



La PET

e le sue applicazioni in ematologia

«Opuscolo condiviso con i pazienti»



LYMPHOMA
 COALITION

Worldwide Network of
 Lymphoma Patient Groups



FIL
 FONDAZIONE
 ITALIANA
 LINFOMI

A cura di:
Prof. Andrea Gallamini
Dipartimento ricerca, innovazione e statistica.
Ospedale Oncologico Lacassagne - Università di Nizza (Francia).

Dott.ssa Anna Borra
Struttura complessa di Ematologia e trapianto di Midollo Osseo.
Ospedale S. Croce, Cuneo - tel. 0171 642478

Revisore:
Prof. Massimo Federico
Oncologia Medica
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Responsabile Collana informativa:
Dr.ssa Caterina Stelitano

Progetto creativo:
Paola Francesca Meduri

Webmaster:
Davide Borrello

Webdesigner:
Gaetano Partinico

Stampa e impaginazione:
Giotto Arte della Stampa



“Se proprio doveva accadere, meglio un linfoma che altro...”

È una frase che molti neodiagnosticati, me compreso, hanno sentito pronunciare in modo diretto o indiretto. E sarebbe facile oggi, quando tutto si è concluso nel migliore dei modi, dire che l'enunciato corrisponde al vero.

In realtà la diagnosi di tumore porta con sé un forte impatto su tutte le dimensioni della vita, anche se siamo culturalmente portati a pensare in primis ai sintomi fisici. Emerge in questa fase una lunga serie di bisogni che a volte faticano a trovare risposte. Uno di questi è la necessità di avere informazioni, chiarimenti, approfondimenti sulla propria malattia, per avere maggiore consapevolezza e partecipare attivamente al processo di cura.

Spesso si dice che una buona informazione sia la migliore medicina, ma l'informazione medica “fai da te” figlia dello sviluppo della rete e dei social, nasconde qualche insidia. In questi anni abbiamo assistito a un processo rapidissimo di alfabetizzazione digitale al quale non è corrisposto un percorso altrettanto qualitativo di alfabetizzazione sanitaria, quella che gli anglosassoni chiamano Health Literacy, e cioè la capacità di ottenere, elaborare e comprendere informazioni sanitarie per effettuare scelte consapevoli.

Gli utenti che cercano informazioni mediche, spesso non sanno discernere siti e documenti attendibili da quelli poco seri, e senza gli adeguati strumenti faticano a valutare l'attendibilità delle fonti. È per questo motivo che abbiamo pensato a questa collana informativa. Una collana che parte dalla condivisione dei contenuti da parte di molti clinici, avvalendosi però anche del contributo insostituibile dei pazienti afferenti a Linfovita, che hanno effettuato un lavoro di revisione. Una revisione di contenuti attraverso la competenza, unica e insostituibile, di chi ha vissuto in prima persona la malattia e ne conosce a fondo le difficoltà.

Medici e pazienti insieme, valorizzando le differenze che una volta tanto uniscono e non separano, per cercare di raggiungere quella “centralità del paziente” che spesso descriviamo ai congressi, ma che sappiamo bene quanto sia difficile da raggiungere.

Noi ci stiamo provando, con umiltà e determinazione...

Davide Petruzzelli

Presidente nazionale Linfovita



Un GRAZIE! a tutti coloro che hanno contribuito sin dal primo momento per la realizzazione e la riuscita di questo progetto. La Collana Informativa nasce dopo la mia personale esperienza come paziente, con l'obiettivo di migliorare l'informazione ed affiancare e sostenere il paziente lungo il difficile percorso della malattia.

Un GRAZIE! ai pazienti e ai loro familiari che hanno condiviso con me questa idea e che mi danno ogni giorno stimoli per andare avanti; sono loro i principali destinatari di questo progetto ed è a loro che è dedicato tutto lo sforzo, per aiutarli ad affrontare e combattere insieme ai propri cari una battaglia spesso lunga e dolorosa, una battaglia che a volte li vede sconfitti.

Un GRAZIE! ai colleghi che fanno il loro lavoro con amore e a tutti gli operatori in questo settore che, a vario titolo danno un valido aiuto a chi combatte questa patologia. Questi opuscoli sono lo sforzo e il risultato di tutto l'amore e la professionalità profusa per dare uno strumento utile e facilmente comprensibile a chi si trova a dover combattere questa malattia.

Un Grazie agli amici ed alla mia famiglia!

Caterina Stelitano

«...Quando l'amore chiama, seguitelo anche se ha vie sassose e ripide.» (Kahlil Gibran)

*«La vita è infinita perché significa il trionfo
dell'attimo sull'eternità».*

Giuseppe Raso
Reggio Calabria



Indice

La PET e le sue applicazioni in ematologia	pag. 04
Introduzione	” 04
Come funziona e perché è così importante?	” 05
La PET è utile solo nelle malattie emato-oncologiche? ...	” 07
Ci sono delle controindicazioni all'esame TC-PET?	” 08
Come prepararsi all'esame TC-PET?	” 09
Come si svolge un esame TAC/PET?	” 10
Quali sono le indicazioni ematologiche alla TC/PET?	” 13
Cosa si intende esattamente per stadiazione di malattia? ..	” 13
Perché fare altre TC-PET durante la chemioterapia?	” 16
E alla fine del trattamento?	” 17
La PET viene usata anche per programmare altri tipi di terapie nei linfomi?	” 18
Perché viene fatta una PET/TAC prima dell'autotrapianto di cellule staminali (ASCT)?	” 20
Quale dose di radiazioni per il paziente comporta un esame TAC/PET?	” 21
Conclusioni	” 23

La PET e le sue applicazioni in ematologia

Introduzione:

“La storia della PET iniziò subito dopo il momento della creazione, con il Big Bang”

Dayton A. Rich. A Brief History of Position Emission Tomography. J.Nucl. Med Tech. 25,4:1997.

La **PET** (Tomografia ad emissione di Positroni) è una metodica di immagine utilizzata in Medicina Nucleare che permette di individuare precocemente molte malattie infiammatorie e tumorali. Le cellule, successivamente alla captazione del mezzo di contrasto contenente Fluoro radioattivo, emettono i positroni, che attraversando i tessuti del paziente emettono fotoni. Questi ultimi sono anche definiti scientificamente come “quanti di luce”. I fotoni vengono poi captati e registrati da parte di particolari cristalli di Ioduro di Tallio che sono sensibili agli impulsi luminosi (quanti luminosi) emessi da queste particelle. Gli impulsi luminosi, trasformati in segnali elettronici, vengono riorganizzati spazialmente da parte di programmi (software) sofisticati, a ricostruire dapprima l'immagine bidimensionale (le “fette” di tumore) quindi tridimensionale il tessuto o l'organo che ha captato il mezzo radioattivo.

Le prime immagini PET risalgono agli anni '70 e fino agli anni '90 la PET è rimasta confinata nell'ambito della ricerca scientifica. Anche se sono solo 15 anni che la PET è entrata nel panorama diagnostico mondiale ha permesso di rivoluzionare drasticamente la diagnosi e il trattamento di molte malattie ematologiche.

Come funziona e perché è così importante?

A differenza della sola TAC (tomografia assiale computerizzata) che permette una valutazione puramente dimensionale delle alterazioni che si verificano nel paziente in presenza di una malattia, la PET/TAC (PET integrata dalla TAC) permette una fedele ricostruzione insieme anatomica e funzionale degli organi che contengono parzialmente o sono totalmente sostituiti da tessuto tumorale o infiammatorio. In altre parole: la PET/TAC ci dà delle informazioni anatomiche dettagliate su un tessuto vitale, ancora in grado di captare il mezzo di contrasto iniettato. LA TAC da sola, invece, non è capace di distinguere un tessuto vitale da un tessuto cicatriziale o necrotico. LA PET/TAC utilizza per fare questo immagini di “fusione”, ottenute cioè sovrapponendo le immagini PET a quelle della TAC in tutte le scansioni (o più correntemente in tutte le “fette”) effettuate nel corpo, dalla testa alla metà del femore. Questo tipo di scansione permette anche di localizzare in modo preciso la sede anatomica delle lesioni infiammatorie / tumorali.

Abbiamo parlato in precedenza di immagini ottenute dopo infusione di tracciante radioattivo. Questo tracciante non è altro che una molecola di glucosio che è stata modificata introducendo dei legami idrogeno (de-ossiglucosio) e legando al deossiglucosio un atomo di Fluoro-18 radioattivo. Il composto che ne deriva è il ^{18}F -Fluorodeossiglucosio, un “radio-farmaco” meglio noto come FDG. Il fluoro 18 è un elemento instabile (come tutti gli elementi radioattivi) e tende pertanto a “decadere” (cioè a trasformarsi in un altro atomo) in una forma più stabile: un protone del fluoro si trasforma in un neutrone e durante la reazione emette un positrone (particella beta carica positivamente) e un neutrino. Si passa pertanto da un elemento con 9 protoni e nove neutroni (Fluoro) a un elemento con 8 protoni e 10 neutroni (ossigeno). Il fluoro decade a ossigeno e così facendo emette un positrone e un neutrino.

Vedremo in seguito quale è il destino del positrone.

Il principio fisiologico sul quale si basa la PET dipende da studi di fisiologia basati sul cosiddetto “effetto Warburg”, che origina dalla osservazione che molte cellule tumorali producono grandi quantità di energia metabolizzando (cioè utilizzando e demolendo) una molecola di glucosio in presenza di ossigeno. Tale processo prende il nome di glicolisi aerobia (cioè la produzione di energia con l'utilizzo di ossigeno) tipica dei processi cellulari fisiologici ma con un “ritmo” 200 volte più alto di quello dei normali tessuti ed organi. La cellula avida di glucosio, principalmente le cellule muscolari e gli adipociti (cellule del tessuto adiposo), ma in misura molto maggiore le cellule infiammatorie e tumorali, sono quelle

che principalmente metabolizzano il glucosio. Queste cellule però non distinguono il glucosio dal fluoro-deossi-glucosio (FDG) e dal ^{18}F -FDG (fluoro-deossiglucosio marcato con l'isotopo ^{18}F fluoro, che emette positroni). Pertanto la PET utilizza FDG per poter "tracciare" i processi infiammatori e specialmente neoplastici. Questi ultimi, per l'effetto Warburg, "sottraggono" il FDG ai tessuti sani (muscolo e adipociti), che quindi non si "vedono" alla PET.

L'FDG, dopo essere stato iniettato attraverso una vena periferica nel paziente ed entrato nella circolazione sanguigna viene assimilato dalle cellule tumorali fino a 70 volte più velocemente delle cellule normali. L'FDG viene poi trasportato all'interno della cellula tumorale ma siccome presenta una struttura diversa dal glucosio non può più essere ulteriormente metabolizzato ed è "intrappolato" nella cellula tumorale senza più poterne uscire. Come detto in precedenza l'FDG emette positroni. I positroni incontrano gli elettroni, che sono particelle subatomiche di uguale massa ma di segno elettrico contrario. Dall'incontro di queste due particelle, che avendo una carica elettrica opposta (positiva e negativa) si "annullano", generando energia, cioè 2 fotoni, o quanti luminosi, che sono registrati da due cristalli detectori posti uno di fronte all'altro avanti all'altro, nell'anello cilindrico della PET.

La PET è utile solo nelle malattie emato-oncologiche?

La PET negli ultimi decenni ha permesso un notevole avanzamento di conoscenze anche per molte malattie non oncologi-

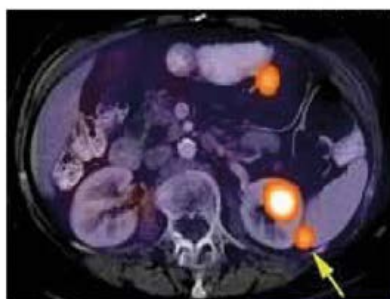
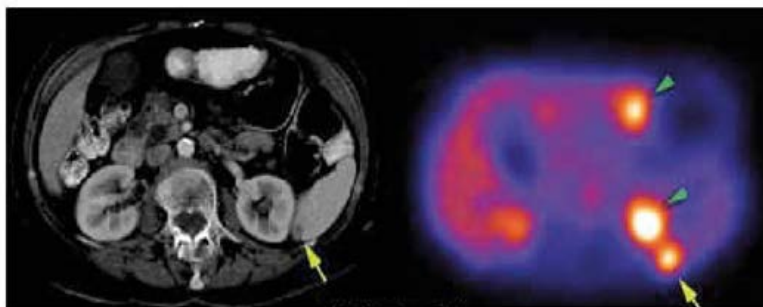


Image fusion readily localized tumor in the spleen (yellow arrow) in this patient with NHL (green arrowheads indicate normal physiological activity in the bowel and kidney).

che. Tra queste bisogna ricordare tutte le malattie di interesse reumatologico ed infettivologico (vasculiti, spondilodiscite etc.), negli studi di neuroimaging come per le demenze e nella ricerca del miocardio ibernato e negli studi di perfusione cardiaca.

Ci sono delle controindicazioni all'esame TC-PET?

Una volta che il Medico Nucleare ha valutato l'indicazione all'esame TC-PET, la maggiore controindicazione all'esecuzione

dell'esame è lo stato di gravidanza. È necessario informare l'ematologo e/o il Medico Nucleare se si sospetta di essere **in gravidanza**. Tale esame per la presenza di radiazioni sul feto può determinare dei gravi danni al nascituro o la morte in utero. Non ci sono controindicazioni assolute per l'allattamento ma si valuterà con il proprio medico caso per caso anche in base al radiofarmaco utilizzato. I pazienti che soffrono di **claustrofobia** (fastidio, intolleranza fino alla paura per gli spazi chiusi) dovranno presentarsi accompagnati in caso il Medico Nucleare ritenesse opportuna la somministrazione di farmaci ansiolitici. Un tipo particolare di controindicazione è il **diabete mellito**. Questa malattia è caratterizzata dalla carenza più o meno grave di un ormone, l'insulina, che permette l'utilizzazione, a fini energetici, del glucosio da parte delle cellule muscolari e gli adipociti. In questa malattia, pertanto, il glucosio e quindi anche l'FDG ristagnano nella circolazione e non vengono captati dalle cellule sane e tumorali. Se il paziente è tuttavia in cura con pastiglie (ipoglicemizzanti orali) o con insulina i valori di glicemia sono di solito normali e il paziente può tranquillamente eseguire una PET/TAC.

Come prepararsi all'esame TC-PET?

L'esame PET-TC richiede una preparazione attraverso il digiuno da **almeno 6 ore** (non è necessario il digiuno dall'acqua). Questo permette al radiofarmaco di essere assimilato più facil-

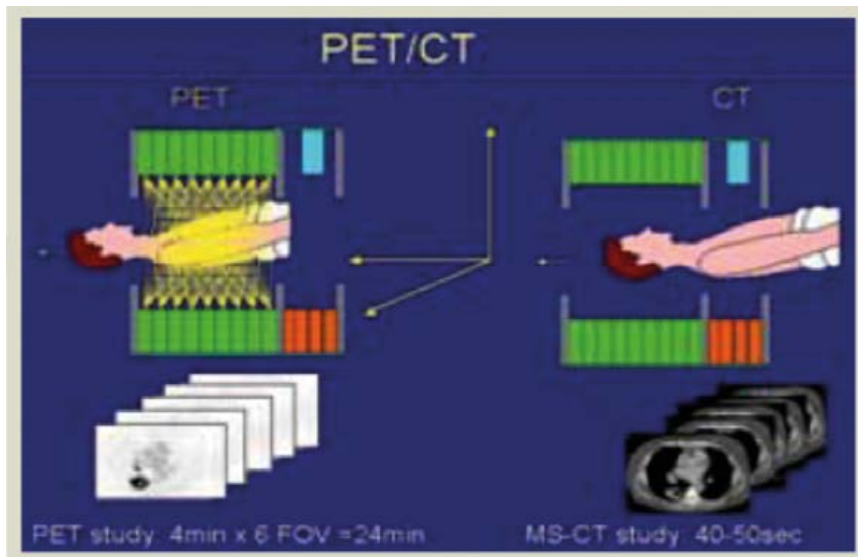
mente dalle cellule degli organi sani e dalle cellule malate senza dover competere con gli zuccheri assunti con il cibo (glucosio). Prima dell'esecuzione dell'esame viene quindi misurata la glicemia, cioè il tasso di glucosio nel sangue. Come accennato in precedenza, bisogna quindi sempre informare il proprio medico se si è affetti da diabete. Tale situazione clinica non controindica in assoluto l'esecuzione dell'esame ma necessita comunque di mantenere la glicemia sotto i 150 mg/dl (nei pazienti non diabetici sotto i 120 mg/dl) con l'assunzione della normale terapia insulinica e di una piccola colazione che dovrà essere fatta non meno di 4-5 ore prima dell'esecuzione dell'esame. Se per qualsiasi ragione i valori di glicemia al momento dell'infusione del radiofarmaco fossero superiori a 200 mg/dl l'esame potrà essere posticipato cercando di riportare la glicemia a valori accettabili con un'idratazione e/o con insulina. Sempre a discrezione del Medico Nucleare, se la glicemia non rientra nei valori accettabili, l'esame potrà anche essere rinviato e verrà chiesta una valutazione da parte di un diabetologo.

Come si svolge un esame TAC/PET?

L'esecuzione dell'esame comincia con l'infusione del radiofarmaco (FDG) attraverso una vena periferica del braccio. E' assolutamente necessario che tutto il radiofarmaco preparato per l'esame PET venga infuso al paziente e pertanto l'ago di infusione deve essere saldamente inserito in una grossa vena del braccio. La quantità di FDG iniettata, o meglio la entità della radioattività, viene routinariamente misurata prima di essere iniettata e qualunque fuoriuscita di FDG dalla vena durante la infusione del

tracciante può compromettere l'esame PET. Dopo tale infusione è generalmente richiesto un tempo di attesa che dovrebbe essere rigorosamente di 60 minuti (un'ora, non di più e non di meno), che verrà trascorso in sale dedicate nel reparto di Medicina Nucleare. I dipartimenti di Medicina Nucleare sono normalmente attrezzati con una "sala di aspetto" per i pazienti che fanno la PET/TAC, perché devono trascorrere 60 minuti tra l'iniezione di FDG e l'esame PET vero e proprio, o per dirla con terminologia tecnica, tra la infusione del radiofarmaco e la acquisizione delle immagini. Questo tempo è necessario perché l'FDG si distribuisca in maniera omogenea in tutto il corpo e si raggiunga un equilibrio tra la quota di FDG ancora presente nel sangue e quella che è già stata assorbita dai tessuti. In questo periodo è necessario che il paziente stia a riposo, eviti stati di ansia o di agitazione e soprattutto sia ben coperto, senza avere freddo. Lo stato di ansia e il freddo causano una contrazione muscolare diffusa più o meno conscia. La contrazione muscolare, a sua volta, causa un eccessivo accumulo di FDG nei muscoli, compromettendo la disponibilità di FDG per i tessuti tumorali e in definitiva la qualità delle immagini.

Trascorso questo periodo il paziente verrà disteso sul lettino del tomografo TC-PET, con le braccia alzate sopra la testa, permettendo ai cristalli detectori di registrare i fotoni emessi, acquisire le immagini e inviare i relativi segnali al computer centrale dello scanner che provvede a ricostruire le immagini in tridimensionale. In altre occasioni, quando la PET/TAC viene effettuata per programmare la radioterapia, il paziente giace sul lettino nella stessa posizione che avrà durante la radioterapia stessa, con le braccia lungo il corpo. Prima viene effettuata una TAC (di solito



senza iniezione di mezzo di contrasto specifico per la TAC) quindi vengono acquisite le immagini PET. La scansione TAC e PET in tutto dura circa 25 minuti.

L'esame in sé dura in totale circa 90 minuti, ma il paziente deve avere una disponibilità non inferiore alle 2 ore.

Alla fine il paziente può tornare alle sue normali attività con l'accortezza di bere molta acqua per agevolare l'eliminazione del radiofarmaco ed evitando la vicinanza a donne in gravidanza e bambini piccoli per alcune ore. Non esistono problemi di contaminazione dell'ambiente tramite urine o feci, né di esposizione a radiazione delle persone circostanti.

Quali sono le indicazioni ematologiche alla TC-PET?

La TC-PET è entrata in questi anni nella routine di stadiazione del **Linfoma di Hodgkin e della maggioranza dei Linfomi non Hodgkin**. La grande capacità della TC-PET nel localizzare la malattia dipende dalla spiccata “avidità” delle cellule tumorali di assorbire il radiofarmaco (FDG). Questa particolarità ha reso il Linfoma di Hodgkin e alcuni linfomi non Hodgkin quali il Linfoma diffuso a grandi cellule (DLBCL), il linfoma mantellare (MCL) il linfoma a cellule T periferiche (PTCL) o il Linfoma Follicolare (FL) come gli esempi paradigmatici dell’uso della PET per la gestione complessiva di queste malattie ematologiche. Del tutto recentemente la PET ha trovato una indicazione anche nel valutare la risposta al trattamento del mieloma multiplo (MM) o della Sindrome di Richter che insorge talvolta in pazienti con leucemia linfatica cronica. La competenza della TC-PET di rilevare la malattia anche a livello del midollo osseo ha permesso agli esperti di riconsiderare in alcuni casi anche la necessità di eseguire l’aspirato midollare e della biopsia ossea, obbligatori fino a poco tempo fa per una corretta stadiazione della malattia. L’indicazione alla TC-PET dipenderà quindi dal tipo di Linfoma diagnosticato e da quanto la malattia sarà in grado di assorbire il radiofarmaco.

Cosa si intende esattamente per stadiazione di malattia?

Lo studio della estensione del linfoma alla diagnosi si chiama “stadiazione” perché l’entità della diffusione del linfoma stesso nell’organismo dell’ospite è stata suddivisa in quattro stadi:

stadio I una unica lesione linfonodale;

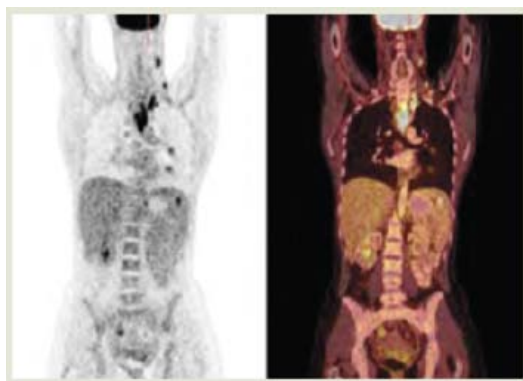
stadio II due stazioni linfonodali dalla stessa parte del diaframma (sopra o sotto il diaframma);

stadio III due o più stazioni da entrambi i versanti del diaframma,

stadio IV estensione agli organi extra-linfatici, quali polmone, fegato, reni, surreni, osso, midollo osseo, pleura pericardio, cute e tessuti molli.

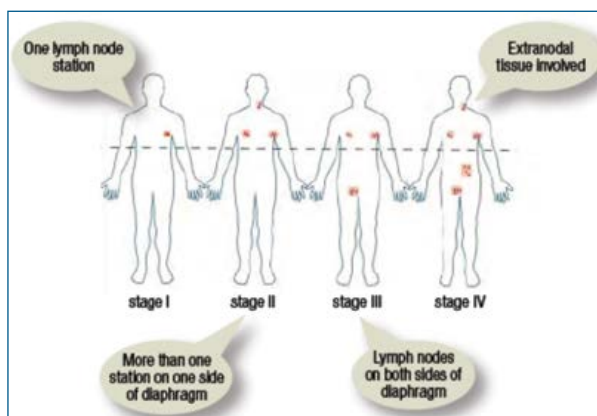
Questa categorizzazione della estensione della malattia per stadi crescenti da I a IV si chiama stadiazione secondo Ann Arbor. È utilizzata sia nel linfoma di Hodgkin che nei linfomi non-Hodgkin. La PET/CT si è dimostrata molto più efficace rispetto alle tradizionali metodiche radiologiche per la stadiazione dei linfomi (Radiografia standard, Ecografia, TAC o Risonanza magnetica), perché in grado di svelare un maggior numero di sedi, prevalentemente extra-linfatiche, interessate dalla malattia. In altre parole, si tratta di una tecnica più sensibile.

Una volta eseguito l'esame, il Medico Nucleare vede sullo schermo (workstation) di un computer le immagini della PET, le immagini della TAC e le immagini "fuse" ottenute cioè sovrapponendo le immagini TC e quelle PET e referta la PET/CT. Le immagini PET sono ottenute lavorando su una scala di grigi, le immagini PET attenuate (che utilizzano anche la TAC) usano prevalentemente i colori (rosso o azzurro) e le immagini fuse sono un "mix" di questi colori.



Alcune zone del nostro corpo anche normalmente concentrano più di altre il radiofarmaco (come il cuore e la vescica) e sono caratterizzate da un grigio di tonalità più scura rispetto a zone a minore concentrazione (come i muscoli). In presenza di un linfoma che capti avidamente FDG, il radiofarmaco si localizzerà principalmente nelle cellule maligne con più alta attività metabolica permettendo di ricostruire in modo fedele la estensione della malattia presente nel paziente. La somma delle immagini PET “metaboliche” con le immagini TC “morfologiche” saranno utili al Medico Nucleare attraverso la sua esperienza e grazie all’utilizzo di software sempre più avanzati per indicare con precisione le aree malate.

Nella figura sottostante viene rappresentata schematicamente la stadiazione in quattro stadi delle malattie linfomatose secondo la precedentemente accennata stadiazione di Ann Arbor.



Perché fare altre TC-PET durante la chemioterapia?

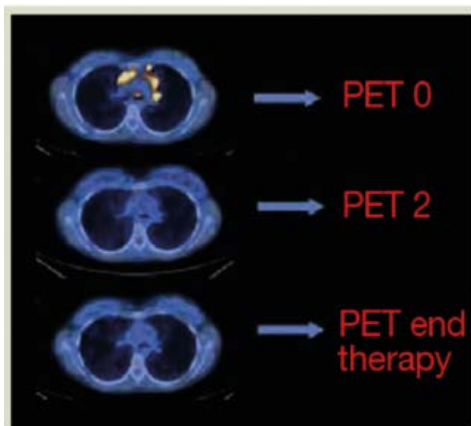
Una volta iniziata la chemioterapia il tumore comincia a ridurre la propria estensione e le proprie dimensioni. Molti linfomi come il Linfoma di Hodgkin si riducono di più del 90% o scompaiono addirittura dopo uno o due cicli di terapia. Questo succede perché il Linfoma di Hodgkin è una malattia particolarmente responsiva alla chemioterapia (chemiosensibile). Tuttavia non tutti i linfomi, anche il più chemiosensibile, si comportano allo stesso modo. Alcuni di essi hanno una tendenza alla risposta molto più lenta o non rispondono affatto alla chemioterapia. Di qui l'indicazione ad utilizzare la PET durante il trattamento (Interim) come strumento per misurare la chemio-sensibilità del linfoma. Numerosi studi hanno dimostrato che “controllare” lo stato di malattia dopo due cicli di terapia “anticipa” l'esito finale della chemioterapia, e permette all'ematologo di prevedere l'esito finale della stessa. Questo tipo di PET viene anche chiamata “Interim PET” perché effettuata più o meno precocemente nel corso della terapia. Nel caso in cui alla interim PET si riscontri la totale scomparsa della malattia, ci troviamo in presenza di un caso a buona prognosi, che quali sicuramente sarà guarito proseguendo con lo stesso tipo di farmaci chemioterapici in corso. Se la stessa TC-PET presenterà ancora una quantità di malattia importante, il clinico discuterà con il paziente se proseguire con la medesima terapia o considerare una terapia più aggressiva. Tale procedura, per il momento è da considerare ancora sperimentale ed è principalmente utilizzata all'interno di sperimentazioni (trials) clinici. Tuttavia numerosi dati sembrano indicare, almeno nel linfoma di Hodgkin, che tale approccio consente di somministrare terapie

più aggressive, ma anche più tossiche, a pazienti con prognosi severa e di risparmiare inutili tossicità ai pazienti che possono essere tranquillamente trattati con una chemioterapia tradizionale a bassa intensità.

La refertazione della interim PET può risultare non semplice e per questo la comunità internazionale degli ematologi, in associazione con quella corrispondente dei medici nucleari, hanno messo a punto dei criteri di interpretazione della interim PET specifici per questo tipo di esame. L'Italia ha avuto un ruolo in prima linea nella comunità internazionale in questo tipo di attività.

E alla fine del trattamento?

È facile a questo punto intuire che la rivalutazione TC-PET alla fine del trattamento (PET fine terapia) permette all'ematologo di "fotografare", con la maggior precisione possibile, il risultato finale della chemioterapia. Se le immagini TC-PET sono negative il paziente proseguirà i controlli a seconda del tipo di malattia



e potrà essere definito in Remissione Completa (CR) oppure potranno presentarsi delle situazioni intermedie di permanenza di malattia, la cosiddetta remissione parziale, fino alla condizione

in cui le immagini TC-PET dimostrano al Medico Nucleare una franca progressione della malattia stessa. Queste situazioni sono state recentemente (2013) categorizzate e i criteri di lettura della PET conseguentemente adeguati, dai cosiddetti criteri di Lugano per l'utilizzo della PET nella valutazione della risposta durante e alla fine del trattamento dei linfomi. In alcune situazioni la PET/TAC al termine della chemioterapia dimostra la presenza di una massa residua che è ancora in grado di captare FDG. In questo caso la PET/TAC pone l'indicazione, in alcuni tipi di linfoma quali il linfoma di Hodgkin e il linfoma diffuso a grandi cellule B, alla radioterapia di consolidamento. Sarà poi compito dell'ematologo spiegare al paziente eventuali nuove opzioni terapeutiche se necessario.

La PET viene usata anche per programmare altri tipi di terapie nei linfomi ?

In alcuni sottotipi di linfoma, ma ormai quasi esclusivamente nel linfoma di Hodgkin in stadio precoce (Ann Arbor I e II), la radioterapia viene somministrata dopo la chemioterapia nel cosiddetto trattamento combinato chemio-radiante. La radioterapia consiste nell'irradiare con fonti di radiazioni ionizzanti (una volta con radiazioni gamma emesse al Cobalto 60, attualmente direttamente con elettroni accelerati migliaia di volte in apparecchiature chiamate acceleratori lineari) definite zone corporee per colpire alcuni tessuti sottostanti interessati alla malattia. La radioterapia ha costituito storicamente l'unico presidio terapeutico efficace in passato contro il linfoma di Hodgkin e altri linfomi non Hodgkin

e i pazienti venivano sottoposti a radioterapia previa individuazione anatomica di zone da irradiare chiamate “campi” di radioterapia. Dal momento che venivano irradiate prevalentemente le stazioni linfatiche, i campi di radioterapia assumevano definizioni talora estremamente fantasiose basate sulla localizzazione delle (sottostanti) stazioni linfonodali da irradiare: se sopra il diaframma si parlava di campi di irradiazione “a mantellina”, se sotto il diaframma di campi di irradiazione “a Y rovesciata”. Ci si è reso conto negli anni successivi delle gravi tossicità che insorgevano anche diverse decine di anni dopo la fine della radioterapia come fatti acuti cardiovascolari (prevalentemente cardiaci), pericarditi e secondi tumori, ad insorgenza all’interno dei campi di irradiazione. Per tal ragione la tecnologia ha fornito gli strumenti, nel corso degli anni, per ridurre via via sempre di più le zone da irradiare: si è passati quindi da radioterapia del tipo “involved field” (campo interessato) a “involved nodal” (linfonodi interessati) a “involved site” (zona linfonodale interessata) con una grande riduzione di tossicità e un netto calo delle neoplasie cosiddette “secondarie” cioè causate dalla radioterapia. Tutto questo è stato reso possibile anche dall’avvento della PET.

In pratica, attualmente, per i pazienti con linfoma di Hodgkin che necessitano di radioterapia si procede nel modo seguente:

Si effettua una TAC con mezzo di contrasto e una PET TAC prima dell’inizio della chemioterapia. Sulle sezioni della TAC si effettua manualmente una delineazione del contorno delle masse linfonodali da irradiare, tenendo conto del volume occupato dalla neoplasia sia alla TAC che alla PET. Il paziente esegue poi una nuova TAC con mezzo di contrasto e una PET/TAC al termine della chemioterapia. Il campo di radioterapia risultante terrà

conto principalmente delle immagini ottenute al termine della chemioterapia ma terrà conto anche di quelle pre-terapia per poter sterilizzare, senza danni ai tessuti circostanti, anche le zone in cui si suppone che permanga malattia a livello microscopico. Il paziente eseguirà le TAC e le PET già nella posizione in cui effettuerà la radioterapia e in caso di lesioni linfonodali nel mediastino o nel polmone eseguirà tali indagini con accorgimenti che tendono a limitare le conseguenze, sulla delimitazione dei campi da irradiare, dei movimenti respiratori.

Perché viene fatta una PET/TAC prima dell'autotrapianto di cellule staminali (ASCT) ?

I pazienti con una malattia ricaduta o resistente possono beneficiare di un trattamento definito “di salvataggio” utilizzando una terapia ad alte dosi che richiede un supporto di cellule staminali autologhe. Le cellule staminali autologhe vengono raccolte dopo un ciclo di chemioterapia e grazie alla stimolazione da parte di fattori di crescita granulocitopoietici (cioè che stimolano la sintesi a livello midollare e la messa in circolo nel sangue periferico dei globuli bianchi). Una volta avvenuta tale raccolta detta “staminaferesi” le cellule staminali del paziente vengono congelate e stoccate in appositi frighi ad azoto liquido e reinfuse dopo scongelamento alla fine della chemioterapia autotrapiantologica.

Negli ultimi anni la PET, eseguita poco prima o subito dopo la chemioterapia autotrapiantologica, si è rivelata essere un importante fattore di rischio, indipendente da altri fattori, per predire l'andamento della malattia e quindi stratificare i pazienti con

migliore o peggiore prognosi. Questo tipo di classificazione sembra, da recenti studi, valere sia per il Linfoma di Hodgkin che per gli altri istotipi di Linfoma non Hodgkin, PET sensibili. I pazienti con una PET considerata negativa dal Medico Nucleare avranno quindi una possibilità maggiore rispetto ad altri di mantenere una Remissione Completa dalla malattia rispetto a quelli con una PET refertata come positiva. Tra questi ultimi quindi si potrà immaginare e pianificare un'eventuale nuovo trattamento come il trapianto di cellule staminali da consanguineo o da donatore volontario.

Quale dose di radiazioni per il paziente comporta un esame PET/TAC ?

L'entità della radiazione a cui il paziente è sottoposto durante un esame radiologico si misura in Sievert. Il **Sievert**, il cui nome deriva da quello dello scienziato svedese Rolf Sievert, è l'unità di misura della dose equivalente di radiazione nel Sistema Internazionale ed è una misura degli effetti e del danno provocato dalla radiazione su un organismo. La dose equivalente ha le stesse dimensioni della dose assorbita dal paziente. Come per tutte le unità di misura del Sistema internazionale i sottomultipli sono il millisievert (mSv, $1 \text{ Sv} = 1000 \text{ mSv}$).

Per dare un'idea del valore di un Sievert, si tenga presente che in Italia la dose media assorbita in un anno per esposizione alla sola radioattività naturale viene calcolata in circa 3 mSv. Una radiografia al torace comporta per il paziente una dose di circa 0,02 mSv mentre una radiografia ordinaria all'addome o una

mammografia comportano dosi comunque inferiori a 1 mSv. Per la sola TAC addominale 8 mSv mentre una TAC torace e addome con mezzo di contrasto PET o per una Scintigrafia si va dai 10 ai 20 millisievert. In radioterapia si forniscono invece dosi molto più massicce di radiazioni; i trattamenti curativi sono dell'ordine delle decine di Sievert ma concentrate limitatamente ed esclusivamente sul tumore da distruggere. Ad esempio per il cancro alla gola vengono somministrati 2 Gray a seduta per 30 sedute. In totale 60 Gray circa pari a 60 Sievert.

Causa o pratica medica	Dose equivalente (mSv)
Fondo naturale di radiazione (media)	2,4 /anno
Fondo naturale di radiazione (massima)	0.6 - 131 /anno
Ultrasonografia (Ecografia)	0
Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)	0
Densitometria ossea (DEXA)	0.001
Mammografia non digitale	0.7
Radiografia convenzionale (torace)	0.02
TAC cranio	~2
TAC torace	~7.7
TAC addome	~7.8
TAC pelvi	~8.8
PET	13 ~ 32
Scintigrafia	2 ~ 10
Radioterapia (Singola seduta)	50~200

Conclusioni

La PET rappresenta ed ha rappresentato in questi ultimi trent'anni uno dei più significativi ed innovativi progressi tecnologici introdotti nella pratica clinica moderna. A fronte di una spesa sanitaria elevata sia per quanto riguarda i costi di acquisizione che di gestione la PET si è dimostrata nell'ultimo decennio uno strumento indispensabile per una diagnosi precoce e per una accurata valutazione della malattia. La sua elevata sensibilità e specificità permette al clinico sia oncologo che ematologo di scoprire la malattia oncologica fin dalle sue primissime fasi riducendo i costi umani (interventi chirurgici e chemioterapie meno invasive) e ripagando il sistema sanitario di una minore spesa successiva per ogni paziente in termini di gestione delle problematiche cliniche.

Le diagnosi precoci significano migliore prognosi per il paziente e cioè sia una migliore qualità che una maggiore aspettativa di vita a fronte di una malattia emato-oncologica spesso aggressiva. I benefici, come abbiamo visto, riguardano anche le malattie in stadio avanzato e le conseguenti decisioni terapeutiche (sia queste inserite o meno in trial clinici).

La PET è uno strumento già ampiamente convalidato dalla comunità scientifica ed è diventato il "braccio destro" del clinico nella lotta contro le malattie oncologiche, ma ancora oggi questa tecnica sorprende per la sua versatilità ed efficacia, spunto ed incoraggiamento per la ricerca scientifica.

Indirizzi e riferimenti utili per problemi clinici connessi, per problemi di interpretazione della PET, e per la qualità e il trasferimento delle immagini:

Ematologo esperto:

Prof. Andrea Gallamini.

Ospedale Oncologico Lacassagne, Nizza, Francia.

andreagallamini@gmail.com

Tel.: +39 3385032130.

Medico Nucleare esperto:

dott. Alberto Biggi.

Azienda Ospedaliera S. Croce, Cuneo, Italia.

Biggi.a@ospedale.cuneo.it

Tel. +39 0161 641564.

Fisico esperto:

dott. Stephane Chauvie.

Azienda Ospedaliera S. Croce, Cuneo, Italia.

chauvie.s@ospedale.cuneo.it

Tel +39 0171 641872.



Sede legale ed operativa:
Via Saverio Vollaro, 5 - 89125 Reggio Calabria
Cod. Fiscale Associazione 92091880804

caterinastelitano27@gmail.com
www.linfovita.it - www.facebook.com

Cell. 334.6982198 - Cell. 340.8647494

Per contribuire:

BANCA PROSSIMA FILIALE DI MILANO
Piazza Paolo Ferrari 10
IBAN: IT36R0335901600100000133050

POSTE ITALIANE: C/C n° 1025286558
IBAN: IT22 E076 0116 3000 0102 5286 558

Comitato Direttivo Nazionale:
 Davide Petruzzelli - Milano
 Caterina Stelitano - Reggio Calabria
 Daniele Angiolelli - Pescara
 Francesco Angrilli - Pescara
 Christina Cox - Roma
 Paola Spaggiari - Reggio Emilia
 Paola Francesca Meduri - Reggio Calabria



Questo libretto è stato stampato su carte FSC certificate



LIBRETTO REALIZZATO CON IL CONTRIBUTO
DELLA PROVINCIA DI REGGIO CALABRIA



IL PROGETTO INFORMATIVO PAZIENTI CON LINFOMA È STATO REALIZZATO
GRAZIE A UN CONTRIBUTO DEL COMMUNITY AWARD EDIZIONE 2015
SUPPORTATO DA GILEAD SCIENCES

Community Award
P R O G R A M M

Opuscolo offerto dall'Associazione LINFOVITA