



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA, PER
IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Tesi di laurea:

PET/CT ONCOLOGICA: ASPETTI TECNICI E
METODOLOGICI NELL'UTILIZZO DEL NUOVO
RADIOFARMACO ^{18}F -FLUCICLOVINA NELLA NEOPLASIA
DELLA PROSTATA

Candidato:
Samuele Cipolletti

Relatore:
Prof. Fabio Massimo Fringuelli

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

INTRODUZIONE.....	4
1. CENNI DI ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA PROSTATICA.....	6
1.1 MORFOLOGIA E STRUTTURA.....	6
1.2 CENNI DI PATOLOGIA.....	8
2. MATERIALI E METODI.....	9
2.1 PRINCIPI DELL'IMAGING PET.....	9
2.2 RADIOFARMACO.....	12
2.3 DESCRIZIONE APPARECCHIATURE.....	17
3. ESECUZIONE DELL'ESAME.....	24
3.1 PREPARAZIONE DEL RADIOFARMACO.....	24
3.2 PREPARAZIONE E GESTIONE PAZIENTE.....	25
3.3 ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI.....	27
3.4 ELABORAZIONE DELLE IMMAGINI.....	32
4. RISULTATI.....	36
5. CONCLUSIONI.....	40
6. BIBLIOGRAFIA.....	41
7. RINGRAZIAMENTI.....	42

INTRODUZIONE

La Medicina Nucleare è una branca della medicina che sfrutta l'impiego di sostanze radioattive (traccianti radioattivi) in forma non sigillata (associate o meno a farmaci) per fini diagnostici e terapeutici. La metodica si basa sulla somministrazione, generalmente per via endovenosa, di queste molecole biologicamente attive marcate con radionuclidi (radiofarmaci) e la successiva rilevazione, tramite strumentazione specifica, della loro distribuzione a livello dei vari organi.

Attraverso la visualizzazione e lo studio di questa distribuzione, la Medicina Nucleare fornisce informazioni di tipo prevalentemente funzionale o metabolico, altrimenti difficilmente ottenibili in modo non invasivo con altre metodiche, contribuendo alla diagnosi delle malattie e conseguentemente alle scelte terapeutiche.

La Medicina Nucleare è una disciplina relativamente recente e deve le sue origini alla scoperta della radioattività naturale ed allo sviluppo delle prime strumentazioni per la diagnostica medica: risale infatti al 1895 la data dell'osservazione da parte di Henri Becquerel che alcuni Sali di Uranio potevano impressionare una lastra fotografica anche in assenza di luce ed è nello stesso anno che Wilhelm Conrad Roentgen sviluppa un'apparecchiatura in grado di generare i primi raggi x.

Tuttavia è solo negli anni '50 che il termine "Medicina Nucleare" viene coniato specificatamente da parte di un medico statunitense, il dott. Marshall Brucer, che in quegli anni non solo promuove l'impiego dei radionuclidi a scopo medico, ma sviluppa anche un corso specifico di formazione per i medici, rendendo la Medicina Nucleare una disciplina potenzialmente a sé stante.

La Medicina Nucleare quindi, seppure sia parte della diagnostica per immagini, si distingue dalla Radiologia sostanzialmente per quello che riguarda la fonte delle radiazioni: infatti in Medicina Nucleare è il paziente stesso, una volta somministratogli il radiofarmaco, ad emettere radiazioni, mentre in Radiologia la fonte è esterna al paziente ed il fascio di raggi prodotto attraversa i vari organi e tessuti prima di essere rivelato dal sistema di detezione del segnale. Un'altra significativa distinzione tra le due discipline riguarda il tipo di radiazione utilizzata: si distinguono infatti i raggi originati dal nucleo atomico (quali raggi gamma e positroni) propri della Medicina Nucleare, rispetto alle radiazioni partenti dal mantello elettronico (raggi x) tipici della Radiologia.

Uno dei radiofarmaci impiegati ultimamente in medicina nucleare è ^{18}F -Fluciclovina, utile nello studio delle recidive del cancro alla prostata, ed obiettivo di questo studio è di valutare i vantaggi/svantaggi dell'utilizzo di questo radiofarmaco rispetto gli altri già in uso (ad esempio il

¹⁸F-colina). A tale scopo sono stati oggetto di valutazione 41 casi di pazienti studiati con esame PET/CT ¹⁸F-FLUCICLOVINA nella SOD di Medicina Nucleare dell'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona.

1.CENNI DI ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA PROSTATICA

1.1 MORFOLOGIA E STRUTTURA

La prostata è un organo ghiandolare esocrino impari dalla forma di una castagna con una base superiore e un apice inferiore. Essa elabora il liquido prostatico che viene riversato nell'uretra, entrando nella costituzione dello sperma insieme a quello prodotto dalle vescichette seminali.

La sua base è strettamente aderente alla base della vescica urinaria e presenta, in avanti, l'ingresso dell'uretra e, in addietro, l'ingresso dei due condotti eiaculatori. La sua faccia anteriore è rivolta verso la sinfisi pubica, mentre la sua faccia posteriore è in rapporto con l'intestino retto. La prostata è attraversata dall'uretra, che entra in corrispondenza della sua base ed esce dal suo apice; è percorsa inoltre, dietro all'uretra, dai due condotti eiaculatori che si dirigono verso l'uretra stessa per aprirsi in essa. Il segmento di prostata che è compreso fra l'uretra, in avanti, ed i condotti eiaculatori, in addietro, è chiamato lobo medio.

La prostata è dotata di una spessa capsula di connettivo fibro-elastico che si continua nel connettivo dello stroma, ricco di vasi e fibrocellule muscolari lisce. È costituita da circa 40 ghiandole esocrine tubuloalveolari disposte radialmente dalla periferia verso il centro dell'organo. Le ghiandole sono rivestite da un epitelio semplice secernente di tipo cubico o cilindrico basso. Questi tubuli hanno la peculiarità di presentare ad intervalli alcune dilatazioni, dette otricoli. Ciascuna ghiandola prostatica si apre con un proprio orifizio nell'uretra prostatica.

Secondo lo schema di McNeal (pioniere della classificazione e della documentazione del cancro alla prostata), nella prostata si possono identificare tre zone anatomiche: la zona periferica, quella centrale e quella di transizione. La zona periferica comprende circa il 65% della prostata; la zona centrale, situata attorno ai dotti eiaculatori, comprende circa il 25%; la zona di transizione comprende il 5-10% della prostata nei giovani: quest'ultima è composta da due lobi posti ai lati del tratto iniziale dell'uretra ed è separata dalle altre due zone da una banda di tessuto fibro-muscolare. La prostata è composta per il 50% circa da stroma, per il 30% dal lume dei dotti ed acini e per il 20% da cellule epiteliali. L'epitelio prostatico comprende anche rare cellule neuroendocrine che

producono diverse sostanze ormonali, mentre lo stroma è costituito principalmente da tessuto muscolare liscio.

Le zone periferica e centrale hanno una morfologia analoga: spazi acinari rivestiti da cellule secretorie alte, separati da stroma muscolare liscio. Nella zona di transizione gli acini hanno una struttura lobulare, cioè si aggregano in lobuli e i dotti convergono verso il verumontanum (colliculus seminalis); lo stroma è più compatto di quello della zona periferica.

1.2 CENNI DI PATOLOGIA

Il significato clinico delle tre zone della prostata è connesso al fatto che quella di transizione è la sede dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) e del 25% degli adenocarcinomi, mentre le zone periferica e centrale sono la sede di origine di circa il 75% dei carcinomi della ghiandola.

In questo elaborato poniamo l'attenzione sull'adenocarcinoma della prostata, uno dei tumori più diffusi nella popolazione maschile, in quanto rappresenta il 20% dei tumori diagnosticati.

Negli stadi precoci della malattia la maggior parte dei pazienti è asintomatica; la comparsa di sintomi delle basse vie urinarie solitamente è ritenuta secondaria a malattia localmente avanzata. La diagnosi si basa su diverse indagini:

- dosaggio del PSA sierico: si calcola sulla base della distribuzione del marcatore nei soggetti normali e viene valutato negativo o positivo basandosi su un valore soglia di riferimento pari a 4 ng/ml;
- esplorazione digito-rettale (DRE): con questa si riescono ad apprezzare solo tumori che originano nella zona periferica, mentre sfuggono quelli di partenza dalla zona di transizione o poco estesi;
- ecografia trans-rettale (TRUS): di supporto alla DRE in quanto le aree neoplastiche appaiono ipoecogene;
- agobiopsia prostatica: effettuata in caso di sospetto dopo le tre metodiche precedentemente citate.

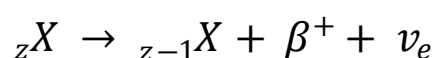
2.MATERIALI E METODI

2.1 PRINCIPI DELL'IMAGING PET

La tomografia a emissione di positroni o PET (acronimo di Positron Emission Tomography) è una tecnica di imaging della Medicina Nucleare che permette la misura in vivo della concentrazione locale di radiofarmaci (con una sensibilità relativamente elevata, nell'ordine di 10-12 mol/L) che emettono positroni (β^+) a seguito del decadimento radioattivo: questi ultimi, dopo aver percorso una breve distanza, si "scontrano" con gli elettroni (β^-) del mezzo circostante e come risultato di questo processo si ha l'annichilazione delle due particelle con emissione simultanea di due raggi γ di energia pari a 511 keV lungo la stessa direzione, ma in verso opposto, con un angolo di emissione di circa 180° l'uno rispetto all'altro; si può assumere quindi che viaggino sulla stessa linea di volo. La loro direzione è definita utilizzando una serie di rivelatori in coincidenza temporale posti nell'apparecchiatura.

Il processo fisico utilizzato per ricavare le informazioni sulla distribuzione di attività incognita può essere suddiviso in varie fasi distinte: l'emissione del positrone, la sua annichilazione, l'interazione dei raggi γ emessi con il tessuto biologico circostante, e la loro rivelazione.

Il positrone è l'antiparticella dell'elettrone: queste due particelle sono identiche in tutte le loro caratteristiche (compresa la loro massa) e differiscono soltanto per il segno della carica elettrica (e del momento magnetico), il positrone è dunque una particella di carica positiva; per queste ragioni è spesso indicato con il simbolo e^+ o, più frequentemente, con β^+ . I positroni sono prodotti naturalmente tramite il decadimento di vari nuclei, la cui instabilità è causata dalla presenza di un numero eccessivo di protoni rispetto a quello di neutroni. Questi nuclei raggiungono uno stato più stabile trasmutando un protone in un neutrone attraverso un processo detto decadimento β^+ . In questa trasformazione un nucleo X caratterizzato da un numero Z di protoni e N di neutroni, si trasforma in un nucleo avente Z-1 protoni e N+1 neutroni, tramite l'emissione di un positrone e di un neutrino elettronico, cioè:



In alcuni casi il nucleo figlio può rimanere in uno stato eccitato; questo raggiunge la stabilità emettendo un ulteriore raggio γ . A causa della presenza del neutrino (una particella neutra e di massa nulla), il β^+ è un decadimento a tre corpi dove l'energia disponibile è quasi totalmente suddivisa tra le due particelle più leggere (positrone e neutrino). In particolare, il positrone verrà emesso con una distribuzione continua di energia da 0 fino a un valore massimo caratteristico E_{max} ; tale energia può variare da poche centinaia di keV fino a qualche MeV, a seconda del radioisotopo utilizzato. Il valore di E_{max} ha un ruolo importante nella limitazione delle prestazioni di un tomografo PET, in quanto è da questo valore che dipende il range ovvero la distanza di allontanamento del positrone dal punto di emissione.

Come già visto, i positroni vengono emessi con un'energia non nulla. Nell'attraversare il tessuto, il positrone perde la sua energia attraverso una serie di urti (interazioni coulombiane) con gli elettroni. Poiché la massa del positrone è uguale a quella dell'elettrone, a ogni urto il positrone potrà subire grandi deviazioni nella direzione di volo; ne consegue che esso, durante il suo rallentamento, compie una traiettoria tortuosa allontanandosi dal punto di emissione fino a raggiungere un'energia sufficientemente bassa alla quale interagisce con un elettrone formando uno stato legato detto positronio (solo una piccola frazione, circa 2%, delle annichilazioni avviene senza la formazione di positronio). Come già accennato, il range del positrone dipende dall'energia con la quale questo viene emesso, ma anche dalla densità elettronica del materiale circostante. In acqua, che è una buona approssimazione del tessuto biologico, il range medio del positrone emesso da un tipico radioisotopo utilizzato nella PET (ad esempio, ^{18}F) è circa 1-2 mm. Il positronio è instabile e decade, tramite annichilazione, in una coppia di raggi γ con una energia pari a 511 keV. Infatti, nell'annichilazione il positrone e l'elettrone (ciascuno con una massa a riposo di 511 keV) trasformano la loro massa in energia che viene equamente divisa tra i due raggi γ ovvero:

$$E_{\gamma} = \frac{(m_e c^2 + m_{\beta} c^2)}{2} = \frac{511\text{keV} + 511\text{keV}}{2} = 511\text{keV}$$

dove m_e e m_{β} sono rispettivamente la massa a riposo dell'elettrone e del positrone. Il positronio di fatto decade in una situazione di moto, in quanto il positrone si lega a un elettrone dopo aver diminuito la sua energia fino a livelli dell'energia termica (pari a pochi eV), mentre anche l'elettrone si trova in moto a causa del momento di Fermi. Nel sistema di riferimento del positrone, i due raggi γ vengono emessi lungo la stessa linea, ma in direzioni opposte (a 180° l'uno dall'altro). Se si considera il corpo umano come composto principalmente di acqua, si può stimare il coefficiente di attenuazione lineare dei raggi γ di energia pari a 511 keV come

$\mu_{\text{H}_2\text{O}} = 9,6 \times 10^{-2} \text{ cm}^{-1}$, corrispondente a uno spessore di dimezzamento λ (1/2) di circa 7,2 cm. Ad esempio, nell'attraversare il corpo umano (circa 40 cm di diametro) si ha un effetto di attenuazione pari a circa un fattore 50. I fotoni che hanno subito un'interazione nel tessuto possono essere assorbiti per effetto fotoelettrico o diffusi per interazioni Compton. Nel caso di un'interazione per effetto fotoelettrico di almeno uno dei γ di annichilazione l'evento non potrà essere registrato. Si verificherà dunque un effetto di attenuazione che dovrà essere compensato. D'altro lato, nel caso di interazione Compton, il fotone emergente può comunque essere rivelato. L'avvenuta interazione Compton di almeno un raggio γ di una coppia che è stata rivelata in coincidenza porta alla determinazione di una linea di volo non corretta: tale sistema di rivelazione dovrebbe fornire la posizione nello spazio dei punti di interazione di entrambi i raggi γ , così da definire la LOR, e inoltre fornire informazioni sul valore dell'energia del raggio γ incidente.

Il sistema PET è costituito da un insieme di rivelatori posizionati circolarmente all'interno della struttura. Dovendo acquisire eventi costituiti da una coppia di raggi γ emessi con un angolo di 180° tra loro, un sistema PET deve prevedere almeno una coppia di rivelatori disposti in posizioni diametralmente opposte rispetto a quella del punto di annichilazione (ovvero del paziente). L'acquisizione tomografica si ottiene registrando le LOR a vari angoli.

2.2 RADIOFARMACO

Nella Medicina Nucleare l'imaging non è possibile senza l'utilizzo dei radiofarmaci (ricordo che per radiofarmaco si intende qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso a scopo medico per diagnosi e/o terapia, include uno o più radionuclidi; proprio mediante l'impiego di questi radiofarmaci specifici, l'imaging medico-nucleare permette di valutare aspetti funzionali e/o processi biochimico-metabolici che si verificano a livello di organo, tessuto e perfino cellulare.

Un radiofarmaco è, in genere, costituito dalla combinazione di un radionuclide (responsabile del segnale rilevabile dall'esterno del corpo) con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola; si differenziano quindi in base alla loro struttura chimica, al meccanismo di localizzazione e all'eventuale azione terapeutica. La reazione chimica mediante la quale un radionuclide è inserito nella struttura di un radiofarmaco più complesso è la cosiddetta "reazione di marcatura". Tale marcatura può avvenire per sostituzione diretta di un atomo nativo della molecola originale con un isotopo radioattivo.

Un radiofarmaco può essere costituito da un radionuclide semplicemente in forma ionica, come lo Iodio-123 somministrato sotto forma di ioduro di sodio, o anche come il Tecnezio-99m pertecnato così come è eluito in soluzione fisiologica da un generatore di Molibdeno-99. L'impiego diagnostico e/o terapeutico di questi radionuclidi in forma ionica è possibile perché alcuni di essi sono semplicemente i radioisotopi (chimicamente del tutto identici) di un elemento nativo che è un normale costituente di un certo sistema biologico (come nel caso del radioiodio o del fluoruro) oppure perché sono elementi chimicamente analoghi di altri nativi, normali costituenti del sistema biologico (come lo Stronzio-89, analogo del calcio, oppure come il Tallio-201 o il Rubidio-82, entrambi analoghi del potassio ma emittenti rispettivamente γ e β^+ e quindi impiegati per applicazioni diverse, SPECT e PET).

Tuttavia, nella maggior parte dei radiofarmaci attualmente in uso, il radionuclide ha semplicemente la funzione di consentire (tramite la sua emissione γ o β^+) la localizzazione della distribuzione del radiofarmaco stesso all'interno del corpo oppure l'esplicarsi una certa azione terapeutica (tramite la sua emissione β^- o, più raramente, particelle α), mentre le caratteristiche di distribuzione e localizzazione in determinati distretti dipendono dall'essere incorporato in una struttura molecolare più complessa dotata di una sua propria farmacocinetica e farmacodinamica (destino biologico).

Oltre che in base alle caratteristiche fisiche del radionuclide costitutivo (numero di massa, tempo di dimezzamento, tipo di emissione della radioattività), un radiofarmaco può essere definito e classificato secondo altri fattori, come la sua forma chimica (ad esempio, ioduro di sodio, NaI), la

radioattività (alla data e ora specificata con multipli del Becquerel, Bq, come unità base, ma spesso anche con i corrispondenti sottomultipli del vecchio sistema basato sul Curie, Ci), l'attività specifica (cioè il rapporto fra radioattività e quantità del radiofarmaco effettivamente presente nella preparazione, espressa raramente in milligrammi o suoi sottomultipli, più correttamente in moli: MBq/nmole oppure MBq/ μ g), la concentrazione radioattiva (ovvero il rapporto fra radioattività e volume della soluzione del preparato, ad esempio MBq/ml), e infine il volume totale della soluzione.

La maggior parte dei radionuclidi impiegati in medicina nucleare sono gamma-emittenti e il loro uso permette di produrre immagini scintigrafiche planari o tomografiche per emissione di fotone singolo, ma per la PET vengono usati radiofarmaci β^+ emittenti: emettono positroni β^+ ognuno dei quali si annichila immediatamente incontrando un elettrone e producendo così una coppia di fotoni γ collineari con energia di 511 KeV.

Talvolta, i radiofarmaci sono classificati anche in base al tipo di visualizzazione "positiva" o "negativa" che possono produrre nella specifica applicazione diagnostica: in particolare, un radiofarmaco indicatore positivo si accumula elettivamente dove ha luogo il processo patologico, evidenziando direttamente la sede dell'alterazione metabolica specifica; al contrario, un radiofarmaco indicatore negativo si accumula nel parenchima normale e funzionante di un organo e, quindi, il processo patologico risulta evidenziato come un difetto di captazione.

I radiofarmaci sono impiegati in quantità inferiori di molti ordini di grandezza rispetto ai farmaci utilizzati per i mezzi di contrasto in radiodiagnostica e non devono pertanto essere confusi con questi ultimi. Le quantità ponderali di radiofarmaco somministrate arrivano raramente ai pochi milligrammi; più spesso si tratta di frazioni di milligrammo, quantità in genere non sufficienti a causare alcuna perturbazione del sistema biologico in studio ma sufficienti a fornire un rapporto segnale/rumore (SNR) adeguato. Tuttavia, reazioni di idiosincrasia possono, seppur come evento estremamente raro, verificarsi anche in seguito alla somministrazione di tali minute quantità di sostanza.

Nella Medicina Nucleare è desiderabile avere a disposizione radiofarmaci con un tempo di dimezzamento totale ($T_{tot} \frac{1}{2}$) appropriato alla durata dell'esame ($T_{tot} \frac{1}{2} < T_{esame}$) per ottenere un'elevata attività e, quindi, un buon rapporto segnale/rumore; il $T_{tot} \frac{1}{2}$ è dato dalla combinazione del tempo di dimezzamento fisico del radioisotopo ($T_{fisico} \frac{1}{2}$) e del tempo di dimezzamento biologico ($T_{biol} \frac{1}{2}$), che è legato al tempo di smaltimento del mezzo di contrasto da parte dell'organismo: $T_{tot} \frac{1}{2} = T_{fisico} \frac{1}{2} + T_{biol} \frac{1}{2}$.

Oggetto di questo studio è il radiofarmaco ^{18}F -Fluciclovina, marcata appunto con un isotopo del Fluoro: isotopo è il termine con cui vengono indicati atomi appartenenti allo stesso elemento, con uguale numero di protoni e uguali proprietà chimiche ma che, possedendo un diverso numero di neutroni, hanno differente peso atomico, cioè massa diversa, e sono quindi fisicamente diversi tra loro; in particolare il ^{18}F (Fluoro-18) è un isotopo instabile che decade in Ossigeno stabile (^{18}O) con un'emivita di 110 minuti emettendo una radiazione positronica pari a 634 keV, seguita da radiazioni di annichilazione fotonica di 511 keV.

^{18}F -Fluciclovina (anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid, $\text{C}_5\text{H}_8\text{-}^{18}\text{FNO}_2$) è un amminoacido tracciante PET che non si presenta in natura, quindi sintetico, trasportato attraverso le membrane cellulari di mammiferi da trasportatori degli amminoacidi come LAT-1 e ASCT-2 di cui è nota la sovraregolazione delle attività nel cancro della prostata.

Recentemente approvato dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA) per la rilevazione di sospette recidive di cancro prostatico, questo radiofarmaco offre infatti caratteristiche di imaging tumorale che rispecchiano la regolazione del trasporto transmembrana di tale amminoacido che si verifica nel cancro alla prostata per via dell'aumentato metabolismo degli amminoacidi per energia e sintesi proteica: gli amminoacidi sono essenziali per il metabolismo e la crescita cellulare, e la domanda di nutrienti delle cellule cancerogene è molto maggiore rispetto a quella dei tessuti normali, perciò molti sistemi di trasporto di amminoacidi sono "sovraespressi" nel cancro alla prostata; il trasporto di ^{18}F -Fluciclovina è primariamente gestito da trasportatori di amminoacidi sodio-dipendenti che mediano influsso ed efflusso degli amminoacidi.

Inizialmente ^{18}F -Fluciclovina, sintetizzato per primo dal Goodman's group, sembra dover essere indirizzato alla valutazione di gliomi cerebrali, ma i primitivi studi sulla sua biodistribuzione dimostrano una relativamente bassa escrezione urinaria, con un ranging dosimetrico della vescica urinaria da 12 a 25 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$, paragonato a $73\pm 42 \mu\text{Gy}/\text{MBq}$ per il ^{18}F -FDG; per questa ragione, in combinazione con tempi di imaging precoci, l'attenzione vira dall'imaging di glioma cerebrale a malignità renali e pelviche: uno di questi studi coinvolge un paziente con carcinoma a cellule renali sul quale è stata accidentalmente riscontrata un'intensa captazione di ^{18}F -Fluciclovina nei linfonodi retroperitoneali, che furono provati tramite biopsia essere metastasi del carcinoma prostatico.

Successivi studi con ^{18}F -Fluciclovina dimostrarono captazione sia nel carcinoma prostatico primario che metastatico, così come incrementata captazione in recidivo carcinoma prostatico all'interno del letto prostatico, linfonodi e osso.

Subito dopo la somministrazione, ^{18}F -Fluciclovina si distribuisce al fegato (14% dell'attività somministrata), al pancreas (3%), ai polmoni (7%), al midollo osseo rosso (12%) e alla parete cardiaca (4%), ma non viene incorporato nelle proteine né viene metabolizzato in vivo. L'aspetto

importante della sua distribuzione è che essa è pressoché assente in vescica e questo rende notevolmente di maggior qualità l'imaging prostatico vista la vicinanza dei due organi.

¹⁸F-Fluciclovina si accumula lievemente anche nei tessuti normali, ma in via preferenziale nel tessuto di cancro della prostata e di altri tipi di cancro (quali iperplasia prostatica benigna, prostatite cronica, iperplasia intraepiteliale prostatica di alto grado); inoltre, l'assorbimento di ¹⁸F-Fluciclovina potrebbe aumentare per effetto di una reazione infiammatoria a un trattamento recente con radioterapia o crioterapia.

L'assorbimento da parte delle cellule tumorali è rapido, con il maggiore contrasto tra tessuto tumorale e tessuto normale rilevato tra 4 e 10 minuti dopo l'iniezione e continua per circa 30 minuti, con una riduzione del 61% nell'assorbimento tumorale medio a 90 minuti dall'iniezione. Il washout dell'attività dalla maggior parte degli organi e dei tessuti (a eccezione del pancreas) avviene in maniera lenta. L'attività a livello cerebrale è bassa. Aumentando il tempo post-iniezione, l'assorbimento distribuito diventa evidente ed è perlopiù associato al muscolo scheletrico.

Il washout del radiofarmaco si verifica gradualmente nel tempo, perciò, l'imaging precoce è raccomandato per massimizzare la cospicuità della lesione. Inoltre, nonostante l'imaging PET degli amminoacidi sia meno propenso all'uptake infiammatorio rispetto a quanto lo sia il ¹⁸F-FDG, esso può verificarsi, confondendo potenzialmente l'interpretazione.

L'attività di ¹⁸F nel sangue è tale che circa la metà della concentrazione ematica massima di ¹⁸F viene raggiunta entro circa 1 ora dalla somministrazione; la principale via di eliminazione è renale, con una lenta escrezione urinaria che raggiunge il 3% circa della radioattività somministrata entro 4 ore e il 5% entro 24 ore.

In commercio questo radiofarmaco viene fornito già pronto all'uso come soluzione iniettabile contenuta in un flaconcino di vetro da 10 mL o 15 mL, chiuso con un tappo di gomma clorobutilica o bromobutilica o clorobutile rivestito di fluoro e ghiera in alluminio., con la possibilità di scegliere tra due diverse concentrazioni:

-1600 MBq/mL soluzione iniettabile: un flaconcino contiene 1–10 mL di soluzione, corrispondenti a 1600–16000 MBq all'ora di calibrazione (ogni mL di soluzione contiene 1600 MBq);

-3200 MBq/mL soluzione iniettabile: un flaconcino contiene 1–10 mL di soluzione, corrispondenti a 3200–32000 MBq all'ora di calibrazione (ogni mL di soluzione contiene 3200 MBq).

La soluzione iniettabile appare limpida e incolore. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore con ¹⁸F-Fluciclovina 1600 MBq/mL e per 10 ore con ¹⁸F-Fluciclovina 3200 MBq/mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Per effetto del processo di produzione, alcuni flaconcini sono distribuiti con tappi di gomma forati. Eccipiente con effetti noti: sodio (7.7 mg/mL).

Alle concentrazioni chimiche usate per gli esami diagnostici, ¹⁸F-Fluciclovina non sembra avere alcuna attività farmacodinamica. I dati di efficacia cardine derivano da 115 pazienti arruolati nello studio BED-001 presso la Emory University: i pazienti erano soggetti adulti e in età avanzata con sospetto di recidiva basato su livelli ematici elevati di PSA dopo un trattamento curativo primario del carcinoma prostatico localizzato e con risultato negativo alla scintigrafia ossea; i pazienti non chirurgicamente trattati erano stati in terapia almeno 2 anni prima. La PET-CT con ¹⁸F-Fluciclovina è stata effettuata limitatamente alla regione addominale-pelvica. I dati istopatologici dello standard di riferimento (“standard of truth”) erano disponibili per 99 pazienti su 115. La valutazione istologica delle sedi extraprostatiche (linfonodi regionali o sedi distanti) è stata effettuata solo per le sedi risultate positive agli esami di immagine. Usando i risultati di altre modalità di immagine rilevanti e del follow-up clinico come standard di riferimento nella popolazione arruolata, la sensibilità e la specificità basate sul paziente della PET-CT con ¹⁸F-Fluciclovina per la rilevazione delle recidive localizzate nella prostata/letto prostatico sono risultate rispettivamente pari al 94,7% (89/94) e al 54,8% (17/31). Per la rilevazione delle recidive extraprostatiche (linfonodi regionali e/o metastasi distali) la sensibilità è stata dell’84,2% (32/38) e la specificità dell’89,7% (78/87).

La “New Drug Application” (ovvero la richiesta di approvazione al commercio di un nuovo farmaco) viene accettata nel dicembre 2015 dalla FDA per prioritaria revisione basata su dati raccolti da 877 soggetti, che includono 797 pazienti con cancro prostatico negli Stati Uniti e in Europa, poi definitivamente concessa a nel maggio 2016 per l’indicazione clinica di “sospetta ricorrenza di cancro alla prostata basata su alti valori di PSA dopo precedente trattamento”.

2.3 DESCRIZIONE APPARECCHIATURE

I componenti essenziali per l'imaging PET sono: il ciclotrone (necessario per la produzione dei radioisotopi), un laboratorio (per la produzione dei radiofarmaci) e il tomografo PET.

-Il meccanismo di funzionamento di un ciclotrone è basato sull'accelerazione ripetuta, attraverso voltaggi di corrente intermedi, di particelle cariche fino a quando quest'ultime non acquisiscono un'energia elevata. Questo avviene all'interno di una camera stagna nella quale è creato un vuoto molto spinto (10^{-5} - 10^{-8} mbar) in modo che la presenza di molecole del gas non interferisca con il processo. L'accelerazione delle particelle avviene all'interno di cavità di metallo note come Dees (per la loro forma a "D"), solitamente da due a quattro per quanto riguarda i ciclotroni di uso medico: un campo elettrico alternato presente negli intervalli tra due Dees fa sì che le particelle vengano sottoposte ad un'accelerazione quando passano al loro interno; questi sono situati in un campo magnetico pari a 1.2T (Tesla) generato da un elettromagnete che assicura un movimento circolare delle particelle (forza di Lorentz) con un diametro massimo dell'orbita di un metro. Al centro della camera a vuoto e in posizione mediana rispetto ai Dees è collocata una sorgente ionica al cui interno è generato un plasma mediante una scarica elettrica che avviene tra due elettrodi tra i quali passa un flusso di un opportuno gas (la maggior parte dei ciclotroni in ambito medico utilizza ioni negativi originati dalla ionizzazione di idrogeno o deuterio). Nel plasma coesistono ioni positivi e negativi: le particelle negative sono estratte, in forma di pacchetti discreti, attraverso un'apposita fenditura (finestra della sorgente) e indirizzate verso uno dei Dees, che sono internamente cavi e fra loro contrapposti. L'accelerazione delle particelle ha luogo nell'interspazio (gap) tra i due Dees che sono mantenuti a un potenziale di segno opposto; ovviamente il pacchetto di ioni negativi è attratto verso l'elettrodo con potenziale positivo e contemporaneamente respinto da quello negativo. Il pacchetto di ioni subisce così un'accelerazione e aumenta la sua velocità e quindi l'energia posseduta fino a quando questo penetra nella parte cava dell'elettrodo, dove il campo magnetico perpendicolare alla traiettoria delle particelle le costringe a un moto circolare che le riporta nuovamente di fronte al gap. A questo punto la polarità degli elettrodi cambia di segno con una frequenza sincronizzata al movimento delle particelle, generando così un processo continuo di impulsi di accelerazione. Ogni incremento di energia cinetica comporta un aumento del raggio dell'orbita compiuta dalle particelle. Al raggiungimento dell'energia desiderata, ovvero l'ultima orbita possibile, occorre portare le particelle accelerate al di fuori della camera del ciclotrone; devono quindi essere deflesse verso l'esterno per essere estratte. Per questo ci sono delle aperture nella struttura della camera a vuoto in corrispondenza del punto in cui esce il fascio: queste aperture

sono delimitate da sottili lamine metalliche dallo spessore compreso tra 25 e 75mm che consentono di mantenere il vuoto all'interno della camera ma, allo stesso tempo, permettono l'uscita del fascio. Sulle porte di uscita sono posizionati i contenitori che ospitano i materiali bersaglio da irraggiare (liquidi, solidi o gassosi). Le particelle terminano il loro percorso accelerando e impattando sull'elemento target e in seguito, in relazione all'energia posseduta, possono abbandonare il nucleo colpito dopo aver ceduto una parte della loro energia oppure essere completamente assorbite dal target; in entrambi i casi il nucleo si eccita e rilascia energia emettendo nucleoni (protoni o neutroni), in numero maggiore quanto maggiore è l'energia. Questo è un effetto soglia al di sotto della quale la reazione non avviene e l'energia minima necessaria è calcolabile facendo la differenza tra le masse del nucleo target e quello della particella radiante e le masse del nuclide prodotto e della particella emessa. Generalmente il target è costituito da un solo elemento onde evitare che si generino radionuclidi indesiderati, e allo stesso fine vengono predeterminati energia e tipo di particella radiante per la reazione, ma ci può essere comunque la produzione di una miscela di radionuclidi che verranno poi separati mediante procedure chimiche per isolare quello voluto. Il fascio è solitamente accelerato a un'energia compresa tra 9 e 19 MeV per i protoni, mentre l'intensità del fascio può essere variata da pochi mA fino a intensità massime di 120 mA. Ciò significa che, nel caso di massima potenza (19 MeV a 120 mA), il fascio dissipa nel bersaglio 2280 W; la necessità di smaltire il calore conseguente all'impatto del fascio diventa quindi un aspetto tecnologico di grande rilevanza.

Nei ciclotroni destinati alla produzione di radionuclidi per PET i bersagli possono essere montati direttamente sulla camera a vuoto, in corrispondenza di finestre di uscita del fascio oppure alloggiati su sistemi automatici di posizionamento (target exchanger), solitamente installati alla fine di brevi canali in cui transita il fascio.

La cinetica di produzione di un radionuclide all'interno del bersaglio durante il bombardamento è funzione dell'intensità del fascio, della densità dei nuclei bersaglio esposti al fascio e di un fattore (chiamato sezione d'urto) che dipende dalla probabilità di successo della reazione nucleare rispetto all'energia del fascio utilizzato. Al termine dell'irraggiamento il radionuclide prodotto deve essere trasferito nel laboratorio dove verrà raccolto e convertito in radiofarmaco: ciò è reso possibile da un insieme di linee di trasferimento (diverse a seconda del materiale target) costituite da tubi di piccolo diametro interno di materiali plastici o metallici che camminano all'interno di opportune condutture in piombo o in calcestruzzo fino a collegarsi, sempre in maniera da assicurare una schermatura continua, ai sistemi di processamento o di radiosintesi alloggiati nelle celle schermate.

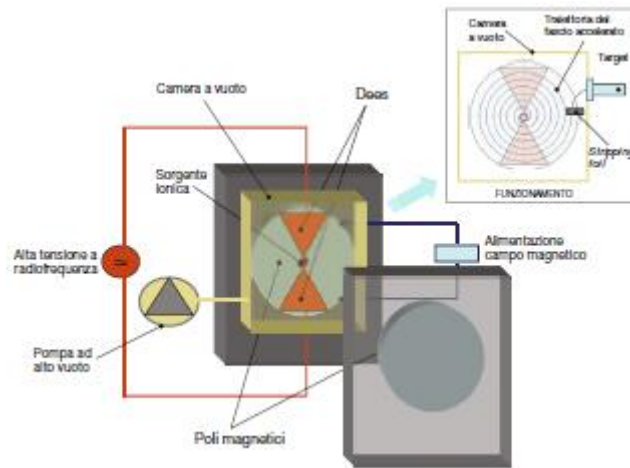


Fig.1: Rappresentazione schematica di un ciclotrone con piano di accelerazione verticale. Nel riquadro è messa in evidenza la traiettoria del fascio durante l'accelerazione e a seguito dell'intervento dell'estrattore (stripping foil).

L'obiettivo di un'analisi PET è la misura della densità di attività locale del radioisotopo. Un sistema PET consiste dunque in una strumentazione capace di misurare le linee di volo di una coppia di fotoni di annichilazione. A tal fine, i raggi γ vengono rivelati attraverso un sistema di coincidenza temporale tra i rivelatori che circondano il paziente, cioè due raggi γ vengono riconosciuti come appartenenti a uno stesso evento di annichilazione nel momento in cui questi sono stati rivelati da due rivelatori opposti con una differenza temporale inferiore a un certo valore Δt detto "finestra temporale". La rivelazione in coincidenza, che avviene all'interno di una finestra temporale tipicamente di circa 10 ns (nanosecondi), definisce la linea di risposta (Line-Of-Response o LOR) e, dunque, la direzione lungo la quale è avvenuta l'annichilazione (collimazione elettronica). Gli eventi di coincidenza sono solo una frazione di quelli "osservati" dai rivelatori. Una volta registrate le LOR, un opportuno software di ricostruzione utilizza le informazioni acquisite a vari angoli e per determinate posizioni lungo l'asse al fine di ottenere un'immagine della concentrazione del radioisotopo all'interno dell'organo in esame.

Oggi tutti i sistemi PET clinici sono costituiti da uno o più anelli di rivelatori (multi-ring) posti attorno all'oggetto da osservare. Ogni rivelatore è messo in coincidenza con quelli che giacciono su un arco di circonferenza diametralmente opposto. L'intersezione tra tutti i settori così determinati definisce il campo di vista (FOV) del tomografo. In questo caso si ottiene una copertura angolare completa, e i dati a vari angoli sono acquisiti contemporaneamente senza dover applicare alcuna rotazione. Tale geometria è detta "ad anello" e ad oggi si utilizzano più anelli di rivelatori, in modo tale da aumentare il campo di vista nella direzione assiale.

I sistemi PET a più anelli sono classificati in due categorie: sistemi 2D e 3D.

Nei sistemi 2D non sono ammesse coincidenze tra rivelatori appartenenti ad anelli diversi e i dati registrati appartengono tutti allo stesso piano; ciò semplifica molto il procedimento di ricostruzione delle immagini. Inoltre, per limitare i conteggi in singola che raggiungono ciascun anello, questo è fisicamente separato da quelli adiacenti da setti in piombo o in tungsteno.

Nei sistemi 3D si ammettono invece coincidenze tra anelli diversi. La gestione di tali eventi è diventata possibile con l'avvento di algoritmi e risorse hardware capaci delle maggiori richieste di calcolo per la ricostruzione delle immagini a partire da dati 3D. La modalità 3D aumenta inoltre l'efficienza dello strumento di una quantità circa pari al numero di anelli rispetto ai sistemi intrinsecamente 2D. Nella pratica è possibile limitare la massima distanza tra due anelli che possono registrare la stessa coincidenza: aumentando tale distanza, infatti, nonostante l'utilizzo di algoritmi di ricostruzione 3D, si ha comunque un peggioramento della risoluzione spaziale. La massima distanza accettabile per la coincidenza è solitamente detta ring difference.

Alcuni sistemi PET sono dotati di setti retrattili, in modo tale da poter passare dalla modalità 2D a quella 3D. Infatti, sebbene la modalità 3D sia molto più efficiente della 2D e, in generale, porti a una migliore qualità delle immagini, la presenza dei setti in modalità bidimensionale mostra una maggiore capacità di scartare eventi scattered, nonché una maggiore insensibilità agli effetti connessi con la presenza di attività fuori dal campo di vista, a causa della limitazione dell'angolo di accettazione per gli eventi in singola. Tali caratteristiche possono essere importanti in alcune condizioni cliniche per le quali la modalità 2D può essere vantaggiosa.

Per rilevare il segnale vengono utilizzati cristalli scintillatori accoppiati a un sistema di fotorivelazione sensibile alla posizione (ovvero capace di fornire informazioni sulla posizione del lampo di luce prodotto dallo scintillatore). L'approccio solitamente usato nei rivelatori per PET è quello di suddividere lo scintillatore in piccoli cristalli. La soluzione più comunemente utilizzata è quella del cosiddetto block detector: nella sua versione originale veniva utilizzato un blocco di germanato di bismuto (BGO) suddiviso in elementi più piccoli da tagli longitudinali che divenivano sempre più profondi con l'avvicinarsi al bordo del blocco stesso; il blocco era poi collegato a una matrice 2×2 di fotomoltiplicatori. Con questo sistema, la luce prodotta in un dato elemento colpisce i quattro fotomoltiplicatori in maniera proporzionale alla posizione dell'elemento stesso all'interno del blocco. L'informazione sulla posizione dell'interazione, sulla posizione cioè dell'elemento dello scintillatore dove è avvenuta l'interazione, viene ricavata a partire dai segnali prodotti da ciascun fotomoltiplicatore. Per come è progettato il block detector, la precisione massima con la quale può essere determinata la posizione dell'interazione del raggio γ all'interno del rivelatore è data dalla dimensione degli elementi stessi. Nelle versioni più recenti vengono

utilizzati materiali scintillanti diversi rispetto al BGO come LSO (Ortosilicato di Lutezio), LYSO (Ortosilicato di Lutezio-Ittrio) o GSO (Ortosilicato di Gadolinio).

In questo caso il blocco di scintillatore è completamente separato in una matrice di elementi di rivelazione detti pixel. Nelle attuali versioni di PET cliniche vengono utilizzati pixel fino a una dimensione minima (in sezione) di 4×4 mm. Il segnale proveniente da ogni rivelatore segue due percorsi distinti: uno di misura del segnale e uno di temporizzazione o timing. Nella sezione di timing il segnale attraversa dei discriminatori che generano segnali temporali contenenti l'informazione sul tempo di arrivo del raggio γ . Corrispondentemente, viene "aperta" una finestra temporale di circa 10 ns: se durante questo intervallo un secondo raggio γ colpisce un rivelatore opposto viene registrata una coincidenza e il sistema acquisisce l'evento. Nella stessa sezione dell'elettronica un opportuno discriminatore di ampiezza inibisce l'acquisizione nel caso venga misurata un'energia troppo piccola.

Nel percorso di misura, quando un evento è coinvolto in una coincidenza, il segnale proveniente da ciascun fotomoltiplicatore viene misurato e digitalizzato; questa procedura richiede un certo tempo: durante questo intervallo il rivelatore è in uno stato di cosiddetto "tempo morto" (dead time) durante il quale lo stesso rivelatore non può accettare altri eventi. Questo fatto provoca la perdita di una certa frazione degli eventi che dovrà essere opportunamente corretta (correzione per tempo morto). Tale effetto determina, inoltre, una limitazione sul massimo rateo misurabile dal sistema PET. A seguito di questo processo è possibile conoscere la linea lungo la quale è avvenuta l'annichilazione (LOR). Per conoscere con maggiore precisione la posizione del punto di annichilazione si misura la differenza temporale tra l'avvenuta rivelazione dei due γ nei rispettivi rivelatori. Infatti, i raggi γ si muovono alla velocità della luce, ovvero 3×10^8 m/s o 30 cm/ns. Ad esempio, mentre per un'annichilazione che avviene al centro di un tomografo i due γ sono rivelati simultaneamente, per una che avviene a 15 cm di distanza dal centro si verifica una differenza temporale tra le due rivelazioni di 1 ns; potendo misurare con una precisione migliore del nanosecondo il tempo che intercorre tra le due interazioni sarebbe possibile quantificare tale differenza temporale: tale tecnica è detta PET "a tempo di volo" o più comunemente time-of-flight PET o TOF-PET e permette, più che un miglioramento della risoluzione spaziale, comunque apprezzabile, un miglioramento del rapporto segnale-rumore e dell'efficienza dello strumento. Le linee di volo corrispondenti agli eventi ritenuti utili per la formazione dell'immagine sono memorizzate in immagini di proiezione dette sinogrammi: qui le linee di volo sono classificate in 3 dimensioni, in base alla loro inclinazione (ϕ e θ) e alla distanza dall'asse del tomografo; effettuate tutte le necessarie procedure di correzione dei dati il sinogramma può essere ulteriormente utilizzato per la ricostruzione delle immagini; su di esso infatti vengono applicati algoritmi analitici e iterativi.

La combinazione di uno scanner PET con un sistema per tomografia assiale computerizzata (CT) ha notevoli vantaggi rispetto all'utilizzo delle due tecniche separatamente. Il vantaggio principale consiste nell'ottenere quasi simultaneamente immagini funzionali (PET) e morfologiche (CT). Abbinando i due strumenti in un unico sistema è possibile ottenere queste informazioni senza spostare il paziente dal lettino. Le immagini ottenute possono essere sovrapposte ("fused") in modo tale da ottenere per regione del corpo immagini morfologico-funzionali. Un ulteriore importante aspetto dell'utilizzo della PET/CT è la possibilità di utilizzare le informazioni sui coefficienti di attenuazione ricavati tramite la CT per effettuare la correzione per attenuazione dei dati PET.

Vantaggi fondamentali:

- possibilità di effettuare la correzione per attenuazione in maniera più rapida e con un basso livello di rumore nelle immagini;
- la fusione delle immagini morfologiche ad alta risoluzione della CT con quelle PET aiuta la localizzazione spaziale delle immagini;
- la CT può fornire informazioni che completano il quadro clinico (ad esempio, dimensioni di un tumore, visualizzazione di piccole lesioni altrimenti non visibili in PET);
- possibilità di utilizzare le informazioni CT per la correzione delle limitazioni della PET, ad esempio nel calcolo semiquantitativo della captazione del radiofarmaco (SUV: Standardized Uptake Value) o per la correzione dell'effetto di volume parziale.

La strumentazione utilizzata in PET/CT consiste tipicamente in uno scanner PET e uno CT generalmente accoppiati, con l'asse dei due tomografi che giace sulla stessa linea.

Da un punto di vista prettamente ingegneristico, le maggiori complessità di un sistema PET/CT sono connesse con la combinazione meccanica dei due sistemi. Le due scansioni sono infatti spazialmente separate, ma la loro posizione deve essere perfettamente nota, in modo da poter sovrapporre le immagini a posteriori. Possibili disallineamenti possono essere infatti causati da un non corretto movimento traslazionale del lettino o dalla flessione dello stesso che, nel caso della PET/CT, ha chiaramente una corsa maggiore rispetto a quella richiesta nei sistemi singoli. Per tale ragione i produttori specificano sempre il massimo peso corporeo del paziente che può essere accomodato nello scanner (tipicamente 150-200 kg). Le caratteristiche della componente PET di un sistema PET/CT non sono diverse da quelle di una PET indipendente. Maggiori differenze possono invece esistere tra i sistemi CT da utilizzarsi o meno in combinazione con la PET. Nel caso della PET/CT sono ancor più limitativi i quantitativi di dose da rilasciare al paziente. Si deve infatti

considerare che un paziente che accede a una PET/CT solitamente ha già effettuato una CT e che la dose di raggi X già ricevuta va a sommarsi a quella rilasciata dal radioisotopo PET. Sebbene in principio la qualità dell'immagine richiesta per la CT nel complemento delle immagini PET sia inferiore rispetto a quella delle CT diagnostiche, la qualità dell'immagine delle più recenti versioni multislice è spesso richiesta anche per l'imaging PET/CT, tanto che nelle migliori PET/CT è implementata una componente CT di alta qualità.



Fig.2: Tomografo PET/CT.

3.ESECUZIONE DELL'ESAME

3.1 PREPARAZIONE DEL RADIOFARMACO

La ^{18}F -Fluciclovina è un medicinale solo per uso diagnostico, è indicato per rilevare con la tomografia ad emissione di positroni (PET) eventuali recidive del cancro della prostata in uomini adulti con livelli ematici elevati di antigene prostatico specifico (PSA) dopo trattamento curativo primario.

L'attività raccomandata per un adulto è pari a 370 MBq, o più praticamente 37 MBq pro 10 Kg. ^{18}F -Fluciclovina.

Non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica: poiché in questi pazienti è possibile che l'esposizione alle radiazioni risulti maggiore, è necessaria un'attenta considerazione dell'attività da somministrare.

Per la popolazione anziana non sono necessari variazioni della dose.

La ^{18}F -Fluciclovina, misurata con un curimetro immediatamente prima dell'iniezione, può essere diluita di un fattore 8 con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%, soluzione fisiologica) viene somministra e.v. in bolo, con un volume massimo iniettabile raccomandato non diluito di 5 mL.

L'iniezione deve essere seguita da una soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare la completa somministrazione della dose.

3.2 PREPARAZIONE E GESTIONE PAZIENTE

Il paziente non deve svolgere attività fisica significativa per almeno un giorno prima della scansione con ^{18}F -Fluciclovina (per non incrementare la captazione muscolare). Prima della somministrazione, i pazienti non devono mangiare né bere per almeno 4 ore (ad eccezione di piccole quantità di acqua per l'assunzione di medicinali) per equiparare i livelli di amminoacidi nel plasma.

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo o a eccipienti.

Il Medico Nucleare esegue l'anamnesi e valuta la congruità e l'appropriatezza della richiesta in relazione ai dati clinici ed al quesito diagnostico proposto (art.111 D.Lgs 230/95).

Dopo aver descritto al paziente le caratteristiche delle procedure e dell'esame a cui verrà sottoposto, lo si invita a firmare il consenso informato.

Prima di iniziare l'esame, il paziente è invitato ad urinare e viene accompagnato dal personale infermieristico nella sala idonea (zona controllata) dove verrà preparato l'accesso venoso con idonea ago-cannula.

Procedure pre-somministrazione:

- disporre la siringa schermata in un apposito vassoio che possa contenere eventuali dispersioni di radiofarmaco;
- indossare i guanti monouso;
- controllare che l'etichetta che accompagna la siringa coincida con le indicazioni fornite per lo specifico paziente;
- mantenere la siringa nell'apposito contenitore schermato fino al momento dell'iniezione;
- se possibile, utilizzare le apposite "farfalline", che consentono di posizionare l'ago in vena prima di effettuare l'iniezione;
- dopo aver tolto e gettato i guanti monouso, lavarsi le mani accuratamente.

L'esposizione dipende ovviamente dalle caratteristiche del paziente, dal radionuclide utilizzato e dall'attività somministrata. In media si è stimato che durante ciascuna procedura di imaging il

TSRM assorbe una dose che varia tra 1 e 3 μSv . Si tratta ovviamente di un valore che deve essere considerato puramente indicativo: simili valori sono molto bassi e quindi difficili da misurare perché spesso al di sotto della sensibilità degli strumenti di misura impiegabili. Nella pratica, le precauzioni da tenere in considerazione si riducono sostanzialmente a una: stazionare il minor tempo possibile vicino al paziente.

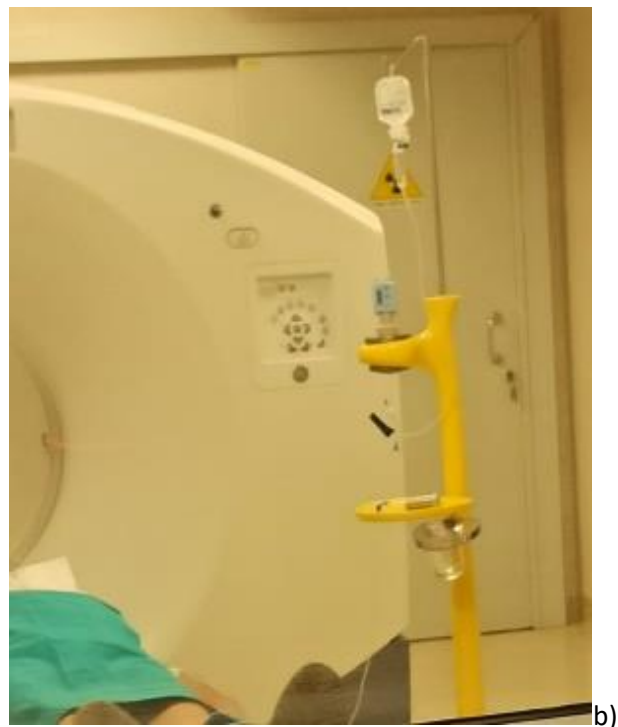
Inoltre il paziente iniettato, soprattutto se ha problemi di incontinenza, è una potenziale sorgente di contaminazione per l'ambiente circostante e quindi anche per le apparecchiature. Ciò potrebbe inficiare l'esito dell'indagine diagnostica; quindi, se si ravvisano problemi di contaminazione sulla pelle del paziente o dovuti a incontinenza urinaria, problema associabile alla tipologia di paziente di interesse per questo studio, è necessario eseguire un'adeguata pulizia prima di procedere all'esame. Si ricorda che i rifiuti contaminati dal paziente devono essere stoccati in appositi contenitori per il materiale potenzialmente e/o effettivamente contaminato, in attesa di essere smaltiti.

3.3 ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI

Il paziente preparato viene fatto accomodare sul lettino del tomografo, in posizione supina, dove viene effettuata l'iniezione del radiofarmaco.



a)



b)

Fig.3a: Preparazione dell'iniezione in sala.

Fig.3b: Palo per flebo di iniezione.

Immediatamente dopo l'iniezione il paziente viene correttamente posizionato: le braccia sopra la testa distese o appoggiate ad un sostegno in modo da rendere stabile la posizione (come per un esame TC whole-body standard); si centra eseguendo una "scout", si controllano i limiti di acquisizione e si seleziona il pacchetto di acquisizione (dalla base del cranio, ovvero, secondo le indicazioni del Medico Nucleare, dal vertice, fino al terzo distale della coscia); per ridurre al minimo i movimenti durante l'acquisizione delle immagini è condizione essenziale per il TSRM controllare che il paziente sia in una posizione ottimale e comoda.



Fig.4: Posizione ottimale del paziente vista dalla workstation.

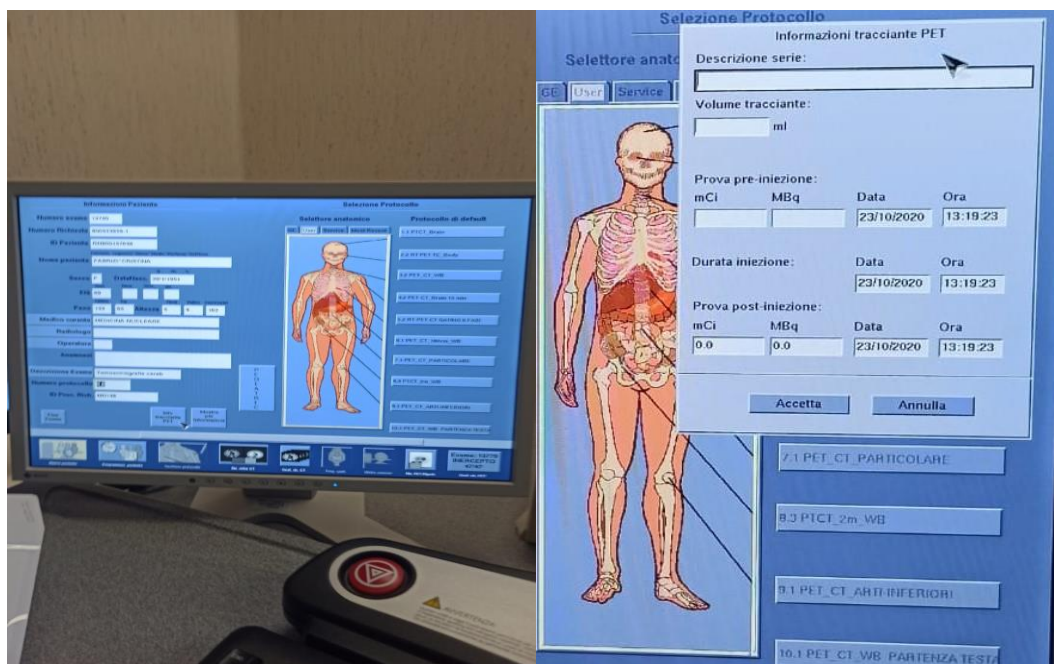


Fig.6: Schermata di selezione protocollo.

Nella prima immagine vengono indicati i dati del paziente e si seleziona il protocollo di acquisizione.

Nella seconda immagine si indica alla macchinina dose somministrata per il calcolo automatico del SUV.

Successivamente si esegue una TC low dose (indicativamente 10 mA con 120kV) per la correzione dell'attenuazione e la correlazione anatomica.

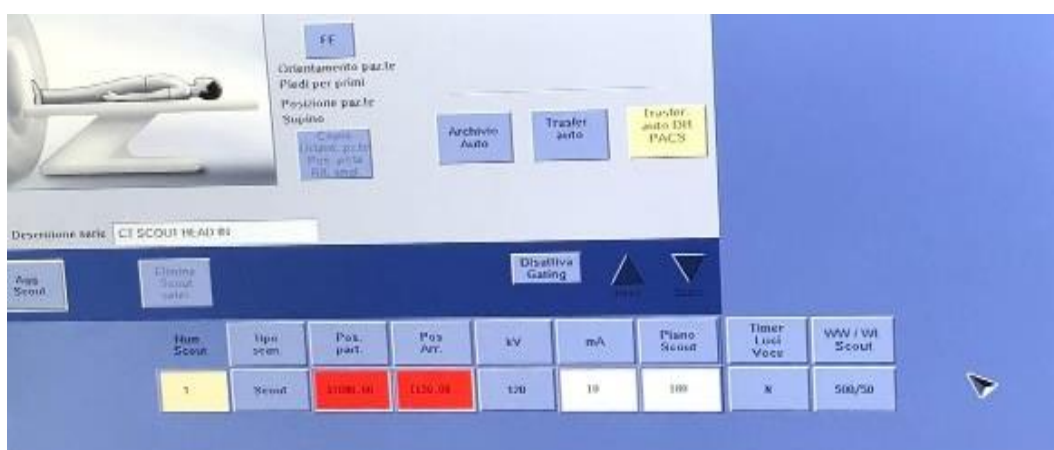


Fig.5: Schermata di impostazione della CT.

La scansione PET deve iniziare entro 3–5 minuti (target: 4 minuti) successivi al completamento dell'iniezione. Il tempo di acquisizione per ogni posizione del lettino è pari a 2.5 minuti; prolungare la durata di acquisizione delle immagini nell'area pelvica potrebbe aumentare la sensibilità di rilevazione della malattia. Si raccomanda di iniziare l'acquisizione delle immagini dalle gambe salendo poi fino alla base del cranio. Il tempo totale di scansione è in media di 18-20 minuti.

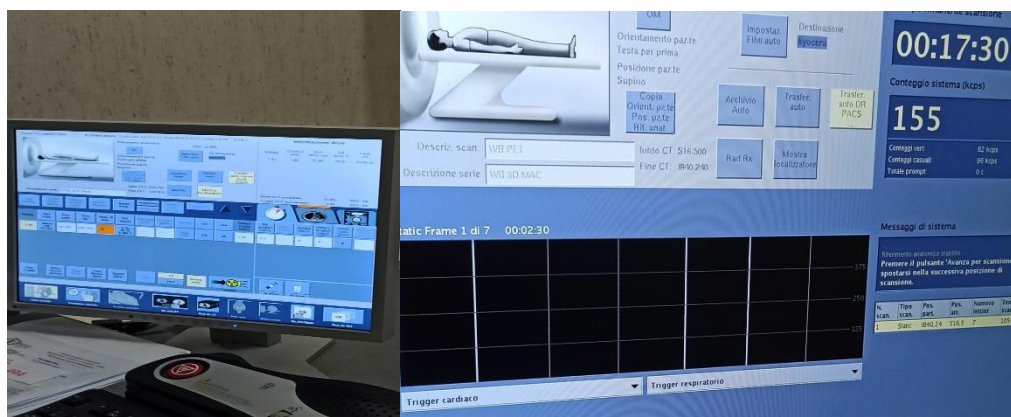


Fig.7: Schermata di impostazione della PET e schermata di acquisizione.

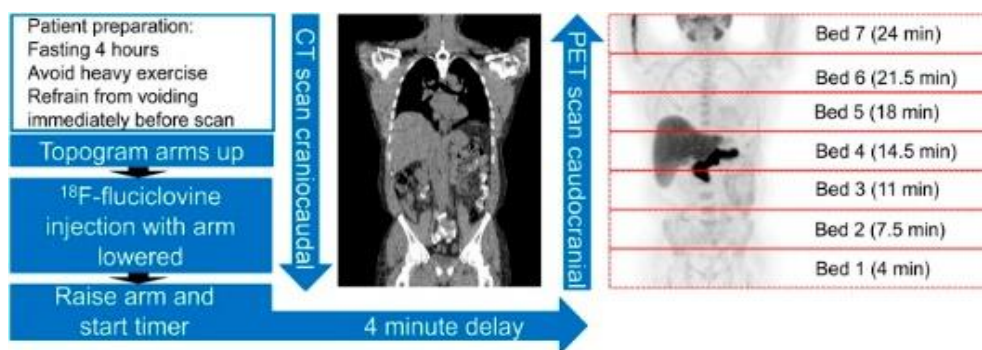


Fig.8: Rappresentazione schematica e grafica del protocollo di acquisizione.

Nelle prime ore successive alla scansione, il paziente deve essere incoraggiato a bere sufficienti quantità di liquidi, con frequenti svuotamenti della vescica al fine di ridurre l'esposizione a radiazioni di quest'organo.

Si raccomanda di evitare i contatti ravvicinati con bambini piccoli e donne in gravidanza nelle prime 12 ore successive all'iniezione.

Oltre all'efficacia di non presentare captazione vescicale, questo radiofarmaco offre anche il vantaggio di tempistiche ridotte, con tempi d'esame più brevi e conseguente ridotta radiazione al personale, ed è pertanto sostituibile alla carbonio-colina (^{11}C -Colina, tempo di dimezzamento di poco superiore ai 20 minuti), un sofisticato farmaco radioattivo particolarmente indicato nello studio del cancro alla prostata, in quei centri che non dispongono di ciclotrone.

3.4 ELABORAZIONE DELLE IMMAGINI

La fonte più comune di errore nella formazione delle immagini è il movimento del paziente, dovuto ad una non sempre ottimale collaborazione, anche a causa della lunga durata dell'esame, per questo le immagini vengono elaborate in due fasi: pre e post processing.

Il pre-processing comprende la correzione per l'attenuazione, per lo scatter e per il movimento; movimenti anche limitati del paziente influenzano le forme e i bordi causando errori nella loro definizione.

La ricostruzione inizia analizzando il sinogramma: come già accennato nel capitolo 2.3, le linee di volo corrispondenti agli eventi ritenuti utili per la formazione dell'immagine sono memorizzate in immagini di proiezione dette sinogrammi; qui le linee di volo sono classificate in tre dimensioni, in base alla loro inclinazione (ϕ e ϑ) e alla distanza dall'asse del tomografo. In altre parole, il sinogramma è una matrice in cui sono raccolte le proiezioni di una singola sezione ottenute ruotandole attorno; in questo modo si eliminano le ambiguità di interpretazione dovute alle sovrapposizioni, mostrando una fedele riproduzione della sezione.

Controllando il sinogramma è possibile verificare la presenza o meno del movimento: se non è lineare significa che c'è un problema di rumore e in tal caso si applica un protocollo che attua la correzione in automatico.

Fatto questo, si passa al post-processing applicando su di esso algoritmi analitici e iterativi: le sezioni vengono ricostruite mediante un processo di "retroproiezione filtrata" o tramite "ricostruzione iterativa".

L'algoritmo analitico più comunemente utilizzato è la già citata retroproiezione filtrata (FBP da Filtered Back Projection): la retroproiezione consente di ottenere le immagini relative alla distribuzione dell'attività dell'oggetto in esame partendo dalle proiezioni acquisite e retroproiettando verso il centro del sistema di rotazione i profili dei conteggi acquisiti. Questo algoritmo ha il vantaggio di essere semplice e veloce nell'esecuzione ma genera artefatti nell'immagine come, ad esempio, i tipici artefatti "a stella" che si intensificano nelle zone di maggiore densità di attività. Inoltre, le immagini risultano piuttosto rumorose, specialmente nelle zone a minore statistica, corrispondenti alle regioni del corpo caratterizzate da una minore densità di attività (fondo); inoltre la FBP non compensa la radiazione diffusa ed è dipendente dalla distanza dei collimatori per la risposta non uniforme dei rivelatori per l'attenuazione dei fotoni nel corpo.

Gli algoritmi iterativi si basano su metodi statistici di stima della distribuzione di attività. Con questi algoritmi le immagini non vengono generate attraverso proiezioni singole, bensì si generano

delle “maschere” dei modelli statistici dei dati ricavati; queste maschere vengono continuamente corrette e confrontate in base ai nuovi dati che vengono inviati alla macchina con altre misurazioni, e così il valore di ogni pixel viene continuamente riaggiornato in base al valore dei pixel circostanti, avendo come risultato una misura media o pesata.

Questi ultimi sono gli algoritmi che, ad oggi, forniscono la migliore qualità delle immagini: i principali vantaggi si apprezzano in un minore rumore dell’immagine e nell’eliminazione degli artefatti a stella; gli svantaggi consistono in una maggiore complessità e lentezza di esecuzione.

Dopo tutti questi processi le immagini sono pronte e disponibili, ma è ancora possibile effettuare su di esse ulteriori elaborazioni manuali tramite software in workstation dedicate per mezzo delle quali è possibile ottenere e visualizzare immagini di fusione con la metodica CT e anche con immagini di Risonanza Magnetica.

Le seguenti immagini inserite come esempio sono state ottenute da una workstation GE Advantage presente nella Medicina Nucleare dell’Azienda Ospedali Riuniti di Ancona.

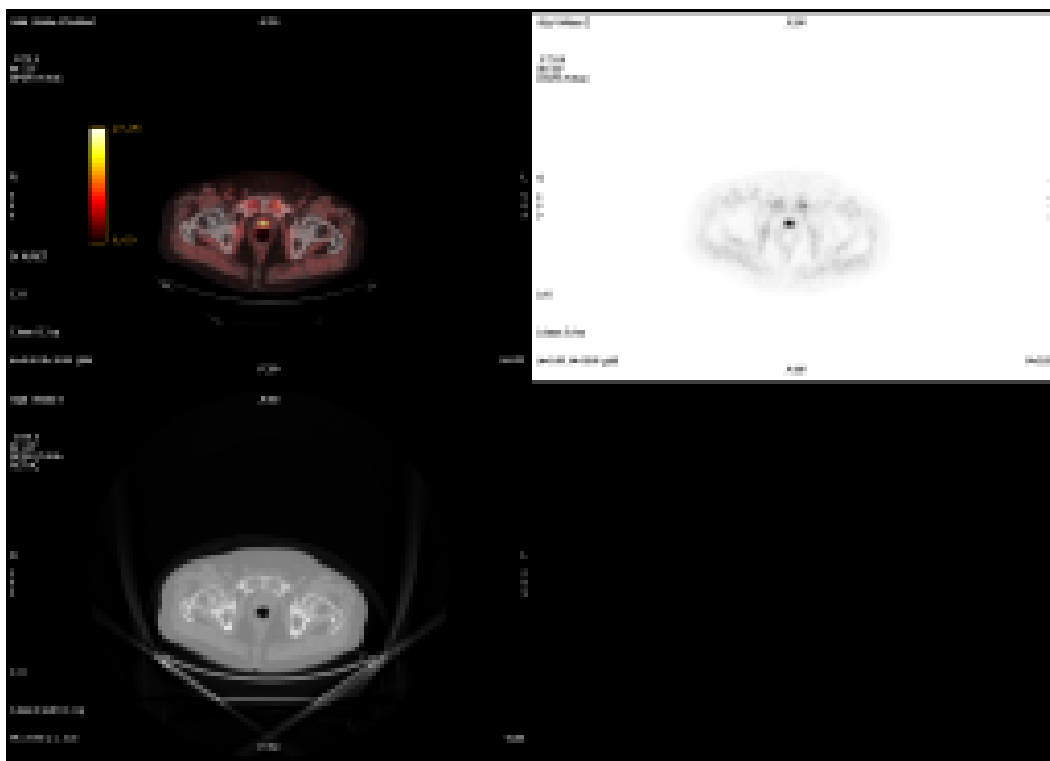


Fig.9: Schermata della workstation per l’elaborazione delle immagini.

In alto a sinistra: immagine ottenuta tramite fusione PET/CT.

In alto a destra: immagine rappresentativa della sola captazione PET.

In basso a sinistra: immagine CT.

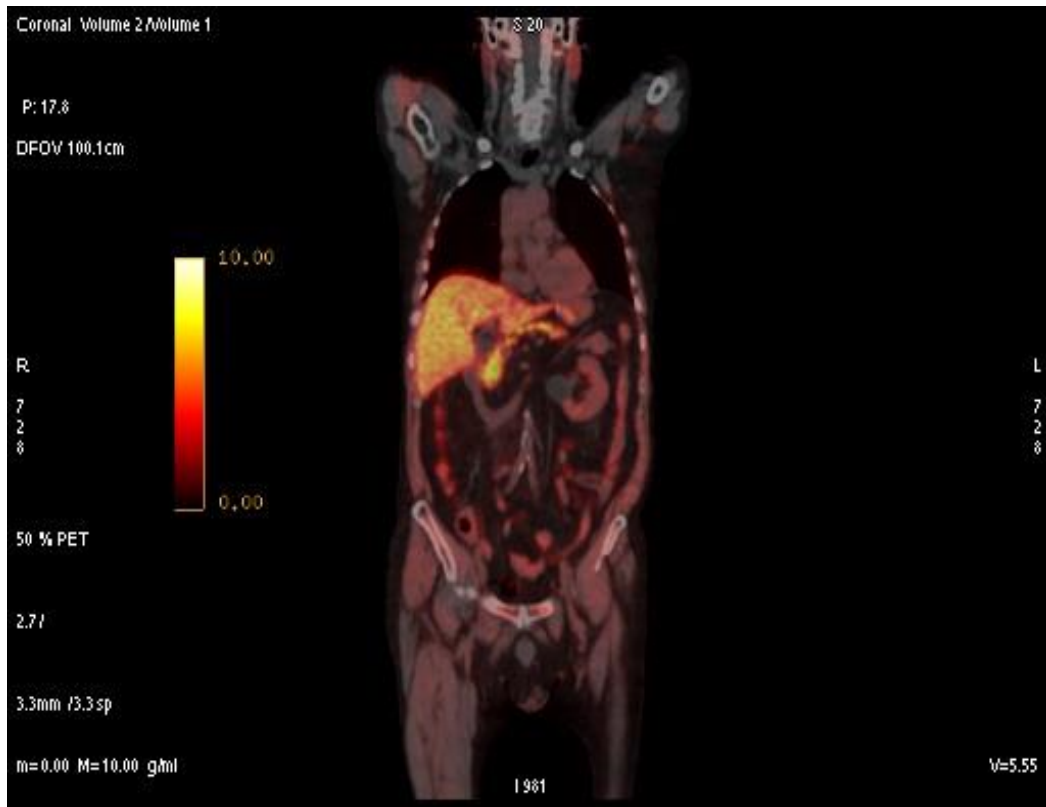


Fig.10: immagine tridimensionale di fusione PET/CT.

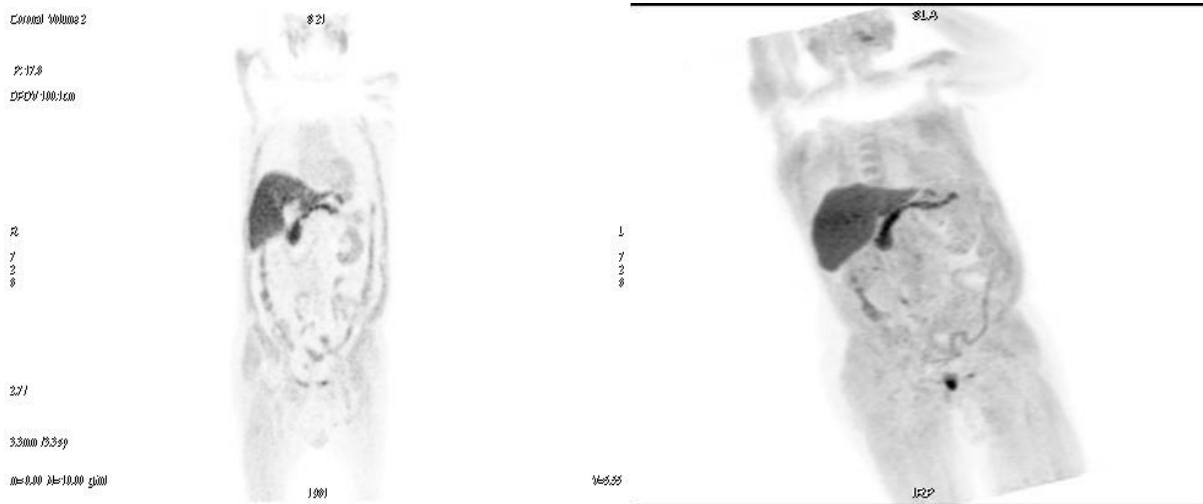


Fig.11: immagini tridimensionali di captazione ricostruite in cui è possibile notare artefatto da movimento.

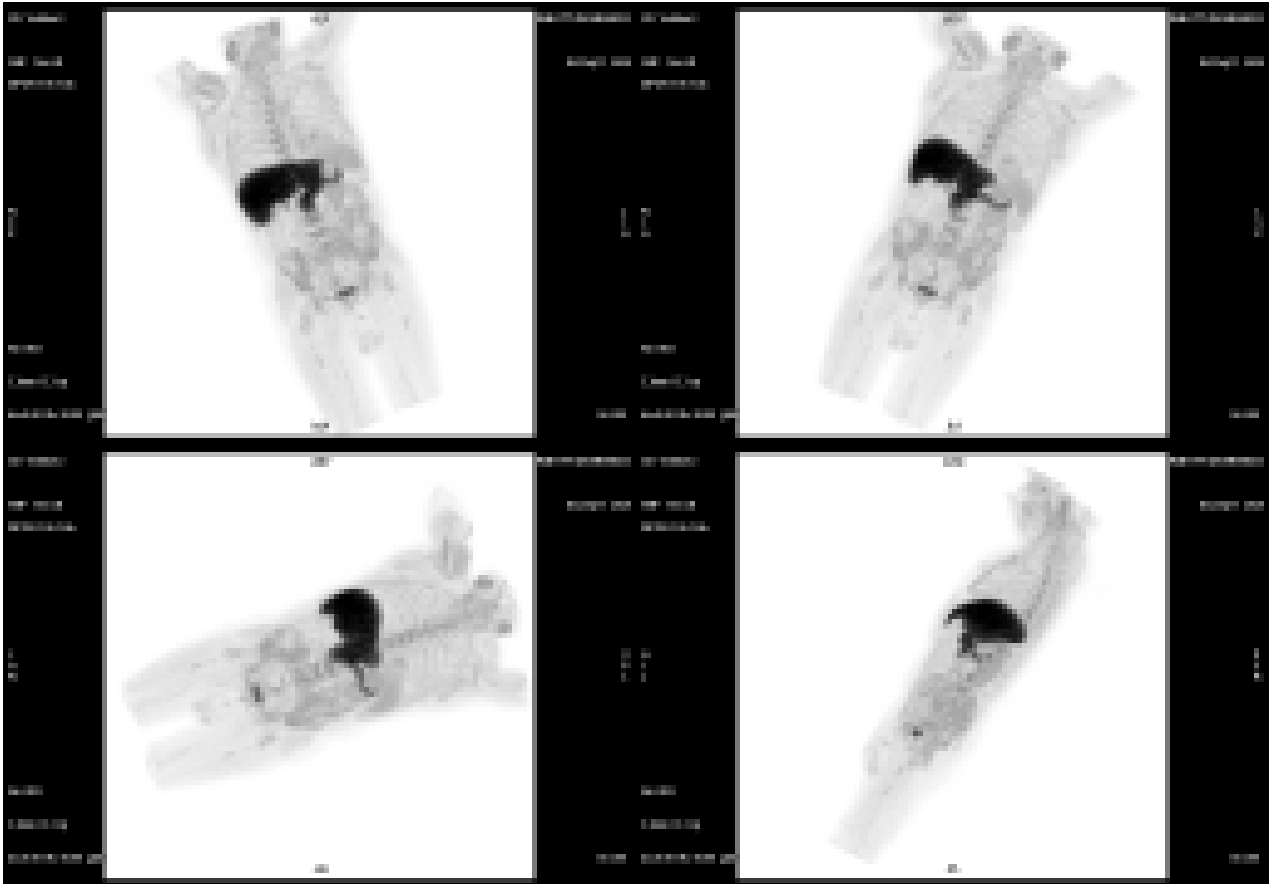


Fig.12: altre immagini tridimensionali di captazione ricostruite ruotate di varie angolazioni.

4.RISULTATI

All'Azienda Ospedali Riunti di Ancona, i primi esami PET con somministrazione di ^{18}F -Fluciclovina sono stati effettuati nell'estate 2019.

Per questo studio sono stati presi in considerazione tutti i pazienti sottoposti ad esame PET/CT ^{18}F -Fluciclovina con macchina GE Discovery 690 nel periodo che va da novembre 2019 a novembre 2020, per un totale di 41 casi esaminati.

NOME ABBREVIATO	ETÀ	SIGLA ESAME
DE.AN	62A	FLCV
FO.AT	88A	FLCV
CI.PA	91A	FLCV
OS.BR	76A	FLCV
MA.MA	72A	FLCV
SA.CE	80A	FLCV
PI.AN	73A	FLCV
PI.GI	74A	FLCV
DI.EN	75A	FLCV
ST.GI	79A	FLCV
BI.BR	77A	FLCV
MO.ER	64A	FLCV
CE.EL	86A	FLCV
GI.SI	89A	FLCV
TA.GU	76A	FLCV
PA.LU	86A	FLCV
RI.DO	77A	FLCV
RO.DO	85A	FLCV
GA.GI	84A	FLCV
GA.GI	76A	FLCV
PA.GI	62A	FLCV
BA.PA	69A	FLCV
MA.GI	76A	FLCV
BO.MA	85A	FLCV
LA.AL	85A	FLCV
AQ.DU	76A	FLCV
PA.DI	74A	FLCV
RO.GI	77A	FLCV
PE.GR	65A	FLCV
LE.FR	77A	FLCV
CA.GI	90A	FLCV
FR.GI	90A	FLCV
DA.GI	83A	FLCV
OS.BR	76A	FLCV
AM.IV	69A	FLCV
BU.DI	84A	FLCV
RI.DO	80A	FLCV
LO.EM	86A	FLCV
TA.FA	69A	FLCV
KA.AN	80A	FLCV
MO.ST	74A	FLCV

L'interpretazione delle immagini PET con ^{18}F -Fluciclovina è visiva.

Il sospetto di cancro in sedi tipiche di recidiva prostatica si basa sull'assorbimento di ^{18}F -Fluciclovina rispetto ai tessuti circostanti. Per le piccole lesioni (diametro <1 cm), un assorbimento focale superiore al blood pool deve porre il sospetto di cancro. Per lesioni di maggiori dimensioni, un assorbimento pari o superiore al midollo osseo pone il sospetto di cancro. L'impatto della misurazione quantitativa/semiquantitativa dell'assorbimento quale supporto all'interpretazione delle immagini non è stato valutato.

Con la PET con ^{18}F -Fluciclovina possono verificarsi errori di interpretazione delle immagini.

L'assorbimento non è specifico per il cancro della prostata e può verificarsi in relazione ad altri tipi di cancro, prostatite e iperplasia prostatica benigna. Casi di falsi positivi sono stati descritti anche in associazione a una risposta infiammatoria a seguito di crioterapia e di artefatti dovuti a radiazioni in pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia. Si dovrebbe considerare, laddove appropriato, una correlazione clinica, che può includere la valutazione istopatologica della sospetta sede di recidiva.

Ai fini dell'interpretazione delle immagini, non è necessario l'uso di mezzi di contrasto iodati per via endovenosa o di mezzi di contrasto orali.

Con l'uso di ^{18}F -Fluciclovina è stata riportata l'individuazione di recidive di cancro in prostata/letto prostatico, nei linfonodi regionali, nelle ossa, nei tessuti molli e nei linfonodi non regionali.

Molti studi hanno valutato la PET con ^{18}F -Fluciclovina nella stadiazione del cancro prostatico primario con la conclusione che essa non dovrebbe essere usata da sola per caratterizzare completamente lesioni primarie. In aggiunta, la caratterizzazione del tumore primario non è un'indicazione approvata dalla FDA.

In uno esperimento multicentrico, 68 pazienti che avevano cancro prostatico primario e ai quali venne prescritta o prostatectomia radicale o terapia ormonale furono sottoposti a PET/CT con ^{18}F -Fluciclovina, che risultò avere alta sensibilità e specificità del 92.5% e 90.1% per la focalizzazione della malattia primaria. Eppure, studi addizionali hanno riportato una specificità più bassa nella prostata. In uno studio con 10 pazienti con cancro prostatico ai quali fu prescritta prostatectomia radicale e furono sottoposti a imaging pelvico dinamico, la più alta combinazione di sensibilità e specificità fu rispettivamente 81.3% e 50.0%; questo per quanto riguarda il carcinoma primario. Relativamente alle recidive invece, la sensibilità della PET con ^{18}F -Fluciclovina per la rilevazione di malattia recidivante varia a seconda dei valori di PSA, con riportati tassi di

rilevazione in situazione di mancata risposta biochimica post-prostatectomia del 72%, 83.3% e 100% a livelli di PSA inferiori a 1, tra 1 e 2, e 2 o più ng/mL, rispettivamente. Una coorte mista prostatectomizzata e non ha dimostrato un tasso di rilevazione con ¹⁸F-Fluciclovina del 37.5% a livelli di PSA minori di 1, 77.8% tra 1 e 2, 91.7% maggiori di 2, e 83.3% maggiori di 5 ng/mL. Studi addizionali hanno riscontrato tassi di rilevazione oscillanti dal 21% al 38.7% ad un livello di PSA inferiore a 1 ng/mL. Si crede che queste differenze nei tassi di rilevazione a bassi valori di PSA tra i vari studi siano presumibilmente legate alla cinetica del PSA. Per esempio, alti valori del Gleason score e breve tempo di raddoppio del PSA sono correlati con riscontri positivi nella PET con ¹⁸F-Fluciclovina.

Nell'identificare malattia recidivante nella prostata trattata o nel letto prostatico, la PET/CT con ¹⁸F-Fluciclovina ha dimostrato alta sensibilità, bassa specificità e discreti PPV (Valore Predittivo Positivo).

Nella rilevazione di malattia extraprostatica, senza considerare i livelli di PSA e i tempi di raddoppio, la sensibilità, la specificità, il PPV e l'accuratezza di ¹⁸F-Fluciclovina sono stati riportati rispettivamente pari al 55%, 96.7%, 95.7%, e 72.9%.

5.CONCLUSIONI

In conclusione gli esami PET/CT eseguiti con la ^{18}F -Fluciclovina richiedono l'esecuzione immediata dopo l'iniezione del radiofarmaco, se possibile già con il paziente posizionato sul lettino della PET, quindi con il vantaggio di riduzione i tempi di attesa del paziente "radioattivo" in reparto e di conseguenza minore esposizione del personale.

Ulteriore vantaggio è rappresentato dalla scarsissima radioattività vescicale che, nel caso specifico, è di estrema utilità viste le caratteristiche anatomiche di contiguità tra vescica e prostata in quanto si avrà minore presenza di artefatti (presenti se ci fosse elevata radioattività vescicale) e di conseguenza migliore visualizzazione della regione prostatica e dei linfonodi regionali eventualmente interessati dalla malattia tumorale.

Inoltre la ^{18}F -Fluciclovina dimostra migliorata accuratezza se confrontata con modalità di imaging convenzionali per la stadiazione whole-body e se ne prospetta l'uso in altre patologie maligne.

6.BIBLIOGRAFIA

-Anatomia umana (M. Castellucci, O. Cremona, A. De Luca, G. Giuliani Piccari, M.S. Lantini, P.C. Marchisio, L.F. Rondella) MONDUZZI EDITORE

-Fisiologia (Carla Biondi, Corrado Bucherelli, Carlo Cannella, Mario Cotugno, Fernando Goglia, Gennaro Izzo, Antonia Lanni, Maria Concetta Miniaci, Marcellino Monda, Paolo Mondola, Carla Perrone Capano, Alessandro Pinto, Daniela Puzzo, Pietro Scotto), a cura di Pietro Scotto e Paolo Mondola, POLETTI EDITORE

-Anatomia patologica e correlazioni anatomo-cliniche (G.M. Mariuzzi), PICCIN

-www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov-articolo: Update on 18F-Fluciclovine PET for Prostate Cancer Imaging

-www.radiolog.altervista.org

-www.torrimedica.it

-www.treccani.it

-www.unito.it

-www.wikipedia.org

7.RINGRAZIAMENTI

Il grazie più speciale va a tutta la mia famiglia che mi ha sempre sostenuto e ha sempre creduto in me, anche più di me stesso: ai miei genitori che mi hanno permesso di compiere questo percorso, a mia sorella che mi ha sempre affiancato e non ha mai fatto mancare il suo supporto, a mio cognato che mi ha indirizzato verso questo corso di laurea e aiutato, e a tutti gli altri membri della famiglia che mi sono stati vicini, davvero tutti.

Ringrazio il relatore, il Prof.re Fabio Massimo Fringuelli per aver accettato questa collaborazione ed essersi sempre dimostrato dedito, gentile e disponibile.

Ringrazio i miei più cari amici che mi sono sempre stati vicini e con i quali ho condiviso varie esperienze riguardo all'università e a questo lavoro.

Ringrazio i miei compagni di corso per la collaborazione e l'unione con cui abbiamo affrontato fino in fondo questo percorso.

Ringrazio il Direttore del corso e i tutor per la loro dedizione e disponibilità ad averci guidato ed aiutato.

Grazie a tutti voi.

Grazie papà.