



AREA MEDICINA NUCLEARE

La medicina nucleare tra attività clinica e ricerca

Emanuele Nicolai
IRCCS SDN – Synlab , Napoli

24 SETTEMBRE 2019

Auditorium "Angelo Gironi" Polidiagnostico Synlab CAM

Monza

INTRODUZIONE

L'evoluzione tecnologica ed il progredire delle conoscenze hanno contribuito allo sviluppo della Medicina Nucleare ed a renderla indispensabile in specialità mediche, dalla pediatria, alla cardiologia, alla neurologia, all'oncologia.

Innovativi trattamenti di Medicina Nucleare che evidenziano e colpiscono livelli molecolari all'interno del corpo stanno rivoluzionando la comprensione e l'approccio ad un gran numero di condizioni patologiche (Imaging molecolare e Teragnostica).

STRUMENTAZIONE

Le attuali apparecchiature di imaging in ambito medico nucleare sono costituite da:

- SPECT (Gamma-camera)
- PET
- Sistemi dedicati (cardio, mammo, head)
- Sistemi per imaging preclinico

L'ultimo decennio ha visto la nascita, l'evoluzione e la rapida diffusione di macchine ibride

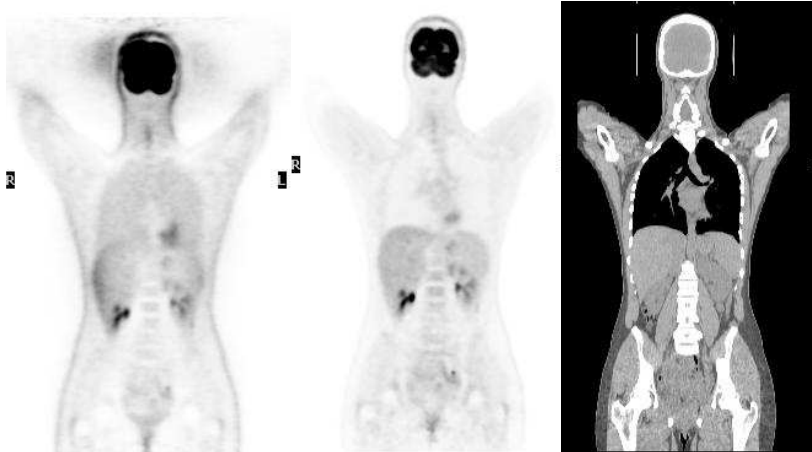
- SPECT/CT
- PET/CT
- PET/RM

Le macchine ibride SPECT/CT e PET/CT hanno un impatto diretto nella gestione del paziente, hanno cambiato le strategie di imaging medico nucleare e coinvolto il mondo radiologico

SISTEMI IBRIDI CON TC

La combinazione di immagini fornite da modalità differenti offre notevoli vantaggi diagnostici:

- Un tomografo ibrido consente l'acquisizione di immagini intrinsecamente coregistrate per la fusione di immagini morfologiche e funzionali
- I dati delle due metodiche sono complementari: la TC consente lo studio delle alterazioni morfologiche e la localizzazione anatomica precisa delle anomalie funzionali SPECT e PET



NAC

AC

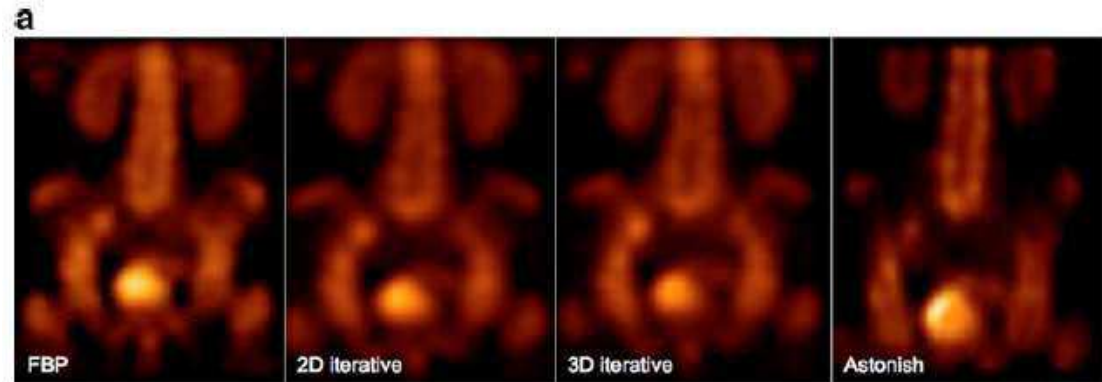
TC e imaging molecolare

- La mappa trasmissiva (fattori di attenuazione) fornita dalla TC è fondamentale per effettuare la correzione per l'attenuazione (AC) delle immagini in tempi brevi
- Una corretta AC è indispensabile per effettuare analisi quantitative delle immagini funzionali

Evoluzione algoritmi di ricostruzione e software dedicati

a) Ricostruzione iterativa

SPECT avanzata, che incorpora correzioni geometriche, per il collimatore, riduzione rumore, AC



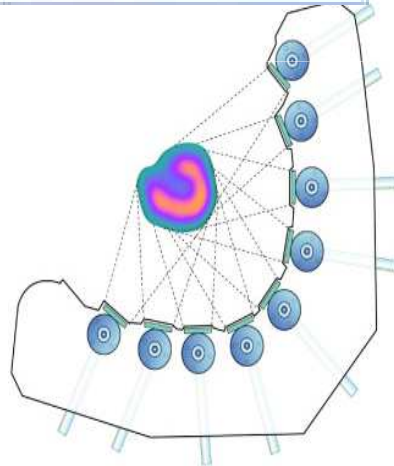
b) Esempio di segmentazione

su base TC (lobi polmonari).
ROI per ottenere valori funzionali accurati di ventilazione e perfusione



EVOLUZIONE DELLA SPECT – SISTEMI DEDICATI

Tecnologia di detezione D-SPECT

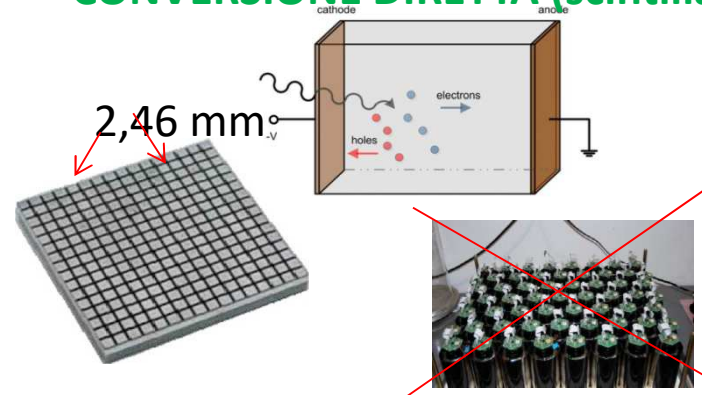


Rilevatore CZT
9 colonne verticali che circondano
il torace

Tutto il sistema genera imaging
contemporaneamente
2 minuti di acquisizione

Rivelatori CZT (cadmio-zinco tellurito)

CONVERSIONE DIRETTA (scintillazione – elettrico)



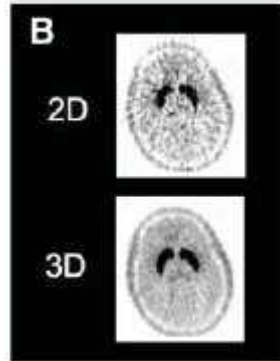
D-SPECT (Spectrum Dynamics)

Rivelatori CZT
Paziente semiseduto
in fase di acquisizione
Nessuna parte esterna
in movimento

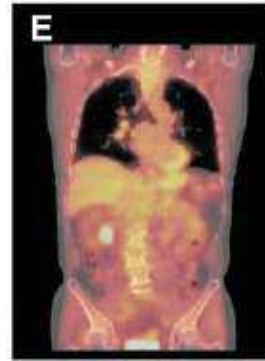
EVOLUZIONE DELLA PET



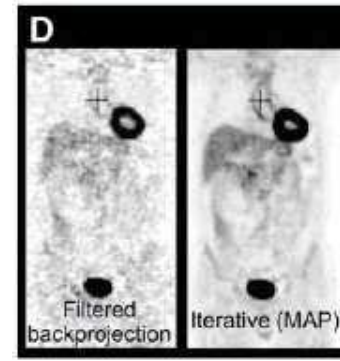
WHOLE BODY PET



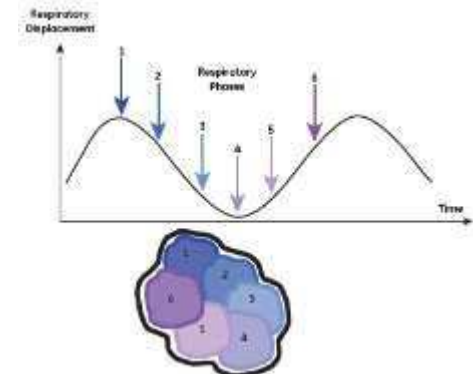
dal 2D al 3D



SISTEMI IBRIDI PET/CT



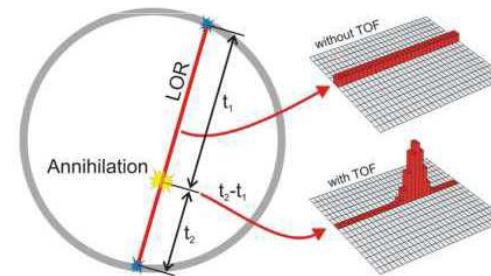
SVILUPPO METODI DI RICOSTRUZIONE ITERATIVI



SISTEMI 4D (MOTION FREE)

SCINTILLATORI PER PET

- **BGO** è quello con il maggiore stoppingpower: migliore efficienza
- I nuovi cristalli con lutezio (**LSO, LYSO**) hanno portato in generale ad un miglioramento della qualità delle acquisizioni **WB 3D** :
 - più luminosi
 - più veloci, finestra di coincidenza ridotta (4.5-6 ns vs 10-12 ns del BGO): riduzione random, miglioramento qualità, consentito TOF
 - soglia finestra energetica più selettiva
 - :riduzione scatter e random



TOF- PET

- La PET TOF utilizza rivelatori molto veloci per migliorare la localizzazione degli eventi lungo la LOR e migliorare la risoluzione
- Il ritardo di arrivo del secondo fotone in coincidenza è pari $2\Delta/c$ (Δ distanza punto di annichilazione/asse del tomografo)
- L'informazione è incorporata nell'algoritmo di ricostruzione

EVOLUZIONE DELLA PET

Digital Photon Counting

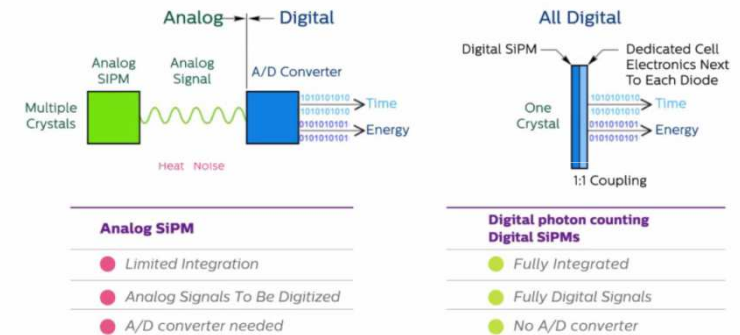
La tecnologia a conteggio digitale dei fotoni converte la scintillazione direttamente in un segnale digitale con rumore analogico pari a zero.

L'accoppiamento 1:1 di cristalli e detettori a stato solido produce una frequenza di conteggio lineare, e la sensibilità effettiva migliora rispetto alla tecnica analogica

Gli scanner PET/TC con sistema di rilevazione digitale offrono miglioramenti sensibili rispetto ai sistemi analogici:

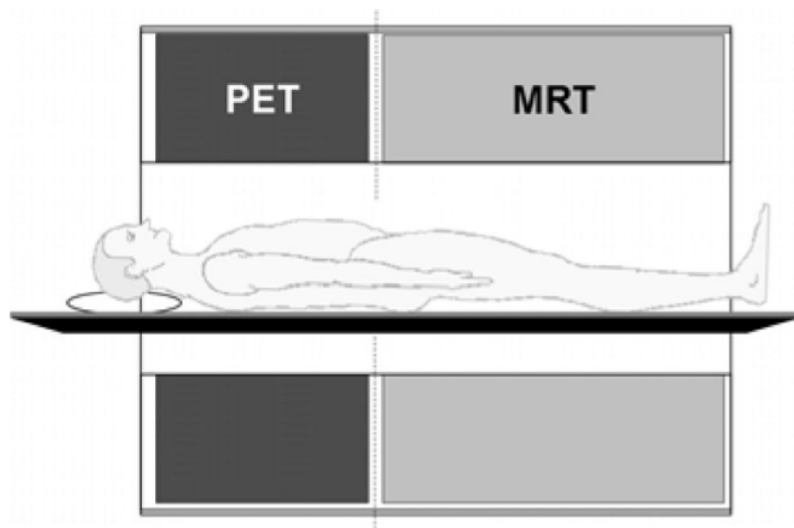
- risoluzione volumetrica quasi doppia,
- guadagno della sensibilità raddoppiato
- precisione quantitativa due volte superiore.

Tempi di scansione Total Body 2 – 4 minuti

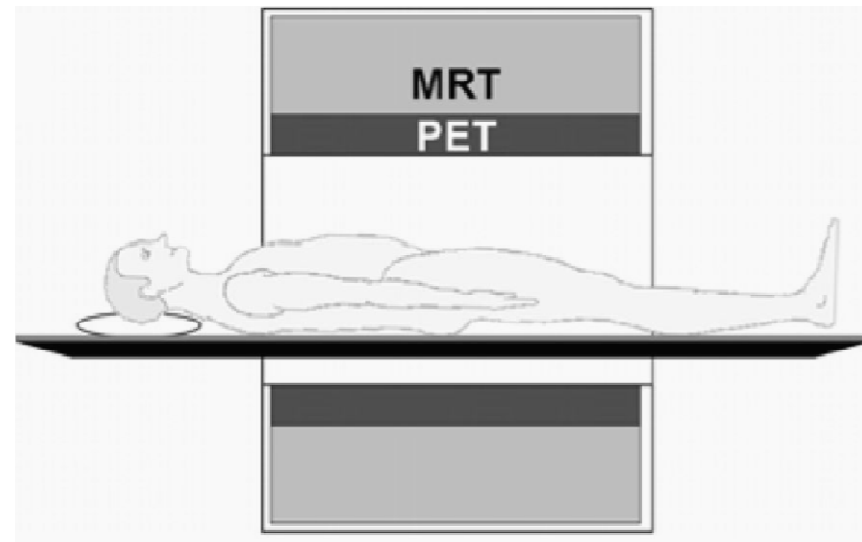


EVOLUZIONE dei SISTEMI PET IBRIDI

Configurazione sistemi PET/MR



Sequenziale



Integrato

Sistemi PET/MR sequenziali

Philips



Ingenuity TF

GE Healthcare



Trimodality PET/CT+MR

Sistemi PET/MR integrati



Sistemi PET/MR

Sequenziale

- Coregistrazione spaziale
- Fusione software
- Correzione per movimento con trigger esterno
- PET TOF

Integrato

- Coregistrazione spaziale
- Coregistrazione temporale
- Fusione automatica
- Correzione per movimento con trigger esterno e RM
- Farmacocinetica PET-RM simultanea

Integrazione PET- MRI

	PET	MRI
+	<ul style="list-style-type: none">✓ Elevata sensibilità per un'ampia gamma di processi biologici✓ Informazione metabolica e biochimica✓ Valutazioni quantitative	<ul style="list-style-type: none">✓ Alta risoluzione spaziale✓ Eccellente contrasto✓ Parametri funzionali
-	<ul style="list-style-type: none">✓ Bassa risoluzione spaziale✓ Informazione anatomica limitata✓ Radiazioni ionizzanti	<ul style="list-style-type: none">✓ Bassa sensibilità per metaboliti✓ Valutazioni quantitative

Imaging multimodale-multiparametrico (MR)

Tecnica Funzionale	Proprietà Biologica	Parametri Quantitativi e Biomarkers	Correlato Fisiopatologico
DWI	Diffusività dell' acqua	ADC (Coefficiente di Diffusione Apparente)	Architettura tissutale: Densità cellulare, spazi extracellulari,
DCE	Uptake tissutale di mdc: volume plasmatico, perfusione, costanti di trasferimento, volume extracellulare	IAUC (Area sottesa la curva di Gadolinio) Costante di trasferimento Frazione volume plasmatico	Densità vascolare Permeabilità Vascolare Perfusione Frazione tessuto cellulare Volume Plasmatico
Spettroscopia	Turnover e metabolismo energetico di membrana Sostituzione di tessuti normali	Quantizzazione e Rapporto di metaboliti (Colina, Creatina, Lipidi, Citrato, Lattato,...)	Grado tumorale Indice Proliferazione
BOLD	Differenza di segnale tra deossi-emoglobina ed ossi- emoglobina – Perfusione, volume, composiz. Tissutale	Velocità tempi rilassameto tissutale intrinseca ($R2^* = 1/T2^*$)	Proprietà Ferromagnetiche e livello di ossigenazione dei tessuti

Imaging multimodale-multiparametrico (PET)

Radiotracciante	Proprietà Biologica	Parametri Quantitativi e Biomarkers	Correlato fisiopatologico
¹⁸F FDG	Metabolismo del glucosio	SUV Rapporto Tumore/Fondo Rateo di metabolismo del glucosio (g/min/g tessuto)	Upregolazione Glut1 transp. Incremento attività esochinasi
¹⁵O Acqua	Perfusione	Perfusione (mL/min/mL) Rapporto Tumore/Fondo SUV	Angiogenesi, Vascolarizzazione, flusso ematico
¹⁸F Fluorotimidina	Proliferazione cellulare	SUV Rapporto Tumore/Fondo	Attività Timidina-Kinasi 1 Sintesi DNA
¹²⁴I Annessina V	Apoptosi	SUV Rapporto Tumore/Fondo	Esposizione di Fosfatidil-serina di membrana durante morte programmata
¹⁸F MISO	Ipossia	Rapporto Tumore/sangue	Ossigenazione dei tessuti Attività nitroreduccasi
¹⁸F Fluoroetiltirosina ¹¹C Metionina	Metabolismo Aminoacidi	SUV	Sintesi proteica Proliferazione cellulare

PET/MRI: Applicazioni cliniche

- **Impatto Immediato**
 - ✓ Pazienti per cui l'esposizione deve essere ridotta (Pediatria – Studi ripetuti)
 - ✓ Regioni in cui MRI ha maggiore discriminazione anatomica e maggiore specificità tissutale
- **Applicazioni Avanzate**
 - ✓ Monitoraggio della Terapia
 - ✓ Cardiologia
- **Applicazioni Future in cui PET/MRI probabilmente cambierà lo scenario**
 - ✓ Neurologia
 - ✓ Traccianti non-FDG

PET/MRI: Applicazioni cliniche

PET/MRI Impatto Immediato

In pediatria la dose effettiva di una CT è maggiore che negli adulti anche con lo stesso *acquisition setting*

Table 1 Radiation Dosimetry for FDG

	Patient Age				
	1 Year	5 Years	10 Years	15 Years	Adult
Mass (kg)	9.8	19.0	32.0	55.0	70.0
Administered activity (MBq)	54.5	105.6	177.8	305.6	389.0
Bladder (mSv)	32.1	33.8	49.8	64.2	62.2
Brain (mSv)	2.6	3.6	5.3	8.6	10.9
Heart (mSv)	19.1	21.1	21.3	24.8	24.1
Kidneys (mSv)	5.2	5.7	6.4	7.6	8.2
Red marrow (mSv)	3.3	3.4	3.9	4.3	4.3
Effective dose (mSv)	5.2	5.3	6.4	7.6	7.4

The doses are reported in mSv [ICRP Report 80] based upon the administered activity of 5.55 kBq/kg (0.15 μ Ci/kg). Patient masses represent the 50% percentile for that age [ICRP Report 56: Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 1, International Commission on Radiation Protection, 1989, p 4].

Table 4 Dose from CT

kvp	Newborn	1 Year	5 Years	10 Years	Med Adult
80	7.0	5.7	4.5	3.8	1.5
100	13.5	11.3	9.0	7.9	3.5
120	21.4	18.2	14.9	12.9	6.0
140	30.1	25.8	21.8	18.9	9.0

All doses are reported in mGy. All data were obtained at 130 mAs and a pitch of helical 1.5:1.

> 50% della dose di PET/CT da CT

TABLE 1. Excess Attributable Risk (Deaths) from All Solid Tumors per 10,000 People per Year per Sievert at Age 60 Years

Age at exposure (y)	Excess Attributable Risk (mortality)	Relative to >30 y
1	35.1	2.92
5	30.3	2.52
10	25.2	2.1
20	17.4	1.45
>30	12	1

Data are based on models presented in *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2 (15)*.

(F.H. Fahey, "Dosimetry of Pediatric PET/CT". *J Nucl Med* 2009; 50: 1483-1491)

(H. Jadvar et al, "PET and PET/CT in Pediatric Oncology". *Semin Nucl Med* 2007; 37:316-331)

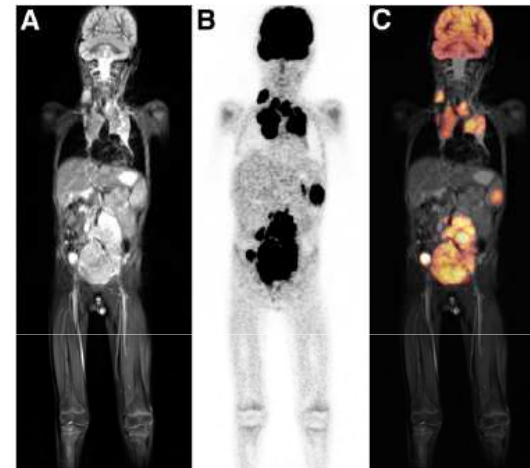
Potential Pediatric Applications of PET/MR

Sandra Purz, Osama Sabri, Adrian Viehweger, Henryk Barthel, Regine Kluge, Ina Sorge and Franz Wolfgang Hirsch

J Nucl Med. 2014;55:32S-39S.

Oncologia

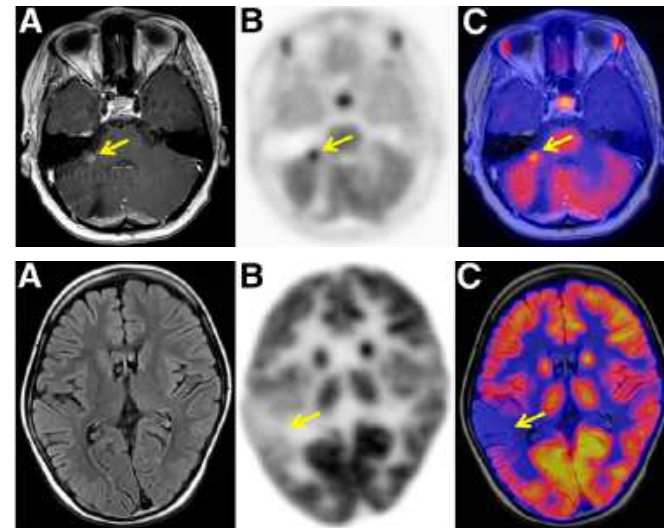
- Linfomi
- Tumori Ossei Primitivi
- Tumori dei Tessuti Molli
- Neuroblastoma
- NET



Infezione-Infiammazione

Neuroimaging

- oncologico
- funzionale

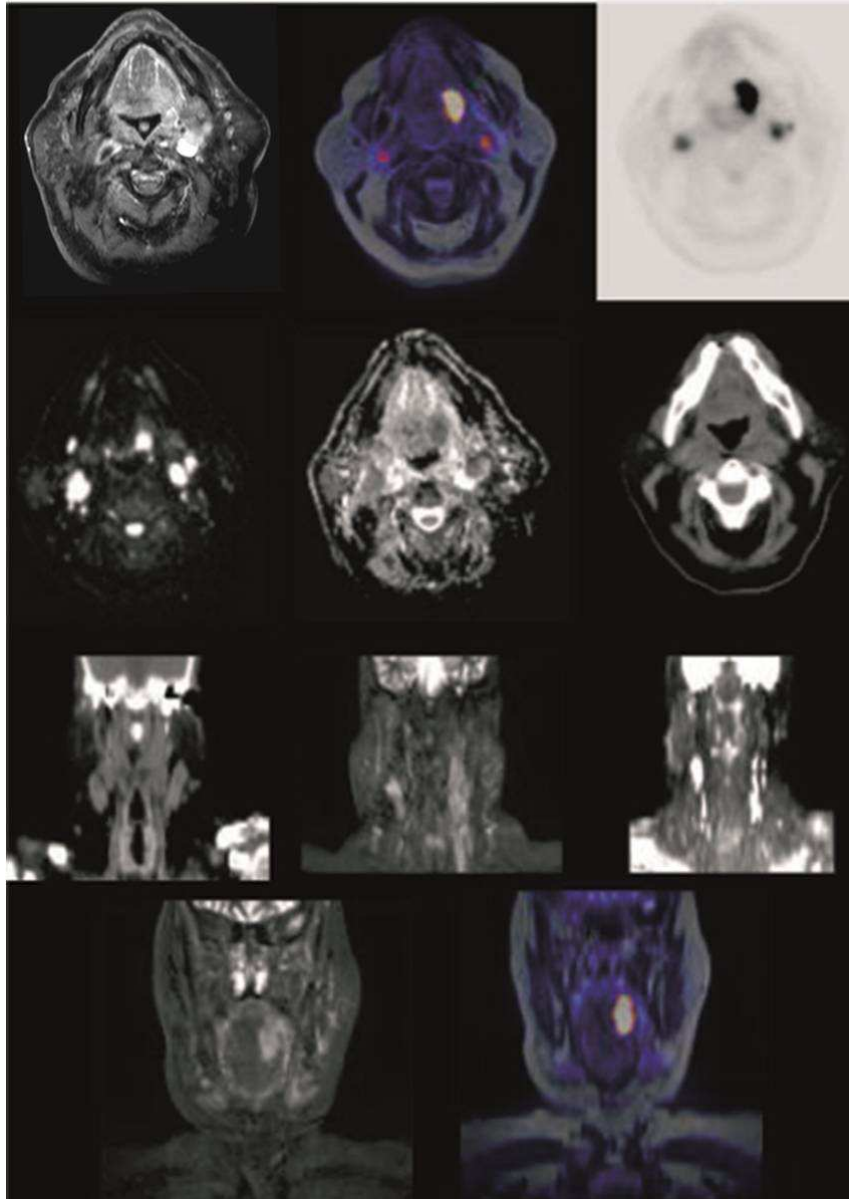


PET/MRI: Impatto Immediato

Regioni in cui MRI ha maggiore discriminazione anatomica

- Testa-Collo
 - ✓ Estensione
 - ✓ Stato Linfonodale

- Pelvi
 - ✓ Neoplasie Ginecologiche
 - ✓ Ca Retto
 - ✓ Ca Prostata



STIR, PET/MRI, PET

DWI(b=800), ADC map, CT

CT, STIR coronal, DWI (b=800)

STIR coronal, PET/MRI fusion

Donna, 72 anni, Ca base lingua.
PT/MRI >> PET/CT

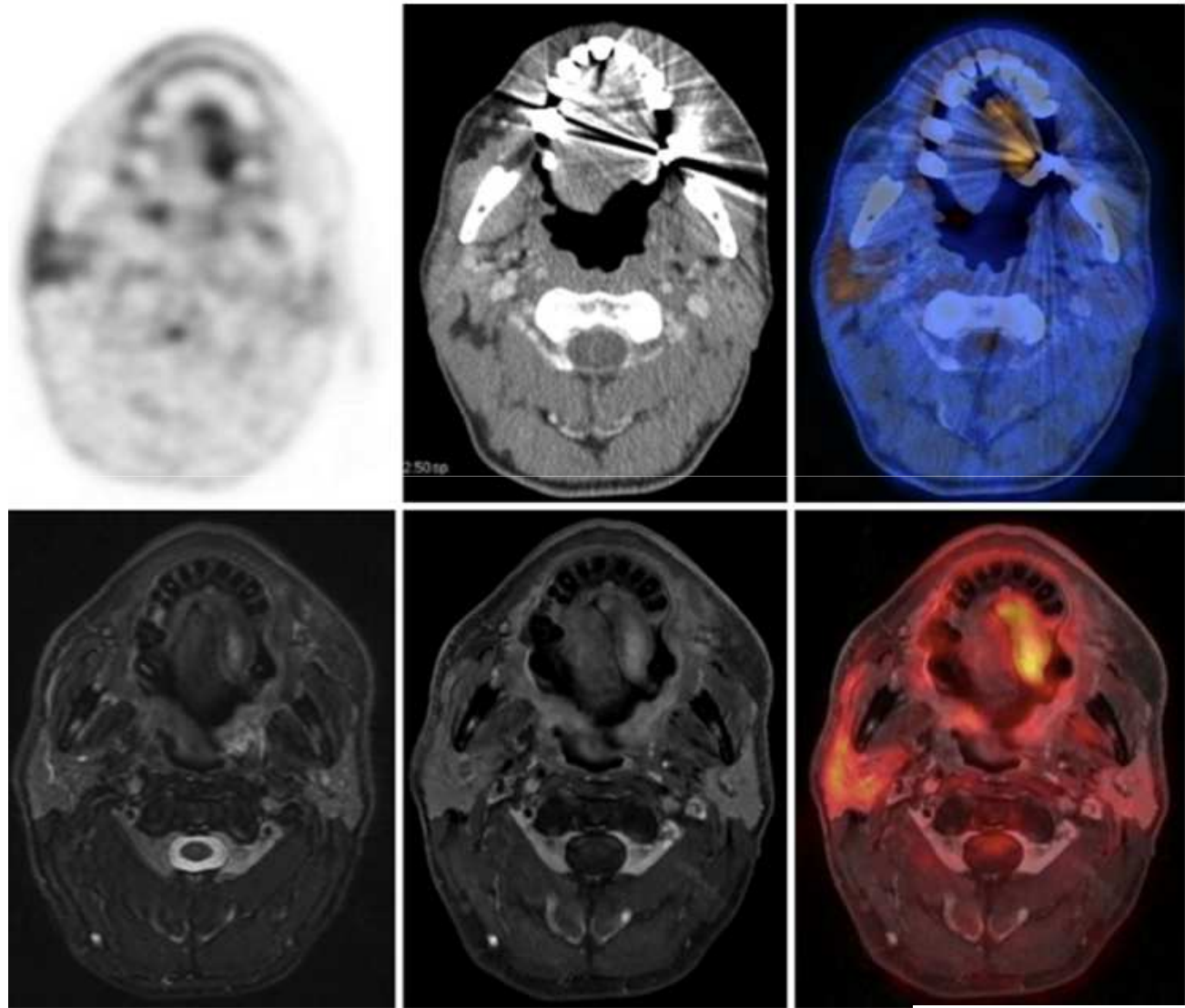
PET/MRI and PET/CT in follow-up of H&N cancer patients

	ceCT	cePET/CT	ceMRI	cePET/MRI
Sensitivity	63.9 %	85.7 %	62.9 %	85.7 %
Specificity	96.3 %	92.7 %	97.6 %	93.9 %
PPV	88.5 %	83.3 %	91.7 %	85.7 %
NPV	85.7 %	93.8 %	86.0 %	93.9 %
Accuracy	86.3 %	90.6 %	87.2 %	91.5 %

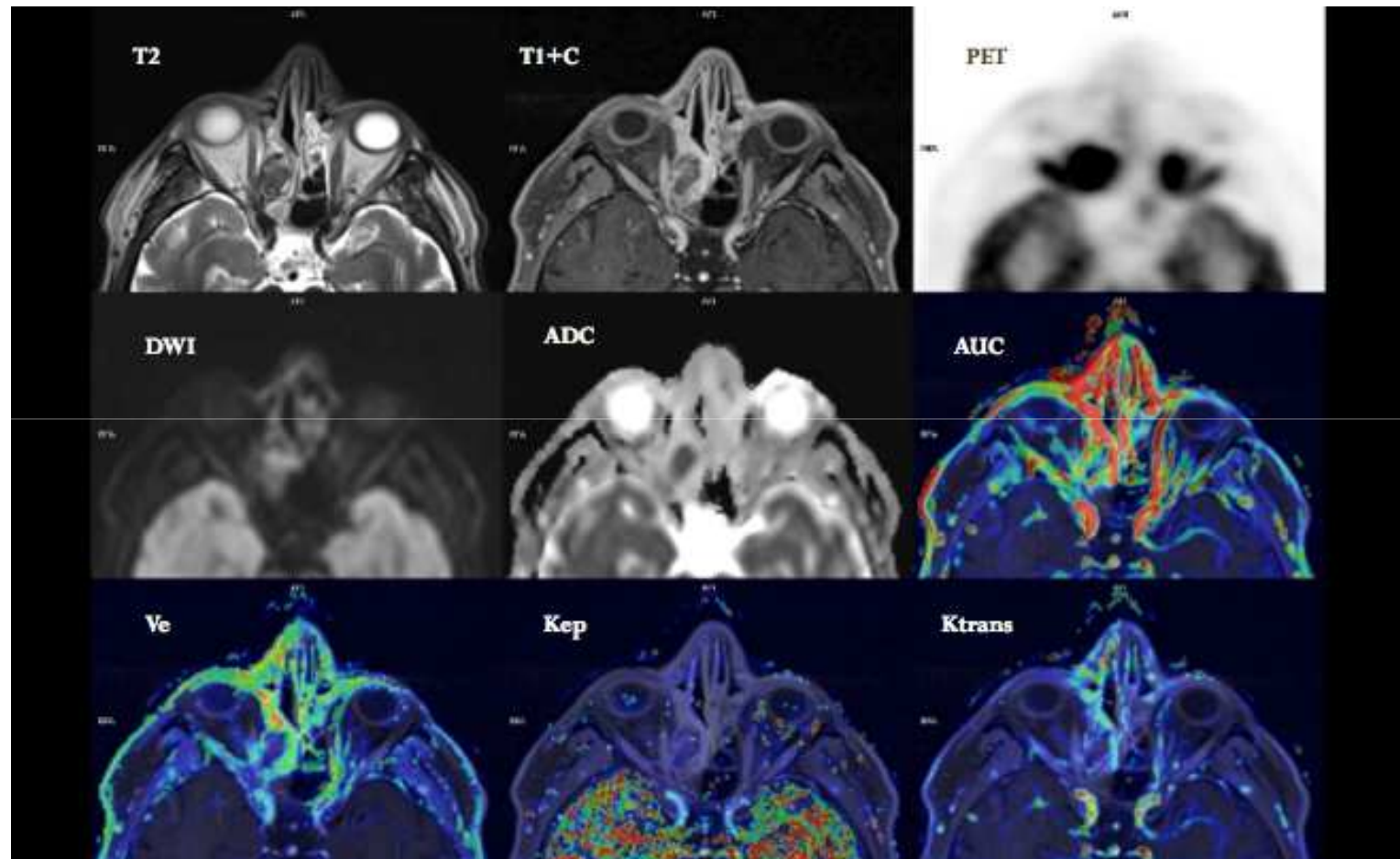
33% degli accumuli
“non chiari” di FDG
risolto da ceMRI
e 14% da ceCT

Testa-Collo: Artefatti da impianti- PET/MRI vs PET/CT

M, 56 anni
SCC base sinistra lingua
Resezione transorale +RT

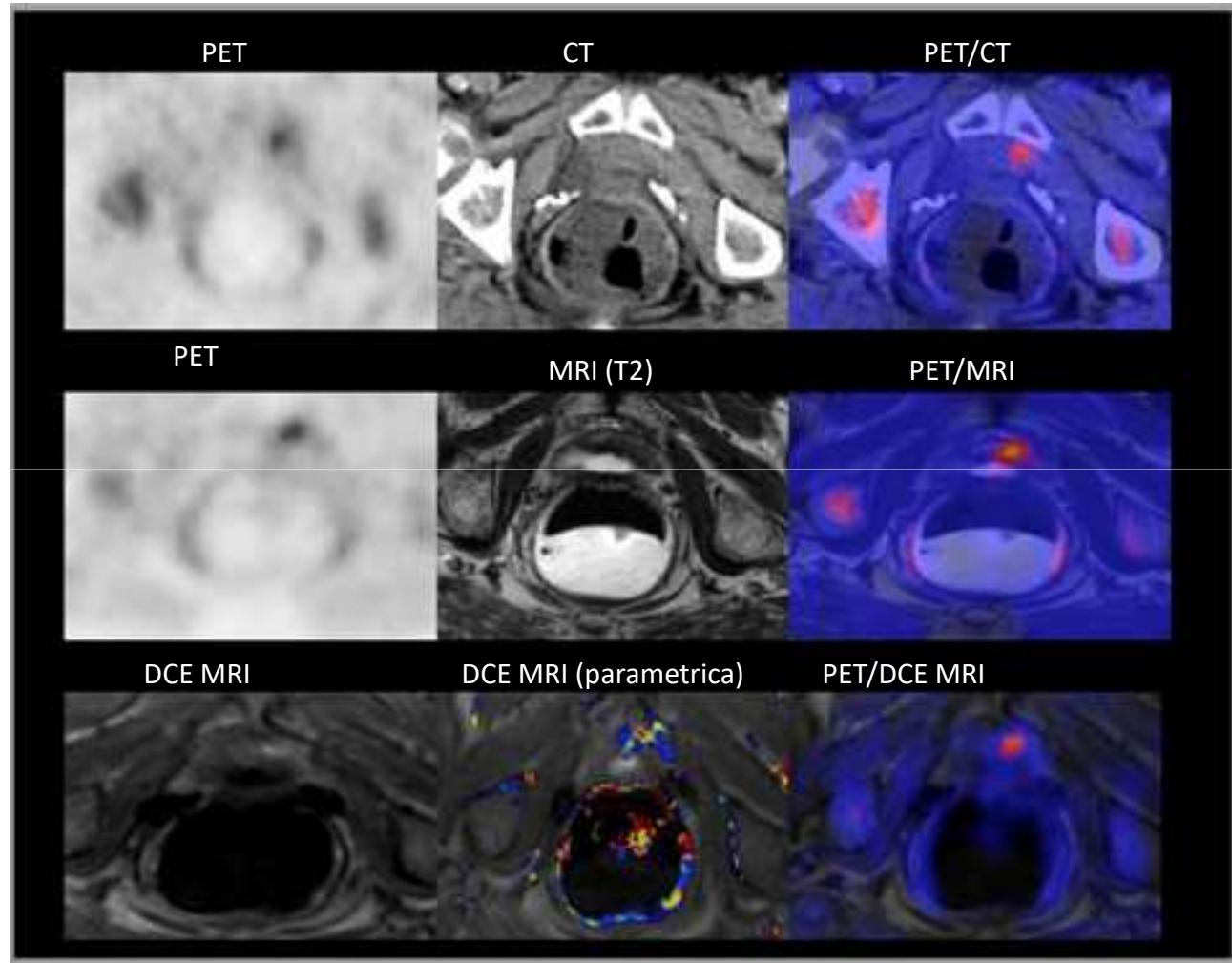


63 anni, M
recidiva di
melanoma seno
paranasale



18F- Colina PET/RM

73 a
prostatectomia,
PSA 1.4ng/mL
in ascesa (dT <
6 mesi

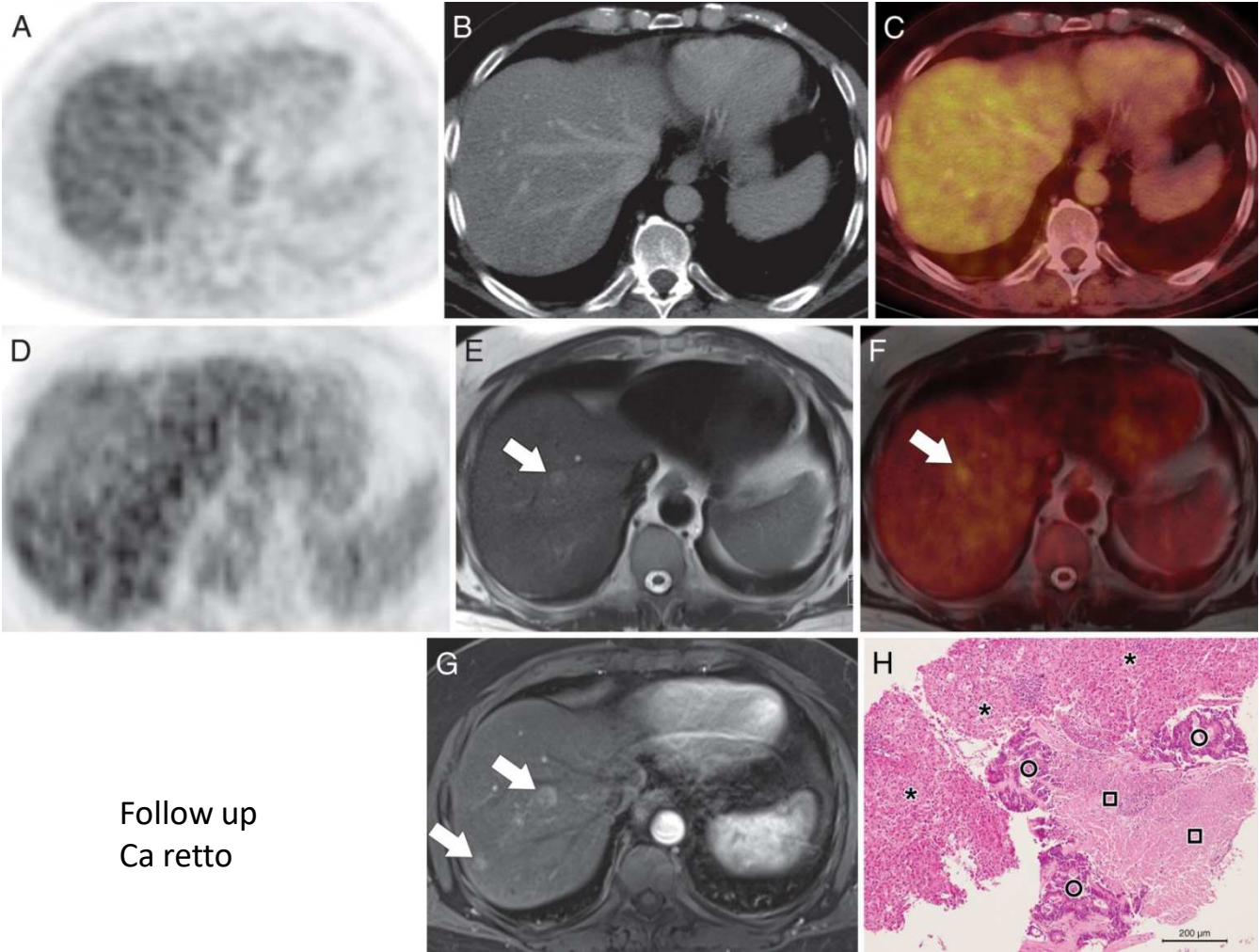


PET/MRI: Impatto Immediato

Regioni in cui MRI ha maggiore specificità tissutale

- Mammella
- Fegato
- Pancreas
- Midollo Osseo

Limiti della PET nel Fegato:
 Bassa sensibilità per lesioni < 10 mm
 Disomogenea distribuzione di FDG



PET/TC

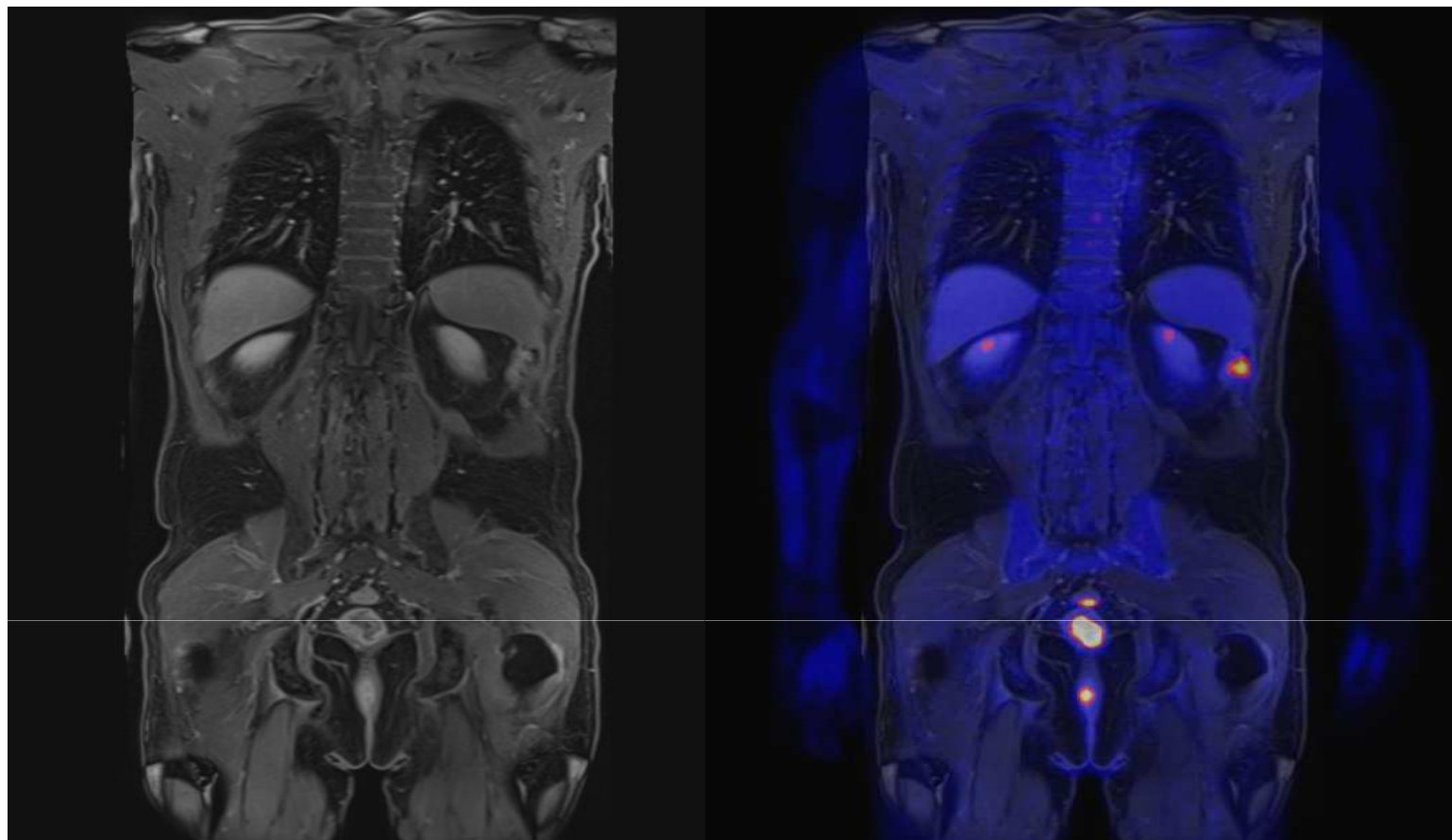
PET/RM

Follow up
 Ca retto

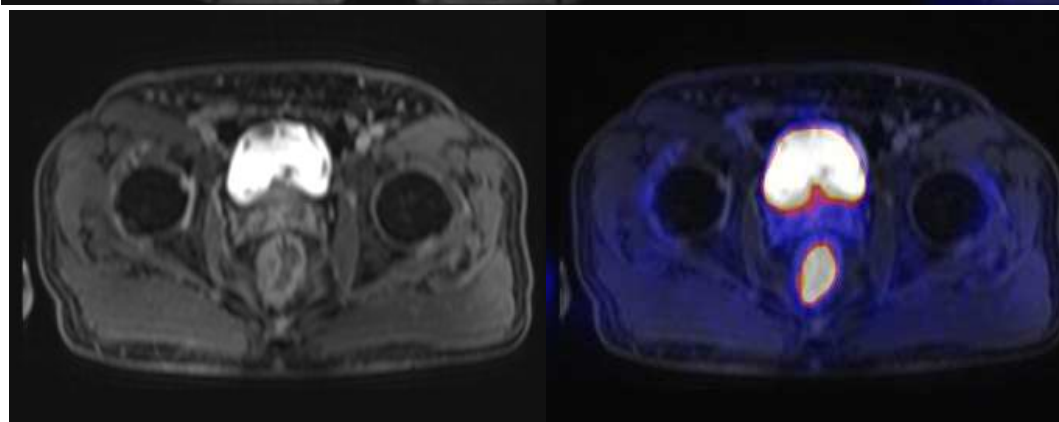
metastasi (○) con aree di
 necrosi (□)
 Epatociti normali (*)

Catalano et al, Radiology 269: 857, 2013

**18-FDG
PET/RM**



**72a, M
Sospetto Ca
retto**



PET/MRI: Applicazioni Avanzate

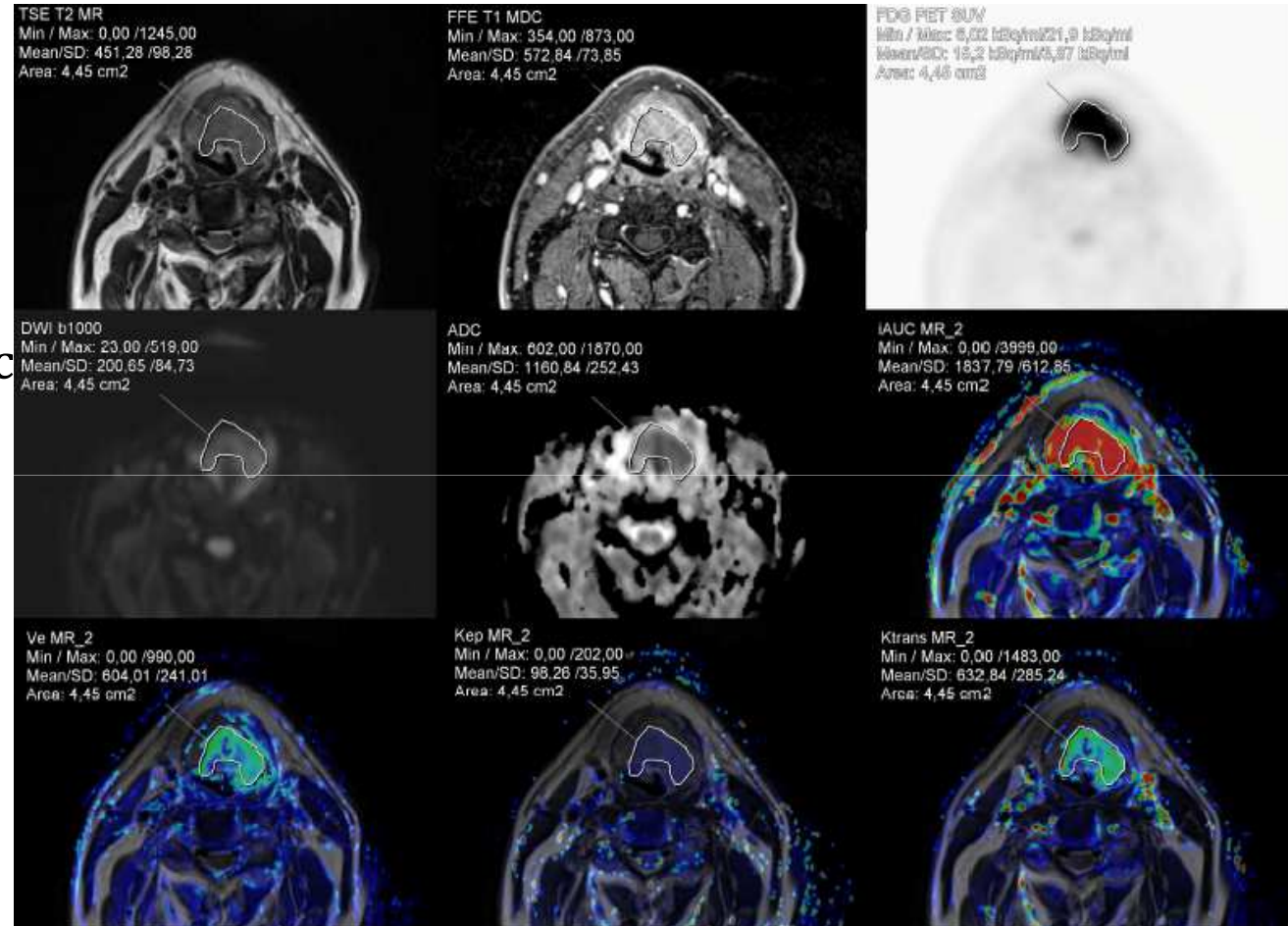
Monitoraggio della Terapia

PET/MRI consente di

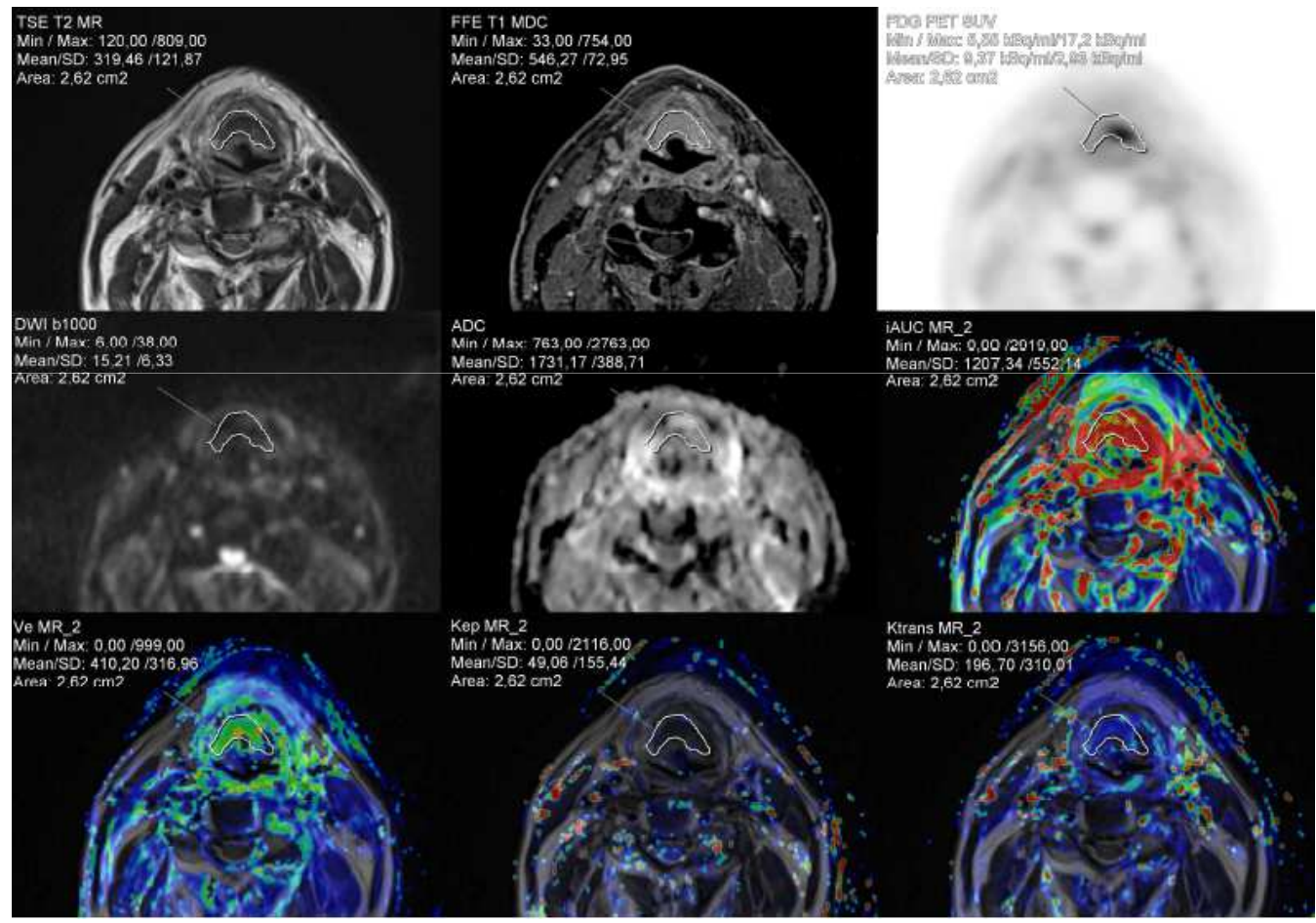
- Quantizzare le proprietà vascolari
- Quantizzare la proliferazione
- Quantizzare il metabolismo
- Valutare modifiche indotte dalla terapia
- Biologia del Tumore

MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO

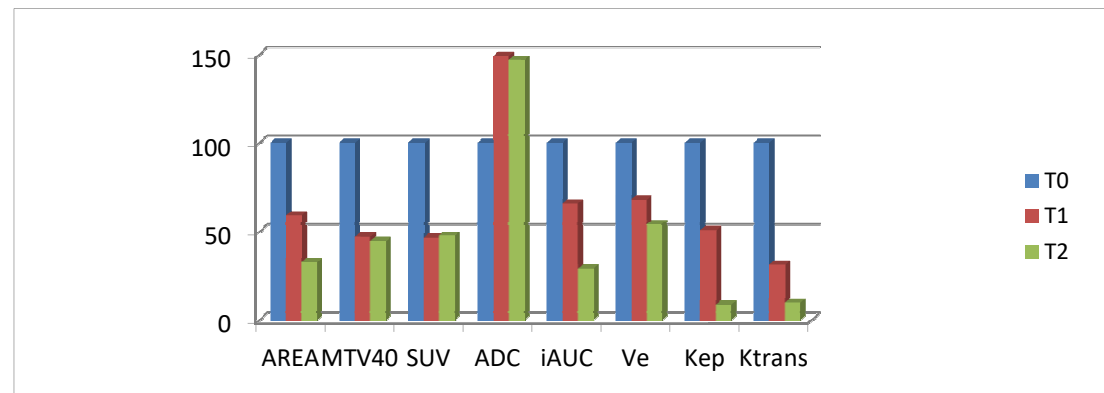
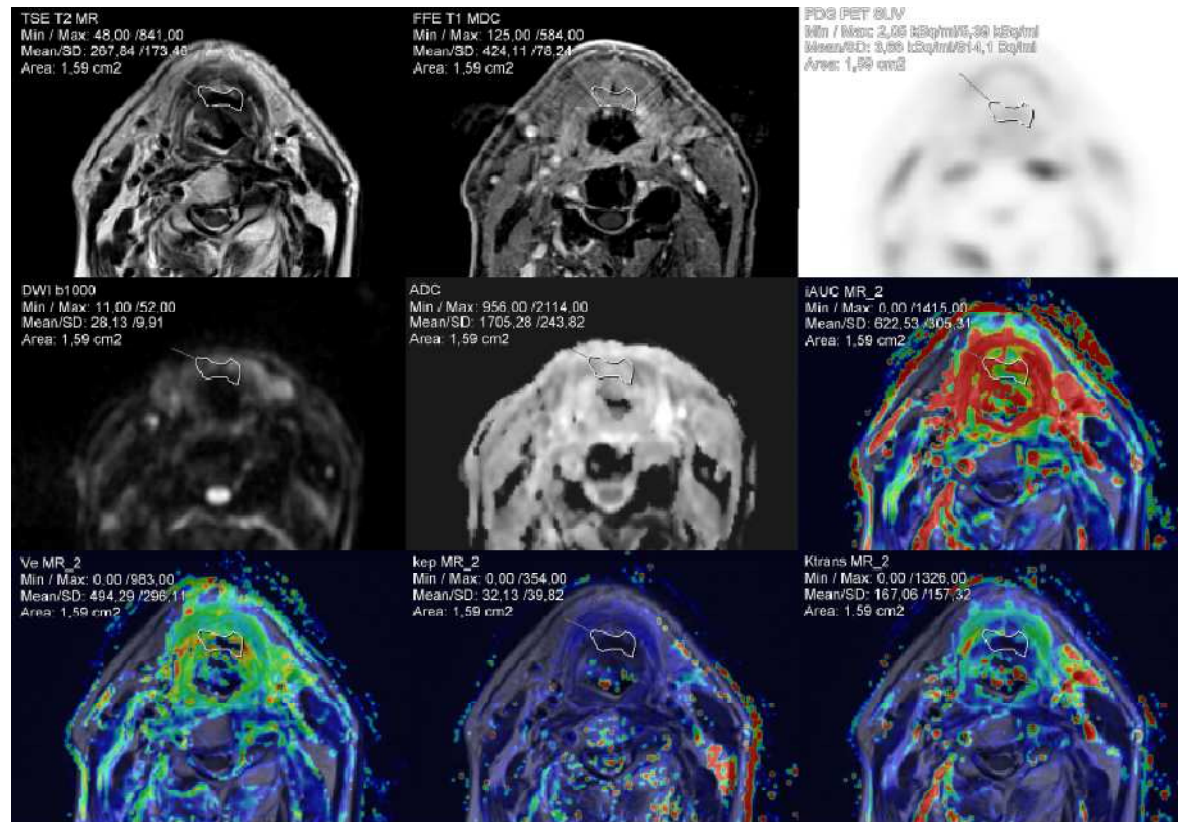
71a, M
carcinoma
squamocellulare
sovraglottico
Epiglottide, plica
glossoepiglottica, Plic
Ariepiglottica seno
piriforme.
G3 ,T_{4b} N₀ M₀



Follow up a 4 mesi
RT
 (33 sedute, 66 Gy)
Chemioterapia
 (CIS+5-FU+MTX)



Follow up
8 mesi



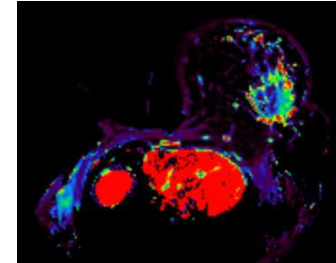
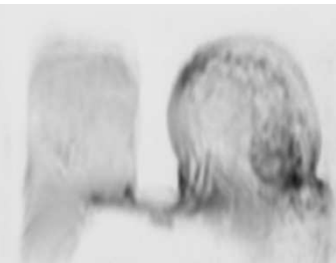
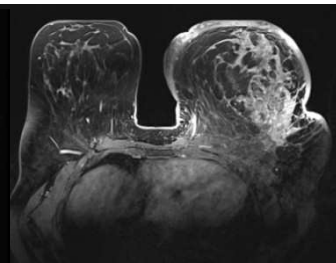
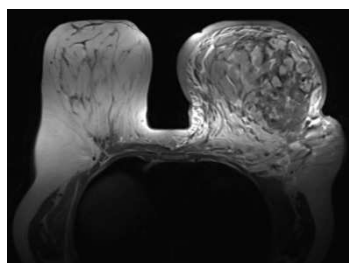
T2

m.d.c.

DWI

FDG

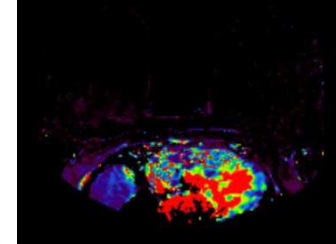
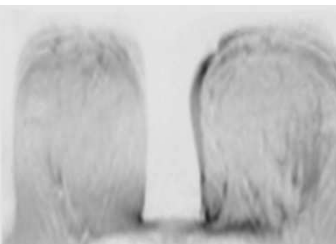
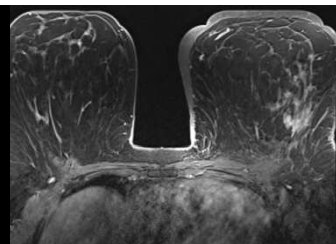
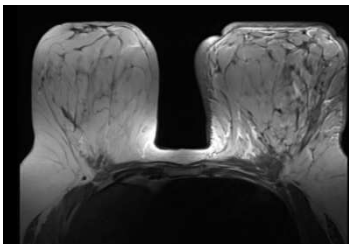
Ktrans



Stadiation

SUV 21.9

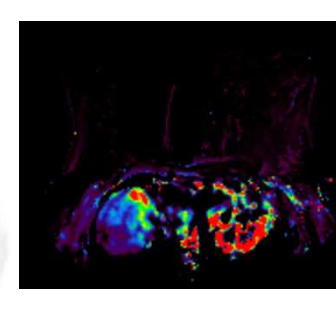
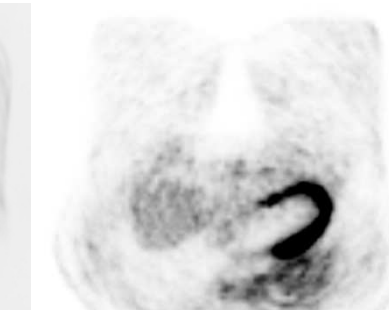
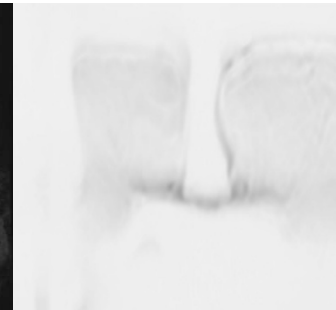
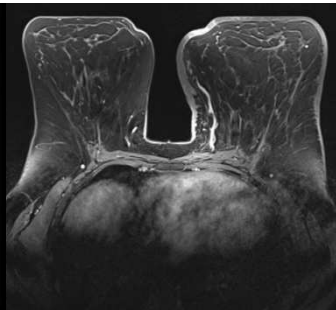
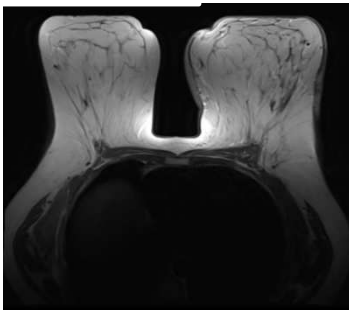
Ktrans 695.56



Interim

SUV 2.4

Ktrans 39.6



Termine CT

PET/MRI: Applicazioni Avanzate

Cardiologia

- ❖ Funzione – Perfusione
- ❖ Metabolismo
- ❖ Caratterizzazione tissutale
- ❖ Infiammazione
- ❖ Valutazione trattamento

Contributo PET

Traccianti di metabolismo

Name	Functional Target	Structure	Limitations
¹¹ C-Acetate	Mono-carboxylate transporter		<ul style="list-style-type: none"> Requires on-site or nearby cyclotron Short half-life
¹¹ C-Palmitate	Fatty acid transporter protein		<ul style="list-style-type: none"> Requires on-site or nearby cyclotron Low specificity [4] Poor image quality [82]
¹⁸ F-fluorodeoxyglucose (FDG)	Facilitative glucose transporters		<ul style="list-style-type: none"> Low specificity [90]
⁶⁸ Ga-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N''-triacetic acid]-D-Phe1, Tyr3-octreotate (⁶⁸ Ga-DOTATATE)	Somatostatin receptor 2		<ul style="list-style-type: none"> Uptake limited by SSTR-2 availability [97]

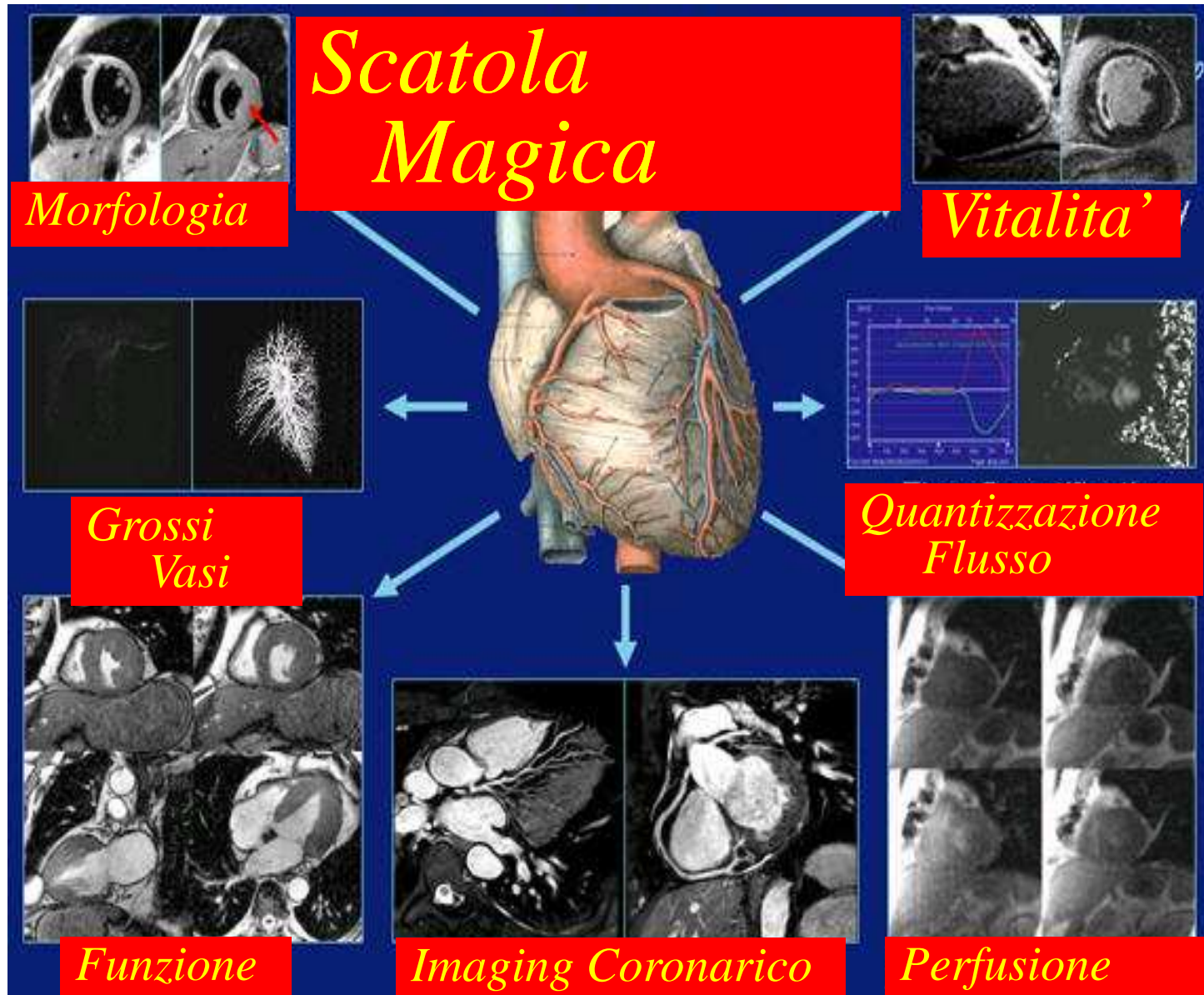
Traccianti di perfusione

Name	Functional Target	Structure	Limitations
⁸² Rubidium chloride (⁸² Rb)	Sodium-potassium ATPase	⁸² RbCl	<ul style="list-style-type: none"> Low image resolution [103] Exhibits roll-off phenomenon [118, 117] Lower myocardial extraction fraction than other perfusion tracers [103, 118, 119]
¹⁵ O-Water	Circulation between intercellular space and intracellular compartment		<ul style="list-style-type: none"> Short half-life Requires on-site cyclotron Low resolution [127] Susceptible to spillover effect [121]
¹³ N-Ammonia	Circulation between intercellular space and intracellular compartment		<ul style="list-style-type: none"> Requires on-site or nearby cyclotron Not practical for stress testing [136]
¹⁸ F-Flurpiridaz	Mitochondrial complex-1 of the electron transport chain		<ul style="list-style-type: none"> In Phase 3 of clinical testing Current research aimed at improving metabolic stability [147]

Traccianti di innervazione

Type	Compound	Intraneuronal metabolism
Catecholamine	F-18 (-)-6-fluoronorepinephrine	yes
	F-18 6-fluorodopamine	yes
	C-11 epinephrine	yes
Catecholamine analogue	C-11 meta-hydroxyephedrine	no
	C-11 phenylephrine	yes
	F-18 6-fluorometaraminol	no
	F-18 para-fluorobenzylguanidine	no
	F-18 fluoroiodobenzylguanidine	no
	Br-76 metabromobenzylguanidine	no
	I-123 metaiodobenzylguanidine	no

Contributo RM



Contributo RM nelle applicazioni cliniche in cardiologia

Studi di Perfusione a riposo e dopo test farmacologico

Valutazione di Morfologia e Funzione

Studio del Miocardio Vitale

Studio dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica

Imaging della Placca (potenziale)

Imaging delle Coronarie (potenziale)

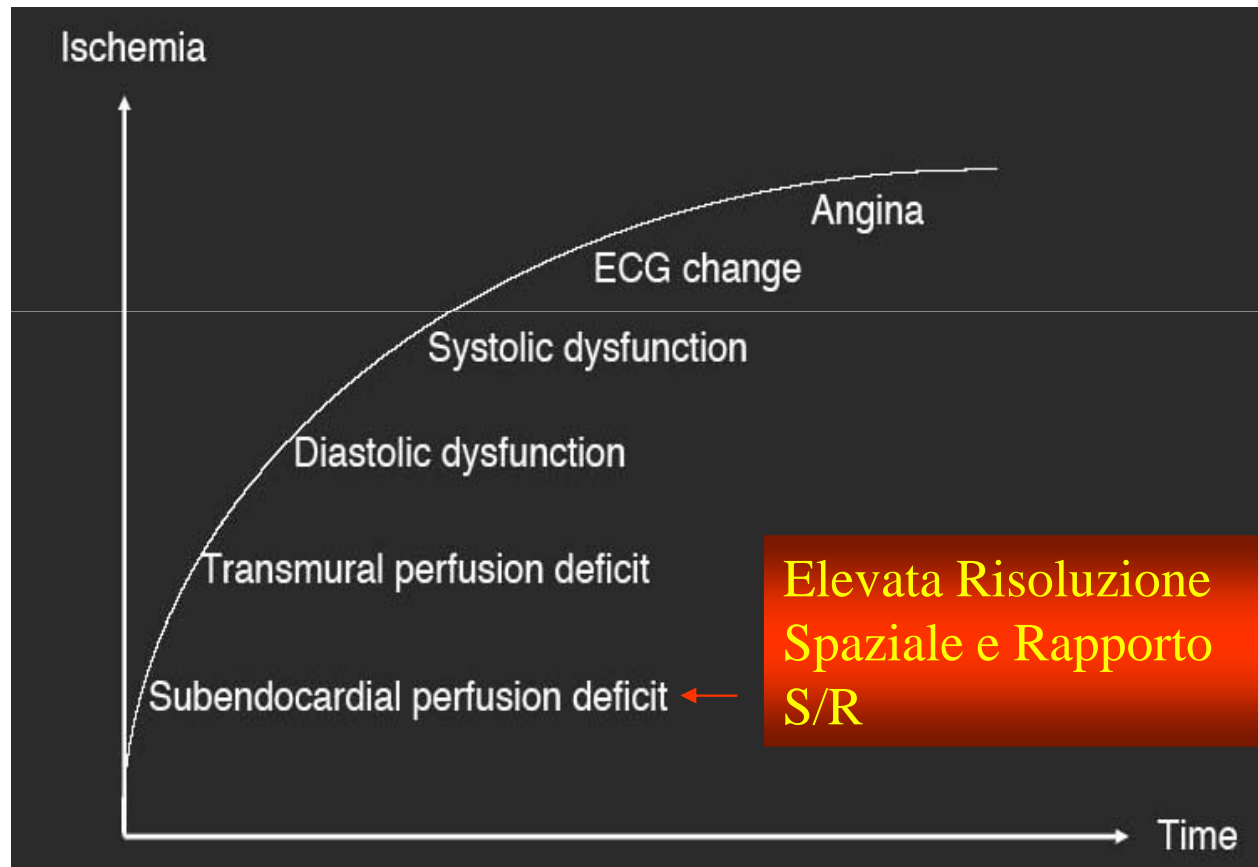
Tumori

Caratterizzazione tissutale

Malattie da accumulo

- Amiloidosi
- Sarcoidosi
- Malattia di Fabry

Cascata di eventi nella Cardiopatia Ischemica



PET/MRI: Cardiologia

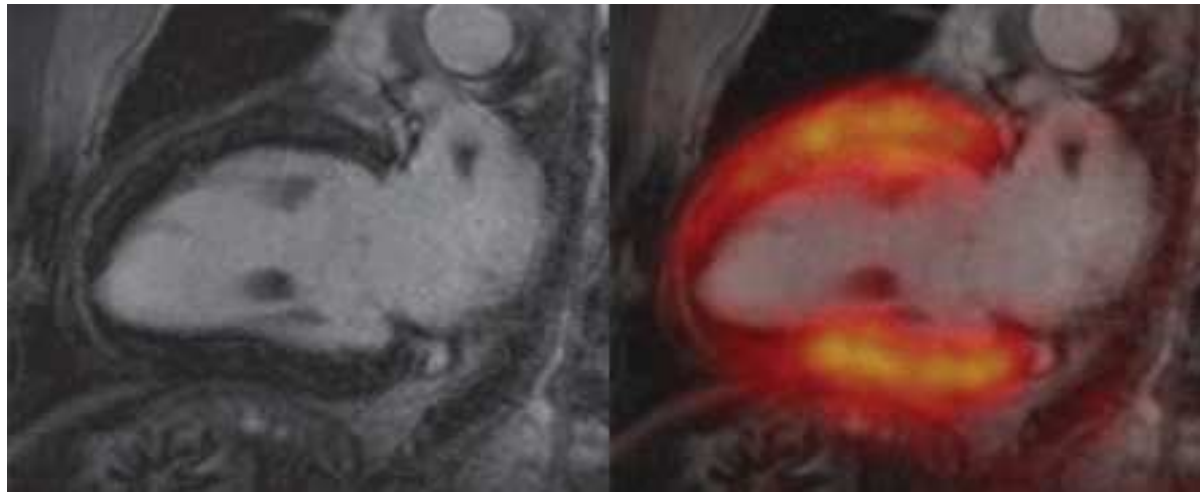
Campi di applicazione potenziali

- ❖ Infarto del miocardio acuto
- ❖ Cardiopatia ischemica cronica
- ❖ Scompenso
- ❖ Miocarditi
- ❖ Sarcoidosi
- ❖ Tumori cardiaci
- ❖ Cardiomiopatie rare

PET/MRI: Applicazioni Avanzate

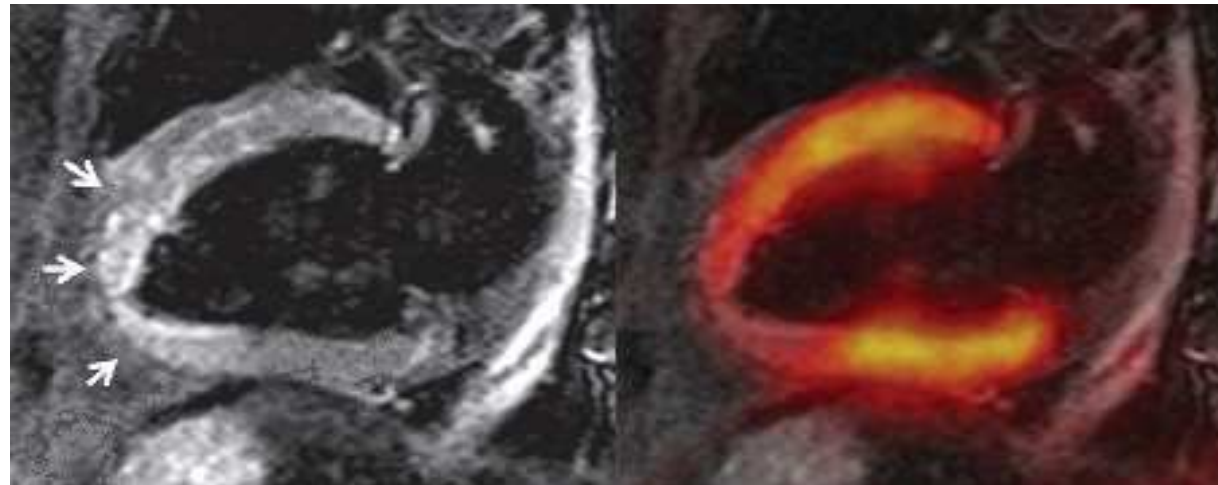
Cardiologia

Paziente di 66aa, con sospetto IMA e occlusione LAD.



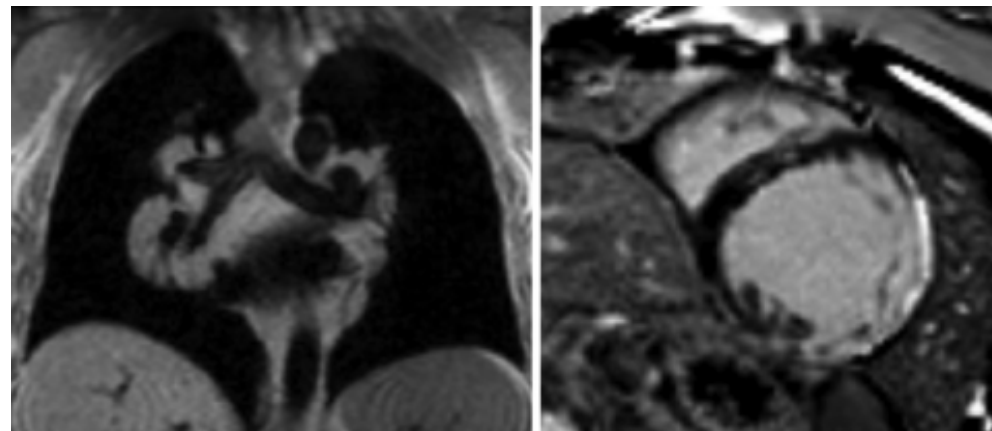
MRI LE: negativa
PET/MRI: ridotta
captazione

T2- MRI: edema
PET/MRI: ridotta
captazione



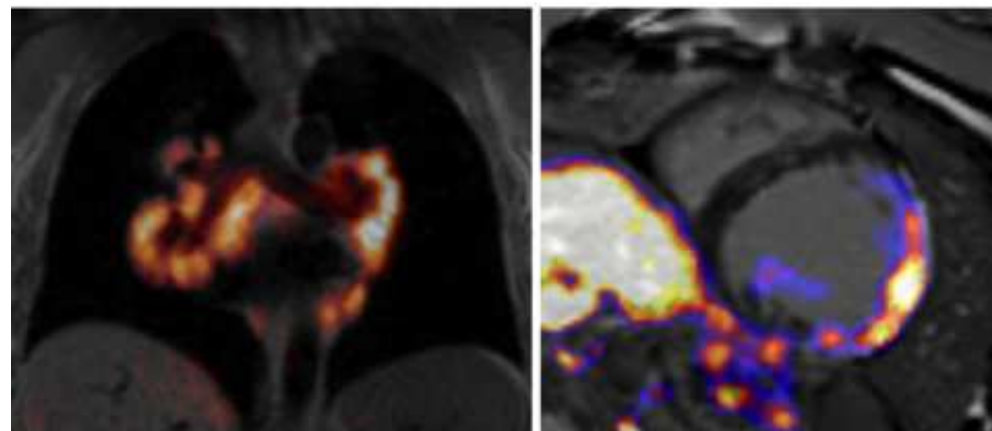
Miocardio Stordito

Infiammazione e Necrosi nella sarcoidosi cardiaca



Localizer

LGE



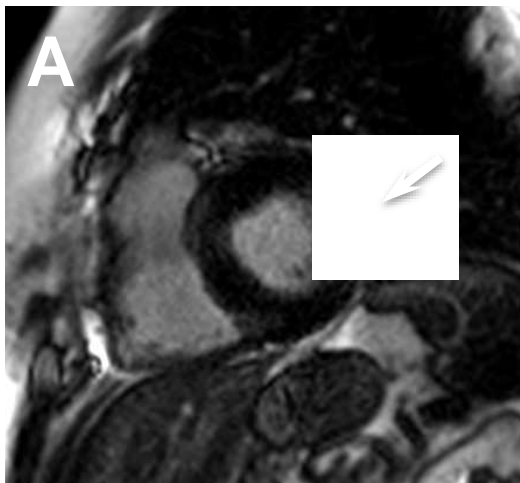
Localizer + ^{18}F -FDG

LGE + ^{18}F -FDG

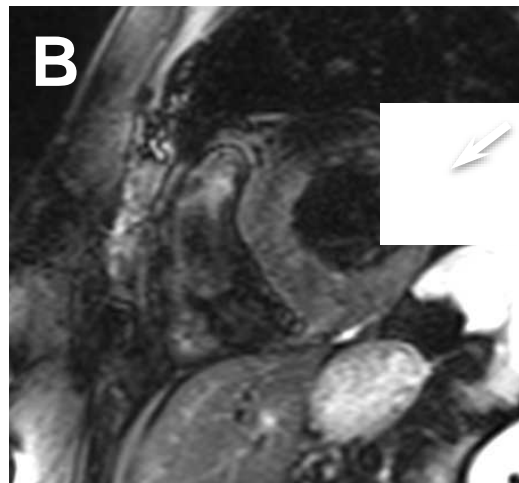
First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease

Carmela Nappi 1, Michele Altiero¹, Massimo Imbriaco¹, Emanuele Nicolai²,
Caterina Anna Giudice¹, Marco Aiello², Claudio Tommaso Diomaiuti²,
Antonio Pisani³, Letizia Spinelli¹, Alberto Cuocolo¹

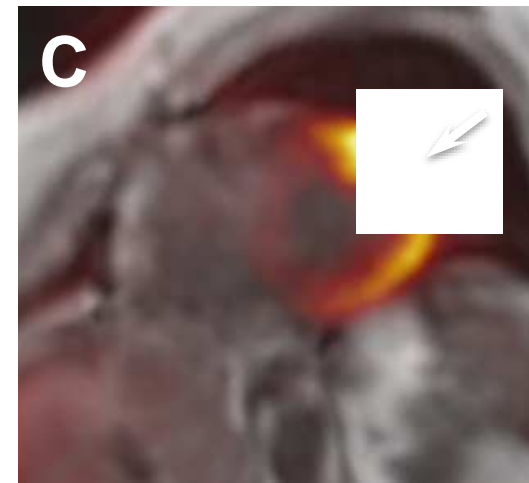
Eur J Nucl Med Mol Imaging March 2015



LGE

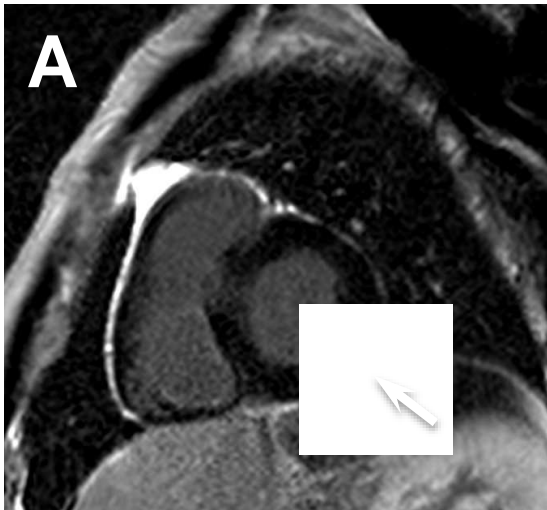


STIR

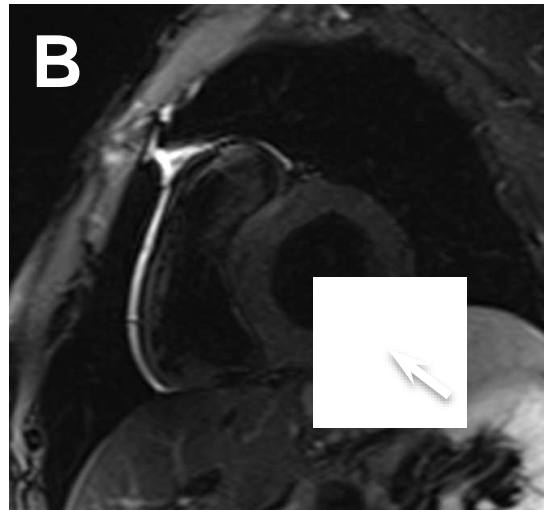


FDG

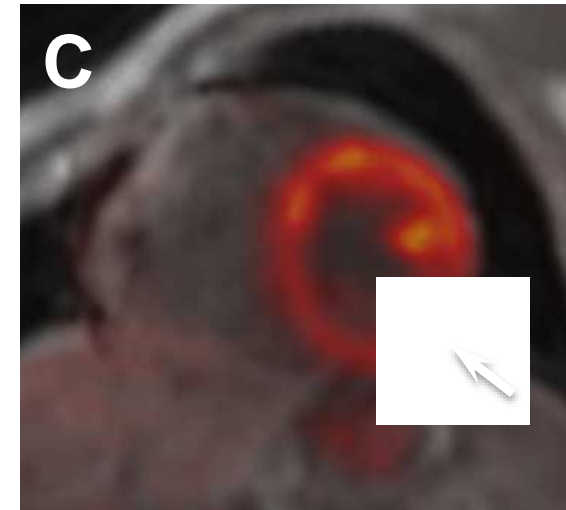
Anderson-Fabry disease



LGE



STIR



FDG



ESC

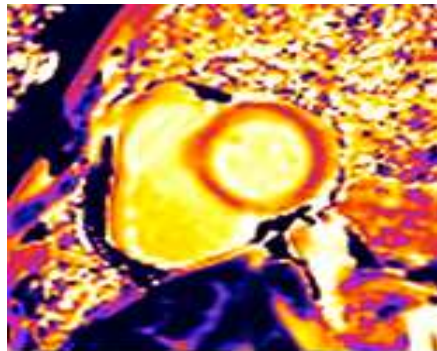
European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2019) 20, 1004–1011

European Society of Cardiology
doi:10.1093/ehjci/jez039

Hybrid positron emission tomography-magnetic resonance imaging for assessing different stages of cardiac impairment in patients with Anderson–Fabry disease: AFFINITY study group

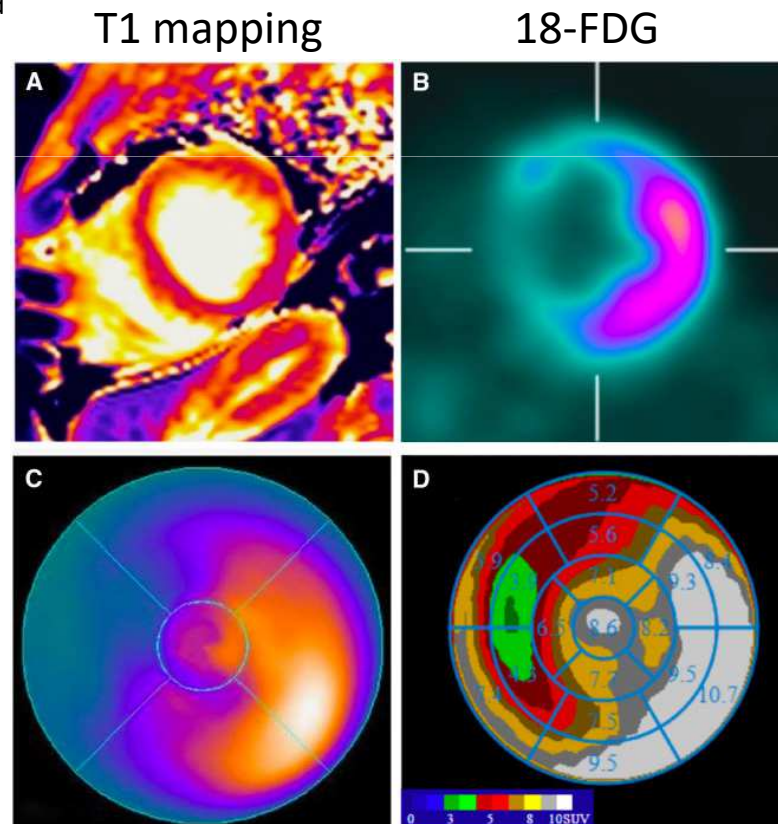
Massimo Imbriaco^{1*}, Carmela Nappi¹, Andrea Ponsiglione¹, Antonio Pisani², Serena Dell’Aversana¹, Emanuele Nicolai³, Letizia Spinelli¹, Marco Aiello³, Claudio Tommaso Diomaiuti³, Eleonora Riccio¹, Roberta Esposito¹, Maurizio Galderisi¹, Mariangela Losi¹, Andreas Greiser⁴, Kelvin Chow⁵, and Alberto Cuocolo¹

CONTROLLO T1 Mapping



B_Ant.	1343,183
B_Ant_Lat.	1379,601
B_Inf_Lat.	1447,936
B_Inf.	1518,542
B_Inf_Set	1542,312
B_Ant_sett.	1609,305

Mappe polari



PET/RM Applicazioni future

Neurologia

- ❖ *Patologia neurodegenerativa*
- ❖ *Epilessia*
- ❖ *Stroke*
- ❖ *Oncologia*
- ❖ *Neuropsichiatria*

La PET permette di valutare gli aspetti rilevanti della fisiopatologia e la MRI fornisce informazioni morfologiche ma anche informazione biochimica e funzionale

MR Imaging multiparametrico

Tecnica Funzionale	Proprietà Biologica	Parametri Quantitativi e Biomarkers	Correlato Fisiopatologico
DWI	Diffusività dell'acqua	ADC (Coefficiente di Diffusione Apparente)	Architettura tissutale: Densità cellulare, tortuosità di spazi extracellulari, integrità membrana cellulare, necrosi
DCE	Uptake tissutale di mdc: volume plasmatico, perfusione, costanti di trasferimento, volume extracellulare	IAUGC (Area sottesa la curva di Gadolinio) Costante di trasferimento Frazione volume plasmatico	Densità vascolare Permeabilità Vascolare Perfusione Frazione tessuto cellulare Volume Plasmatico
DSC	Volume e flusso ematico	Rapporto volume/flusso ematico Tempo Medio di Transito Indice dimensione dei vasi	Densità dei Vasi Flusso ematico Grado tumorale Diametro dei Vasi
Spettroscopia	Turnover e metabolismo energetico di membrana Sostituzione di tessuti normali	Quantizzazione e Rapporto di metaboliti (Colina, Creatina, Lipidi, Citrato, Lattato,...)	Grado tumorale Indice Proliferazione
BOLD	Differenza di segnale tra deossi-emoglobina ed ossi-emoglobina – Perfusione, volume, composiz. Tissutale ...	Velocità tempi rilassamento tissutale intrinseca ($R2^* = 1/T2^*$)	Proprietà Ferromagnetiche e livello di ossigenazione dei tessuti.
ASL	impulso di inversione	Sottrazione di segnale rispetto al tessuto stazionario	Perfusione

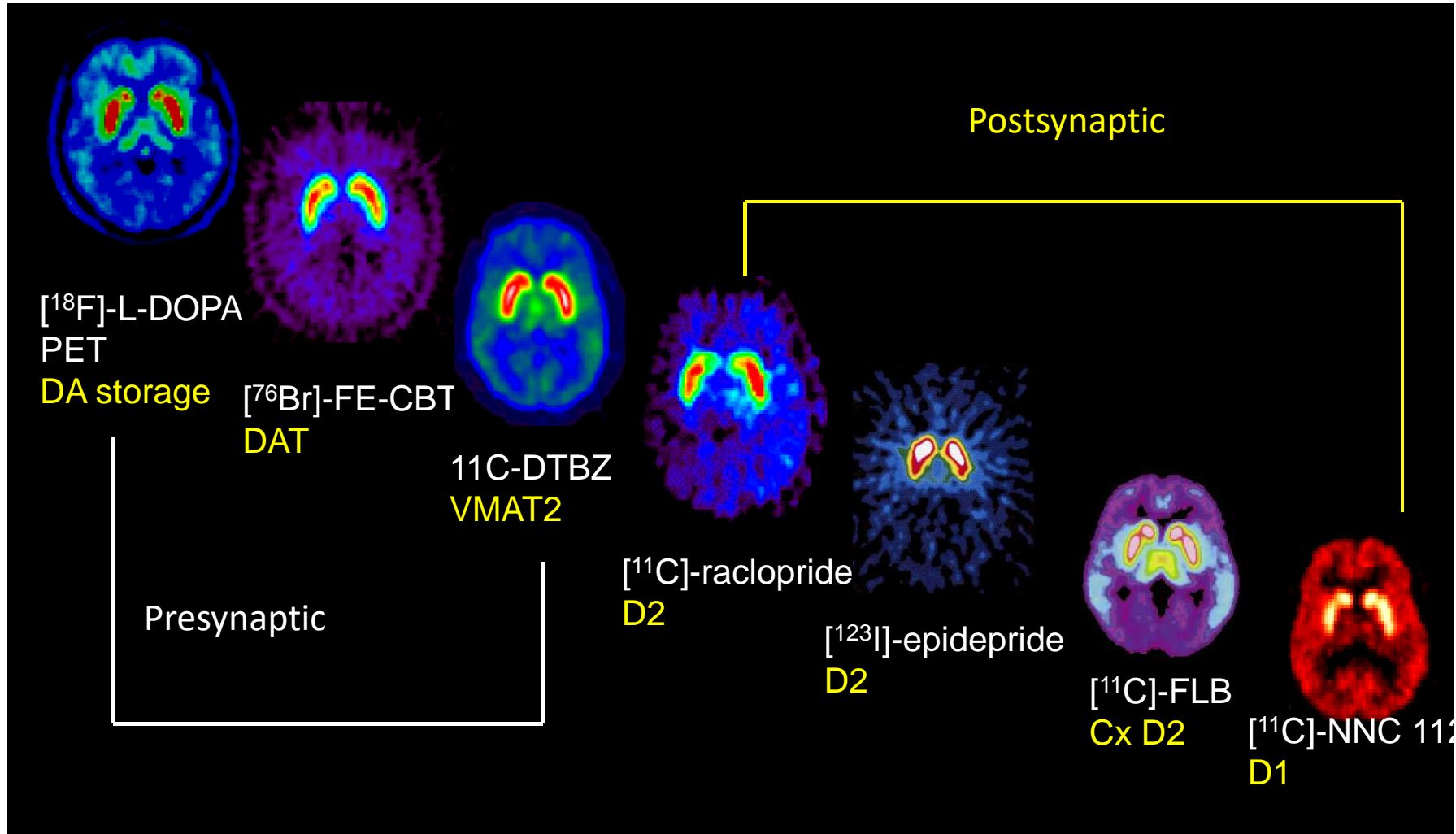
Radiofarmaci: quali sono i targets?

- Recettori
- Enzimi di degradazione
- Substrati enzimatici
- Trasportatori vescicolari e membranari
- Accumulo composti

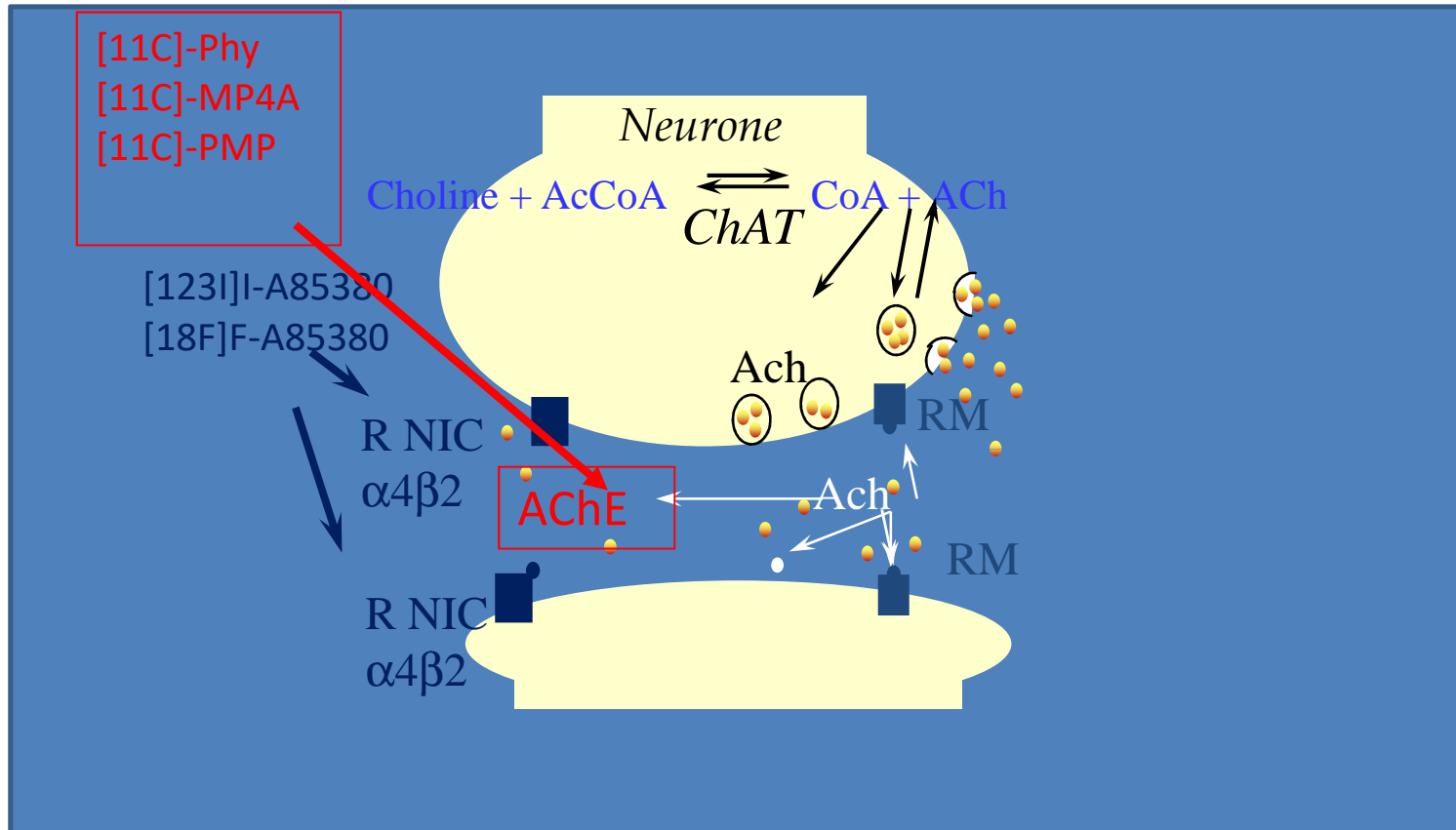
Sistemi di neurotrasmissione accessibili allo studio '*in vivo*'

1. Dopaminergico
2. Colinergico
3. Gaba-ergico
4. Serotoninergico
5. Oppiacei

PET e SPECT: imaging del sistema DA



Sinapsi colinergica e traccianti PET/SPECT



- Traccianti per i recettori nicotinici:
- Traccianti per l'enzima di degradazione, AChE

Recettori BZD

Recettori delle Benzodiazepine di tipo centrale (RBZDC) fanno parte del sistema recettore-complesso GABA-A

- RBZDC ($\alpha 1$)

{ [11C] flumazenil
[123I] lomazenil

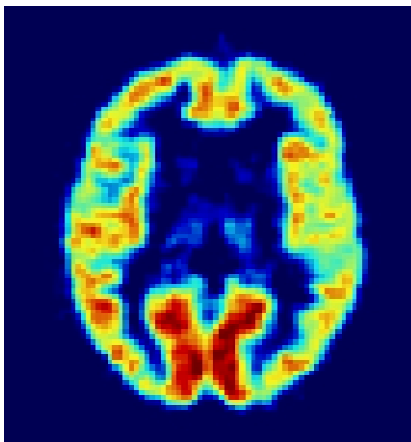
- RBZDC ($\alpha 5$)

[11C]Flumazenil

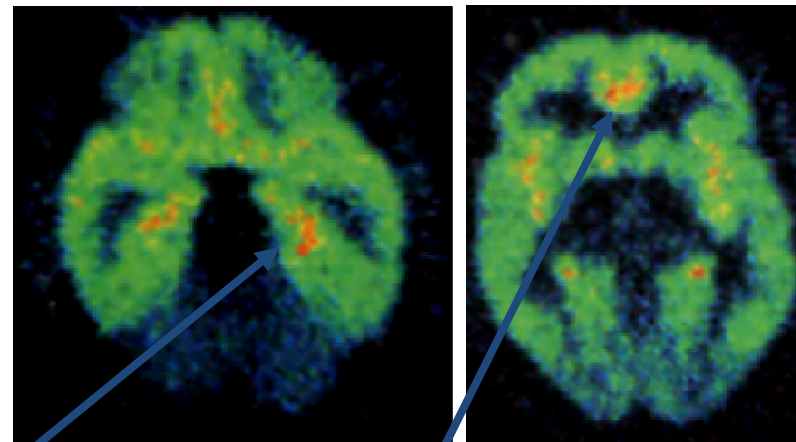
[11C] Ro15 4513

[11C] Ro15 4513

$\alpha 1$



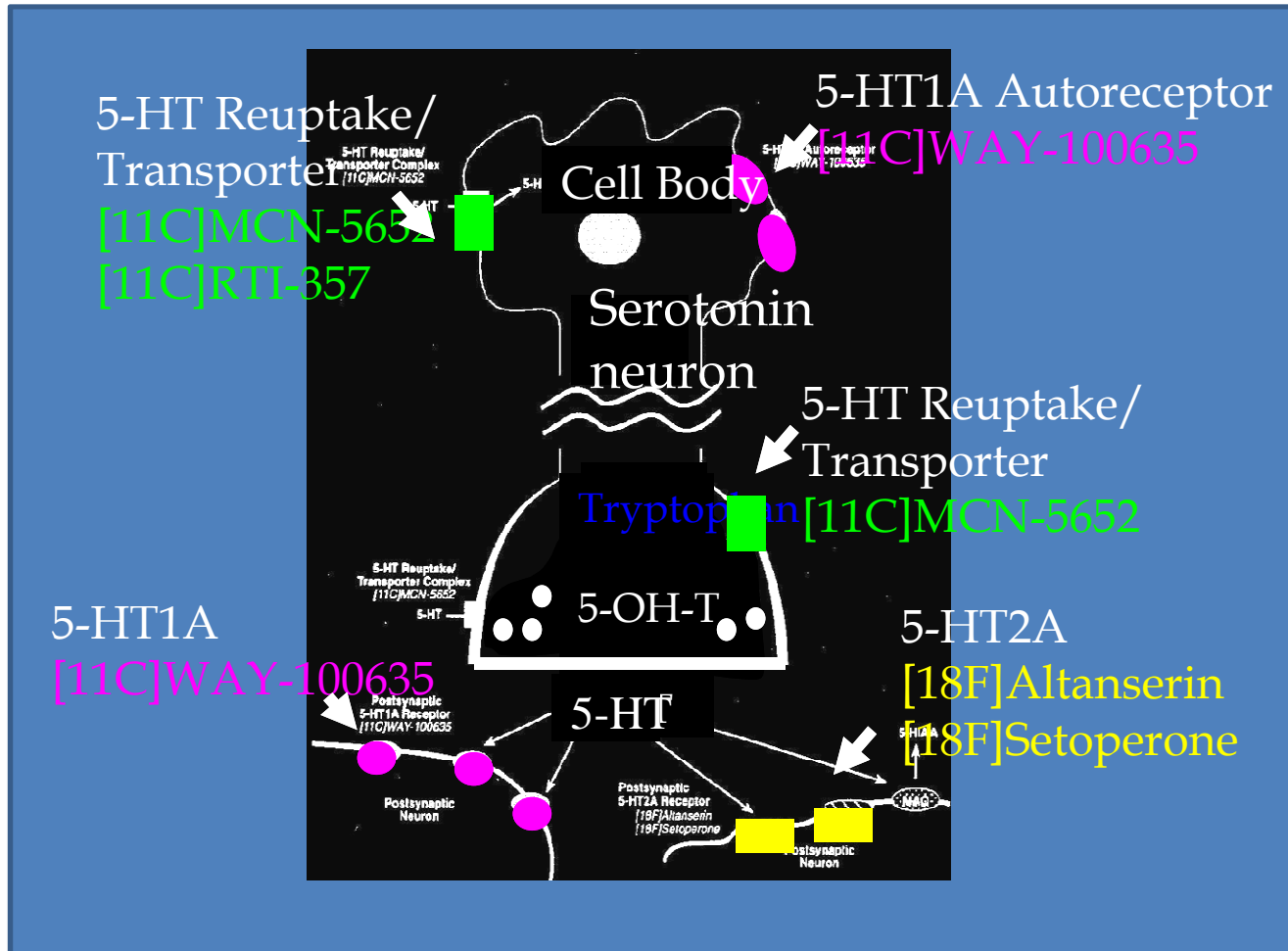
$\alpha 5$



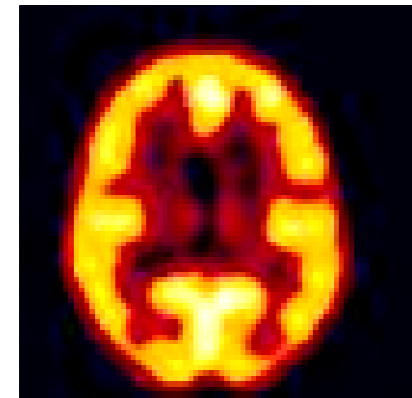
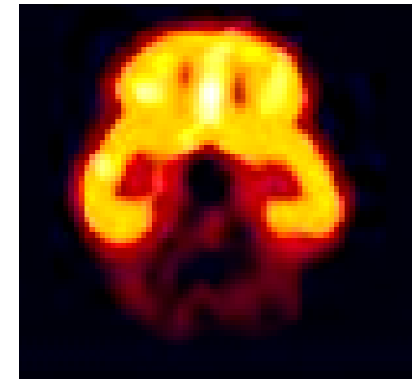
Ippocampo

Cingolo anteriore

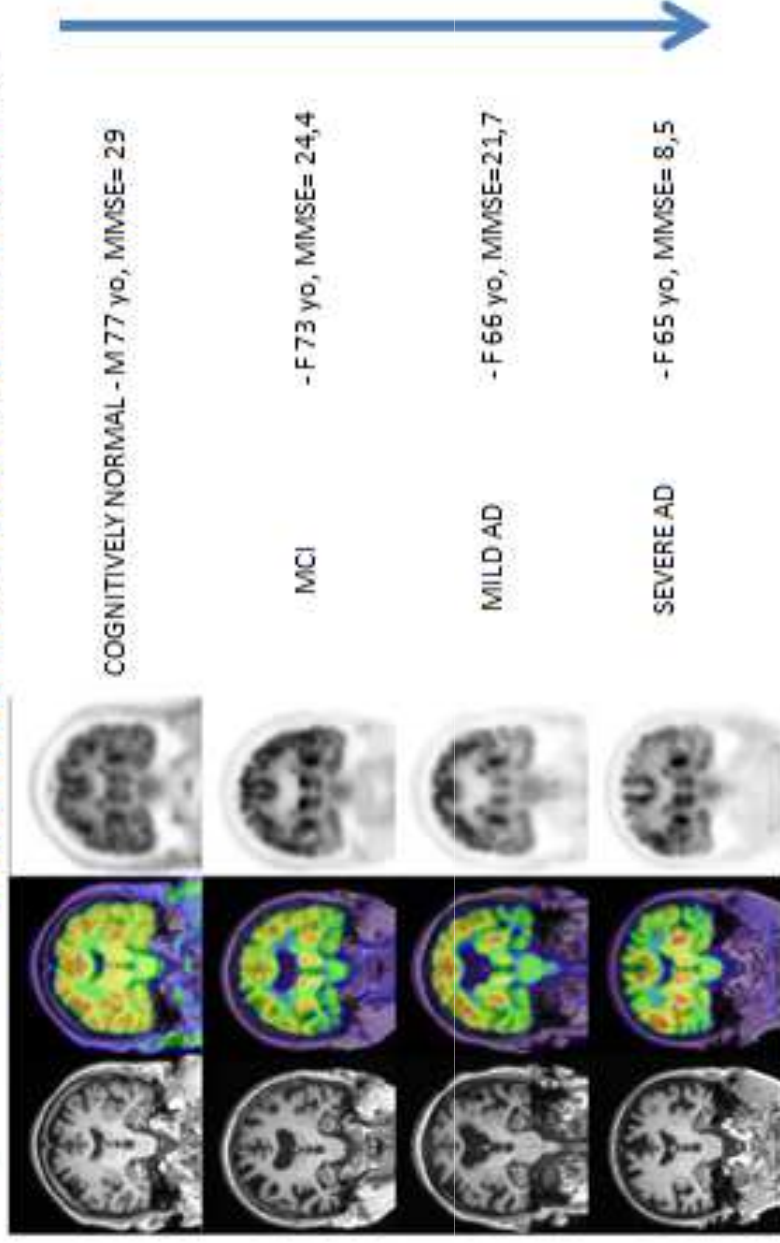
Sinapsi serotoninergica



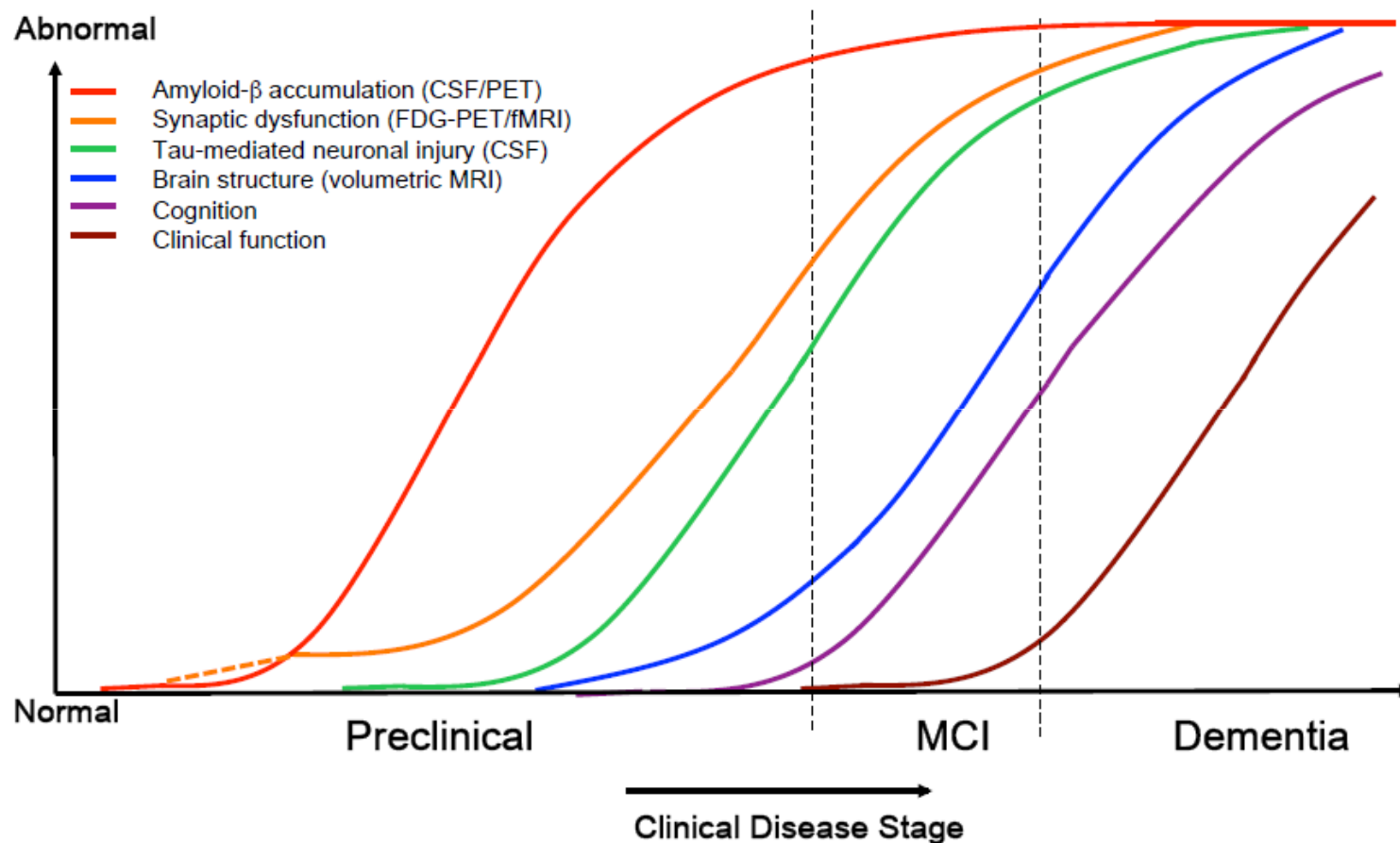
[18F]-Altanserin
(5-HT2A)



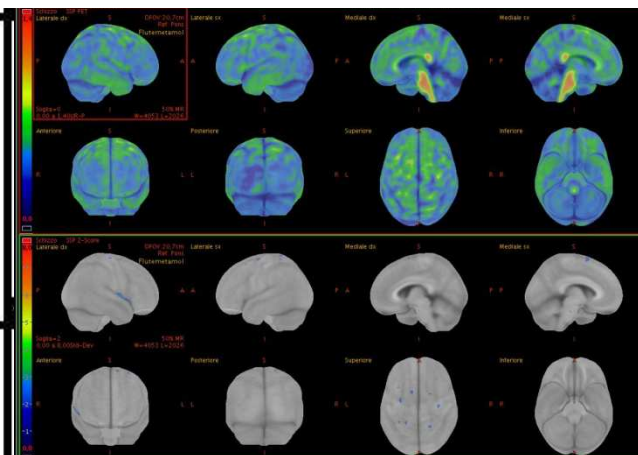
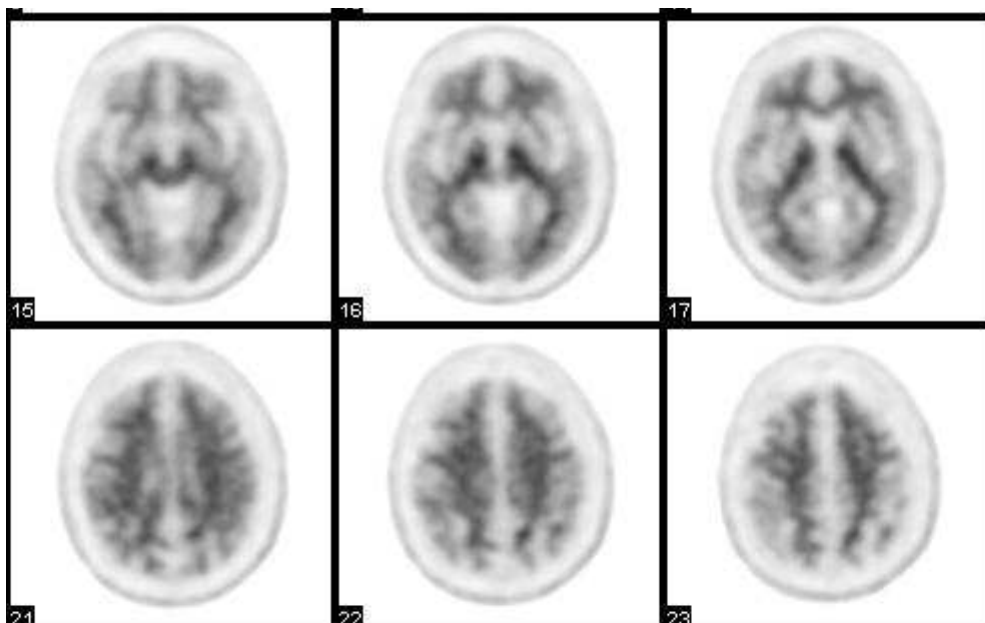
PET/RM: F18-FDG PET/RM e declino cognitivo



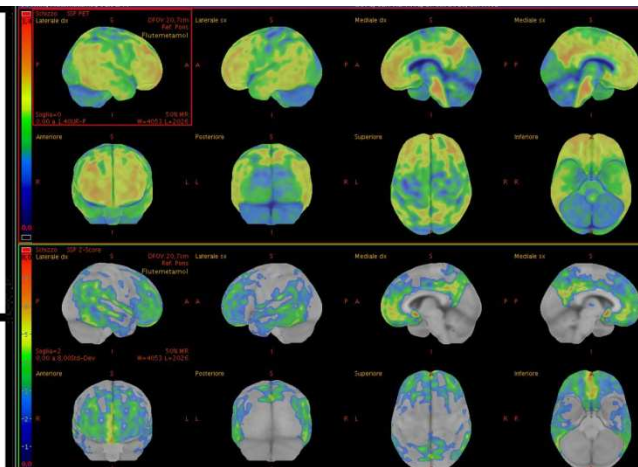
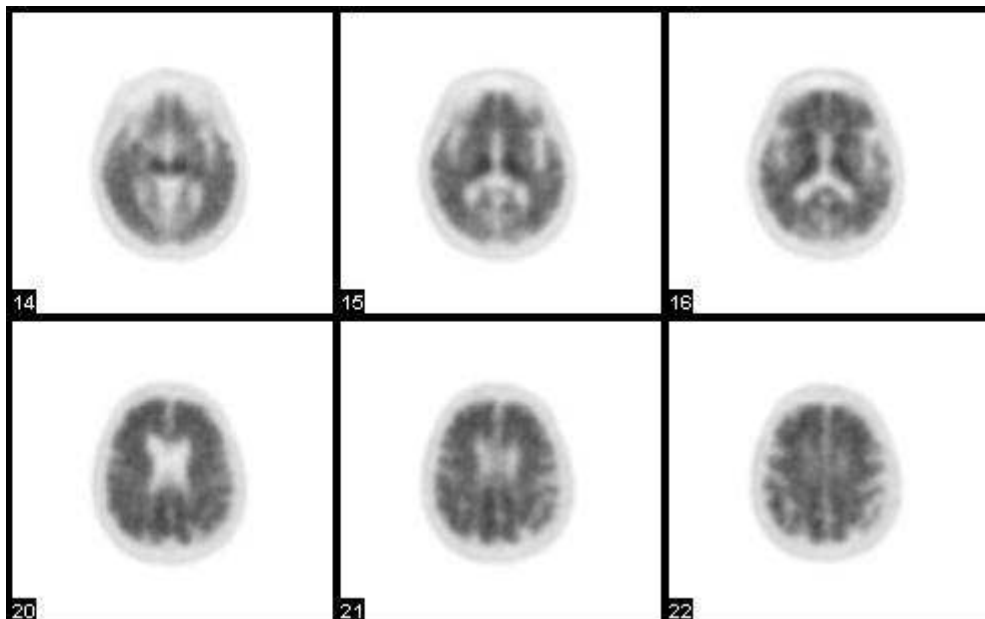
Patologia neurodegenerativa (AD)



18F Flutemetamol



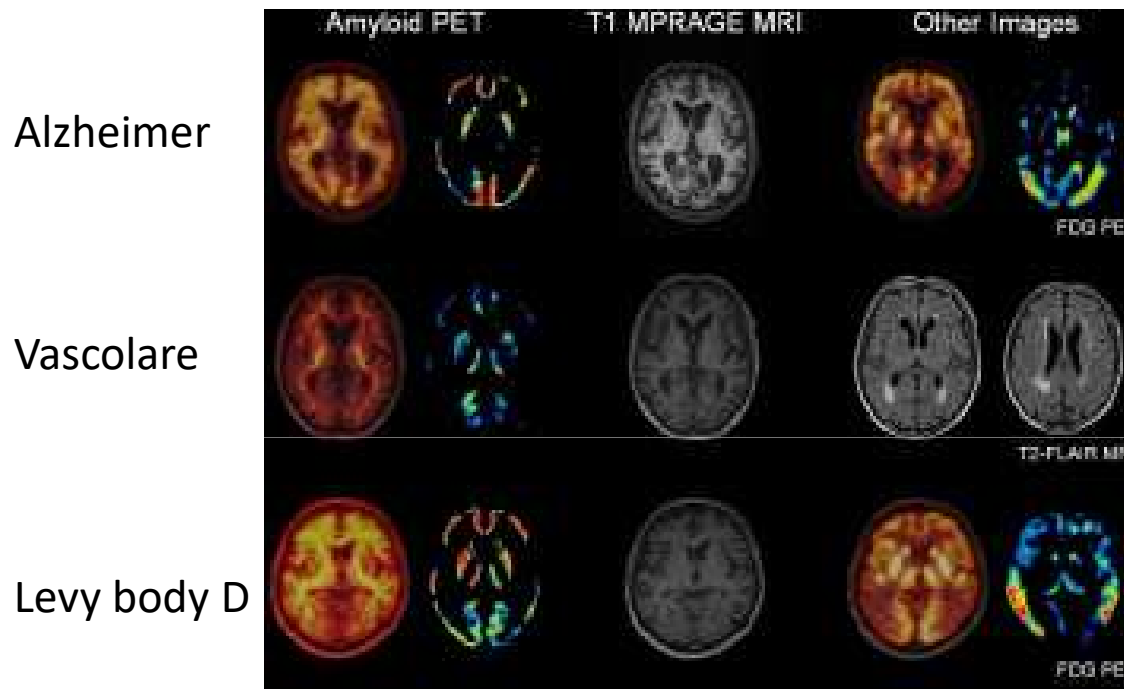
Reperto Negativo



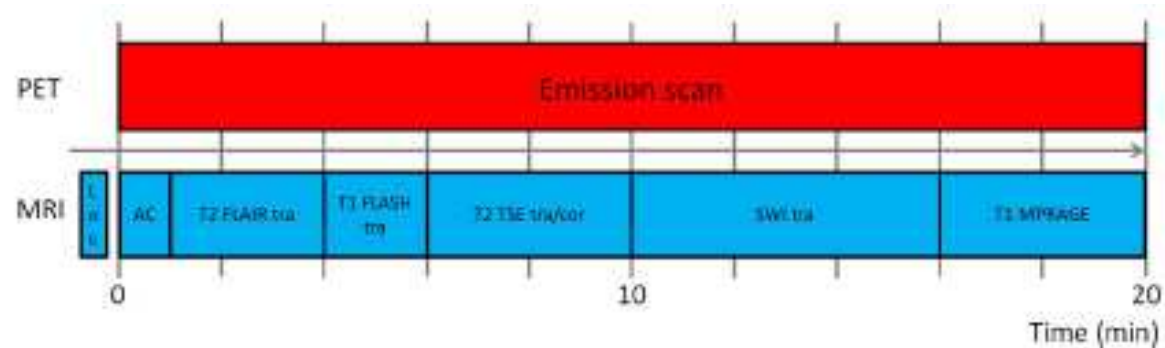
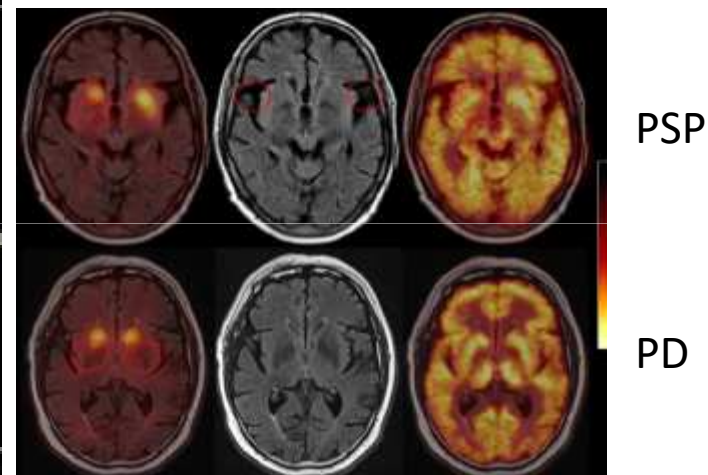
Reperto Positivo

Patologia neurodegenerativa

Demenza

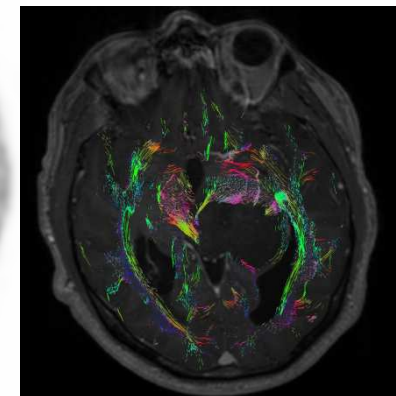
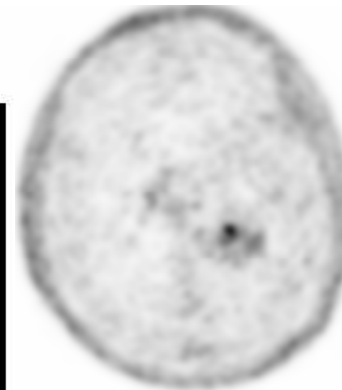
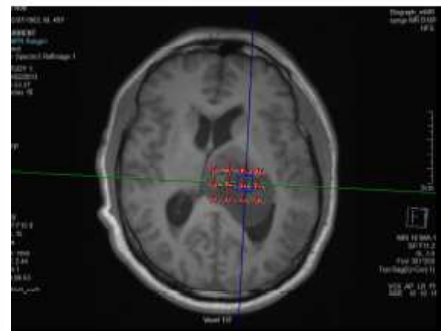
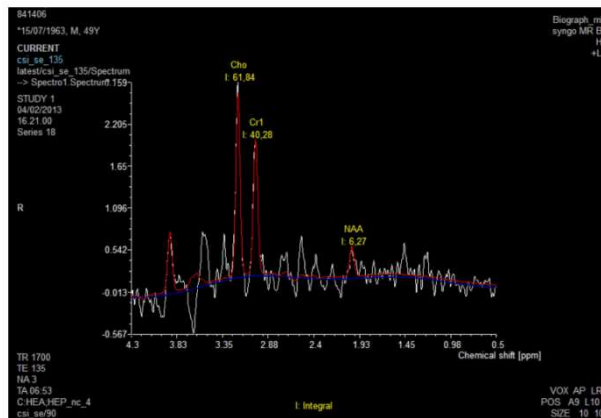
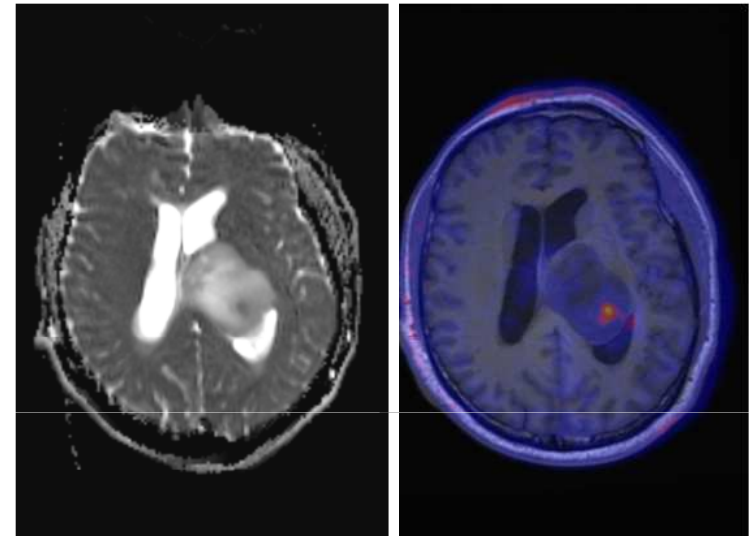


Sindrome parkinsoniana



Neuro-Oncologia

- I tumori cerebrali sono spesso eterogenei
- Biopsia
- Decisioni Terapeutiche: **Imaging Biomarkers**
 - Metabolismo
 - Proliferazione e Densità Cellulare
 - Angiogenesi e Vascolarizzazione
 - Ossigenazione
 - ...



PET/MRI

Impatto clinico

Onofrio A. Catalano, MD
 Bruce R. Rosen, MD, PhD
 Dushyant V. Sahani, MD
 Peter F. Hahn, MD, PhD
 Alexander R. Guimaraes, MD, PhD
 Mark G. Vangel, PhD
 Emanuele Nicolai, MD
 Andrea Soricelli, MD
 Marco Salvatore, MD

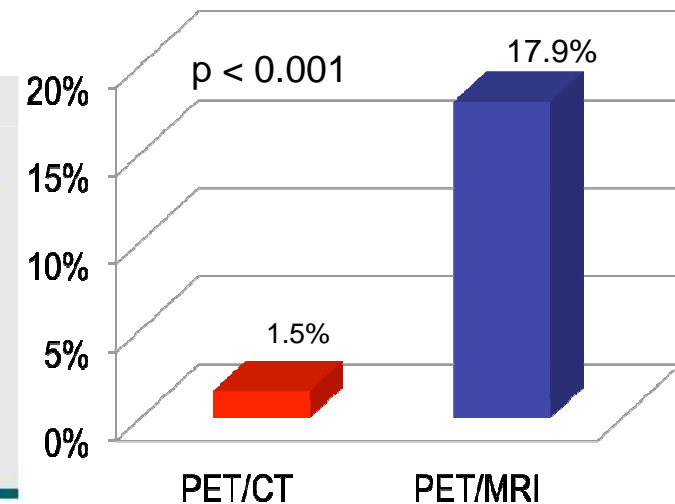
Clinical Impact of PET/MR Imaging in Patients with Cancer Undergoing Same-Day PET/CT: Initial Experience in 134 Patients—A Hypothesis-generating Exploratory Study¹

Radiology: Volume 269: Number 3—December 2013 ■ *radiology.rsna.org*

Neoplasm Type, Contrast Medium Use, Modality, Discordant Findings, and Clinically Actionable Discordant Findings

Primary Cancer	No. of CE PET/MR Examinations	No. of NCE PET/MR Examinations	No. of CE PET/CT Examinations	No. of NCE PET/CT Examinations	No. of PET/MR Findings	No. of PET/CT Findings	No. of PET/MR Findings Affecting Clinical Management	No. of PET/CT Findings Affecting Clinical Management
Breast	5	30	5	30	11	3	4	1
Colorectal	4	11	5	10	10	0	4	0
Lymphoma	8	10	7	11	5	0	3	0
Other	12	54	24	42	29	3	13	1
Total	29 [*]	105	41 [†]	93	55 [‡]	6	24	2 [§]

* P = .06.
 † P = .11.
 ‡ P = .25.
 § P > .99.



Imaging findings affecting clinical management

IMPATTO CLINICO – LINEE GUIDA

6.10.4.6 Guidelines for imaging in patients with biochemical failure

PSA recurrence after RP	LE	GR
PSA < 1 ng/mL: no imaging is recommended.	3	A
PSA ≥ 1 ng/mL: choline PET/CT imaging is recommended.	2b	A
Perform bone scan and/or abdominopelvic CT only in patients with PSA >10 ng/mL, or with adverse PSA kinetics (PSA-DT < 6 months, PSA velocity > 0.5 ng/mL/month).	3	A
PSA recurrence after RT		
Perform prostate mpMRI only in patients who are considered candidates for local salvage therapy, use mpMRI to localise abnormal areas and guide biopsies.	3	B
Choline PET/CT imaging is recommended to rule out lymph nodes or distant metastases in patients fit enough for curative salvage treatment.	2b	B
Perform bone scan and/or abdominopelvic CT only in patients with PSA >10 ng/mL, or with adverse PSA kinetics (PSA-DT < 6 months, PSA velocity > 0.5 ng/mL/month).	3	A

6.9.4.6 Guidelines for imaging in patients with biochemical recurrence

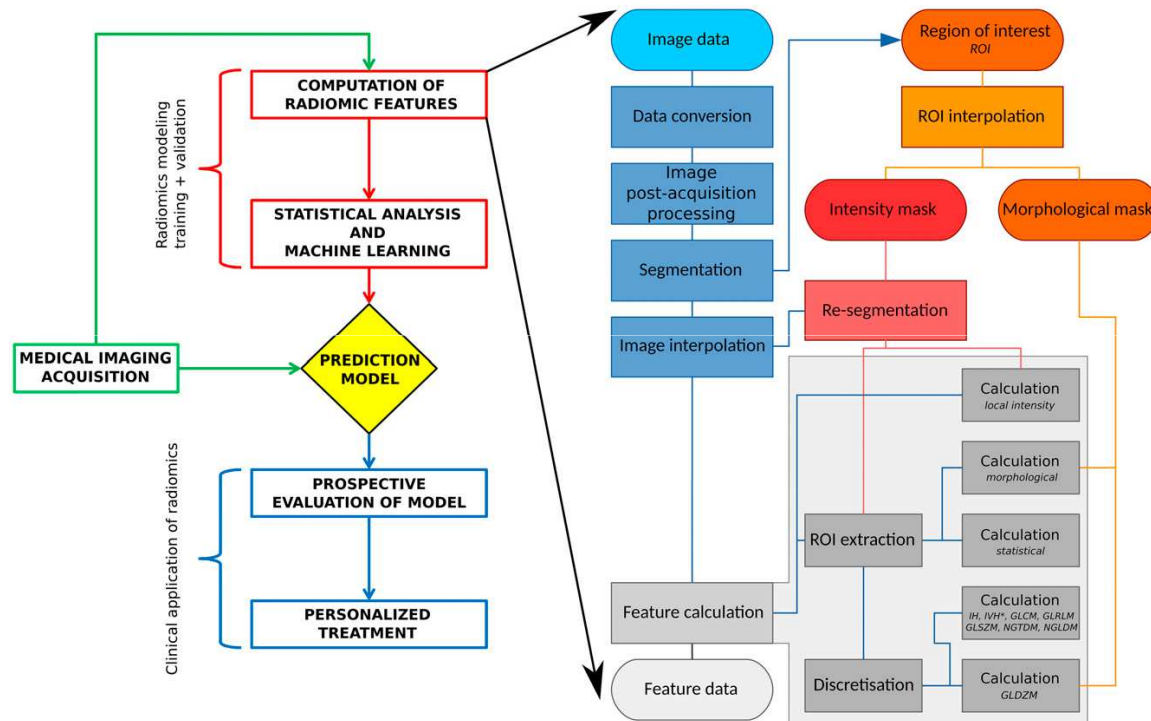
Prostate-specific antigen (PSA) recurrence after radical prostatectomy	LE	GR
PSA < 1 ng/mL: no imaging is recommended.	3	A
PSA ≥ 1 ng/mL: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) imaging is recommended using choline or prostate-specific membrane antigen (PMSA).	2b	A
Perform bone scan and/or abdominopelvic CT only in patients with PSA > 10 ng/mL, or with adverse PSA kinetics (PSA-doubling time (DT) < 6 months, PSA velocity > 0.5 ng/mL/month).	3	A
PSA recurrence after radiotherapy		
Perform prostate multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) only in patients who are considered candidates for local salvage therapy, use mpMRI to localise abnormal areas and guide biopsies.	3	B
Choline PET/CT imaging is recommended to rule out lymph nodes or distant metastases in patients fit enough for curative salvage treatment.	2b	B
Perform bone scan and/or abdominopelvic CT only in patients with PSA > 10 ng/mL, or with adverse PSA kinetics (PSA-DT < 6 months, PSA velocity > 0.5 ng/mL/month).	3	A



Several new sections have been added:

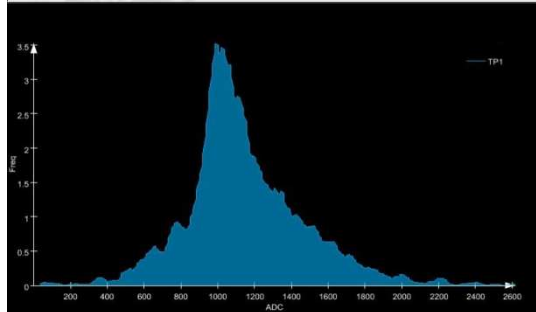
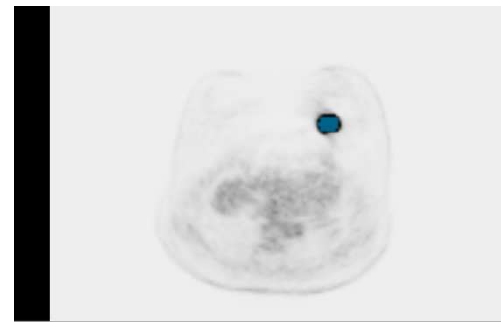
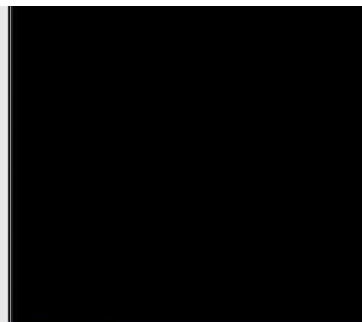
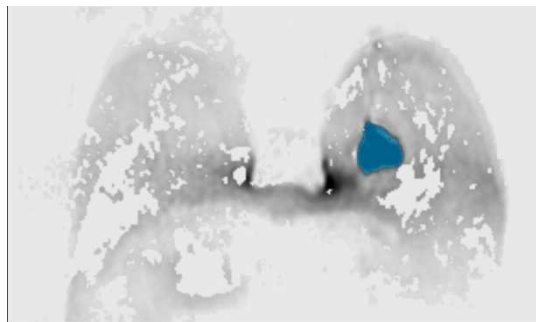
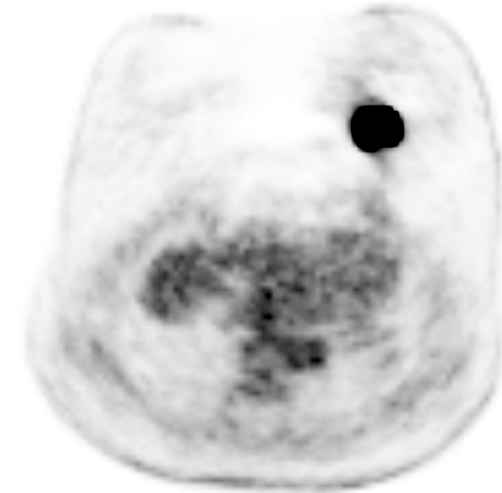
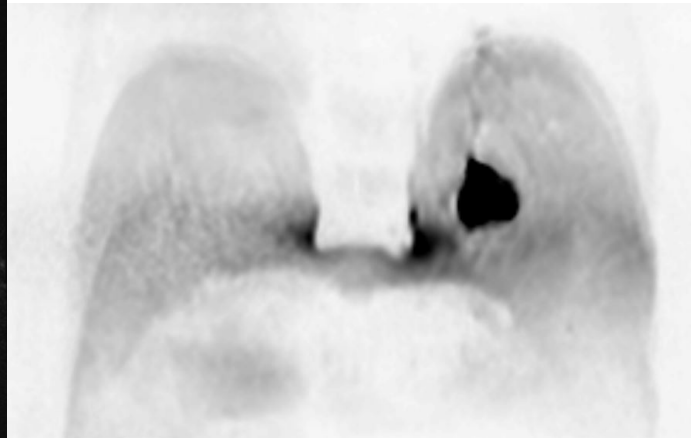
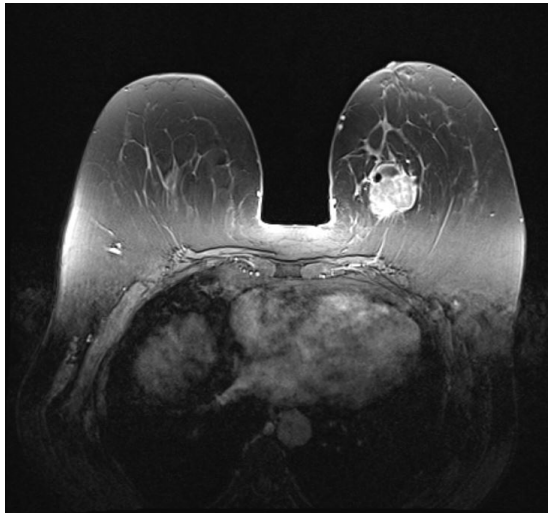
- Section 5.3.3.2 - Fluoride PET and PET/CT, choline PET/CT and MRI
- Section 5.3.3.3 - Prostate-specific membrane antigen-based PET/CT
- Section 5.3.3.4 - Summary of evidence and practical consideration regarding initial N/M staging

OLTRE L'IMMAGINE

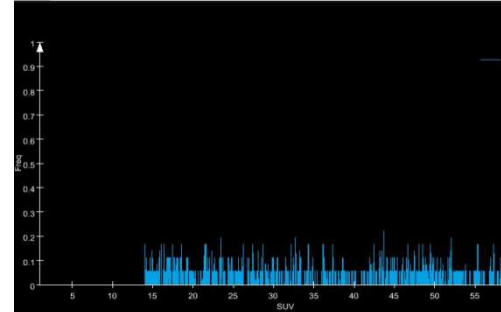


Order of textural feature	Description		Examples
First	Grey level frequency distribution from histogram analysis	Global	Minimum, mean and maximum intensity Standard deviation Skewness Kurtosis
Second	From spatial grey level dependence matrices	Local	Entropy Energy Contrast Homogeneity Dissimilarity Uniformity Correlation
Higher	From neighbourhood grey-tone difference matrices	Local	Coarseness Contrast Busyness Complexity
	From voxel alignment matrices	Regional	Run-length and emphasis Run-length variability
	From grey level size zone matrices	Regional	Zone emphasis Size-zone variability

Segmentazione ed estrazione dei parametri radiomici



ADC Intensity	
TP1: 2019-09-17	
Volume [cm ³]	19.8
Mean	1145.301
Std	317.379
Median	1096.5
5%	671.5
95%	1725.5
Skewness	0.61
E. Kurtosis	1.414
H. Entropy	7.828
% Low	0
% Mid	0
% High	0

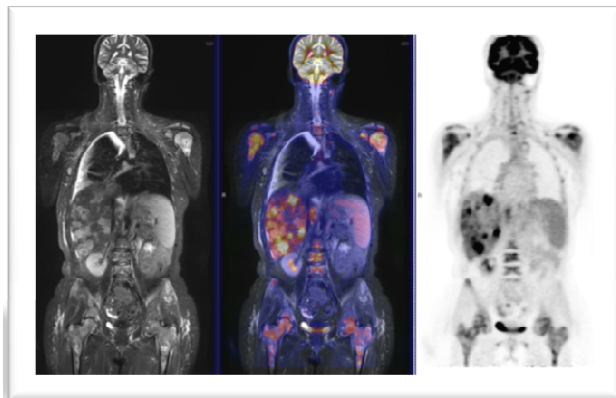


SUV	
TP1: 2019-09-17	
Volume [cm ³]	18.2
Mean	34.997
Std	13.453
Median	34.155
5%	15.715
95%	55.515
Skewness	0.072
E. Kurtosis	-1.321
H. Entropy	4.56
% Low	0
% Mid	0
% High	0

INTEGRAZIONE: non solo di immagini ma anche di dati di laboratorio per migliorare il management dei pazienti al fine di giungere ad una medicina di precisione e personalizzata.

Hi, I'm IMAGING

Hi, I'm a BIOMARKER



MARKERS DISCOVERY

Sfide dell'Imaging - Teranostica

Biomarker per la selezione dei pazienti- *Diagnostica di Precisione*

Espressione del Target

Eterogeneità Tumorale

Biologia del tumore / Sottotipi Molecolari

Biodistribuzione del Farmaco

Valutazione Precoce della Terapia

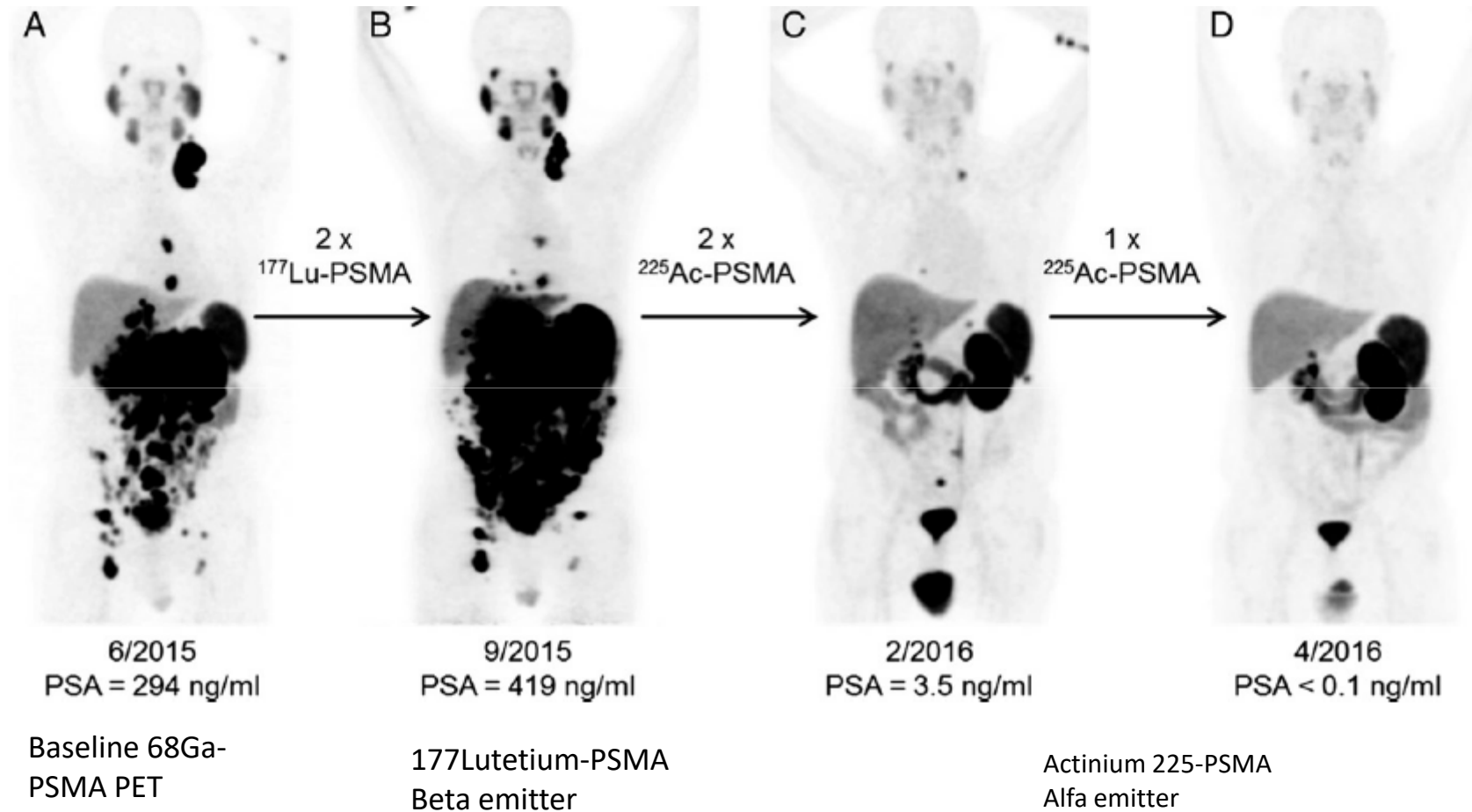
Imaging Molecolare

PET/CT – PET/MRI

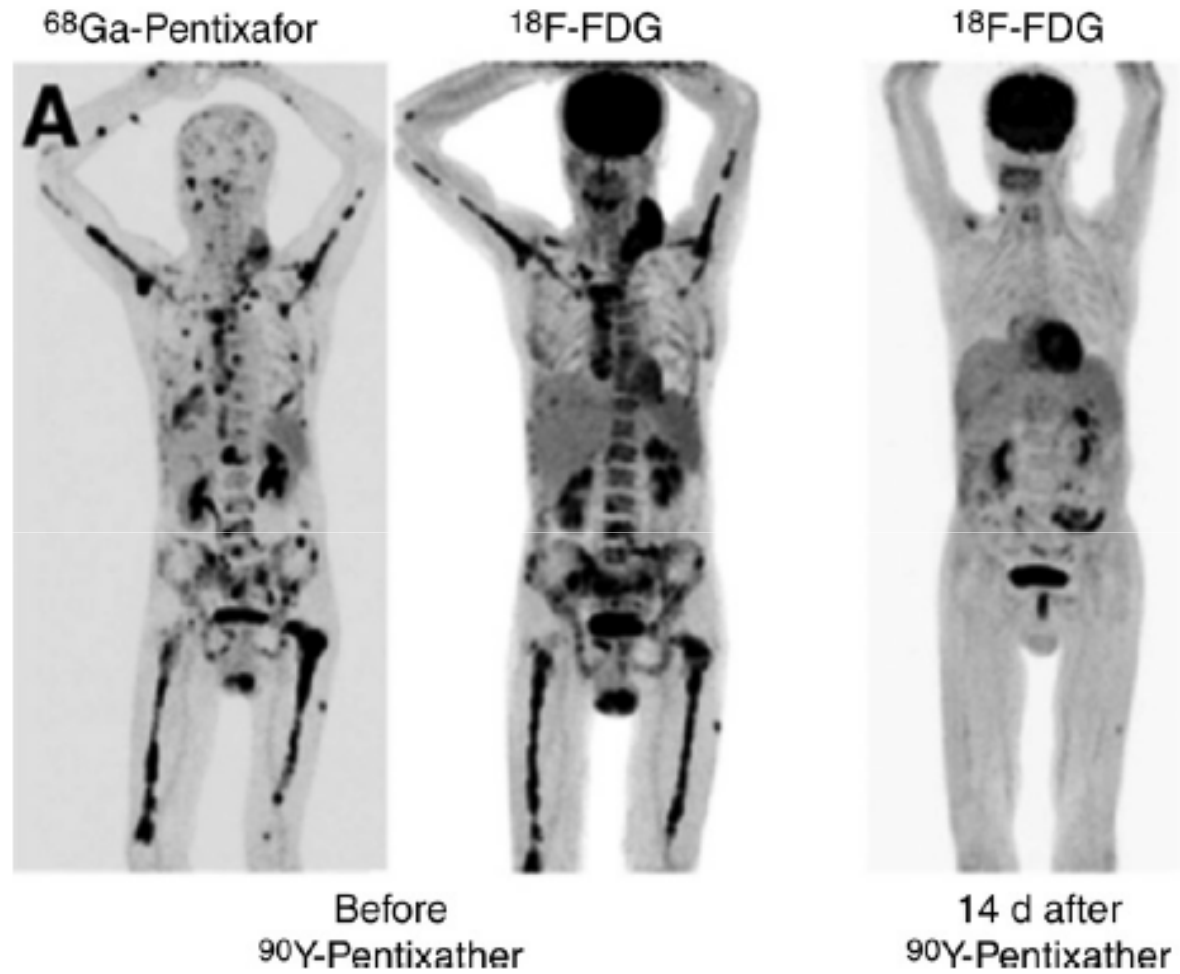
Radiofarmaci

- Radioligandi per l'imaging dei processi cellulari
- Radioligandi per l'imaging di recettori ormonali
- Radioligandi per l'imaging di recettori delle tirosin-chinasi
- Farmaci Radiomarcanti
 - ✓ Anticorpi Monoclonali
 - ✓ Inibitori radiomarcanti degli inibitori delle tirosin-chinasi ed antagonisti di recettori ormonali

Carcinoma Prostatico metastatico farmaco-resistente (castrazione chimica)



Mieloma Multiplo



^{68}Ga -pentixafor - chemokine receptor 4 (CXCR4) expression

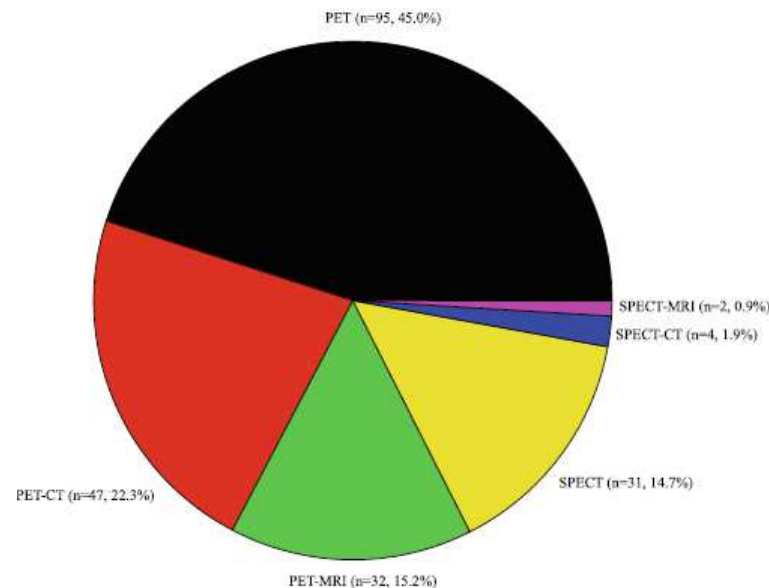
Agenti radioteranostici in uso ed in corso di valutazione clinica

Cancer Type and Molecular Target	Theranostic Pair
Thyroid	
NIS	^{123}I , ^{124}I , or ^{131}I for imaging, ^{131}I for therapy (FDA approved)
Neuroendocrine tumors	
SSTR	^{68}Ga DOTATATE (FDA approved), ^{68}Ga DOTATOC, or ^{68}Ga DOTANOC for imaging, ^{177}Lu or ^{90}Y version for therapy, with alpha-emitting metals (^{213}Bi) in early human evaluation
Prostate cancer	
PSMA	^{68}Ga -PSMA-617 for imaging, ^{177}Lu -PSMA-617 for therapy, with alpha-emitting metals (^{225}Ac PSMA-617, ^{213}Bi PSMA-617) in early human evaluation
GRPR	^{68}Ga -NeoBOMB1 for GRPR imaging, ^{177}Lu version for therapy
Lymphomas, myeloma	^{68}Ga -pentixafor for imaging, ^{177}Lu -pentixafor for CXCR4 therapy;
CXCR4	^{111}In -ibritumomab tiuxetan for imaging and ^{90}Y version for CD20-targeted therapy (FDA approved)
CD20	^{131}I -tositumomab for imaging and CD20-targeted therapy (FDA approved)
Neuroblastoma	
Norepinephrine receptor	^{123}I -MIBG for imaging, ^{131}I -MIBG for therapy
Ovarian, breast	
Human epidermal growth factor receptor 2	^{212}Pb -TCMC-trastuzumab for imaging and therapy; other radiometals such as ^{89}Zr , ^{64}Cu have also been used

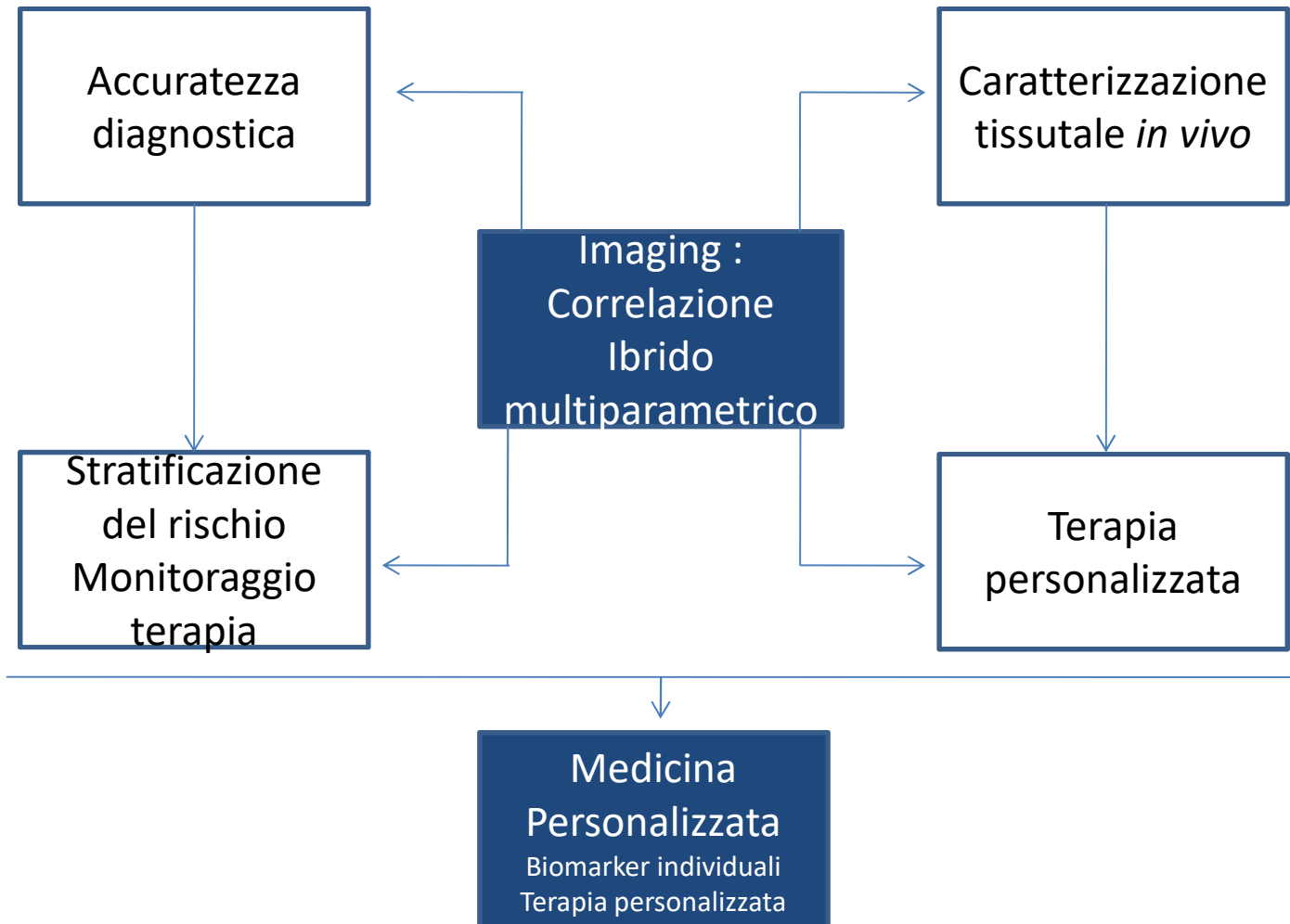
IMAGING MOLECOLARE E FARMACI

L'imaging molecolare PET e SPECT possono fornire informazioni di farmacocinetica e farmacodinamica in una fase precoce nello sviluppo clinico di farmaci

Therapeutic area	Publication year*						Total
	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015	
Oncology	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (59.3)	14 (32.6)	60 (68.2)	9 (52.9)	99 (47.6)
CNS	9 (75.0)	18 (85.7)	5 (18.5)	19 (44.2)	21 (23.9)	4 (23.4)	76 (36.5)
Cardiovascular	1 (8.3)	1 (4.8)	5 (18.5)	7 (16.3)	5 (5.7)	3 (17.6)	22 (10.6)
Gastrointestinal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.4)
Antibiotics	2 (16.7)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
Others	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	2 (4.7)	1 (1.1)	1 (5.9)	5 (2.4)
Total	12 (100)	21 (100)	27 (100)	43 (100)	88 (100)	17 (100)	208 (100)



Conclusioni



Grazie
per l'attenzione

