lo sviluppo di radiofarmaci e la loro applicazione clinica senza tralasciare gli aspetti normativi, mentre la sessione “Clinical needs” ha trattato i radiofarmaci per l’imaging e la terapia del carcinoma prostatico. Le altre sessioni hanno riportato le novità relative la produzione di radionuclidi, le nuove tecnologie applicative ai radiofarmaci e le più recenti innovazioni provenienti dal mondo industriale. Infine, quest’anno, è stata introdotta una sessione dedicata ai cinque migliori abstracts presentati, che sono stati selezionati per una presentazione orale. Il Congresso si è svolto presso il *Polo Chimico Bio-medico dell’Università degli Studi di Ferrara* grazie ad un importante contributo e dalla collaborazione di tutto il comitato organizzativo e scientifico.

Ripercorriamo brevemente le tre sessioni.

La sessione “NUOVI RADIOFARMACI: DALLA RICERCA ALL’USO CLINICO”, in cui uno degli argomenti affrontati è stato la terapia per il carcinoma midollare della tiroide (medullary thyroid carcinoma, MTC). Si tratta di un tumore neuroendocrino delle cellule C o parafollicolari della tiroide, che non accumula iodio e rappresenta il 3-5% dei casi di carcinoma alla tiroide. In molti casi la malattia è metastatizzata al momento della diagnosi con limitate opzioni terapeutiche. Le risposte a lungo tempo in seguito alla radioterapia o alla terapia sistemica non sono comuni e nuovi approcci chemioterapici (come gli inibitori della tirosinchinasi, TKI) mostrano significativa tossicità e non modificano il tasso di sopravvivenza. La Medicina Nucleare molecolare può giocare un ruolo importante per la diagnosi (SPECT/TC e PET/TC) e per la terapia di casi avanzati di MTC. L’imaging molecolare e gli approcci della terapia radiorecettoriale (PRRT) possono sfruttare la sovra-espressione del sottotipo 2 del recettore peptidico della colecistochinina (CCK2R) con un’incidenza superiore al 90% in MTC. Questa scoperta ha motivato diversi ricercatori a sviluppare analoghi radiomarcanti della colecistochinina-8 (CCK-8; Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂) o minigastrina (MG, Leu-(Glu)⁵-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂). L’alta ritenzione renale ed il basso uptake al tumore di questi traccianti limita la loro applicazione per la terapia radionuclidica ed ha, pertanto, stimolato ulteriori ricerche. [1-4] Di recente sono stati presentati i risultati dei dati sullo sviluppo chimico e farmaceutico e sulla caratterizzazione della

formulazione di un kit liofilizzato per la marcatura di un precursore CP04 con indio-111. Conducendo uno studio clinico multicentrico in Europa, è stato sottomesso e approvato dalle autorità regolatorie l'IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier). Quest'ultimo è basato sul dossier tecnico CTD (Common Technical Dossier) che riporta i dati chimici e farmaceutici del composto, oltre i dati preclinici, farmacocinetici e tossicologici. Inoltre, considerando che si tratta di un radiofarmaco, sono riportati informazioni specifiche relative alla radioattività ed alle procedure di marcatura [5].

Come possiamo constatare, anche in questo caso si parla di "teranostica", argomento centrale nel progresso della medicina nucleare; questi tumori possono essere visualizzati da tecniche di imaging, così come la PET o SPECT usando il corrispondente analogo della gastrina radiomarcato e utilizzati per la terapia radiorecettoriale (PRRT), se marcati con un particolare emettitore.

Lo sviluppo di nuovi radiofarmaci è molto rapido ed altamente innovativo sia per le applicazioni diagnostiche che terapeutiche, ma l'applicazione in ambito clinico è spesso ostacolata dalle richieste regolatorie in Europa. Fino ad oggi un gran numero di radiofarmaci sono introdotti clinicamente seguendo specifici percorsi nazionali al di fuori della normativa sulla sperimentazione clinica. In questo contesto, la Farmacopea Europea svolge un ruolo importante nel definire gli standard di qualità. Per gli studi clinici il contesto regolatorio europeo sta notevolmente cambiando e, mentre le attuali direttive regolatorie richiedono tempi lunghi e complessi per l'applicazione a livello nazionale, il nuovo regolamento 536/2014 introdurrà un sistema di allineamento ed unificazione europeo. [6-7]

Il sessione "CLINICAL NEEDS. RADIOFARMACI PER IL CARCINOMA PROSTATICO: DALL'IMAGING ALLA TERAPIA", all'interno della quale ampio spazio è stato dedicato ai risultati ottenuti nella lotta contro il cancro, in particolare sul tumore alla prostata, la seconda più comune malattia dell'uomo e la quinta causa principale di morte per cancro.

La scintigrafia ossea total body convenzionale con ^{99m}Tc -difosfonati accompagna da lunga data le pratiche di imaging, perché altamente sensibile, relativamente poco costosa e disponibile anche nei piccoli centri di medicina nucleare. Essa rivela le lesioni osteoblastiche e miste, ma è poco sensibile su quelle osteolitiche. La maggiore limitazione della scintigrafia con ^{99m}Tc -difosfonati è la bassa specificità ed i risultati falsi positivi nei cambiamenti traumatici, degenerativi e infettivi. Il range di sensibilità e specificità è rispettivamente del 70-95% e 60-75%. Le tecniche PET/TC con traccianti per le metastasi ossee (come ^{18}F -fluoruro) e traccianti per il cancro alla prostata ($^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -colina) hanno mostrato un'elevata accuratezza diagnostica rispetto alla convenzionale scintigrafia ossea. Nella maggior parte delle linee guida la scintigrafia ossea è strettamente raccomandata a dispetto della bassa sensibilità e specificità; al contrario, la PET/TC con ^{18}F -fluoruro e $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -colina, è meno indicata, soprattutto in fase di stadiazione. L'alto costo delle tecniche PET/TC è la maggiore limitazione per l'estesa applicazione clinica. L'analisi dell'efficacia dei costi dovrebbe valutare l'impatto di queste tecniche in una prospettiva più ampia, prendendo in considerazione anche un possibile

miglioramento sulla gestione del paziente (una precoce e corretta diagnosi evita trattamenti inutili ed inefficaci). [8]

Con l'evolversi della medicina di precisione sta acquisendo particolare importanza il contributo dell'imaging molecolare nella gestione dei pazienti con cancro alla prostata (PCa), specialmente per l'imaging PET (Positron Emission Tomography). Recentemente sono stati introdotti approcci di grande successo per misurare l'espressione dell'antigene di membrana specifico della prostata (prostate specific membrane antigen, PSMA). Il PSMA, glutammato carbossipeptidasi II (GCP-II), è una peptidasi di membrana, sovra-espressa nel 90-100 % delle cellule con PCa. A causa della sua selettiva sovra-espressione, il PSMA è un marker tissutale affidabile ed è considerato un target ideale per l'imaging e la terapia specifica del tumore. Le indagini PET destinate a questo target sono in fase di valutazione clinica ed i risultati sembrano riportare un'elevata accuratezza per il rilevamento della malattia rispetto alla radiologia convenzionale (TC e RM) e ad altre procedure medico nucleari (PET con Colina).

Nonostante siano ancora sperimentali, due nuovi "probes molecolari" quali il radiotracciante [^{68}Ga] Ga-RM2, legante la bombesina e antagonista al recettore peptidico che rilascia la gastrina (GRPr, gastrin releasing-peptide receptor) ed un derivato amminoacidico, analogo sintetico della L-Leucina [^{18}F]FACBC (anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid o [^{18}F]Fluciclovina), sembrano essere una possibile alternativa nell'imaging PET/TC per investigare il PCa.

Finalmente gli inibitori del PSMA, radiomarcati con agenti diagnostici ([^{68}Ga] Ga-PSMA-11) e terapeutici($^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ PSMA-617), hanno raggiunto uno stato clinico rilevante e, pertanto, possono essere usati come "agenti teranostici". I risultati iniziali mostrano che la terapia RLT diretta al PSMA (PSMA-targeted Radioligand Therapy) può potenzialmente ritardare la progressione di malattia in pazienti resistenti alla castrazione. Tuttavia, attualmente, manca la valutazione prospettica dell'impatto sulla gestione del paziente e sull'esito clinico finale. [9-11]

Diverse figure professionali giocano un ruolo chiave nel trattamento del PCa e la presenza di un team multidisciplinare, per discutere le migliori strategie di trattamento di ogni paziente, dovrebbe essere lo standard di cura. In futuro, si auspica che le terapie personalizzate possano guidare il trattamento dei pazienti (specialmente le terapie target) e migliorare l'assistenza sanitaria, oltre a ridurre i costi.

La *III sessione* si è occupata dei **"RADIONUCLIDI INNOVATIVI E NUOVE TECNOLOGIE APPLICATIVE DEI RADIOFARMACI"**.

L'installazione di un Ciclotrone in grado di accelerare protoni fino ad un'energia di 70 MeV costituisce uno degli elementi centrali del programma SPES (Selective Production of Exotic Species) in fase di realizzazione presso i Laboratori INFN di Legnaro. Il progetto si propone di usare questi fasci di particelle per condurre ricerche di fisica di base sulla produzione di ioni radioattivi cosiddetti 'esotici' e sullo studio delle loro interazioni successive su idonei bersagli. Accanto alle ricerche di fisica fondamentale, il progetto SPES prevede l'impiego del nuovo ciclotrone per la realizzazione di sorgenti neutroniche rivolte a scopi tecnologici

e biomedici e, tramite il progetto LARAMED, per la produzione di radionuclidi innovativi nella diagnostica e terapia della medicina nucleare.

Il progetto ISOLPHARMha, invece, come obiettivo quello di effettuare uno studio di fattibilità per una tecnologia innovativa volta alla produzione di radionuclidi *beta emettitori* isotopicamente puri, che potranno essere impiegati per la produzione di radiofarmaci ad attività specifica estremamente elevata, prossima a quella teorica. Il punto di forza di questa tecnica rivoluzionaria è la possibilità di produrre radionuclidi difficilmente ottenibili con lo stesso grado di purezza negli impianti di produzione standard (reattori a neutroni o ciclotroni), con costi inferiori rispetto alle tecniche tradizionali e con un ridotto impatto ambientale. Si tratta di un progetto innovativo e senza precedenti in Italia che riallinea il nostro paese alle nazioni europee che hanno puntato sulla ricerca di settore.

Un altro argomento che ha suscitato interesse è quello dei ricercatori dell'IIT (Istituto Italiano di Tecnologia) che hanno realizzato “nanoparticelle” a rigidità controllata (da soffici come cellule del sangue a dure come porzioni di osso) e che possono essere utilizzate come “farmaci intelligenti” sia per intervenire direttamente sui tumori, sia per sviluppare immunoterapie. L'uso di nanostrutture discoidali deformabili potrebbe diventare una nuova strategia di consegna al target di agenti terapeutici e di imaging. Ispirati al comportamento cellulare del sangue, queste nanoparticelle sono progettate per navigare nel sistema circolatorio, minimizzare il sequestro di cellule fagocitiche e riconoscere la tortuosa microvascolatura angiogenica di masse neoplastiche. Sono state studiate diverse strategie di incapsulamento dei radionuclidi come il rame-64 e sono state progettate e caratterizzate nanoparticelle con fosfolipidi polimerici di diametro medio di 150 nm come probe per imaging PET/RM di tumori solidi. Il nucleo è costituito da PLGA [poly(lactic-co-glycolic acid)] e incapsula nanoparticelle di ossido di ferro, ultra-piccole (5 nm) e super-paramagnetiche per l'imaging RM; mentre il rivestimento lipidico di polietilenglicole (PEG) porta il rame-64 per l'imaging PET. Quindi questi composti, portando due agenti di rivelazione per l'imaging, possono essere utilizzati in diagnostica PET/RM e potrebbero diventare potenziali agenti teranostici con possibile applicazione clinica. [12-13]

La *IV ed ultima sessione* è stata dedicata ai lavori di ricerca presentati come contributi per il congresso e svolti sia dagli enti accademici che da tanti operatori i quali, pur essendo impegnati nell'attività clinica quotidiana, riescono a trovare tempo da dedicare alla ricerca. Sono stati esposti 36 poster, contribuendo ciascuno in modo importante per lo sviluppo di nuovi radioisotopi, nuovi probe/radiofarmaci e nuovi metodi di produzioni di radiofarmaci ad uso consolidato.

Per concludere riportiamo i lavori scelti per le cinque presentazioni orali:

- *Orteca G. et al. “Radio-labelled curcumin-based bifunctional ligands for Alzheimer’s disease diagnosis”. (University of Modena and Reggio Emilia)* - vincitore di un premio in denaro.
- *Croci S. et al. “⁶⁴Cu-labelled anti-miRNA peptide nucleic acids as probes for molecular imaging of miRNA expression”. (AUSL-IRCCS, Nuclear Medicine Unit, Reggio Emilia).*

- *Carpanese D et al. "Selective Detection of $\alpha_v\beta_3$ Integrin Receptors Using [^{99m}Tc](N)PNP]-labelled RG Dechi Peptides". (Veneto Institute of Oncology IOV-IRCCS, Padua, Italy).*
- *Carpinelli A et al. "Radio-synthesis and preclinical evaluation of [^{11}C]VA426, a Cyclooxygenase-2 selective ligand". (CNR-IBFM, Milan, Italy).*
- *Mansi R "Bombesin Receptor Antagonists as Radiopharmaceuticals: from bench to bedside". (University Hospital Basel, Basel, Switzerland).*



RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Pawlak D, Rangger C, Kolenc-Peitzl P. "From preclinical development to clinical application: Kit formulation for radiolabelling the minigastrin analogue CP04 with In-111 for a first-in-human clinical trial" *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 85, 1–9 (2016).
- [2] Maina T, Konijnenberg MW, Kolenc-Peitzl P, et al "Preclinical pharmacokinetics, biodistribution, radiation dosimetry and toxicity studies required for regulatory approval of a phase I clinical trial with ^{111}In -CP04 in medullary thyroid carcinoma patients". *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 91, 236–242 (2016).
- [3] Kolenc-Peitzl P, Tamma ML, Kroselj M, et al. "Stereochemistry of Amino Acid Spacers Determines the Pharmacokinetics of ^{111}In -DOTA-Minigastrin Analogues for Targeting the CCK2/Gastrin Receptor". *Bioconjugate Chem.* 26 (6), 1113–1119 (2015).
- [4] Kolenc-Peitzl P., Mansi R, Tamma M, et al "Highly Improved Metabolic Stability and Pharmacokinetics of Indium-111-DOTA-Gastrin Conjugates for Targeting of the Gastrin Receptor". *J Med Chem.* 54(8), 2602-9 (2011).
- [5] Todde S., Windhorst AD, Béhé M, et al. "EANM guideline for the preparation of an investigational medicinal product dossier (IMPD)" *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 41 (11), 2175-2185 (2014).
- [6] Decristoforo C, Penuelas I, Patt M, Todde S, "European regulations for the introduction of novel radiopharmaceuticals in the clinical setting". *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 61(2):135-144 (2017).
- [7] Koziorowski J, Behe M, Decristoforo C, et al. "Position paper on requirements for toxicological studies in the specific case of radiopharmaceuticals". *EJNMMI Radiopharm and Chemistry*. 1(1):1 (2017).
- [8] E. Bombardieri et al. (eds.), Part IV Prostate Cancer in "*Clinical Applications of Nuclear Medicine Targeted Therapy*", Springer International Publishing AG, part of Springer Nature (2018).
- [9] Ceci F, Castellucci P, Fanti S. "Current application and future perspectives of PSMA PET imaging in prostate cancer". *Q J Nucl Med Mol Imaging*. Mar 08 (2018).
- [10] Ceci F, Castellucci P, Cerci JJ, Fanti S "New aspects of molecular imaging in prostate cancer". *Methods*. Nov 1;130:36-41. (2017).
- [11] Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Boschi S, et al. " ^{18}F -Fluciclovine PET/CT for the Detection of Prostate Cancer Relapse: A Comparison to ^{11}C -Choline PET/CT". *Clin Nucl Med*. 40(8):e386-91 (2015).
- [12] Palange AL, Palomba R, Rizzuti IF, et al "Deformable Discoidal Polymeric Nanoconstructs for the Precise Delivery of Therapeutic and Imaging Agents". *Molecular Therapy* Vol. 25 No 7 (2017).
- [13] Aryal S, et al. "Positron Emitting Magnetic Nanoconstructs for PET/MRI imaging". *Small* 10, No. 13, 2688–2696 (2014).
- [14] Coenen HH, et al. "Coenen "Consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry - setting the record straight". *Nuclear Medicine and Biology*. 55 (2017).

William Eckelman, pioniere della Radiochimica, sarà a Napoli e a Bologna



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E CHIRURGICHE
SCUOLE DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA NUCLEARE, RADIODIAGNOSTICA E RADIOTERAPIA
GRUPPO CAMPANO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE

Lunedì 24 settembre 2018

Focus sui radiofarmaci

13.00 – Cocktail di benvenuto

Moderatori: Silvana Del Vecchio, Alberto Cuocolo (Napoli)

13.45 – **Saluti**

Luigi Califano (Presidente della Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II)

13.55 – Luigi Mansi (Napoli) **Introduce**

14.00 – **Changes over the years in radiopharmaceutical design**

William C. Eckelman (Bethesda, MD, USA)

14.45 – **Criteri normativi per l'utilizzo clinico dei radiofarmaci nelle medicine nucleari: routine o sperimentazione clinica?**

Piero Salvadori (Pisa)

15.30 – **Conclusioni**

Emanuele Nicolai (Delegato AIMN Regione Campania)

Aula Magna Gaetano Salvatore
Scuola di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Via Sergio Pansini 5, Napoli



Incontro con il prof. WC Eckelman

**“Changes over the years in
radiopharmaceutical design”**



WC Eckelman è uno dei grandi padri della chimica radiofarmaceutica, protagonista di tappe fondamentali che hanno determinato l'ascesa della Medicina Nucleare, disciplina di cui oggi siamo fruitori quotidiani.

E' stato professore presso l'Università di San Diego, in California e Consulente del Molecular Insight Pharmaceutical di Cambridge (MA, USA), dopo essere partito nel 1968 come Group leader nella ricerca e sviluppo nella Mallinckrodt di St. Louis ed essere stato Associate Chemist nel mitico laboratorio di Brookhaven dal 1969 al 1972. Ha prestato servizio come Direttore del Dipartimento PET dell'NIH di Bethesda (1991-2004) e nella Squibb (1985-1991) dove è stato Vice Presidente della Diagnostic R&D. WC Eckelman è un chimico di indiscussa fama internazionale dal lungo curriculum ed ancora oggi impegnato nella crescita scientifica dell'Imaging Molecolare.

Ma soprattutto WC Eckelman, Bill per i tanti amici anche italiani, ci racconta una storia straordinaria di amore per la scienza, legata ad una grande umanità ...un esempio che vale la pena di condividere.



25 Settembre 2018 14:30-16:30

Aula Magna Clinica Medica “Viola” Pad 11

Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

Via Massarenti,9 (Bologna)

Come arrivare:

<http://www.medicina.unibo.it/it/le-aule-e-le-sale-studio/aula-magna-clinica-medica-viola>

La Finestra dell'Industria: AOMNI

Il Gruppo AOMNI, istituito in Assiobiomedica, ha recentemente ripreso l'attività dei propri sottogruppi di lavoro.

Già negli scorsi anni, la scelta di organizzare sottogruppi di lavoro tematici, al fine di approfondire le tematiche tra le varie aziende associate, è stata portata avanti ed ha permesso il raggiungimento di obiettivi comuni alle aziende del gruppo. In questo ultimo anno si è evidenziata ancor di più l'esigenza che si cerchi di costruire una solida partnership tra l'industria e le Autorità Europee che coordinano e legiferano per l'uso del nucleare nella Sanità Pubblica.

Per questo abbiamo ripreso alcuni argomenti di indubbia rilevanza per le aziende del settore:

- Il primo tema si riferisce alla realtà produttiva dei reattori nucleari. Abbiamo sviluppato uno studio che è stato presentato al Direttivo dell'AIMN, in occasione del recente Congresso a Bergamo, nello scorso Maggio. Riteniamo che, in un prossimo incontro con il Direttivo, potremo raccogliere i commenti dello stesso e procedere alla pubblicazione del lavoro, che riteniamo di estremo interesse per tutti gli operatori del settore.
- Il secondo tema di lavoro, focalizzato sulle "Produzioni ospedaliere" è finalizzato a raccogliere le interpretazioni circa i dettati legislativi, le circolari Ministeriali, le Direttive Europee su un tema complesso che coinvolge attività produttive, uso di radiofarmaci galenici, a livello non solo nazionale ma anche europeo (per esempio: Produzioni a livello Ospedaliero, Sperimentazioni cliniche profit e non profit, Omogeneità in tema di criteri regolatori).
- Infine, un terzo tema di lavoro, sul quale è stato prodotto uno specifico documento, attiene le specifiche problematiche relative al trasporto dei radiofarmaci e delle implicazioni che l'organizzazione dei trasporti ha sulle aziende del settore.

Come detto, il tavolo AOMNI coinvolge non solo le aziende che producono radiofarmaci, ma anche quelle che offrono "servizi o supporti tecnici" agli operatori: tutte le iniziative del tavolo AOMNI beneficerebbero certamente della presenza e del supporto dei membri dell'AIMN nel proseguo dei lavori.

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>