

L'INNOVAZIONE TECNOLOGICA NEL SETTORE DELLA MEDICINA NUCLEARE E DELL'IMAGING MOLECOLARE



L'INNOVAZIONE TECNOLOGICA NEL SETTORE DELLA
MEDICINA NUCLEARE E DELL'IMAGING MOLECOLARE



ESTAR

21 Febbraio 2018

La necessità di innovazione in sanità è indispensabile per stare al passo con le nuove opportunità di diagnosi e cura consentite dalle più recenti tecnologie, nonché quelle di prossima immissione sul mercato. La medicina nucleare e l'imaging molecolare, con le varie sfaccettature che contraddistinguono l'innovazione nei vari trattamenti, rappresentano dunque uno dei fulcri dell'ospedale dove le varie tecnologie raggiungono l'apice delle proprie performance e dove le apparecchiature biomedicali possono e debbono trovare la miglior integrazione. Grazie alla manifestazione di interesse che ESTAR ha pubblicato sul proprio sito istituzionale, nel seminario odierno vengono pertanto esposte le innovazioni tecnologiche del prossimo futuro.

Auditorium Marie Curie c/o ESTAR sede di Pisa
Via Cocchi 7/9 Loc Ospedaletto

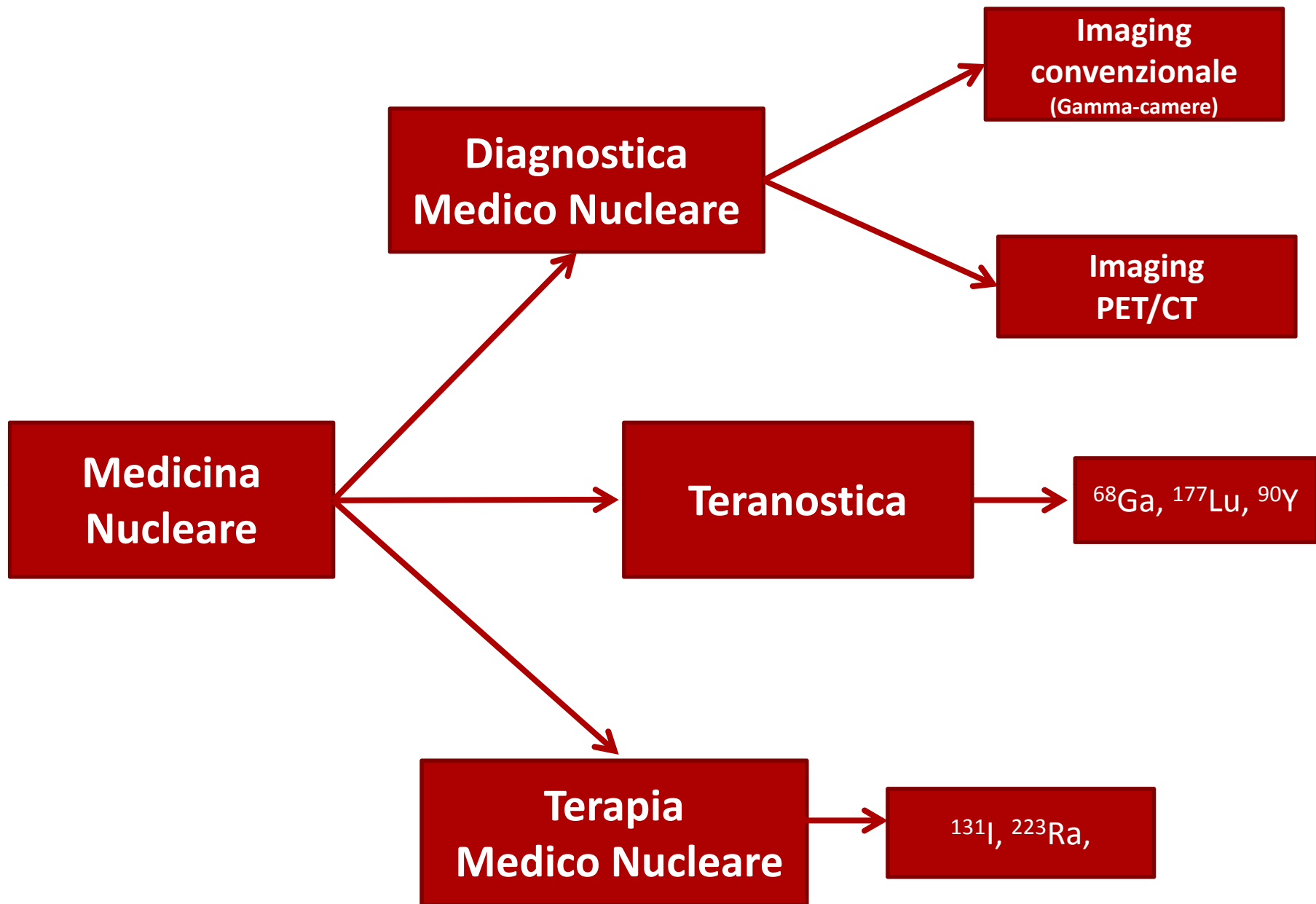


Marie Curie ([Varsavia](#), 7.11. 1867 – [Passy](#), 4.07.1934)

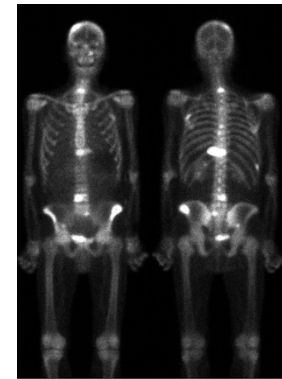
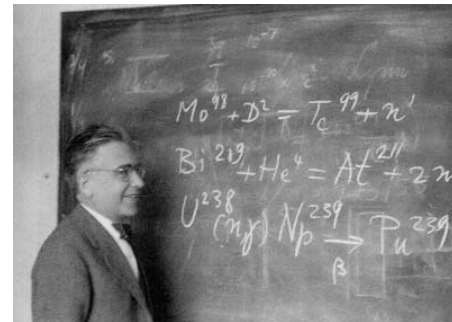
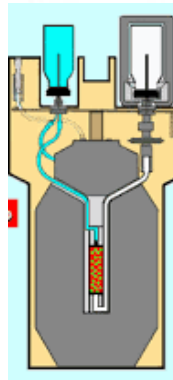
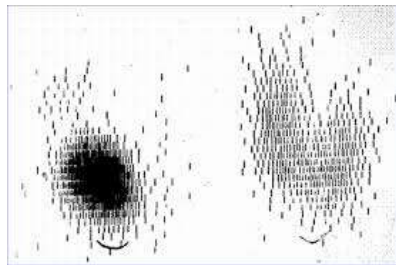
INNOVAZIONE TECNOLOGICA NEL SETTORE DELLA MEDICINA NUCLEARE E DELL'IMAGING MOLECOLARE:

Le richieste del medico alla luce dei nuovi
radiofarmaci e dei nuovi trattamenti.

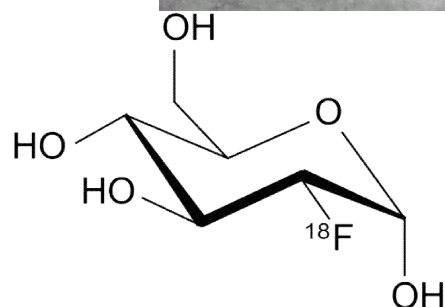
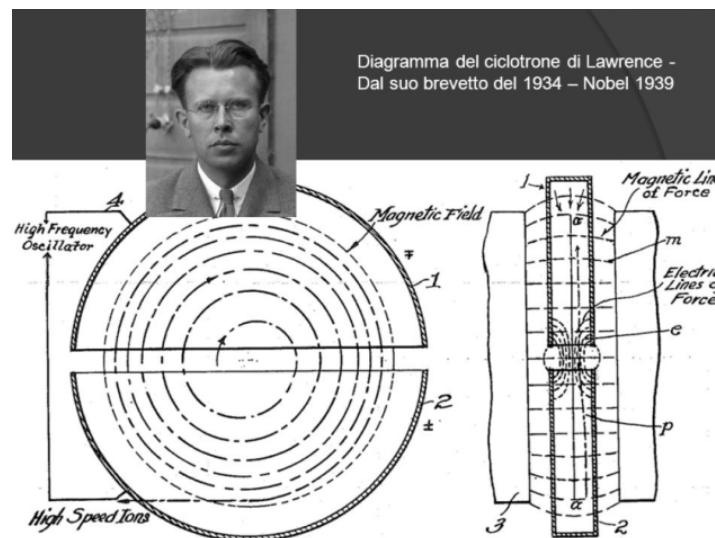
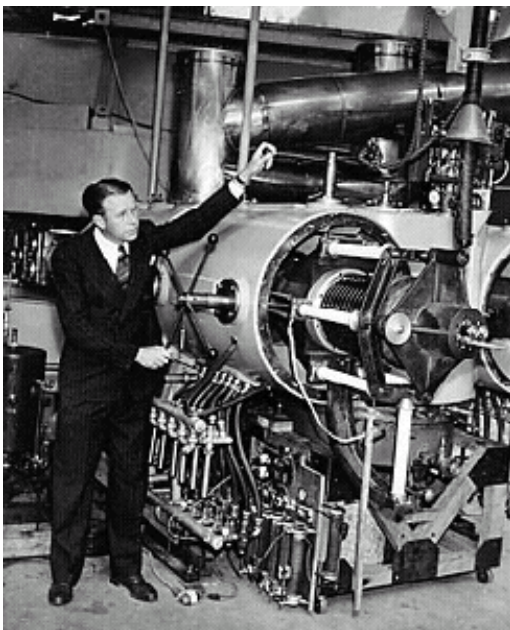
*Dott. Alfonso Baldoncini
Delegato Regionale AIMN*



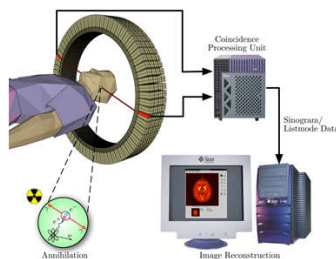
Medicina Nucleare tradizionale: evoluzione nel tempo



Medicina Nucleare: PET/CT



$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -PET



Quando un esame medico nucleare è utile al clinico?

- Se **risolve veramente** un problema.
- Se è efficace nel percorso diagnostico terapeutico **modificandolo**.



Appropriatezza-Ottimizzazione

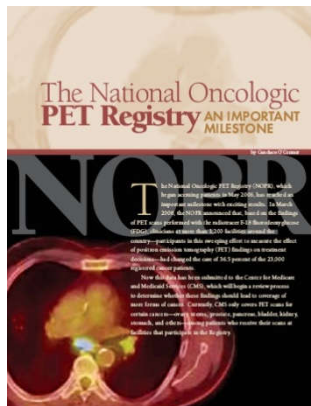
Appropriatezza in Medicina Nucleare: aspetti generali

Le prestazioni Medico- Nucleari non possono prescindere dal concetto di **appropriatezza** che, per essere soddisfatto, deve rispondere a tre requisiti fondamentali:

- Validità tecnica in termini di: riproducibilità, accuratezza, sensibilità, specificità e sicurezza;
- Impatto sul percorso diagnostico-terapeutico: effettive conseguenze sulle **decisioni**, che non sarebbero state prese se la prestazione in oggetto non fosse stata effettuata;
- Impatto sullo "health outcome" : miglioramento dello stato di salute del paziente, che non si sarebbe verificato se la prestazione non fosse stata effettuata (e correttamente interpretata)

PET/TC : Le evidenze

NCCN (National Cancer Center Network) CMS (Center for Medicare and Medicaid Services) Coverage with Evidence



Initial May 2006

**Data entry completed 2013: 130.167 patients,
1891 PET facilities nationwide participating**

Overall Impact on Patient Management

J Clin Oncol 2008

Impact on Patient Management by Cancer Type

J Nucl Med 2008

Treatment Monitoring

Cancer 2009

**Changed intended Management in 38% of Cases
Biopsies avoided in 70% Cases**

Cosa chiede la medicina nucleare a chi si occupa di innovazione tecnologica?

- **Dispositivi, attrezzature e ambienti idonei per preparazione/manipolazione dei radiofarmaci.**
- **Medicina Nucleare Tradizionale (SPET/CT) e altro.**
- **Novità in PET/CT.**
- **Sistemi di refertazione /trasmissione immagini (RIS PACS).**

Cosa chiede la medicina nucleare a chi si occupa di innovazione tecnologica?

- **Dispositivi, attrezzature e ambienti idonei per preparazione/manipolazione dei radiofarmaci**
- Medicina Nucleare Tradizionale (SPET/CT) e altro
- Novità in PET/CT
- Sistemi di refertazione e trasmissione immagini (RIS PACS)

Radiofarmaco=Farmaco

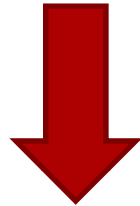
In Europa il Codice Comunitario colloca i radiofarmaci nell'ambito della categoria dei Medicinali dal 1989, assoggettandoli alla complessa legislazione farmaceutica (direttiva 89/343 EEC)

In Italia dal 1991 (D.L.vo 178/91)

Art.1 medicinale è ogni sostanza o composizione avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza da somministrare all'uomo per diagnosi medica o per ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche

Preparazione Radiofarmaci

Innovazione principale con il D.M. del 30 marzo 2005 che ha inserito in ***Farmacopea Ufficiale***:



Le **N**orme di **B**uona **P**reparazione dei Radiofarmaci
in **M**edicina **N**ucleare (NBP-MN)

2010 pubblicazione linee Guida

2011 entrata in vigore

Ambiente idoneo alla preparazione dei radiofarmaci

- Il laboratorio di preparazione/ripartizione dei radiofarmaci è soggetto alla normativa che regola l'impiego di materiali radioattivi* senza trascurare gli aspetti farmacologici
occorre rispettare determinati requisiti:

Microbiologici

Radioprotezionenistici

* D.L. 26 Maggio 2000, n187

Ambiente idoneo alla preparazione dei radiofarmaci:

Locali classificati

Alcuni requisiti da rispettare risultano **in contrasto**
consideriamo i regimi di pressione/depressione



Norme di **radioprotezione** prevedono per i laboratori di preparazione dei radiofarmaci **pressioni negative** per facilitare l'espulsione di contaminati aeriformi attraverso opportune canalizzazioni

Al contrario per la **normativa farmaceutica** è prioritaria la sterilità del prodotto per il quale è preferibile un regime di **pressione positiva** che impedisca l'ingresso di aria potenzialmente meno pulita dai locali circostanti

Locale Classificato:

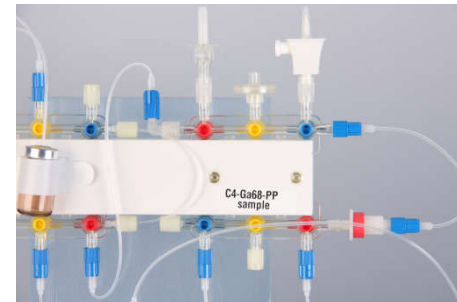
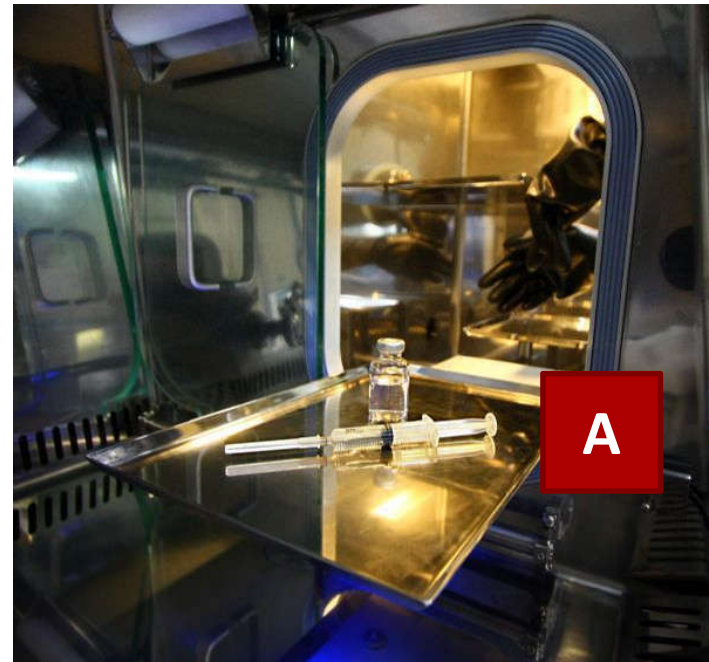
Ambiente idoneo alla preparazione dei radiofarmaci:

- Quattro livelli di classificazione che tengono conto:
 - *numero massimo di contaminazione particellare*
 - *limiti massimi di contaminazione microbiologica*
- A) « Più stringente »
- B)
- C)
- D) « meno stringente »

Radiofarmacia e ambienti classificati

- Le norme di buona preparazione in M.N. indicano che le **manipolazioni finali** devono avvenire:
 - a) In celle HEPA-filtered di grado farmaceutico **A** ubicate in un locale **B**.
 - b) In Isolatori di grado farmaceutico **A** posti in locali **D**

Celle per preparazione radiofarmaci



Cosa

o

Imaging medico nucleare tradizionale principali campi di applicazione

chi si
a?

- Dispo
prep
 - **Medi**
 - Novit
- Cardiologia nucleare
 - Oncologia
 - Neurologia
 - Nefrologia
 - Endocrinologia
 - Varie...

- Sistemi di refertazione e trasmissione immagini (RIS PACS)

Limiti interpretativi dell'imaging medico nucleare tradizionale

- Definizione anatomica dei reperti segnalati
- Localizzazione anatomica delle lesioni

SPECT/CT



AnyScan S
(first purchase)



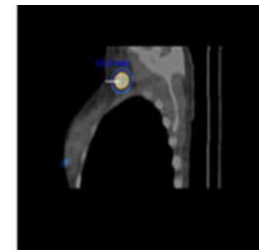
CT
(second purchase)



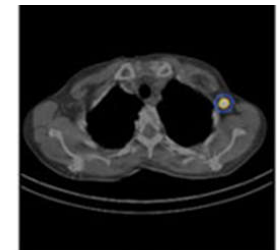
AnyScan SC



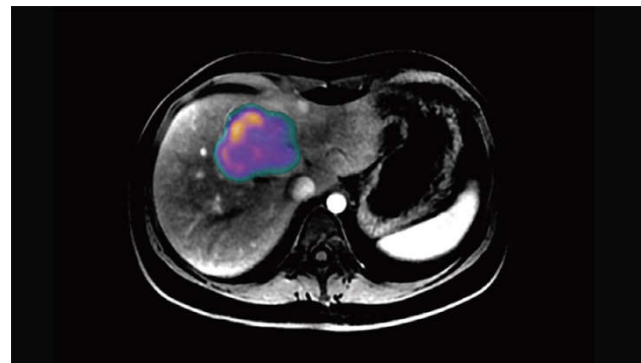
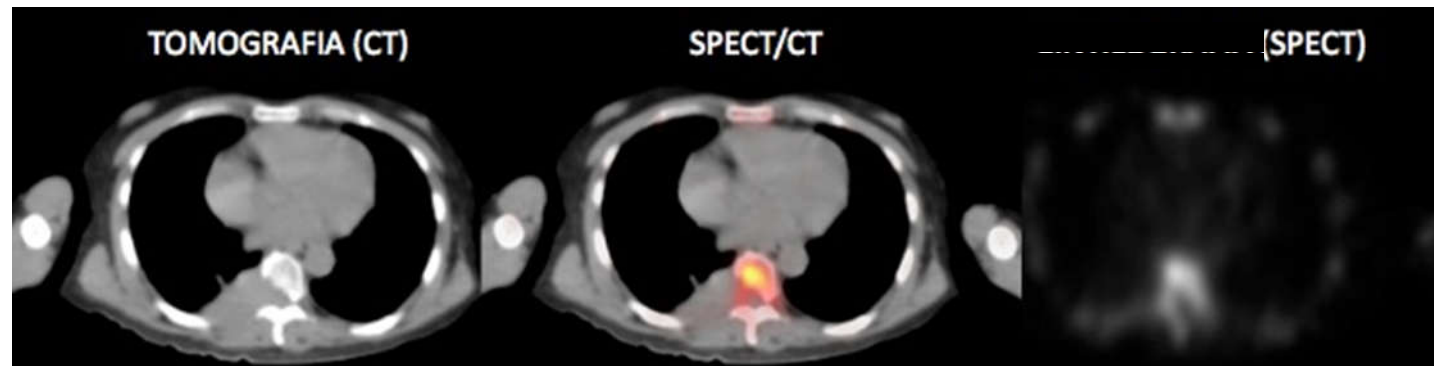
Fused Coronal



Fused Sagittal



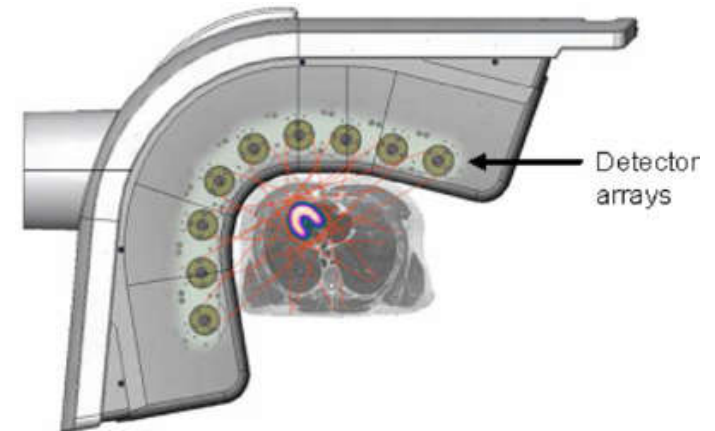
Fused Transaxial



Gamma camere dedicate per cardiologia

Cristalli CZT (cadmio-zinco-telluride)

- Esami in tempi brevissimi
- Accuratezza diagnostica elevata
- Dosimetria per il paziente e operatori bassissima, per riduzione dell'attività somministrata di oltre il 50% rispetto alle macchine tradizionali.



Cosa chiede la medicina nucleare a chi si occupa di innovazione tecnologica?

- Dispositivi, attrezzature e am
preparazione/manipolazione



- Medicina Nucleare Tradiz

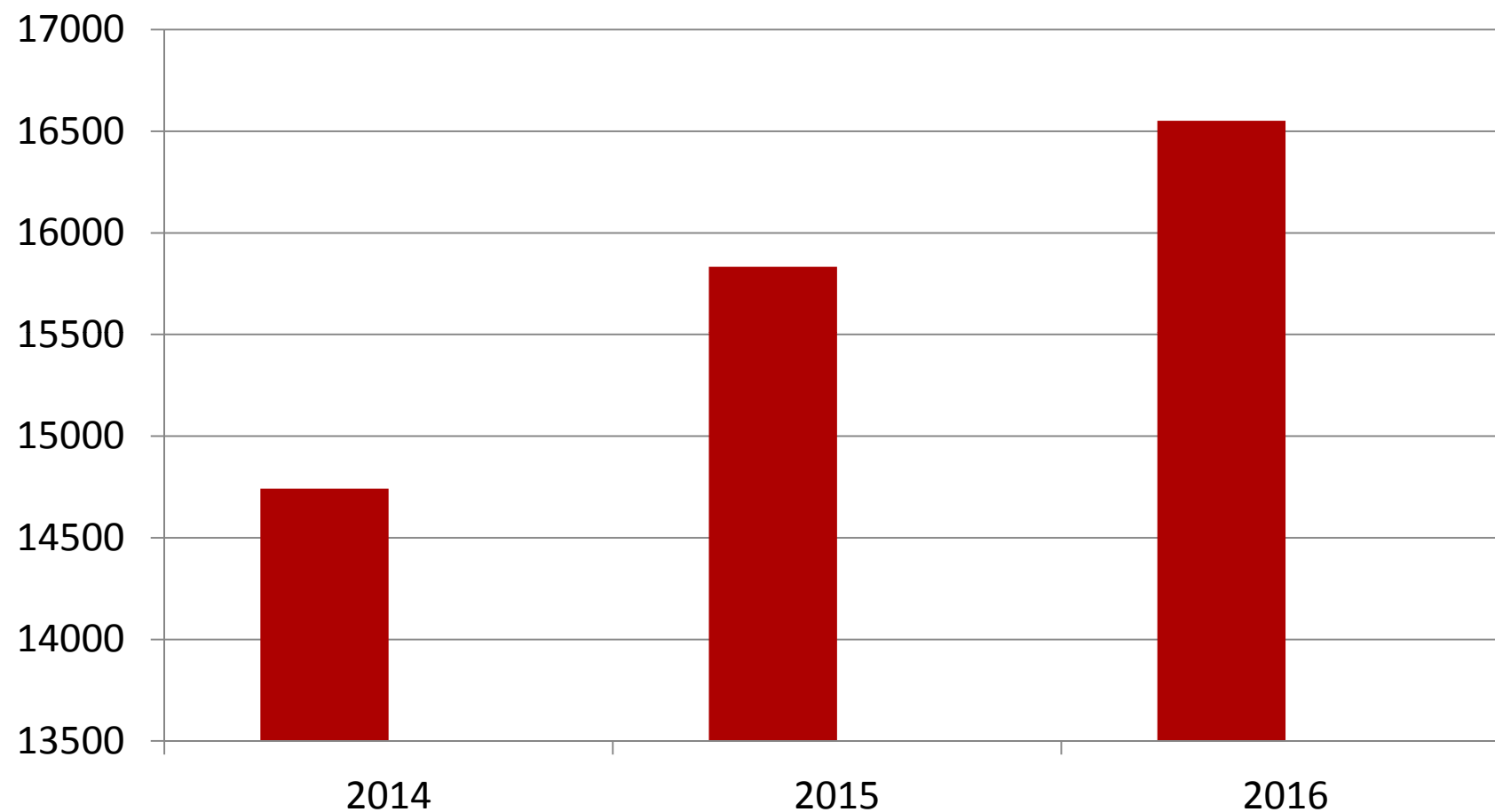


- **Novità in PET/CT**

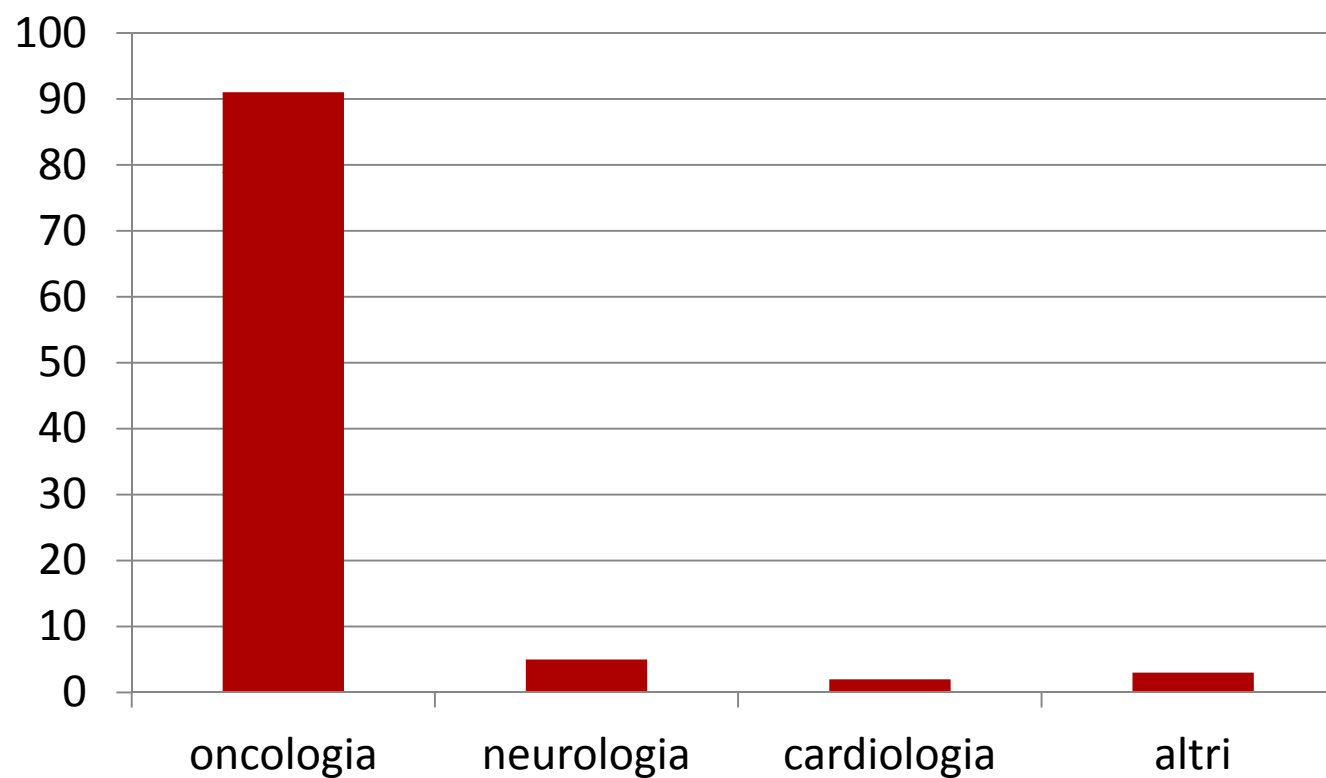


- Sistemi di refertazione e trasmissione immagini (RIS PACS)

Esami PET Toscana 2014-2016



PET/CT: principali settori studiati



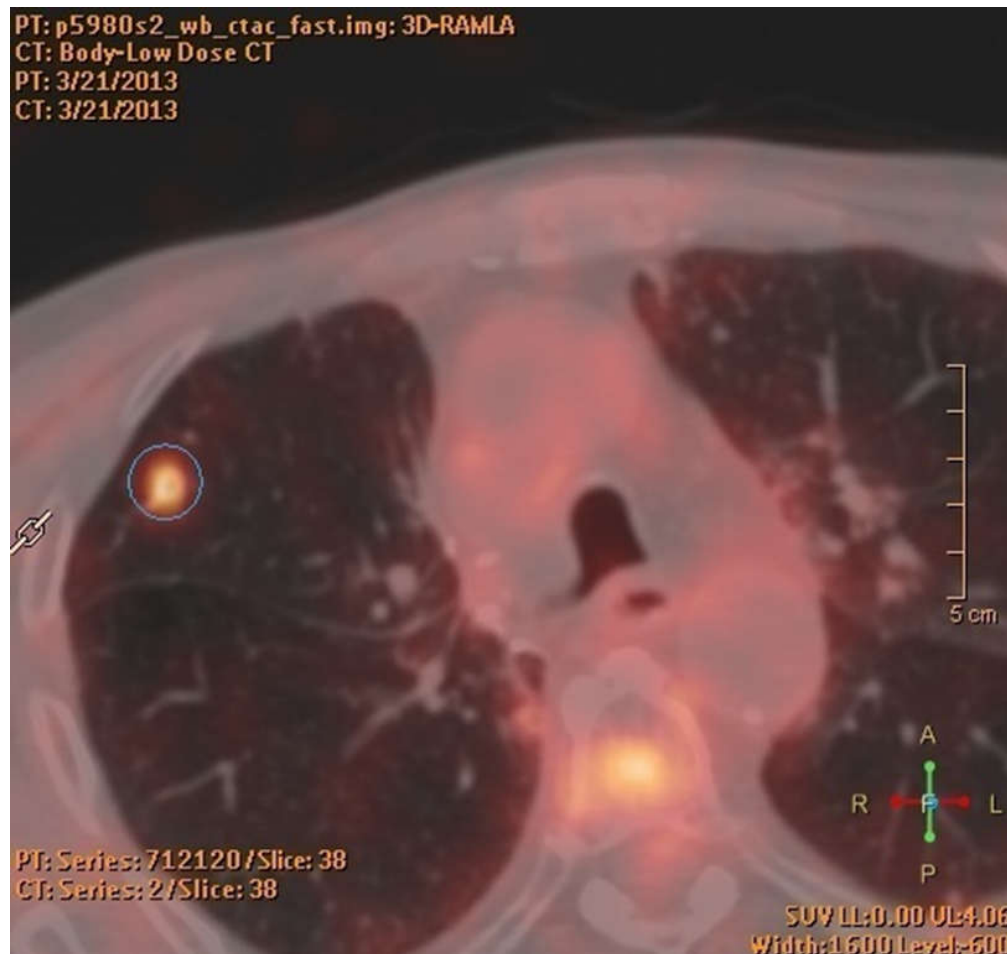
PET/CT

1. Migliorare il **potere di risoluzione**.
2. **Riduzione** dose erogata al pz con la CT.
3. **Diminuire l'attività** di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da **localizzazione** di una lesione.
5. **Algoritmi** per il calcolo dell'attività metabolica «**suv**»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

Migliorare il potere di risoluzione

PET/CT

1. Migliorare il **potere di risoluzione**.

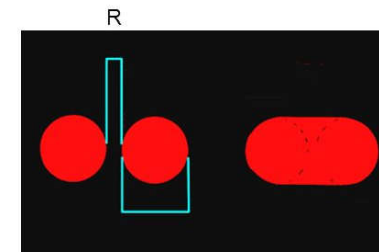


Il potere di risoluzione

Potere di risoluzione (R): la minima distanza tra due oggetti a cui i due oggetti si vedono distinti

Per quello che riguarda l'occhio umano: $R=50\text{mm}$

Per quello che riguarda il microscopio ottico: $R=250\text{nm}$



1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

Ridurre dose CT e attività di radiofarmaco da somministrare

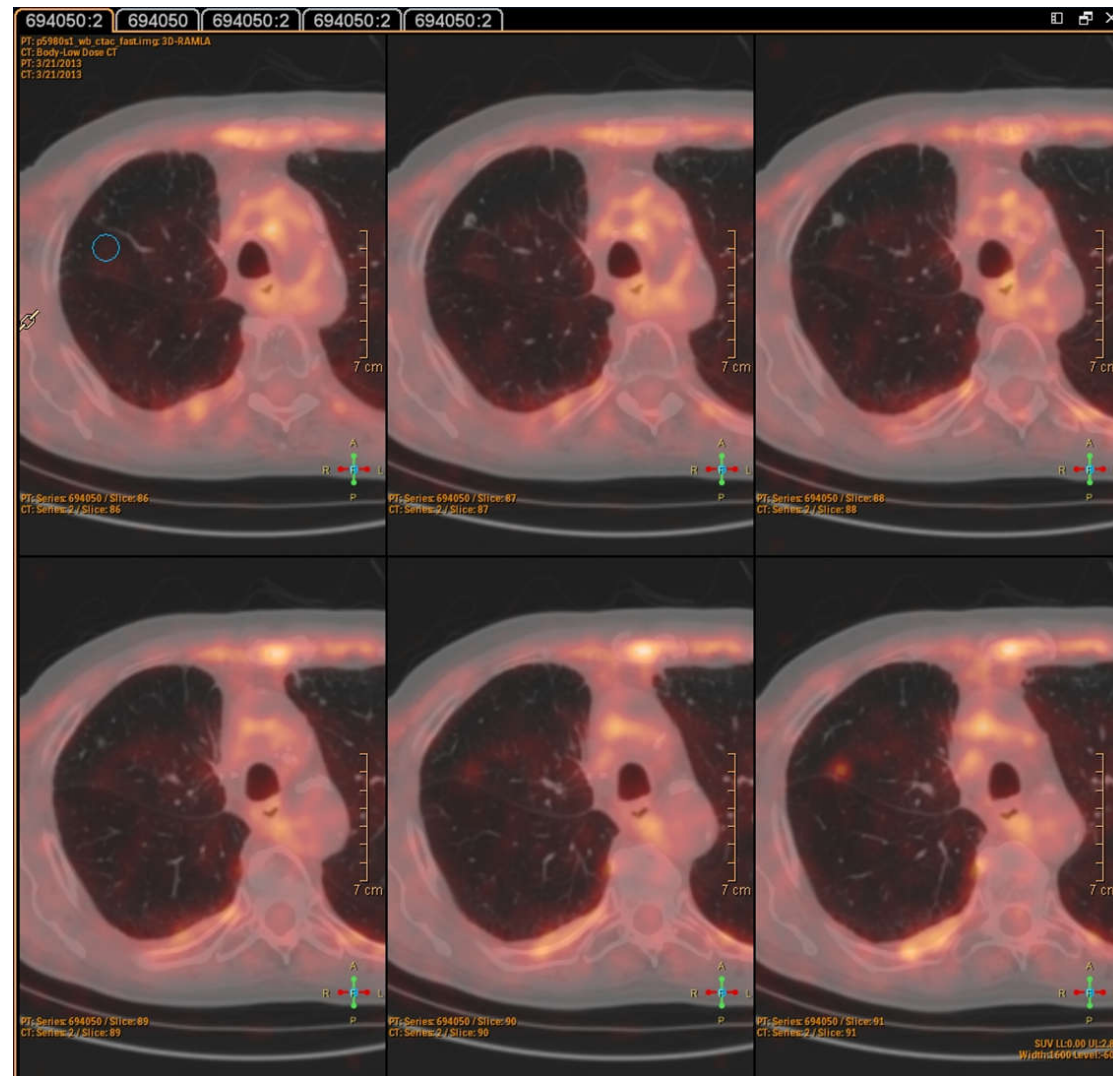
- ✓ Vantaggio dosimetrico per pazienti e operatori
- ✓ Minore utilizzo di tracciante risparmio economico



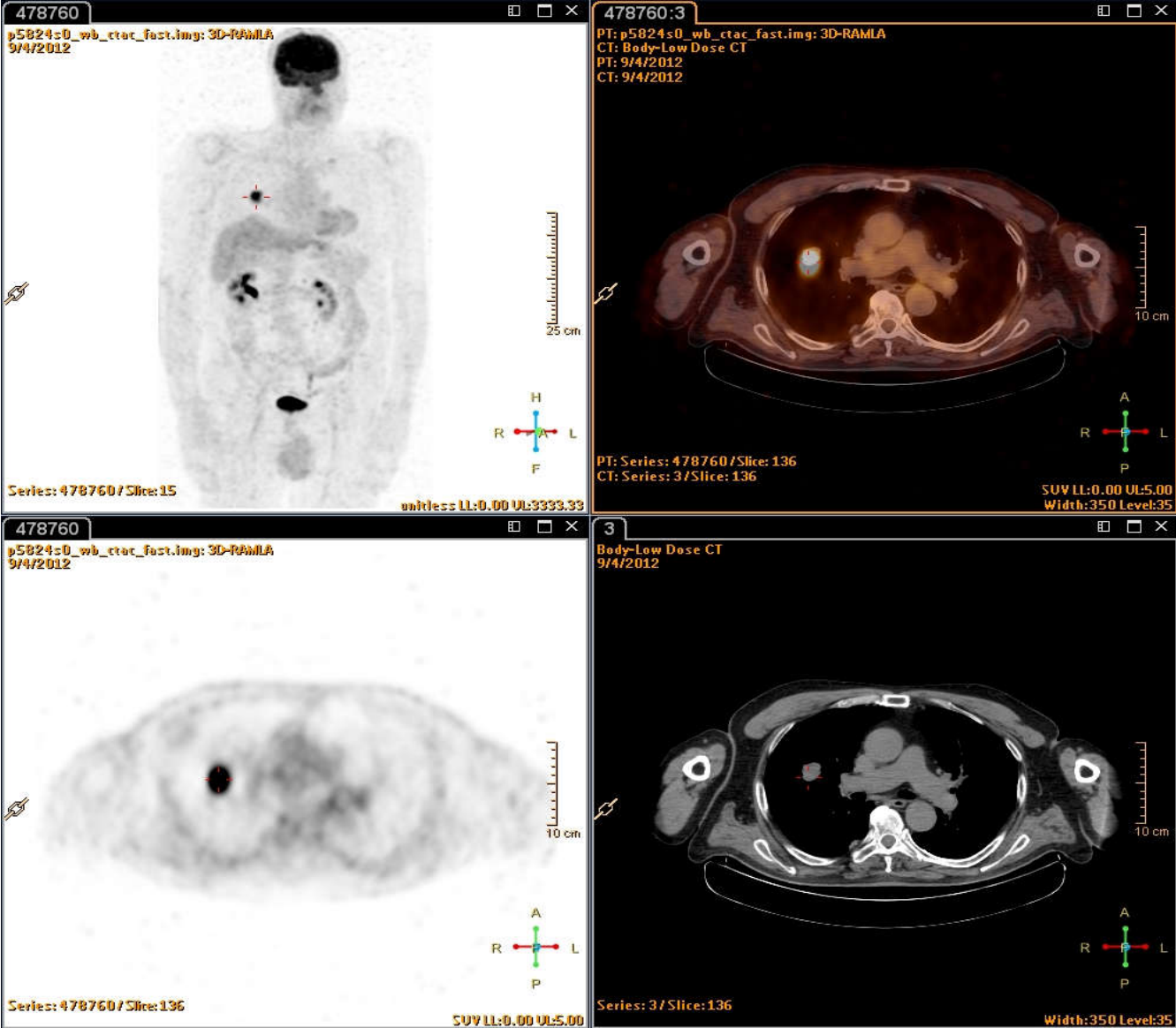
Ridurre del 30-35% l'attività da somministrare senza rinunciare alla qualità dell'immagine e con tempi di acquisizione contenuti.

Disallineamento fra PET e CT

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da **localizzazione** di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica



Nodulo polmonare : movimento atti respiratori



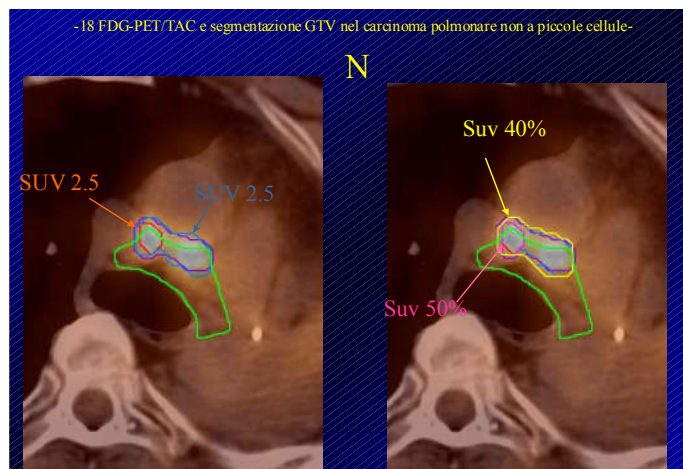
PET/CT

1. Migliorare il **potere di risoluzione**.
2. **Riduzione** dose erogata al pz con la CT.
3. **Diminuire l'attività** di radiofarmaco da somministrare.
4. **Diminuire gli artefatti** da **localizzazione** di una lesione.
5. **Algoritmi** per il calcolo dell'attività metabolica «**suiv**»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

Radioterapia e volume metabolico del tumore

PET/CT

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da **localizzazione** di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica



SUV in PET/TC

(indice di accumulo regionale del radiotracciante)

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

$$SUV = \frac{\frac{A_c}{tess.}}{\frac{A_0}{M}} = \frac{\frac{(Bq)}{g.tess.}}{\frac{(Bq)}{g.tess.}}$$

SUV = Standardized Uptake Value
(numero puro)

$A_{c,tissue}$ = valore di conteggio nel pixel

A_0 = attività iniettata

M = Massa del paziente

L'impiego del SUV permette di:

- Paragonare differenti captazioni tra diverse regioni del corpo
- Paragonare esami PET successivi dello stesso paziente
- Dare un giudizio di aggressività di una lesione
- Importante per valutare la efficacia terapeutica...

Errori associati al SUV

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

Fattori Tecnici

- Residuo in siringa (5%)
- Sincronizzazione Orologi (10%)
- Tempo di iniezione e calibrazione
- Qualità e modalità della somministrazione

Fattori Fisici

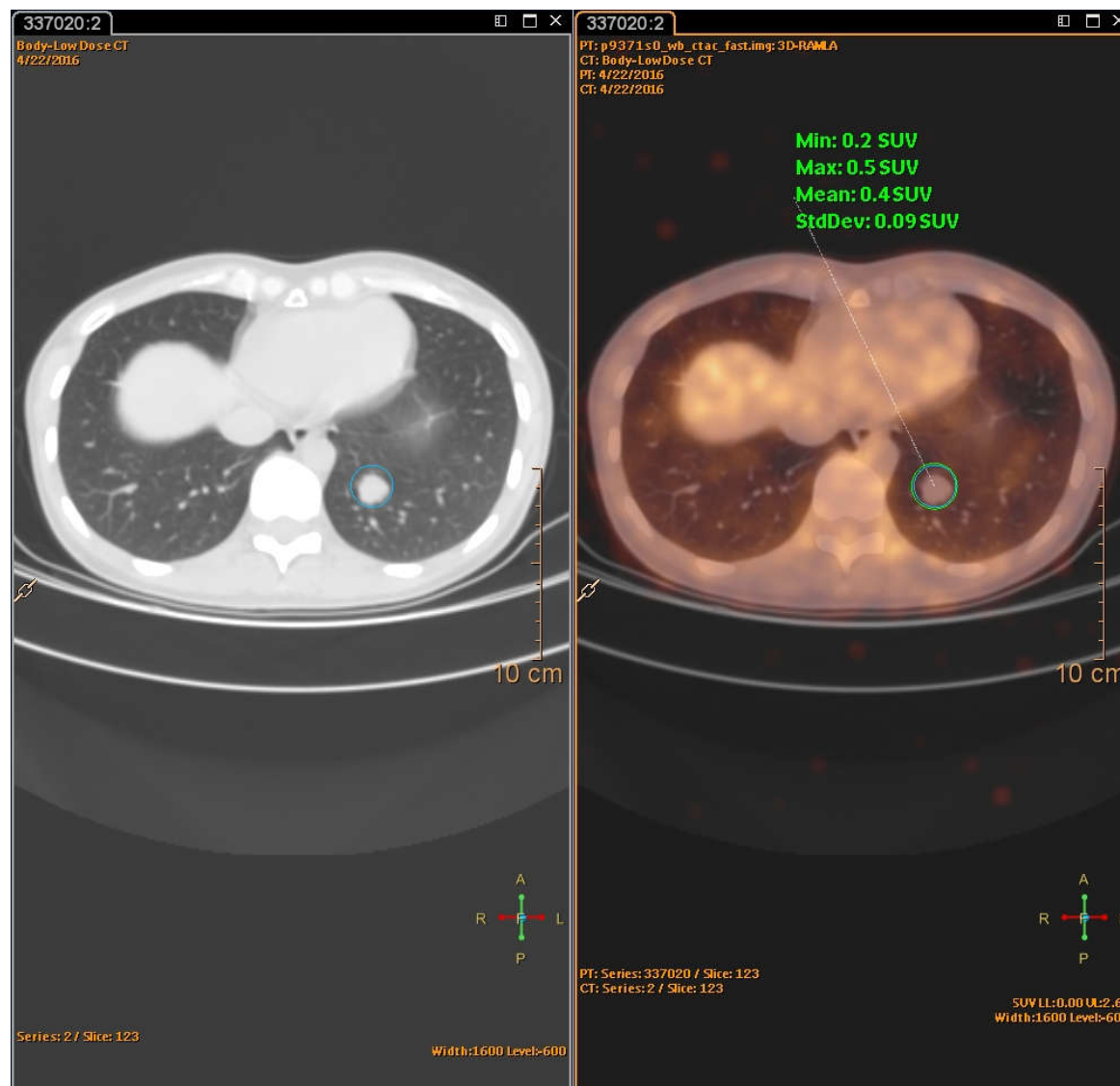
- Parametri di acquisizione (15%)
- Parametri di ricostruzione immagini

Fattori biologici

- Tempo di uptake (15%)
- Glicemia (15%)

**Questi elementi possono
determinare variazione
Del SUV di oltre il 20-25%**

lesione non captante



1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

CRITERI RECIST

(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «SUV»
6. Valutare la **risposta alle terapie** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

- Response
- Evaluation
- Criteria
- In
- Solid
- Tumor

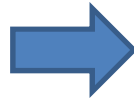
gruppo di regole atte ad identificare il comportamento di una neoplasia al trattamento basata essenzialmente su criteri di misurazione dei tumori

L'efficacia di un trattamento non può essere valutata solo con Le dimensioni della malattia

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

I criteri dimensionali di una risposta non tengono conto delle variazioni funzionali di una massa tumorale:

- Vascolarizzazione
- Densità
- Necrosi tumorale ...



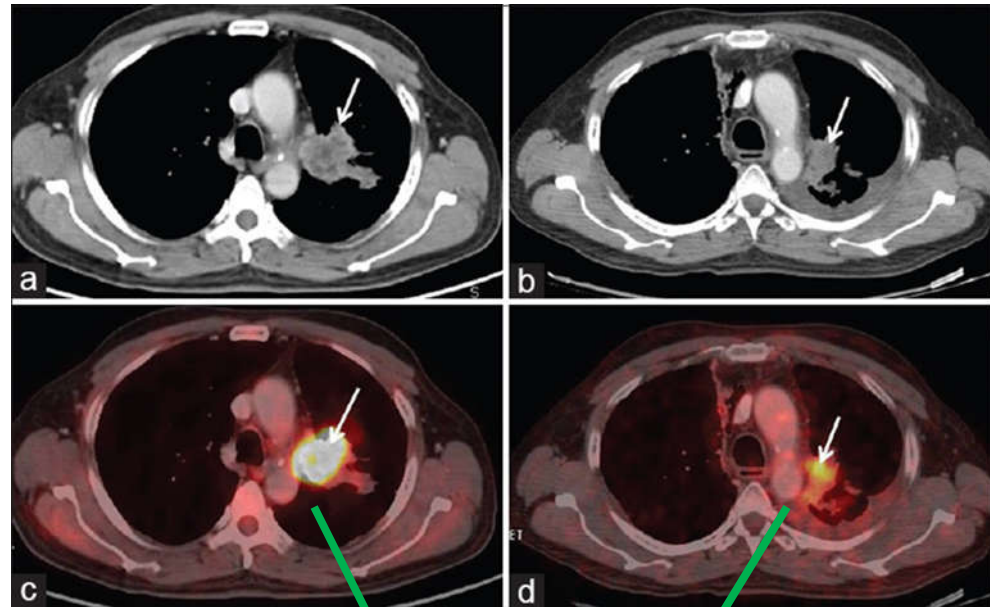
Necessità di avere criteri:

- riproducibili,
- di rapida elaborazione
- Che considerino **morfologia** e **funzionalità** del tessuto neoplastico
- valutazione il più possibile standardizzata della risposta terapeutica

Risposta alla terapia: critei PERCIST

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapie** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

- **P**ositron
- **E**mission
- **R**esponse
- **C**riteria In
- **S**olid
- **T**umors



SUV pre-trattamento
vs
SUV post-trattamento

[¹⁸F]FDG-PET nei tumori polmonari risposta al trattamento

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapie** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

PET/CT:evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer:
PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation
criteria in solid tumors (RECIST)

- PERCIST is more sensitive in detecting the patients with complete response and progression

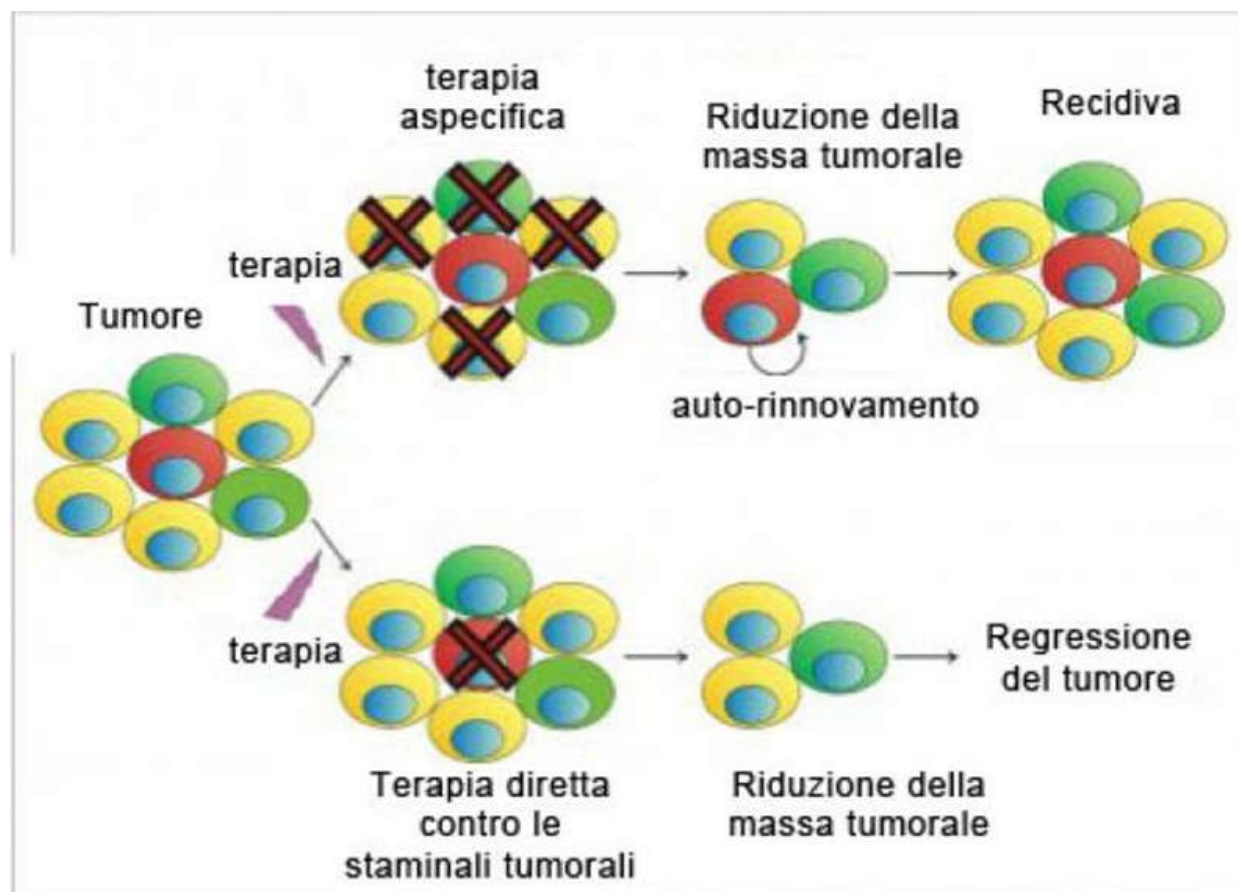
1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suva»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica.

Tipi di terapia farmacologica in oncologia

- Chemioterapia - **distruzione** delle cellule tumorali
- Target Therapies- trattamento **mirato selettivo**
- Immunoterapia- stimola, **istruisce il sistema immunitario** inducendolo ad attaccare il tumore

Destino delle cellule tumorali dopo terapia

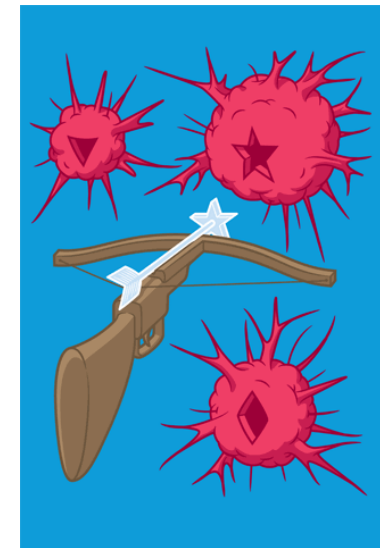
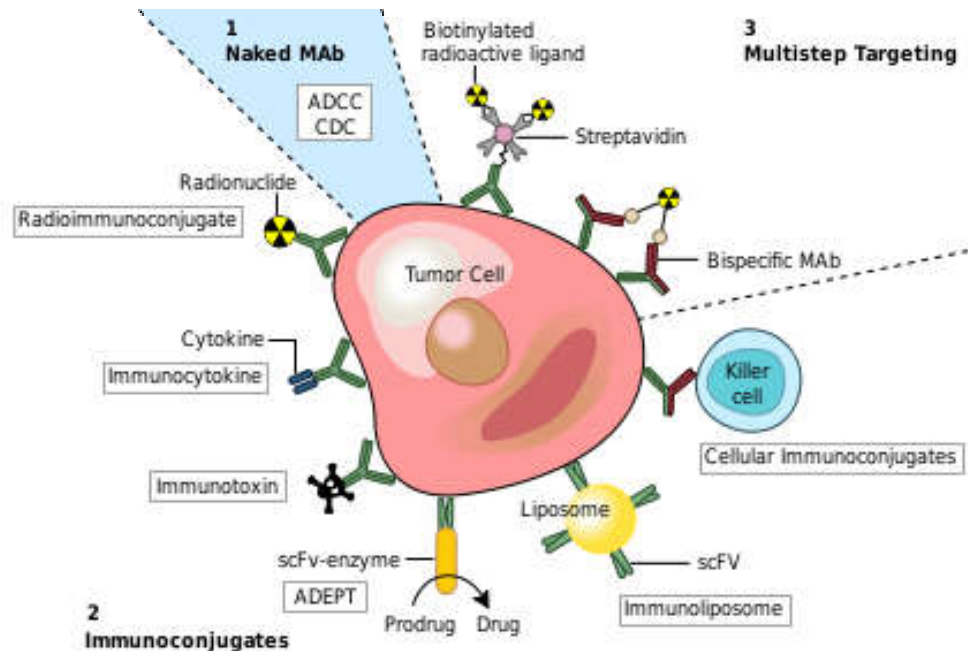
1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica



Target Therapies

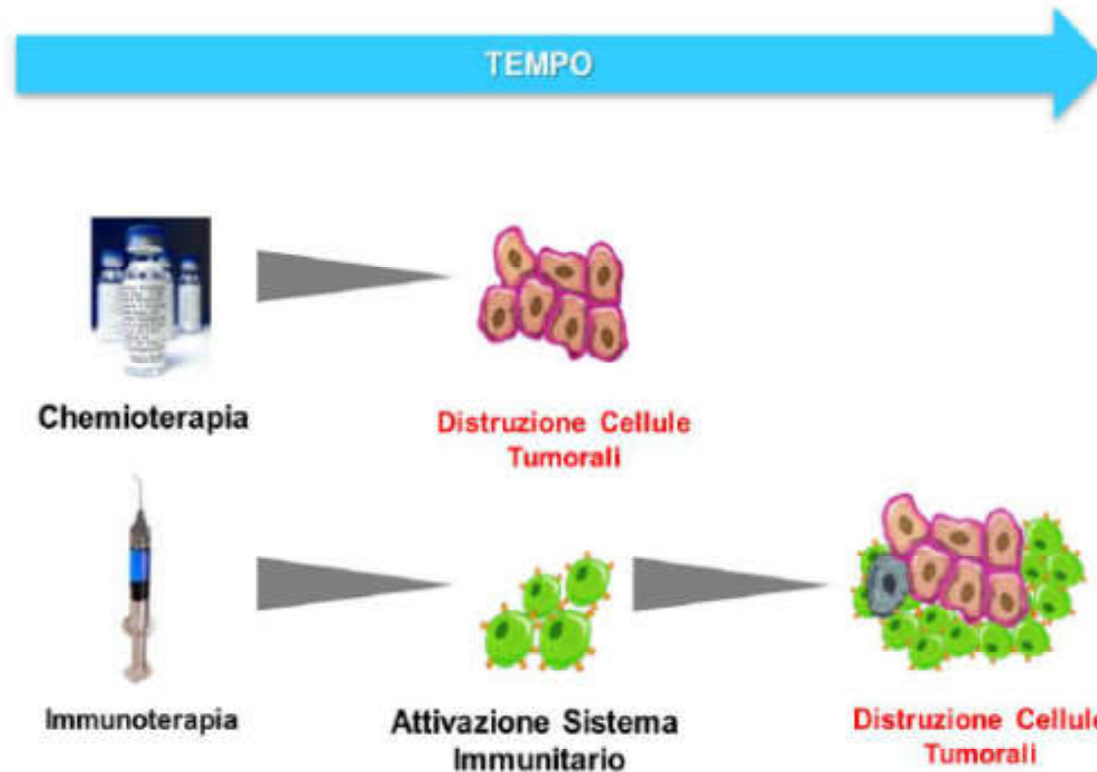
1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «su»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

terapia mirata, I farmaci di questo tipo sono selettivi (per questo si parla di terapia personalizzata)



1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapie** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

Valutazione della Risposta in Immunoterapia



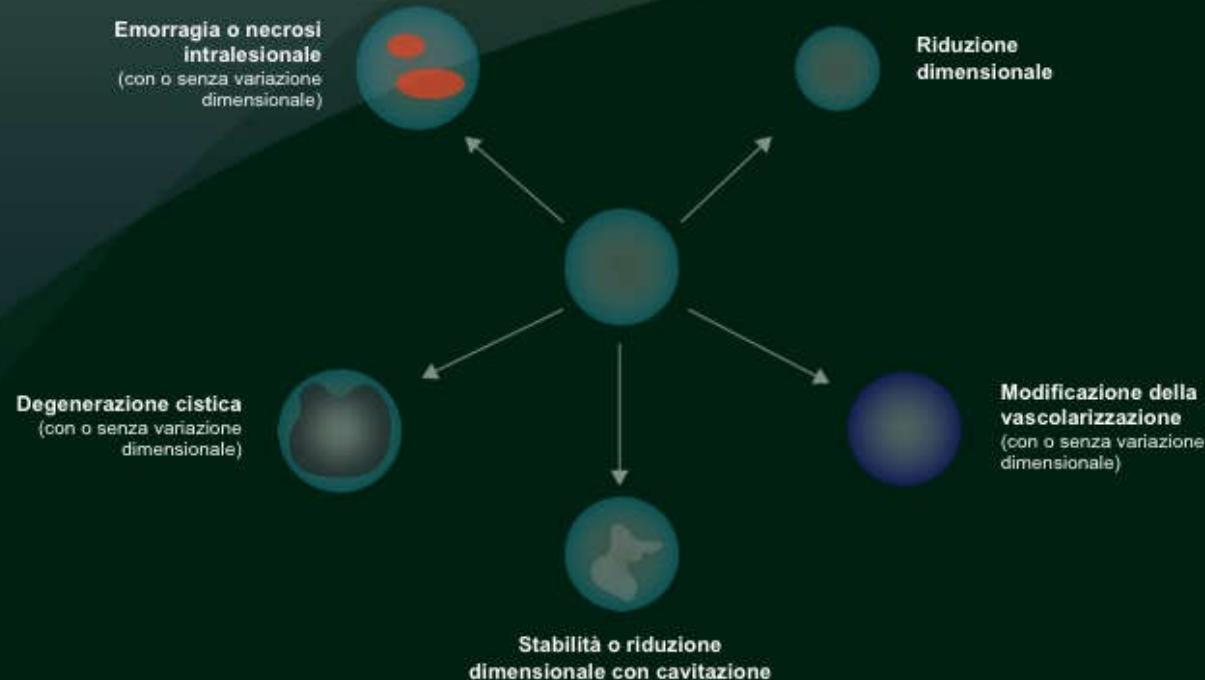
1. Migliorare il **potere di risoluzione**.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l' **attività** di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da **localizzazione** di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica



Key slides

Il carcinoma del colon-retto metastatico: Valutazione della risposta della terapia

Risposta al trattamento con terapie target



Mentre l'azione dei farmaci citostatici si associa spesso a una riduzione volumetrica del tumore, questo tipo di valutazione non è adeguatamente proponibile quando si utilizzano terapie target, in cui le variazioni dimensionali possono essere limitate o assai tardive e la risposta al trattamento può manifestarsi con differenti *patterns* rispetto alla chemioterapia tradizionale

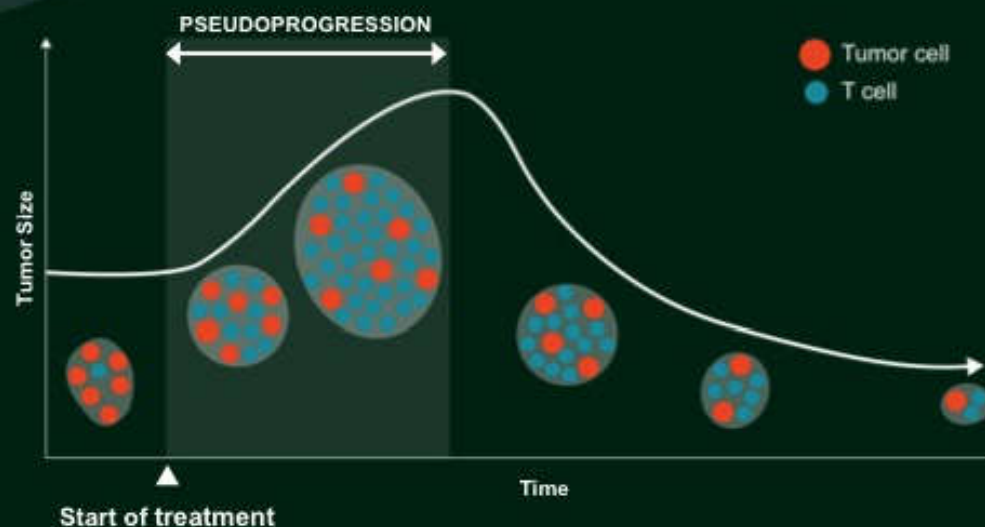


1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

L'immunoterapia (2)

Nella valutazione della risposta alla immunoterapia il radiologo deve considerare:

- l'azione lenta e prolungata nel tempo della terapia;
- il possibile iniziale ingrandimento della lesione (pseudoprogressione) a cui successivamente può far seguito il decremento dimensionale;
- la comparsa di nuove lesioni che non è sinonimo di progressione di malattia in quanto queste possono essere già presenti e si possono palesare durante la terapia solo per l'infiltrato linfocitario che le rende visibili. Le nuove lesioni vanno misurate



Nel referto quindi si dovranno riportare le misurazioni secondo i criteri RECIST 1.1 e di fronte a una possibile pseudoprogressione si deve consigliare una valutazione a distanza di almeno 4 settimane con una nuova indagine, usualmente la TC

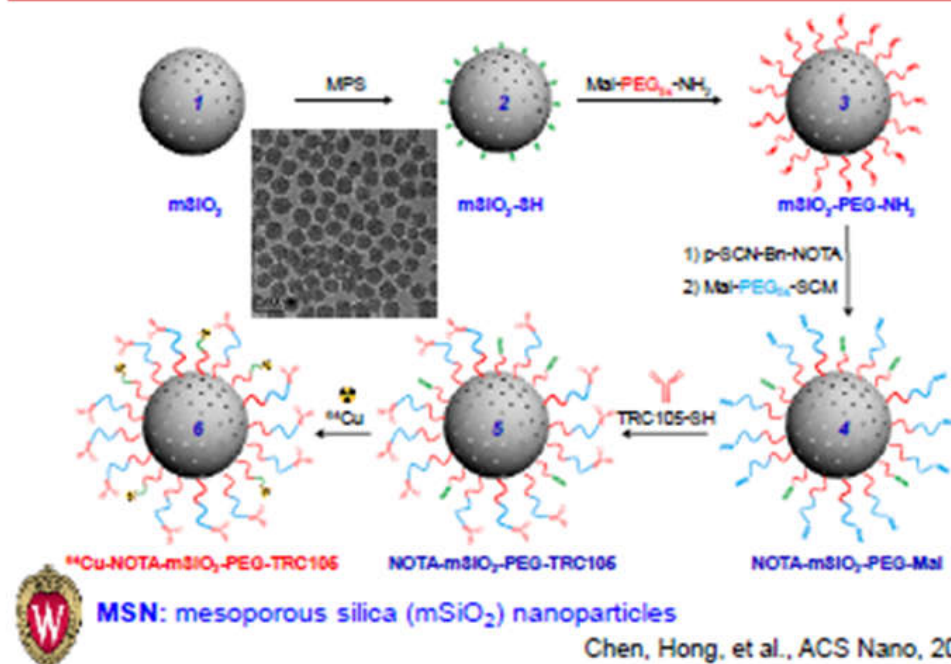
Theranostics

PET/CT

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallo e altri e Teranostica



Functionalization of MSN for Theranostics



Teranostica: Integrazione di aspetti diagnostici e terapeutici

Utilizza sostanze per il “**targeting**” **molecolare** (concentrazione in un bersaglio di molecole quali peptidi) marcati con radionuclidi diagnostici, gamma o positron emettitori oppure terapeutici (ad esempio emettitori beta) per la diagnosi e la terapia di una specifica patologia.

All'imaging molecolare può seguire un trattamento

esempio : composti marcati con (^{68}Ga) per la diagnosi, seguito da marcatura con (^{177}Lu), del medesimo composto ai fini di una **terapia personalizzata** (terapia recettoriale con peptidi radiomarcati).

^{68}Ga -PSMA PET

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

EURURO-6879; No. of Pages 12

ARTICLE IN PRESS

EUROPEAN UROLOGY XXX (2016) XXX–XXX

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: www.europeanurology.com

European Association of Urology



Platinum Priority – Review – Prostate Cancer

Editorial by XXX on pp. x–y of this issue

Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive ^{68}Ga -Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Marlon Perera^a, Nathan Papa^a, Daniel Christidis^a, David Wetherell^a, Michael S Hofman^b, Declan G Murphy^{c,e}, Damien Bolton^{a,d}, Nathan Lawrentschuk^{a,c,d,*}

^aDepartment of Surgery, Austin Health, The University of Melbourne, Victoria, Australia; ^bCentre for Molecular Imaging, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia; ^cDivision of Cancer Surgery, Peter MacCallum Cancer Centre, The University of Melbourne, Victoria, Australia; ^dOlivia Newton-John Cancer and Wellness Centre, Austin Health, Heidelberg, Victoria, Australia; ^eAustralian Prostate Cancer Research Centre, Richmond, Australia

Theranostics 2012, 2(5)

437



Theranostics

2012; 2(5):437–447. doi: 10.7150/thno.3645

Review

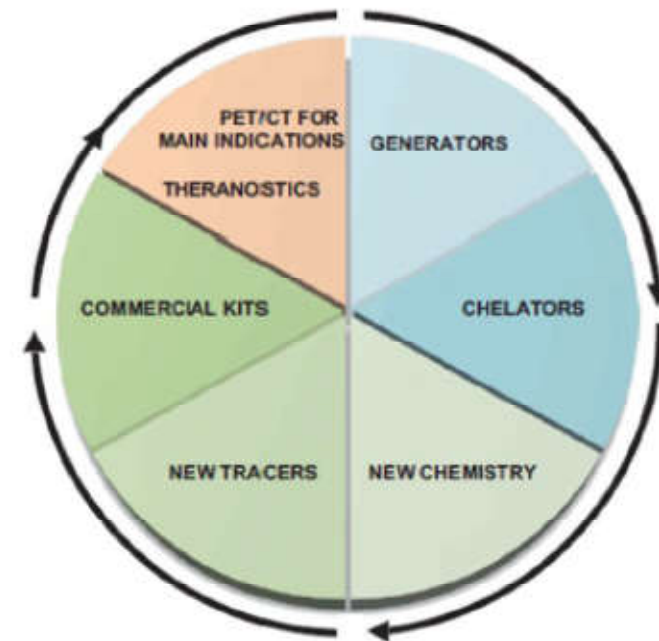
THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy – The Bad Berka Experience

Richard P. Baum[✉], Harshad R. Kulkarni

Department of Nuclear Medicine/ Center for PET/CT, Zentralklinik Bad Berka, ENETS Center of Excellence, Zentralklinik Bad Berka, 99437 Bad Berka, Germany.

Gallium-68 radiofarmaci: prospettive

- ^{68}Ga antagonists for SSTR
- ^{68}Ga PSMA directed radiotracers
- ^{68}Ga Bombesin Derivatives
- ^{68}Ga CXR4 directed radiotracers
- ^{68}Ga -exendin-4
- ^{68}Ga bisphosphonates
- ^{68}Ga Antibodies Fragments
- ^{68}Ga Haptens in pretargeted immuno PET
- ^{68}Ga perfusion molecules
- ^{68}Ga nanoparticles



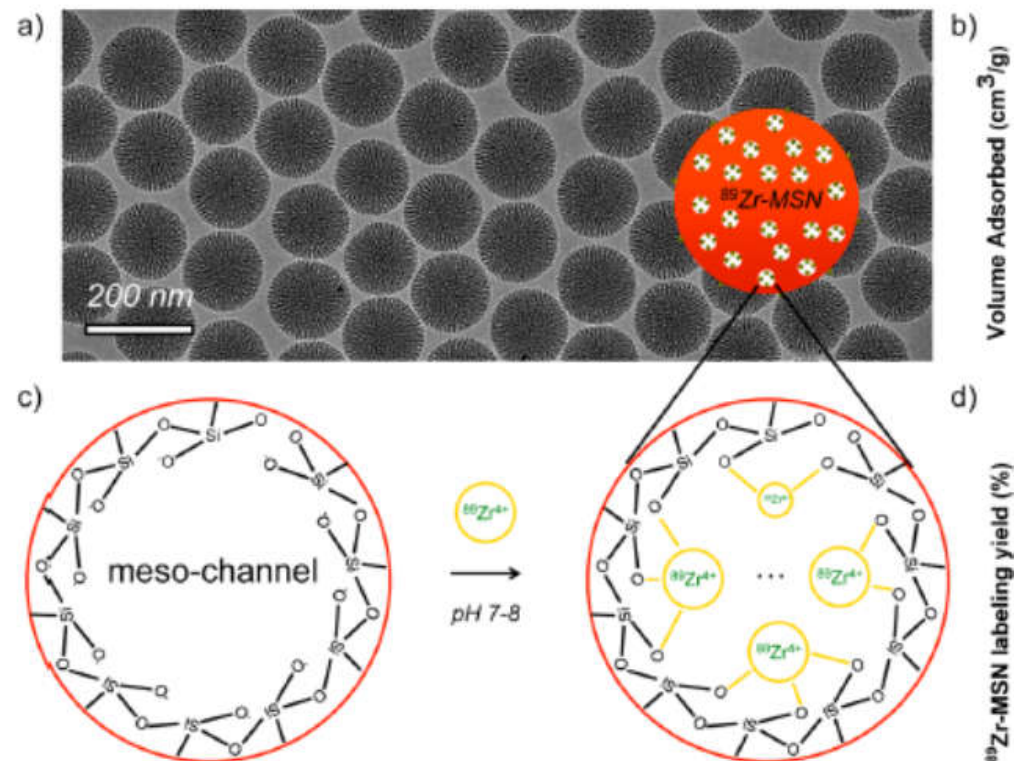
Rosch F, Appl Radiation and Radioisotopes (2010)

In Vivo Integrity and Biological Fate of Chelator-Free Zirconium-89-Labeled Mesoporous Silica Nanoparticles

Feng Chen,^{†,‡} Shreya Goel,^{†,‡} Hector F. Valdovinos,[§] Haiming Luo,[†] Reinier Hernandez,[§] Todd E. Barnhart,[§] and Weibo Cai^{*,†,‡,§,||}

[†]Department of Radiology, [‡]Materials Science Program, and [§]Department of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 53705, United States and

^{||}University of Wisconsin Carbone Cancer Center, Madison, Wisconsin 53705, United States. [†]F.C. and S.G. contributed equally to this work



PET/CT

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suvi»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallo e altri e Teranostica

^{64}Cu

PET/CT

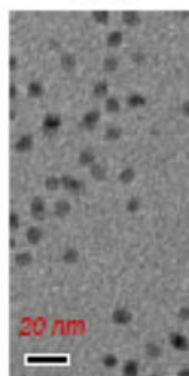
1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallo e altri e Teranostica

Cation Exchange: ^{64}Cu QD580

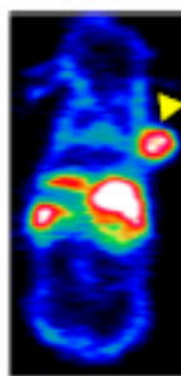


- ^{64}Cu replace Zn and Cd
- High stability in vivo
- Self-illuminating property
- PET/optical dual-modality

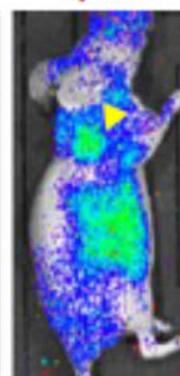
TEM



PET



Optical



Sun et al., J Am Chem Soc, 2014.

Cosa chiede la medicina nucleare a chi si occupa di innovazione tecnologica?

- Dispositivi, attrezzature e ambienti idonei per preparazione/manipolazione dei radiofarmaci
- Medicina Nucleare Tradizionale (SPET/CT) e altro
- Novità in PET/CT
- **Sistemi di refertazione e trasmissione immagini (RIS PACS)**

Sistemi RIS/PACS

Possibilità di trasmissione delle immagini ad altri centri.

La partecipazione ai «GOM» sarebbe molto più attiva se riuscissimo a consultare adeguatamente le immagini.

Possibilità di trasmissione dei dati almeno regionale.

Conclusioni1

In campo medico ci sono oggi numerosi trattamenti efficaci ma costosi

E' necessario utilizzare al meglio le varie strategie terapeutiche

Il clinico ha bisogno di risposte sempre più precise e oggettive per valutare l'efficacia dei farmaci

Conclusioni2

Per raggiungere certi obiettivi è necessario un lavoro multidisciplinare di collaborazione fra:

più figure professionali

Evitare gli sprechi

Investire nella ricerca

Impatto degli sprechi sul SSN	
Categoria sprechi	%
1. Sovra-utilizzo	30
2. Frodi e abusi	20
3. Acquisti a costi eccessivi	16
4. Sotto-utilizzo	12
5. Complessità amministrative	12
6. Inadeguato coordinamento assistenza	10
Oltre 25 Mld di € nel 2014 pari al 23%	
Don Berwick 2014	

Grazie

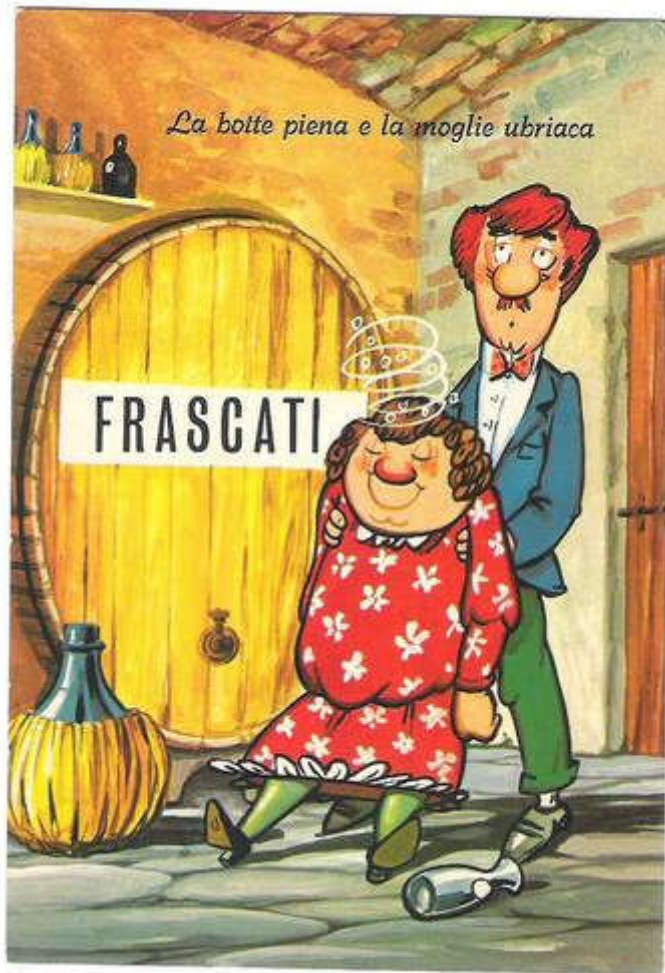


Impatto degli sprechi sul SSN

Categoria sprechi	%
1. Sovra-utilizzo	30
2. Frodi e abusi	20
3. Acquisti a costi eccessivi	16
4. Sotto-utilizzo	12
5. Complessità amministrative	12
6. Inadeguato coordinamento assistenza	10

Oltre 25 Mld di € nel 2014 pari al 23%

Don Berwick 2014



NON PUOI AVERE LA BOTTE PIENA E LA MOGLIE UBRIACA

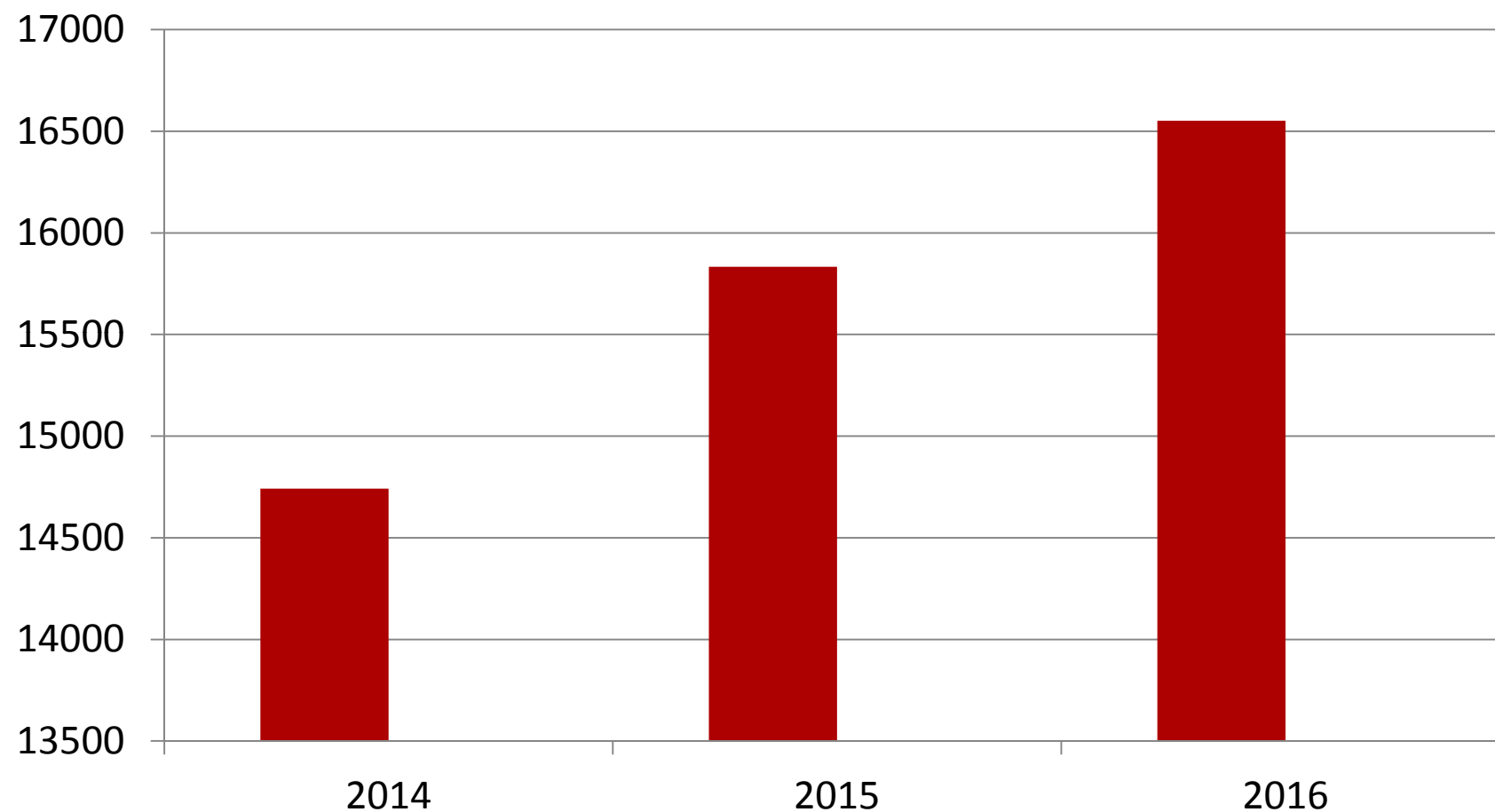
YOU CAN'T HAVE THE WINE CASK FULL AND THE WIFE DRUNK



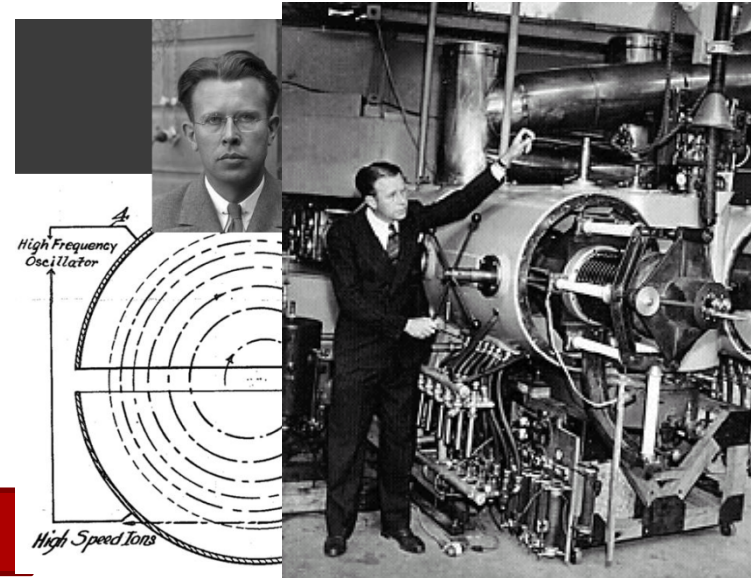
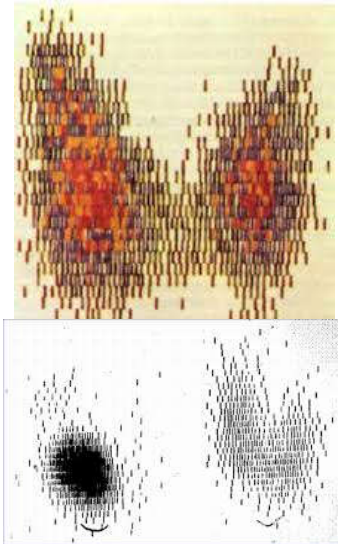
learnita.net

- Grazie per l'attenzione

Esami PET Toscana 2014-2016



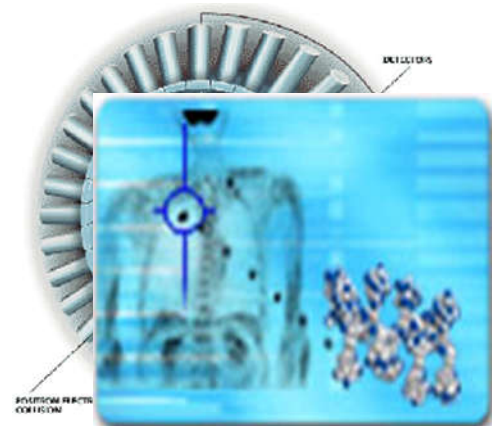
Medicina Nucleare: evoluzione nel tempo



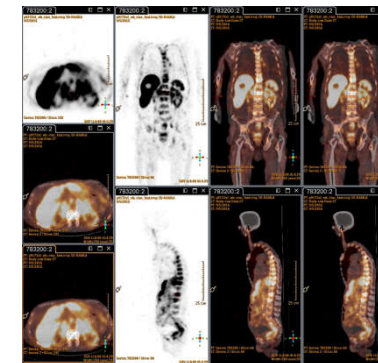
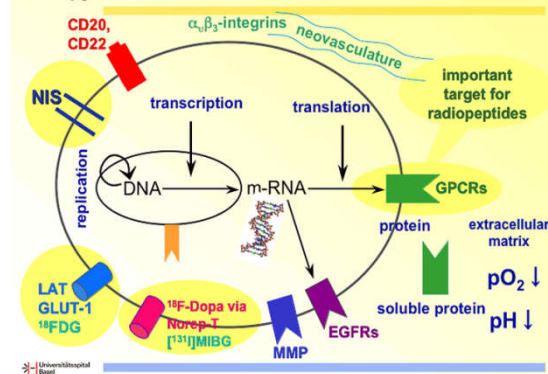
camera di Anger inventore e costruttore del primo prototipo nel 1953



Anni 60-70
Scanner retto-lineare



Potential Targets for Molecular Imaging and Targeted Therapy in Cancer

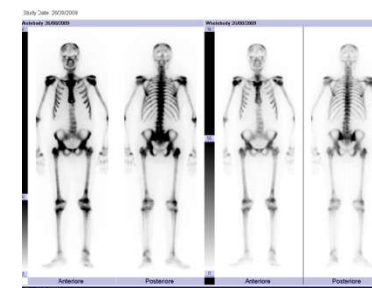
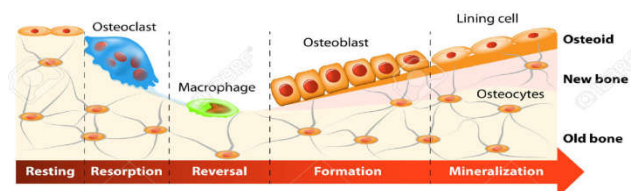


Imaging biomolecolare metabolico (PET)

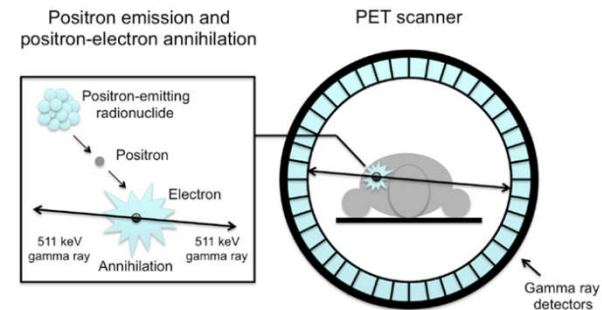
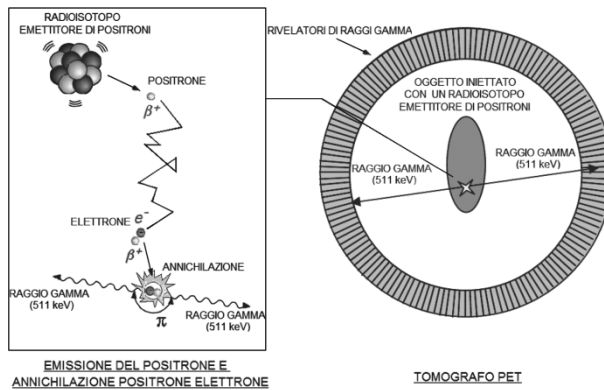
Imaging Funzionale

Imaging biomolecolare Scintigrafico

The bone remodelling process



PET fine anni 80-inizio 90

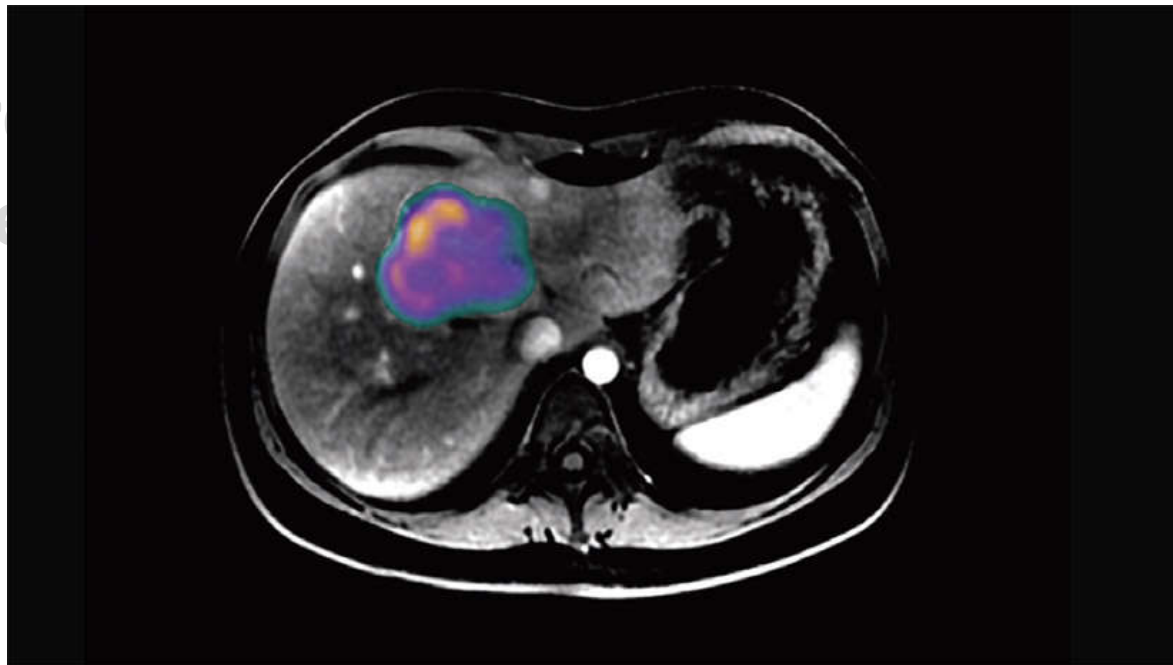


Cosa chiede la medicina nucleare a chi si occupa di innovazione tecnologica?

- Dispositivi attr
la preparazione



- PE'



- **PET/CT Medicina Nucleare Tradizionale**

Misura dell'appropriatezza

- La misura della appropriatezza delle prestazioni sanitarie è paragonabile a una **scala di grigi** sulla quale non è facile tracciare confini netti.
- In sanità il miglioramento, inteso come capacità di accrescere la soddisfazione delle parti interessate, non necessariamente è funzione diretta delle risorse investite, dell'entità dell'offerta o del contenuto tecnologico.
- Competenza e abilità del singolo professionista, pure essendo importanti, non riescono quasi mai a determinare isolatamente la reale qualità delle prestazioni.

Considerazioni sulla appropriatezza

Una prestazione può essere definita appropriata secondo due prospettive complementari:

- **professionale**, se è di efficacia provata, se viene prescritta per le indicazioni riconosciute e ha effetti sfavorevoli accettabili rispetto ai benefici.
- **organizzativa**, se viene erogato in condizioni tali da "consumare" una giusta quantità di risorse.

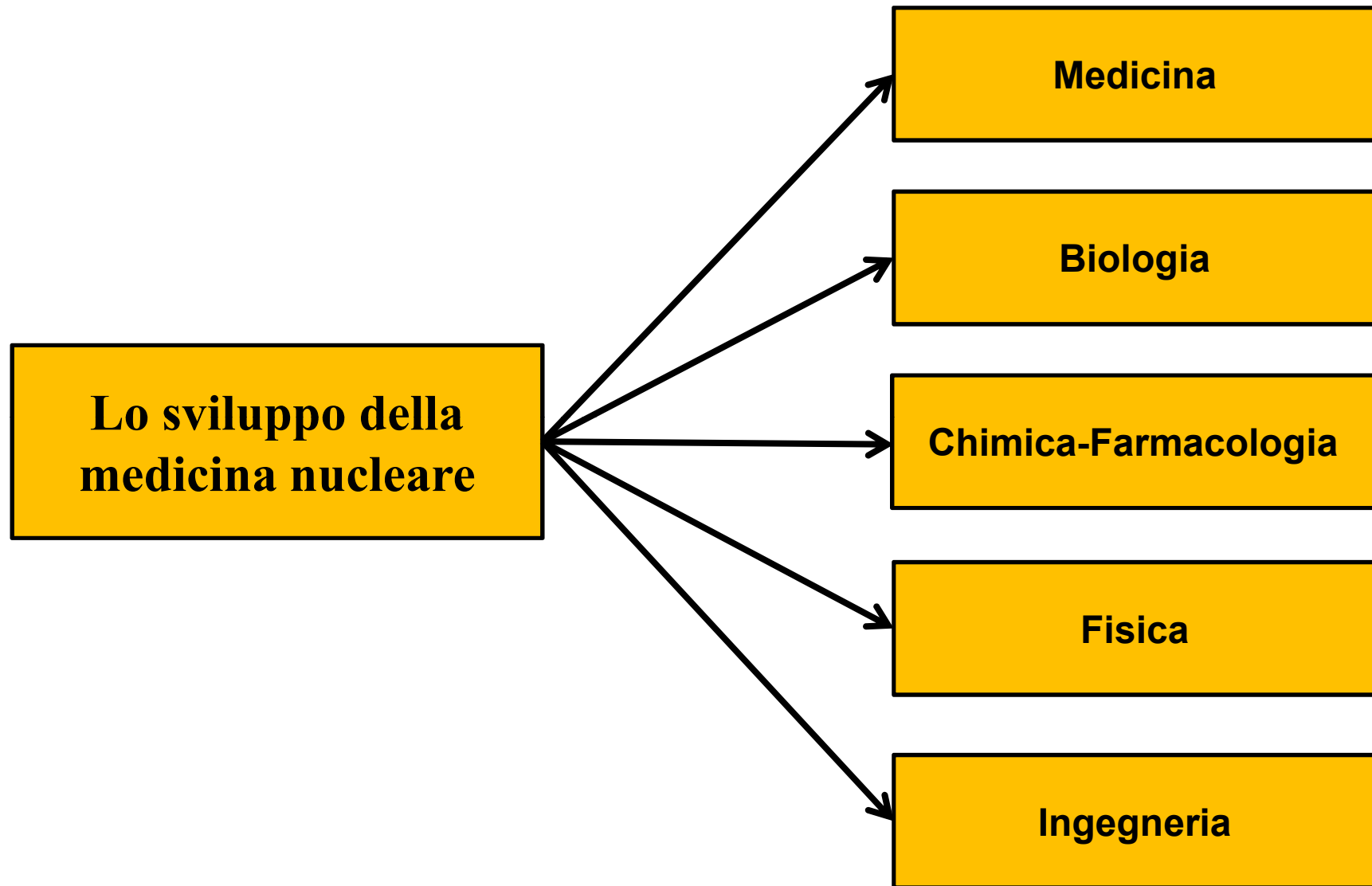
Ottimizzazione

viene perseguita mediante:

- Continuo miglioramento qualitativo dei protocolli utilizzati (ispirati a linee guida emanate da organismi scientifici nazionali ed internazionali secondo i criteri della Evidence Based Medicine)
- Costante controllo di qualità di apparecchiature processi operativi e gestionali utilizzati
- formazione professionale del personale assicurando all'utente il rispetto delle prescrizioni di legge a garanzia della tutela della sua salute

PET/CT

1. Migliorare il **potere di risoluzione**.
2. **Riduzione dose erogata al pz con la CT.**
3. **Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.**
4. Diminuire gli artefatti da **localizzazione** di una lesione.
5. **Algoritmi** per il calcolo dell'attività metabolica «**suv**»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica



Locale Classificato:

Ambiente idoneo alla preparazione dei radiofarmaci:

- Quattro livelli di classificazione che tengono conto:
 - *numero massimo di contaminazione particellare*
 - *limiti massimi di contaminazione microbiologica*

- A) « Più stringente »
- B)
- C)
- D) « meno stringente »

Conclusioni RECIST

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

- I criteri RECIST si basano sulle dimensioni dei tumori.
- Le variazioni di dimensioni non sempre corrispondono alla reale risposta alla terapia.
- Necessità di criteri che considerino anche le caratteristiche fisiologiche e funzionali.
- Necessità di avere criteri, riproducibili, di rapida elaborazione che tengano in considerazione **morfologia** e **funzionalità** del tessuto neoplastico per una valutazione standardizzata della risposta alla terapia

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «SUV»
6. Valutare la **risposta alle terapie** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallo e altri e Teranostica

Valutazione della risposta dopo trattamento

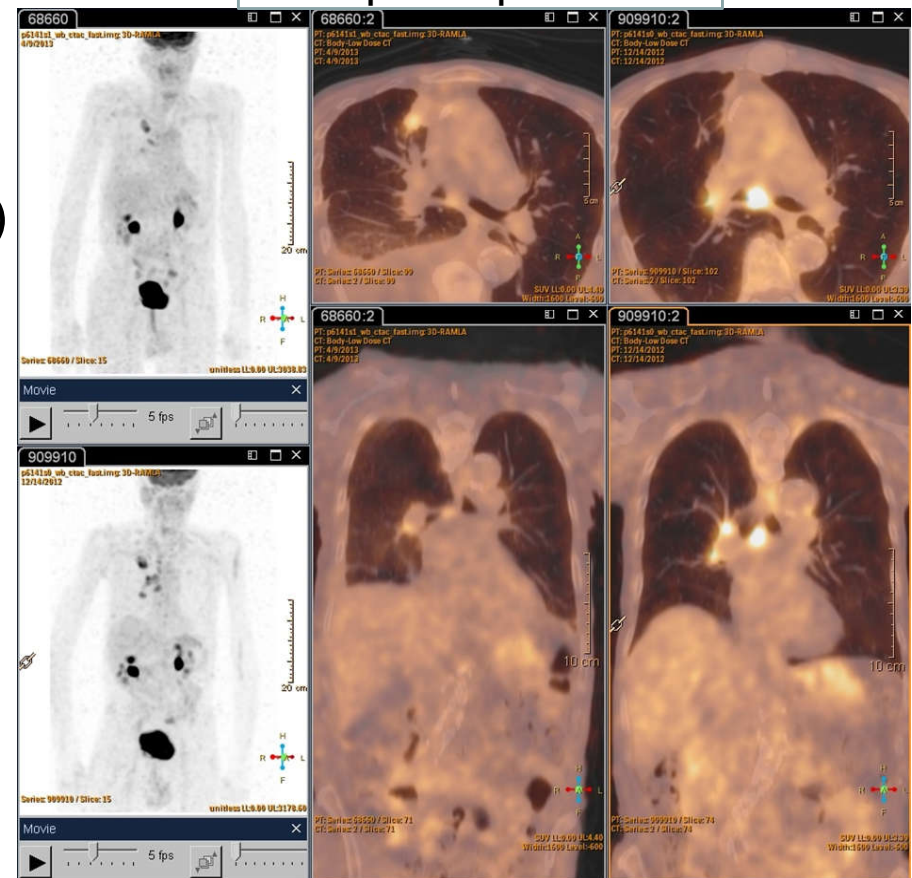
Impatto sul management:

modificato stadio a livello inferiore(29%)
 modificato stadio a livello superiore(33%)
 riclassificato in non operabile (23%)
 riclassificato in operabile il (14%)

156 pazienti
 standard riferimento TC

Changlai SP (Oncol Rep 2001)

Risposta parziale



Valutazione risposta terapeutica con nuovi farmaci oncologici

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapia** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica

- I criteri per la valutazione della risposta sono molto interessanti e non del tutto noti
- il tasso di risposte obiettive definita dai RECIST, o WHO è sottovalutato non è sempre corretto
- distinzione tra tumore flare e la progressione non del tutto nota
- Tempi per valutare la risposta al trattamento non sono standardizzati

Teranostica', nuova frontiera dell'oncologia

Nanoparticelle magnetiche rivestite da un polimero possono essere sfruttate sia per l'individuazione precoce di cellule tumorali sia per la loro distruzione

[medicinananotecnologie](#)

Nanoparticelle magnetiche capaci di effettuare contemporaneamente diagnosi e terapia, individuando le singole cellule tumorali: è la prospettiva 'teranostica' dischiusa da una ricerca congiunta delle Università di Milano, Pavia e Saragozza presentata a Roma nel corso della decima [Conferenza internazionale sui materiali nanostrutturati \(Nano 2010\)](#).

Teranostica

La teranostica è una strategia di gestione dei pazienti che comporta l'integrazione degli aspetti diagnostici e terapeutici. Nel contesto della medicina nucleare, il termine teranostica si riferisce all'uso di molecole per il "targeting" molecolare (cioè concentrazione selettiva in un tessuto bersaglio di molecole quali i peptidi ad esempio) marcati con radionuclidi diagnostici (ad esempio emettitori di positroni o raggi gamma) oppure terapeutici (ad esempio emettitori beta) per la diagnosi e la terapia di una specifica patologia.

All'imaging molecolare e alla diagnosi delle patologie è pertanto possibile far seguire in modo efficace un trattamento personalizzato che utilizzi i medesimi agenti utilizzati per il "targeting" molecolare. Un classico esempio di teranostica è costituito dall'impiego di composti marcati con gallio 68 (^{68}Ga) per la diagnosi, seguito da una terapia che utilizzi radionuclidi terapeutici come lutezio 177 (^{177}Lu) per la radiomarcatura del medesimo composto ai fini di una terapia personalizzata nota anche come terapia recettoriale con peptidi radiomarcati

Teranostica', nuova frontiera dell'oncologia

Nanoparticelle magnetiche rivestite da un polimero possono essere sfruttate sia per l'individuazione precoce di cellule tumorali sia per la loro distruzione

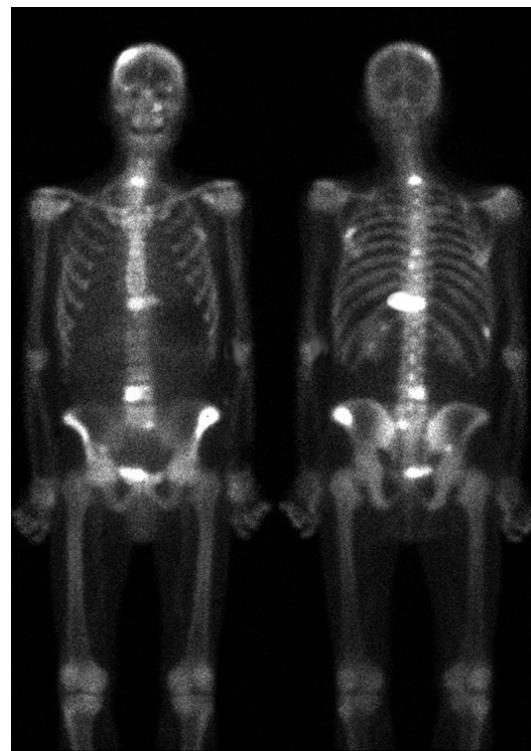
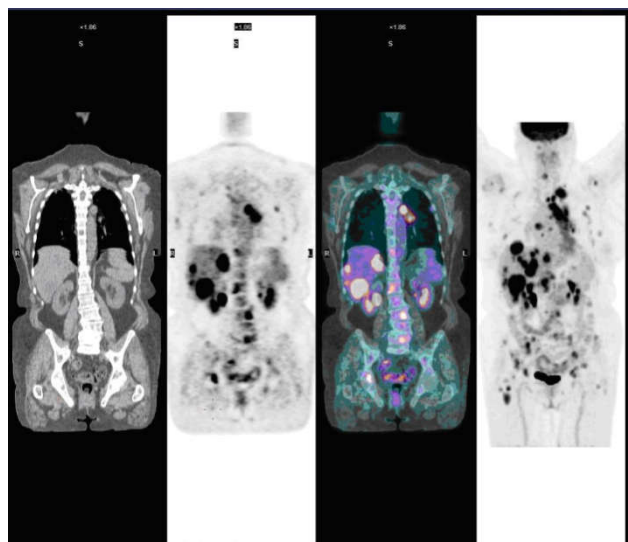
[medicinananotecnologie](#)

Nanoparticelle magnetiche capaci di effettuare contemporaneamente diagnosi e terapia, individuando le singole cellule tumorali: è la prospettiva 'teranostica' dischiusa da una ricerca congiunta delle Università di Milano, Pavia e Saragozza presentata a Roma nel corso della decima [Conferenza internazionale sui materiali nanostrutturati \(Nano 2010\)](#).

Fattori relativi ai bisogni sanitari dei pazienti che vanno considerati quando si allocano risorse

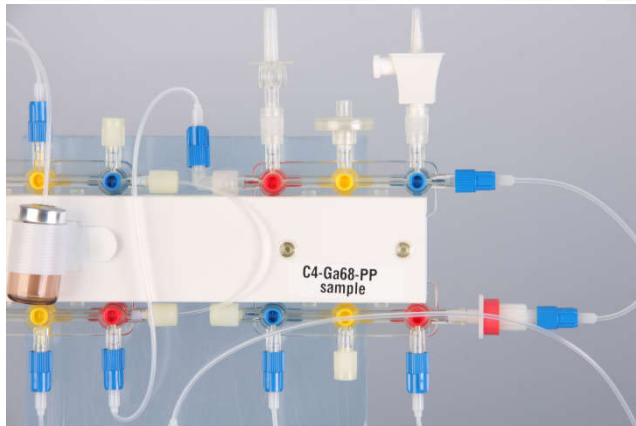
- ✓ **Quantum di beneficio atteso dai pazienti**
- ✓ **Durata del beneficio**
- ✓ **Impatto del trattamento nel migliorare la qualità della vita**
- ✓ **Livello di urgenza del trattamento**
- ✓ **Risorse complessive richieste per un trattamento efficace**

La teranostica è una strategia di gestione dei pazienti che comporta l'integrazione degli aspetti diagnostici e terapeutici. Nel contesto della medicina nucleare, il termine teranostica si riferisce all'uso di molecole per il "targeting" molecolare (cioè concentrazione selettiva in un tessuto bersaglio di molecole quali i peptidi ad esempio) marcati con radionuclidi diagnostici (ad esempio emettitori di positroni o raggi gamma) oppure terapeutici (ad esempio emettitori beta) per la diagnosi e la terapia di una specifica patologia. All'imaging molecolare e alla diagnosi delle patologie è pertanto possibile far seguire in modo efficace un trattamento personalizzato che utilizzi i medesimi agenti utilizzati per il "targeting" molecolare. Un classico esempio di teranostica è costituito dall'impiego di composti marcati con gallio 68 (^{68}Ga) per la diagnosi, seguito da una terapia che utilizzi radionuclidi terapeutici come lutezio 177 (^{177}Lu) per la radiomarcatura del medesimo composto ai fini di una terapia personalizzata nota anche come terapia recettoriale con peptidi radiomarcati.



Generatori Germanio Gallio

Moduli di sintesi



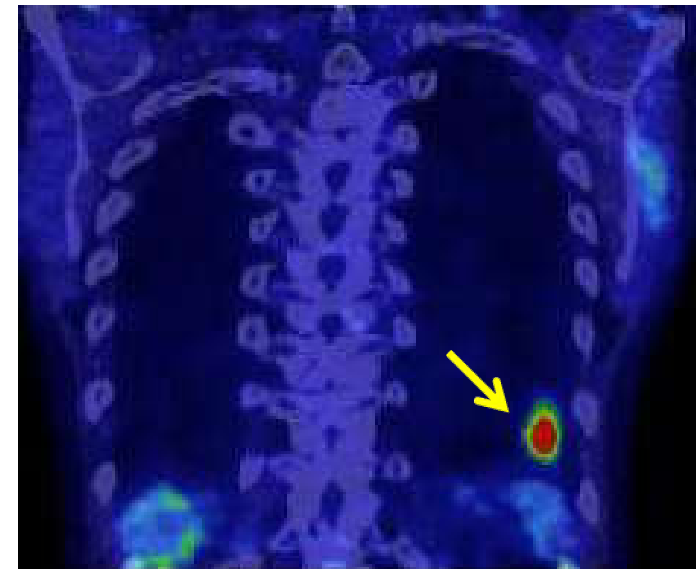
Imaging medico nucleare tradizionale

principali campi di applicazione

- Cardiologia nucleare
- Oncologia
- Neurologia
- Nefrologia
- Endocrinologia
- Varie...

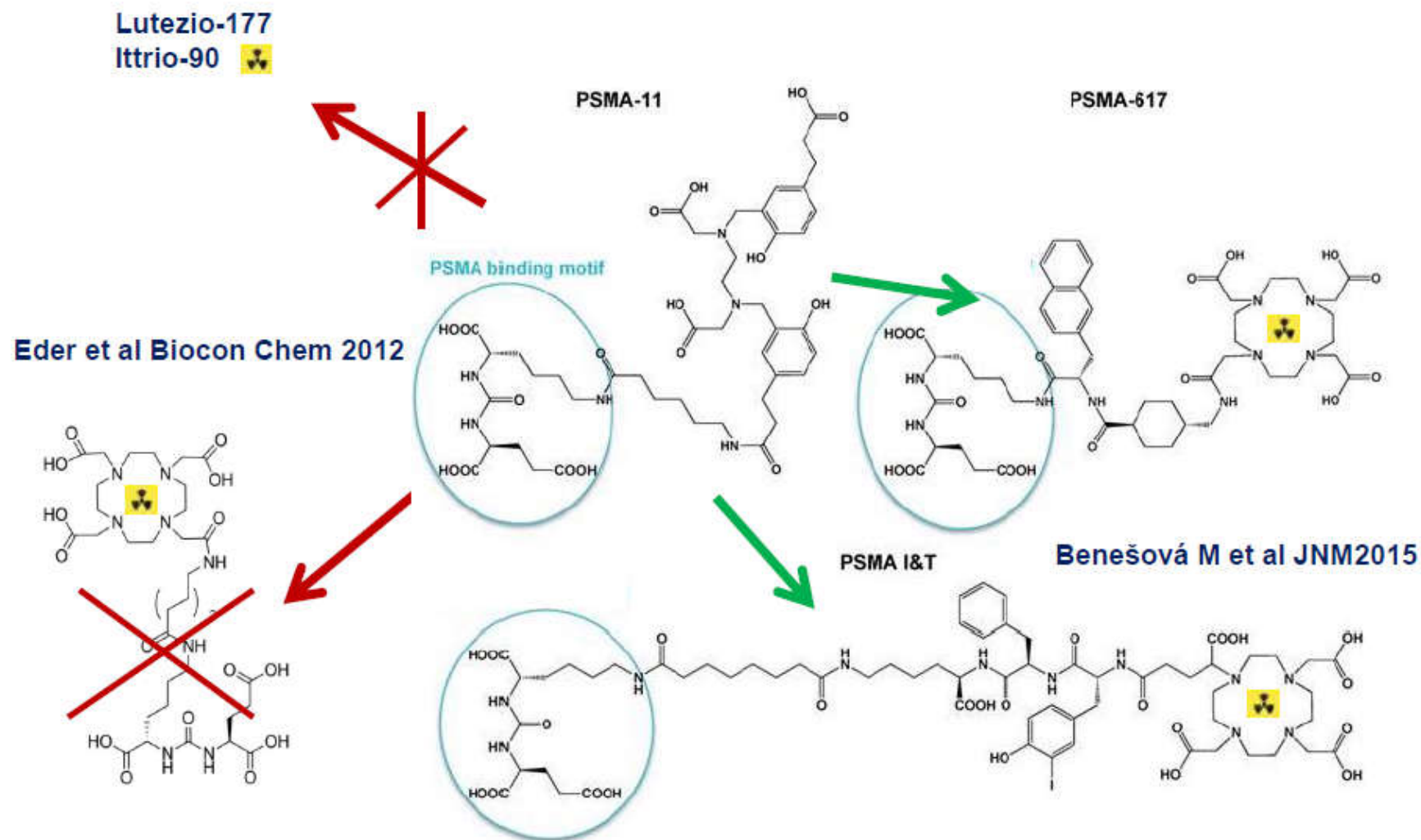
Correzione degli artefatti

1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da **localizzazione** di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «*suiv*»
6. Valutare la risposta alle terapie convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallio e altri e Teranostica



6)Risposta al trattamento

Da ^{68}Ga HBED-CC-PSMA a DOTA-PSMA per terapia: il passaggio non immediato



1. Migliorare il potere di risoluzione.
2. Riduzione dose erogata al pz con la CT.
3. Diminuire l'attività di radiofarmaco da somministrare.
4. Diminuire gli artefatti da localizzazione di una lesione.
5. Algoritmi per il calcolo dell'attività metabolica «suv»
6. Valutare la **risposta alle terapie** convenzionali e ai nuovi trattamenti (target therapy e immunoterapia).
7. Imaging con nuovi farmaci Germanio Gallo e altri e Teranostica

Valutazione della risposta dopo trattamento

Impatto sul management:

modificato stadio a livello inferiore(29%)
 modificato stadio a livello superiore(33%)
 riclassificato in non operabile (23%)
 riclassificato in operabile il (14%)

156 pazienti
 standard riferimento TC

Changlai SP (Oncol Rep 2001)

Risposta parziale

