

# **GHID EUROPEAN DE MEDICINĂ NUCLEARĂ**

Publicație comună a EANM și UEMS/EBNM

**Paolo Castellucci  
Désirée Deandreis  
Áron K. Krizsán  
Siroos Mirzaei  
John Prior  
Bernhard Sattler**

**Editura Medicală Universitară Iuliu Hațieganu  
Cluj-Napoca, 2021**

Tiparul executat la S.C.Carteia Ardeleană S.R.L., Cluj-Napoca 400210,  
Str. Mecanicilor nr.48, tel.+40364117246.

Copyright EANM. Dreptul de traducere în limba română a volumului a fost obținut de  
cătrea Societatea Română de Medicină Nucleară și Imagistică Moleculară și aprobat de  
cătrea EANM.

# Cuprins

## A. Bazele științifice ale Medicinii Nucleare

1. Biologie pentru medicii de medicină nucleară	10
2. Fiziologie, fiziopatologie și patologie	16
3. Fizică	19
4. Radiobiologie	28
5. Radioprotecție	32
6. Chimie și radiochimie	34
7. Radiofarmacie	36
8. Radiofarmacologie clinică și modelare cinetică a traserului	
Diversitatea radiofarmaceuticelor și aplicațiile acestora	38
9. Principiile statisticii	45
10. Aparatura în medicina nucleară	52
11. Principii de achiziție a datelor și tehnica de prelucrare a imaginilor în Medicina Nucleară	58
12. Tehnici de analiză cantitativă utilizate în Medicina Nucleară	62
13. Principiile DXA	68
14. Principiile investigațiilor radiologice: Imagistica CT	77
15. Principii radiologice: imagistica prin rezonanța magnetică	84
16. Principii Generale ale Imagisticii Multimodale	89
17. Principii ale imagisticii multimodale: SPECT/CT	92
18. Principii de imagistică multimodală: PET/CT	100
19. Principiile imagisticii multimodale: PET / IRM	107
20. Inteligență artificială, învățare automată avansată și radiomică	111
21. Controlul calității	126
22. Autori și contributori ai variantei originale în limba engleză	136
23. Referințe bibliografice	140

## **B. Medicina Nucleară Diagnostică**

<b>1. Abrevieri pentru varianta în limba engleză și traducerea lor în limba română</b>	<b>168</b>
<b>2. Cardiovascular</b>	<b>172</b>
2.1. Perfuzia Miocardică	172
2.2. Viabilitatea miocardică	182
2.3. Funcția cardiacă/ERNA	186
2.4. Funcția cardiacă/FRPNA	190
2.5. Boli cardiace metabolice	193
2.6. Scintigrafia pentru amiloidoza cardiacă	197
2.7. Inervația miocardului	201
<b>3. Sistem Nervos Central</b>	<b>204</b>
3.1. Scintigrafia cerebrală de perfuzie	204
3.2. Imagistica dopaminergică presinaptică	209
3.3. Tumori primare	213
3.4. Tumori primare și secundare: aminoacizi radiomarcați	216
3.5. Cisternografie și fistule LCR	219
3.6. Metabolismul cerebral	222
3.7. Imagistica amiloidă	228
<b>4. Sistem Osos</b>	<b>230</b>
4.1. Bifosonați radiomarcați	230
4.2. Fluorura de sodiu ( $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ )	234
<b>5. Sistem Respirator</b>	<b>238</b>
5.1. Perfuzia	238
5.2. Ventilația cu $^{81\text{m}}\text{Krypton}$	241
5.3. Ventilația cu Technegas	243
5.4. Ventilația cu $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc-DTPA}$	245
5.5. Clearance-ul ciliar	248
<b>6. Gastroenterologie</b>	<b>251</b>
6.1. Scintigrafia glandelor salivare	251
6.2. Scintigrafia de tranzit esofagian ETS	255
6.3. Scintigrafia de Reflux Gastro-Esofagian	257

6.4. Scintigrafia de golire gastrică	260
6.5. Scintigrafia pentru sângerare gastro-intestinală	264
6.6. Scintigrafia Diverticului Meckel	267
6.7. Funcția hepatocitară	270
6.8. Tranzitul colonic	273

## **7. Sistemul Nefro-urinar** **275**

7.1. Evaluarea funcției și tranzitului renal ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA)	275
7.2. Evaluarea funcției și tranzitului renal ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG 3)	277
7.3. Evaluarea funcției și tranzitului renal ( $^{99m}\text{Tc}$ -biscitate)	280
7.4. Evaluarea funcției renale și a excreției ( $^{123}\text{I}$ -iodo-orto-hipurat)	283
7.5. Evaluarea imagistică a corticalei renale	286
7.6. Cistografia radionuclidică retrogradă (ascendentă sau directă) $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur coloid	289
7.7. Cistografia radionuclidică retrogradă (ascendentă sau directă) $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA	291
7.8. Cistografia radionuclidică retrogradă (ascendentă sau directă) $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate	293
7.9. Metode de clearance (EDTA)	295
7.10. Metode de clearance (DTPA)	298
7.11. Metode de clearance (OIH)	300
7.12. Clearance renal: metode bazate pe cameră	302

## **8. Sistemul Endocrin** **308**

8.1. Scintigrafia tiroidiană ( $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat)	308
8.2. Scintigrafia tiroidiană (Iod-123)	311
8.3. Scintigrafia tiroidiană (Iod-131)	314
8.4. Scintigrafia tiroidiană ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi)	316
8.5. Evaluarea paratiroidiană	317
8.6. Examinarea paratiroidiană cu colină/ metionină	320
8.7. Scintigrafia suprarenaliană	323

## **9. Sistemul hematopoietic-limfatic** **327**

9.1. Studiul de supraviețuire al trombocitelor în circulația sanguină	327
9.2. Funcția splenică	330
9.3. Limfoscintigrafia și utilizarea intraoperatorie a gamma-probe-ului pentru localizarea ganglionilor sentinela	333
9.4. Determinarea volumului plasmatic	339
9.5. Limfoscintigrafia semicantitativă	342

## **10. Oncologie**

10.1. FDG	344
10.2. Colină	351
10.3. PSMA	355
10.4. FACBC ( Fluciclovine)	366
10.5. Octreotid	371
10.6. Analozi de somatostatină - Galiu-68	375
10.7. FDOPA	378
10.8. Scintigrafia cu mIBG	384
10.9. FAPI – Proteinele inhibitoare ale activării fibroblastice	387
10.10. Sestamibi (Imagistica mamară)	391
10.11. <sup>124</sup> I în cancerul tiroidian	393
<b>11. Inflamații-Infecții</b>	<b>396</b>
11.1. FDG	396
11.2. Leucocite radiomarcate cu <sup>99m</sup> Technețiu sau <sup>111</sup> Indiu	400
11.3. Scintigrafia cu anticorpi monoclonali antigranulocitari marcați cu <sup>99m</sup> Technețiu	404
<b>12. Autori și coordonatori ai variantei originale în limba engleză</b>	<b>408</b>
<b>13. Referințe bibliografice</b>	<b>414</b>

## **C. Medicina Nucleară Terapeutică**

<b>1. Introducere</b>	<b>452</b>
1.1. Conceptul de teranostic	452
1.2. Documentul original al poziției EANM, referitor la articolul 56 al directivei Consiliului 2013/59/Euratom, privitor la standardele de siguranță esențiale pentru medicina nucleară terapeutică	456
<b>2. Tratamentul paliativ al metastazelor osoase dureroase</b>	<b>462</b>
2.1. Observație	462
2.2. Stronțiu-89	462
2.2. Samariu-153	465
2.3. Reniu-186 și Reniu-188	469
<b>3. Tratamentul metastazelor sclerotice</b>	<b>473</b>

3.1. Indicații: cancerul de prostată rezistent la castrare	473
3.2. Radiu-223 (diclorură de <sup>223</sup> Ra)	473
<b>4. Radiosinoviorteza</b>	<b>479</b>
4.1. Indicații: Sinovita persistentă	479
4.2. Radiofarmaceutice și mecanismul de acțiune	479
4.3. Aplicații clinice	480
<b>5. Bolile tiroidiene</b>	<b>484</b>
5.1 Indicații: Boala tiroidiană benignă	484
5.2. Na[ <sup>131</sup> I]I	484
5.3. Indicații: Carcinomul tiroidian diferențiat (DTC)	488
5.4. Na[ <sup>131</sup> I]I	488
5.5. Strategii de rediferențiere în cancerul tiroidian	491
<b>6. Tumorile maligne de creste neurale</b> (Neuroblastomul și Feocromocitomul)	<b>494</b>
6.1. Indicații	494
6.2. [ <sup>131</sup> I] meta-iodo-benzil-guanidina	494
<b>7. Tumorile Neuroendocrine</b>	<b>502</b>
7.1. Indicație: tumori neuroendocrine	502
7.2. [ <sup>177</sup> Lu]Lutețiu ([ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTA <sup>o</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ) oxodotretoid	502
7.3. [ <sup>90</sup> Y]Ytriu ([ <sup>90</sup> Y]Y-DOTA <sup>o</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ) octretoid sau [ <sup>90</sup> Y]Y-DOTA-TOC	506
<b>8. Malignitățile hepatice primare și secundare</b>	<b>510</b>
8.1. Indicații	510
8.2. [ <sup>90</sup> Y]Ytriu-microsfere sau [ <sup>90</sup> Y]Y-microsfere	510
8.3. [ <sup>131</sup> I]Iod-Lipiodol sau [ <sup>131</sup> I]I-Lipiodol	513
<b>9. Radioimunoterapia pentru Limfoamele Non-Hodgkin</b>	<b>517</b>
9.1. Indicații	517
9.2. [ <sup>90</sup> Y] Ytriumibritumomab tiuxetan	517
<b>10. Radioterapia internă țintită asupra PSMA</b> (antigenul membranal specific prostatic)	<b>522</b>
10.1. Indicații	522
10.2. <sup>177</sup> Lu-PSMA	522

10.3. Radioterapia internă țintită asupra PSMA cu particule Alfa [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 524

**11. Medicina nucleară intervențională. Dezvoltarea rolului chirurgiei radioghidate în medicina nucleară intervențională. 529**

11.1. Introducere 529

11.2. Caracteristici generale ale chirurgiei radioghidate 529

11.3 Biopsia radioghidată 532

11.4. Concluzii 533

**12. Autori și coordonatori ai variantei originale în limba engleză 534**

**13. Referințe bibliografice 536**

**D. Accreditation – CME/CPD**

**Accreditation – CME/CPD 562**



# Bazele științifice

## ale Medicinii Nucleare

# 1. Biologie pentru medicii de medicină nucleară

## Introducere

Cunoașterea proceselor biologice fundamentale este esențială pentru practica clinică efectivă în medicina nucleară și pentru a inspira evoluția viitoare a disciplinei noastre. Acest capitol oferă o descriere și o explicație foarte concisă a unor anumite procese biologice, care sunt adesea explorate de medicina nucleară. Autorii sunt conștienți de faptul că multe teme și concepte biologice nu sunt abordate în capitol din cauza constrângerilor de spațiu. Sunt incluse proliferarea celulară și apoptoza, deoarece reglează creșterea fiziologică și homeostazia tuturor organelor, iar alterarea lor contribuie la patogeneza multor boli. Angiogeneza, hipoxia și metabolismul glucozei sunt în relație cu aprovizionarea cu nutrienți, oxigen și cu producerea de energie în celulele normale și canceroase. Interacțiunea receptorilor de suprafață celulară cu liganzii lor naturali declanșează un număr de răspunsuri celulare la stimuli externi atât în țesuturile normale, cât și în cele patologice. În final, diseminarea metastatică și 'evadarea' imună a celulelor canceroase pot oferi ținte pentru abordări inovatoare de diagnostic și terapie în medicina nucleară.

## Ciclul celular

Replicarea celulelor normale apare printr-o serie de evenimente ordonate temporal care constituie ciclul celular. În prezența unor semnale care promovează creșterea, celulele părăsesc faza de repaus (Go) și intră în prima fază a ciclului celular (G<sub>1</sub>) în timpul căreia se pregătesc pentru replicarea ADN-ului. În următoarea fază, S, apare replicarea ADN-ului, iar duplicarea și asamblarea corectă a acestuia sunt asigurate în faza G<sub>2</sub> ulterioară. În cele din urmă, celulele intră în faza a patra a mitozei (M) care conduce la diviziunea celulară și formarea a două celule fiice identice. Progresia ciclului celular este reglată de bucle de feedback pozitive și negative, care implică kinaze dependente de ciclină (CDK), ciclone, inhibitori de CDK și substraturi CDK [1]. Ciclinele sunt proteine reglatoare cheie care sunt exprimate și degradate la momente anume din timpul fiecărui ciclu celular. Se leagă și activează CDK-urile care, la rândul lor, declanșează fosforilarea unor seturi distincte de substraturi și permit progresia ciclului celular. Acest proces este reglat negativ de inhibitorii CDK care se leagă de complexele CDK-ciclină și inhibă activitatea lor proteinkinazică. Ciclul celular este, de asemenea, controlat de semnale externe care pot avea efecte mitogene sau anti-mitogene ce acționează, de obicei, în timpul fazei G<sub>1</sub>. De exemplu, semnalizarea prin receptorul tirozinkinază (RTK) induce expresia ciclonei D și activarea G<sub>1</sub>-CDK, promovând tranziția G<sub>1</sub>/S, în timp ce receptorul factorului de creștere tumorală β (TGF-β) transduce semnale care pot induce reglarea pozitivă (*up-regulation*) a inhibitorilor CDK, blocând progresia ciclului celular. Când reglarea ciclului celular este alterată, celulele normale pot deveni maligne. Activarea oncogenelor sau pierderea funcției genelor supresoare tumorale are ca rezultat dereglarea ciclului celular și progresia continuă a celulelor canceroase pe tot parcursul ciclului celular. Prin urmare, proliferarea nelimitată și necontrolată este una dintre abilitățile dobândite ale celulelor canceroase.

## Apoptoza

Apoptoza sau moartea celulară programată este un proces multi-etapă foarte bine reglat care conduce la moartea celulară selectivă și eliminarea acestora. Două căi principale inițiază apoptoza: una este mediată de o serie de receptori de suprafața celulară denumiți *receptori ai morții celulare*, iar cealaltă este mediată de mitocondrii [2].

Ambele căi duc la activarea unor enzime specifice, denumite caspaze, care scindează substraturile celulare și provoacă modificările biochimice și morfologice caracteristice apoptozei, incluzând fragmentarea ADN, expunerea membranelor a fosfatidilserinei și formarea corpurilor apoptotici.

Calea *receptorilor morții celulare*, cunoscută și sub denumirea de cale apoptotică extrinsecă, mediază apoptoza în câteva tipuri de celule diferite, incluzând limfocitele activate. Legarea *receptorilor morții*, cum ar fi *CD95 (APO-1/Fas)* și receptorul *TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)*, cu liganzi specifici, induce recrutarea proteinelor adaptoare, determinând activarea caspazei 8 care, la rândul său, clivează și, astfel, activează caspaze efectoare în aval, cum ar fi caspaza 3.

În calea mitocondrială, cunoscută și sub denumirea de cale intrinsecă, apoptoza este inițiată prin eliberarea factorilor apoptogeni, cum este citocromul c și factorul inductor al apoptozei (*apoptosis inducing factor - AIF*) din spațiul intermembranar mitocondrial. Aceștia, la rândul lor, activează caspaza 9 prin formarea complexului apoptozom *citocrom c / Apaf-1 / caspază-9*. Apoi, cascada proteolitică se propagă la caspaze efectoare. Eliberarea citocromului c și a altor factori apoptogeni în citoplasmă se află sub controlul membrilor familiei *Bcl-2*. Această familie include atât proteine pro-apoptotice, cum ar fi *Bax* și *Bak*, cât și proteine anti-apoptotice, cum ar fi *Bcl-2* și *Bcl-xL*. Proteinele pro-apoptotice cresc permeabilitatea membranei mitocondriale și permit astfel eliberarea citocromului c, în timp ce proteinele anti-apoptotice împiedică eliberarea acestuia.

## Angiogeneza

Angiogeneza este un proces cu mai multe etape care conduce la formarea de noi vase de sânge din capilarele preexistente. Acest proces fiziologic poate fi realizat prin două mecanisme diferite, germinare endotelială sau creștere microvasculară (*IMG, intussusceptive microvascular growth*), permite creșterea și dezvoltarea țesuturilor și poate apărea ca răspuns la leziuni ischemice, vindecarea rănilor sau inflamație.

Angiogeneza este necesară și pentru creșterea tumorală și diseminarea metastatică [3].

În primele faze ale angiogenezei, celulele endoteliale sunt activate de factori angiogenici produși de celule stromale sau tumorale, astfel încât acestea să poată prolifera, să degradeze matricea extracelulară, să migreze și, eventual, să se asambleze pentru a forma un nou vas de sânge [4]. Acest pas final este însoțit de maturarea și stabilizarea noilor vase care apar prin formarea membranei bazale și recrutarea pericitelor. Cu toate acestea, în tumori, capilarele nou formate sunt sinuoase, fenestrate neregulat și nu sunt întotdeauna funcționale [5]. Întregul proces este reglat de un echilibru între mai mulți activatori și inhibitori. Principalul motor al angiogenezei este *factorul vascular de creștere endotelială (VEGF)*, care, la legarea de receptorul său înrudit (*VEGFR subtipul 2*) poate induce proliferarea celulelor endoteliale și migrarea. Expresia *VEGF* este stimulată în principal de hipoxie, prin activarea factorului de transcripție *Hypoxia Inducible Factor 1α (HIF-1α)*. Alți biomarkeri importanți ai angiogenezei sunt

integrina  $\alpha\beta3$  și metaloproteinele matriceale. Integrina  $\alpha\beta3$  este reglată pozitiv intens și foarte precoce în celulele endoteliale activate, ca răspuns la factorii de creștere pro-angiogenici, se leagă cu afinitate ridicată la componentele matricei extracelulare cum sunt vitronectina și fibronectina și promovează migrarea celulelor endoteliale. Metaloproteinele matriceale sunt enzime care pot degrada toate componentele matricei extracelulare și, astfel, stimulează migrarea celulelor endoteliale.

## Hipoxia

Generarea eficientă de *adenozin trifosfat (ATP)* în țesuturile normale este dependentă de aportul de oxigen. Nivelul oxigenului în țesuturi este determinat de echilibrul dintre rata consumului de oxigen și rata aportului de oxigen din sânge. Hipoxia apare atunci când cedarea de oxigen către țesuturi și celule nu este suficientă pentru a acoperi cererea acestora. Această situație poate prezenta diferite grade de severitate, în funcție de scăderea relativă a concentrației de oxigen și a duratei. Hipoxia induce, de obicei, o cascadă de răspunsuri celulare adaptative, prin două căi de semnalizare sensibile la oxigen care implică familia *HIF* a factorilor de transcripție și *UPR (unfolded protein response)* [6]. Activarea *HIF-1 $\alpha$*  și *HIF-2 $\alpha$*  are ca rezultat transcripția unui grup de gene implicate în angiogeneză, adaptarea metabolică, toleranța la acidoză și supraviețuirea. Pe de altă parte, hipoxia severă, la fel ca și alți stimuli de stres, crește nivelul proteinelor nepliate (*unfolded proteins*) în reticulul endoplasmatic (*ER*) și activează căile *UPR*, rezultând inhibarea sintezei proteinelor, creșterea degradării proteinelor în reticulul endoplasmatic (*ER*) și inducerea apoptozei sau autofagiei.

În timpul creșterii exponențiale, tumorile pot deveni hipoxice din cauza limitării difuziei oxigenului în absența unei rețele vasculare eficiente. Limita de difuzie a oxigenului în țesuturi este de până la 200  $\mu\text{m}$ . Prin urmare, regiunile tumorale care sunt departe de capilarele funcționale pot deveni hipoxice.

## Metabolismul glucidic

În prezența oxigenului, la mamifere, celulele normale convertesc glucoza în piruvat, prin glicoliză, iar, apoi, piruvatul este complet degradat în dioxid de carbon, în mitocondrii, prin fosforilare oxidativă. În condiții anaerobe, piruvatul produs prin glicoliză în celulele normale este redirecționat la distanță de oxidarea mitocondrială și este redus la lactat. Celulele canceroase convertesc preferențial glucoza în acid lactic pe calea glicolitică chiar și în prezența oxigenului, o modificare a metabolismului energetic cunoscută sub numele de glicoliză aerobă sau efectul Warburg. Acest fenotip glicolitic nu este doar rezultatul adaptării metabolice la cerințele proliferative și la condițiile de micromediu, dar este, de asemenea, indus de modificările genetice ale celulelor canceroase. De fapt, activarea oncogenelor sau pierderea funcției genelor supresoare, pe lângă stimularea tumorogenezei, determină o reprogramare a metabolismului glucozei [7].

Activarea căii *PI3K/AKT* prin semnalizarea aberantă a receptorilor tirozinkinază, pierderea funcției *PTEN* sau activarea mutațiilor în complexul *PI3K* în sine, sunt unele dintre mecanismele care stau la baza fenotipului glicolitic. Când este activ, *AKT* este capabil să regleze expresia transportorilor de glucoză din membrana plasmatică și să fosforileze enzime glicolitice cheie.

La nivel transcripțional, *HIF-1* activează efectiv toate genele implicate în cascada glicolitică de la transportori de glucoză la piruvat kinază și lactat dehidrogenază A.

O serie de factori pot modula activitatea transcripțională a *HIF-1*. În condiții hipoxice, *HIF-1* este stabilizat în conformația sa spațială activă și amplifică transcripția genelor implicate în glicoliză. În condiții normoxice, *HIF-1* poate fi activat de o varietate de căi de semnalizare oncogenice și de mutații ale genelor supresoare tumorale, *von-Hippel Lindau (VHL)*, succinat dehidrogenază (*SDH*) și fumarat (*FH*). Mai mult, nivelurile ridicate ale factorului oncogenic de transcripție *Myc* induc reglarea pozitivă a mai multor transportori de glucoză și enzime glicolitice. Spre deosebire de *HIF-1*, *Myc* reglează gene implicate în glutaminoliză, o cale metabolică suplimentară de producere a energiei.

### **Receptorii de suprafață celulară**

Receptorii de suprafață celulară sunt proteine transmembranare care sunt capabile să primească semnale externe și să le transducă în interiorul celulei. Fiecare tip de receptor cuplează anumiți liganzi endogeni, precum și anumite molecule exogene. Cuplarea se caracterizează, de cele mai multe ori, printr-o afinitate în domeniul nanomolar, este saturabilă și, de obicei, reversibilă.

O clasă importantă de receptori sunt receptorii cuplați cu proteina G, care utilizează proteine care leagă nucleotidele de guanină (proteine G) pentru a declanșa o cascadă de semnalizare intracelulară [8]. Atunci când un ligand se leagă de un receptor cuplat cu proteina G, acesta induce o modificare conformațională a receptorului care, la rândul său, activează o proteină G prin stimularea schimbului GDP cu GTP. Când este activă, proteina G se disociază de receptor și se împarte în subunitățile sale care continuă o cascadă de semnalizare în aval utilizând diferite sisteme de mesageri secundari.

Un exemplu de receptor cuplat cu proteina G este receptorul la somatostatina, care, la legarea cu ligandul său nativ și în funcție de subtipul de receptor și de sistemul efector, induce o varietate de răspunsuri celulare, incluzând oprirea creșterii, apoptoza, inhibarea secreției hormonului și a factorilor de creștere și blocarea angiogenezei [9].

O caracteristică a acestor receptori este susceptibilitatea lor mare la desensibilizare și internalizare. Receptorii tirozinkinază sunt o altă clasă importantă de receptori de suprafață celulară. Aceste proteine transmembranare cuprind un domeniu extracelular de legare a ligandului, un domeniu transmembranar hidrofob și un domeniu intracelular cu activitate protein-tirozinkinazică. Majoritatea factorilor de creștere, incluzând

*EGF*, *VEGF* și *NGF*, se leagă la receptori tirozinkinază [10]. Legarea ligandului induce dimerizarea și autofosforilarea receptorului la mai multe reziduuri de tirozină, iar receptorul activ este capabil să recruteze proteine suplimentare care, la rândul lor, să propage un semnal.

Canalele ionice cu deschidere dependentă de ligand sunt un tip suplimentar de receptor de suprafață celulară care mediază transmiterea sinaptică rapidă. Legarea unui neurotransmițător de acești receptori determină o schimbare conformațională a receptorului care deschide un canal ionic, permite un flux rapid pentru un anumit tip de ioni prin membrana plasmatică și are drept rezultat modificări ulterioare ale potențialelor transmembranare care pot provoca un răspuns excitator sau inhibitor.

### **Invazia și diseminarea metastatică**

Celulele canceroase au capacitatea de a invada țesuturile din jur și de a migra către organe îndepărtate. Acest proces necesită, de obicei, mai multe etape, și anume detașarea celulelor

canceroase de masa tumorală primară, migrarea celulelor canceroase către țesuturile din jur, intravazarea, diseminarea sanguină, extravazarea și creșterea tumorii în situsuri la distanță de tumora primară [11]. Mai mulți receptori și căi de semnalizare, inclusiv cei care modulează supraviețuirea celulară, aderența și migrarea, sunt implicați în diseminarea metastatică. Mai mult, interacțiunile fizice și funcționale ale celulelor canceroase cu componentele micromediului intervin și modulează mai multe etape în formarea metastazelor. Printre receptorii implicați în invazia tumorală, receptorul activator al plasminogenului de tip urokinază (*urokinase-type plasminogen activator receptor - uPAR*) este unul dintre cei mai studiați. Acest receptor se leagă cu o afinitate ridicată la *urokinase- plasminogen activator(uPA)* și a proenzimei sale (*pro-uPA*). Prin degradarea directă sau indirectă a tuturor componentelor matricei extracelulare, *uPA* promovează migrarea și invazia celulelor canceroase. Mai multe întegrine sunt implicate în cascada metastatică, ele integrează matricea extracelulară cu citoscheletul intracelular și mediază aderența, invazia și colonizarea metastatică.

Un rol important îl joacă întegrinele *avβ3*, *avβ5* și *α5β1* care recunosc secvența de aminoacizi *Arg-Gly-Asp (RGD)* în structura proteică a liganzilor lor endogeni, dintre care majoritatea sunt componente ale matricei extracelulare. Receptorul chemokinei *CXCR4*, după legarea cu factorul *-1α* derivat din celule stromale, ligandul său nativ, promovează aderența celulelor canceroase la situsuri la distanță prin modularea chimiotaxiei, a transcripției genice, a supraviețuirii celulare și a proliferării.

### **Receptori și liganzi ai punctelor de control imune (check-point)**

Celulele canceroase se pot sustrage supravegherii imune prin inhibarea capacității native a celulelor imune de a recunoaște și a distruge celulele anormale și străine organismului. În acest mod, celulele canceroase nu pot fi distruse de celulele imune și pot prolifera și disemina în tot organismul. Un mecanism adoptat de celulele canceroase pentru a se sustrage răspunsului imun este exprimarea unor proteine ale membranei plasmatică care, prin interacțiunea cu co-receptori de la nivelul celulelor imune, le limitează activitatea funcțională [12]. Întreruperea prin terapie a acestor interacțiuni inhibitoare de către anticorpi specifici restabilește capacitatea celulelor imune de a recunoaște și distruge celulele tumorale. În prezent, trei *imune check-points* au fost exploatate ca ținte adecvate pentru terapia de blocare la pacienții cu cancer: receptorul de moarte programată 1 (*programmed death 1 receptor - PD-1*), ligandul său endogen de moarte programată 1 (*ligand programmed death ligand 1 - PD-L1*) și antigenul 4 asociat limfocitelor T citotoxice (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 - CTLA-4*). *PD-1* este un membru al familiei de co-receptori *B7* și este exprimat pe suprafața limfocitelor T, a limfocitelor B și a celulelor *natural killer*. *PD-1* se leagă de *PD-L1* și acționează ca un reglator negativ al activității celulelor T prin limitarea funcției lor deucidere a celulelor tumorale. *PD-L1* este prezent pe suprafața celulelor tumorale și a celulelor care prezintă antigen și a fost identificat ca principalul motor al rezistenței imune mediată de *PD-1* a celulelor canceroase.

*CTLA-4* este un co-receptor transmembranar exprimat pe suprafața limfocitelor T activate, unde funcția sa majoră este de a regla amplitudinea răspunsului celulelor T la antigen. *CTLA-4* și omologul său *CD28* au aceiași liganzi, *CD80* și *CD86*. S-a propus că *CTLA-4* reduce activarea celulelor T prin interacțiunea cu liganzii *CD80* și *CD86* prevenind, astfel, legarea lor de receptorul co-stimulator *CD28*. Inhibarea

*checkpointCTLA-4* eliberează inhibarea celulelor T efectoare și amplifică răspunsul imun față de celulele tumorale.

### **Concluzii**

Prezentarea succintă a câtorva procese biologice selectate, oferită în acest capitol, poate fi considerată drept un scurt ghid de referință pentru o introducere rapidă a medicilor de medicină nucleară în acest subiect. Autorii sunt conștienți de faptul că acest capitol nu este o compilație exhaustivă a tuturor proceselor biologice care pot fi evaluate cu tehnici de medicină nucleară și că se prevede o extindere și actualizare continuă a acestui conținut.

## 2. Fiziologie, fiziopatologie și patologice

### Introducere

În timp ce termenii *fiziologie* sau *fiziopatologie* sunt rareori menționați în domeniul medicinei nucleare, aceștia oferă bazele mecanismelor de distribuție și acumulare ale radiotrasorilor. Mai exact, aceste proprietăți definesc specificitatea radiotrasorului pentru țesutul țintă, precum și capacitatea țesutului țintă de a acumula radiotrasorul în cantități mai mari decât background-ul. Imaginile obținute în medicina nucleară oferă îndeosebi informații despre statusul bolii. Confirmarea patologică sub forma imunohistochemiei, de exemplu, este esențială pentru stabilirea unei relații de directă proporționalitate între constatările imagistice și fenomenele direct legate de patologia propriu-zisă, cum ar fi expresia receptorilor în exces. În cele ce urmează, disciplinele individuale sunt discutate pe scurt în relație cu imagistica.

### Fiziologie

Domeniul fiziologiei studiază mecanismele pe care organismele, sistemele, organele, celulele și biomoleculele le utilizează pentru a-și îndeplini funcțiile sau procesele biochimice, mecanice și/sau fizice caracteristice. Un fenomen fiziologic simplu este reprezentat de acumularea de glucoză pentru a susține metabolismul celular. Prin urmare, atunci când rata de creștere a celulelor se intensifică, o creștere a metabolismului va determina și o accelerare a consumului de glucoză. Acest fenomen fiziologic este utilizat cu succes în PET, unde țesuturile cele mai active metabolic, de exemplu: creierul, mușchii (inima), grăsimea brună sau tumorile maligne, devin vizibile datorită acumulării la nivelul lor a unui analog al glucozei, 2-[<sup>18</sup>F] FDG [13]. Alte caracteristici fiziologice în directă relație cu acumularea de radionuclizi/trasori sunt, de exemplu, captarea iodului în tiroidă (datorită gradientului electrochimic și mecanismului mediat de transportor) [14] și absorbția radiului (analog de calciu) [15] și a bifosfonaților în os (fixare la nivelul situsurilor de legare a hidroxiapatitei) [16]. Aceste aspecte fiziologice ale medicinei nucleare sunt bine înțelese și chiar sunt exploatate pentru proiectarea și dezvoltarea de noi trasori tisulari specifici.

Fiziologia poate afecta și distribuția biologică a radiotrasorilor. De exemplu, fiziologia vasculară, adică gradul și tipul de vascularizație a țesutului țintă, definește dacă trasorii imagistici ajung sau nu în cantitate suficientă la țintele lor biologice, pentru a permite vizualizarea țesutului. Acest efect are, în mod clar, o acțiune combinată cu absorbția

de glucoză menționată mai sus, și anume dacă / când nu există suficiente vase de sânge care alimentează țesutul cu glucoză, absorbția de 2-[<sup>18</sup>F] FDG va fi minimă sau chiar inexistentă. Pe de altă parte, eventuale întreruperi în vascularizația cerebrală pot cauza pierderi de sânge ce afectează bariera hematoencefalică (BHE). Acest lucru, la rândul său, poate determina acumularea componentelor sanguine în creier, și, implicit, acumularea locală a trasorilor.

O temă în relație cu fiziologia, în studiile recente din medicina nucleară, este clearance-ul trasorilor, de exemplu prin influențarea excreției și/sau reabsorbției trasorilor la nivel renal, sau prin clearance hepatic/excreție biliară. Alternativ, unii trasori se pot acumula



în glande (salivare) [17,18]. Această categorie de trăsori s-a dezvoltat în ciuda faptului că fixarea din background poate limita potențialul unui trăsor de a identifica leziunile localizate în țesuturile de eliminare, de ex. vizualizarea unei anomalii hepatice în cazul unui trăsor cu eliminare hepatică. Reducerea acumulării din background poate ajuta la prevenirea efectelor adverse nedorite din procedurile care utilizează trăsori terapeutici, de exemplu afectarea glandelor salivare în terapia PSMA. Din păcate, mecanismele de eliminare ale radiotrasorilor nu sunt încă în întregime controlate. Este posibil ca înțelegerea suplimentară a relației dintre fiziologie și designul chimic al radiotrasorilor să poată influența substanțial abordarea viitoare a design-ului trăsorilor.

### **Patologie**

Definiția *patologiei* (N.T. *fiziopatologie*) este „studiul naturii esențiale a bolilor și în special a modificărilor structurale și funcționale produse de acestea” (<https://en.wikipedia.org/wiki/Pathophysiology>). Patologia se referă, de asemenea, și la disciplina medicală care descrie modificările tisulare care apar în timpul stării de boală, observabile de exemplu prin analiza microscopică a țesuturilor. În clinică, investigațiile patologice (N.T. anatomo/morfopatologice) sunt considerate „gardianul” sau „adevărul pur” al diagnosticului și al terapiei. În timp ce, inițial, diferențierile structurale din țesuturi au fost utilizate pentru a identifica anomaliile, în prezent, fenotiparea moleculară funcțională este din ce în ce mai utilizată ca instrument de evaluare a caracteristicilor tisulare. Imunohistochimie - utilizarea de anticorpi specifici pentru a determina expresia și localizarea (unei proteine) - s-a dovedit a fi o tehnologie cheie în determinarea nivelurilor de expresie funcțională a biomarkerilor (așa-numita patologie moleculară), utilizată de exemplu în identificarea receptorului chemokinei 4 sau a receptorului somatostatinei [19]. Ca atare, descoperirile imagistice PET, de exemplu folosind [<sup>68</sup>Ga] Ga-pentixafor sau [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA-TOC, pot fi legate direct de nivelurile de expresie în celulele țintă cu modificări patologice. Diagnosticul prin imunohistochimie folosește adesea un protocol pe bază de culoare, în care culoarea maro sau fluorescentă a țesutului este evaluată prin microscopie sau prin citometrie de flux [20]. Alternativele moderne folosesc tehnologii de spectroscopie de masă pentru a crește numărul de caracteristici care pot fi investigate simultan [21].

Disciplina patologiei a inclus, de asemenea, tehnologii precum determinarea profilului genetic și proteomică pentru a investiga nivelurile de expresie a biomarkerilor la nivel genetic/proteic. Deși relevant, în medicina nucleară numai receptorii în contact cu matricea extracelulară pot fi țintiți. Deoarece accesibilitatea extracelulară (nivelul de expresie funcțională) poate fi substanțial diferită față de nivelurile de expresie identificate folosind tehnici de determinare a profilului (niveluri de expresie nefuncțională), este posibil să nu existe întotdeauna o relație directă cu datele imagistice.

### **Fiziopatologie**

Fiziopatologia reprezintă o convergență a celor două discipline menționate anterior și este definită ca descriind modificările funcționale care însoțesc un anumit sindrom sau boală. Acest lucru poate fi cel mai bine explicat pe baza exemplului de fiziologie

vasculară menționat mai sus. Expresia integrinelor în relație cu o anumită patologie poate stimula angiogeneza, care la rândul său influențează anatomia vasculară locală. Ca rezultat, în aceste zone angiogenice, traserii din imagistică se pot extravaza și, deoarece reabsorbția este mai puțin eficientă în aceste arii vasculare afectate, expunerea țesutului la radiotrasor este îmbunătățită. Această disponibilitate locală crescută a radiotrasorului poate determina creșterea captării acestuia. În cazuri extreme de angieneză sau leziuni vasculare, sângele se poate scurge în țesut. Aici permeabilitatea crescută și retenția sporită poate duce la acumularea nespecifică de molecule de dimensiuni mari, de ex. anticorpi monoclonali, proteine sau nanoparticule [22]. În timp ce ultimul efect fiziologic ar putea fi folosit ca un instrument de direcționare non-mediată de receptor, poate induce, de asemeni, în eroare cercetătorii care consideră că această captare a radiotrasorului este rezultatul expresiei receptorilor. Acesta este unul dintre numeroasele motive pentru care validarea imunohistochimică a expresiei receptorilor și a morfologiei țesuturilor reprezintă un pas cheie de validare în orice experiment imagistic.

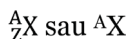
### **Concluzie**

În timp ce fiziologia și patologia sunt uitate în mod obișnuit în interpretarea de rutină a imaginilor din medicina nucleară, ar trebui să ne amintim întotdeauna că aceste aspecte joacă un rol crucial în captarea radiotrasorilor. În consecință, aceste componente sunt în relație directă cu starea de boală a pacienților.

### 3. Fizică

#### Fizică atomică

Nucleul atomic este alcătuit din două tipuri de nucleoni: protoni și neutroni. Protonii sunt încărcăți pozitiv, în timp ce neutronii sunt particule fără sarcină electrică. Nucleul este înconjurat de electroni încărcăți negativ. Numărul total de nucleoni ai unui atom este numit număr de masă (de obicei notat cu A), iar numărul protonilor este numit număr atomic (notat cu Z). Atomii cu A diferit dar același Z sunt numiți izotopi ai unui element ce corespunde unui anumit număr atomic Z [23]. Pentru a indica izotopi, se folosește de obicei următoarea notație:



Ec. 1.

#### Dezintegrarea radioactivă

Nucleul unui atom poate fi instabil atunci când există un anumit raport între protoni și neutroni, iar acest lucru poate duce la un proces de emisie denumit dezintegrare

radioactivă. Dezintegrarea radioactivă poate fi clasificată în trei mari categorii: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) și gama ( $\gamma$ ). În cazul emisieii  $\alpha$ , un nucleu de heliu (doi neutroni și doi protoni) este emis de către atom. Dezintegrarea alfa este de obicei întâlnită la elementele grele și este doar de interes terapeutic în medicina nucleară. Dezintegrarea beta poate avea loc sub 2 forme:  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ . În timpul dezintegrării  $\beta^-$ , are loc conversia unui neutron din nucleu într-un proton și un electron, acest lucru fiind urmat de emisia electronului, împreună cu un antineutrino ( $\bar{\nu}$ ). În acest caz, electronul este numit particulă  $\beta^-$ , în timp ce antineutrino-ul este o „antiparticulă” fără masă și sarcină electrică. În timpul dezintegrării  $\beta^+$ , un proton din nucleu este transformat într-un neutron și un pozitron (antiparticula electronului). Acest proces este urmat de emisia pozitronului, împreună cu un neutrino ( $\nu$ ). Uneori ne referim la particulele  $\alpha$  și  $\beta$  ca particule încărcate,

deoarece au sarcină electrică. Emisia gama poate avea loc în mai multe moduri. Atomul se poate afla în trei stări: starea fundamentală, care reprezintă aranjarea cea mai stabilă a nucleonilor; starea excitată, care este o stare foarte instabilă, cu o existență tranzitorie; starea metastabilă, de asemenea o stare instabilă, dar care are o durată de viață mai mare de  $10^{-12}$  s [24]. Tranzițiile nucleare dintre diferitele aranjamente ale nucleonilor implică energie în cantități discrete și exacte și, prin urmare, pot genera (cu scopul atingerii stării fundamentale) emisii de particule sau de raze  $\gamma$ . Diferența de energie dintre stări determină energia razelor  $\gamma$ . Chiar și o dezintegrare  $\beta^-$ , din care rezultă

un nucleu fiică metastabil, poate avea o emisie finală de rază  $\gamma$  (2). O altă modalitate de emisie a fotonilor  $\gamma$  este prin dezintegrarea  $\beta^+$ , atunci când pozitronul ejectat pierde energie cinetică prin interacțiuni inelastice cu electronii atomici, formându-se o particulă temporară numită pozitroniu (un pozitron și un electron). Acest lucru este urmat de procesul de anihilare, moment în care masele pozitronului și a electronului sunt convertite în doi fotoni gama, având fiecare o energie de 511 keV, emiși simultan la  $180^\circ$  unul față de celălalt [25].

Radioactivitatea unui izotop poate fi măsurată în dezintegrări pe secundă, o dezintegrare pe secundă fiind o unitate de măsură ce se numește becquerel (Bq).

Unitatea de măsură convențională, curie-ul (Ci), este încă frecvent utilizată (1 mCi = 37 MBq). Atomii



radioactivi se dezintegrează într-un mod exponențial, iar timpul necesar pentru ca jumătate dintre atomii dintr-o sursă radioactivă să se dezintegreze se numește timp de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ). Radioactivitatea unei surse la un moment dat ( $t$ ) poate fi calculată ca fiind:

$$A(t) = A(0) \times \exp(-\ln 2 \times t/T_{1/2}) \quad \text{Ec. 2.}$$

unde  $A(0)$  este radioactivitatea inițială iar  $T_{1/2}$  este timpul de înjumătățire al izotopului.

### **Interacțiunea radiației cu materia**

Atunci când se dorește descrierea interacțiunii radiației (electromagnetice sau acustice) cu materia, este necesar să se ia în considerare dacă lungimea de undă a acesteia va cauza orice fel de interacțiuni cu obiectul țintă (de ex. țesutul uman) sau chiar dacă poate rezulta absorbția totală a radiației. Se pot identifica trei intervale de lungimi de undă pentru care caracteristicile de absorbție pot fi utilizate în scopul imagisticii medicale [26]: intervalul razelor X (N.T. și  $\gamma$ ) (utilizat în CT, radiografie, PET, camere gama și SPECT), intervalul de radiofrecvență (utilizat în IRM) și intervalul ultrasunetelor (utilizat în ultrasonografie) (Fig. 1).

### **Ionizare, excitare și bremsstrahlung**

Să considerăm o interacțiune a radiației ca un sistem singular. Compararea sistemului înainte și după interacțiune va arăta că valorile unor mărimi fizice rămân la fel în urma interacțiunii. Spunem, de regulă, că aceste mărimi fizice se conservă în timpul interacțiunii. Printre mărimile fizice care se conservă se numără energia totală, impulsul și sarcina electrică. Cu privire la ionizare, trebuie făcută diferența dintre particule direct ionizante (particule încărcate) și particule indirect ionizante (particule fără sarcină electrică). Particulele direct ionizante sunt particulele alfa (nucleele de heliu), particulele beta (electronii), protonii, precum și alte nuclee. Particulele indirect ionizante sunt fotonii (în intervalul energetic potrivit) și neutronii. Deși există o diferență clară între abordarea clasică și cea a electrodinamicii cuantice, cu privire la interacțiunile dintre particule, pe parcursul acestui capitol se va utiliza modelul clasic, deoarece accentul se pune pe ce tipuri de particule vor supraviețui, unde se vor duce și ce se va întâmpla cu energia lor. La scară atomică, este mai practic să se utilizeze unitatea de energie numită electronvolt (eV), definit ca energia unui electron ce se deplasează într-o diferență de potențial de 1 volt ( $1 \text{ eV} = 1,6 \times 10^{-19} \text{ J}$ ).

Un atom devine ionizat atunci când expulzează cel puțin un electron. Radiația cu energie sub 13,6 eV nu poate produce ionizări. Prin urmare, radiația cu energie mai mare de 13,6 eV se numește ionizantă, în timp ce radiația cu energie mai mică de 13,6 eV se numește neionizantă. Conform Directivei EURATOM, „radiația ionizantă înseamnă energie transferată sub forma particulelor sau a undelor electromagnetice cu o lungime de undă de 100 nanometri sau mai puțin (o frecvență de  $3 \times 10^{15} \text{ Hz}$  sau mai mult, capabilă să producă ioni în mod direct sau indirect)” [27]. Atunci când un electron nu este expulzat din atom de către radiație, dar trece într-o stare energetică superioară, atomul intră într-o stare „excitată”, proces numit excitare. Există apoi probabilitatea ca un electron sau o altă radiație incidentă să cauzeze expulzarea unui electron de pe stratul K, în cazul elementelor cu număr atomic mare, iar locul liber să fie ocupat de un electron de pe un strat exterior (Fig. 2.). În timpul acestui

proces, diferența de energie dintre cele două straturi este emisă sub forma radiației electromagnetice numite raze X caracteristice, deoarece această energie de tranziție între straturi este caracteristică fiecărui element. Fotonii X de diferite energii sunt emiși în concordanță cu caracteristicile straturilor electronice ale atomului. Electronii incidenti pot fi respinși doar de către nucleu, aceștia emițând radiație X atunci când sunt accelerați (N.T. frânați) continuu în câmpul electric al nucleului. Acest proces se numește bremsstrahlung (radiație X de frânare). Explicația electromagnetică clasică derivă din faptul că o sarcină electrică ce se deplasează cu viteză constantă nu va emite radiație electromagnetică, pe când dacă aceasta este accelerată, va emite radiație electromagnetică. În Fig. 3 sunt prezentate două spectre de emisie ale razelor X pentru un tub roentgen căruia i s-au aplicat tensiuni de 80 kV, respectiv 120 kV. Integrala funcțiilor din Fig. 3 (și, prin urmare, numărul total de fotoni X) este direct proporțională cu intensitatea curentului electric în tub și cu pătratul tensiunii aplicate tubului. Numărul de fotoni X este în strânsă legătură cu calitatea imaginii în cazul imagisticii CT.

### **Interacțiunea razelor $\gamma$ și X cu materia**

Așa cum a fost prezentat în subcapitolele precedente, diferența dintre razele  $\gamma$  și X provine din originea lor și nu este neapărat observabilă în energiile acestora. Ambele raze sunt tipuri de radiație electromagnetică și au o anumită probabilitate de a trece prin diferite procese, în funcție de energia proprie. Energiile razelor X și  $\gamma$  utilizate în medicina nucleară conduc, de obicei, la trei tipuri de interacțiuni: absorbție fotoelectrică, împrăștiere Compton și producere de perechi. Ultima interacțiune are loc atunci când un foton interacționează cu câmpul electric al unei particule încărcate, fotonul dispărând, în timp ce energia sa este utilizată pentru a crea o pereche pozitiv – negativă (un electron și un pozitron). Deoarece atât pozitronul cât și electronul au o masă de repaus echivalentă cu 0,511 MeV, energia minimă a fotonului necesară producerii de perechi este 1,022 MeV. În medicina nucleară, această energie a fotonului este rar utilizată, prin urmare ne vom concentra în cele ce urmează pe celelalte două tipuri de interacțiuni.

În cazul absorbției fotoelectrice (efect fotoelectric), atomul țintă absoarbe total energia fotonului incident. În timp ce fotonul dispare, energia acestuia este folosită pentru a expulza unul dintre electronii orbitali, denumit prin urmare fotoelectron. Energia cinetică a fotoelectronului este egală cu diferența dintre energia fotonului incident și energia de legătură a stratului electronic de pe care acesta a fost expulzat [24]. Energia cinetică a fotoelectronului este depozitată în apropierea locului de interacțiune, în timpul proceselor de excitare și ionizare. Expulzarea fotoelectronilor de pe stratul cel mai apropiat de nucleu este cea mai probabilă dacă fotonul incident are energia suficientă. O reprezentare schematică a efectului fotoelectric este prezentată în Fig. 4.

În cazul împrăștierii Compton, fotonul incident interacționează cu un electron de pe un strat exterior, mai slab legat de nucleu. În această situație, energia fotonului incident depășește cu mult energia de legătură; fotonul nu va dispărea, însă va fi împrăștiat sub un unghi  $\theta$  iar o parte din energia sa va fi transferată electronului expulzat. Această interacțiune pare similară cu o ciocnire dintre un foton și un

electron „liber”. Distribuția unghiului de împrăștiere depinde în mare de energia fotonului incident [24]. Împrăștierea Compton este prezentată schematic în Fig. 5. Aceste interacțiuni (efectul fotoelectric și împrăștierea Compton) nu cauzează direct ionizări, ca în cazul interacțiunii particulelor încărcate, însă expulzarea electronilor orbitali va duce la ionizări și, prin urmare, la efecte radiobiologice.

### Atenuarea în țesuturi

Atât efectul fotoelectric, cât și împrăștierea Compton, conduc la pierderea de informație, în cazul tehnicilor de imagistică din medicina nucleară. Semnalul adevărat este prin urmare atenuat, iar datele finale ale imaginilor trebuie corectate pentru această atenuare. În general, absorbția oricărei radiații electromagnetice poate fi descrisă ca:

$$I \sim I_0 e^{-\mu x} \quad \text{Ec. 3.}$$

unde  $I_0$  este intensitatea inițială a fasciculului de fotoni,  $x$  este lungimea țesutului parcursă de fascicul,  $I$ , este intensitatea fasciculului după atenuare, iar  $\mu$  este coeficientul de atenuare. Formula din Ec. 3 este aplicabilă atât fotonilor X cât și celor  $\gamma$ . Prin urmare, termenul  $e^{-\mu x}$  ne dă probabilitatea ca o atenuare să aibă loc de-a lungul grosimii  $x$  de țesut. Grosimea de material absorbant, ca de exemplu țesuturile corpului, care scade intensitatea inițială ( $I_0$ ) a fasciculului la jumătate se numește strat de înjumătățire (*half-value layer* – HVL). În unele aplicații ale radioprotecției (cum ar fi ecranarea) este folositor a se calcula și stratul de reducere cu un factor de

10 (*tenth-value layer* – TVL) [24]. Atenuarea totală pentru un anumit țesut este suma coeficienților de atenuare pentru efect fotoelectric și împrăștiere Compton și variază în funcție de energia fotonilor. Acest efect este prezentat în Fig. 6. pentru țesuturi osoase și musculare. Se poate observa că importanța efectului fotoelectric scade în jurul valorii de 50 keV, precum și că majoritatea interacțiunilor sunt de tip împrăștiere Compton, în cazul fotonilor cu energii crescute.

În intervalul energiilor utilizate în CT (20 – 140 keV), sunt prezente atât interacțiuni de tip efect fotoelectric cât și de tip împrăștiere Compton, însă peste 30 – 40 keV, împrăștierea Compton devine dominantă. Pentru majoritatea examinărilor prin computer-tomografie cu emisie de foton unic (SPECT), împrăștierea Compton este de

asemenea cea mai frecventă. În timpul SPECT, colimatorii sunt folosiți pentru a elimina o porțiune a evenimentelor de împrăștiere din corp, cu toate acestea însă, semnalele lipsă conduc la necesitatea unei corecții a atenuării (Fig. 7). În cazul sistemelor hibrid moderne SPECT/CT, pentru corecția atenuării sunt utilizate imaginile CT ale pacientului. Această procedură implică co-înregistrare, scalare cu energia (de la energia CT la energia SPECT) și scalare cu rezoluția.

În cazul unei instalații PET, evenimentele de coincidență înregistrate în timpul achiziției de date provin nu numai din coincidențe adevărate, fiind influențate și de așa numitele evenimente de împrăștiere sau evenimente aleatorii. Fotonii  $\gamma$  (generați de procesele de anihilare) cu energie de 511 keV au o probabilitate foarte scăzută de interacțiune prin efect fotoelectric și o probabilitate semnificativă (de peste 95%) de interacțiune prin împrăștiere Compton (Fig. 8). Această împrăștiere poate avea loc în corp și poate modifica direcția de propagare a fotonului  $\gamma$ , în timp ce coincidența este atribuită





unei linii de răspuns (LOR) eronate. În timpul PET-ului 3D, un număr foarte mare de fotoni unici ajung pe inelul de detecție, inclusiv din secțiuni ale corpului care sunt în afara câmpului de vedere. Deoarece fereastra de coincidență nu este infinit de îngustă (având valori cuprinse între 5 și 10 ns), există o probabilitate crescută ca doi fotoni unici proveniți din două evenimente de anihilare diferite să ajungă pe detector în timpul unei ferestre de coincidență date, având ca rezultat un eveniment de coincidență aleatoriu. Aceste evenimente aleatorii contribuie prin urmare la creșterea zgomotului imaginii finale. Viteza finală de numărare a evenimentelor detectate va fi compusă deci din vitezele de numărare pentru evenimentele menționate anterior, după formula:

$$M \sim A_{\text{ten}} \times T + S + R \quad \text{Ec. 4.}$$

unde M este viteza de numărare măsurată,  $A_{\text{ten}}$  este coeficientul de atenuare, T este viteza de numărare adevărată, S este viteza de numărare pentru împrăștiere și R este viteza de numărare pentru evenimentele aleatorii. Atenuarea, evenimentele aleatorii și împrăștierea Compton vor duce la un semnal PET distorsionat și vor avea, prin urmare, un impact major asupra datelor imaginii. Din cauza geometriei pacientului, aceste interacțiuni vor produce o atenuare crescută, care este mai proeminentă în regiunile interne ale corpului și mai scăzută la suprafață. Așa cum s-a discutat mai sus, rezultatul acestor interacțiuni va fi îndepărtarea fotonilor primari dintr-o LOR dată și posibila detecția a fotonilor împrăștiați într-o altă LOR. Prin urmare, atenuarea și împrăștierea sunt efecte secundare ale aceluiași proces fizic. Sunt necesare corecții, care includ îndepărtarea fracției împrăștiate din liniile de răspuns. Mai mult, este necesar ca fiecare LOR să fie ulterior corectată pentru fracțiunea de evenimente lipsă din acea LOR.

Probabilitatea ca un foton gama să iasă din corp depinde de distanța (x) dintre locul de anihilare și locul (suprafața) de ieșire, înmulțite cu coeficientul de atenuare al țesutului ( $\mu$ ). Probabilitatea de a detecta ambii fotoni este reprezentată de produsul dintre probabilitățile individuale de părăsire a corpului de către unul dintre fotoni (1). Prin urmare, doar diametrul pacientului (D) de-a lungul liniei de răspuns contribuie la ecuația acestei probabilități (Ec. 5), indiferent de distanța dintre locul de anihilare și suprafață:

$$p = p \times p = e^{-\mu(D-x)} \times e^{-\mu x} = e^{-\mu D} \quad \text{Ec. 5}$$

Atenuarea semnalului unei LOR date poate fi măsurată cu algoritmi diferiți aplicați imaginilor CT sau RMN ale aceluiași pacient. Această așa-numită hartă  $\mu$  poate fi generată, în cazul imaginilor CT, prin folosirea unei metode de scalare biliniară. Pentru IRM, se folosesc de obicei algoritmi de segmentare ce implică o secvență Dixon. Pe lângă corecția atenuării, datelor brute ale imaginilor PET le sunt aplicate și corecții pentru împrăștiere și evenimente aleatorii. Trebuie subliniat faptul că toate aceste corecții vor contribui la caracteristicile zgomotului total al imaginilor reconstruite, în timp ce valorile medii ale pixelilor imaginii vor fi nealterate și se vor apropia mai mult de semnalul adevărat.

*Mulțumiri:* autorul dorește să-și exprime recunoștința față de dr. Laszlo Balkay, pentru sfaturile sale și conversațiile profunde purtate în timpul scrierii acestui material, precum și față de dr. Nicola Belcari pentru ajutorul dat în prezentarea figurilor.

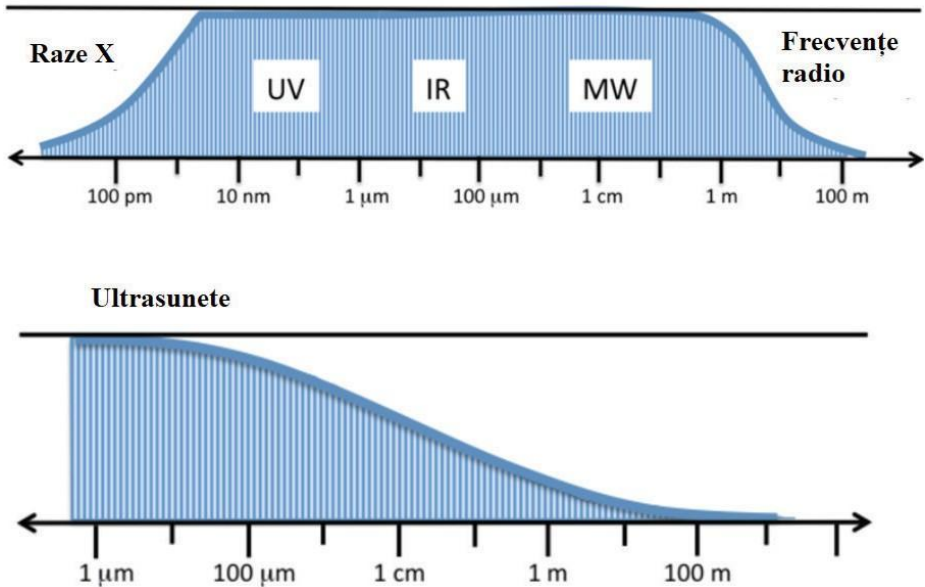


Figura 1. Atenuarea radiației electromagnetice în țesutul uman pentru un spectru larg de lungimi de undă. Intervalul radiațiilor X (N.T. și  $\gamma$ ) este utilizat în CT, radiografie, PET, gama camere și SPECT, în timp ce intervalul de radiofrecvență este utilizat în IRM. Radiația acustică este puternic absorbită în cazul lungimilor de undă sub 1 nm și prin urmare este utilă în imagistica medicală doar în intervalul ultrasunetelor (1). UV – raze ultraviolete, IR – raze infraroșii, MW – microunde.

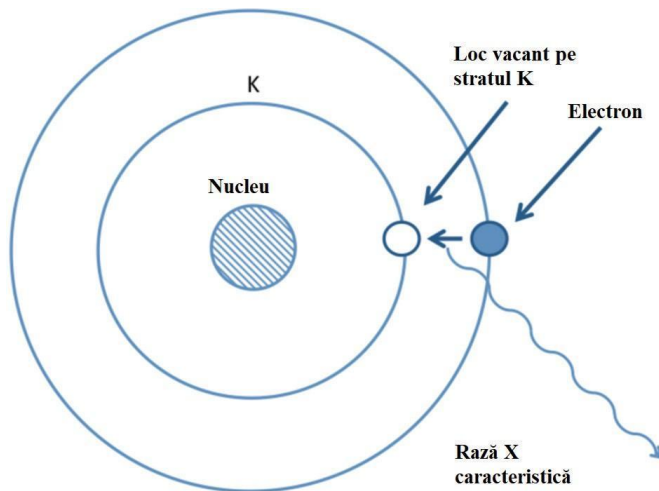


Figura 2. Atunci când un electron de pe un strat exterior se deplasează pentru a umple golul de pe un strat interior, sunt emise raze X caracteristice în funcție de diferența de energie dintre cele două straturi electronice.

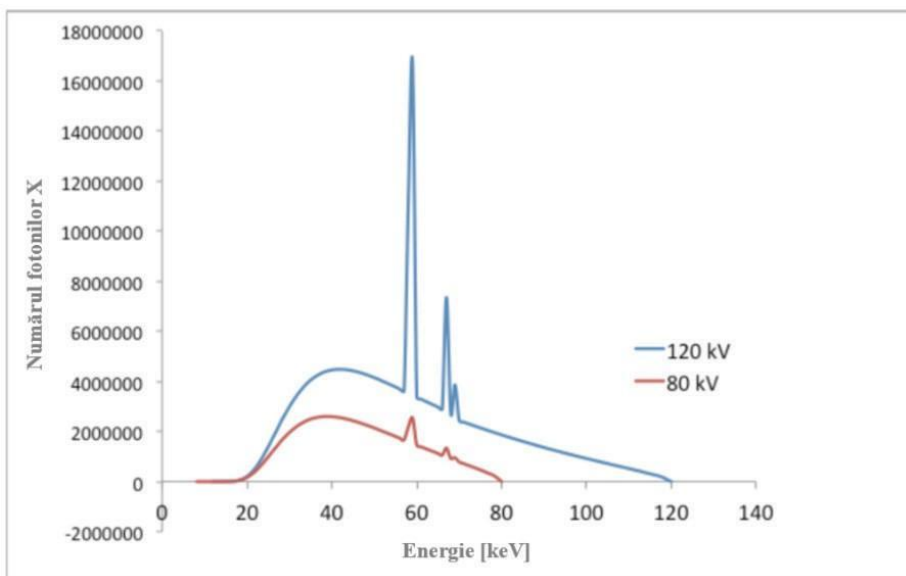


Figura 3. Spectre energetice ale unor fascicule de raze X, obținute prin aplicarea a două tensiuni diferite tubului roentgen (120 kV și 80 kV). Picurile din spectre reprezintă fotoni X generați în urma emiterii razelor X caracteristice, în timp ce spectrul continuu este rezultatul efectului Bremsstrahlung.

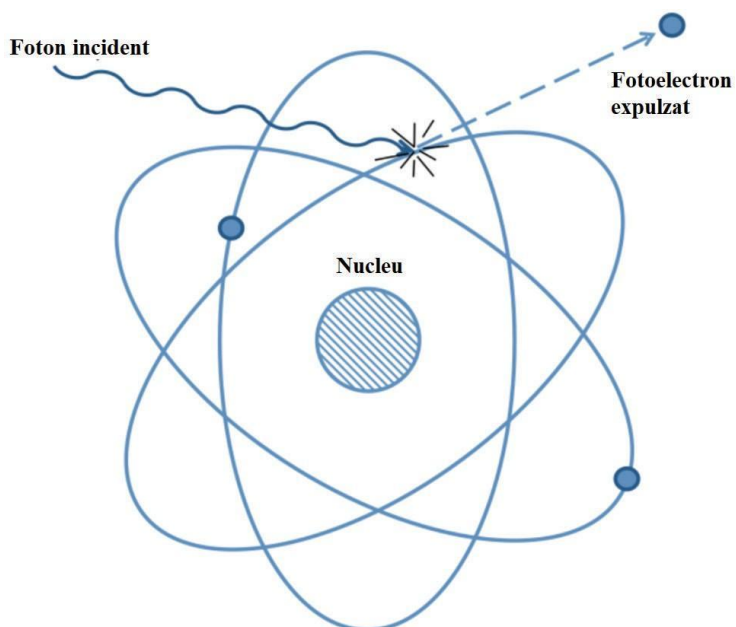


Figura 4. Reprezentare schematică a efectului fotoelectric

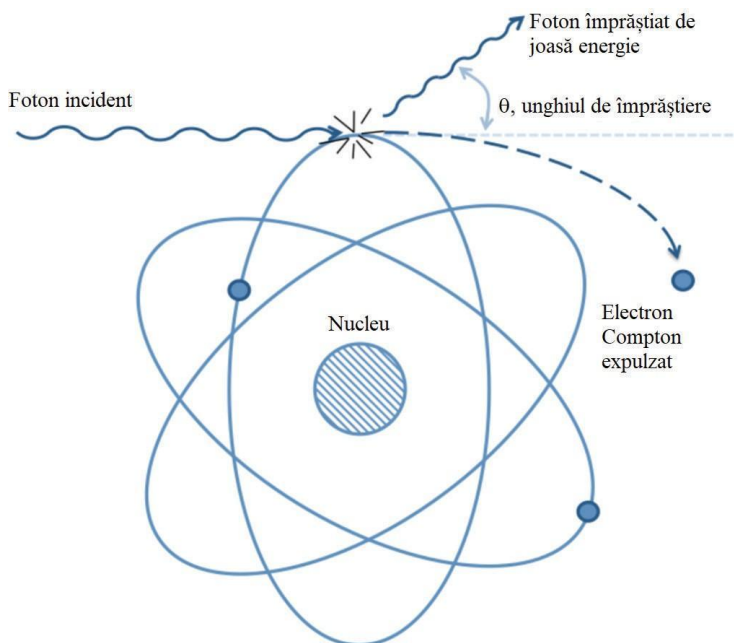


Figura 5. Reprezentare schematică a împrăștierii Compton

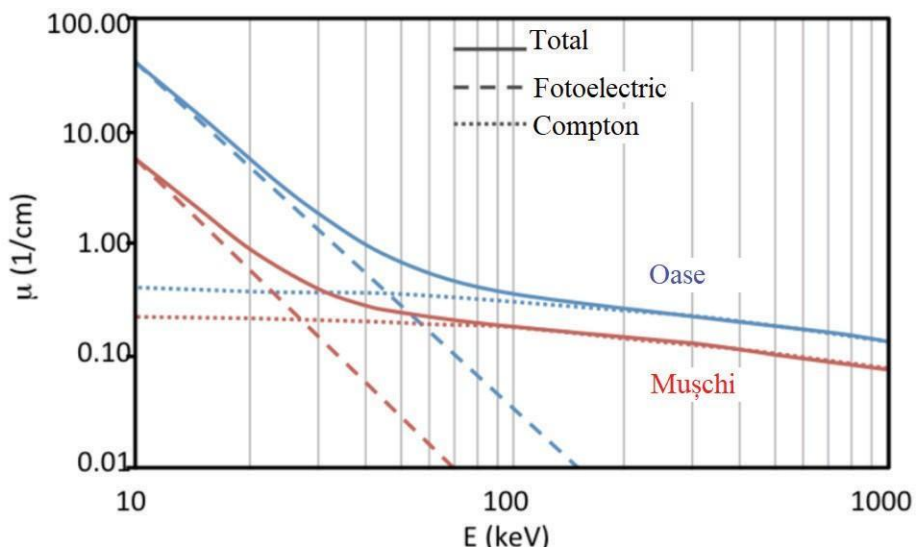


Figura 6. Dependența de energia fotonilor a atenuării totale, a efectului fotoelectric, precum și a împrăștierii Compton pentru țesuturi osoase și musculare (mulțumiri dr. Nicola Belcari) (4).

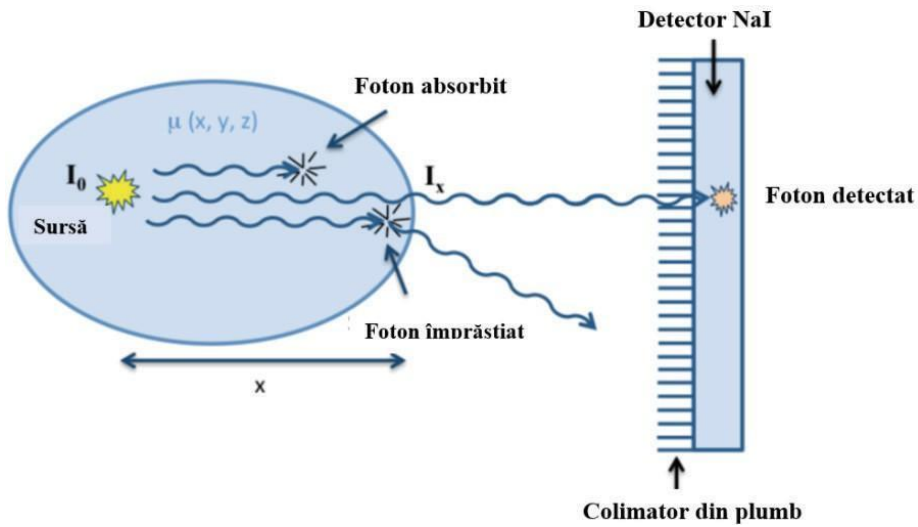


Figura 7. Reprezentare schematică a emisiei și detecției de foton unic. Semnalul detectat trebuie corectat ținând cont de efectul fotoelectric și împrăștierea Compton.

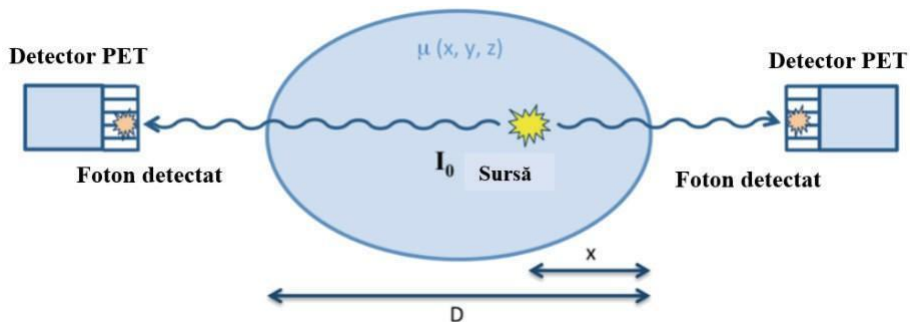


Figura 8. Probabilitatea de atenuare pentru o linie de răspuns dată: din cauza detecției în coincidență, probabilitatea de detecție a ambilor fotoni ( $p = p_1 \times p_2$ ) depinde de coeficientul de atenuare ( $\mu$ ) și de diametrul (D) de-a lungul LOR și este independentă de distanța dintre locul de anihilare și suprafața de ieșire (x).

## 4. Radiobiologie

### Interacțiunea radiației cu materia vie

Atunci când radiațiile ionizante traversează materia vie, depozitează energie de-a lungul parcursului. Dacă energia transferată este mai mare decât energia de legătura a unui electron (N.T. de pe un anumit) orbital, acesta din urmă părăsește atomul, fapt care duce la formarea de ioni. Acest proces se numește ionizare. La energii joase, electronii orbitali pot câștiga suficientă energie pentru a trece pe straturi energetice superioare, iar atomul din celulă trece de la starea fundamentală la un nivel de energie mai ridicat. Acest proces se numește excitație. Ambele procese pot transforma atomul și moleculele în radicali liberi, cu electroni nepereche foarte reactivi. Radicalii pot reacționa, de asemenea, cu moleculele vecine, după care pot apărea reacții în lanț. Este larg acceptat faptul că ADN-ul celular este critic țintit de către leziuni produse de radiații prin acțiune directă sau indirectă. În acțiunea directă, atomii ADN-ului pot fi ionizați sau excitați conducând la un lanț de evenimente fizice și chimice care pot produce în cele din urmă daune biologice. Alternativ, energia radiațiilor poate interacționa cu apa intracelulară, după care apare o serie complexă de modificări chimice. Acest proces se numește radioliză și trebuie văzut ca acțiunea indirectă a radiațiilor ionizante în celulele vii. În timpul radiolizei, se produc radicali hidroxil și alte specii înalt reactive de radicali. În ciuda existenței lor scurte ( $10^{-11}$ – $10^{-13}$  s), aceștia sunt capabili să parcurgă câțiva micrometri pentru a ajunge și a deteriora ADN-ul celular. Mai mult, oxigenul poate modifica reacția, permițând crearea altor specii de radicali liberi, cu o stabilitate mai mare și o durată de viață mai lungă.

### Efectele radiațiilor la nivel celular

Expunerea la radiații ionizante poate duce la o gamă largă de leziuni în ADN și proteine. Aceste leziuni cuprind rupturi ale catenelor de ADN, ce pot fi simple (*simple strand break* -SSB), rupturi de catenă dublă (*double strand break*-DSB), leziuni ale bazelor, ruperea legăturilor covalente încrucișate proteină-proteină și a legăturilor încrucișate proteină-ADN. La o doză absorbită de 1 Gy, numărul de leziuni în ADN-ul celular este de aproximativ 1000 de leziuni ale bazelor, 1000 rupturi simple SSB și 40 DSB. Cu toate acestea, rupturile dublu catenare (DSB) trebuie privite ca fiind efectele cu repercursiunile cele mai grave provocate de radiații, deoarece s-a arătat că atât la doze mari, cât și la doze mici, DSB-urile nereparate și reparate defectuos sunt corelate cu radiosensibilitatea și supraviețuirea. Există, de asemenea, dovezi experimentale pentru o legătură causală între generarea de DSB și inducerea translocațiilor cromozomiale cu potențial cancerigen.

Repararea leziunilor ADN se efectuează în esență prin reacții enzimatice. Există o varietate de mecanisme de reparare a ADN-ului, dar cele mai multe dintre ele depind de prezența a două copii ale informațiilor genetice, câte una pe fiecare fir al dublului helix. Dacă daunele sunt limitate la SSB, aceste mecanisme includ repararea exciziei de bază, repararea exciziei de nucleotide și repararea nepotrivirii bazelor. Repararea DSB-urilor este mai complexă și implică îmbinarea finală non-omologă (*non-*

*homologous end joining*-NHEJ) și recombinația omologă. Dacă repararea ADN-ului eșuează, leziunea celulară se poate manifesta ca mutație, aberații cromozomiale, transformarea morfologiei celulare, eșec reproductiv sau moarte celulară. Se observă că radiosensibilitatea este o funcție a stării metabolice a țesutului iradiat (legea lui Bergonié și Tribondeau). Gradul ridicat de diferențiere, rata mare de proliferare a celulelor și rata mare de creștere a țesuturilor duc la o radiosensibilitate crescută. Acesta este motivul pentru care un fetus este considerat mai sensibil la expunerea la radiații decât un copil sau un adult matur.

### **Transferul liniar de energie (LET) și eficacitatea biologică relativă (RBE)**

Atunci când un țesut este iradiat, răspunsul este determinat în principal de cantitatea de energie depusă pe unitatea de masă: doza de radiație absorbită  $D$  (Gy). Dar, chiar și în condiții controlate, răspunsul la expunerea la radiații ionizante poate fi variabil. Cu toate acestea, densitatea la care energia este depusă pentru ca o particulă încărcată să se deplaseze prin materie, cauzată de un anumit tip de radiație, este un element important în rezultatul biologic. Această densitate este denumită transfer liniar de energie (LET) ( $\text{keV}/\mu\text{m}$ ) și trebuie privită ca derivata  $dE/dx$ , unde  $dE$  este energia medie furnizată local mediului de către o particulă specifică încărcată cu energie în parcurgerea unei distanțe  $dx$ . Radiațiile X,  $\gamma$  și  $\beta$  (electroni) au valori LET cuprinse între 0,2 și 10  $\text{keV}/\mu\text{m}$  și sunt considerate radiații cu LET redus. Protonii, neutronii, particulele  $\alpha$  și electronii Auger au valori LET mai mari între 10 și 100  $\text{keV}/\mu\text{m}$  și, prin urmare, sunt considerate radiații cu LET ridicat. Acțiunea directă a radiațiilor ionizante este predominantă pentru radiațiile cu LET ridicat, în timp ce acțiunea indirectă este predominantă după expunerea celulelor la radiație cu LET redus.

În radiobiologie, LET este limitat în utilizarea sa, deoarece valoarea se schimbă pe măsură ce particula pierde energie la trecerea sa prin țesut. Din acest motiv, termenul de eficacitate biologică relativă (RBE) este utilizat ca un indicator al eficacității biologice

diferite ale diferitelor tipuri de radiații. RBE este definit ca raportul dintre doza absorbită determinată de o radiație de referință cu LET redus și o doză absorbită de radiație test care oferă un răspuns biologic identic. Mai mult, RBE-ul unui anumit tip de radiație este influențat de țesutul studiat, de sistemul biologic și de fracționarea dozei. Radiațiile cu LET scăzut vor avea un RBE mai mic de 1; radiațiile cu LET ridicat vor avea un RBE mai mare de 1. Un LET de aproximativ 100  $\text{keV}/\mu\text{m}$  este optim în ceea ce privește producerea unui efect biologic, deoarece la această ionizare, numărul de evenimente ionizante este egal cu diametrul dublei spirale ADN, ceea ce are ca rezultat cea mai mare probabilitate de a provoca DSB-uri (rata mortalității-CFR  $\alpha$ -terapie țintită, terapia Auger). Valorile LET mai mari vor depune mai multă energie decât este necesară pentru a provoca daune. Acest fenomen se numește „efect de suprasolicitare”. Deoarece RBE este prea specifică pentru a fi utilizată în protecția împotriva radiațiilor, ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) a selectat factorii de ponderare a radiației  $W_R$  pentru diferite tipuri de radiații pentru utilizarea în cadrul efectelor stocastice la doze mici.

### **Efectul Bystander**

Paradigma convențională afirmă că efectele radiațiilor apar numai în celulele în care a fost depusă energia. Există acum din ce în ce mai multe dovezi experimentale că, în





unele condiții, răspunsul biologic este observat și în celulele care nu au fost expuse direct la radiații ionizante. Acesta se numește efect bystander (spectator).

### **Efectele biologice în țesuturi și organe**

Efectele biologice ale radiațiilor ionizante pot fi clasificate în efecte deterministice (reacții tisulare) și efecte stocastice (aleatorii).

#### *Efectele deterministice (reacții tisulare)*

Efectele deterministice sunt efecte pentru care atât incidența, cât și severitatea cresc peste o doză prag odată cu creșterea dozei. Timpul în care reacțiile tisulare pot fi detectate după expunerea la radiații variază. Reacțiile tisulare timpurii (zile-săptămâni) pot fi de tip inflamator rezultate din eliberarea factorilor celulari sau pot fi reacții rezultate din moartea celulară. Reacțiile tisulare târzii (luni-ani) pot fi de tip generic, dacă apar ca rezultat direct al deteriorării țesutului respectiv sau pot apărea ca urmare a afectării celulare timpurii. Atât efectele deterministice timpurii, cât și cele tardive pot apărea după expunerea întregului corp (sindromul de iradiere acut) și/sau expunerea parțială a corpului (eritem cutanat, epilare, cataractă, etc.) peste o doză de prag specifică. ICRP a publicat dozele prag (corespunzătoare dozelor care au ca rezultat o incidență de aproximativ 1%) pentru diferite organe și țesuturi și a considerat că pentru doze <100 mGy (atât pentru radiații cu LET redus, cât și pentru radiații cu LET ridicat) nici un țesut nu exprimă afectare funcțională relevantă din punct de vedere clinic. Moartea celulară este crucială pentru dezvoltarea efectelor deterministice. Curbele de supraviețuire a celulelor sunt utilizate în mod obișnuit pentru a studia supraviețuirea celulelor țintă. Frația de supraviețuire a celulei „S” ca funcție a dozei de radiații „D” este descrisă predominant folosind modelul liniar-pătratic.

$$S = \exp\{-(\alpha D + \beta D^2)\}$$

În acest model,  $\alpha D$  descrie componenta liniară ca un eveniment unic ireparabil, care este proporțional cu doza pe un grafic semilogaritm de supraviețuire (log) versus doză (liniar).  $\beta D^2$  descrie sensibilitatea crescândă a celulelor la doze mai mari de radiații.

Raportul  $\alpha/\beta$  este doza la care componentele liniare și pătratice ale morții celulare sunt egale și acest raport a fost util pentru a compara răspunsurile timpurii și tardive ale țesuturilor. Reacțiile tisulare precoce sau acute au raporturi  $\alpha/\beta \sim 10$ , în timp ce pentru efectele tardive se găsesc valori cuprinse între 2 și 5. LET-ul, doza absorbită, fracționarea dozei și prezența oxigenului pot afecta curba de supraviețuire, elemente importante în terapia radionuclidică. Mai mult, datorită dezintegrării radionuclizilor și clearance-ului biologic al produsului radiofarmaceutic, rata dozei fluctuează în timp. Din acest motiv, „doza biologică eficientă” (BED) a fost introdusă pentru a compara diferite tipuri de tratament.

#### *Efectele stocastice*

Efectele stocastice sunt efectele pentru care probabilitatea de apariție crește odată cu doza. Cele două efecte stocastice majore sunt cancerul și efectele genetice.

În general, se presupune că procesele de răspuns la deteriorarea ADN-ului în celule sunt de o importanță critică pentru dezvoltarea cancerului după expunerea la radiații. Riscurile de cancer sunt estimate pe baza probabilității și sunt derivate în principal din

datele epidemiologice din studiul *Life Span* al supraviețuitorilor bombelor atomice din Hiroshima și Nagasaki. Deși nu există dovezi epidemiologice ale efectelor stocastice la doze <100 mSv, ipoteza liniară fără prag (linear no-threshold-LNT) a fost introdusă de ICRP ca cea mai bună abordare practică pentru gestionarea riscului de cancer de la expunerea la radiații până la doze mici/rate mici de doză. Conform publicației ICRP 103, coeficientul de risc nominal corectat la detriment pentru cancer în întreaga populație după expunerea la radiații la doză mică este de 5,5% per Sv (doza efectivă). Această cifră trebuie privită ca o valoare medie pentru întreaga populație, deoarece există dovezi puternice că riscul de cancer depinde și de vârstă, expunere și sex. Expunerea la o vârstă fragedă are ca rezultat factori de risc nominali mai mari, în timp ce femeile sunt puțin mai sensibile decât bărbații. Până în prezent nu au fost documentate cazuri de efecte genetice induse de radiații la om. Cu toate acestea, ICRP a stabilit coeficientul de risc nominal pentru efectele genetice pentru întreaga populație la 0,2% per Sv (doză efectivă), datorită dovezilor convingătoare că radiațiile provoacă efecte genetice ereditare la animalele de experiment.

#### *Risc pentru embrion și fetus*

Efectele biologice după expunerea la radiații *in utero* pot fi atât deterministice, cât și stocastice.

Efectele deterministice ale radiațiilor asupra fătului depind de doi factori: doza și stadiul de dezvoltare în momentul expunerii. Efectele principale sunt moartea neonatală, malformațiile, întârzierea creșterii, reducerea coeficientului intelectual și defecte congenitale. Riscul este semnificativ în timpul organogenezei și în perioada timpurie a fătului, mai puțin în al doilea trimestru și mai puțin în al treilea trimestru. Cu toate acestea, se presupune că aceste efecte au un prag de doză de 100 mGy. Pentru efectele stocastice, riscul de cancer pe tot parcursul vieții după expunerea *in utero* este considerat a fi similar cu cel al pacienților care au urmat tratament radioterapic timpuriu.

## 5. Radioprotecție

Radiațiile ionizante sunt utilizate în medicina nucleară atât în scop de imagistică diagnostică cât și în scop terapeutic- terapia radioizotopică pentru condiții benigne sau maligne. Pentru protejerea atât a personalului medical cât și a pacienților, expunerea la radiații trebuie menținută la nivelurile cât mai reduse (rezonabil) posibil, care să permită obținerea de rezultate medicale rezonabile (“*As Low As Reasonably Achievable*” -ALARA).

### Mărimi și unități utilizate în dozimetrie și radioprotecție

Mărimea fundamentală utilizată în dozimetrie este doza absorbită –  $D$  (și variația dozei  $dD/dt$ ). Această mărime reprezintă energia (exprimată în joule,  $J$ ) absorbită de un volum de țesut cu masa de  $1\text{ kg}$ . Astfel, pentru mărimea  $D$ , unitatea de măsură este  $J/kg$ , dar i se atribuie denumirea specială de Gray ( $Gy$ ).

Efectele biologice ale radiațiilor nu depind doar de cantitatea de energie, ci depind, deasemenea, de distribuția acesteia la nivel microscopic, care la rândul său depinde de biocinetica celulară specifică și de caracteristicile radiației. Astfel doza absorbită este mediată la nivelul unui organ sau țesut ( $T$ ) de un factor de ponderare ( $W_R$ ) și reprezintă doza echivalentă ( $HT$ ). Factorul  $W_R$  are valoarea 1 pentru radiațiile X cât și pentru radiațiile gama și particulele asimilate electronilor (beta- sau beta+) ce sunt utilizate în aplicații din cadrul medicinei nucleare. Pentru particulele alfa, în contextul radioprotecției,  $W_R$  are valoarea 20. Pentru a diferenția între doza echivalentă și doza absorbită, unitatea pentru  $HT$  este Sievertul ( $Sv$ ). Pentru a stabili un coeficient de risc specific, valorile  $HT$  sunt mediate pe baza unui factor tisular  $W_T$ , ce reflectă sensibilitatea la radiații a organului respectiv. Valoarea rezultată reprezintă doza efectivă,  $E$  (unitatea  $Sv$ ), ce va fi utilizată pentru stabilirea valorilor limită de expunere a întregului corp.

Definițiile în detaliu și valorile tabelate pentru  $W_R$  și  $W_T$  pot fi consultate în ICRP 103 și *IAEA Handbook on Nuclear Medicine Physics*[28,29]. Valorile generale utilizate în dozimetrie sunt rezumate în Tabelul 1.

Doza efectivă nu poate fi măsurată în mod direct, nici chiar într-un câmp extern uniform. Pentru utilizarea curentă în radioprotecție, au fost definite următoarele entități operaționale (detalii: vezi IAEA): echivalentul dozei ambientale  $H^*(10)$  (exprimată în  $Sv$ ) definită ca doză echivalentă calculată la o adâncime de  $10\text{ mm}$  în țesut (material echivalent) și doză echivalentă individuală  $H(p)(d)$  (exprimată în  $Sv$ ) la adâncimea  $d$

în țesut moale specific într-un anumit punct de pe corp. Valorile relevante pentru  $d$  sunt  $d=10\text{ mm}$  (în estimarea dozei efective),  $d=0.07\text{ mm}$  (în aprecierea dozei la piele) și  $d=0.03$  (în aprecierea dozei la cristalin). Aceste mărimi sunt prezentate în acest material deoarece echipamentul de radioprotecție, în mod normal, este specificat (calibrat) în termeni de  $H^*$  sau  $H(p)(d)$ .

### Legi și reglementări în radioprotecție

Conceptele de bază în radioprotecție au fost menționate de ICRP în recomandările lor, cel mai recent material fiind publicat în 2007 [28]. În baza acestora s-au realizat *Standardele de Siguranță de Bază*(BSS), la nivel internațional (IAEA) cât și regional

(EU)[27,30]. EU-BSS, a fost implementat ca și directivă în legislațiile naționale ale tuturor țărilor membre EU[27]. În ciuda cooperării europene între autorități și încercări de armonizare, rămân totuși câteva diferențe între țări. În plus, instituțiile locale pot avea propriile lor cerințe (mai exigente), de aceea este recomandat ca întotdeauna să se ia în considerare regulile locale ce s-ar putea aplica.

Două probleme de interes, importante, existente și în directivele anterioare, care pot fi interpretate în mod diferit în noua implementare sunt: clasificarea lucrătorilor

(expuși) și clasificarea locurilor de muncă. Locurile de muncă trebuie organizate în zone controlate cu acces restricționat și controlat și zone supravegheate, cu risc mai redus și o mai mare accesibilitate.

Lucrătorii sunt împărțiți în două grupe: Grupa A, cuprinde acei lucrători ce pot încasa doze efective mai mari de 6mSv pe an sau echivalentul unor doze efective mai mari de 15mSv pe an pentru cristalin sau mai mare de 150mSv pe an la piele și extremități, respectiv Grupa B, acei lucrători ce pot încasa doze mai mari decât populația generală (N.T. pâna la limitele grupei A). Este posibil ca departamentele de medicină nucleară cât și planul de lucru să fie organizate. Este posibil să se proiecteze secții de medicină nucleară și să se planifice planul de lucru astfel încât să fie foarte puțin probabil ca personalul (inclusiv tehnologiiștii, medicii sau fizicienii medicali) să depășească limitele de dozare enumerate mai sus. Cu toate acestea, este necesară monitorizarea de rutină a (majorității) personalului.

### Măsuri de radioprotecție

Pentru a reduce expunerea în conformitate cu principiul ALARA pentru pacient, trebuie evitate examinarea sau tratamentul inutil și inadecvat. Prin urmare, principiile care stau la baza utilizării radiațiilor ionizante sunt „justificarea” și „optimizarea”.

Reducerea expunerii personalului și publicului se realizează pe baza următoarelor acțiuni de bază:

1. Reducerea timpul de expunere la radiații;
2. Mărirea distanței față de sursa de radiații;
3. Folosirea ecranelor pentru a atenua radiația.

Importanța și implementarea acțiunilor corespunzătoare depind de tipul de radionuclid și de nivelul de activitate administrat. De reținut că, contaminarea și încorporarea materialelor radioactive face imposibilă sau dificilă (item 1) efectuarea acestor acțiuni și, prin urmare, trebuie prevenită.

Tabel 1. Mărimi și unități pentru radioactivitate și radioprotecție

Nume	Activitate	Doza absorbită	Factorul de ponderare pentru radiație	Doza echivalentă	Factorul de ponderare tisular	Doză efectivă
Simbol	A	D	$W_R$	$H_T$	$W_T$	E
Unitate	Becquerel, Bq	Gray, Gy $1\text{Gy} = 1\text{ J/kg}$	(Sv/Gy) $= 1$ pentru beta și gama = 20 pentru alfa	Sievert, Sv $1\text{ Sv} = 1\text{ J/kg}$	No unit (suma tuturor $w_T$ este egala cu 1	Sievert, Sv $1\text{ Sv} = 1\text{ J/kg}$

Doze operaționale:

Doza echivalentă ambientală  $H^*(10)$  (Sievert)

Doza echivalentă individuală  $H_{(p)}(d)$  (Sievert) - cu d (mm) = 0.07 (piele), 0.3 (cristalin), 10 (corp)



## 6. Chimie și radiochimie

### Radionuclizi și producerea de radionuclizi

Notă: termenii „izotop” sau „radioizotop” sunt folosiți în mod obișnuit, dar incorect, pentru a desemna elementele radioactive utilizate în marcarea radiofarmaceuticelor. Cititorii sunt încurajați să adopte, în schimb, terminologia corectă „radionuclid (radionuclizi)”. Acești termeni și alți termeni folosiți în mod obișnuit și concepte de radiochimie sunt definiți și exemplificați în [31].

Modul standard de notare a radionuclizilor este după cum urmează:  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  sau alternativ zirconiu-89 etc. (nu N-13, 89-Zr etc.)

În mod obișnuit, radionuclizii sunt produși printr-o serie de metode:

1. Ciclotronul accelerează particulele cu energie ridicată (de obicei protoni, deuteroni sau, în ciclotroanele de energie înaltă, și particule alfa), care țintesc materiale stabile într-o așa-numită țintă (de exemplu, azot, apă îmbogățită cu oxigen-18). Acestea din urmă sunt supuse fragmentării nucleare, la lovirea lor de către fasciculul de particule, pentru a da naștere noilor radionuclizi (de exemplu  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) [32] [33]
2. Radionuclizii produși în reactorul nuclear (de exemplu  $^{32}\text{P}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ) pot fi împărțiți în două grupe: radionuclizi formați prin reacții de fisiune ( $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{131}\text{I}$ ) și radionuclizi produși prin activare neutronică  $^{32}\text{P}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ : [34],  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{131}\text{I}$ : [35]  $^{177}\text{Lu}$ : [36].
3. Generatoarele de radionuclizi conțin un radionuclid părinte cu timp de înjumătățire lung ( $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{82}\text{Sr}$ ), care se dezintegrează într-un radionuclid fiică, cu timp de înjumătățire scurt (de exemplu  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ). Radionuclizii părinte pentru aceste generatoare sunt produși fie în ciclotron, fie în reactor [37,38].

### Alegerea radionuclidului

Alegerea radionuclidului pentru o anumită aplicație poate depinde de un număr de factori:

- Radionuclizii pentru aplicații imagistice diagnostice
  - Modalitatea imagistică de utilizat (de exemplu emițător gama pentru SPECT, emițător de pozitroni pentru PET)
  - Timpul de înjumătățire biologic al procesului *in vivo* de studiat trebuie să corespundă timpului de înjumătățire (N.T. fizic) al radionuclidului utilizat. De exemplu, fluxul sanguin este un proces biologic rapid (de ordinul minutelor) și poate fi urmărit folosind radiofarmaceutice cu timp de înjumătățire scurt (de exemplu  $^{15}\text{O}$ ]apă,  $^{13}\text{N}$ ]amoniac (timpuri de înjumătățire de 2 și, respectiv, 10 minute). Țintirea anticorpilor, în mod tipic, se caracterizează printr-un timp de înjumătățire biologic de zile sau săptămâni. În acest caz, o proteină radiomarcată cu  $^{89}\text{Zr}$ - or  $^{124}\text{I}$  (timp de înjumătățire fizic de 3,27 și 4,18 zile) ar putea fi o alegere potrivită de radionuclid.

- Molecule mici și peptide – timpul de înjumătățire biologic al acestora este adesea în domeniul orelor. În acest caz, radiomarcarea cu radionuclizi cu semi-viață intermediară (de exemplu  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  etc., timp de înjumătățire de 20 și 110 minute, 12,7 și 6 ore, respectiv) este, de obicei, necesară.
- Radionuclizi pentru aplicații terapeutice
  - Tipul de dezintegrare ( $\alpha$  or  $\beta$ )
  - Energia radiației emise
  - Timpul de înjumătățire
  - $^{131}\text{I}$  sau  $^{223}\text{Ra}$ RaCl<sub>2</sub> sunt utilizați fără altă procesare chimică. Alții, de exemplu  $^{90}\text{Y}$ [39] și  $^{177}\text{Lu}$  sunt utilizați pentru a radiomarca molecule cum ar fi anticorpi sau peptide.
  - Transferul de energie liniară (TEL) (trebuie luat în considerare lanțul de dezintegrare a radionuclidului, câte etape de dezintegrare alfa/beta generează înainte de dezintegrarea la un nuclid stabil).

### Procesarea radionuclidică

Radionuclizii obținuți dintr-un generator, ciclotron sau reactor (tipic denumiți *precursori primari de radiomarcare*) sunt obținuți în forme ionice sau moleculare simple. În această formă, ei pot să nu fie utili ca agenți de imagistică (excepție sunt  $^{18}\text{F}$  fluor și  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetat). Sunt folosite tehnici chimice de sinteză pentru a încorpora acești precursori primari într-o moleculă de interes, direct sau prin intermediul generării unor elemente intermediare marcate (adesea denumiți precursori secundari de radiomarcare, de exemplu  $^{14}\text{C}$ metiliodid, 2- $^{18}\text{F}$ fluoroetil tosilat). Fiecare dintre aceste etape în procesul de sinteză (de la precursorul primar până la produsul final) ar trebui să fie optimizat cu atenție pentru a reduce timpul de producție și a maximiza randamentul și calitatea produsilor radiofarmaceutici. Această optimizare poate include alegerea solventului de reacție, a temperaturilor de reacție, îmbunătățirea tehnicii de manipulare, a purificării, etc.

### Module de sinteză: automatizare/purificare/formulare și sterilizare

Pentru a reduce expunerea la radiații a personalului în procesarea radionuclizilor de la precursorul primar până la produsul final purificat, aceste activități sunt adesea efectuate în spatele unor protecții de plumb (cărămizi de plumb, nișă radioactivă) utilizând, adesea dispozitive automate. Există numeroși producători ai acestor *module de sinteză* pentru o varietate largă de radiofarmaceutice. Produsul final poate să necesite purificare (de exemplu HPLC, extragere în fază solidă) înaintea formulării și sterilizării. Aceasta din urmă este, cel mai adesea, realizată prin trecerea produsului formulat printr-o micromembrană filtrantă cu pori cu diametrul de 0,22 micrometri într-un recipient vidat și/sau autoclavare. Pentru un număr de radiotrasori sunt disponibile, comercial, kituri care conțin reactanți și consumabile.

## 7. Radiofarmacie

Farmacia reprezintă știința fabricării și distribuției medicamentelor. Un compus de interes biologic (moleculă vectoare) marcat cu un radionuclid este denumit radiofarmaceutic. În funcție de modul de dezintegrare al radionuclidului, aceste produse radiofarmaceutice sunt utilizate preponderent în scopuri diagnostice ori terapeutice.

În majoritatea cazurilor, produsele radiofarmaceutice sunt administrate intravenos, însă există și alte moduri de administrare. Exemplele tipice pentru administrarea orală de produse radiofarmaceutice sunt capsulele sau soluțiile de Iod-131 ( $^{131}\text{I}$ ). Un alt tip de administrare este utilizat, de exemplu, în cazul studiilor de ventilație pulmonară folosind Technetiu-99m, iar în acest caz radiofarmaceuticul (microparticule de carbon marcate cu Technetiu-99m) este nebulizat și inhalat de pacient. Metoda inhalării este de asemenea utilizată dacă radiofarmaceuticul prin natura sa este un gaz, cum ar fi Oxigen-15 ( $^{15}\text{O}$ ) sau Xeniu-133 ( $^{133}\text{Xe}$ ).

Pentru radiofarmaceuticele utilizate în scop de diagnostic, activitatea care se administrează pacientului depinde în principal de sensibilitatea gamacamerei, deoarece expunerea la radiații prin intermediul unui radiofarmaceutic în scop diagnostic trebuie menținută la un nivel cât mai scăzut posibil. În schimb, activitatea administrată în scopuri terapeutice este determinată de doza de energie care trebuie administrată organului țintă. Modalitatea ideală de a determina activitatea necesară ar fi efectuarea unei evaluări dozimetrice individuale, care să ia în considerare parametri precum doza absorbită de la nivelul organelor, timpul de înjumătățire biologic și căile de excreție specifice. Cu toate acestea, produsele radiofarmaceutice terapeutice disponibile în comerț sunt adesea prescrise exclusiv în funcție de greutatea corporală.

Fabricarea radiofarmaceuticelor trebuie să respecte anumite standarde de calitate denumite *Good Manufacturing Practice* (GMP). În cadrul autorității teritoriale a *Uniunii Europene*, aceste standarde de calitate sunt definite în ghidurile GMP ale UE (EU GMP guideline), care fac parte din legislația europeană ce reglementează medicamentele din *Uniunea Europeană*. Ghidul este structurat în trei părți și abordează mai multe aspecte ale fabricării produselor farmaceutice, cum ar fi sistemele de management al calității, personal, premise, echipament și controlul calității.

Ghidul este completat de anexe (în prezent 18) cu anexa 1 (fabricarea medicamentelor sterile), anexa 3 (fabricarea radiofarmaceuticelor), anexa 13 (fabricarea medicamentelor pentru investigații) și anexa 15 (calificare și validare), fiind cele mai importante privind producția de radiofarmaceutice. EANM a emis ghiduri specifice pentru prepararea la scară redusă a produselor radiofarmaceutice și acestea țin cont de cerințele specifice pentru spitale sau centre PET.

Radiofarmaceuticele administrate intravenos trebuie să respecte cerințele privind medicamentele sterile. O sterilizare finală a soluției produse nu este în majoritatea



cazurilor aplicabilă fie din cauza timpului de înjumătățire scurt al radionuclidului, fie a instabilității termice a radiofarmaceuticului. În aceste cazuri, sterilizarea produsului poate fi realizată prin filtrare sterilă în combinație cu fabricarea aseptică. Pentru a minimiza introducerea potențială a contaminanților microbiologici sau a particulelor, materiile prime trebuie controlate și fabricarea trebuie să aibă loc folosind echipamente dedicate într-un mediu controlat, cum ar fi camere curate. Etape critice, precum manipularea echipamentului steril (container primar, tubulatură, filtre etc.), filtrarea sterilă și umplerea trebuie să fie efectuate în camere curate de înaltă clasă, în timp ce etapele de fabricație efectuate în sisteme închise necesită un mediu mai puțin exigent. Conformitatea și clasificarea camerelor curate trebuie controlate în mod regulat prin mijloace adecvate, cum ar fi contorizarea particulelor și monitorizarea igienică (DIN EN ISO 14644-1: 2015).

O categorie specială de produse radiofarmaceutice o reprezintă celulele autologe radiomarcate, cum ar fi leucocitele, eritrocitele, trombocitele și granulocitele. În timp ce granulocitele sunt marcate *in vivo* prin injectarea de anticorpi marcați, leucocitele și trombocitele sunt izolate din sângele pacienților, marcate *in vitro* și reinjectate ulterior. În cazul eritrocitelor, este posibilă atât marcarea *in vivo*, cât și *in vitro*.

Procesul de fabricație a produselor radiofarmaceutice utilizează adesea sisteme automate (module de sinteză), deoarece cantitatea mare de activitate inițială necesită în mod uzual evitarea manipulărilor manuale în timpul procesului de sinteză (a se vedea Capitolul 5). Radionuclizii necesari pentru radiomarcare pot proveni de la generatori de radionuclizi, de la ciclotroane integrate în centrele de imagistică sau de la furnizori externi (Capitolul 5).

După finalizarea procesului de fabricație, din lot sunt prelevate atât eșantioane în scop de control al calității, cât și un eșantion de rezervă în cazul în care ulterior sunt necesare teste suplimentare. Controlul calității se referă de obicei la determinarea purității și identității radiochimice, purității chimice, purității și identității radionuclidice, valorii pH-ului, conținutului de endotoxine și sterilității.

Datorită timpului scurt de înjumătățire a radionuclidului, nu este posibilă efectuarea tuturor testelor necesare înainte de eliberarea lotului, prin urmare testarea sterilității și puritatea radionuclidului sunt adesea determinate după eliberarea lotului. Testele individuale și limitele testelor pentru radiofarmaceuticele cel mai frecvent utilizate sunt descrise în *Farmacopeea Europeană* (Ph. Eur.) <http://online.pheur.org/EN/entry.htm>, care este publicată de Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și a Sănătății (*European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare*) (<https://www.edqm.eu/>).

Cerințele pentru personalul unui centru care produce radiofarmaceutice nu diferă de cele ale unei companii farmaceutice obișnuite. Inginerul de producție și responsabilul cu controlul calității trebuie să fie persoane autonome, în timp ce unul dintre ei poate servi și ca persoană calificată responsabilă pentru eliberarea lotului.

## **8. Radiofarmacologie clinică și modelare cinetică a trasorului Diversitatea radiofarmaceuticelor și aplicațiile acestora**

Radiofarmaceuticele și dispozitivele medicale sunt utilizate în toate domeniile medicinei, în special în oncologie, neuroimagistică, cardiologie și boli infecțioase. Modalitățile imagistice bazate pe tomografia prin emisie de fotoni unici sau pozitroni, valorifică radionuclizi specifici selectați pe baza unei varietăți de caracteristici fizice, chimice și biologice. Utilizată de la începutul anilor 1940 pentru tratamentul bolilor tiroidiene și articulare, terapia radionuclidică câștigă teren în oncologie și a fost propusă și pentru tratarea infecțiilor rezistente la antibiotice. Terapia radionuclidică poate fi aplicată local prin implantare (brahiterapie), embolizarea tumorilor maligne folosind microsferă radioactive sau injecție directă în tumori, precum și sistemic prin administrarea intravenoasă sau intra-arterială a radiofarmaceuticelor.

Medicina nucleară are la dispoziție o mare varietate de radionuclizi, radiofarmaceutice și dispozitive medicale radioactive adaptate în mod specific diversității afecțiunilor medicale. Produsele radiofarmaceutice pot fi sub formă de ioni radioactivi, cum ar fi iodura sau fluorura, săruri ale diferitelor metale (de exemplu, rubidiu, galiu, stronțiu, radium, etc.) sau molecule marcate radioactiv cu structură și dimensiuni moleculare variate, de la compuși sintetici mici la peptide și anticorpi sau structuri supramoleculare precum lipozomi, nanoparticule sau microsferă. Radionuclizii pot prezenta diverse tipuri de dezintegrare radioactivă cu emisii de fotoni, pozitroni, particule alfa și beta sau electroni Auger, cu energii foarte diferite (de la câteva eV la MeV) și timp fizic de înjumătățire de la câteva secunde pentru Rubidiu-82 până la luni pentru Iod-125.

Radiofarmacia este definită ca descrierea și explicația mecanismelor de distribuție, dispunere și localizare a radiofarmaceuticelor în diferite țesuturi. Acestea ajută la creșterea preciziei diagnosticului, la îmbunătățirea terapiei și la evaluarea eficacității terapeutice. Având în vedere diversitatea radiofarmaceuticelor și a dispozitivelor radioactive, este dificil de rezumat toate aspectele farmacologice legate de utilizarea lor în clinică. Acest capitol se va concentra pe câteva exemple generale de administrare sistemică a moleculelor radioactive.

### **Distribuția, catabolismul și localizarea radiofarmaceuticelor**

Odată injectate în fluxul sanguin, produsele radiofarmaceutice sunt supuse diverselor mecanisme fiziologice și enzimatic. Se observă diferențe foarte mari în modul în care corpul uman tratează aceste molecule marcate. În condiții fiziologice, produsele radiofarmaceutice cu mase moleculare mai mici de 40 kDa pot extravaza din capilarele sanguine. Moleculele cu masă moleculară mică difuzează mai rapid prin pereții vaselor sanguine și aici lipofilitatea (măsurată ca valori log P) și legarea de proteinele plasmatică pot avea un impact asupra ratei de difuzie. Moleculele cu o masă moleculară de până la 60 kDa pot fi eliminate prin capilarele fenestrate ale rinichilor. Moleculele cu masă moleculară mare pot extravaza numai în ficat și măduva osoasă [40]. Unele proteine, în special albumina și anticorpii, pot lega receptorii neonatali Fc (FcRn) după



pătrunderea în celulele endoteliale și sunt reciclate în fluxul sanguin fără degradare [41]. Toate aceste mecanisme pot fi cuantificate: rata de extracție poate fi descrisă ca raportul dintre rata de extravazare și fluxul sanguin și variază de la 14,5 pentru oxigen, 3,0 pentru 2- [<sup>18</sup>F] fluor-2-deoxi-D-glucoză (2- [<sup>18</sup>F] FDG) și 0,0090 pentru anticorpi [42]. Diferențele foarte mari în concentrația intravasculară, de la minute la săptămâni, a radionuclizilor utilizați în mod obișnuit pot fi, de asemenea, cuantificate. Compușii cu greutate moleculară mică se distribuie rapid în fluidele interstițiale, în timp ce compușii cu greutate moleculară mare rămân în mare parte limitate la fluxul sanguin. Ca urmare, clearance-ul variază atât în ceea ce privește ratele de difuzie, cât și în ceea ce privește căile de eliminare.

Condițiile patologice pot modifica membranele vaselor de sânge și le pot afecta permeabilitatea. Exemple în acest sens includ inflamația și tumorile, în care vascularizația anormală este deosebit de permeabilă și permite anticorpilor și nanoparticulelor să ajungă la țesuturile tumorale [43]. Distribuția la nivelul creierului este controlată de bariera hematoencefalică printr-o serie de mecanisme care previn absorbția majorității medicamentelor la nivelul creierului [44]. Structuri chimice specifice, conform regulilor lui Lipinski [45], sunt necesare pentru ca medicamentele și radiofarmaceuticele să intre în sistemul nervos central. Mai multe afecțiuni patologice (de exemplu, hipoxia, inflamația sau tumorile cerebrale) sunt asociate cu distrugerea barierei hematoencefalice și creșterea permeabilității. Permeabilitatea vascularizației tumorale permite imagistica și terapia cu proteine cu masă moleculară mare, cum ar fi anticorpii.

Produsele radiofarmaceutice vin în contact cu celulele care exprimă anumite proteine de membrană, cum ar fi transportorii. Acești transportori pot media transportul anumitor ioni, glucoză sau aminoacizi. De asemenea, radiofarmaceuticele intră în contact cu peptidaze, cum ar fi endopeptidaza neuronală, care degradează foarte repede peptidele, cu excepția cazului în care au fost concepute special pentru a rezista acestor activități enzimatică. De asemenea după extravazare, se pot lega de proteinele plasmatică [46]. Ratele de absorbție sau eliminare variază foarte mult, iar rezultatul poate fi destul de diferit. Produsele radiofarmaceutice pot fi eliberate rapid după ce intră în celule, dacă nu sunt transformate, sau sunt catabolizate în compuși radioactivi excretați (de exemplu, iodo-tirozină radioactivă). De exemplu, 2- [<sup>18</sup>F] FDG prezintă o retenție intracelulară lungă, deoarece este fosforilată de hexochinaza II după absorbția sa prin intermediul transportorului de membrană GLUT-1 [47]. Radiofarmaceuticele pot rămâne, de asemenea, legate de suprafața celulei pentru perioade lungi de timp. În cele din urmă, produsele radiofarmaceutice pot fi internalizate în celule, iar această internalizare este în general urmată de degradarea lizozomală [48]. Excreția radiofarmaceuticelor cu greutate moleculară mică prin rinichi poate fi foarte rapidă, deși reabsorbția radionuclizilor metalici după catabolism duce la retenție renală de lungă durată. Excreția prin tractul gastro-intestinal este mai lentă și poate fi o problemă pentru imagistică și o cauză de toxicitate (de exemplu, <sup>223</sup>Ra).

În multe cazuri, partea care contează cu adevărat este radionuclidul. Comportamentul moleculei vectoare este relevant doar prin modul în care interferează cu transferul radionuclidului folosit către diferitele țesuturi țintă și non-țintă. De exemplu, o scanare PET nu va face nicio diferență între 2- [<sup>18</sup>F] FDG și metabolitul său fosforilat (2- [<sup>18</sup>F] FDG-6-fosfat). În mod similar, peptidele și anticorpii sunt degradați în celule. Comportamentul intracelular al radionuclidului folosit va fi diferit dacă „rezidualizează”,



de ex. majoritatea metalelor, dacă nu rezidualizează, de ex. halogeni (iod, fluor) sau metalele care pot fi oxidate (tehnēțiu, reniu) sau reduse (cupru).

Pentru imagistică, în majoritatea cazurilor, cea mai importantă caracteristică este informația utilă (raportul semnal zgomot) din imaginea digitală și timpul necesar pentru obținerea acesteia. Pentru terapie, contează raportul dintre dezintegrările radioactive care apar în țesutul țintă spre deosebire de țesuturile normale, în special în țesuturile radiosensibile. Apoi, distincția dintre radiofarmaceuticul activ și cataboliții săi radioactivi este importantă. Situația este destul de diferită în studiile de cuantificare a receptorilor și a gradului de ocupare a receptorilor, pentru care este obligatoriu să se măsoare concentrația radiofarmaceuticului activ.

Produsele radiofarmaceutice trebuie selectate folosind un set complex de caracteristici care implică proprietățile farmacocinetice, ca de exemplu transferul în celulele țintă, concentrația intravasculară, afinitatea și specificitatea față de proteinele intracelulare, precum și stabilitatea legăturii chimice, timpul fizic de înjumătățire și eliminarea radionuclidului. Specificitatea poate fi afectată prin captarea radiofarmaceuticului în țesuturile normale, cum ar fi, de exemplu, expresia PSMA în glandele salivare [49] sau prin reținerea radionuclidului în diferite organe, cum ar fi, de exemplu, reținerea metalelor radioactive în rinichi după filtrarea glomerulară, catabolism și reabsorbție [50].

### **Imagistica cantitativă**

În studiile preclinice, este posibil să se cuantifice activitatea în țesuturi după administrarea de produse radiofarmaceutice. Este chiar posibil să se evalueze distribuția microscopică a activității prin autoradiografie. Imagistica poate fi, de asemenea, utilizată pentru a reduce numărul de animale sacrificate în studiile necesare înainte de utilizarea umană, cu limitări asupra duratei și a numărului de sesiuni imagistice. La om, imagistica cantitativă poate fi utilizată pentru a cuantifica radiofarmaceuticul după injectare. Problemele legate de cuantificarea imaginilor sunt numeroase, iar procesul este departe de a fi simplu. Aceste probleme rămân o chestiune de cercetare intensă, iar fizicienii au dezvoltat soluții care sunt acum implementate în camerele SPECT și PET pentru a face corecțiile necesare, de ex. corecția atenuării tisulare și calibrarea scannerului. Segmentarea imaginilor și corecțiile pentru efectul de volum parțial rămân problematice, deoarece acestea sunt dependente de operator [51]. Este obișnuit să se exprime rezultatele acestor măsurători în termeni de valori standardizate ale captării

(SUV, raportul dintre concentrația de radioactivitate derivată din imagine într-o regiune de interes și activitatea injectată normalizată la greutatea corporală a pacientului). SUV-urile permit comparații semicantitative semnificative între țesuturi, pacienți și produse radiofarmaceutice.

Pentru optimizarea dozelor și pentru calculele dozimetrice, distribuția radiofarmaceuticului trebuie monitorizată în timp. În acest scop, imagistica dinamică poate fi efectuată pentru radiofarmaceuticele cu cinetică rapidă și radionuclizi cu timp de înjumătățire scurt în studiile pe animale. La om, imagistica dinamică este posibilă în prezent numai dacă este limitată la o parte a corpului, de ex. creierul. În caz contrar, se pot obține imagini dinamice ale întregului corp, dar procesul de obținere al datelor este dificil de perceput de către majoritatea pacienților. Numărul de imagini necesare pentru a colecta suficiente date pentru analiza farmacocinetică și calcularea activității totale (numită și activitate cumulată) în diferitele țesuturi de interes depinde de activitatea



administrată, natura și cantitatea radiofarmaceuticului utilizat. Aceasta este în prezent o chestiune de dezbatere.

### **Farmacocinetică**

Calculul activității radiofarmaceuticului în țesuturile de interes poate fi efectuat fără nicio modelare farmacocinetică utilizând regula trapezoidală, care implică doar o estimare a timpului de înjumătățire al activității finale, pentru a calcula suprafețele de sub curbele activitate-timp [52]. Această perioadă de înjumătățire poate fi stabilită arbitrar ca egală cu timpul fizic de înjumătățire al radiofarmaceuticului, atunci când captarea în țesuturi este stabilă în timp (de exemplu, absorbția fluorurii de sodiu în oase). Eroarea introdusă de această aproximare este mică. Cu toate acestea, modelarea farmacocinetică, și în special analiza compartimentată, este o modalitate de a înțelege modul de distribuție și eliminare a radiofarmaceuticului administrat. Pentru produsele medicamentoase neradioactive, analiza farmacocinetică este de obicei limitată la concentrația sanguină a acestora pentru a raționaliza dozele administrate. Radiofarmaceuticele și imagistica cantitativă permit studii ample luând în considerare determinările activității din sânge și țesuturi.

### **Modelarea cinetică: distribuția radiofarmaceuticului în sânge și țesuturi**

Studiile imagistice în medicina nucleară oferă determinări ale activității într-un organ sau țesut în funcție de timp. Este posibil să se construiască modele matematice care

să se potrivească curbelor activitate-timp și, astfel, să se calculeze parametri legați de procesele biologice, metabolice sau fiziologice. Modelele matematice se bazează pe definirea compartimentelor în care traserul este distribuit uniform.

Numărul și

organizarea compartimentelor incluse în model depind de traserul folosit.

Cunoașterea fiziologiei și a fluxului sanguin, a coeficienților de permeabilitate și a suprafețelor poate fi utilizată într-o abordare fiziologică [53]. Alternativ, constanta ratei de transfer între sânge, compartimentele interstițiale și compartimentele celulare, precum și ratele de

eliminare pot fi considerate parametri reglabili. Soluțiile analitice ale sistemelor de ecuații diferențiale care descriu farmacocinetica pot fi derivate în unele cazuri, dar de obicei pachete software, cum ar fi WinSAAM [54] sau PMOD (<http://www.pmod.com>), pot fi utilizate pentru a construi modele multi-compartimentale și pentru a obține estimări

ale diferitelor constante prin regresie liniară. Scopul acestei modelări cinetice este de a depăși calculul suprafețelor de sub curba activitate-timp, timpii de înjumătățire și

clearance-ul, astfel încât să se evalueze curba determinărilor sanguine, care asigură funcția input (intrare) în țesuturi. Atunci este ușor să distingem țesuturile care prezintă captare specifică de cele în care radiofarmaceuticul se transferă rapid în sânge. O abordare clasică este de a descrie farmacocinetica sângelui (funcția input) utilizând un model cu două compartimente, iar captarea în țesuturi folosind unul sau două compartimente cu cinetică reversibilă sau ireversibilă, ca în Figura 1 [55]. Un țesut de referință poate fi utilizat în locul curbei radioactivității sângelui (funcția input) pentru a distinge între captarea specifică și nespecifică a radiofarmaceuticului. Parametrii care pot fi ușor determinați sunt volumul aparent de distribuție (Vd) și clearance-ul sângelui. Pentru țesuturi specifice, potențialul de legare sau gradul de ocupare al receptorilor pot fi determinate folosind aceste modele.



**Evaluarea *in vivo* a gradului de fixare și de ocupare al receptorilor** Studiile imagistice cantitative sunt utilizate în neurologie pentru a evalua ocuparea receptorilor prin injectarea ligandului radioactiv și efectuarea unui studiu imagistic

cantitativ. Determinările cantitative folosind curbele Patlak și metoda grafica Logan [56] sau chiar calcularea raporturilor SUV între zonele de interes și zonele de referință sunt înlocuitori mai simpli ai modelelor compartimentale. Cel mai simplu model compartimental aplicat studiilor ligand-receptor include cel puțin două compartimente, și anume compartimentul liber și cel legat dispuse în serie cu compartimentul plasmatic (Figura 1). Dacă datele experimentale contrazic acest model, se mai poate adăuga un compartiment nespecific legat. Această metodă este utilă în scanările PET cu carbon-11 în studii preclinice la rozătoare și primate, dar pot fi efectuate și în condiții patologice specifice, în studiile clinice din boala Parkinson privind receptorii dopaminergici. Pentru a obține densitatea și gradul de ocupare al receptorilor, este important să măsurăm concentrația radiofarmaceuticului în forma activă (fără metaboliți) precum și concentrația inițială [57].

### **Farmacocinetica populațională și estimarea bayesiană**

În studiile farmacocinetice variațiile individuale sunt comune și, prin urmare, studiile sunt efectuate pe grupuri de pacienți. Parametrii farmacocinetici estimați de model reflectă această variabilitate, care se explică prin diferențe cunoscute între indivizi, cum ar fi greutatea corporală sau afectarea funcției renale, diferențe interindividuale care nu sunt cunoscute sau care nu pot fi luate în considerare și incertitudini stocastice în

procesul de cuantificare. Aceasta este baza așa-numitei modelări cu efecte mixte neliniare, în care datele înregistrate pentru toți pacienții sunt analizate simultan [58]. Această abordare este, în general, utilizată pentru produsele medicamentoase neradioactive

și limitată la concentrațiile sanguine. Poate fi extinsă la modelarea compartimentală a distribuției radiofarmaceuticelor determinată prin imagistică cantitativă. Apoi, parametrii precum greutatea corporală, sexul sau condițiile patologice pot fi introduși

în modelul farmacocinetic sub formă de covariabile, care pot fi cantitative sau calitative. Influența lor este analizată direct în timpul procesului de ajustare a curbei, în loc de corelații după estimările parametrilor individuali. Există diferiți algoritmi sofisticăți pentru farmacocinetica populației. Aceștia se bazează pe o maximizare a probabilității diferențelor observate între valorile estimate și valorile calculate pentru un singur set de parametri ajustați pentru populație și a diferențelor dintre parametrii estimați individual și parametrii calculați pentru populație. Această abordare mărește foarte mult consistența în estimarea parametrilor și este mult mai puțin sensibilă la valori anormale sau lipsa valorilor, deoarece parametrii bazați pe determinările populaționale sunt evaluați din seturi mari de date, iar abaterile estimărilor parametrilor individuali de la parametrii ajustați pentru populație sunt limitate. Modelul poate fi folosit pentru dezvoltarea protocoalelor imagistice în care nu toți indivizii din cohortă efectuează scanarea în același timp și în care numărul scanărilor pentru fiecare pacient este minim.

Abordările bayesiene pot îmbunătăți, imagistica parametrică folosind datele obținute și analizate de la un grup mic de pacienți [59]. Prin utilizarea valorilor medii și a variabilității parametrilor farmacocinetici calculați în grupuri mici de pacienți, aprioric, studiile pe populații numeroase pot fi supuse unor protocoale imagistice simplificate și mai puțin solicitante pentru pacienți. În ansamblu, utilizarea modelelor farmacocinetice în radiofarmacologie îmbunătățește acuratețea determinării diferențelor interindividuale în modul în care corpul uman metabolizează radiofarmaceuticele, reducând în același timp constrângerile pentru pacienți.



Tabelul 1. Date radiofarmacologice de bază pentru exemple selectate de produse radiofarmaceutice.

Structura chimică	Țintă	Radiofarmaceutice	Diagnostic	Terapie
<b>Ioni radioactivi</b>	Cotransportor de sodiu	[ <sup>123/124/131</sup> I]iod, [ <sup>211</sup> At]astatiniu	Imagistica afecțiunilor tiroidiene, a leziunilor osoase, inclusiv metastazele tumorilor osoase, fluxul sanguin și bolile coronariene	Ablația resturilor tiroidiene, paliatia durerii osoase, cancerul de prostată metastatic
	Oase	[ <sup>18</sup> F]-fluor, [ <sup>32</sup> P]sodiu fosfat, [ <sup>89</sup> Sr]clorura de stronțiu, [ <sup>223</sup> Ra]clorura de radium		
	Canale de calciu	[ <sup>201</sup> Tl]clorura de talium, [ <sup>82</sup> Rb]clorura de rubidiu		
<b>Aminoacizi</b>	Transportor de aminoacizi neutru uman	O-(2-[ <sup>18</sup> F] fluoroetil)-L- tirozina (FET). Fenilalanină marcată radioactiv	Imagistica glioamelor Imagistica tumorilor cerebrale	Terapia tumorilor cerebrale
<b>Radiofarmaceutice cu greutate moleculară mică</b>	GLUT-1 și hexochinaza II	2-[ <sup>18</sup> F]FDG	Imagistica celulelor metabolice active, inclusiv a tumorilor Imagistica hipoxiei	
	Hipoxie	[ <sup>18</sup> F]FMISO		
<b>Analogi nucleotidici</b>	Transportor nucleozidic și chinază	3'-deoxy-3'- [ <sup>18</sup> F]fluorotimidina ([ <sup>18</sup> F]FLT)	Imaging issue and tumour proliferation.	
<b>Liganzi și inhibitori cu greutate moleculară mică</b>	PSMA	Inhibitori PSMA marcați cu galiu-68, fluor-18, lutetiu-177, actiniu-225	Imagistica cancerului de prostată metastatic Imagistica mielomului multiplu	Terapia cancerului de prostată metastatic Terapia mielomului multiplu
	CXCR4	CXCR4-liganzi marcați cu galiu-68 sau lutetiu-177		
<b>Peptide și antagoniști ai receptorilor peptidici</b>	Receptori somatostatini Integrina alfa (v) beta 3	Analogi de somatostatina marcați cu indiu-111, galiu-68, itriu-90, lutețiu-177 Peptide RGD marcate radioactiv	Imagistica tumorilor neuroendocrine Imagistica angiogenezei	Terapia tumorilor neuroendocrine
<b>Anticorpi</b>	Antigene de diferențiere (CD20, CD22)	Anticorpi radiomarcați	Anticorpi marcați cu zirconiu-89 și cupru-64 pentru imagistica fenotipică Evaluarea dozimetrică cu anticorpi marcați cu indiu-111	Terapie cu anticorpi radiomarcați (itriu-90, lutetiu-177, actiniu-225)
	Antigene asociate tumorii (CEA, Her2, EGFR)	Pre-marcare		

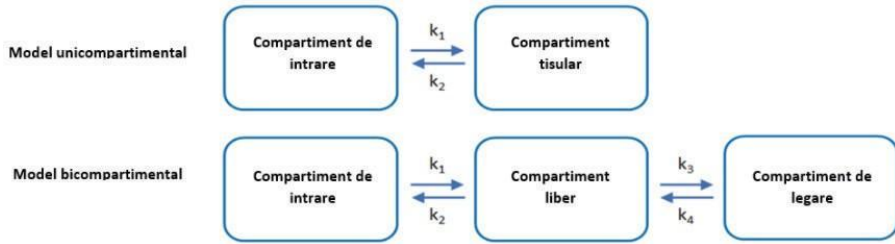


Figura 1. Exemple de modele compartimentale utilizate frecvent.

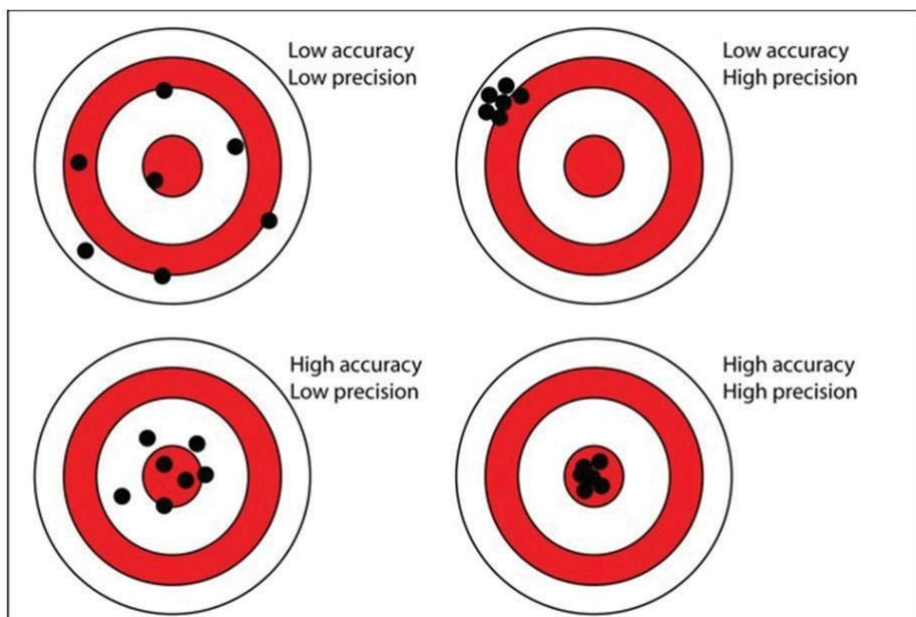
Astfel de modele compartimentale au fost utilizate în special în neuroștiințe pentru a cuantifica captarea radiofarmaceuticului în zonele de interes ale creierului și pentru măsurarea potențialelor de legare a receptorilor. Dreptunghiurile reprezintă compartimentele în care traserul este distribuit uniform. Săgețile și constantele reflectă transferul radiofarmaceuticului și ratele acestuia. Aici sunt prezentate două modele clasice: primul este unicompartimental - modelul cu două constante, care este adesea folosit pentru a reprezenta captarea nespecifică, iar al doilea este bicompartimental

- modelul cu patru constante, care include un compartiment de legare. Cinetica este „reversibilă” dacă toate constantele sunt diferite de zero sau „irreversibilă” dacă nu sunt permise recircularea în compartimentul de intrare sau disocierea radiofarmaceuticului. Compartimentul de intrare (*input compartment*) este în general sângele (sânge arterial în studiile pe creier) sau plasma. Au fost dezvoltate modele considerabil mai elaborate pentru a include, de exemplu, țesuturile de referință, captarea nespecifică, prezența activității sanguine în țesuturi și a cataboliților. Ecuațiile diferențiale pentru cinetică pot fi scrise cu ușurință din diagrame. Alternativ, pachetele software adecvate pot rezolva problema, fără a fi nevoie de ecuații diferențiale explicite. Estimarea curbei permite calcularea constantelor de viteză.

## 9. Principiile statisticii

### Despre statistici

Scopul acestui capitol este de a oferi o scurtă perspectivă asupra statisticilor medicale. Înțelegerea și interpretarea statisticilor este esențială pentru a practica medicina bazată pe dovezi. Disciplina statisticilor este destinată extragerii informațiilor numerice dintr-un set de date de înaltă calitate, adaptat pentru descriere, în scopuri de analiză și pentru a prezice rezultatul. Setul de date de înaltă calitate necesită colectarea datelor adecvate (eșantioane imparțiale sau reprezentative) și manipularea datelor (curățarea și aranjarea datelor). Populația observată este, de obicei, foarte mare, astfel colectăm observațiile (unități de eșantionare sau un subset) din populația statistică și presupunem în mod inerent că setul de probe final reprezintă întreaga populație. Proiectarea cercetării statistice (de exemplu, numărul de subiecți, durata studiului, precizia datelor) asigură stabilirea condițiilor optime de studiu în ceea ce privește puterea statistică solicitată, acuratețea (abaterea dintre valoarea așteptată și valoarea reală) și precizia (legată de zgomot și incertitudine).



### Statisticile descriptive

#### Înțelegerea datelor

Înțelegerea clară a tipurilor de date ale eșantionului pe care îl avem sunt esențiale pentru selectarea corectă a procedurilor statistice și interpretarea adecvată a rezultatelor noastre. Datele pot fi clasificate ca fiind calitative (indiferent dacă sunt nominale sau ordinale) sau cantitative (numerice).

Datele calitative se referă la descrierea cu cuvinte:

- **Datele nominale** (sau categorice) reprezintă, de obicei, o etichetă sau un nume (de exemplu, culoare, sex, profesie), permițând sortarea probelor în grupuri distincte fără ordonarea evidentă a categoriilor. Aceste etichete pot fi uneori reprezentate cu numere (de ex. 1 = pozitiv, 2 = negativ), dar numai ca simboluri fără conținut matematic. Tabelul de date categorice/absolute poate fi rezumat ca numere sau tabele de contingență (tabele încrucișate), care afișează distribuția frecvenței. Atunci când se tratează date nominale, frecvența, proporția și procentele sunt parametri relevanți pentru a descrie setul de date.

Dacă categoriile pot fi ordonate, vom folosi sintagma: tipuri de date **Ordinale**. Clasificarea vizuală a unui set de imagini medicale în 5 categorii de la calitate înaltă la scăzută, sau evaluarea senzației de durere, stadiul cancerului sunt câteva exemple ale acestui tip de date. În acest caz, ordinea valorilor este importantă, dar raportarea diferenței dintre ele rămâne lipsită de sens. Tendința centrală a setului de date ordinal este măsurată prin mediană, dar de mai multe ori media datelor ordinale duce, de asemenea, la rezultate adecvate.

În cazul datelor **cantitative sau numerice** (discrete sau continue, interval sau proporție) cunoaștem atât ordinea, cât și diferențele exacte dintre valori. Greutatea, înălțimea, indicele de masă corporală, tensiunea arterială sunt câteva exemple reprezentative ale acestui tip de date, dar și intensitatea pixelilor. Putem adăuga, scăderea, înmulțirea și împărțirea acestor valori. Acest tip de date permite utilizarea celor mai multe metode de descriere a setului de date, cum ar fi percentilele, mediana, modul, media, deviația standard (distanța medie până la valoarea de mijloc sau valoarea așteptată).

### **Grafica statistică**

Screeningul vizual al setului de date este foarte util pentru explorarea lor, verificarea ipotezelor și raportarea constatărilor. Datele nominale ne permit să afișăm rezultatele numai cu diagrame cu bare sau cu diagrame radiale, dar datele obișnuite și chiar mai multe date numerice sunt potrivite pentru crearea unor grafice mai informative, cum ar fi histograma, diagrama de dispersie și diagrama de tip box. Un grafic Box-and-Whiskers descrie grupuri de date numerice prin quartilele lor și indică, de asemenea, variabilitatea în afara quartilelor superioare și inferioare.

### **Inferința statistică**

Analiza statistică inferențială deduce proprietățile unei populații, de exemplu prin testarea ipotezelor și derivarea estimărilor. Se presupune că setul de date observat este prelevat dintr-o populație mai mare.

### **Testarea statistică a ipotezelor**

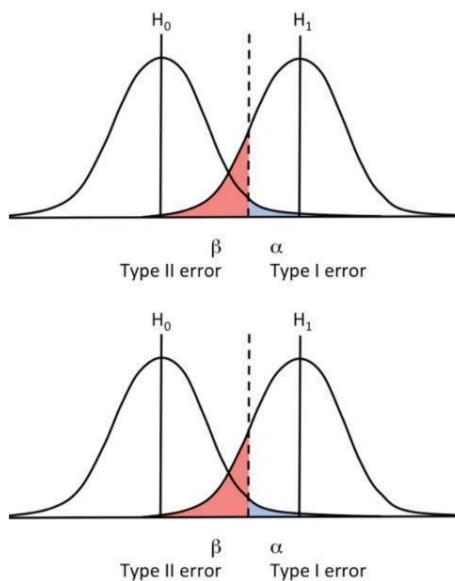
Majoritatea analizelor statistice din medicină implică comparația, cel mai adesea între tratamente sau proceduri sau între grupuri de subiecți. Valoarea numerică corespunzătoare comparației subiectului de interes este adesea numită efect. Ipoteza numită ipoteză nulă ( $H_0$ ) afirmă că efectul este zero, ceea ce este de obicei negarea ipotezei de cercetare care a generat datele. Avem, de asemenea, o ipoteză alternativă ( $H_1$ ), care spune că efectul de interes nu este zero. Diferența este considerată

semnificativă statistic dacă relația dintre seturile de date ar fi o realizare puțin probabilă a ipotezei nule, în funcție de o probabilitate de prag - nivelul de semnificație. Nivelul de semnificație, notat cu  $\alpha$ , reprezintă probabilitatea ca rezultatele studiului să respingă ipoteza nulă, dat fiind că ipoteza nulă este presupusă a fi adevărată. Testul statistic are ca rezultat o valoare  $p$ , care indică probabilitatea pertinentei ipotezei nule. Dacă valoarea  $p$  este mai mică decât nivelul de semnificație  $\alpha$ , ipoteza nulă este respinsă. Valoarea lui  $\alpha$  este de obicei 0,05 (5%), ceea ce înseamnă că, dacă încrederea în efectul zero este mai mică de 5%, respingem ipoteza nulă și acceptăm ipoteza alternativă.

Experiment de gândire: un profesor rotește monede una după alta și raportează rezultatele (cap sau pajură) pentru noi după fiecare răsucire, fără a afișa moneda. Doar înregistrăm declarațiile sale. Sarcina noastră este de a stabili dacă profesorul ne spune rezultatul real al răsturnării monedei sau ne induce în eroare. La început, ni se raportează "cap", ceea ce nu este surprinzător, deoarece are 50% probabilitate. Pentru a obține același rezultat și pentru a doua, a treia, a patra și a cincea dată, aveți probabilitatea de 25%, 12,5%, 6,25% și respectiv 3,125%. Înregistrând numai rezultatele raportate, după cea de-a cincea parte echivalentă raportată suntem mai încrezători, profesorul nu ne spune rezultatele adevărate. Valoarea  $p = 3,125\%$  este sub nivelul tipic de semnificație de 5%, deci la a 5-a aruncare probabilitatea de a obține 5 rezultate echivalente într-un experiment de răsucire este peste limita de semnificație.

### Eroare de tip 1 și tip 2

Cu toate acestea, chiar și în experimentul anterior, 3,125% este un eveniment cu probabilitate redusă, dar un posibil rezultat. Dacă profesorul a raportat întotdeauna valoarea reală (ipoteză nulă), dar i-am respins veridicitatea (acceptăm ipoteza alternativă), am făcut o **eroare de tip 1** (respingând ipoteza nulă, care era corectă) și, prin urmare, am obținut un rezultat fals pozitiv. Dacă acceptăm ipoteza nulă atunci când este falsă, am crea o **eroare de tip 2**, vom obține un rezultat fals negativ.







Probabilitatea erorii de tip 1 este egală cu nivelul de semnificație ( $\alpha$ ), probabilitatea erorii de tip 2 ( $\beta$ ) este legată de puterea testului statistic (egală cu  $1-\beta$ ). Aceste două tipuri de erori sunt schimbate între ele: pentru orice set de eşantioane, efortul de a reduce un tip de eroare are ca rezultat în general creşterea celuilalt tip de eroare. Putem traduce eroarea de tip 1 ca eroare de predicție de clasă pozitivă (fals pozitivă), iar tipul 2 ca eroare de predicție de clasă negativă (fals negativă).

Puterea unui test de ipoteză este probabilitatea ca acesta să respingă ipoteza nulă ( $H_0$ ), atunci când o ipoteză alternativă specifică ( $H_1$ ) este adevărată. Puterea statistică variază de la 0 la 1, iar valoarea sa depinde de magnitudinea efectului, dimensiunea eşantionului și criteriul de semnificație statistică utilizat în test.

Este important de reținut că, chiar dacă un test statistic care are rezultate semnificative statistic, nu înseamnă neapărat că are relevanță biologică. Un efect relevant din punct de vedere biologic poate fi definit ca un efect rezultat din judecata experților ca fiind important și semnificativ pentru sănătatea umană, animală, a plantelor sau a mediului. Prin urmare, implică o schimbare care poate modifica modul în care sunt luate deciziile pentru o anumită problemă [60,61].

Pe măsură ce am clarificat punctele menționate mai sus, va fi mult mai ușor să selectați procedura adecvată de testare statistică cu ajutorul diagramelor de selecție a statisticilor disponibile. Unele dintre testele cel mai frecvent utilizate sunt prezentate mai jos:

	Variabile de explicat		
	Nominal (2 grupuri)	Ordinal (2 grupuri)	Cantitativi
<b>Factori de studiu</b> Calitativi	Z-test	Testul Cochran-Armitage	Test T (Student's Test)
	Testul Chi pătrat Nepereche Testul exact al lui Fisher		
Pereche	Testul McNemar	Testul Wilcoxon	Testul Wilcoxon Testul T (Student's Test) pentru valori pereche
	Testul exact al lui Fisher		
Cantitativi	Regresie Logistică	Corelația Spearman	Corelația Pearson

### Sensibilitate și specificitate

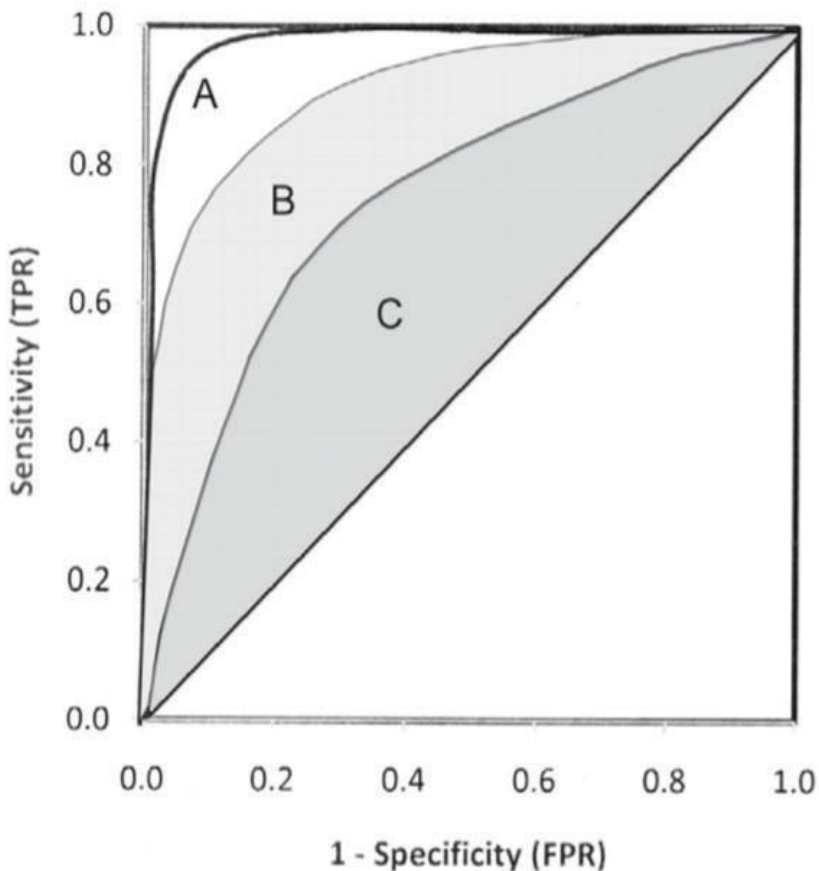
Specificitatea și sensibilitatea sunt mărimi statistice ale performanței unui test de clasificare binară (test de diagnostic din care rezultă pozitiv sau negativ). Sensibilitatea

(apreciere/estimare pozitivă adevărată sau true positive rate-TPR) reflectă proporția detectării pozitive față de toate cazurile pozitive. Specificitatea (apreciere/estimare negativă adevărată sau true negative rate-TNR) indică cazurile negative (sănătoase) identificate corect la toate cazurile negative. Prin urmare, sensibilitatea cuantifică evitarea falselor negative și specificitatea face același lucru pentru falsurile pozitive. Specificitatea și sensibilitatea sunt caracteristici ale testului independent de prevalență. Pentru orice test de diagnostic există o schimbare între aceste două cantități. Acest compromis poate fi reprezentat grafic folosind o curbă caracteristică de funcționare a receptorului.

### Caracteristici de funcționare ale receptorului

Curba caracteristicilor de funcționare a receptorului (Receiver operating characteristics - ROC) este un grafic care reprezintă capacitatea de diagnosticare a unui sistem de clasificare binară pe măsură ce pragul de discriminare variază.

Trasând graficul ratei fals pozitive (1-specificitate) față de rata reală pozitivă (sensibilitate) rezultă curba ROC.



### **Aria de sub curbă (Area Under Curve-AUC)**

Curba ROC este o măsurare a performanței pentru problema de clasificare la diferite setări ale pragurilor. ROC este o curbă de probabilitate și AUC reprezintă gradul sau măsura de separabilitate. Acesta spune cât de mult modelul este capabil să distingă între clase. Prin analogie, cu cât AUC este mai mare, cu atât modelul este mai bun pentru a distinge între pacienții cu boală și fără boală [62,63].

### **Asociere**

O analiză de corelație este utilizată pentru a investiga relația dintre două variabile dintr-un grup de subiecți, cu următoarele scopuri:

- dacă cele două variabile sunt asociate
- pentru a permite precizarea valorii unei variabile din orice valoare cunoscută a celeilalte variabile
- pentru a evalua gradul de acord dintre valorile celor două variabile

Puterea unei relații este de obicei dată de „coeficientul de corelație”, notat cu  $r$ . Corelația pozitivă înseamnă că, pe măsură ce o variabilă crește, valoarea celeilalte crește.

Coeficientul de corelație negativă înseamnă că, dacă valoarea unei variabile crește, valoarea altei variabile scade. Dacă coeficientul de corelație este egal cu zero, înseamnă că nu există nicio corelație între cele două variabile. Următoarele relații sunt o regulă bună atunci când se ia în considerare amploarea corelației (atât pentru valori negative, cât și / sau pozitive):

$|r| = [0-0.2]$ : foarte scăzut sau fără sens

$|r| = [0.2-0.4]$ : corelație slabă sau scăzută

$|r| = [0.4-0.6]$ : corelație moderată sau rezonabilă

$|r| = [0.6-0.8]$ : corelație puternică sau ridicată

$|r| = [0.8-1]$ : corelație perfectă sau foarte mare

Cel mai frecvent tip de procedură de analiză a corelației efectuat este inter-corelația, de ex. Corelația Pearson, corelația rangului Spearman și corelația Bland-Altman [64,65].

### **Variabilitatea observatorului**

Într-un procent ridicat de studii clinice, sunt luate în considerare judecățile experților medicali, ceea ce implică posibila denaturare a rezultatului cercetării din cauza diferențelor subiective dintre experți. Două tipuri de teste statistice sunt adaptate pentru a evalua semnificația acestei posibile modificări: variabilitatea intra-observator și variabilitatea inter-observator. Variabilitatea intra-observator măsoară stabilitatea observației unui individ în două sau mai multe momente de timp. Pe de altă parte, variabilitatea inter-observator este gradul de acord între experți. Din aspectele calității datelor furnizate de experți, este esențial să colectăm în mod constant informații exacte. Astfel, instruirea, experiența și obiectivitatea cercetătorului pot îmbunătăți fiabilitatea și eficiența intra și inter-observator.

Procedurile statistice pentru măsurarea variabilității observatorului sunt Kappa lui Cohen, corelația intraclasă și metoda Bland-Altman [66].

### **Analiza supraviețuirii**

Analiza supraviețuirii este un set de statistici pentru analiza duratei preconizate până la apariția unuia sau mai multor evenimente, cum ar fi moartea sau reapariția bolii în

studiile clinice. Una dintre cele mai frecvente surse de astfel de date este atunci când înregistrăm timpul de la un anumit punct de plecare (diagnostic) la eveniment (moartea subiectului sau externarea din spital). În setul de date notăm unele dintre datele punctuale drept „cenzurate”, pentru a indica faptul că perioada de observație a fost întreruptă înainte ca evenimentul de interes să aibă loc sau informațiile despre un caz au fost cunoscute doar pentru o durată limitată.

Curbele de supraviețuire sunt cele mai frecvent estimate folosind metoda Kaplan-Meier. Comparația dintre curbele de supraviețuire se bazează cel mai frecvent pe testul Logrank sau pe testul Wald.

### **Alegerea testului statistic potrivit**

Următoarele condiții determină testul statistic adecvat: întrebare de cercetare (de exemplu, explorarea diferenței dintre grupuri sau compararea frecvențelor relative, asocierea între variabile), tipul de date din setul nostru de date (nominal, ordinal, numeric), proiectarea studiului (date pereche sau nepereche), numărul de grupuri (2 sau  $> 2$ ) și proprietățile matematice ale datelor noastre (adică: normalitate, egalitatea a două variante). Important de reținut, că valoarea  $p$  calculată poate fi distorsionantă sau înșelătoare, dacă datele nu sunt adecvate conform cerințelor matematice de bază. În plus, „semnificația” lor este doar o deducție derivată din principiile probabilității matematice, nu o evaluare a importanței substanțiale pentru magnitudinea „mare” sau „mică” a distincției observate [67].

## 10. Aparatura în medicina nucleară

### Aparatura de bază, SPECT/CT și PET/CT

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT), sunt cele mai utilizate tehnologii de imagistică medicală nucleară, ce au la bază pe detecția radiației gamma. În cazul PET, radiotrasorii sunt emițători de radiații  $\beta^+$ , care, în momentul anihilării cu un electron, produc perechi de raze gamma. În cazul radiotrasorilor utilizați în SPECT, fotonii gamma sunt emiși direct din procesele de dezexcitare nucleară a unui nucleu excitat cu viață scurtă.

Detectorii SPECT și PET se bazează pe același principiu tehnologic: un scintilator cuplat printr-un ghidaj luminos la un fotodetector. Principalul scop al scintilatorului este de a opri radiațiile gamma și de a transforma energia absorbită în scintilații luminoase vizibile, care sunt apoi colectate de către fotodetector și transformate în impuls electric. Există câteva tipuri de fotodetectori, cei mai cunoscuți fiind tuburile fotomultiplicatoare (PMT) și fotomultiplicatoarele de siliciu (SiPM). PMT-urile sunt formate dintr-un tub vidat cu un fotocatod la intrare, o serie de dinode la voltaje ridicate succesiv și un anod la iesirea PMT. Fotocatodul detectează fotonii optici emiși de scintilator, electronii fiind emiși în direcția dinodelor prin electrozi de focalizare (datorită efectului fotoelectric) și accelerați de către câmpul electric existent. Când electronii interacționează cu dinodele, aceștia se reorientează către următoarea dinodă și noi electroni sunt generați de la nivelul ei. Amplificarea electronilor este caracteristică și are ca rezultat un câștig exponențial, atunci când electrozii ajung la anod. PMT-urile au proprietăți excelente de temporizare și câștig. Cu toate acestea, dispozitivele sunt voluminoase, delicate și funcționează la tensiuni înalte. Focalizarea electronilor de-a lungul dinodelor nu este posibilă în prezența câmpurilor electromagnetice.

SiPM este considerat analogul semiconductor al PMT. Un foton care traversează siliciul poate interacționa cu un electron de legătură, transferându-i energia sa. Acest schimb de energie determină electronul să se deplaseze către învelișul de valență și generează o pereche electron-gol. SiPM-urile se bazează pe o zonă compactă de fotodiode cu avalanșă (joncțiune p-n) ce operează în modul Geiger, spre exemplu în voltaj cu interferență inversă în detrimentul unei tensiuni de străpungere. Toate fotodiodele sunt conectate printr-un rezistor de stingere din polisiliciu, fiind citite în paralel. Când un foton din scintilator interacționează cu o fotodiodă, acesta determină o descărcare, de unde rezultă un impuls fotoelectric de înaltă intensitate. Rezultatul SiPM este suma tuturor impulsurilor din fiecare fotodiodă ce detectează un foton. SiPM are intensitatea comparabilă cu PMT cu tensiune mică, este foarte compact și rapid și are avantajul de a funcționa în prezența câmpurilor electromagnetice. [68]

Din perspectiva principiului fizic diferența fundamentală, între camerele PET și SPECT (excluzând radiotrasorii diferiți la care sunt sensibile), constă în emisia dublă de radiații gamma per dezintegrare nucleară în cazul PET, în timp ce radionuclizii folosiți în SPECT emit doar un singur foton gamma per dezintegrare nucleară. Această diferență determină geometriile diferite a sistemelor PET și SPECT. Sistemele PET sunt formate

dintr-un inel de detectori, pe când sistemele SPECT sunt formate din unul până la trei detectori rotativi, de obicei doi detectori fixați la 90 și 180 grade pe un suport rotativ.

Principiul detecției în PET se bazează pe detecția coincidențelor electronice (cunoscută drept colimare electronică), cu eficiență crescută comparativ cu SPECT, care necesită un colimator de densitate mare (realizat din plumb sau wolfram) pentru a determina direcția fotonilor de intrare. Colimatoarele sunt proiectate pentru a absorbi fotonii gamma care vin din direcții non-perpendiculare, ceea ce limitează implicit eficiența detecției. Colimatoarele pot avea multiple structuri, precum “parallel-hole”, “multi-pinhole”, “multi-slit” sau “fan-beam”, etc. Colimatoarele de tip “parallel-hole” constau într-o matrice de orificii paralele, care pot fi mai mici sau mai mari, în funcție de nivelul de sensibilitate sau de rezoluția spațială necesară. Colimatoarele “pinhole” constau într-un aranjament de orificii în formă de con, având o corelare mai bună între sensibilitate și rezoluție decât cele de tip “parallel-hole”, dar acestea acoperă doar un câmp de vizualizare mic. Colimatoarele de tip “pinhole” măresc obiectul de vizualizat, sensibilitatea lor fiind dependentă de distanță la care se situează față de obiect.

O altă diferență între PET și SPECT este reprezentată de scintilatoarele diferite ale acestora. Scintilatoarele sunt special proiectate să furnizeze cele mai bune proprietăți raportate la o gamă de energii, în funcție de radionuclid. Fotonii gamma produși de radiotraserii PET au o energie de 511 keV, în timp ce energia fotonilor gamma emiși de radiotraserii SPECT diferă în funcție de radionuclid și variază între 110 keV și >350 keV. Energia fotonilor gamma și modul de interacțiune al acestora cu colimatoarele SPECT au un impact semnificativ asupra rezoluției spațiale a achiziției. Câțiva radionuclizi comuni pentru PET și SPECT sunt prezentați în tabelele 1 și 2

*Tabel 1. PET - radionuclizi*

Radionuclid	Energie pozitron (Mediu / Max)	Distanță pozitron (Mediu/Max)	T <sub>1/2</sub>
<sup>18</sup> F	0.28/0.65 MeV	0.7/2.5 mm	110.0 min
<sup>68</sup> Ga	0.84/1.90 MeV	2.9/9.0 mm	67.7 min
<sup>11</sup> C	0.39/0.96 MeV	1.2/4.2 mm	20.4 min
<sup>15</sup> O	0.73/1.73 MeV	3.0/8.4 mm	2.0 min
<sup>13</sup> N	0.49/1.20 MeV	1.8/5.5 mm	10.0 min

*Tabel 2. SPECT – radionuclizi*

Radionuclid	Energie	T <sub>1/2</sub>
<sup>99m</sup> Tc	141 keV (89%)	6.02 ore
<sup>177</sup> Lu	208 keV (10.4%) și 113 keV (6.8%)	6.70 zile
<sup>123</sup> I	159 keV (83%)	13.22 ore
<sup>111</sup> In	171 keV (91%) și 245 keV (94%)	2.80 zile

---

$^{155}\text{Tb}$	87 keV (32%) și 105 keV (25%)	5.32 zile
-------------------	-------------------------------	-----------



În cazul SPECT, scintilatoarele sunt în general plăci continue decodificate de o matrice de fotodetectori subiacentă. La o interacțiune, lumina se propagă în scintilator, iar rezoluția spațială intrinsecă se degradează în funcție de grosimea scintilatorului. Pentru a anula dependența rezoluției spațiale de grosimea scintilatorului, au fost proiectate sisteme cu scintilatoare pixelate [69]. În cazul PET, scintilatoarele sunt formate dintr-o matrice de cristale separate de un material reflector, pentru a limita lumina de la nivelul fiecărui cristal, atunci când se produce o interacțiune. Dimensiunea cristalului este direct legată de rezoluția spațială a imaginii reconstituite, dar cristalele mici pot necesita un număr semnificativ de fotodetectori pentru a decoda cu exactitate poziția unei interacțiuni gamma, ceea ce crește costul total al sistemului PET.

Scintilatoarele au mai multe proprietăți fizice care le afectează eficiența, spre exemplu timpul și rezoluțiile de energie ale detectorilor și camerelor PET/SPECT. Densitatea și numărul atomic al elementului radioactiv determină eficiența și sensibilitatea detectorului. Numărul de fotoni optici generați din fiecare interacțiune gamma este determinat de emisia luminii, într-un interval care afectează rezoluția timpului și a energiei. Timpul de descompunere denotă viteza de descompunere a semnalului de luminiscentă după o excitație. În cele din urmă, lungimea undei de emisie este lungimea de undă a fotonilor optici produși, care trebuie să fie compatibilă cu lungimea de undă la care este sensibil fotodetectorul. O fracțiune din fotonii optici produși este transformată în electroni la nivelul fotodetectorilor, în funcție de eficiența cuantică a acestora.

Proprietățile scintilatorului direct legate de proprietățile intrinseci ale detectorului sunt sensibilitatea, rezoluția energiei și rezoluția timpului. Alte aspecte de luat în considerare în ceea ce privește scintilatoarele sunt higroscopicitatea, cât de dificilă este tăierea lor, cât de fin pot fi tăiate și duritatea radiației. O parte din scintilatoarele tipice utilizate în PET și SPECT sunt prezentate în tabelul 3.

*Tabelul 3.* Scintilatoare PET și SPECT

Scintilator	Tehnologie	Densitate (g/cm <sup>3</sup> )	Randamentul luminii (Ph/MeV)	Lungimea de undă a emisiilor (nm)	Timp de dezintegrare (ns)
LSO(Ce)	PET	7.40	27,000	410	40
BGO	PET	7.13	9,000	480	300
La <sub>3</sub> Br(Ce)	PET	5.29	61,000	358	35
NaI(Tl)	SPECT/PET	3.57	38,000	415	230
CsI(Tl)	SPECT	4.51	54,000	550	1,000

Așa cum am menționat anterior, sistemele PET constau dintr-un inel de detectori pentru identificarea perechilor de fotoni gamma dintr-o anihilare pozitron-electron. În cazul camerelor SPECT, de obicei sunt utilizate unul până la trei capete situate pe un gantry rotativ pentru a detecta fotonii gamma. Sistemele PET și SPECT sunt cuplate de obicei la un sistem de tomografie computerizată (CT), pentru a dobândi informații anatomice fără a muta pacientul, cu scopul de a suprapune cu precizie informațiile funcționale din PET sau SPECT pe o referință anatomică perfect aliniată [70].



### **Configurații speciale SPECT**

Sistemele SPECT tipice sunt constituite din două gamma-camere montate pe un suport rotativ. Cu toate acestea, există mai multe tipuri de sisteme SPECT cu configurație singulară, special concepute pentru anumite organe. Cea mai mare atenție a fost acordată realizării de sisteme dedicate pentru SPECT miocardic, cu scopul studierii perfuziei miocardice.

Există o multitudine de camere dedicate ce se bazează pe tehnologia cadmiu-zinc-telur (CZT) [71]. Detectoarele CZT transformă direct razele gamma în semnal electric, astfel eliminând necesitatea unui scintilator și îmbunătățind energia și acuratețea localizării spațiale a interacțiunii gamma. Există sisteme SPECT convenționale bazate pe tehnologia CZT, precum Discovery NM/CT 670 (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA), dar și sisteme dedicate pentru SPECT miocardic bazate pe tehnologia CZT cu o varietate de colimatoare, precum: colimator staționar multi-pinhole, ce îmbunătățește rezoluția spațială (Discovery 5(3)70c, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) [72], și colimator rotativ parallel-hole, ce intensifică sensibilitatea [73].

În cadrul sistemului GE Discovery, fiecare orificiu se focalizează pe câte un pixel din detectorul CZT (2.46x2.46 mm), eliminând astfel problema distribuirii luminii. Sistemul este constituit din 19 camere focalizate pe inimă (cuprinzând întreg cordul și țesuturile din jur) și produce o imagine de înaltă rezoluție într-un volum cu diametrul de 19 cm ce trebuie centrat pe cord (ghidat după un algoritm automat), pentru a obține o performanță optimă.

Sistemul Spectrum Dynamics D-SPECT, este format din 9 camere rotative plasate într-o configurație curbată. Colimatorul este mai subțire (21.7 mm) și are orificii mai largi (2.26 mm) față de colimatoarele convenționale folosite în SPECT whole-body, ceea ce conduce la un unghi solid semnificativ mai larg, și, prin urmare, la o sensibilitate mai mare. În cazul sistemului staționar multi-pinhole, fiecare orificiu se focalizează pe un singur pixel CZT, cu dimensiunea de 2.50x2.50 mm.

S-au formulat abordări pentru dezvoltarea unor sisteme dedicate pentru SPECT cerebral, axate pe boala Parkinson și alte afecțiuni neurodegenerative similare. Acestea au o structură inelară asemănătoare cu cea din sistemele PET, cum este sistemul Inspira HD (Neurologica, Boston, USA). Obiectivul principal al acestora este de a obține o rezoluție spațială de aproximativ 3 mm, comparativ cu rezoluția de 7-12 mm obținută prin sistemele whole-body [74]. Proiectul de cercetare INSERT are ca scop principal implementarea unui RMN de înaltă rezoluție compatibil cu SPECT cerebral bazat pe colimatoare mini-slit-slat, cuplate la un scintilator monolitic CsI cu dispunere SiPM [75]

### **PET digital versus PET convențional**

Sistemul PET convențional se bazează pe detectori formați dintr-un scintilator cuplat la un foto-detector de tipul SiPM sau PMT. În urma interacțiunii gamma-foton, în scintilator se formează fotoni optici care sunt emiși în mod izotrop prin scintilator. O parte din aceștia ajung la intrarea în fotodetector cu ajutorul unui ghid optic. Fiecare foton interacționează într-o micro-celulă și generează o avalanșă de transportatori, formându-se un puls de curent ce conține 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> electroni ce durează câteva nanosecunde.



Pentru determinarea exactă a informației despre energia și timpul fotonilor detectați, semnalul de ieșire este amplificat printr-un pre-amplificator cu zgomot redus, iar forma pulsului este îmbunătățită și clarificată înainte ca semnalul analog să fie digitalizat.

O tendință actuală în dezvoltarea detectorilor PET, este de a efectua procesul de digitalizare cât mai devreme în lanțul electronic, precum detectoarele CZT care realizează digitalizarea în timpul detectării fotonilor gamma. Totuși, detectoarele CZT sunt folosite momentan doar în SPECT [76] și în sistemele PET pentru animale de talie mică. [77]

O altă tendință este de a realiza digitalizarea direct în fotodetector, odată cu detectarea fotonilor optici. Contorul digital de fotoni (DPC), dezvoltat de către Philips (Philips Healthcare, Best, Netherlands), a fost prima oară prezentat în 2009 [78]. Cu ajutorul SiPM-urilor digitale, pulsul emis de fiecare diodă a SiPM este digitalizat încă din timpul generării, eliminând orice variații de semnal date de zgomotul electronic și de fluctuațiile de temperatură. SiPM digitale au multiple beneficii față de cele de tip analog.

În cazul SiPM-urilor analog, timpul interacțiunii este obținut, prin diferențierea marginilor principale, ca suma tuturor fotodiodelor. În cazul SiPM-urilor digitale, semnalul de la fiecare fotodiodă este digitalizat, funcționând efectiv ca un contorizator de fotoni și furnizând înregistrarea timpului fiecărui foton detectat din scintilator, fapt demonstrat că îmbunătățește coincidența timp-rezoluție a sistemului (CTR)[79]. Singurul SiPM digital comercial actual este DPC realizat de Philips, dar există și alte proiecte de cercetare pentru dezvoltarea SiPM-urilor digitale[80].

Numeroase cercetări au investigat performanța timpului SiPM-urilor digitale cuplate la scintilatoarele de mărimi diferite, ajungându-se la o CTR de aproximativ 130 ps [81]. Scanner-ul PET/CT Vereos de la Philips, bazat pe detector DPC, are o CTR de aproximativ 320 ps [82], comparativ cu alte aparate PET bazate pe PMT-uri cu o CTR de aproximativ 500 ps și SiPM-uri cu o CTR de ~250-350 ps.

Pentru a identifica poziția în urma interacțiunii gamma cu scintilatoarele pixelate bazate pe distribuția luminii se folosește frecvent centrul gravitațional. Pe lângă performanța crescută în sincronizarea spațială folosind SiPM digital, algoritmi avansați se pot utiliza pentru a crește acuratețea poziției de interacțiune [83].

De asemenea, există alte modele având procesul de digitalizare apropiat de SiPM, precum detectorul PET LightBurst (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA), care integrează ASIC și SiPM analog în același cip. Împreună cu un cuplaj de cristal 1:1, acesta realizează o rezoluție spațială volumetrică și are o sensibilitate remarcabilă.

### **Beneficiile progreselor actuale**

În ultimii ani, au fost realizate progrese semnificative în dezvoltarea de noi aparate PET. Profunzimea interacțiunii folosind scintilatoarele monolitice sau multi-strat pentru creșterea uniformității rezoluției spațiale de-a lungul câmpului de vizualizare a fost subiectul a numeroase studii, inclusiv în scannere whole-body [84], dar în special în PET cerebral și PET utilizat pentru animalele de talie mică, datorită apropierii dintre detectorii PET și câmpul de vizualizare.

Trecerea de la detectorii de tip PMT la cei de tip SiPM a deschis posibilitatea de creștere a cantității de lumină captată de fotodetector și acoperirea unghiului solid, pentru a produce o creștere semnificativă a detectării radiației și, astfel, a sensibilității și a ratei de numărare. Această optimizare a sensibilității permite o serie de îmbunătățiri în imagistica PET, precum reducerea dozei de radiofarmac injectat (facilitând examinările la copii și femei gravide), scanări cu durată mai scurtă și creșterea calității imaginii.

Majoritatea progreselor tehnologice se concentrează pe dezvoltarea de detectori rapizi pentru a obține CTR mare, fiind ghidate de durata de propagare ("Time of Flight" -ToF) a sistemelor PET. S-a demonstrat că creșterea CTR produce o calitate a imaginii semnificativ ridicată și optimizează contrastul imaginii, îmbunătățind detectabilitatea leziunilor mici și crescând rezoluția spațială.

CTR este format dintr-un scintilator, un fotodetector și un lanț electronic, aceste trei componente reprezentând obiectivele principale ale diverselor studii de cercetare. Toți producătorii PET au depus un efort special pentru a îmbunătăți CTR-ul scannere-lor și pentru a seta minimul la 250 ps pentru aparatele PET/CT.

Există o comunitate activă care dezvoltă noi materiale de scintilație, noi ioni de dopare și noi fotodetectori, precum și un grup de cercetători ce se ocupă cu creșterea acurateții sincronizării și îmbunătățirea calității scintilatoarelor și a fotodetectorilor, cu obiectivul de a ajunge la 10 ps [87].

## 11. Principii de achiziție a datelor și tehnica de prelucrare a imaginilor în Medicina Nucleară

În general, orice echipament de bioimagnostică medicală este compus din: 1) un sistem de achiziție a imaginilor, 2) un computer digital și 3) o interfața de afișare a imaginilor. Modulul de achiziție a datelor este responsabil de transformarea semnalului care conține informația diagnostică (ex. radiația de interes) într-un semnal digital. Imaginea digitală este reprezentată de o matrice de valori digitale care poate fi citită de un calculator și afișată sau modificată pentru a sublinia informația cu scop diagnostic. Sistemele de achiziție sunt proiectate astfel încât să asigure: 1) o rezoluție spațială optimă, 2) eficiență de detecție (în privința timpului mort), și 3) rezoluția energiei.

### Achiziția datelor

Achiziția imaginilor în Medicina Nucleară poate fi împărțită în trei categorii:

Imagistică prin emisia de fotoni individuali

Imagistică prin anihilarea de pozitroni

Imagistică prin activare fiziologică (tehnici gated a celor două de mai sus)

	PET	Fotoni individuali
Static	n/a	Proiecție planară
Dinamic	Listă	Achiziție planară scurtă
Tomografie	D	Da
Gated	Listă	Da

Variabilele de procesare ce participă la achiziția imaginilor sunt:

- Mărimea matricei
- Timpul/condițiile de achiziție
- Rezoluția sistemului
- Sensibilitatea sistemului
- Rezoluția timpului mort caracteristică sistemului
- Rezoluția energiei

### Mărimea pixelilor

Mărimea matricei ar trebui aleasă astfel încât mărimea pixelilor să fie mai puțin de jumătate din rezoluția spațială reconstruită. În plus, este esențial să fie luată în considerare opinia medicului nuclearist asupra utilizării în practica clinică când se determină mărimea optimă pentru matricea imaginilor diagnostice.

### Imagistica cu fotoni individuali

Radionuclizii cu una sau mai multe linii monoenergetice gamma (ex. Tehnețiu-99m, Indiu-111 sau Iod-123) sunt potrivite pentru realizarea imaginilor planare sau tomografice cu fotoni individuali. Analiza înălțimii pulsului este făcută utilizând un analizator cu canale multiple (multi-channel analyser – MCA), cuplat la o unitate de detecție. Toate

impulsurile care se regăsesc în fereastra de acceptanță (de obicei 10-20%) centrată pe photopeak-ul nuclidilor contribuie la formarea imaginii finale.

Imagistica cu fotoni individuali include achizițiile planare, ce reprezintă o proiecție a distribuției radioactivității din corpul pacientului la un anumit unghi prefixat (ex. anterior, posterior, lateral sau oblic), sau achizițiile tomografice ce comprimă proiecții realizate de-a lungul unui arc de 360 de grade în jurul unui câmp imagistic (field of view – FOV). Frecvența angulară trebuie aleasă astfel încât să asigure teoria prelevării probelor: aceste valori depind de numărul detectorilor, arc și matrice. De exemplu, pentru o matrice de 128x128, 120 de step-uri sunt suficiente pentru un arc de 360 de grade.

### **Imagistica prin anihilarea de pozitroni**

Tomografia cu emisie de pozitroni este o tehnică caracterizată prin detecția în coincidență simultană a celor 2 fotoni de 511 keV rezultați prin anihilarea unui singur pozitron. Acești doi fotoni descriu o linie de răspuns (line of response – LOR) ce poate fi trasată înapoi spre coordonatele anihilării. Numărul total de evenimente detectate de circuitul de coincidență dintr-un scanner PET sunt denumite coincidențe imediate. Acestea includ coincidențele adevărate, cele disipate, cele incidentale sau coincidențele multiple. Doar coincidențele adevărate poartă informație diagnostică. Un sistem PET complet este compus dintr-un număr mare de detectori dispuși sub formă de inel în jurul subiectului cărui i se realizează imaginea.

Imagistica de tip PET este de obicei cuplată cu un examen de tomografie computerizată, ce permite obținerea unei imagini cu calitate optimă atât în privința caracterizării anatomice, cât și a hărții de atenuare pentru corecția PET. Având în vedere geometria și natura detecției imaginii prin tehnica anihilării pozitronilor, doar imagistica prin tomografie se face în timpul unei examinări PET.

### **Achizițiile statice**

O imagine este obținută pentru un timp de achiziție determinat sau pentru un număr de counts prestabilit. Timpul trebuie ales astfel încât să asigure o statistică semnificativă pentru absorbția regiunii de interes (în cazul absorbției și fără un interes clinic a unui radiofarmaceutic). Pe de altă parte, dacă rata de counts nu variază considerabil între pacienți și nu există cauze semnificative pentru producerea de artefacte, un număr de counts presetat poate fi mai avantajos și poate ajuta la atingerea unui debit de scanare optim.

Rezultatul unei achiziții statice cu un singur câmp imagistic este o matrice pătrată cu o mărime predefinită, de obicei 128x128, 256x256, 512x512, 1024x1024 sau 2048x2048 pixeli.

### **Achiziții statice de tip Whole Body**

Scanner-ele echipate cu doi sau mai mulți detectori pot include pacientul în întregime în cadrul câmpului imagistic. Când detectori situați diametral opus, geometric la 180 de grade, amândoi detectorii scanează simultan cu o viteză prestabilită în centimetri/minut. În funcție de sensibilitatea detectorilor și de izotopul folosit, achizițiile whole body pot dura între 20-45 minute.

Rezultatul unei achiziții statice este, de obicei, o arie de 256x1024 pixeli.



### **Achizițiile dinamice**

Înregistrarea de achiziții statice secvențiale de scurtă durată (1-5 secunde) este denumită achiziție dinamică. Acest model permite afișarea distribuției radiofarmaceuticului în timp. Datele sunt stocate în bins temporale predefinite de către operator. În funcție de procesarea kinetică specifică, pot fi înregistrate imagini mai scurte ce pot fi mai apoi prelungite pentru o procesare mai încetinită, ce poate încă oferi informație în dinamică. O strategie pentru îmbunătățirea sensibilității asupra unei zone de dimensiuni mici este de a mări matricea de achiziție și, astfel, de a crește dimensiunea pixelilor și obține statistici mai bune, cu prețul unei rezoluții spațiale mai slabe.

### **Modulul de listare**

În modulul de achiziție, fiecare eveniment este înregistrat individual într-un fișier, împreună cu informații despre coordonatele de detecție (în cazul PET, linia de răspuns LOR). Acest lucru este valabil pentru imagistica clinică de tip PET, dar doar cu scop de cercetare în cazul celei SPECT. Avantajele se evidențiază în cadrul examinărilor PET în dinamică sau în cazul unor achiziții predispuse la artefacte de mișcare din anumite motive (ex. când pacientul prezintă tremor). Achizițiile facute prin modul de listare furnizează viteze de înregistrare, cu costul volumului de date.

### **Achiziții gated**

Datele înregistrate pot fi sincronizate cu un semnal fiziologic. Cea mai comună aplicație gated folosește monitorizarea electrocardiografei și, în mai mică măsură, ciclurile respiratorii. Procesul achizițiilor de tip gated presupune împărțirea procesului fiziologic în părțile sale constituente, iar înregistrarea imaginii este acordată la fiecare dintre aceste părți în mod individual. Rezultatul este o secvență de imagini ce pot fi vizualizate sub forma de film. Fiecare fereastră reprezintă numărul de counts acumulați la anumite puncte corespunzătoare ciclului cardiac.

Principala limitare a achizițiilor gated este statistica slabă a numărului de counts.

### **Procesarea imaginilor**

Rezultatul dorit de la un echipament de imagistică nucleară este, în general, o imagine sau un set de imagini care vor permite expertului medical să extragă din ele informația diagnostică. Este dezirabil ca imaginile finale să aibă un contrast favorabil (raport semnal-interferențe) și o rezoluție spațială înaltă, ce vor depinde de proiectarea optimă a unui echipament pentru o anumită procedură imagistică.

În medicina nucleară, imaginile sunt construite urmărind linia integralei de distribuție a unui radiotrasor specific la nivelul unei ținte, pe o imagine planară sau tridimensională. Astfel, în teorie, zonele cu acumulare crescută a radiotrasorului vor prezenta un semnal mai puternic. Semnalul neprelucrat va fi afișat ca o matrice de pixeli ce se corelează liniar cu numărul măsurătorilor transmise de subiectul investigat. Această matrice este cunoscută ca și proiecție. O a doua procesare, ce poate fi integrată în metoda de reconstrucție sau ca și post-procesare, presupune o transformare matematică, denumită și filtrare, în care o frecvență specifică a spectrului corespunzător setului de date înregistrat este crescută sau minimizată. Filtrarea are ca scop îmbunătățirea valorii diagnostice a imaginilor, dar poate câteodată modifica datele obținute.

Imaginile planare și cele tomografice se diferențiază doar prin faptul că cele planare sunt reprezentarea unei proiecții la un anumit unghi fix, pe când cele tomografice sunt

considerate drept reprezentarea în 360 de grade a țintei prin folosirea prelevărilor în suficiente unghiuri. Reconstrucția imaginii vizează în acest sens să rezolve problema inversă a achiziției, în care produsul final va fi o reprezentare tridimensională, ca în realitate (subiectul imagistic de analizat).

## 12. Tehnici de analiză cantitativă utilizate în Medicina Nucleară

Medicina nucleară este, în general, o tehnică de analiză cantitativă ce permite determinarea in-vivo a concentrației absolute și distribuției radioactivității într-o regiune de interes (ROI). Cu toate acestea, înainte de a fi posibilă obținerea de astfel de informații de natură cantitativă, trebuie să fie luate în considerare o varietate de erori ce sunt asociate în deosebi cu principiile fizice ce stau la baza întregului proces de detecție a radiațiilor (atenuarea, împrăștierea), performanțele aparatelor utilizate (rezoluție, timp mort), parametrii protocoalelor de achiziție și cei ai pacienților (ex. respirație, mișcări involuntare, farmacocinetica radiotrasorilor)

### Atenuarea și Împrăștierea

Din cauza interacțiunii ce are loc între fotoni și țesut, există o varietate de efecte ce trebuie luate în considerare pentru a putea determina cu acuratețe concentrația in-vivo a radioactivității în diferite regiuni ale organismului. Cele două tipuri majore de interacțiuni, denumite efectul fotoelectric și împrăștierea Compton sunt responsabile pentru atenuarea fotonilor conform ecuației  $A = A_0 e^{-\mu d}$ , unde  $A_0$  = activitatea măsurată,  $A$  = activitatea emisă la o distanță "d" față de suprafața detectorului,  $\mu$  = coeficientului de atenuare liniară care este proporțional cu densitatea țesutului. Atenuarea fotonilor depinde de dimensiunile pacientului și de zona investigată. În plus, deoarece compoziția țesutului variază în diferitele părți ale corpului, erorile obținute

ca urmare a fenomenului de atenuare variază și ele de la o regiune la alta. De exemplu, erorile de atenuare asociate cu măsurarea cantitativă a concentrației activității sunt mai importante în cazul evaluării unor leziuni "profunde" decât în cazul unor leziuni localizate superficial. De asemenea atenuarea fotonilor prezintă o semnificație mai mare pentru imagistica SPECT în comparație cu PET având în vedere energiile mai mici întâlnite în cazul examinărilor SPECT. De exemplu, în cazul evaluării neuroimagistice folosind  $^{99m}\text{Tc}$ , reducerea numărului decounts detectat poate fi cu un factor de 4 ori mai mare din cauza efectelor atenuării. În mod similar, realizarea corecției de atenuare în cazul SPECT reprezintă o provocare mai mare decât în cazul PET, unde efectele de atenuare nu depind de adâncimea de la care este emisă radiația în organism ci este influențată doar de dimensiunile acestuia. În trecut, din cauza lipsei tehnologiei și a softurilor, adăugate problemelor legate de timpul de examinare, corecția de atenuare nu a fost folosită pe scară largă în imagistica SPECT, în timp ce în cazul PET folosirea acesteia s-a făcut de rutină. Astăzi, în era tehnologiei multimodale, imagistica anatomică (CT, IRM) este folosită de rutină pentru efectuarea corecției de atenuare atât pentru imagistica PET cât și pentru SPECT. În acest context, diferiți parametri trebuie să fie luați în considerare pentru a reduce orice potențiale erori asociate cu folosirea imagisticii anatomice în scopul realizării corecției de atenuare. Acestea includ diferențele dintre protocoalele de achiziție de medicină nucleară și cele de CT (sau IRM), prezența de substanță de contrast administrată oral sau intravenos, prezența de implanturi metalice, folosirea corectă a unor parametri de atenuare și prezența de artefacte în cadrul imaginilor CT sau IRM.

În ceea ce privește împrăștierea , efectul Compton determină schimbarea direcției fotonilor și astfel nu numai că determină reducerea numărului de evenimente detectate, dar produce de asemenea și o creștere a zgomotului din cauza detecției unor fotoni împrăștiați și detecției în coincidență asociate imagisticii PET. Mai exact, numărul împrăștițiilor depinde de volumul de țesut și de densitatea acestuia. În ciuda reducerii energiei acestor fotoni detectați, unii dintre ei sunt în continuare cuprinși în ferestrele de energie folosite atât pentru SPECT cât și pentru PET. Pe de o parte, rezoluția energiei imagisticii SPECT a fost în mod constant mai bună decât în cazul imagisticii PET, care facilitează în schimb utilizarea protocoalelor de achiziție bazate pe fereastra de energie, pentru compensarea împrăștiirii. Pe de altă parte, cea mai întâlnită metodă de corecție a împrăștiirii în imagistica PET se bazează pe modularea contribuției evenimentelor în coincidență împrăștiate, pentru acele radiații care au suferit o singură interacțiune Compton de împrăștiere înainte de a fi detectate.

### **Rezoluția spațială și efectele timpului mort**

Printre parametrii sistemului de detecție care trebuie luați în calcul pentru a crește acuratețea imagisticii cantitative se numără efectele timpului mort și rezoluția spațială. Efectele timpului mort le întâlnim cel mai des în mediile cu concentrație mare a activității, spre exemplu în timpul pasajului primar al activității injectate în bolus în cazul protocoalelor de achiziție dinamică (a se vedea secțiunea de achiziție dinamică de mai jos). Corecția efectelor timpului mort reprezintă o operațiune relativ simplă, dacă se cunosc caracteristicile legate de rata de counts a sistemului de detecție folosit.

În cazul rezoluției spațiale, este bine cunoscut faptul că imagistica moleculară dispune de o rezoluție spațială redusă în comparație cu tehnicile de imagistică anatomică (CT/IRM). Ca o consecință a celor enunțate anterior, pentru leziuni cu dimensiuni mai mici decât dublul rezoluției spațiale a aparatului utilizat pentru achiziția imaginilor, activitatea se extinde dincolo de limitele anatomice ale zonei de interes studiate. Acest fenomen este denumit efectul de volum parțial, și reprezintă un obstacol major în măsurarea cu acuratețe a concentrației activității în zonele de interes de mici dimensiuni. Fără îndoială, acest efect are o influență mai mare în cazul imagisticii SPECT decât în cazul PET luând în considerare rezoluția spațială superioară de care dispun achizițiile PET. În plus, orice încercare de analiză cantitativă a regiunilor de interes, realizată automat, în reconstrucția imaginilor trebuie să se țină cont de efectele de volum parțial, care fac ca zonele de interes să pară de dimensiuni mai mari decât sunt în realitate. O modalitate simplă de corecție este să mărim conturul zonei de interes astfel încât acesta să înglobeze întreaga activitate de la nivelul acesteia, dar această operațiune va duce în mod consecutiv la scăderea concentrației medii a activității astfel că o activitate măsurată va fi mai mică decât cea reală. O altă metodă se bazează pe utilizarea coeficienților de măsurare care pot fi folosiți pentru a mări concentrația activității derivate de la nivelul zonei de interes pentru care s-a efectuat investigația, cu un factor de corecție care să țină cont de efectul de volum parțial. Acești coeficienți de măsurare sunt obținuți prin scanarea unor fantome denumite "hot spheres" ce au în conținutul lor sfere de diferite dimensiuni cu un diametru cuprins între unu și mai mulți centimetri. Aceste sfere sunt încărcate cu diferite nivele de activitate, în timp ce restul fantomei este încărcat cu o activitate distribuită uniform ca intensitate, astfel făcând posibilă obținerea de diferite grade de contrast. Chiar dacă acești coeficienți de măsurare

ajută la o creștere a acurateții cuantificării, ei se bazează pe anumite presupuneri precum măsurarea de zone de interes de formă sferică și de prezența unei activități de fond ("background"), în care concentrația activității este distribuită uniform. În ultimii ani, au fost dezvoltate diverse metode, atât pentru SPECT cât și pentru PET, de integrare a rezoluției sistemului în procesul de reconstrucție a imaginilor, astfel făcând posibilă creșterea acurateții imaginilor obținute atât din punct de vedere calitativ cât și cantitativ. În cazul imagisticii SPECT, acest model ia în considerare și efectele de împrăștiere determinate de penetrarea septurilor colimatorului.

### **Mișcările fiziologice ale pacienților**

Nu în ultimul rând, trebuie ținut cont de parametri fiecărui pacient și de mișcările fiziologice ale acestora, pentru a putea reduce impactul pe care îl au asupra acurateții analizei cantitative efectuate pe imaginile reconstruite. În ceea ce privește mișcările fiziologice, trebuie luate în considerare două aspecte: mișcările respiratorii și ritmul cardiac, ambele putând influența calitatea imaginilor obținute la nivel toracic și cardiac. Pentru a putea fi luate în considerare ambele tipuri de mișcări, este necesară utilizarea unor echipamente externe de monitorizare. În cazul mișcărilor respiratorii se pot utiliza fie o centura de compresie, un spirometru, sau un dispozitiv de monitorizare a mișcărilor respiratorii plasat la nivelul toracelui. În ceea ce privește mișcările cardiace, utilizarea unui monitor EKG oferă informațiile necesare, prin detecția semnalului transmis de bățile cardiace. Semnalele fiziologice înregistrate de aceste echipamente pot fi folosite mai departe pentru a iniția/sincroniza achiziția de imagini conducând astfel la obținerea unor secvențe de imagini ce corespund fazelor respiratorii sau ale ciclului cardiac (sistolă, diastolă). Deși au fost dezvoltate noi tehnici ce permit obținerea de informații despre mișcările fiziologice, direct din imaginile neprelucrate, acest lucru nu a contribuit semnificativ la îmbunătățirea calității imaginilor. Aceste aspecte referitoare la mișcările fiziologice pot prezenta o provocare în cazul imagisticii multimodale, date fiind condițiile de achiziție diferite, folosite de echipamente ce pot fi utilizate pentru achiziția imaginilor. În cazul echipamentelor de tip CT, achiziția efectuată la nivelul câmpurilor pulmonare este realizată cu pacientul în apnee, în timp ce în cazul imagisticii moleculare, durata de timp necesară achiziției este compatibilă doar cu utilizarea unui protocol ce măsoară media mișcărilor respiratorii. Aceste tipuri de diferențe nu numai că vor duce la neconcordanțe de natură calitativă în cadrul procesului de suprapunere a imaginilor anatomice cu cele funcționale, dar vor determina de asemenea erori de natură cantitativă în utilizarea imaginilor anatomice pentru efectuarea corecției de atenuare pentru imaginile de tip funcțional. Aceste erori asociate cu artefactele pot fi de importanță mai ridicată în cazul imagisticii PET utilizate pentru afecțiunile neoplazice pulmonare și pentru imagistica PET/SPECT cu aplicații în cardiologie.

În final un alt tip de mișcare de care trebuie să se țină cont este cea a radiotrasorului. Majoritatea protocoalelor de medicină nucleară utilizate fac referire la achizițiile statice efectuate la un anumit interval de timp după injectarea radiotrasorului pentru a facilita acumularea acestuia în organism și în zonele/oraganele de interes. Principiul care stă la baza acestei practici este acela că radiotrasorul ajunge la un nivel de echilibru în zona/organul de interes până la momentul achiziției, astfel încât concentrația activității va rămâne constantă pe tot parcursul acestei achiziții statice, deși există câteva probleme

legate de timpul de dezintegrare fizică și biologică, acestea pot fi depășite cu ușurință. Cu toate acestea, există situații în care investigația anumitor procese dinamice necesită achiziția de imagini în diferite faze ale procesului de acumulare ale radiostrasorului. Analiza cantitativă a acestor achiziții dinamice este descrisă în secțiunea de imagistică dinamică ce va fi enunțată în continuare.

### **Parametrii obținuți din imagini**

După efectuarea corecțiilor variabilelor specifice de tip fizic și legate de pacient, imaginile reconstruite pot fi analizate pentru a permite obținerea parametrilor cantitativi fiziologici. Acești parametri pot fi cantitativi sau semicantitativi ca în cazul celor mai multe protocoale de achiziție statică. Trecerea dincolo de o interpretare pur vizuala a imaginilor implică cel puțin conturarea unei regiuni de interes asupra căreia se vor efectua măsurători pentru a determina concentrația activității folosind imaginile statice procesate. Aceste regiuni de interes (ROI) pot fi conturate manual pe baza cunoștințelor despre proprietățile fizice ale modului de formare a imaginii, cât și a celor legate de procesele fiziologice studiate. O alternativă o reprezintă utilizarea unei valori prag care va duce la conturarea regiunii de interes (ROI) în funcție de un nivel predeterminat al activității, care se presupune a fi relevant pentru stadiul bolii. În acest caz, toți voxelii cu o concentrație a activității peste valoarea prag aleasă vor fi incluși în regiunea de interes conturată semiautomat. Această metodă este denumită analiza cantitativă a imaginilor bazată pe o valoare prag. Alte metode mai complexe de efectuare automată a analizei cantitative utilizate pentru determinarea unei regiuni de interes atât pe imaginea 2D, cât și în determinarea volumului de interes (VOI) în cazul imaginilor 3D există și sunt disponibile în cadrul platformelor software comerciale care sunt utilizate astăzi în medicina nucleară. Acestea se bazează pe diferite metode (ca de exemplu analiza statistică a histogramei distribuției intensității imaginii) ce permit identificarea unui grup de voxelii ce au o anumită intensitate (concentrație a activității) într-o anumită zonă de interes. Spre exemplu, în cadrul aplicațiilor PET în oncologice astfel de metode de efectuare a analizei cantitative pot fi utilizate pentru conturarea automata 3D a volumului tumoral utilizând reconstrucțiile imaginilor PET. După conturarea unei zone de interes, concentrația activității măsurată poate fi normalizată utilizând diferiți parametri specifici pacientului (de exemplu greutate pacientului și/sau activitatea injectată) ceea ce permite efectuarea comparațiilor la același pacient, cât și gruparea acestora în funcție de tipul de afecțiune, în cohorte de pacienți cu aceleași caracteristici. Parametrii imagistici semicantitativi clasici în medicina nucleară se referă la standard uptake value (SUV) obținută cu ajutorul imaginilor PET, folosită în studiile oncologice clinice și care este definită ca și concentrația activității normalizată în funcție de greutatea pacientului și de activitatea injectată. În această situație concentrația activității poate fi definită fie de valoarea voxelului cu cea mai mare activitate (SUVmax) sau de media concentrației activității măsurate (SUVmean) dintr-o regiune de interes (conturarea, spre exemplu, a unei tumori pentru aplicațiile oncologice). Atât volumul 3D funcțional cât și SUV s-au dovedit a avea valori predictive și prognostice semnificative în imagistica PET.

După conturarea 3D a volumului se poate continua cu analiza distribuției activității cu scopul de a identifica orice caracteristici particulare ce pot fi prezente. Ipoteza din spatele unei astfel de analize este aceea că heterogenitatea imaginii poate fi legată

de heterogenitatea celulară sau a țesuturilor. Pentru a obține astfel de parametri pot fi utilizate valori metrice simple folosind proprietățile de simetrie ale histogramei de intensitate a voxelilor conținuți de volumul 3D conturat. Măsurători cantitative mai complexe pot fi obținute prin efectuarea analizei compoziției, utilizată pentru a caracteriza orice heterogenitate prezentă în cadrul distribuției activității nu numai în general (analiza cu ajutorul histogramei) dar și la nivel local și regional. Toți acești parametri cantitativi sunt denumiți generic în ziua de azi ca radiomics.

### **Achiziția dinamică**

Achiziția dinamică reprezintă un protocol de achiziție des folosit în imagistica moleculară, având diferite aplicații. Acest mod de achiziție a imaginilor poate fi folosit atât în cazul achizițiilor planare (2D+t) cât și în cazul achizițiilor tomografice SPECT/PET-CT (3D+t). Informațiile legate de timp sunt folosite pentru a pune datele în diferite secvențe temporale care pot fi vizualizate fie în modul “cine” sau analizate din punct de vedere cantitativ cu scopul de a obține ceea ce este cunoscut sub denumirea de curbă de activitate în timp (TAC). O astfel de curbă poate fi obținută prin conturarea unei zone de interes într-un organ sau într-o zonă de interes și măsurarea consecutivă a variațiilor densității de counts în timp, în cadrul zonei examinate.

Dacă este înregistrată o concentrație semnificativă a activității suprapusă regiunii de interes, densitatea de counts măsurată trebuie corectată în funcție de activitate de fond. Acest tip de corecție se poate realiza prin conturarea unei regiuni de interes în zona de fond din vecinătatea organului examinat, unde se presupune că densitatea de counts va reprezenta nivelul de concentrație al activității de fond. În mod evident, conturarea acestor regiuni de interes se va face ținând seama de efectul de volum parțial descris în secțiunile anterioare. Acest lucru este de o importanță deosebită când zona de interes este de dimensiuni reduse și se află în apropierea altor regiuni ce înregistrează o variație rapidă a concentrației activității. După efectuarea corecției în funcție de activitatea de fond, TAC reprezintă variația concentrației activității din zona de interes sau din organul studiat, putând fi astfel utilizată în diferite moduri pentru a obține indici de natură cantitativă. Cel mai simplu mod se bazează pe variabilitatea acestor curbe înregistrate la pacienți sănătoși în comparație cu cei ce bolnavi. Mai mulți parametri cantitativi fiziologici pot fi obținuți prin identificarea cineticii radiotrasorului. În general un astfel proces de identificare ia în considerare diferite zone ale organului studiat ca fiind un set de compartimente (biochimice sau fizice) și presupunând că în cadrul acestora concentrația activității este distribuită uniform. Gradele diferite de variabilitate (parametrii cinetici) și ecuațiile diferențiale asociate acestora sunt folosite pentru a evidenția cinetica radiotrasorului între compartimentele utilizate pentru descrierea funcționalității organului studiat. Ideal este ca acești parametri cinetici să fie determinați prin alăturarea TAC măsurate cu acele curbe obținute în urma efectuării ecuațiilor diferențiale ce descriu funcționalitatea unui anumit model cinetic. În final, aceste modele pot servi de asemenea pentru obținerea parametrilor imagistici, unde seriile de achiziție dinamică sunt transformate într-o singură imagine, fiecare voxel descriind un anumit parametru cantitativ fiziologic. O metodă simplă pentru a înțelege acest concept este aceea de a ne imagina că variațiile de counts în fiecare dintre voxelii imaginilor dinamice reprezintă o TAC care este analizată fie singură, fie împreună cu alți voxelii caracterizați de același

comportament din punct de vedere dinamic, și prin urmare același model cinetic. De aceea, în această situație particulară, nu este necesară determinarea TAC din regiunea de interes.



### 13. Principiile DXA

Osteoporoza este una dintre cele mai prevalente boli metabolice osoase din lume, cu o incidență foarte variabilă în diverse țări din Europa [88,89]. Osteoporoza este caracterizată de densitate osoasă scăzută și de deteriorarea microarhitecturii țesutului osos. Acestea conduc la o masă osoasă scăzută, la creșterea fragilității osoase și consecutiv la creșterea riscului de fractură.

O fractură în anumite zone ale scheletului cauzată de o traumă minoră (o cădere din picioare sau în timpul mersului) sugerează creșterea fragilității osoase și permite diagnosticul de fractură osteoporotică. Astfel, osteoporoza poate fi diagnosticată doar pe baza criteriilor clinice.

Evaluarea clinică poate surprinde factorii determinanți ai riscului de fractură. O serie de factori de risc precum sexul, vârsta, statusul hormonal și nutrițional, fumatul, alcoolul, etc, favorizează apariția osteoporozei. Mai mult, o fractură anterioară crește riscul de apariție a viitoarelor fracturi. Mulți factori de risc au impact direct asupra densității osoase, care este în sine un factor major de risc pentru osteoporoză.

Deoarece densitatea osoasă are o relație puternică cu incidența fracturilor, este rezonabil să se măsoare densitatea osoasă pentru a prezice riscul de fractură. Absorbțimetria duală cu raze X (DXA/DEXA) este metoda preferată de evaluare a masei și densității osoase. În momentul de față evaluarea masei osoase este singurul aspect care poate fi ușor măsurat în practica clinică. Prin urmare, aceasta metodă este recunoscută ca o piatră de temelie în managementul general al osteoporozei, fiind utilizată pentru diagnostic, predicția riscului și monitorizarea pacienților tratați.

În 1994 și 2008, OMS a publicat criteriile de diagnostic a osteoporozei la femeile în postmenopauză pe baza densității minerale osoase (BMD- n.t. bone mineral density; [90]). Pe baza acestor criterii, osteoporoza este definită ca o scădere a densității minerale osoase (BMD) cu mai mult de 2,5 deviații standard (SD) față de media femeilor tinere (scorul T mai mic sau egal cu -2,5 SD). Prin urmare, este posibil să se pună diagnosticul și la pacienții asimptomatici sau în urma unui screening populațional, având drept criteriu măsurătorile DXA [88]. În acest articol s-au avut în vedere standardele metodelor DXA recomandate de ISCD (vezi și poziția oficială ISCD [www.iscd.org](http://www.iscd.org)).

#### Prezentarea generală a metodelor

De-a lungul timpului au fost folosite diferite metode pentru evaluarea riscului individual de fractură. Primele metode de evaluare a densității osoase foloseau radiografia convențională și comparau radiografia unei mâini cu un material standardizat atenuant. Totuși, această abordare nu a fost suficient de bună pentru estimarea riscului de apariție a unei fracturi osteoporotice.

Pe baza radiografiilor convenționale a fost dezvoltată radiogrametria pentru evaluarea criteriile morfologice în diferite zone ale scheletului (mână, șold, coloană vertebrală), iar

recent radiogrametria digitală cu raze X a devenit mai utilizată. Radiogrametria digitală cu raze X permite analiza detaliată a corticalei oaselor metacarpiene [91]. Datorită preciziei sale ridicate poate măsura în timp modificările densității minerale osoase. Această tehnică este promițătoare pentru evaluarea riscului de fractură la populațiile cu risc ridicat, dar nu este încă validată pentru utilizare de rutină în practica zilnică. Întrucât primele metode de evaluare a densității osoase folosind raze X convenționale nu au avut o acuratețe foarte mare, s-a introdus la începutul anilor 1960 absorpțimetria cu foton unic (SPA- n.t. single photon absorptiometry. Cu ajutorul SPA și al absorpțimetriei cu doi fotoni (DPA- n.t. dual photon absorptiometry) a devenit posibilă măsurarea densității osoase a antebrațului (SPA cu antebrațul într-o baie de apă) și a scheletului central (coloană vertebrală lombară și șold). Măsurarea densității osoase la nivelul coloanei lombare a fost o descoperire importantă, deoarece măsurătorile se fac într-o zonă unde pot apărea fracturi de fragilitate (zonele tipice unde pot apărea fracturi de fragilitate sunt coloana vertebrală, șoldul și antebrațul distal). Aceste metode timpurii necesitau surse radioactive ( $^{125}\text{I}$  pentru SPA, timp de înjumătățire 59,4 zile și  $^{153}\text{Gd}$  pentru DPA, timp de înjumătățire 240,4 zile). Prin urmare, densitometria osoasă a făcut parte mult timp din medicina nucleară. Cu toate acestea, existau limitări ale acestor tehnici, precum dezintegrearea surselor radioactive, fluxul de fotoni relativ scăzut și costurile ridicate.

Tehnicile radiografice ce folosesc un tub cu raze X au înlocuit aceste metode radioizotopice, iar DXA a devenit astfel metoda standard de evaluare a densității osoase. Cu DXA se poate măsura densitatea osoasă la nivelul coloanei vertebrale (de la L1 la L4), șoldului (la membrul inferior non-dominant) și antebrațului (non-dominant). Mai recent se poate măsura întreaga coloană vertebrală în proiecție laterală pentru evaluarea formei corpurilor vertebrale și a fracturilor osteoporotice (Vertebral Fracture Assessment, VFA- n.t. evaluarea fracturilor vertebrale).

Există și alte metode cu raze X pentru măsurarea masei și densității osoase centrale și periferice. Măsurătorile la periferie (antebraț, călcâi, etc.) pot fi obținute și prin tomografie computerizată cantitativă (QCT) sau prin tomografie cantitativă periferică (pQCT).

Mai mult, este disponibilă și ultrasonografia cantitativă (QUS, cu o gamă de dispozitive pentru măsurarea în diferite zone). S-au dezvoltat totodată tehnici fără radiații, precum ultrasonografia călcâiului sau a degetelor. Aceste tehnici au arătat rezultate promițătoare în ceea ce privește evaluarea neinvazivă a structurii osoase și predicția fracturilor la nivelul coloanei vertebrale sau a șoldului (adică la nivelul scheletului axial) chiar și atunci când se măsoară într-o zonă periferică.

Cu toate acestea, cea mai importantă tehnică rămâne DXA pentru măsurarea masei osoase și a densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale, șoldului și antebrațului, deoarece OMS recomandă ca standard metoda DXA centrală.

### **Tehnologia DXA și radioprotecția**

Tehnologia DXA se bazează pe principiul că două radiații cu energii diferite vor fi absorbite diferit în funcție de densitatea țesutului pe care îl traversează (de ex. țesut

osos și țesuturi moi). Scanerile DXA generează două fascicule cu energie diferită fie comutând între o energie mai mică (35-50 kV, de obicei în jur de 45 kV) și o energie mai mare (mai mult de 70 keV, de obicei în jur de 100 kV), fie prin crearea a două vârfuri de energie prin filtrarea unui singur fascicul de radiații. Este disponibilă o gamă largă de configurații ale scannerului. Sistemele cu fascicul tip „creion” (n.t. pencil beam) au avantajul unei expuneri foarte reduse la radiații, dar este nevoie de mai mult timp pentru scanare decât la sistemele cu fascicule “în evantai” (n.t. fan beam). Sistemele moderne funcționează de obicei cu tehnologia fasciculelor în evantai (cu o gama de fascicule de la înguste la largi). Aceste sisteme sunt de obicei mai scumpe (au mai mulți detectori) și pot iradia mai mult pacientul. Scanează cu o viteză mai mare și calitatea imaginii este mai bună (ceea ce este important pentru evaluarea fracturilor vertebrale, spre exemplu). Cu toate acestea, pe măsură ce tehnologia detectorilor avansează, este posibil să se poată obține imagini mai bune cu o expunere mai mică la radiații. Producătorii au diferite preferințe în cazul design-ului aparatelor lor. Aceste diferențe pot cauza variații ale expunerii la radiații și în valorile măsurate ale BDM, care limitează comparabilitatea măsurătorilor obținute pe aparate diferite (vezi secțiunea privind controlul calității). Cu toate aceste diferențe, toate aparatele DXA se bazează pe utilizarea a două fascicule de radiații cu energii diferite pentru calcularea absorbției radiației în țesuturi.

Doza efectivă obișnuită la pacienții supuși investigației DXA este în intervalul 1-10  $\mu\text{Sv}$  [92]. Deși aceasta este o valoare mică în comparație cu majoritatea investigațiilor de medicină nucleară, utilizarea DXA trebuie totuși justificată și optimizată pentru fiecare pacient. Expunerea personalului care efectuează examinările poate fi mult redusă, până la sub 1 mSv pe an prin amenajarea corespunzătoare a spațiului.

### **Rolul DXA în diferite grupe de vârstă**

Densitatea minerală osoasă (BMD) poate fi o problemă la toate grupele de vârstă, de la copii până la pacienții geriatrici, la femei și bărbați și, în ultimii ani, cu frecvență crescută, la indivizii transgender sau cu neconformitate de gen. Inițial, riscul crescut de fractură la femeile aflate la menopauză a fost cea mai importantă indicație pentru DXA. Totuși, orice persoană cu factori de risc asociați cu scăderea masei osoase sau cu creșterea pierderii osoase, precum și pacienții sub medicație ce cauzează pierdere de masă osoasă, mai ales cei care au suferit o fractură de fragilitate, trebuie să fie supuși unei examinări DXA.

La copii și adolescenți diagnosticul de osteoporoză nu trebuie pus exclusiv pe criteriile densitometrice. Totuși, chiar și pacienții tineri pot avea risc clinic semnificativ crescut de fractură din cauza unei patologii osoase primare sau secundare.

Prin urmare, DXA face parte din evaluările de bază ale sănătății scheletice la pacienții mai tineri cu risc crescut de fractură (vezi ISCD, poziții oficiale pediatrice). În această populație ar trebui utilizat scorul Z în locul scorului T (vezi mai jos).

### **Măsurarea corectă a densității osoase**

OMS recomandă măsurarea BMD la nivelul șoldului și coloanei vertebrale lombare (în proiecție antero-posterioară cu pacientul în decubit dorsal). Măsurarea la nivelul antebrățului distal este utilă atunci când șoldul și/sau coloana vertebrală

nu pot fi măsurate sau interpretate. În plus, aceasta poate fi utilă la pacienții cu hiperparatiroidism, la care există un conținut ridicat de os trabecular în antebrațul distal ce are o rată de turn-over mai mare decât oasele din alte segmente. Pot exista și pacienți obezi peste limita permisă de masa aparatului DXA, caz în care este posibilă doar măsurarea la nivelul antebrațului, deoarece aceasta poate fi realizată cu pacientul pe un scaun lângă aparat.

La nivelul coloanei vertebrale, toate vertebrele de la L1 la L4 trebuie scanate, iar pentru calcul ar trebui selectate vertebrele cu o calitate adecvată (fără modificări structurale sau artefacte). Ideal este să fie folosite informații despre toate cele patru vertebre lombare, dar pentru a pune diagnosticul de osteopenie sau osteoporoză trebuie analizate minim două vertebre lombare. Evaluarea BMD nu trebuie să se bazeze pe o singură vertebră. Dacă o vertebră lombară este anormală, de exemplu după o fractură, aceasta nu va fi inclusă în evaluare. Dacă o vertebră prezintă o densitate osoasă cu un scor T mai mare sau mai mic cu 1 față de vertebra lombară adiacentă, ea trebuie de asemenea exclusă din interpretare. Pentru interpretare se utilizează valoarea medie a BMD a tuturor vertebrelor lombare adecvate. Când calitatea examenului DXA la nivelul coloanei vertebrale este prea scăzută pentru a fi interpretat, diagnosticul trebuie să se bazeze pe o altă zonă.

La nivelul șoldului măsurătorile includ o regiune de interes pentru șold total (“total hip”) și o regiune de interes a colului femural. Cu ani în urmă au fost folosite și alte regiuni de interes, precum Triunghiul Ward (în care masa osoasă este cea mai mică) sau regiunea de interes trohanteriană. Aceste regiuni de interes nu mai sunt recomandate pentru diagnostic, dar pot fi folosite pentru anumite cazuri. Pentru diagnostic se consideră cel mai mic scor T fie al colului femural, fie din aria “total hip”. Este suficientă scanarea unui singur șold (de obicei șoldul nedominant). La antebraț se folosește pentru diagnostic un ROI de 33% (ROI 1/3) din radiusul brațului non-dominant.

Pentru examinările de monitorizare sunt folosite aceleași vertebre de la nivelul coloanei lombare. Din acest motiv alegerea vertebrelor lombare pentru determinarea BMD medie este foarte importantă. Uneori este necesară o reevaluare a măsurătorilor anterioare pentru a compara corect examinarea curentă. Pentru monitorizarea BMD la nivelul șoldului se preferă folosirea valorii „total hip”; pentru antebraț se prefera folosirea unui ROI total al radiusului.

Valorile măsurate sunt exprimate în conținut mineral osos (NT – bone mineral content, BMC) (în g) sau ca densitate minerală osoasă (în g/cm<sup>2</sup>). Prin urmare, densitatea este greutate pe suprafață. Corespunde cu suma secțiunilor obținute în regiunea de interes și nu cu volumul osului măsurat. Cu toate acestea, dimensiunea (adică aria) se poate schimba de la o testare la alta, de exemplu când a avut loc o fractură de fragilitate și corpul vertebral afectat devine mai mic.

### **Controlul calității - factorii tehnici și umani**

Pentru efectuarea corectă a măsurătorilor DXA, trebuie respectate o serie de proceduri de control al calității. Procedurile de control al calității trebuie să respecte regulile producătorului pentru întreținerea sistemului. Mai mult, controalele de calitate zilnice

și/sau săptămânale includ măsurători ale unor fantome ca evaluare independentă a calibrării sistemului. Fiecare dispozitiv DXA ar trebui să își determine propria eroare de precizie și să calculeze „least significant change” (NT – cea mai mică modificare semnificativă) (LSC; [93]). Este clar că fiecare dispozitiv trebuie să respecte cerințele de reglementare (controlul radiațiilor, specificațiile definite de agențiile guvernamentale).

Cu toate acestea, efectuarea unui control al calității adecvat nu este un lucru banal. Deoarece eroarea de precizie specificată de producătorul aparatului nu trebuie utilizată, eroarea de precizie trebuie evaluată de fiecare laborator, atât în ceea ce privește performanța aparatului cât și performanțele tehnicianului care efectuează măsurătorile. În primul rând, fiecare tehnician trebuie să participe la un training adecvat, pentru a obține abilitățile necesare efectuării scanărilor înainte de a lucra de rutină cu pacienții. Dacă mai mulți tehnicieni lucrează în aceeași unitate cu același aparat DXA, se poate calcula o eroare de precizie medie pentru întregul grup. Pentru a îndeplini cerințele de calitate, fiecare tehnician trebuie să măsoare pacienții și să verifice aceste măsurători. Evaluarea preciziei in vivo necesită măsurarea aceluiași pacient de mai multe ori de către același tehnician [93–95]. Datele sunt utilizate pentru a defini eroarea de precizie a fiecărui tehnician și a aparatului DXA în ansamblu. Aceasta servește pentru a controla o gamă stabilită de performanță considerată acceptabilă. Dacă nivelul de calificare al unui tehnician s-a schimbat sau este instalat un aparat DXA nou, trebuie repetată întreaga procedură.

De remarcat este că fiecare aparat DXA este un sistem individual și are propria sa gamă de performanță acceptabilă. Dacă se schimbă un aparat DXA, este important să se

facă o calibrare încrucișată între aparatul vechi și noul aparat pentru a putea asigura o urmărire corectă a pacienților. Același lucru este valabil dacă măsurătorile BMD trebuie comparate între diferite aparate (de la producători diferiți, dar și de la același producător, și chiar și atunci când se utilizează același model de aparat DXA în locații diferite). Calibrarea încrucișată între diferite aparate sau la schimbarea hardware-ului se poate face folosind o fantomă a coloanei vertebrale.

Toate măsurătorile fantomelor sunt înregistrate pentru a crea tabele și diagrame de control. Acest lucru permite controlul performanței aparatului de-a lungul timpului. De obicei este realizată o diagramă de control Shewhart în care valorile fiecărei măsurători sunt reprezentate grafic în raport cu valoarea cunoscută a densității osoase a fantomei în limitele de  $\pm 1.5\%$ . O altă metodă frecvent utilizată sunt diagramele cumulative (diagramele CUSUM) care sunt utilizate de numeroase centre profesionale de control al calității densitometriei. În zilele noastre, toți producătorii au proceduri automate de control al calității, iar standardele de calibrare sunt conținute în aparat. Mai mult, o calibrare internă continuă este efectuată în interiorul aparatului în timpul scanării unui pacient pe fiecare punct de măsurare de către un disc rotativ cu densități echivalente cu aerul (adică o gaură în disc), țesuturi moi și os. Calibrarea externă a aparatului se face prin măsurarea zilnică a unei fantome cu densități echivalente osoase și ale țesuturilor moi.

De obicei procedura de control este efectuată automat, inclusiv calibrarea internă și scanarea fantomei externe în fiecare dimineață, înainte ca aparatul să poată fi utilizat



pentru scanarea pacientului. Tipul de grafic/documentație poate diferi între producători. Este important să se respecte cu strictețe aceste măsurători ale calității pentru a detecta modificările în timp și pentru a urmări performanța aparatului. Când valorile măsurătorilor sunt în afara limitelor de control (adică o schimbare bruscă a valorilor sau o modificare în timp) se declanșează o alarmă și au loc proceduri specificate în mod

clar pentru a reseta calitatea aparatului DXA prin măsurători suplimentare ale fantomei. Dacă se constată o variație de peste 2% a măsurătorilor, trebuie contactat producătorul pentru service (de exemplu atunci când un tub cu raze X începe să cedeze și valorile scad în timp, adică devierea măsurătorilor).

La prima vedere toate aceste măsuri par a fi exagerate. Cu toate acestea, având în vedere că există (1) doar o cantitate mică de calciu în ROI măsurat pe un os osteoporotic, că (2) măsurarea se efectuează cu expunere redusă la radiații (flux scăzut de fotoni) și că (3) modificările fiziologice ale oaselor (sănătoase) sunt disipate, devine clar că precizia performanței aparatului și a tehnicianului sunt de importanță maximă.

### **Cum se interpretează și raportează rezultatele**

Pentru a interpreta examinările DXA, medicul trebuie să aibă un certificat valid în densitometria osoasă (cel puțin unul pe unitate, 7). Măsurătorile DXA ale unui pacient se compară cu o bază de date de referință. Spre deosebire de recomandările anterioare, până în prezent, comparațiile se bazează pe o populație de femei tinere caucaziene fără a implica diferite grupuri etnice. Toți producătorii folosesc baza de date NHANES III ca referință pentru măsurarea șoldului (adică scorul T al colului femural și scorul T al șoldului total), dar trebuie folosită propria bază de date ca standard de referință pentru scorul T ale coloanei lombare. Alte ghiduri însă recomandă utilizarea unei populații de referință adaptate la gen (ex – referință pentru bărbați; DachverbandOsteologie, DVO).

Osteopenia și osteoporoza sunt termeni folosiți pe scară largă pentru a descrie categoria în care se încadrează masa osoasă măsurată a pacientului. Cu toate acestea, termenul „masă osoasă scăzută” sau „densitate osoasă scăzută” este preferat termenului de osteopenie”.

De notat că o persoană cu o masă/densitate osoasă scăzută nu are neapărat un risc ridicat de fractură. Este posibil ca o persoană sănătoasă să aibă o densitate osoasă mult mai mare decât intervalul normal sau mult mai mică (chiar având o „valoare osteoporotică”) fără a avea o boală osoasă. Într-o populație normală de adulți tineri (în baza de date de referință) 15% dintre tinerii adulți sănătoși au BMD cu valori de -1,0 sau mai puțin, iar 0,6% au BMD -2,5 sau chiar mai scăzut. De reținut este că analizăm diferențele relative și raportăm valorile scorului T în raport cu femeile tinere adulte care au atins masa osoasă maximă (conform referinței NHANES III, femei albe cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani).

Referința standard OMS pentru diagnosticul osteoporozei este scorul T de -2,5 sau mai mic la nivelul colului femural. Osteoporoza poate fi diagnosticată la femeile aflate la menopauză și la bărbați peste 50 de ani dacă scorul T este -2,5 sau mai mic la nivelul coloanei lombare, șoldului total sau colului femural. La femeile aflate la menopauză și la bărbații de peste 50 de ani sunt raportate preferențial scorurile T. Pentru fiecare pacient este raportat un singur diagnostic și nu câte un diagnostic pentru fiecare segment scheletic. În anumite circumstanțe se poate utiliza valoarea densității osoase de la nivelul radiusului (33% din radius, denumită și 1/3 radius).





În general, alte zone de interes (triunghiul lui Ward sau regiunea trohanteriană a șoldului și alte regiuni ale antebrățului) nu trebuie utilizate pentru diagnostic (recomandările locale pot diferi).

Masa osoasă scăzută este definită ca o densitate osoasă cuprinsă între -1,1 și -2,4. O valoare a scorului T de -1,0 este încă normală, iar o valoare a scorului T de -2,4 corespunde unei mase osoase scăzute (nu există „aproape osteopenie” sau „aproape osteoporoză”, nu se raportează „osteopenie severă” la un scor T de -2,4). De reținut că, prin utilizarea acestor termeni, clasificăm pacienții într-un grup de diagnostic. O valoare a scorului T de -2,5 și mai puțin indică populația în care majoritatea indivizilor vor suferi o fractură în viitor. O valoare a scorului T între -1,1 și -2,4 definește o populație în care o proporție mare de indivizi va dezvolta osteoporoză. Acești pacienți nu au neapărat un risc crescut de fractură (depinde de mai mulți factori de risc).

Trebuie făcută distincția între clasificarea diagnostică și utilizarea BMD pentru evaluarea riscului de fractură. De subliniat că evaluarea riscului de fractură se poate face utilizând și alte tehnici și depinde și de situația clinică (vezi și FRAX Tool, University of Sheffield).

Este important să se ia în considerare datele clinice ale pacientului pentru a raporta și interpreta corect rezultatele. De exemplu, este util să știm dacă un pacient a pierdut din înălțime în ultimii ani sau a dezvoltat hipercifoză. Prin urmare, multe laboratoare DXA măsoară greutatea și înălțimea pacientului pentru a avea aceste informații pregătite pentru măsurătorile seriata. Cu toate acestea, pentru a determina dacă trebuie inițiat tratamentul, de obicei sunt necesare mai multe date.

Testarea BMD de monitorizare trebuie făcută la toți pacienții la care rezultatul este probabil să influențeze viitoarea atitudine terapeutică, de exemplu când se schimbă opțiunile de tratament.

În cazul femeilor înainte de menopauză și al bărbaților sub 50 de ani sunt preferate scorurile Z (în detrimentul scorurilor T). Spre deosebire de scorurile T, scorurile Z trebuie să fie specifice populației atunci când există date de referință adecvate (de obicei este disponibilă o referință a producătorului). Pentru a calcula scorul Z ar trebui utilizată etnia autoraportată a pacientului. Raportarea scorurilor Z este deosebit de importantă la copiii și tinerii care nu au atins încă masa osoasă maximă.

Un scor Z de -2,0 sau mai mic este definit ca „sub intervalul așteptat pentru vârstă” și un scor Z peste -2,0 este „în intervalul așteptat pentru vârstă”.

Prin urmare, nu este posibilă diagnosticarea osteoporozei la bărbații cu vârsta sub 50 de ani numai pe baza BMD. Cu toate acestea, este posibilă folosirea criteriilor de diagnostic OMS pentru femeile aflate în tranziția spre menopauză.

De exemplu, un pacient de gen masculin de 48 de ani cu un scor Z de -1,5 și un scor T de -1,1 are o masă osoasă în intervalul așteptat pentru vârstă. Un pacient de gen feminin de 48 ani cu același scor Z și T are de asemenea o masă osoasă în intervalul așteptat pentru vârstă dacă este în premenopauză (scorul T nu este permis). Dacă se află în tranziție spre menopauză sau la menopauză, este preferată interpretarea scorului T, astfel rezultatul corect este „densitate osoasă scăzută”.



### **Alte măsurători și indicații speciale**

Cu DXA este posibilă și măsurarea „compoziției întregului corp” (WBC- n.t. whole body composition). Nu există populație de referință (oficială) care să fie definită ca normală pentru WBC. Prin urmare, este utilizată în principal în cazul examinărilor seriate pentru a evalua modificările masei corporale fără țesut adipos (care se corelează cu masa musculară), conținutul de calciu al întregului schelet (fără cap) și conținutul de grăsime. Poate fi folosit, de exemplu, pentru a monitoriza efectele tratamentului la pacienții mai tineri, inclusiv copii cu tulburări de creștere, subnutriție sau medicamente care pot influența metabolismul și creșterea osoasă.

Imagistica densitometrică a coloanei vertebrale pentru detectarea fracturilor vertebrale se numește „evaluarea fracturii vertebrale” (VFA – NT vertebral fracture assessment). Morfometria coloanei vertebrale permite evaluarea automată a înălțimii corpilor vertebrali la nivelul coloanei toracale și lombare prin scanarea coloanei vertebrale din incidență laterală. Se recomandă, de exemplu, atunci când scorul T este mai mic de -1,0 sau la pacienții cu pierderi de înălțime mai mari de 4 cm (1,5 inchi). Raportarea fracturilor vertebrale trebuie făcută în conformitate cu metoda vizuală semicantitativă Genant [96].

Deoarece calitatea imaginii se îmbunătățește constant cu detectoare mai bune, posibilele aplicații DXA se extind, de exemplu măsurarea suplimentară a plăcilor aortice.

Mai mult, este posibilă măsurarea unor regiuni de interes definite, de exemplu șoldul la pacienți cu proteză de șold și se pot obține informații despre geometria șoldului. Lungimea axei șoldului poate fi dedusă din evaluarea DXA și este asociată cu riscul de fractură de șold la femeile aflate în postmenopauză. Există mulți parametri geometrici care pot fi obținuți din DXA. Cu toate acestea, nu trebuie utilizați pentru a evalua riscul de fractură de șold sau pentru a iniția tratamentul.

Scorul osului trabecular (TBS) este o măsurătoare care poate fi obținută cu aparatele DXA [97]. În timp ce BMD măsoară cantitatea osoasă, TBS măsoară calitatea osoasă. Folosind DXA se poate realiza o analiză bidimensională (2D) a texturii osoase în funcție de nuanțele de gri în regiunile de interes de la nivelul corpilor vertebrali lombari. Densitatea în fiecare pixel măsurat al regiunii de interes definește acest nivel de gri. Acesta este corelat cu numărul de trabecule și cu microarhitectura și densitatea țesutului conjunctiv. Un TBS crescut descrie un os cu microarhitectură puternică, un TBS scăzut descrie un os cu risc mai mare de fractură. Corpurile vertebrale pot avea același BMD, dar pot avea un TBS mai mare sau mai mic. Astfel, TBS servește ca predictor independent al fracturilor osteoporotice la femei și bărbați. Spre deosebire de BMS, TBS este independent de modificările degenerative ale corpului vertebral și independent de BMD, FRAX sau factorii de risc. Prin urmare, această măsurare este un adjuvant foarte util atunci când se efectuează DXA și afirmă faptul că evaluarea riscului de fractură poate fi îmbunătățit cu aceste informații suplimentare. Cu toate acestea TBS nu este validat pentru monitorizarea terapiei antiresorptive.

## Abrevieri

BMD	Bone mineral density	Densitate minerală osoasă
CUSUM Charts	Cumulative Sum Charts	Diagrame cumulative
DPA	Dual photon absorptiometry	Absorbțiometrie cu doi fotoni
DXA	Dual X-ray absorptiometry	Absorbțiometrie duală cu raze X
LSC	Least Significant Change	Modificarea cea mai puțin semnificativă
pDXA	Peripheral DXA	DXA periferică
pQCT	Peripheral QCT	Tomografie computerizată cantitativă periferică
QCT	Quantitative computed tomography	Tomografie computerizată cantitativă
QUS	Quantitative ultrasound	Ecografie cantitativă
SPA	Single photon absorptiometry	Absorbțiometrie cu un foton
VFA	Vertebral Fracture Assessment	Evaluarea fracturii vertebrale
WBC	Whole Body Composition	Compoziția întregului corp
TBS	Trabecular bone score	Scorul trabecular osos

### Site-uri recomandate

International Osteoporosis Foundation (IOF) <https://www.iofbonehealth.org/>  
International Society for Clinical Densitometry (ISCD) <https://www.iscd.org/>  
International Osteoporosis Foundation <https://www.iofbonehealth.org/>  
Dachverband Osteologie (DVO) <http://www.dv-osteologie.org/>  
United Rheumatology Clinical Practice Guideline Adult Osteoporosis [https://unitedrheumatology.com/wp-content/uploads/2018/09/UnitedRheumatology\\_OsteoporosisGuideline\\_2017.pdf](https://unitedrheumatology.com/wp-content/uploads/2018/09/UnitedRheumatology_OsteoporosisGuideline_2017.pdf)

## 14. Principiile investigațiilor radiologice: Imagistica CT

### Primii pași în tomografia computerizată

În 1917, matematicianul austriac Radon și-a formulat teoria despre posibilitatea de a reconstrui o funcție bidimensională utilizând integralele ei liniare. A durat mai mult de 50 de ani pentru a obține primul prototip de echipament CT, așa cum știm, de către Hounsfield. După o primă implementare a reconstrucțiilor cu algoritmi algebrici iterativi, retroproiecția filtrată (FBP) a dominat scena timp de 40 de ani, cu unele variații introduse pentru a face față achiziției spirale (interpolarea datelor de achiziție) și achiziției multislice (retroproiecția filtrată tridimensională). Din 2009, am văzut introducerea și implementarea rapidă de noi algoritmi iterativi.

În examinarea CT, din fiecare unghi al tubului de raze x și pentru înregistrare a detectorului, sunt obținute profiluri de atenuare. Setul complet de profiluri de atenuare obținute printr-o rotație completă a ansamblului tub detector reprezentată într-o imagine este ceea ce se numește sinogramă. Superpoziția de proiecții de profiluri de atenuare de-a lungul direcției de achiziție poate da o primă aproximare generală a planului tomografic cu zgomot evident (unde valori constante ale pixelilor sunt așteptate, acestea oscilează în jurul unei valori medii), artefacte (prezența de semnal diferit față de realitate) și o împrăștiere a semnalului. Cu scopul de a depăși parțial această problemă, o filtrare a profilelor de atenuare este realizată care este un produs de convoluție cu funcție de filtrare (kernel) care accentuează marginile profilului. În acest fel, se va obține o definire mai bună a obiectului în retroproiecția filtrată și o dispersie mai mică a semnalului în regiunile înconjurătoare.

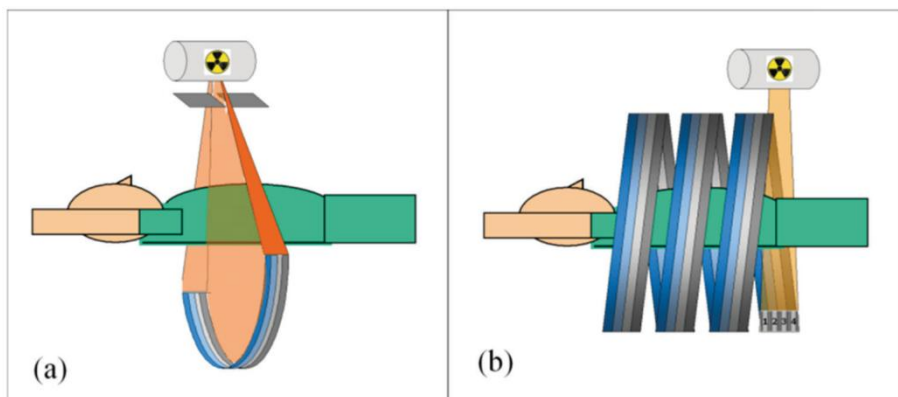
Un aspect important al retroproiecției filtrate este că rezultatul pe care îl obținem depinde foarte mult de alegerea filtrului de convoluție. În funcție de caz, putem alege reducerea zgomotului pe seama rezoluției spațiale (cu un filtru standard sau de netezire) sau putem favoriza rezoluția spațială acceptând un nivel mai mare de zgomot (cu un filtru de întărire a marginilor). Cu retroproiecția filtrată obținem o aproximare a realității rezonabilă în termeni de rezoluție și zgomot.

Din punct de vedere matematic, procesul de reconstrucție filtrată poate să fie de asemenea văzut în spațiul Fourier. În transformarea Fourier a retroproiecției filtrate, filtrarea convoluției devine o filtrare în rampă în domeniul frecvențelor.

### Dezvoltări recente ale echipamentului CT:

În prima decadă a acestui secol dezvoltarea tehnologică a scanării CT a fost orientată în principal pentru creșterea numărului de felii care poate fi obținut simultan cu o singură rotație. Acest aspect este foarte util în principal pentru examinările cardiace. Numărul de felii a crescut progresiv de la 4 la 16 apoi 64 și apoi 256 și pe un volum cu lungimea de 16 cm și cu timp de rotație a ansamblului tub detector de mai puțin de 0,3 secunde. Unele echipamente CT au două tuburi de raze x și două arcuri de detectori plasate la 90 de grade pentru a îmbunătăți rezoluția temporală. Odată ce aceste performanțe au fost obținute, cercetarea a fost centrată mai mult pe posibilitățile de a îmbunătăți calitatea imaginii și de a reduce doza de radiații.





*Figura 1.* (a) Vedere schematică a unui ansamblu tub detector de generația a treia, care este comun tuturor echipamentelor CT din prezent, cu patru rânduri de detectori. Numărul de detectori de-a lungul arcului este de ordinul miilor. Felia nominală și grosimea fasciculului de radiație sunt definite la distanța axului de rotație, care este de obicei circa 0,5 m față de punctul focal. Ca o consecință, grosimea feliei de 0,6 mm corespunde unei grosimi a detectoarelor în lungul axei z de 1,2 mm. (b) Reprezentare a

unei achiziții spirale cu traiectoria a celor patru rânduri de detectori în jurul pacientului.

Au fost depuse eforturi pentru a îmbunătăți performanța detectorilor în termeni de eficacitate și timp de răspuns. Un producător a dezvoltat un detector cu dublu-strat care discerne între energia fotonilor incidenți pentru a crea imagini folosind două energii. Detectoare cu numărare de fotoni sunt de asemenea studiate, chiar dacă importante limite tehnologice încă trebuiesc depășite înainte ca aceștia să poată fi incluși în practica clinică. Din punct de vedere al tuburilor de raze X, plaja de kilovoltaj a crescut, acum variind între 60 și 140 de kV, în funcție de aplicațiile clinice. Filtrare mai mare și puncte focale mici sunt disponibile chiar și pentru curenți anodici mari.

Cele două elemente care au avut cel mai mare impact asupra reducerii dozei de radiații în diagnosticul CT sunt sistemele de modulație a curențului anodic și algoritmii iterativi, iar acestea vor fi discutate în paragrafele următoare [98].

În ceea ce privește echipamentul CT utilizat în echipamentele hibride SPECT / CT și PET / CT, numărul de slice-uri utilizate în mod obișnuit este cuprins între 2 și 64 pe o lungime maximă de scanare pe rotație de 4 cm. Un producător a oferit un echipament CT cu fascicul conic pentru o perioadă, dar în prezent nu mai este în producție. Valorile kV sunt cuprinse între 80 și 140, iar curențul maxim al anodului poate depăși 800 mA. În unele cazuri, sunt implementate CT-uri „non-diagnostice”, în sensul că a căror funcție este limitată pentru corectarea atenuării, modelarea dispersiei, definirea volumului și pentru localizarea anatomică a radiofarmaceuticului, deși nu pot fi utilizate în mod autonom ca CT. În acest caz, valorile curențului anodic sunt limitate la câteva zeci de mA.

### **Indicatori de doză și doza pacientului în CT**

Doi indicatori de doză diferiți, definiți în mod specific pentru tomografia computerizată, sunt utilizați în mod normal pentru a compara diferite protocoale și pentru a evalua nivelurile diagnostice de referință. Indicatorul dozei de tomografie computerizată (CTDI) este un indicator de doză locală care cuantifică doza absorbită într-o fantomă standard (cu un diametru de 32 cm pentru scanările corporale și de 16 cm pentru scanările capului) pentru scanări axiale sau scanare helicoidală. Acesta cuantifică atât contribuția fasciculului primar cât și a radiației împrăștiate.

Produsul doză-lungime (DLP) ține cont atât doza absorbită locală, cât și de extensia volumului scanat. Poate fi obținut în majoritatea cazurilor pur și simplu prin înmulțirea CTDI cu lungimea scanării [99]. Atât CTDI, cât și DLP sunt afișate împreună cu ceilalți parametri de expunere ai fiecărui protocol de achiziție selectabil. Valorile tipice ale CTDI pentru CT de diagnostic sunt de aproximativ 60 mGy în regiunea capului și de aproximativ 10-15 mGy în regiunea corpului. Valorile DLP corespondente sunt de ordinul a 1000 mGy cm pentru o achiziție a craniului și de 400-600 mGy cm pentru o scanare toracică sau abdominală. În ceea ce privește achizițiile de CT din cadrul metodelor de medicină nucleară, au fost publicate mai multe studii cu o gamă largă de valori pentru indicatorii CTDI și DLP, care, în orice caz, sunt de obicei mai puțin de jumătate din valorile raportate pentru CT de diagnostic [100-103].

Trebuie să fie clar că indicatorul CTDI, în ciuda faptului că are o utilitate de necontestat în definirea și compararea protocoalelor de achiziție și se referă la fantome cilindrice de dimensiuni standard, nu reprezintă doza absorbită a organelor iradiate ale pacientului, care depinde în mare măsură de dimensiunile anatomice efective [104]. Pentru a compara riscurile relative de iradiere ale achiziției CT și ale produsului radiofarmaceutic, este de obicei folosită doza efectivă. Doza efectivă pentru examinările CT poate fi evaluată aproximativ prin intermediul factorilor de conversie aplicați valorilor DLP [105], sau mai corect cu o precizie mai mare de către softuri dedicate [106-108].

### **Modulația curentului tubului sau controlul automat al expunerii**

În ultima generație de echipamente CT, este disponibil un sistem de modulare automată a curentului tubului de raze X care, pe baza unui indice de calitate prestabilit sau a unei valori nominale de mA, modifică intensitatea fasciculului în timpul achiziției, astfel încât să mențină constantă calitatea imaginii cu o reducere a dozei pacientului [109,110].

Există mai multe tehnici actuale de modulare:

- modulație de-a lungul axei z: curentul din tub este modulat cu rotație luând în considerare variația atenuării fasciculului de-a lungul axei z a pacientului (Fig. 2a);
- modulație unghiulară sau xy: modulația are loc în timpul fiecărei rotații, în funcție de gradul de atenuare a intensității fasciculului rezultat din conformația anatomică a secțiunii traversate. La nivelul umărului, de exemplu, fasciculul este mult mai puțin atenuat în direcție antero-posterioară decât în direcție latero-laterală. În consecință, este posibil să se reducă curentul în proiecția AP, scăzând astfel doza la pacient, fără a compromite în mod semnificativ calitatea imaginii (Fig. 2b);
- modulația ZXY: este dată de o combinație a celor două tehnici de modulație descrise care intervin simultan (Fig. 2c);

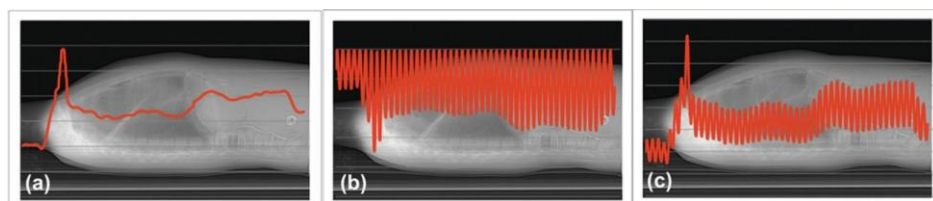




- modulația organelor: permite o reducere a intensității fasciculului corespunzătoare organelor selectate poziționate anterior, cum ar fi cristalinel, tiroida sau sinusurile;
- modulație temporizată pentru tehnicile cardiace: în CT cardiac există diferite tehnici de modulație care intervin pe baza monitorizării EKG a ciclului cardiac pentru a reduce intensitatea fasciculului la proiecțiile cele mai mici, dar suficiente pentru reconstrucție atunci când organul este în mișcare.

Prezența modulației automate modifică toate relațiile cunoscute dintre doză și alți parametri de expunere în prezența unui curent anodic constant, deci este important să se ia în considerare comportamentul sistemului atunci când alți parametri de scanare precum kV, pitch sau combinații de multi-detectori sunt modificați în raport cu protocolul de bază. Aceste informații sunt esențiale pentru adoptarea strategiilor de optimizare care iau în considerare toate variabilele posibile [111].

Modularea automată a curentului este deosebit de utilă în scanerile hibride utilizate atât pentru copii, cât și pentru pacienții adulți, unde o definiție adecvată a nivelului de zgomot necesar pentru fiecare clasă de vârstă are ca rezultat o reducere semnificativă a dozei și optimizarea calității imaginii [100].



*Figura 2.* Diferite tipuri de modulații obținute cu o fantomă antropomorfă. (a) Modulația axei Z: este evident vârful care corespunde nivelului umerilor, o scădere a regiunii toracice și valori relativ mai mari în abdomenul superior. (b) Modulație unghiulară: valorile maxime sunt constante, iar valoarea minimă depinde de diferența relativă dintre grosimile anterioare și laterale. (c) Modulația curentului tubului XYZ.

### Metode iterative în CT

Beneficiile asociate cu metodele iterative de nouă generație sunt următoarele [112]:

- reducerea zgomotului cu menținerea rezoluției spațiale (în unele cazuri îmbunătățind-o), spre deosebire de ceea ce se întâmplă atunci când se aleg diferite kernel-uri în cazul FBP, unde o reducere a zgomotului este obținută pe seama pierderii rezoluției spațiale;
- limitarea impactului unor artefacte de imagine asociate de obicei cu procesul de reconstrucție FBP, cum ar fi problemele cunoscute ca artefact de durizare (beam hardening);
- posibila realizare a unei reduceri a dozei cu diferite strategii (de exemplu cu fascicule de intensitate mai mică folosind curenți anodici reduși sau reducerea numărului de proiecții);
- utilizarea focalizării fine și a valorilor kV mai mici, chiar și la pacienții de dimensiuni mari, deoarece procesul nu mai necesită valori ridicate pentru curentul asociat tubului.

### **Despre dezavantaje, este important să evidențiem:**

- o posibilă creștere a timpului de calcul, dar acest lucru este semnificativ în prezent doar pentru cei mai avansați algoritmi pentru care ar putea dura până la zeci de minute pentru reconstrucția unei serii de imagini. Pe de altă parte, în majoritatea algoritmilor comerciali creșterea timpului este de câteva zeci de secunde pe serie.
- există o modificare a marginilor și a aspectului imaginii, în special pentru diferențele mici și medii de contrast. Imaginile apar uneori „plastice” și „pixelate”.
- în unele cazuri, pot exista modificări morfologice ușoare, dar semnificative. O atenție deosebită trebuie acordată situațiilor cu contrast de detaliu scăzut, cum ar fi CT abdominală. Mai multe studii arată că reducerea dozei realizabilă cu algoritmi iterativi pentru CT abdominală, cu zgomot constant și raport de contrast/ zgomot, nu are ca rezultat o menținere a sensibilității de detecție a detaliilor cu contrast scăzut [113,114].

În algoritmi comerciali, structura implementării nu este în general cunoscută. În majoritatea cazurilor, este o cutie neagră în care numai efectele finale pot fi evaluate. O posibilă clasificare este de a distinge algoritmi în care ciclul iterativ are loc după retroproiecția filtrată exclusiv în domeniul imaginii de cei în care ciclul iterativ este implementat în domeniul datelor brute (sinograme) și apoi și în imagine, și, în cele din urmă, de cei în care ciclul iterativ se referă la întregul proces de reconstrucție, cu multiple comparații între cele două tipuri de proiecție: așa-numita forward projection și retroproiecție (backprojection) [115].

Algoritmi iterativi în domeniul imaginii exploatează algoritmi de reducerea zgomotului caracterizați prin proprietăți de atenuare a zgomotului, dar cu proprietăți de menținere a imaginii. Un aspect important este reprezentat de faptul că ar trebui utilizată informația adițională referitoare la procesul de achiziție cum ar fi distribuția statistică a fotonilor în diferite incidențe. În caz contrar nu se consideră oportună clasificarea ca algoritm de reconstrucție iterativă ci, mai degrabă, ca filtru de post procesare.

Metodele care operează în domeniul sinogramelor aplică filtre de reducere a zgomotului cu menținerea rezoluției direct pe datele de bază (raw data), luând în considerare metodele de statistică poissoniană, urmate de aplicarea unui filtru cu o intensitate mai mare (cum ar fi acela cu kerneluri mai netede – *wider smoothing kernel*) pentru datele cu o atenuare mai mare și, respectiv, un filtru cu o intensitate mai mică pentru datele mai puțin atenuate. Datele de achiziție pot fi reconstruite ulterior prin retroproiecție filtrată (FBP) sau reconstrucție iterativă. Efectul asupra rezoluției spațiale și asupra detectabilității este non-linear și nu poate fi predictibil în totalitate [116].

Algoritmi care operează la nivelul întregului proces de reconstrucție sunt bazați pe modelul de calcul al profilurilor de atenuare, începând cu imaginea curentă (așa numita „forward projection”<sup>1)</sup>), iar prin compararea cu profilul real de atenuare se pot calcula corecțiile ce vor fi aplicate iterativ imaginii (Fig. 3). Se pune în acest caz problema ce se ia în considerare în calculul profilului de atenuare și în compararea cu cel real. Este vorba despre o metoda statistică atunci când luăm în considerare contribuția zgomotului

1 Noțiunea de „forward projection” poate fi aproximată în limba română prin „proiecție premergătoare” (N.T.)



generat de Poisson și partea electronică în definirea profilului calculat prin metode, în general, algebrice și în calcularea corecțiilor, unde vom atribui o pondere mai mică proiecțiilor afectate de zgomotul înalt [117]. Pe de alta parte, vorbim despre metode „model-based” când se iau în considerare diferite aspecte reale ale procesului fizic de generare a semnalului și achiziției, spre exemplu dimensiunile finite ale petei focale, a voxelului și ale detectorului, contribuția fenomenului de împrăștiere ș.a.m.d. În acest al doilea caz, se descriu foarte multe posibilități. În mod evident, cu cât se iau în

considerare mai multe elemente reale, cu atât devine mai complex și îndelungat procesul de calcul. Pentru a îmbunătăți rezoluția spațială, se consideră că sunt mai subtile diverse metode de discretizare decât volumul voxelilor care trebuie calculat, de exemplu, prin înjumătățirea dimensiunii liniare a voxelilor sau luând în considerare funcții de simetrie sferică (blobs). Pentru elementele fasciculului este posibilă comutarea din linii simple în linii multiple, benzi paralele sau divergente, luând în considerare dimensiunea petei focale și a detectorilor. S-au dezvoltat algoritmi pe măsura creșterii complexității – aceștia au fost dezvoltați pentru modelul radiației împrăștiate, folosind metode analitice sau Monte Carlo, așa încât să fie luate în considerare efectele legate de spectrul energetic, spre exemplu corectarea artefactelor determinate de durizarea unui fascicul [118]. Performanțele algoritmilor bazați pe modele sunt semnificativ mai bune decât ale celor obținute prin algoritmi statistici, așa cum arată unele studii comparative [119, 120].

Algoritmii iterativi în CT au aplicații importante în situații particulare **cum ar fi datele insuficiente și sensibilitatea redusă**, cu alte cuvinte, situații în care există o lipsă de date de achiziții cu structură regulată (exemplu: reducerea numărului de incidențe) sau procedee deficitare (exemplu: unghiuri de rotație parțiale, absența datelor pe detector în anumite incidențe) [121].

*Figura 3.* Flow chart schematic al unui algoritm iterativ ce operează întregul proces de reconstrucție a imaginii, cu multiple pre – și retroproiecții. Imaginea finală se obține atunci când diferența dintre profilul calculat și achiziționat este mai mică decât un interval predefinit sau după un număr maxim de iterații.

Cei mai mulți algoritmi iterativi comerciali au în comun posibilitatea de a alege nivelul de iterații, așa încât imaginea finală să fie definită drept o combinație liniară a imaginii FBP și a celei cu număr maxim al iterațiilor. Pentru unii producători, se ia în discuție un procentaj de iterații, iar pentru alții, puterea sau nivelul. În timpul fazei de instalare al echipamentului, specialistul în aplicații propune în mod curent niște niveluri inițiale de iterații pentru diferite protocoale, urmând ca ulterior aceste niveluri să poate fi optimizate [122]. Pentru echipamentele de medicină nucleară, unde scopul principal al imaginilor CT este corecția atenuării și localizarea anatomică, sunt aplicabile niveluri crescute de reconstrucție iterativă cu scăderea semnificativă a dozei de iradiere [101 – 103].

### **Algoritmi pentru reducerea artefactelor metalice**

Acuratețea imaginilor CT este deseori afectată de prezența artefactelor de diverse origini, cum ar fi zgomotul, durizarea fasciculului împrăștierea, mișcarea, **conicitatea fasciculului, artefact în inel** și artefacte metalice. Ultimele dintre acestea sunt cele mai comune și sunt cauzate de implanturi metalice din corpul pacientului: materiale dentare, proteze ortopedice, pacemaker și defibrilatoare cardiace. Atenuarea crescută a fasciculului de raze X determinată de aceste dispozitive determină o lipsă parțială a datelor de proiecție, o pierdere de informație în ceea ce privește atenuarea determinată de structurile din apropierea implantului metalic, rezultând un aspect de **artefacte radiale** și **regiuni lacunare** pe imaginile CT reconstruite [123].

Utilizarea imaginilor CT cu **artefacte radiale** în datele PET cu corecție de atenuare bazată pe CT poate determina propagarea artefactului în imaginile corespondente PET, sub forma de regiuni cu sub – sau supraestimare a concentrației radioactivității, ceea ce poate duce la diagnostice fals pozitive.

De asemenea, în radiologia diagnostică și în radioterapie, prezența artefactelor metalice poate conduce la erori substanțiale. Din acest motiv s-au dezvoltat strategii de reducere a artefactelor metalice (MAR – „metal artefact reduction”), cu scopul de a limita impactul acestora și de a îmbunătăți acuratețea valorilor densității în regiunile înconjurătoare elementelor metalice. MAR pot fi împărțite în metode implicite, cu alegerea celor mai potriviți parametri de expunere care ar putea limita impactul elementului metalic și metode explicite, utilizând softuri de reconstrucție și algoritmi de procesare. Metodele implicite includ înclinarea gantry-ului astfel încât să poată fi exclus obiectul metalic din planul tomografic, și în același timp, să fie crescută energia și intensitatea fasciculului. Cele mai comune metode sunt însă cele explicite cu tehnici variate fie în domeniul sinogramei, fie în cel al imaginii. Într-o lucrare recent publicată despre metodele MAR se arată că metodele bazate pe sinogramă par să aibă, în general, o acuratețe mai mare decât cele bazate pe imagine (27).



## 15. Principii radiologice: imagistica prin rezonanța magnetică

### Bazele imagisticii prin rezonanță magnetică

Atomii cu un număr impar de protoni și / sau număr impar de neutroni, posedă un moment unghiular de rotație care este pur și simplu denumit mișcare de spin. Calitativ, acestea pot fi imaginate ca sfere încărcate rotindu-se, dând naștere la momente magnetice mici, o multitudine de ace de busolă orientate aleatoriu de-a lungul tuturor direcțiilor spațiale. Când rotațiile sunt expuse unui câmp magnetic static, se orientează de-a lungul liniilor câmpului magnetic, asemănător acelor busolei, și creează un anumit moment magnetic. De îndată ce momentul magnetic este îndepărtat de direcția câmpului magnetic static, pe care îl denotăm  $B_0$ , vectorul de magnetizare efectiv precede în plan transversal ortogonal în direcția câmpului magnetic static. Acesta este fenomenul de rezonanță magnetică nucleară (RMN) descoperit de Felix Bloch și Edward Purcell în 1946.

Imagistica prin rezonanță magnetică adaugă spațialitate rezonanței magnetice nucleare unidimensionale și permite localizarea în spațiu a semnalelor de rezonanță magnetică nucleară. Datorită contrastului țesuturilor moi și a non-invazivității, imagistica prin rezonanță magnetică a devenit o metodă standard în diagnosticul medical. Principiul de bază al RMN este că frecvența de precesiune (mișcare a unui corp în cursul căreia axa instantanee de rotație a corpului descrie un con în jurul unei axe fixe) a rotațiilor nucleelor într-un câmp magnetic static, denumită frecvență Larmor, poate fi transformată în funcție de spațiu prin aplicarea gradientilor liniari de câmp magnetic în trei direcții ortogonale. Această idee a fost publicată de Sir Peter Mansfield și Paul C.

Lauterbur în 1973 și au primit Premiul Nobel pentru fiziologie sau medicină pentru acest concept în 2002 [124, 125]. Relația dintre frecvența Larmor a rotirilor și coordonatele lor spațiale în prezența unui gradient magnetic este ecuația de bază a formării imaginii:

$$\omega(\mathbf{r}) = \gamma B_0 + \gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r} \quad \text{Eq. 1}$$

De notat faptul că frecvența Larmor,  $\omega$ , este modificată efectiv numai prin componente suplimentare ale câmpului de gradient paralel cu  $B_0$ , deoarece câmpurile de gradient sunt cu câteva ordine de mărime mai mici decât  $B_0$  ( $\gamma G \ll B_0$ ). Câmpurile de gradient orizontal înclină ușor direcția netă a câmpului, dar nu influențează frecvența Larmor în aplicațiile standard.

Având în vedere rotațiile nucleelor dintr-un câmp de gradient extern,  $G$ , în poziția spațială  $\mathbf{r}$  cu un volum de eșantion  $dV$  și densitatea de rotație locală  $\rho(\mathbf{r})$ , semnalul de rezonanță magnetică  $dS$  dat de aceste rotații poate fi exprimat prin:

$$dS(\mathbf{G}, t) \sim \rho(\mathbf{r}) dV \exp(i\omega(\mathbf{r})t) \quad \text{Eq. 2}$$

Această aproximare neglijează orice efect de relaxare. Este valabil pentru gradienti puternici, asigurându-se că răspândirea fazei  $\gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}$  este mult mai rapidă decât decăderea de relaxare. Luând în considerare dependența spațială a frecvenței Larmor de gradientii de câmp extern, ecuația 2 poate fi scrisă ca:



$$dS(G,t) \sim \rho(r)dV \exp(i[\gamma B_0 + \gamma G \cdot r]t) \quad \text{Eq. 3}$$

În cazul în care frecvența de referință a receptorului este setată la frecvența Larmor  $\omega_0$ , ecuația semnalului de rezonanță magnetică integrat devine:

$$S(t) = \rho(r)\exp(i\gamma G \cdot r t)dr \quad \text{Eq. 4}$$

Această ecuație de semnal are forma unei transformări Fourier care devine mai clară atunci când este introdus conceptul de vector spațial reciproc, notat ca  $k$ .  $k$  este variabila conjugată a vectorului spațial real  $r$ :

$$k = \gamma G t \quad \text{Eq. 5}$$

Prin urmare, obținem o relație Fourier între intensitatea semnalului  $S(k)$  și densitatea de spin  $\rho(r)$ :

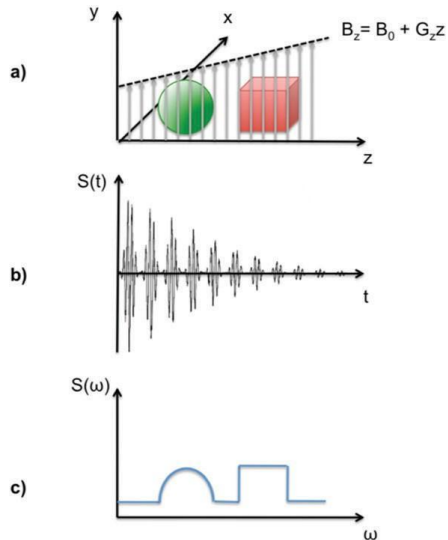
$$S(k) = \iiint \rho(r) \exp(i2\pi k r) dr$$

$$\rho(r) = \iiint S(k) \exp(-i2\pi k r) dk \quad \text{Eq. 6}$$

Primul pas pentru a obține o imagine de densitate de spin în spațiul real este maparea spațiului invers, denotat și ca spațiu  $k$ . Deplasarea prin spațiul  $k$  se poate întâmpla variind fie timpul  $t$ , după ce a fost pornit un gradient, fie modificând amplitudinea gradientului  $G$ . Direcția gradientului determină direcția traiectoriei prin spațiul  $k$ . După finalizarea mapării spațiului  $k$ , o transformare Fourier evidențiază imaginea în spațiul real. Acest principiu este prezentat în Fig. 1 pentru un gradient liniar de-a lungul direcției  $x$ , care codifică spațial distribuția de rotație în direcția  $x$  în timpul achiziționării unui FID (dezintegrarea liberă a inducției). Deoarece codificarea spațială a rotațiilor este realizată prin modulații ale frecvenței Larmor, acest principiu este, de asemenea, cunoscut sub numele de codificare a frecvenței.

Figura 1: Codificare de frecvență.

- a) Probă sferică și cubică care conține protoni; un gradient liniar  $Gz$  este aplicat în direcția  $z$ , care variază local puterea câmpului  $B_z$  și determină ca rotațiile din diferite poziții  $z$  să preceseze la diferite frecvențe Larmor în timpul achiziției FID.
- b) Semnalul domeniului de timp  $S(t)$  în bobina receptorului.
- c) Transformarea Fourier a lui b) arată codificarea frecvenței distribuției de rotație proiectată de-a lungul axei  $z$ .



Un câmp magnetic extern  $B_1$  dintr-o bobină de radiofrecvență (RF) reglată pe frecvența Larmor poate înclina vectorul de magnetizare efectiv al mișcărilor de spin către planul transversal, precesiunea lor fiind detectabilă ca semnal în intervalul de radiofrecvență. Dacă se aplică un gradient suplimentar perpendicular pe gradientul de codificare a frecvenței, pulsul  $B_1$  va produce o stare de excitație doar pe spinii aflați pe lungimea sa de undă. Această procedură se numește excitație selectivă - spre deosebire de excitația neselectivă fără un gradient suplimentar. Selecția feliei este utilizată în principal pentru imagistica feliilor individuale în obiectul investigat. Pentru a excita selectiv o felie de grosime  $\Delta x$ , este necesară o lățime de bandă a impulsului de  $\gamma G_x \Delta x$ . Lățimea de bandă a frecvenței pulsului RF este invers proporțională cu durata impulsului. Pentru a realiza o selecție de felii cu un profil de excitație de frecvență aproape dreptunghiular, forma de impuls  $B_1$  aleasă este o funcție sinc, deoarece transformata Fourier a unei funcții sinc este aproape de o funcție dreptunghiulară.

După o excitație selectivă a unei secțiuni de spini (de exemplu, în direcția  $z$ ), reconstrucția unei imagini în spațiul real se realizează printr-o transformată Fourier bidimensională. Codificarea în frecvență a semnalului FID poate oferi o dimensiune în spațiul  $k$ , pe care acum îl vom denumi drept direcția  $x$ . Gradientul  $G_x$ , care este prezent pentru o perioadă de citire  $t_r$  în timpul eșantionării FID, se numește gradient de citire. Distanța dintre punctele  $k_x$  mapate succesiv este determinată de o combinație a așa-numitului timp de staționare  $t_d$ , care este diferența de timp dintre două puncte de date achiziționate ale FID și puterea gradientului înregistrat. Mărimea lui  $k_x$  pentru un punct specific în spațiul  $k$  este determinată de numărul de indice  $n$  variind de la  $-N/2$  la  $N/2$  și  $N$  fiind numărul maxim de puncte eșantionate într-o direcție în spațiul  $k$ :

$$k_x = \frac{\gamma G_x (n t_d)}{2\pi} \quad \text{Eq.7}$$

Alte dimensiuni în spațiul  $k$  pot fi mapate prin codificare de fază. Prin aplicarea unui alt gradient  $G_y$  în direcția  $y$  pentru un timp fix înainte de începerea eșantionării FID, se impune o modulare de fază pe rotațiile de-a lungul axei  $y$ . De obicei, gradientul este activat pentru un timp fix  $t_{ph}$ , astfel încât schimbarea de fază datorată gradientului devine:

$$\Delta\Phi = \gamma t_{ph} \Delta G_y \quad \text{Eq.8}$$

Maparea spațiului  $k$  în direcția  $k_y$  este apoi realizată prin variația puterii gradientului  $G_y$ :

$$k_y = \frac{\gamma (n G_y) t_{ph}}{2\pi} \quad \text{Eq.9}$$

Cu această combinație de frecvență și codare de fază, fiecare FID în timpul unei etape date de codificare de fază oferă o linie în spațiul  $k$ . Prin variația puterii gradientului  $G_y$  construim o rețea carteziană 2D în spațiul  $k$ . Odată ce întregul spațiu  $k$  este mapat, o transformată Fourier bidimensională reconstruiește imaginea spațiului real  $\rho(r)$ . Fig. 2 ilustrează o secvență de imagine 2D standard și principiul eșantionării spațiului  $k$ .

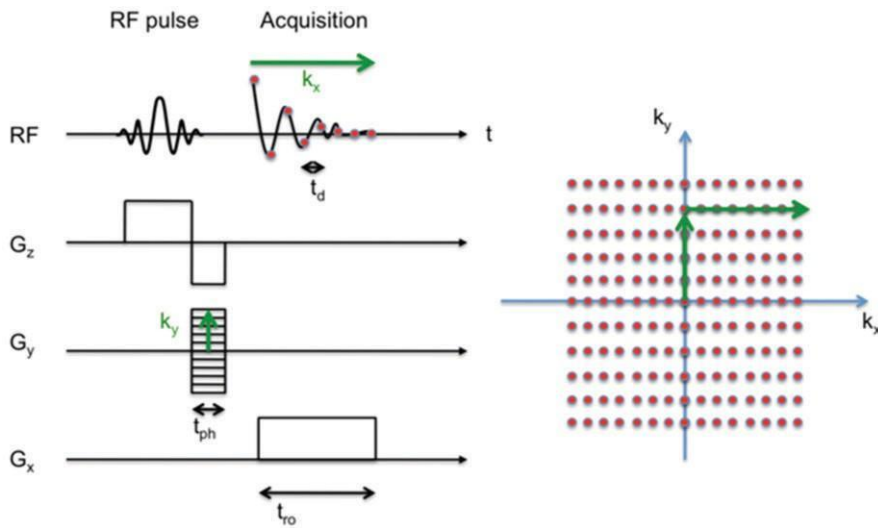


Figura 2: Secvență de imagine 2D cu selecție de felii. Diagrama din stânga prezintă sincronizarea secvenței impulsurilor, în timp ce desenul din dreapta arată eșantionarea spațiului  $k$ . În primul rând, se aplică un impuls RF în formă sinc, în timp ce gradientul de selecție a feliei  $G_z$  este pornit pentru a excita selectiv o felie în planul  $x$ - $y$ . După ce gradientul de selecție a feliei este dezactivat, un gradient de compensare inversat este activat pentru a reface rotațiile. În același timp, un gradient de codificare a fazei cu o intensitate de gradient specifică  $G_y$  este pornit pentru un timp fix  $t_{ph}$ . După o scurtă întârziere, semnalul este dobândit cu o rată de eșantionare  $1/t_d$ ,  $t_d$  fiind timpul de staționare. În timpul citirii, este activat un gradient de forță constantă  $G_x$  și un timp de citire fix. Rata de eșantionare a  $k_x$  și  $k_y$  determină câmpul vizual (FOV) al imaginii în spațiul real.

Un contrast ridicat al țesuturilor moi poate fi obținut în RMN, deoarece semnalul RMN depinde de momentul și unghiurile de vârf ale excitației utilizate pentru generarea semnalului, precum și de proprietățile de relaxare ale magnetizării longitudinale și transversale, cu constantele lor de relaxare  $T_1$  și  $T_2$ .

### Aparatura

Un scanner RMN este format din trei componente majore: magnetul, bobinele de gradient și bobinele de radiofrecvență pentru transmiterea și recepția semnalelor de rezonanță magnetică. În prezent sunt utilizate trei tipuri de magneți: magneți permanenți, magneți rezistenți și magneți supraconductori. Scanerile clinice utilizează de obicei un magnet supraconductor în intervalul 1,5-3 T și mențin o omogenitate a câmpului  $B_0$  sub 4 ppm într-o regiune sferică de 50 cm diametru [126]. Gradientii liniari ai câmpului magnetic de-a lungul direcției  $x$ ,  $y$  și  $z$  ai magnetului sunt montați concentric în interiorul găurii magnetice, permit codificarea spațială a semnalelor de rezonanță magnetică și sunt folosiți pentru 'shimming', adică omogenizarea câmpului magnetic. De fiecare dată când poziția patului este deplasată pentru o scanare corp

Întreg MR, curenții bobinelor de gradient sunt reglați automat pentru a îmbunătăți omogenitatea B<sub>0</sub>. De obicei, mișcările de spin ale nucleelor sunt perturbate folosind o bobină de transmisie montată în miezul magnetului, creând un câmp magnetic B<sub>1</sub> care variază în timp (de ordinul câtorva mT) pe rezonanță cu frecvența Larmor. De obicei, o astfel de bobină asigură un câmp magnetic B<sub>1</sub> uniform pe întreaga regiune omogenă a magnetului. Sensibilitatea unei achiziții de rezonanță magnetică depinde de distanța dintre bobină și regiunea examinată și geometria bobinei. Cu cât bobina poate fi mai apropiată de obiectul măsurat și cu cât dimensiunile bobinei se potrivesc mai bine cu regiunea de interes, cu atât este mai mare sensibilitatea. Prin urmare, au fost dezvoltate bobine de radiofrecvență dedicate pentru o varietate de utilizări clinice. Bobinele proiectate pentru PET/MR simultan diferă de bobinele MR numai prin proiectarea lor în două elemente cheie: în primul rând, sunt proiectate pentru a reduce interferențele de radiofrecvență cu electronica PET și, în al doilea rând, cantitatea de material este redusă cât mai mult posibil pentru a minimiza împrăștierea fotonilor  $\gamma$  și atenuarea pentru cuantificarea imaginii PET. Există bobine specifice pentru sân, artera carotidă, plămâni, coloană vertebrală, prostată, genunchi, neonatal și aplicații multi-nucleare, printre altele. Bobinele receptorului pot fi, de asemenea, utilizate ca tablouri făcute care permit accelerarea achizițiilor de imagini cu volum mare.

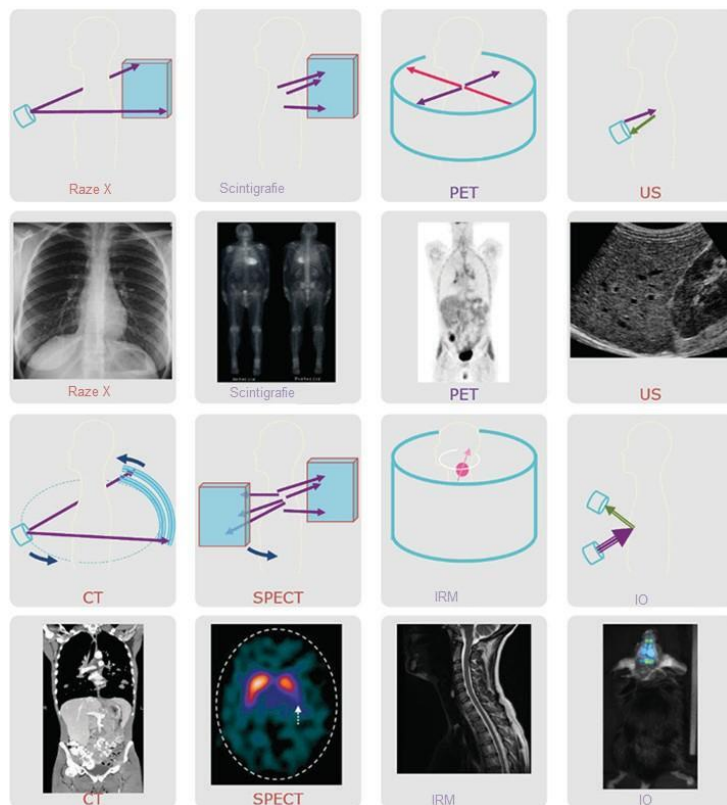
### **Abordări complementare de IRM și PET pentru aplicații clinice**

Există un număr important de aplicații în oncologie, neurologie, cardiologie și, în special, imagistica pediatrică în care examinările IRM în combinație cu PET ar putea oferi beneficii semnificative față de PET/CT și față de examinarile PET și IRM individuale. Comparativ cu PET/CT, PET/MR expune pacientul la mai puține radiații, permite un contrast ridicat al țesuturilor moi și informații multi-parametrice care pot fi exploatate în moduri diferite. Comparativ cu scanările RMN și PET individuale, este posibilă efectuarea simultană a MR-PET într-o singură sesiune, în timp ce, folosind scanere individuale, de obicei trebuie coordonate două examinări, ceea ce are un impact suplimentar asupra logisticii generale și, de asemenea, asupra confortului pacientului. Co-înregistrarea aproape perfectă între informațiile anatomice și funcționale este întotdeauna un beneficiu al PET/MR simultan în comparație cu PET/MR secvențial, pentru care eşantionarea sau înregistrarea între imaginile PET și RMN pot introduce erori. În cazul pacienților sensibili, cum ar fi imagistica pediatrică sau pentru pacienții cu potențial reproductiv, evitarea expunerii la iradierea produsă de CT este un beneficiu major al PET/MR.

## 16. Principii Generale ale Imagisticii Multimodale

### Definiție

Dacă ne gândim la toate modalitățile imagistice medicale care sunt disponibile în ziua de astăzi, acestea profită de caracteristicile specifice ale țesutului și de modul de generare a semnalului imagistic. Pictogramele din figura de mai jos oferă o prezentare vizuală a diferitelor tehnologii de bază utilizate pentru a genera imagini medicale împreună cu un exemplu.



*Figura 1.* Modalități majore de imagistică medicală utilizate în practica clinică: raze X planare standard, scintigrafie plană, tomografie cu emisie de pozitroni (PET), ultrasonografia (US), tomografia computerizată cu raze X (CT), tomografia computerizată prin emisia unui foton unic (SPECT), imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) și imagistică optică (IO).

Mai mult, toate aceste modalități se pot dovedi superioare în ceea ce privește caracteristicile specifice ale semnalului generat.

Tabelul de mai jos compară cele mai interesante caracteristici și o oferă o prezentare generală a modalității preferate pentru o anumită țintă.

Modalitate	Rezoluție		Profunzime	Cantitativă?	Sensibilitate (rezoluție molară)	Ținta principală
	spațială	temporală				
<b>CT</b>	50μm	s - min	penetrează corpul	relativă	?	Anatomie Fiziologie
<b>IRM</b>	10 - 250μm	ms	penetrează corpul	da	$10^{-3} - 10^{-5}$	Anatomie Fiziologie Molecular
<b>OPTICĂ</b>						
Bioiluminescență	3 - 5mm	min	< 2 mm	nu	$10^{-15} - 10^{-17}$	Molecular
Fluorescență	2 - 3mm	s - min	< 1 mm	nu	$10^{-9} - 10^{-12}$	Fiziologie Molecular
FMT	1 - 3mm	min	< 5 mm	da	$10^{-6} - 10^{-12}$	Fiziologie Molecular
<b>PET</b>	mm	s - min	penetrant	da	$10^{-11} - 10^{-12}$	Fiziologie Molecular
<b>SPECT</b>	mm - cm	min	penetrează corpul	(da)	$10^{-10} - 10^{-11}$	Fiziologie Molecular
<b>US</b>	30 - 500μm	ms - min	mm - cm	(da)	$10^{-6} - 10^{-9}$	Anatomie Fiziologie
<b>Raze X</b>	100μm	ms - min	penetrează corpul	nu		Anatomie

Așa cum s-a descris anterior, fiecare metodă imagistică are avantajele și dezavantajele sale, astfel atunci când selectăm o modalitate de imagistică medicală, ar trebui să alegem metoda cea mai potrivită pentru a răspunde la întrebarea pusă. Evident, unul dintre obiectivele principale este imagistica structurilor corpului și a circumstanțelor sale fiziologice, precum și a modificărilor sale în caz de boli benigne sau maligne. Cu toate acestea, modalitățile de formare a imaginilor structurale, adesea, nu sunt suficient de specifice și / sau sensibile la nivel funcțional, adică în furnizarea informațiilor despre fiziologia sau fiziopatologia corpului la nivel molecular. Pentru vizualizarea și cuantificarea cât mai completă și cuprinzătoare a variațiilor în structura și în comportamentul funcțional și metabolic al bolilor la nivel celular și molecular, pare a se dori o fuziune a unora dintre modalitățile de imagistică medicală disponibile. La începutul anilor nouăzeci, au fost cercetate și propuse primele prototipuri ale sistemelor combinate SPECT și CT [127]. La sfârșitul anilor nouăzeci și la începutul noului mileniu, sistemele combinate PET și CT dezvoltate de Townsend și Beyer au intrat în practica clinică, iar acum, cu peste 6000 de instalații la nivel mondial, acestea sunt unul dintre succesele majore în echipamentele de imagistică multimodală [70, 128, 129]. Aproximativ zece ani mai târziu, echipamentul care combina PET și RMN a devenit fezabil, iar astăzi a evoluat la stadiul în care este disponibil în aproximativ 200 de zone din întreaga lume. Unele companii au combinat mai mult de 2 modalități de imagistică medicală pentru a crea sisteme versatile. Cu toate acestea, în ciuda combinării celor trei modalități într-un singur sistem având la îndemână un sistem unic de manipulare al pacientului/patului, imagistica trebuie încă făcută secvențial. Acesta este unul dintre motivele pentru care sistemele tri-modale nu au avansat dincolo de etapa principală dovedită în unele zone singulare. Combinarea a două modalități axate în principal pe combinarea imagisticii structurale și funcționale au obținut cea mai mare

acceptare. Acesta este motivul pentru care astăzi atunci când facem referire la imagistica încrucișată și multimodală folosim termenul de „Imagistică Hibridă”. Mai multe detalii despre principiile și utilitatea celor mai frecvente modalități de imagistica hibridă pot fi găsite în capitolele de mai jos.

## 17. Principii ale imagisticii multimodale: SPECT/CT

Imaginile de Medicină Nucleară (NM) prezintă informații funcționale ale diferitelor organe și țesuturi examinate, deoarece valoarea fiecărui pixel reflectă gradul de captare al radiofarmaceuticului la nivelul unei arii din corpul pacientului care se potrivește cu locația pixelului din imagine. Uneori, localizarea și distribuția radiofarmaceuticului pot fi dificil de determinat, chiar dacă nivelul captării este crescut, deoarece nu există alte arii hipercaptante care să fie folosite drept repere pentru aria de interes hipercaptantă. Astfel, avantajul de a dispune de informații anatomice complementare crește valoarea diagnostică a examinării de MN. Avantajul imagisticii multimodale este acela de a putea achiziționa ambele tipuri de examinări în același timp pentru a crea imagini tomografice care se suprapun atât ca dimensiuni, cât și ca localizare. Prin procesare, aceste imagini pot fi suprapuse, folosind diferite scale de culoare. Metoda uzuală pentru obținerea de informații anatomice este Tomografia Computerizată (CT) [130].

La început, cele două studii au fost achiziționate separat, iar astfel s-au obținut două seturi de imagini separate, fără coreregistrare. Au fost propuse diferite metode de coreregistrare matematică, dar performanța acestora a fost limitată, deoarece au apărut nepotriviri anatomice, chiar dacă pacienții au fost poziționați pe masa de scanare în aceleași poziții cât mai atent posibil. Deoarece pacienții au fost mutați în locuri diferite pentru efectuarea celor două scanări, a fost de așteptat, de asemenea, ca reperele organelor interne să nu corespundă pe imagini, chiar dacă poziționarea la exterior a pacientului a fost efectuată corect. Mai mult, transferul de date între SPECT și CT nu era, în acel moment, complet standardizat și direct. Hasegawa și colab. au fost printre primii cercetători care au proiectat o cameră de scintilație hibridă care a combinat SPECT cu CT [131,132], iar primul produs comercial a fost lansat de GE Healthcare în 1999. Acesta a constatat într-un CT low dose, cu un slice, care necesita aproximativ 10 minute pentru a obține un studiu cu un câmp de vizualizare complet. Rezoluția a fost de aproximativ 3,5 mm, dar posibilitatea de a realiza un studiu cu achiziție duală SPECT / CT cu imagini aliniată a fost o îmbunătățire majoră. Având în vedere rezoluția slabă a unei imagini SPECT (10-15 mm), rezoluția spațială de 3,5 mm a CT-ului low-dose HawkEye™ a furnizat în continuare o localizare mai bună a activității fixate. Astăzi, SPECT/ CT-urile sunt în mare parte echipate cu sisteme CT de înaltă rezoluție și pentru un diagnostic rapid. Avantajul potențial este, desigur, că aceste imagini CT pot fi utilizate și în scop diagnostic, iar timpul de investigație pentru pacient este, în general, redus, deoarece aceste dispozitive au capacitatea de a efectua două examinări în cadrul aceluiași studiu. Acest lucru este, de asemenea, foarte important pentru logistica medicală.

### **Beneficiile SPECT/CT vs SPECT simplu**

#### *Fuziune-localizare*

Combinăția dintre imaginea SPECT și CT s-a dovedit a fi utilă din punct de vedere clinic și superioară utilizării SPECT, așa cum o arată numeroase publicații [133-139]. Aceasta conferă acuratețe în localizarea anatomică a leziunilor, crește sensibilitatea și specificitatea diagnostică, având ca rezultat îmbunătățirea îngrijirii pacientului. De



exemplu, în regiuni mici ale coloanei vertebrale poate fi dificil să se determine numai dintr-o imagine SPECT dacă o modificarea se află la nivel osos sau dacă este localizată în articulațiile adiacente. O imagine CT de înaltă rezoluție oferă astfel de informații suplimentare [140]. Figura 1 este un exemplu al acestei îmbunătățiri și prezintă informații anatomice și funcționale într-o imagine fuzionată.

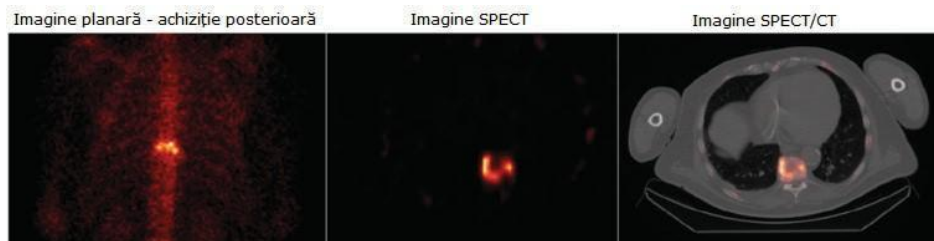


Figura 1. Imaginile prezintă avantajul unei imagini de fuziune (dreapta) în comparație cu o imagine posterioară planară (stânga) și o imagine SPECT (mijloc).

#### *Atenuarea și corecția fotonilor împrăștiați*

Informațiile CT pot fi utilizate pentru corecția atenuării la pacient și pentru corecția fotonilor împrăștiați (scatter) din cadrul imaginii. Acestea sunt, prin urmare, legate de interacțiunile fotonilor care au loc la nivelul țesuturilor, care fie absorb fotonul, reducând astfel numărul de impulsuri obținute, fie modifică direcția fotonului, cu o potențială înregistrare greșită a impulsului în imagine. Efectele date de fotonii împrăștiați și de atenuare sunt dependente de geometria și compoziția zonei de examinat din pacient, o dependență care variază și în funcție de numărul unghiurilor de proiecție înregistrate. Aceste efecte sunt de obicei tratate separat, deși sunt interconectate.

Ca o simplă interpretare, atenuarea se poate înțelege ca reducerea numărului așteptat de fotoni detectați datorită absorbției la nivelul pacientului sau împrăștierii într-o nouă direcție care face imposibilă detectarea. Pentru a corecta acest lucru, trebuie să calculăm probabilitatea ca un foton să fie transmis prin pacient. Pentru aceasta, putem folosi imaginile CT. Calculând lungimea liniei așteptate de parcurs de către foton și luând în considerare variația elementelor atenuante de-a lungul liniei din informațiile CT, putem calcula un factor de corecție care, pentru fiecare proiecție vizualizată, corectează foarte precis evenimentele înregistrate. Principiul este indicat în Figura 2, unde factorul de corectare este reciprocul probabilității ca fotonul #1 să parcurgă distanța  $x_1$ , unde factorul mediu de atenuare este  $\mu_1$ .

Scatter-ul dintr-o imagine este rezultatul fotonilor detectați care nu ar fi trebuit niciodată să fie măsurați, dar care apar în imagine din cauza rezoluției energetice slabe a camerei de scintilație. Împrăștierii fotonilor nu produce niciun artefact în imagini, dar localizările evenimentelor date de fotonii împrăștiați sunt greșite. Acest lucru duce la pierderea contrastului imaginii și limitează capacitatea de a obține imagini cantitative. Prin urmare, ar trebui făcută corecția și pentru scatter. Majoritatea programelor

comerciale de reconstrucție SPECT își bazează metodele de corecție a fotonilor împrăștiați pe utilizarea informațiilor dobândite în ferestre de energie suplimentare. Cu toate acestea, deoarece datele obținute din ferestrele de scatter nu reprezintă în general dispersia fotonilor împrăștiați în fereastra de energie primară în ceea ce privește cantitatea și distribuția lor spațială, o alternativă este modelarea dispersiei fotonilor împrăștiați prin metode analitice sau din simulări bazate pe calculele Monte-Carlo [141].

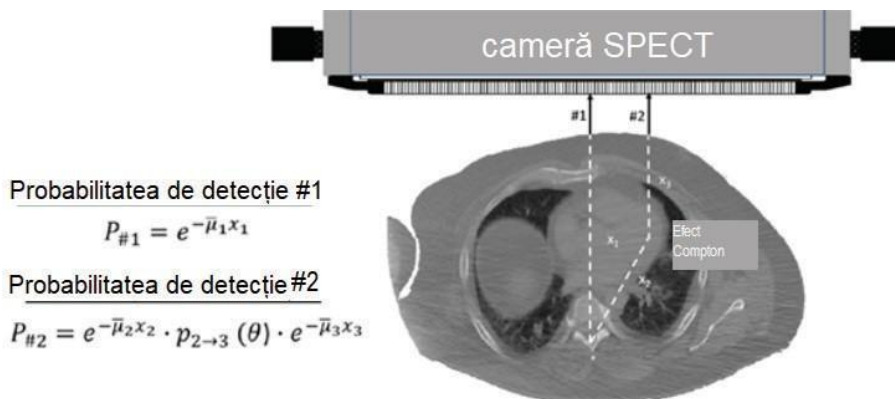


Figura 2. Exemple de două trasee pentru un foton primar (#1) și un foton deviat (#2) și probabilitățile de detectare. Aceste probabilități sunt utilizate pentru a compensa atenuarea și dispersia fotonilor împrăștiați prin includerea lor în modelarea atenuării și corecția fotonilor împrăștiați în programul de reconstrucție.

Ambele metode folosesc probabilități calculate pentru a detecta un foton deviat. În ambele cazuri, informațiile despre dimensiunea pacientului și distribuția țesuturilor interne sunt esențiale, deoarece interacțiunea fotonilor depinde foarte mult de structura și forma corpului. Figura 2 prezintă principiile pentru modul în care dispersia poate fi modelată din imaginile CT prin calcularea probabilității pentru ca un foton să 1) parcurgă distanța  $x_2$ , să fie 2) deviat la un unghi  $\theta$  spre cameră și să urmeze 3) o cale secundară pentru a parcurge o distanța  $x_3$ .

### Segmentare (VOI)

Rezoluția spațială a unei imagini SPECT este, în general, mult mai mică, cu un ordin de mărime, decât o imagine CT. În plus, contrastul imaginii este, de asemenea, scăzut în zonele cu absorbție redusă, ceea ce duce apoi la dificultăți în segmentare (adică, delimitare manuală sau prin algoritmi computerizați) a regiunii de interes (ROI) sau a volumului de interes (VOI). Cu toate acestea, dacă un set de imagini CT este înregistrat corect într-un set de imagini SPECT, imaginile CT pot fi utilizate pentru a defini volumul de interes (VOI) care poate fi apoi transferat pentru utilizare pe imaginile SPECT. De exemplu, volumele geometrice ale organelor și masele lor sunt un parametru esențial atunci când se calculează doza absorbită în dozimetria radionuclidică. Cu toate acestea, trebuie amintit că depășirea în plus sau în minus a impulsurilor peste conturul care definește un VOI geometric va avea loc datorită rezoluției spațiale a imaginii SPECT. Prin urmare, atunci când se aplică un VOI bazat pe CT unui set de imagini SPECT,

această pierdere de impulsuri trebuie luată în considerare pentru a calcula densitatea corectă a numărului de impulsuri sau concentrația activității dacă este exprimată printr-un factor de calibrare. O metodă pentru a rezolva această pierdere de numărare este de a aplica așa-numiții factori de recuperare. Aceștia sunt adesea determinați din măsurători experimentale sau prin simulări pe computer ale geometriilor cu activități și volume cunoscute și definesc raportul dintre numărul total măsurat și numărul determinat într-un VOI definit al sursei. Principala limitare este că VOI-urile tumorilor au în general forme arbitrare și, prin urmare, o corecție cu un factor de recuperare, obținută dintr-o sursă sferică, poate să nu explice complet depășirea în plus sau în minus a impulsurilor.

### *Calcul de dozimetrie*

Un domeniu important al medicinei nucleare este utilizarea radionuclizilor care emit particule încărcate cu sarcină pentru tratamentul bolilor sistemice maligne. Principiul este administrarea de radionuclizi sau radiofarmaceutice care se acumulează în apropierea sau în interiorul volumului țintă, de ex. celulele canceroase. Deteriorarea celulelor canceroase din apropiere va avea loc prin interacțiunile dintre particulele cu sarcină emise și electronii orbitali din molecule care vor provoca ionizări și rupturi chimice. Deoarece aceste produse radiofarmaceutice nu vor viza complet doar volumul de interes prestabilit, radiația poate deteriora și țesutul normal și sănătos. Prin urmare, este important, ca și în radioterapia externă, să se efectueze dozimetrie pentru a optimiza tratamentul în ceea ce privește rezultatul și efectele secundare. Acest lucru poate fi realizat prin seturi cantitative de imagini SPECT care afișează distribuția radionuclidului în timp și din care pot fi calculate dozele medii absorbite de organe. În multe tratamente standard de astăzi se utilizează o schemă de calcul simplificată și aproximativă, dar dozele absorbite specifice pacientului pot fi calculate având acces la un program de calcul Monte-Carlo al transferului radiației în țesuturi și cu o bună descriere a structurii corpului (disponibilă din studiul înregistrat SPECT/CT) [142.143].

După cum s-a menționat mai sus, calculele de dozimetrie necesită, în principiu, o procedură bazată pe studii SPECT / CT secvențiale pentru a determina doza totală absorbită de un organ sau tumoră. Apoi, problema coregistrării greșite, datorită mișcărilor pacientului între diferite achiziții în timp, apare chiar dacă fiecare achiziție este dobândită prin metoda hibridă SPECT/CT. Singura modalitate de a compensa această nepotrivire este de a ne baza pe metode de coregistrare matematică, dar utilizarea datelor SPECT în acest scop poate să nu fie fiabilă din cauza zgomotului imaginii și a potențialelor mari redistribuții ale radiofarmaceuticelor între momente diferite. Cu toate acestea, dacă se efectuează un SPECT/CT la fiecare achiziție, atunci o transformare non-rigidă poate fi determinată printr-o coregistrare a imaginii CT-CT, iar din rezultatul acestuia parametrii de transformare pot fi aplicați imaginilor SPECT- SPECT [144]. Motivul pentru care este preferată înregistrarea CT-CT este că imaginile CT-CT sunt mai asemănătoare în comparație cu setul de imagini SPECT- SPECT.

În unele aplicații de dozimetrie, calcularea dozelor absorbite se bazează încă pe scintigrafia planară cantitativă [145]. Aceste imagini sunt, de asemenea, afectate de atenuarea fotonilor. Cea mai comună metodă de corecție a atenuării este metoda vizualizării conjugate. Pentru a corecta atenuarea fotonilor atunci când se utilizează această metodă, se folosește o imagine a factorilor de atenuare, în care fiecare factor

corectează o valoare a pixelului corespunzător. Dacă este disponibil un sistem SPECT/CT, o astfel de hartă de atenuare poate fi calculată dintr-o măsurare de explorare planară utilizând unitatea de raze X pe sistemul SPECT/CT [146,147]. Figura 3 prezintă exemplul unei astfel de imagini. Valoarea unui pixel din imaginea din mijloc reprezintă probabilitatea de absorbție de-a lungul liniei de parcurs din poziția pixelului.

### Artefacte posibile în SPECT/CT

O colecție extinsă de artefacte SPECT / CT poate fi găsită în ref. (SPECT/CT Atlas de control al calității și artefacte de imagine. Seria IAEA Health Health nr. 36, IAEA, Viena 2019) <https://www.iaea.org/publications/13407/spect/ct-atlas-of-quality-control-and-image-artefacts> (accessed 2020 05 07)

### Nealinieri între SPECT și CT

Deși studiile SPECT și CT sunt efectuate cu aceeași ocazie, studiile sunt secvențiale și, prin urmare, pot apărea înregistrări greșite din cauza respirației, mișcărilor pacientului, îndoirea patului scannerului sau diferențelor în protocoalele de achiziție între SPECT și CT [148].

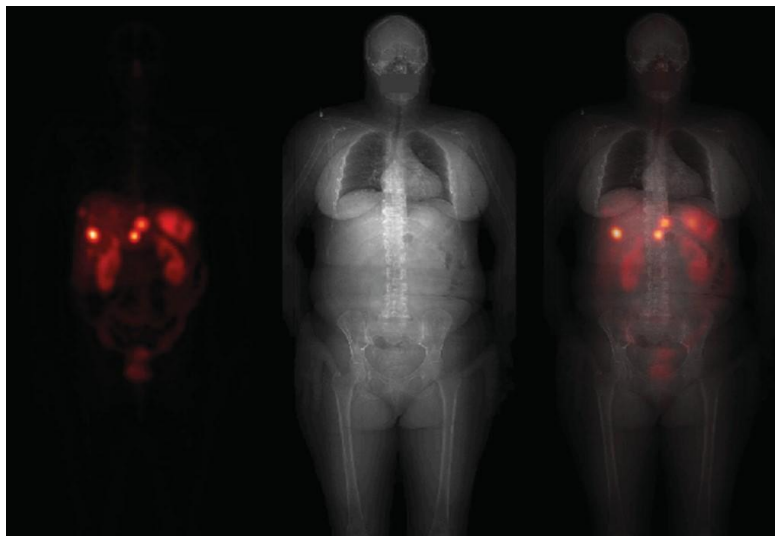


Figura 3. Imagini ale unui pacient supus unui tratament cu  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate. În stânga imaginii este arătată o achiziție de emisie corectată pentru atenuare și dispersie, obținută dintr-o procedură de cuantificare a vizualizării conjugate. În mijlocul imaginii este prezentată o hartă de atenuare, obținută dintr-o măsurare anterioară a întregului corp, folosind o iradiere planară cu raze X. În dreapta imaginii este o fuziune a celor două tehnici imagistice.

În SPECT, timpul de achiziție per proiecție este de obicei de 15-25 de secunde. În acest interval pacientul respiră de mai multe ori, provocând mișcări ale corpului din cauza mișcărilor de inspir/expir. Atenuarea pe care o experimentează fotonii va fi apoi un fel de medie a geometriei spațiale. În sistemele SPECT/CT moderne, timpul necesar pentru obținerea unei achiziții CT cu o singură secțiune este foarte scurt, iar imaginea va

reflecta în practică o amprentă aleatorie din ciclul de respirație, dacă pacientul nu este îndrumat să-și țină respirația. Totuși, imaginea CT poate să nu reflecte atenuarea medie pe parcursul întregului ciclu de respirație. Când se utilizează imaginile CT în corecția atenuării sau în calculele dozelor absorbite, se pot crea artefacte. Acest lucru este bine recunoscut în PET, unde rezoluția spațială este superioară față de SPECT, dar aceeași problemă poate să apară în sistemele SPECT/CT.

Datorită diferenței axiale în poziția centrală între câmpul de vizualizare a SPECT și CT, apare o potențială problemă de aliniere greșită pentru paturile de scanare curbate. Patul este de obicei fabricat din material cu număr atomic scăzut, pentru a evita problemele de atenuare ale patului atunci când capul camerei este situat pe partea posterioară. Cu toate acestea, acest lucru ar putea afecta rigiditatea, mai ales atunci când se realizează imagistica pacienților obezi cu CT (deoarece CT este adesea plasat după capul camerei de scintilație, ducând la o potrivire greșită în alinierea dintre imaginile SPECT și CT).

#### *Întărirea-fascicului*

O problemă generală cu imagistica CT este că imaginile sunt create dintr-un spectru de energie al fotonilor cu raze X cu un număr substanțial de fotoni cu energii joase. Fotonii cu energie redusă au o probabilitate mai mare de a fi atenuați de-a lungul unei linii în comparație cu fotonii cu energii mai mari. Acest lucru are ca rezultat o atenuare aparent mai mică în centrul imaginii CT [149]. Acest efect depinde de mărimea și compoziția pacientului, dar și de unghiul de proiecție.

#### *Trunchierea brațelor în imagini*

Trunchierea informațiilor în CT este datorată câmpului de vizualizare limitat al sistemelor; aceasta poate apărea în cazul pacienților cu greutate corporală crescută, mai ales dacă achiziția se face cu brațele în jos. Deși acest efect poate să nu fie important pentru protocoalele de fuziune a imaginilor, unde principalul organ de interes se află adesea în centrul câmpului de vizualizare, poate afecta grav corecția atenuării, deoarece unele părți nu sunt luate în considerare pentru anumite unghiuri de proiecție. Acest lucru poate duce la o sub-corectare a efectului de atenuare. Acest efect poate fi văzut în imaginea CT din Figura 4.

#### *Erori asociate cu conversia HU*

Unitatea Hounsfield (HU) este definită în general din următoarea ecuație:

$$HU = \frac{\mu_{\text{mesur}} - \mu_{\text{apa}}}{\mu_{\text{apa}}} \bullet 1000$$

și unde  $\mu$  este așa-numitul coeficient de atenuare liniar, cu o valoare proporțională cu probabilitatea de interacțiune de-a lungul traseului de parcurs al fotonului. Coeficientul depinde foarte mult de compoziția atomică și de energia fotonului. Trebuie amintit că valorile CT sunt obținute dintr-un spectru de energie al fotonilor cu raze X cu o energie maximă proporțională cu setarea tensiunii tubului cu raze X. Voltajul folosit pentru un CT, în mod uzual, este de 120-140 kV. În SPECT, achiziția se efectuează, de obicei, cu o singură energie specifică a fotonului radionuclidului utilizat. Pentru corectarea atenuării și calculul dozei absorbite, trebuie să converțiți numerele HU în coeficienți de atenuare.

În cazul energiei selectate ale fotonilor în SPECT, această conversie nu este banală și constă, de obicei, într-o regresie bi-liniară determinată dintr-o măsurare a unei fantome simpliste cu materiale și densități diferite.

#### *Artefacte în dungi datorate atenuării mari a razelor X*

În unele cazuri, pentru pacienții foarte mari și atunci când se efectuează un CT cu doze mici, pot apărea artefacte în dungi, de-a lungul direcțiilor pentru care traseul de parcurs al razelor X este lung, și artefacte cu atenuarea, așa cum este cazul regiunii pelvine. Deoarece valorile CT sunt obținute dintr-o măsurătoare normalizată a transmisiei, pot apărea variații statistice mari în normalizarea valorilor pentru acele direcții unde probabilitatea transmisiei fotonului este foarte mică. Acest efect se va traduce apoi în artefacte în dungi cu HU mari.

#### *Diferențe în rezoluția spațială*

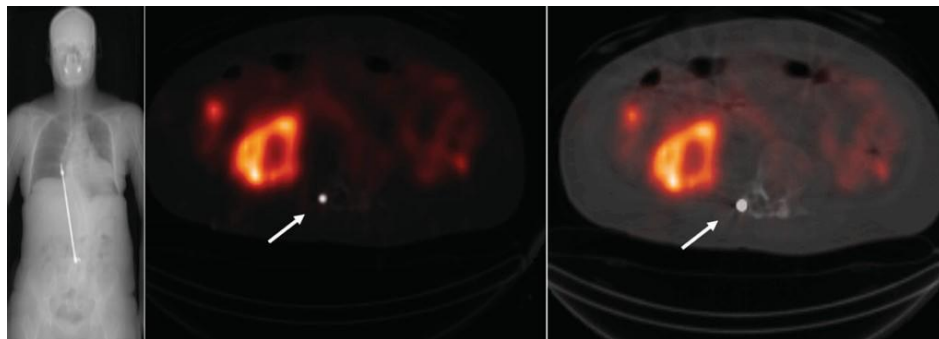
Există o diferență relativ mare între rezoluția spațială a imaginilor SPECT și imaginile CT de diagnostic. Acest lucru poate genera uneori artefacte în imaginile de corectare a atenuării din cauza dispersiei impulsurilor înregistrate în regiunile în care nu există nicio activitate. De exemplu, dispersia impulsurilor înregistrate în regiunea pulmonară dinspre țesuturile înconjurătoare poate genera doze locale absorbite mai mari la nivel de voxel din cauza masei scăzute a unui voxel pulmonar. O metodă de reducere a acestor artefacte este de a retrograda rezoluția spațială a imaginilor CT la un nivel care să corespundă imaginilor SPECT prin aplicarea, de exemplu, a unui filtru gaussian ce permite trecerea fotonilor cu energie joasă și cu o lățime care reprezintă rezoluția spațială. Cu toate acestea, acest lucru nu compensează diferențele mari datorate respirației.

*Artefacte în CT provenite de la agenții de contrast și de la implanturile metalice* Uneori pacientul poate avea implanturi, cum ar fi stimulatoare cardiace, proteze de șold, camere de chimioterapie, sau fixatori externi în câmpul de vizualizare care vor afecta calitatea imaginii CT. Aceste implanturi sunt adesea realizate dintr-o compoziție metalică cu atenuare ridicată și pot crea artefacte în dungi în cursul procedurii de reconstrucție. Dacă corecția de atenuare este implementată în procesul de reconstrucție, pot exista și artefacte create datorită coeficienților de atenuare locali cu valori foarte mari, asta se întâmplă atunci când imaginile de reconstrucție diferă foarte mult în rezoluția spațială în comparație cu cea a CT, așa cum este cazul SPECT. Un efect mai puțin sever, dar totuși deranjant, este acela că aceste valori de atenuare CT ridicate pot avea un impact asupra afișării imaginii CT în secțiunea respectivă. O imagine afișată pe ecranul unui computer utilizează adesea un număr finit de niveluri de culoare distribuite uniform între valoarea minimă și cea maximă a imaginii achiziționate CT. Dacă există pixeli cu valori foarte mari, cum ar fi cele care reprezintă implanturile, atunci contrastul valorilor pixelilor care reprezintă țesuturile va fi foarte slab. Acest lucru este ilustrat în imaginea din stânga din Figura 4. La acest pacient, există un dispozitiv metalic plasat aproape de coloana vertebrală. Nivelul tonurilor de gri este liniar, astfel încât detaliile din alte părți ale secțiunii transversale sunt greu de vizualizat. În imaginea din dreapta, scara nivelului de gri este modificată printr-o corecție gamma de 0,3, ceea ce înseamnă că un număr mare de niveluri de gri disponibile sunt distribuite între valorile HU mai mici comparativ cu valorile HU ridicate.

Administrarea soluțiilor de contrast iodat poate îmbunătăți anumite informații în imaginile CT datorită atenuării ridicate a razelor X și, prin aceasta, se poate crea un contrast ridicat în imaginea CT în care soluția este prezentă. Cu toate acestea, aceste soluții de contrast pot afecta ulterior corectarea atenuării datelor SPECT, dacă imaginile CT sunt utilizate în acest scop. Aceasta reprezintă o problemă mai mare în PET/CT datorită diferenței mari de energie a fotonilor între PET și CT. Rezultatele ar putea duce la o supraestimare a activității în zonele cu concentrație ridicată a agentului de contrast. Cu toate acestea, contrastul, deși este prezent la pacient, are o concentrație mai mică în câmpul de vizualizare al camerei atunci când se efectuează studiul SPECT din cauza diferenței de timp între achizițiile imaginilor SPECT și CT, iar efectul poate fi moderat.

### Dozimetrie

Doza efectivă este mai mare atunci când se utilizează SPECT/CT în comparație cu SPECT singur. Contribuția din expunerea la CT depinde de partea examinată a corpului și este aproximativ în intervalul 1-10 mSv [150]. Un CT cu doze mici, utilizând mai puțini miliamperi-secundă (mAs), oferă o doză efectivă de puțini mSv și, în multe cazuri, un astfel de studiu oferă suficiente informații atât pentru localizare, cât și pentru corectarea atenuării. Cu toate acestea, expunerea de la CT depinde de scopul investigației (diagnostic/localizare). Trebuie amintit întotdeauna că valoarea informațiilor de diagnostic trebuie să depășească întotdeauna riscul crescut al dozei de radiații.



*Figura 4.* Figura ilustrează problema afișării atunci când un material cu atenuare ridicată, indicat de săgeți, este prezent la pacient în timpul unei achiziții CT. Imaginea din stânga arată o imagine planară de explorare cu raze X, unde se vede clar locația dispozitivului metallic. Imaginea din mijloc arată utilizarea unei scări liniare normalizate pe tonuri de culoare, în timp ce imaginea din dreapta arată o imagine cu o scară de tonuri de culoare manipulată într-un mod neliniar pentru a crește intervalul dinamic pe niveluri de culoare pentru voxelurile cu valori corespunzătoare intervalelor HU ale țesuturilor.

## 18. Principii de imagistică multimodală: PET/CT

### PET/CT – O introducere succintă a conceptelor și metodelor.

#### *Evoluții istorice*

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) a fost aplicată cu succes în domeniul cercetării cardiace, neurologice și oncologice încă din anii 1970, iar numeroase publicații de referință, au arătat potențialul acestei tehnici în caracterizarea funcțională a țesuturilor atât din punct de vedere metabolic cât și al perfuziei.

De atunci, PET a devenit un element important în imagistică clinică, dar costurile ridicate și lipsa de decontare în numeroase țări, a făcut ca aceasta să rămână în domeniul cercetării pentru o lungă perioadă de timp. Acest lucru s-a schimbat în 2001, când Townsend și Beyer au implementat primul sistem hibrid PET/CT, care îmbină imaginile morfologice

de înaltă rezoluție ale tomografiei computerizate (CT) cu informații metabolice valoroase, deși la o rezoluție spațială mai scăzută, ale componentei PET [151].

Din punct de vedere logistic, mai trebuie menționat un avantaj: achiziția, consumatoare de timp, a datelor de transmisie pentru corecția atenuării folosind surse externe, care dura până la 15 minute per pat, a fost înlocuită cu o scanare care durează câteva secunde folosind componenta CT. Acest lucru a permis creșterea randamentului de examinare a întregului corp și a deschis calea pentru succesul PET/CT în imagistică medicală actuală. Deși succesul se datorează în mare parte imagisticii oncologice, disponibilitatea sistemelor PET/CT în clinică, a făcut ca aplicațiile neurologice și cardiace să fie și ele utilizate pe scară largă (Fig. 1).

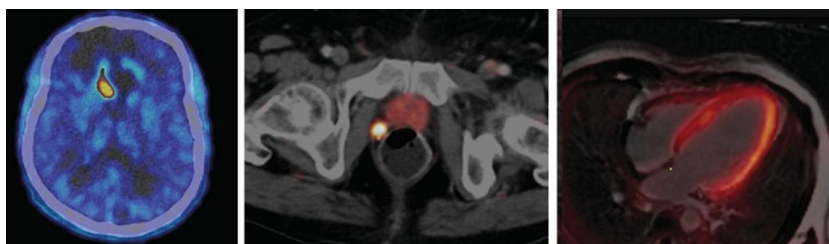


Figura 1. Trei exemple de achiziții PET/CT din neuro-oncologie, imagistica prostatei și evaluarea viabilității cardiace.

### Principii tehnice

Tehnica de imagistică PET utilizează dezintegrarea radioactivă rapidă a izotopilor emițători de pozitroni (precum  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ , etc), care sunt “cuplați” chimic cu molecule relevante din punct de vedere biologic (cu scopul de a evalua metabolismul, perfuzia sau densitatea receptorilor). Aceste radiofarmaceutice (trăsori) sunt injectate intravenos, fie anterior scanării, fie după poziționarea pacientului pe masa de examinare. Pozitronii emiși de radioizotopi, vor fi la scurt timp anihilați cu electroni, cu emisia de cuante gamma cu energii de 511 keV fiecare, (aspect discutat în detaliu în capitolele anterioare).

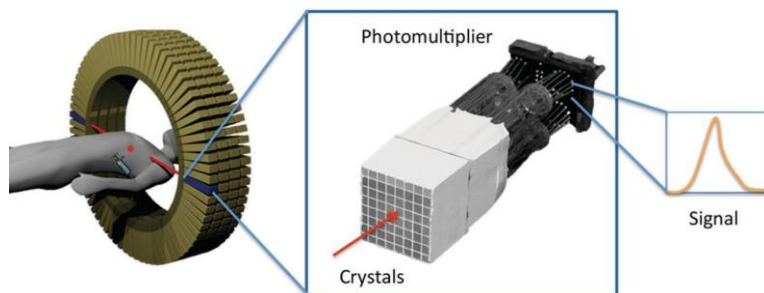




Tomografia cu emisie de pozitroni utilizează detecția aproape simultană (în coincidență) a acestor fotoni prin intermediul inelelor detectoare (Fig. 2). Fotonii de înaltă energie sunt detectați cu ajutorul unor materiale specifice, sunt convertiți în fotoni de energie scăzută, iar apoi sunt detectați și amplificați (în principal) prin intermediul tuburilor fotomultiplicatoare. Aceste semnale electrice sunt ulterior procesate pentru a determina așa-numita linie de răspuns (LOR) de-a lungul căreia a avut loc dezintegrarea. Acest lucru este posibil, deoarece cei doi fotoni de anihilare călătoresc într-o manieră anti- paralelă (adică sunt emiși la un unghi de aproximativ  $180^\circ$ ), ceea ce înseamnă că procesul de dezintegrare trebuie să fi avut loc undeva de-a lungul liniei de răspuns (Fig. 3).

Astfel, spre deosebire de scanerul SPECT, unde sunt folosite colimatoare pentru a asocia un eveniment detectat cu direcția din care provine, scanerul PET se bazează pe o „colimare electronică”, utilizând o fereastră de sincronizare foarte îngustă, de obicei de câteva nanosecunde sau mai puțin, pentru detectarea ambelor evenimente. În esență, pot apărea trei tipuri de evenimente (Fig. 4). Coincidențe adevărate, când real cei doi fotoni de anihilare ajung neîmprăștiati la cei doi detectori de-a lungul liniei de răspuns. Coincidențe împrăștiate, când unul sau ambii fotoni dintr-o singură dezintegrare suferă un eveniment de dispersie în corp, dar ajung la detectori în fereastra de timp; eveniment care va duce la o asociere spațială greșită. Iar în cele din urmă, coincidențe întâmplătoare, în care raze de la două evenimente de dezintegrare neasociate sunt înregistrate în fereastra de timp.

În timp ce primul tip de eveniment are drept rezultat o înregistrare „corectă”, celelalte două vor contribui la degradarea calității imaginii. Inițial, sistemele PET operau într-un mod bi-dimensional (2D) cu septe care aveau rolul de a reduce fotonii împrăștiați și implicit numărul de coincidențe detectate. În acest mod 2D, măsurarea în coincidență era realizată într-un singur plan al camerei PET. Cu toate acestea, eliminarea septelor și acceptarea coincidențelor între diferite planuri ale detectorului, au dus la creșterea sensibilității și la scurtarea timpului de scanare. Introducerea modului tri-dimensional (3D) a demonstrat numeroase avantaje, în special în protocoalele de imagistică oncologică, printre care menționăm creșterea randamentului de examinare [152, 153].



*Figura 2.* Principii de bază ale imagisticii PET: traserul radioactiv este administrat intravenos pacientului și (B) după anihilarea pozitronului cu un electron, se emit 2 fotoni cu energii de 511 keV fiecare. Folosind un sistem de detecție grupat în inele, fotonii sunt detectați și măsurați cu ajutorul tuburilor fotomultiplicatoare (PMT) care înconjoară pacientul.

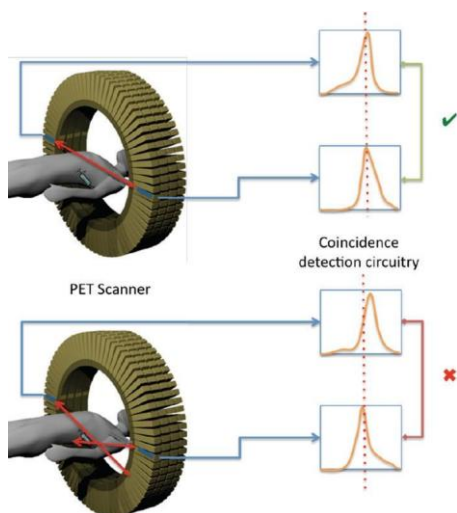


Figura 3. Milioane de semnale per secundă, provenite de la toate tuburile fotomultiplicatoare, sunt procesate în modul de coincidență: numai acele două evenimente care sunt detectate în interval de câteva nanosecunde (sau mai puțin în cazul sistemelor cu time-of-flight) sunt considerate parte din același eveniment de anihilare.

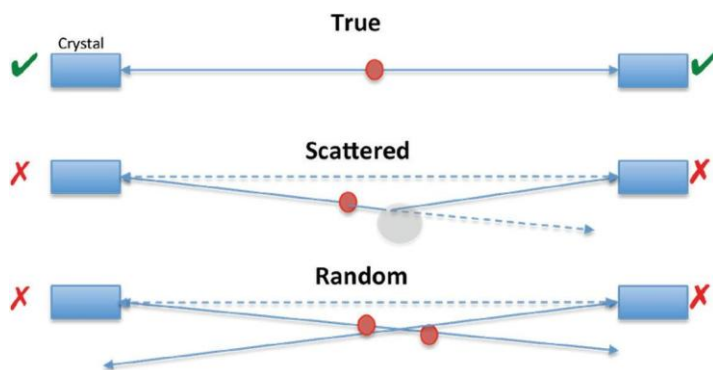


Figura 4. Există trei tipuri de evenimente care pot fi înregistrate: coincidențe adevărate, coincidențe împrăștiate și coincidențe întâmplătoare. Evenimentele adevărate sunt identificate folosind algoritmi de mare complexitate.

În prezent, majoritatea sistemelor PET folosesc cristale de oxiorțosilicat de lutețiu (LOS) și oxiorțosilicat de gadoliniu (GSO). Ambele sunt promițătoare datorită proprietăților lor fizice și sunt tot mai des utilizate înlocuind germanatul de bismut (BGO) în sistemele PET/CT. [154].

Timpul lor de revenire relativ scurt și randamentul luminos ridicat permit utilizarea ferestrelor de coincidență înguste [155]. În consecință, acest lucru îmbunătățește rata de numărare și reduce coincidențele aleatorii. Sistemele PET/CT recente sunt echipate cu cristale de dimensiuni mai mici, care permit obținerea unei rezoluții mai bune, prin urmare permit detectarea structurilor de dimensiuni mai mici. Îmbunătățirea rezoluției spațiale de la 7,0 la 4,5 mm a dus la o creștere de aproximativ 30% în așa-numitul „count recovery” (având o dimensiune țintă medie de aproximativ 10 mm). Utilizarea PET de înaltă rezoluție ameliorează evaluarea distribuției spațiale a radiotrasorului

emițător de pozitroni, în interiorul corpului uman, și permite cuantificarea mai precisă a parametrilor funcționali precum metabolismul, perfuzia sau densitatea receptorilor.

Pe de altă parte, din perspectiva componentei CT, opțiunile variază de la sistemele cu 16-slice la 128-slice în funcție de domeniul de interes și în acord cu protocoalele găsite (în mod tipic) în scenariile oncologice. Astfel putem vorbi despre centre cu rulaj mare și protocoale CT low dose sau locații unde examinarea CT cu substanță de contrast este cuplată cu examinarea PET. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG este radiofarmaceuticul cu cea mai largă utilizare la nivel mondial.

### Corecția atenuării și a scatter-ului

Corecția atenuării în PET reprezintă o condiție prealabilă pentru cuantificarea semnalului de captare a radiotrazorului (Fig. 5). O cuantificare precisă este cheia unei performanțe diagnostice superioare și va permite comparații între examinări seriate și efectuarea examinărilor bazate pe diferite modele farmacocinetice. O mare parte din fotonii cu energii de 511 keV rezultați din reacția de anihilare sunt de fapt împrăștiați de către corpul pacientului. În consecință, aceștia fie sunt diferențiați și respinși datorită energiei lor scăzute, fie nu ajung deloc la detectorul PET.

Pentru a avea o reconstrucție cât mai fidelă a achizițiilor PET sunt create hărți de atenuare, cu coeficienții de atenuare corespunzători pentru fotoni cu energii de 511 keV, din cadrul fiecărui voxel. În sistemele hibrid PET/CT, acest lucru se realizează prin utilizarea informațiilor furnizate de componenta CT, privind densitatea țesuturilor și prin ajustarea acestor hărți ținând cont de diferența de energie a fotonilor utilizați în CT și a fotonilor de anihilare (511 keV). Cu toate acestea, deși scanarea CT este foarte rapidă și timpii de scanare PET sunt în mod constant reduși, în continuare pot să apară greșeli de aliniere: înregistrarea greșită între emisie și „transmisie” poate duce la erori de captare (Fig. 5).

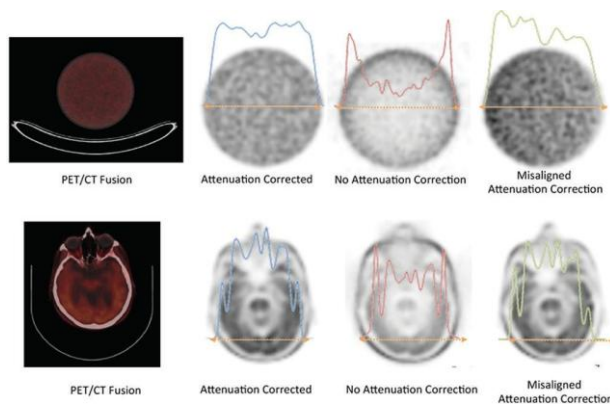


Figura 5. Cel mai important tip de corecție în PET este corecția de atenuare (AC). Aceste exemple, de fantomă cilindrică și o scanare a creierului folosind profile de activitate de-a lungul unei linii punctate portocalii, arată că ignorarea AC produce distorsiuni inacceptabile ale semnalului, în timp ce o aliniere incorectă între datele CT și PET, de asemenea, degradează semnificativ mijloacele de cuantificare (produce o deplasare de 8 mm în acest caz).

În plus față de efectele alinierii incorecte, implanturile metalice sau alte dispozitive intervenționale pot afecta cuantificarea captării traserului PET. Aceste artefacte PET se datorează în primul rând artefactelor de reconstrucție ale CT. Artefactele PET vor fi extinse în zonele adiacente implanturilor, datorită faptului că la nivelul componente CT aceste zone apar cu densități supraestimate. Relevanța acestor artefacte diferă în funcție de poziția lor și, prin urmare, este întotdeauna recomandată citirea imaginilor hibride sau revizuirea datelor corectate fără atenuare.

### **Evoluții tehnice recente**

De la introducerea PET/CT, la începutul mileniului, au avut loc o serie de îmbunătățiri tehnice. Din punct de vedere logistic, progresele realizate asupra sistemelor CT au fost puse la dispoziție „sistemului hibrid”. Astăzi, cu excepția unor sisteme CT de înaltă rezoluție, dedicate imagisticii cardiace, componentele computer tomografului din cadrul sistemului PET/CT acoperă o gamă largă de la sisteme cost-eficiente până la cele de înaltă performanță.

Progresele realizate asupra tomografiei cu emisie de pozitroni, au fost preponderent de natură intrinsecă, de partea detectorului, achiziției și reconstrucției imaginilor. Utilizarea time-of-flight nu este în sine un concept nou, ci acesta a fost descris încă de la începuturile PET. Așa cum a fost subliniat anterior, scanerile PET utilizează o fereastră de coincidență îngustă pentru a decide dacă fotonii detectați provin de la același eveniment de anihilare. Cu o tehnologie îmbunătățită a detectorului, rezoluția temporală a sistemelor PET a permis măsurarea diferenței în timpul de sosire al acestor fotoni la detector, ceea ce, la rândul său, a permis estimarea locului în care s-a întâmplat evenimentul de anihilare de-a lungul liniei de răspuns [156]. Din 2006, toți marii furnizori de echipamente PET/CT au implementat această tehnologie în sistemele lor, ceea ce ne permite acum, în special în rândul pacienților obezi, o mai bună detectabilitate a leziunilor.

În aceeași măsură în care s-au îmbunătățit performanțele detectorului PET, s-a îmbunătățit și tehnica de procesare a datelor. Astfel de la tehnici de reconstrucție analitice (retroproiecție filtrată) s-a trecut la abordări iterative în care imaginea este estimată astfel încât proiecțiile sale să se potrivească cu proiecțiile achiziționate. Acest lucru a permis integrarea datelor CT pentru corecția atenuării și a scatter-ului și a deschis calea pentru o calitate a imaginii semnificativ îmbunătățită [157]. Mai mult, a condus la o serie de optimizări în reconstrucția imaginii PET, unde mulți factori care descriu proprietățile aparatului sunt integrați în algoritmi de reconstrucție (9). Această abordare este cunoscută sub numele de point-spread-function modelling sau resolution recovery. Merită menționat faptul că toate aceste calcule complexe au un impact asupra analizei cantitative și necesită armonizarea tehnicii, în special în cazul examinărilor seriate și a studiilor multicentrice [158,159].

Imagistica PET cu gating cardiac a fost implementată clinic de zeci de ani, dar cu toate acestea utilizarea gating-ului respirator în imagistica oncologică este mai puțin răspândită. Factorul care contribuie la acest efect este durata de achiziție în raport cu dimensiunea obiectului studiat: în PET cardiac, 10-20 de minute sunt folosite pentru a achiziționa imagini de la nivelul cordului pe o singură poziție a patului, în timp ce în imagistica PET



de corp întreg din oncologie, timpii de scanare sunt de 1-3 minute la nivelul toracelui, prin urmare datele achiziționate sunt mult diminuate.

Cu toate acestea, mișcarea respiratorie din timpul intervalului de achiziție deteriorează semnalul din structura afectată și reduce astfel rezoluția spațială, care teoretic ar putea fi obținută. Din punct de vedere tehnic, orice imagistică PET cu gating respirator și/ sau cardiac utilizează o tehnică în care, paralel cu înregistrarea tuturor evenimentelor de coincidență, semnalele de gating sunt înregistrate și stocate împreună într-un așa- numit fișier list-mode. Pentru gatingul cardiac se folosește un ECG, iar pentru gatingul respirator se folosește de obicei un dispozitiv optic sau pneumatic. Dispozitivul optic este poziționat la nivelul pieptului și monitorizează respirația prin intermediul unei camere, iar cel pneumatic este integrat într-o centură elastică, care este apoi fixată în jurul toracelui inferior al pacientului. Recent, au fost introduse noi abordări prin care mișcarea respiratorie poate fi identificată în funcție de distribuția radiofarmaceuticului în corp (de exemplu o formațiune tumorală din interiorul plămânului). Pentru toate aceste metode de detecție, asocierea unui anumit eveniment de anihilare cu starea de mișcare, permite abordări complexe în compensarea mișcării, crescând astfel rezoluția spațială efectivă.

Dintr-o perspectivă tehnică, merită menționat faptul că distribuția frecvenței respiratorii este semnificativ diferită de cea a gatingului cardiac, deoarece frecvența respiratorie este mult mai neregulată și distribuția acesteia poate varia pe durata achiziției, ca urmare a stărilor prin care pacientul poate trece (de la stare de anxietate, la relaxare sau chiar somn.)

Un alt mod de achiziție este acela cu mișcare continuă a patului de examinare: în trecut ,atunci când examinările PET necesitau o acoperire extinsă a pacientului (nu doar cord sau creier), acest lucru se realiza prin suprapunerea pozițiilor patului de-a lungul axei corpului („step and shoot”). Din punct de vedere tehnic, mișcarea continuă a patului (similară cu CT și IRM) permite - împreună cu adaptarea vitezei mesei - obținerea unei sensibilități omogene de-a lungul axei scannerului și în plus crește confortul pacientului, pe măsură ce schimbările, mai mult sau mai puțin abrupte, de la un pat la altul sunt evitate [160].

Ultima îmbunătățire tehnică majoră a constat în înlocuirea tuburilor convenționale fotomultiplicatoare (PMT). Schimbare inițial ghidată de sistemele PET/IMR, care nu permiteau folosirea PMT (acestea fiind incompatibile cu câmpurile magnetice), noile dispozitive („PET digital”) bazate pe fotodiode cu avalanșă (APD) sau fotomultiplicatori de siliciu (SiPM) prezintă o sensibilitate sporită, permit un design compact și o arie de scanare semnificativ crescută. Conceptul din urmă este utilizat în așa-numitele “whole-body” sau “total-body-systems”, care pot scana fie părți mari ale corpului, fie chiar întregul corp [161,162], iar în ciuda discuțiilor cu privire la cost-eficiență, aceste sisteme oferă un potențial uriaș pentru scanări cu activități/doze foarte scăzute (având sensibilitatea crescută) sau chiar pentru imagistică parametrică bazată pe protocoale de achiziție dinamice.

## **Rezumat**

Fără nicio îndoială, imagistica moleculară PET/CT, este un instrument valoros atât în

cercetare cât și în rutina clinică. Deși reprezintă o tehnologie ambițioasă și o provocare



din punct de vedere logistic, aceasta oferă un nivel de performanță fără precedent. Cu toate acestea, în ceea ce privește fiabilitatea cuantificării, nevoia de armonizare este încă un element important.

O colecție extinsă de artefacte PET/CT poate fi găsită în Atlasul PET/CT de control al calității și artefacte de imagine (*PET/CT Atlas of quality control and image artefacts*). *IAEA Human Health Series no. 27, IAEA, Vienna 2014*

<https://www.iaea.org/publications/10424/pet/ct-atlas-on-quality-control-and-image-artefacts> (accessed 2020 05 07)

## 19. Principiile imagisticii multimodale: PET / IRM

Până acum am prezentat numeroasele avantaje pe care le oferă fuziunea imagisticii moleculare cu imagistica structurală de înaltă rezoluție a computer tomografului (CT). Cu toate acestea, examinarea CT are limitările sale în ceea ce privește caracterizarea țesuturilor moi, astfel la scurt timp după apariția PET/CT în peisajul clinic, obiectivul ulterior a fost investigarea fuziunii dintre tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Îmbinarea celor două tehnici a deschis noi orizonturi în imagistica hibridă, reușind să aducă împreună imagistica prin rezonanță magnetică (ce oferă un contrast superior în vizualizarea țesuturilor moi) și imagistica funcțională PET. PET și IRM au existat în imagistică tomografică moleculară mai bine de trei decenii fiecare. În timp ce IRM are ca principal obiectiv caracterizarea morfologică a țesuturilor moi, PET aduce informații pentru descrierea proceselor fiziologice și fiziopatologice din bolile oncologice, neurologice, cardiace, infecțioase și inflamatorii.

După ce sistemele detector precum fotodiodele cu avalanșă (APD) și fotomultiplicatorii de siliciu (SiPM) și-au dovedit utilitatea în condițiile unui câmp magnetic static puternic și a unui gradient magnetic variabil, calea spre sistemele hibride PET/IRM a fost deschisă. Inițial, detectorul PET pentru sistemele IRM preclinice [163-169] și clinice [170,171] a fost dezvoltat pentru a demonstra fezabilitatea combinării celor două modalități de examinare, fără ca rezultatele imagistice să fie semnificativ influențate. În paralel, prin utilizarea sistemelor care folosesc aceeași masă de examinare, a fost investigată, în detaliu, utilitatea clinică de a co-înregistra datele celor două sisteme implicate [172-175]. Folosind dispozitivele de imagistică existente, GE Healthcare a introdus o configurație în două camere. Un PET/CT clinic și un sistem IRM au fost instalate în camere alăturate, împreună cu un sistem unic de manipulare a pacientului, proiectat astfel încât să poată fi conectat la ambele sisteme imagistice [176,177]. PHILIPS a propus un design similar, cu plasarea cele două sisteme în aceeași încăpere, dar care utilizează pentru manipularea pacienților o masă rotativă bi-plană [178,179]. Primul ansamblu care integrează pe deplin sistemul de detecție PET bazat pe fotodiode cu avalanșă (APD) a fost fabricat de SIEMENS Healthineers și a ajuns la maturitate de piață în 2011. Oferind posibilitatea unei achiziții cu adevărat simultane PET și IRM, rezoluția temporală limitată a fotodiodelor cu avalanșă, nu a făcut posibilă utilizarea achiziției PET cu time-of-flight (TOF), așa cum este posibil în cazul detectorilor din sistemele hibride PET/CT [180,181]. GE healthcare a introdus sistemele PET/IRM cu TOF utilizând, pentru detecția scintilațiilor, fotomultiplicatori de siliciu. Quick și Boellaard au rezumat parametrii de performanță pentru cele trei sisteme PET/IRM disponibile în practica clinică [182].

Recent, sistemele de detecție PET, bazate pe fotomultiplicatori de siliciu, sunt utilizate și în sistemele PET digitale din cadrul complexului hibrid PET/CT, unde au rolul de a îmbunătăți rezoluția temporală și de a reduce zgomotul electronic dat de conversie analog-digitală. „Digital” în acest context înseamnă că fiecare foton de lumină vizibilă, generat în materialul scintilator (cristal), este detectat de fotomultiplicatorii de siliciu

și transformat direct într-un semnal de ieșire binar (prin urmare ieșire = 1 → foton de lumină vizibil detectat, ieșire = 0 → nu s-a detectat niciun foton luminos). Acest lucru este posibil datorită dimensiunilor microcelulelor din cadrul fotomultiplicatorului de siliciu, unde un număr considerabil de microcelule citesc lumina de scintilație a unui anumit cristal detector. Astfel, fiecare cristal poate fi citit în mod individual, iar acest lucru elimină necesitatea matricelor de localizare (electronice și aritmetice) din cadrul unui bloc detector, așa cum este implementat pe scară largă în cadrul sistemelor clinice PET/CT de ultimă generație. Discriminarea energetică (adică cuantificarea energiei razei gama care provoacă scintilația în materialul cristalului) se realizează prin determinarea intensității luminii de scintilație. Deoarece numărul de fotoni dintr-o scintilație reprezintă intensitatea luminoasă, cuantificarea numărului de fotoni detectați (celulele SiPM cu semnal de ieșire = 1) permite determinarea energiei razei gama. Deoarece, în acest proces, nu există o conversie a semnalului de la analog la digital, iar un foton din spectrul vizibil duce la formarea unui semnal de ieșire binar, această metodă poate fi numită „digital photon counting” (DPC). Mai multe detalii și caracteristici tehnice pot fi găsite în articolele lui Seifert [183] sau Lecomte [184].

Pentru acuratețea estimărilor cantitative din cadrul examinării PET, este necesară determinarea cât mai precisă a activităților din cadrul leziunilor, volumelor și subvolumelor ( $\text{Bq}/\text{cm}^3$ ). Prin urmare, degradarea energiei fotonilor de 511 keV, ce are loc în momentul în care aceștia traversează țesuturile și până ajung la sistemul de detecție, trebuie luată în calcul în reconstrucția volumelor de emisie. Atenuarea și împrăștierea fotonilor sunt determinate în principal de densitatea materialului pe care îl traversează și cu care interacționează. Această densitate poate fi estimată direct prin realizarea unor înregistrări de transmisie, obținute fie prin utilizarea surselor radioactive de 511 keV, fie prin utilizarea razelor X emise de tuburile sistemelor CT. Volumele de date de transmisie reconstruite pot fi utilizate direct dacă sunt obținute din măsurători de transmisie ale fotonilor de 511 keV sau după o ajustare (bi-liniară) a coeficienților de atenuare liniară (LAC) de la energia razelor X la cea a fotonilor de 511 keV, energie emisă după reacția de anihilare a unui pozitron cu un electron.

Pe de altă parte, semnalul IRM reprezintă densitatea protonilor într-un țesut [185-187], iar acest lucru nu este în niciun caz reprezentativ pentru proprietățile materialului de atenuare a radiațiilor gama. Astfel, au fost stabilite mai multe abordări pentru a identifica diferitele clase de țesuturi utilizând semnalul IRM. Aceste clase de țesuturi sunt grăsimea, țesuturile moi, aerul și parenchimul pulmonar. În funcție de circumstanțele imagistice (partea corpului examinată, poziția pacientului, confortul pacientului, pregătirea etc.), segmentarea acestor clase de țesuturi reușește sau nu. Claselor de țesuturi segmentate li se atribuie un coeficient constant de atenuare liniară, iar harta atenuării ( $\mu$ -map) segmentată astfel constituită este utilizată pentru corectarea atenuării datelor de emisie. Totuși, acești algoritmi nu sunt suficient pentru a detecta osul și aerul. În implementările recente, majoritatea furnizorilor folosesc secvențe IRM cu timp de ecou foarte scurt sau zero pentru a detecta osul și, astfel, pentru a îmbunătăți performanța segmentării claselor de țesuturi. Aceste metode sunt combinate cu tehnici de generare de  $\mu$ -map din seturi de date IRM structurale, (adică secvențe în ponderație T1 sau T2) împreună cu informații bazate pe atlasul CT pentru o anumită parte a corpului, pentru a genera o hartă realistă a coeficienților de atenuare liniară,

inclusiv a osului [188–191]. Cum atlasele anatomice stau la baza atribuirii coeficienților de atenuare liniară, aceste metode încep să eșueze dacă anatomia studiată diferă de circumstanțele din atlas. Recent, Ladefoged a prezentat o metodă numită RESOLUTE [192], validată pe scară largă pentru regiunea capului și gâtului și care s-a dovedit foarte stabilă comparată cu examinarea CT [193]. Acuratețea performanței poate fi, de asemenea, etalată în circumstanțe cu anatomie profund modificată ca urmare a intervențiilor chirurgicale [194].

În cercetări recente, abordările de rețea neuronală sunt folosite pentru a antrena algoritmi utilizând date CT și date de emisie de 511 keV pentru a genera hărți continue ale coeficienților de atenuare liniară pe baza seturilor de date structurale IRM. Cele mai noi utilizează algoritmi “deep learning” bazați pe rețele neuronale convoluționale [195–198]. O perspectivă mai amănunțită, despre ceea ce reprezintă în esență inteligența artificială și care sunt potențialele sale beneficii aplicate în domeniul medicinei nucleare, vor fi prezentate în capitolul dedicat inteligenței artificiale.

Folosind metodele menționate mai sus și în funcție de segmentul corpului studiat, acuratețea PET din sistemele hibrid PET/IRM atinge performanțele celei din sistemele PET/CT. Mai mult, trebuie luat în considerare degradarea/atenuarea semnalului PET rezultat din interacțiunea razelor gama cu componentele aparatului. Astfel, patul și antena de recepție a semnalului IRM (flexibilă sau rigidă) sunt fie implementate folosind hărți ale coeficienților de atenuare, fie sunt proiectate astfel încât atenuarea semnalului PET de către materialul din care sunt alcătuite să fie neglijabilă.

Majoritatea procedurilor de armonizare a tehnicii de cuantificare PET, cunoscute din imagistica PET/CT, se bazează pe măsurarea fantomelor umplute cu soluții radioactive. Acestea au în interior diferite sub-volumuri care pot fi la rândul lor umplute cu soluții radioactive și, prin urmare, reprezintă activități cunoscute în volume de diferite dimensiuni, conținute într-un fundal rece sau cald. Cu toate acestea, fiind construite în principal din plastic, structura acestor fantome nu poate fi detectată eficient de sistemul IRM, iar volume mai mari de apă în câmpul de examinare provoacă distorsiuni majore ale semnalului IRM. Aceste neajunsuri au fost adresate prin căutarea unor alternative pentru umplerea fantomelor. [199]. Abordările actuale în sistemul hibrid PET/IRM, utilizează implementarea de  $\mu$ -maps ale fantomului respectiv, generate de CT, pentru a explica atenuarea semnalului PET. Astfel, comparațiile în cadrul diferitelor sisteme oferă date de comparație doar a performanței cantitative a sistemului detector PET. Dacă setările clinice pentru corectarea atenuării (adică,  $\mu$ -map bazată pe IRM) sunt utilizate pentru corectarea atenuării măsurătorilor fantomelor, se constată abateri semnificative de precizie ale măsurătorilor PET [200.201].

Sisteme hibride PET/IRM de nouă generație sunt capabile de PET cu Time-Of-Flight [202]. Aceste informații pot fi utilizate pentru reconstrucția simultană a activității și atenuării [203].

În funcție de legislația în vigoare și de cerințele organizaționale, sistemele PET/IRM pot fi instalate și gestionate în cadrul departamentului de medicină nucleară, radiologie sau o asociere a acestor departamente. Dacă sistemul este integrat într-un centru PET de

imagistică moleculară hibridă, care are în locație inclus un ciclotron, pentru obținerea radioizotopilor, sistemul ar trebui amplasat în imediata apropiere a acestei facilități. Cu toate acestea, unitățile satelit PET/IRM pot fi instalate și în locuri dedicate, cum ar fi departamentele de pediatrie, psihiatrie sau neurologie, dacă este disponibil personalul medical menționat anterior.

## 20. Inteligență artificială, învățare automată avansată și radiomică

### 1. Introducere în inteligența artificială

Îngrijirea optimă a pacientului, în contextul rutinei clinice, se bazează atât pe diagnostice rapide, bazate pe fapte, cât și pe o planificare a tratamentului bazată pe procese de reluare a deciziei validate. Aceste lucruri sunt adevărate de secole însă, cuantumul datelor despre pacienți existente și generate a crescut mult în ultimii ani, datorită digitalizării spitalelor și descoperirilor tehnologice avansate, precum dispozitive imagistice îmbunătățite, tehnici de analiză a sângelui mai exacte și abordări eficiente pentru analiza datelor. În mod special, așa-numitele metode *in silico*, ce fac parte din marea categorie a inteligenței artificiale (IA), prezintă un mare potențial pentru medicină [204].

În zilele noastre, pacienții pot fi monitorizați și evoluția bolii poate fi prezisă în timp real, luând în considerare factori individuali pentru eșecul sau succesul terapiei, doar pe baza dosarului de sănătate electronic, datelor moleculare sau a imaginilor medicale care ar putea fi investigate suplimentar datorită experienței și intuiției clinicianului [205]. Gruparea automată și corectă a pacienților, în scopul găsirii unui tratament optim sau a corelării studiilor clinice, nu mai reprezintă de acum un concept de viitor îndepărtat [206].

#### 1.1 O scurtă prezentare a abordărilor IA

Putem observa, de-a lungul ultimului deceniu și până în prezent, un progres rapid în dezvoltarea inteligenței artificiale, care este definită ca o învățare independentă a unei entități computaționale ce se bazează pe informația disponibilă de orice tip. O astfel de cantitate de informații obținute de la pacienți sau din studiile preclinice este prea complexă, vastă și eterogenă pentru a fi interpretată într-un mod cuprinzător de către oameni, fără a avea un suport tehnologic [207]. Odată cu apariția IA, care cuprinde conceptele de *învățare automată (Machine Learning – ML)* și *învățare avansată (Deep Learning – DL)*, o formă specifică a ML, analiza de suport a vastelor informații specifice pacienților ar putea oferi clinicienilor șansa de a-și îmbunătăți diagnosticul, prognoza și deciziile terapeutice.

Au fost dezvoltate numeroase arhitecturi de inteligență artificială, utilizate pentru a clasifica, procesa și a realiza predicții cu privire la seturi de date grupate bazate pe unele așa-numite *caracteristici*. Astfel de caracteristici pot include informații relevante specifice pacientului, cum ar fi istoricul medical sau măsurători clinice, precum parametrii testelor sanguine, date senzoriale colectate de ceasuri inteligente (*smart watch*), imagistică convențională, sau date obținute pe baza imagisticii hibride, precum SPECT/CT sau PET/IRM, ce deschid drumul către o evaluare multiparametrică a bolilor [208]. Un termen utilizat frecvent este cel al *radiomicii*, ce face referire la extracția rapidă a caracteristicilor cantitative din imagini, cu scopul dezvoltării de modele de diagnostic sau modele predictive, cu ajutorul ML sau DL [15]. Principala diferență dintre abordările de învățare automată și învățare avansată este modul în



care aceste caracteristici sunt obținute. În ML, acest proces este realizat prin extragerea caracteristicilor definite manual și selectarea acestora prin algoritmi ML sau prin preselecția manuală sau etichetare, realizate de obicei de către un expert în domeniu. Ca rezultat, învățarea automată are avantajul unei înțelegeri raționale a importanței fiecărei caracteristici individuale, precum și a interpretabilității modelelor rezultate (care sunt de obicei o combinație între caracteristicile selectate manual). Cu toate acestea, selecția caracteristicilor poate fi sub nivelul optim, deoarece poate introduce o oarecare subiectivitate. La polul opus, DL nu se bazează pe extragerea și selectarea caracteristicilor definite sau etichetate manual, ci mai degrabă utilizează noduri de date interne ce reprezintă caracteristici învățate ce sunt determinate automat și evaluate

în funcție de importanța lor pentru o anumită decizie bazată pe datele oferite. Această abordare poate conduce la modele complexe și robuste, cu subiectivitate redusă și o dependență scăzută de nivelul de cunoștințe anterioare [209], dar este de asemenea și dependentă de cantități mari de date de învățare de calitate superioară și mai puțin explicabilă, drept urmare rețelele pot conține milioane de parametri.

Implementarea tehnică a unui algoritm de inteligență artificială ce utilizează caracteristici pentru predicție se numește *model*. Conceptele matematice pe care se bazează un astfel de model încearcă să găsească combinații de tipare sau limite liniare sau neliniare ale deciziilor într-un set dat de informații, cu scopul de a separa date individuale, precum pacienți sau boli. Modelul fie *clasifică*, fie *grupează* laolaltă obiecte similare în grupuri distincte.

O analiză IA este *supervizată* dacă criteriile de antrenare (ca de exemplu o boală, un tip de tratament, evoluția pacientului etc.) sunt furnizate algoritmului, precum este în cazul, datelor retrospective. Algoritmii de învățare supervizați diferă prin felul în care calculează limitele deciziilor, ce fixează un punct al datelor de intrare pe o clasă specifică, bazată pe tiparul învățat în prealabil. O trecere în revistă a acestor abordări poate fi găsită în [210]. Cei mai uzuali algoritmi de învățare supervizată de ultimă generație sunt *Random Forest*, *Support Vector Machine*, *K-Nearest Neighbour*, *Logistic Regression* și metodele de stimulare (boost), cum ar fi *Gradient Boosting* sau *AdaBoost*, majoritatea acestora fiind utilizați în radiomică [211].

Învățarea „nesupervizată” este folosită cu scopul de a învăța din date neetichetate, în cazul cărora fiecare punct de date este compus doar din caracteristici, etichetele

adevărate fiind necunoscute. Această abordare este utilizată de obicei în metodele de grupare, ce încearcă să identifice tipare comune pentru a grupa date sau pacienți în mulțimi alcătuite pe baza similitudinilor caracteristicilor. Aceste metode de grupare diferă în funcție de determinarea grupului și a gradului de similitudine. Cele mai utilizate metode de grupare sunt gruparea ierarhizată și gruparea prin „metoda k” [212]. Ulterior grupării pacienților, aceste noi grupuri identificate pot fi folosite ca etichete în abordarea supervizată, descrisă mai sus. Alte metode din domeniul învățării nesupervizate sunt tehnicile de reducere a dimensiunilor, cum ar fi analiza componentei principale (*principal component analysis* – PCA), aproximarea pe cadru uniform (*uniform manifold approximation* – UMAP), proiecția pentru reducerea dimensiunii, precum și încorporarea vecinilor prin distribuție stocastică de tip t (*t-distributed stochastic neighbour embedding* – t-SNE) [213]. Aceste tehnici sunt mai rar exploatate





în studiile de radiomică. Abordările bazate pe învățare avansată în acest caz includ autocodificatoare și rețele de generare de tip adversar (N.T. un tip de rețele neuronale) ce pot fi utilizate pentru reducerea dimensională, înlăturarea zgomotului, standardizare și îmbunătățirea datelor [214-216].

### **1.2. Transferarea abordărilor IA către medicina nucleară**

Deși de natură cantitativă, imaginile din medicina nucleară sunt exploatare, în majoritatea publicațiilor clinice, studiilor clinice și, evident în practica clinică de rutină, într-o manieră foarte restrictivă (altfel spus, sunt analizate de obicei preponderent vizual sau semi-calitativ) [217]. Deși radiologii sau medicii de medicină nucleară se bazează în mare parte pe recunoașterea a câteva caracteristici semantice, ca de exemplu depistarea și descrierea tumorilor, din imaginile medicale se pot extrage mii de caracteristici agnostice, dintre care unele nu sunt vizibile nici pentru experții în domeniu [218]. Această complexitate întâlnită la imaginile medicale, dincolo de capacitatea de înțelegere a creierului uman, poate fi analizată prin abordări de tip ML sau DL, ce vor descoperi informațiile suplimentare conținute în imagini. Domeniul radiomicii a progresat de la selectarea directă a caracteristicilor predefinite ce pot fi utilizate individual sau în combinații, ca date de intrare pentru clasificări ML, la obținerea de caracteristici învățate indirect, fără o definiție *a priori*, printr-o metodologie DL fundamentată pe date [219].

## **2. Riscurile utilizării IA în medicina nucleară**

Pot fi evidențiate unele provocări ce fac dificilă aplicarea cu succes a inteligenței artificiale în studiile funcționale și hibrid din practica clinică. Numitorul comun al majorității aplicațiilor IA este reprezentat de setul de date de înaltă calitate. Având în vedere gama largă de sisteme de imagistică hibridă și caracteristicile acestora, există o șansă ridicată de apariție a problemelor de tip „introduci gunoi – obții gunoi” (*garbage-in & garbage-out – GIGO*). Prin urmare este important ca datele să fie generate prin respectarea unor ghiduri standardizate și ca originea datelor disponibile să fie înțeleasă, mai ales atunci când datele provin din locuri multiple. Următoarele subcapitole fac referire la câteva capcane pe care oamenii de știință din domeniul inteligenței artificiale trebuie să le evite.

### **2.1 Managementul datelor**

Ghidurile de bună practică clinică (*Good Clinical Practice – GCP*) precum și cele de bună practică de laborator (*Good Laboratory Practice – GLP*) definesc felul în care procesele clinice standardizate și cercetarea medicală de înaltă performanță trebuie să se desfășoare, în scopul obținerii datelor de înaltă calitate, de încredere și reutilizabile [28]. Cu toate acestea, monitorizarea felului în care grupurile de cercetare au urmat aceste ghiduri este dificil de realizat. În timp ce unele reviste cu impact crescut solicită raportarea unor aspecte cu privire la conformitatea etapelor de procesare a datelor cu ghidurile menționate, publicarea cercetărilor poate fi realizată după practici diferite. Multe reviste nu impun publicarea datelor, și chiar dacă publicarea datelor ar fi obligatorie, nu există nicio garanție că acestea au fost recenzate prin sistemul „peer review” [220]. Aceste fenomen face problematică reproducerea studiilor de inteligență artificială de diferite grupuri de cercetare, folosind seturi de date proprii. În prezent se lucrează la recomandări pentru ca datele obținute în urma investigațiilor să fie

FAIR (*findable, accessible, interoperable, and reusable* – ușor de găsit, accesibile, interoperabile și reutilizabile) [221].

## **2.2 Proprietățile datelor imagistice**

Proprietățile specifice ale datelor din imagistică complică și mai mult eficacitatea analizării acestora cu ajutorul IA. Din cauza faptului că, de-a lungul timpului, protocoalele clinice și de imagistică se schimbă, chiar și în cadrul aceluiași centru, o cohortă retrospectivă de pacienți ar putea conține înregistrări lipsă, neomogene sau nestructurate ale datelor. Prin urmare, clinicienii care furnizează datele pentru analiză IA se văd deseori nevoiți să șteargă cazurile incomplete din baza de date, ceea ce poate reduce dramatic cantitatea de date exploatabile, până chiar la un nivel insuficient antrenării algoritmilor IA complexe [222]. Mai mult, datele în acest domeniu sunt deseori înregistrate diferit, ca de exemplu atunci când subtipuri ale unei boli sau reacții adverse nu sunt în mod regulat prezentate într-o populație de pacienți dată [223]. Aceste date „dezechilibrate” sunt unul dintre principalele motive pentru care modelele predictive bazate pe IA au performanțe slabe într-un subgrup minoritar al unei boli [224], mai ales atunci când nu se realizează un management eficient al datelor [225]. Natura dezechilibrată a subgrupelor de date este cu atât mai vizibilă în cazul tumorilor, în cazul cărora imagistica hibridă joacă un rol important în fazele de detectare și caracterizare [226]. Datele pot varia de-a lungul timpului și între diferite centre, de exemplu și din cauza diferitelor procese metabolice ale corpului uman prezentate în imaginile PET, îndeosebi atunci când pacienții au urmat tratamente diferite înaintea realizării imaginilor [227].

## **2.3 Accesul la date interne**

Noile soluții de inteligență artificială necesită deseori menținerea unor cantități mari de date retrospective standardizate. Însă, există posibilitatea ca datele interne mai vechi să fi fost achiziționate folosind instalații și protocoale neoptimizate sau să fie arhivate parțial. Drept exemplu, datele brute, în special în cazul PET, nu sunt deloc stocate, ceea ce face imposibilă încercarea de standardizare prin parametri de reconstrucție modificați [228]. Deși încercările recente de digitalizare a spitalelor sunt foarte binevenite, în vederea creșterii calității îngrijirii pacientului, aceste încercări nu pot fi de unele singure soluții pentru aplicațiile IA. Fără procese de standardizare aplicabile și adecvate, performanțele predictive ale IA vor fi în continuare afectate de eterogenitatea datelor digitizate în cantități mari [227].

## **2.4 Date multi-centrice**

Datele multi-centrice sunt de regulă greu de accesat și procesat într-un mod normalizat. În primul rând, există o reticență generală a multor clinicieni și imagiști de a partaja datele. În al doilea rând, regulile spitalicești locale și procedurile de partajare pot părea complicate și consumatoare de timp, ceea ce duce la întârzierea cercetărilor bazate pe colaborări multi-centrice. În ultimul rând, chiar dacă există voință de punere la comun, iar datele au trecut prin procesele locale de anonimizare, datele imagistice pot încă să dezvăluie anumite caracteristici ale indivizilor [229]. Luați împreună, toți acești factori, în special în contextul regulilor generale, de altfel de apreciat, de protecție a datelor personale, par a ridica serioase probleme cu privire la realizarea unui set de

date imagistice multi-centrice publice, ce ar putea impulsiona cercetarea în domeniul inteligenței artificiale [208]. Deși unele baze de date furnizează date imagistice multi-centrice, la un nivel redus însă, cum ar fi TCIA (<https://www.cancerimagingarchive.net/>), lipsa datelor multicentrice este în general considerată unul dintre principalele motive pentru care doar câteva soluții IA au fost integrate în practica clinică de rutină [230].

## 2.5. Evaluare

Soluțiile IA existente utilizate în cercetarea imagistică funcțională și hibrid sunt fie de tip radiomică, fie de tip DL, radiomica fiind în prezent dominantă [227]. Există mai multe explicații pentru acest lucru. În primul rând, modelele de radiomică sunt mai simple, dezvoltate pe baza așa-numitelor caracteristici proiectate sau „lucrate manual” [231], ceea ce face ca aplicarea și interpretarea acestora să fie mai ușoare decât în cazul abordărilor de învățare avansată mai complexe. În al doilea rând, având în vedere faptul că majoritatea grupurilor de cercetare au acces doar la seturi de date de nivel redus, modelele simple radiomice (cu mai puțini parametri necunoscuți de optimizat) pot fi mai eficient antrenate folosind aceste seturi de date limitate. La polul opus, abordările DL par a fi alternative mai puternice față de radiomică, însă deoarece conțin mult mai mulți parametri necunoscuți ce trebuie identificați și optimizați în timpul procesului de antrenare, acestea necesită un quantum mai ridicat de date pentru o antrenare eficientă [232]. Indiferent de modelul de inteligență artificială ales, studiile IA imagistice funcționale și hibride sunt de obicei predispușe la stabilirea unor modele supraestimate, ce operează cu date reduse, obținute de la un singur centru [233].

Există, de asemenea, un element de subiectivitate în selectarea metodelor IA, ce este influențată de către expertiza anterioară, familiaritatea cu unele instrumente IA, sau popularitatea unor metode IA, ceea ce va duce la o utilizare nu tocmai optimă a inteligenței artificiale într-un anumit studiu. Teorema „niciun prânz gratis” afirmă că nu există o abordare în general superioară celorlalte, iar metoda IA ideală este specifică datelor și aplicațiilor considerate [234, 235]. Acest lucru sugerează faptul că, pentru a înțelege proprietățile subiacente ale datelor și a determina aplicabilitatea metodei IA, este necesar să se testeze pe datele disponibile mai multe modele IA. Cu toate acestea, o astfel de abordare este rar întâlnită în literatura de specialitate [227]. Mai mult, metrici de performanță diferite, cum ar fi aria de sub curba caracteristică (area under the receiver operating characteristic curve - AUC), curba caracteristică (receiver operating characteristic curve - ROC), sau punctajul F2, fac de asemenea ca performanțelor modelului ales să fie greu de comparat între diferite grupuri de cercetare, îndeosebi deoarece instrumente IA diferite tind să utilizeze metrici diferite pentru procesele proprii de antrenare [236]. Lipsa unei validări încrucișate în studiile uni-centrice este una dintre problemele majore ale modelelor predictive bazate pe IA [227]. Deși în zilele noastre capacitățile comune de procesare permit o validare încrucișată avansată, ca de exemplu validarea încrucișată a modelelor radiomice bazată pe o metodă Monte Carlo cu treceri multiple [237], această practică este rareori urmată în literatura de specialitate, limitând majoritatea lucrărilor în domeniu la analize avansate de corelații, în loc ca acestea să reprezinte modele predictive aplicabile clinic [238]. Într-un mod similar, deoarece învățarea avansată poate fi extrem de consumatoare de timp, marea

majoritatea a studiilor ce utilizează DL fie efectuează o singură validare de antrenare, fie o validare încrucișată cu foarte puține treceri, ceea ce lasă loc pentru o selecție subiectivă și variații crescute ale performanțelor predictive ale metodei DL. Din cauza provocărilor menționate anterior, marea majoritate a cercetării inteligenței artificiale în imagistica PET și hibridă sunt doar uni-centrice [239], ceea ce poate introduce o supraestimare a modelelor predictive [240].

În ultimul rând, lipsa interpretabilității modelelor predictive este o problemă generală pentru clinicieni. Modele predictive bazate pe IA pot fi considerate ca o „cutie neagră” din care rareori este posibil să se extragă noi cunoștințe sau o mai bună înțelegere a mecanismelor subiacente de bază [241]. Același lucru este adevărat și pentru datele de ieșire ale modelelor predictive, ce sunt în mod tipic bazate pe probabilități și necesită o procesare ulterioară. La polul opus, există o dorință inerentă de a simplifica rezultatele modelelor predictive, complexe de altfel, la nivelul datelor de ieșire de tip „verde-galben-roșu”, ceea ce va pune probleme în dezvoltarea unui proces de luare a deciziilor medicale cu adevărat personalizat.

### **3. Avantajele utilizării IA în medicina nucleară**

În ciuda acestor provocări, inteligența artificială va transforma, fără nicio îndoială, domeniul sănătății. Aceasta are potențialul de a juca un rol crucial în medicina personalizată/de precizie/sistematizată, în cazul căreia punctul central îl reprezintă interpretarea datelor multi-modale și integrarea lor într-un singur model sau sistem suport pentru decizia clinică (*clinical decision support system* – CDSS). Inteligența artificială poate fi de mare ajutor în medicina nucleară, stabilind deja noi standarde. În momentul de față, nu există un algoritm IA universal în medicina nucleară care să înlocuiască toate etapele proceselor de lucru ale imagisticii medicale. Cercetările s-au axat prin urmare pe dezvoltarea de alternative specializate pentru fiecare sarcină. Un proces de lucru tipic pentru imagistica medicală poate fi împărțit în planificare, achiziția imaginilor, interpretare și raportare [242]. IA are potențialul de a asista, ghida și/sau înlocui unele elemente ale acestor etape. În cele ce urmează vom analiza zonele de achiziție, interpretare și raportare, unde inteligența artificială este deja folosită. O listă non-exhaustivă de exemple pentru fiecare zonă este dată în Tabelul 1.

#### **3.1 Achiziția imaginilor**

În loc să se axeze pe înlocuirea medicilor prin predicția directă a evoluției unei boli, utilizarea IA s-a concentrat pe abordări de suport, cum ar fi creșterea calității imaginii [243]. Aceasta este o sarcină de obicei de la o imagine la alta, în care avantajul este acela că datele de antrenare sunt în mod normal ușor accesibile. O imagine de calitate scăzută poate fi generată dintr-o imagine de calitate crescută. O astfel de schemă de antrenare permite generarea de date cuplate co-înregistrate pentru antrenare. Este prin urmare posibil să se construiască și să se antreneze un model care va prezice o imagine de calitate crescută din date de intrare de calitate scăzută, permițând protocoale mai rapide de achiziție a imaginilor, reducerea zgomotului, sau o mai bună dozimetrie, în beneficiul atât al pacienților cât și al personalului.

În Tabelul 1 sunt date exemple de reducere a zgomotului în imagini RMN achiziționate într-un interval scurt de timp, precum și protocoale CT și PET de doză scăzută. Pentru

ca aceste metode să fie implementate în contextul rutinei spitalicești, trebuie acordată o atenție sporită acurateței clinice, mai degrabă decât axarea pe metrici cantitative de calitate a imaginii. Dacă aceste metode vor fi validate, vom intra într-o nouă era a imagisticii PET de doză scăzută [244]. Un domeniu în care PET de doză scăzută pare a fi gata pentru implementare este evaluarea demenței. Chen și colaboratorii au arătat că citirea unei imagini cu zgomot redus, cu doar 1% din radiotrasorul inițial, a prezentat o acuratețe înaltă pentru definirea statusului amiloidului (89%), rezultate similare cu cele ale reproductibilității imaginilor obținute cu doză întregă (91%).

Au fost propuse de asemenea exemple în care imaginile PET să fie sintetizate din imagini RMN, îndeplânând complet orice doză PET administrată. Guo și colaboratorii, utilizând imagini RMN structurale și funcționale ca date de intrare, au fost capabili să prezică hărți ale fluxului sanguin cerebral (obținute prin metoda PET cu apă marcată cu  $^{15}\text{O}$ ) cu o acuratețe mai mare decât orice secvență IRM unică de măsurare a fluxului sanguin cerebral. Wei și colaboratorii au putut prezice conținutul de mielină, ca în cazul celui măsurat cu  $^{11}\text{C}$ -PIB, folosind doar IRM multi-modală [246].

Una dintre marile provocări ale imagisticii PET hibridă a fost realizarea unei corecții de atenuare precisă fără a utiliza CT-ul. Unele studii au demonstrat capacitatea rețelelor bazate pe învățare avansată de a genera imagini CT artificiale doar pe baza datelor de intrare obținute de la IRM (Tabelul 1), sau chiar de a obține imagini PET conținând corecții pentru atenuare și împrăștiere direct din imagini PET ne-corectate pentru atenuare, depășind total nevoia de a realiza corecție pentru atenuare [247].

### 3.2 Interpretare și raportare

O bună parte din cercetarea pe baza IA în medicina nucleară are ca scop înlocuirea sarcinilor manuale, cum ar fi segmentarea. Segmentările automate ar putea elibera timpul medicului pentru a îndeplini alte sarcini mai valoroase [248], sau ar putea permite colectarea unui quantum crescut de date. Există unele provocări pentru segmentarea automată, cum ar fi tumorile cerebrale [249], nodulii pulmonari [250], sau leziunile apărute în urma accidentului vascular cerebral ischemic [251, 252]. În ciuda unor rezultate impresionate obținute în unele cohorte de pacienți studiate, puține dintre metodele raportate au făcut tranziția către practica clinică, probabil din cauza aspectului extrem de divers al acestor afecțiuni, ce necesită cantități mari de date de antrenare etichetate, provenite de la diverse centre [242].

O altă zonă amplă de cercetare este detecția timpurie a bolii Alzheimer și a deprecierii cognitive ușoare folosind învățarea avansată [253-255]. Ding și colaboratorii au arătat cum DL a întrecut în performanțe oamenii în diagnosticarea timpurie a bolii Alzheimer cu o specificitate de 82% și o sensibilitate de 100% (AUC: 0,98) [256]. Într-un mod similar, Kim și colaboratorii au folosit 54 de scanări normale și 54 de scanări anormale de tip SPECT cu  $^{123}\text{I}$ -ioflupan pentru a antrena o rețea ce prezice diagnosticul bolii Parkinson [257], atingând o sensibilitate de 96% și o specificitate de 67% (AUC: 0,87).

În oncologie, sunt necesare metode de precizie a supraviețuirii și a ratei de răspuns la tratament. Acest obiectiv nu poate fi de obicei atins doar prin imagistică, de aceea unele studii au încorporat caracteristici non-imagistice. Papp și colaboratorii au

combinat caracteristici PET, histopatologice și în relație cu pacientul într-un model ML pentru a prezice supraviețuirea la 36 de luni a unui număr de 70 de pacienți cu gliom fără răspuns la tratament (AUC: 0,9) [258]. Xiong și colaboratorii au demonstrat

fezabilitatea predicției controlului local al bolii prin chimioterapie la pacienții cu cancer esofagian prin utilizarea caracteristicilor radiomice obținute din scanările <sup>18</sup>F-FDG PET/CT [259], iar Milgron și colaboratorii au identificat cinci caracteristici extrase din situsurile mediastinale care au capacitate crescută de predicție pentru boala refractară primară în cazul a 251 pacienți cu limfom Hodgkin în stadiul I sau II [260].

Dezavantajul major al rețelelor ce prezic evoluția bolii este cantitatea redusă de date de antrenare disponibile. În timp ce translarea de la imagine la imagină, ca și în cazul RMN la CT, are în esență o singură valoare de ieșire pentru fiecare valoare introdusă, predicția bolii are doar o singură etichetă pentru întregul set de date introduse. Acest lucru duce la creșterea semnificativă a cuantumului datelor de antrenare necesare, în funcție de complexitatea bolii, de multe ori la un nivel de neatins de către un singur departament. O metodă de a depăși lipsa datelor este aceea de a genera baze de date la comun, provenite din mai multe spitale. Pentru o implementare de succes a acestui lucru este nevoie însă de standardizare, în special în cazul IRM, unde sunt utilizate secvențe într-un număr vast, sau chiar există variații între instalații pentru aceeași secvență. Lucrările lui Gao și colaboratorii au arătat că acest lucru poate fi depășit, prin utilizarea învățării avansate cu scopul de a transforma imaginile RMN de intrare într-o imagine RMN standard [214]. În mod similar, caracteristicile din radiomică pot ele însele fi armonizate pentru realizarea unei validări încrucișate, în contextul unor studii multicentrice [261].

Tabelul 1. **Exemple de aplicații ale învățării avansate.** NAC: fără corecție de atenuare, AC: cu corecție de atenuare

<b>Domeniul</b>	<b>Publicații date ca exemplu</b>
Achiziție RMN	[69]
CT (doză scăzută)	[70]
PET (doză scăzută)	[71-74]
RMN la PET	[53, 54]
RMN la CT	[75-81]
NAC-PET la CT	[82-84]
NAC-PET la AC-PET	[55]
Segmentare	[57-60]
Identificarea bolii	[61-65]
Predicția supraviețuirii	[66-68]
Standardizare IRM	[21]

#### **4. Bune practici**

##### **4.1 Instrumente software standardizate**

Instrumentele standardizate au un rol important în facilitarea aplicabilității universale a modelelor de predicție, prin promovarea reproductibilității. Deși în medicina nucleară





sunt uneori folosite instrumente personalizate pentru analiza datelor, există o gamă variată de software gratis și open-source ce pot îmbunătăți standardizarea fluxului de lucru. Printre cele mai cunoscute instrumente IA se numără TensorFlow [262], Keras [263] și PyTorch, pentru dezvoltarea de modele de predicție bazate învățare avansată [264]. Pentru analiza pe baza radiomicii, instrumentele standardizate sunt cele ca PyRadiomics [265], LIFEx [266], MITK [267] și MPRAD [268]. În plus, se pot găsi unelte și librării variate pentru scopuri generale de învățare automată, cum ar fi Scikit-learn [269] pentru python sau rpart [270] și caret [271] pentru radiomică. Este deseori nevoie de coduri personalizate pentru a utiliza și extinde instrumentele standardizate deja existente. Pentru a folosi la capacitate maximă implementările prezentate, acestea ar trebui documentate amănunțit și distribuite în cadrul comunității științifice.

#### **4.2 Protocele de imagistică standardizate**

Un alt obiectiv la fel de important al standardizării sunt protocelele imagistice (multi-centre), deoarece repetabilitatea caracteristicilor ML poate fi garantată doar dacă în achiziția de imagini se urmăresc protocele unificate și „prietenose” cu inteligența artificială. Ca exemplu, setările optime pentru un protocol PET, ce minimizează variațiile multi-centre ale caracteristicilor radiomice sunt prezentate în [272]. Mai mult, pentru a soluționa variațiile multi-centre radiomice, s-a propus și armonizarea domeniilor prin caracteristici de tip ComBat [273]. Dincolo de adoptarea ghidurilor *EANM Research* (EARL) existente, ghidurile EARL viitoare ar trebui să se axeze de asemenea și pe cerințele pentru cercetarea asistată de inteligența artificială.

#### **4.3 Managementul datelor**

În completare, se remarcă existența unor instrumente pentru știința datelor ce pot fi utilizate pentru a crește calitatea managementului datelor în cazul analizelor bazate pe învățare automată. De exemplu, unele instrumente permit identificarea mai ușoară a tiparelor din datele furnizate, creând un cadru mai bun pentru algoritmi ML. Printre aceste instrumente se numără selecția caracteristicilor [274], standardizarea imaginilor [214], echilibrarea claselor [275, 276] și detecția datelor aberante [277].

#### **4.4 Manipularea datelor limitate**

Unele instrumente se concentrează pe manipularea unor cantități mici de date și îmbunătățirea caracterului general al modelelor de predicție create. De exemplu, instrumentul de îmbunătățire a datelor (data augmentation) [225] constă în generarea de date sintetice suplimentare cu aceleași tipare ca imaginile native. Tehnicile simple de îmbunătățire a datelor presupun proceduri ca întoarcere, rotație sau translație a imaginilor introduse. Tehnicile mai sofisticate încorporează metode precum rețele de generare de tip adversar (GAN) pentru a crea imagini sintetice complet noi, ținând cont de tiparele cheie [215, 278, 279]. Trebuie menționat că este necesar ca îmbunătățirea datelor să fie restricționată la imagini ce sunt folosite pentru a antrena un model de predicție, și nu pentru validarea sau testarea acestuia. O altă tehnică aplicată deseori cu succes, adecvată cantităților mici de date, este transferul de învățare [280, 281]. Acesta este un concept general de învățare automată care este în special folositor atunci când se dorește adaptarea unui model DL ce a fost antrenat anterior pe o cantitate mare de date. Principiul constă în reutilizarea primelor straturi din rețeaua antrenată pe

cantitatea mare de date, devreme ce caracteristicile extrase de către aceste prime straturi evidențiază tipare ce pot fi generalizate, cum ar fi puncte și margini, chiar și de-a lungul mai multor domenii (incluzând aici și transfer de la imagini non-medicale la imagini medicale). Shin și colaboratorii au demonstrat beneficiul transferului de învățare de la imagini non-medicale pentru aplicații în detecția asistată de calculator (computer-aided detection – CAD), obținând într-un mod consistent performanțe mai bune decât în cazul antrenării rețelelor de la zero [104]. În funcție de asemănările cu modelul precedent, pot fi transferate un număr diferit de straturi.

#### 4.5 Partajarea datelor

Chiar și atunci când se folosesc tehnicile mai sus menționate, cantitatea de date disponibile pentru a dezvolta un model de predicție poate să nu fie suficientă. Algoritmii DL sunt deseori aplicați pe zeci de mii sau, uneori, chiar milioane de imagini. Aceste cifre sunt greu de obținut în domeniul imagisticii medicale. Pentru a contracara lipsa de date în medicina nucleară, datele ar trebui să fie disponibile și altor cercetători. Cea mai cunoscută platformă care oferă suport pentru o astfel de partajare a datelor este arhiva de imagistică a cancerului (*The Cancer Imaging Archive- TCIA*) [282].

Alegerea unui algoritm ML adecvat este prin urmare un punct critic în proiectarea unui instrument de analiză. Unul dintre criteriile cele mai importante în selectarea unui algoritm este dimensiunea setului de date disponibil. Deși algoritmii DL tind să fie foarte scalabili și pot oferi performanțe excelente în cazul seturilor de date mari, aceștia nu mai sunt eficienți atunci când se dorește generalizarea doar a câtorva imagini [238]. Abordările ML tradiționale, cum ar fi cele din radiomică, sunt mai puțini scalabile, însă au performanțe comparativ mai bune în cazul seturilor de date de mici dimensiuni. În funcție de alegerea strategiei ML pentru analiză, trebuie luate în considerare aspecte specifice algoritmilor. Un exemplu de algoritm bazat pe DL include posibilitatea ca modele de transfer al învățării să fie disponibile și dacă acestea sunt adecvate pentru aplicația dată. Algoritmii de antrenare iterativă ar trebui luați în considerare atunci când datele medicale nu pot fi partajate între centre, devreme ce fiecare centru poate antrena iterativ și actualiza modelul cu datele locale. În cazul algoritmilor ce utilizează caracteristici selectate sau create manual, ar trebui urmate ghiduri de standardizare, precum inițiativa de standardizare a biomarkerilor imagistici [284]. Mai mult, pot fi utilizate tehnici precum ComBat sau punctajele de calitate radiomică pentru a crește viabilitatea unor astfel de caracteristici definite manual [285]. De asemenea, tipurile diferite de algoritmi oferă tehnici distincte pentru creșterea interpretabilității și, prin urmare, unii algoritmi pot fi mai adecvați pentru a răspunde anumitor probleme specifice [286, 287].

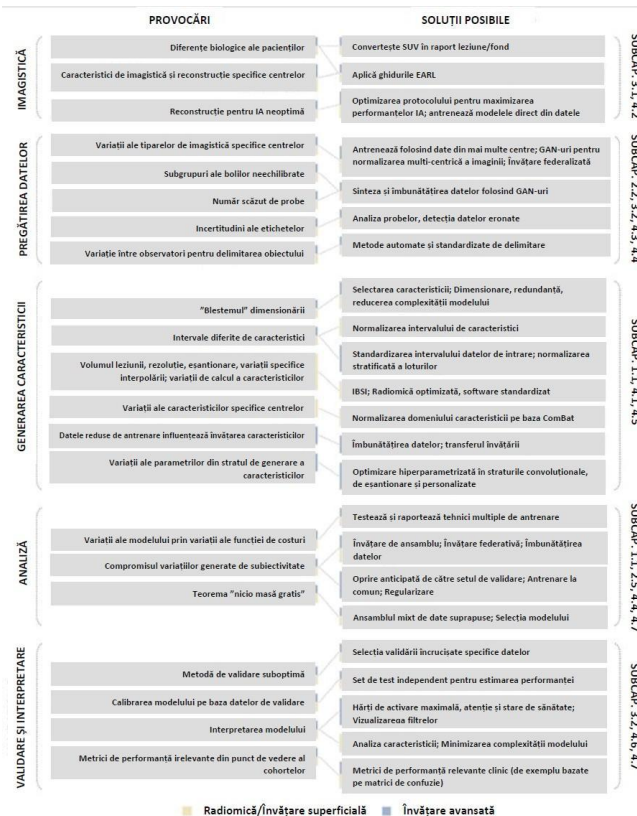
#### 4.6 Inteligență artificială explicabilă

Per total, domeniul inteligenței artificiale presupune în momentul de față trecerea de la utilizarea modelului de tip cutie neagră la instrumente de analiză interpretabilă. Printre tehnicile actuale de descoperire a caracteristicilor din modelele de predicție se numără hărțile de activare, vizualizarea filtrelor, hărțile de activare maximă și evaluarea caracteristicilor [287]. Cu toate acestea, trebuie avută grijă atunci când se interpretează separat rezultatele acestor tehnici [286, 287].

#### 4.7 Schema de evaluare a performanței

Alegerea metricilor de performanță este esențială pentru comunicarea și compararea rezultatelor studiilor bazate pe învățare automată. Deseori, cea mai eficientă alegere este aceea de a raporta mai multe metrici, cum ar fi AUC, acuratețe (echilibrată), sensibilitate, specificitate, valoare de predicție pozitivă și valoare de predicție negativă, cu scopul de a prezenta capacitățile modelelor din cât mai multe unghiuri posibile.

În plus, ar trebui raportat modul în care aceste metrici au fost obținute, ca și în cazul schemei de validare încrucișată. Într-un caz ideal, cu un set de date adecvat ca mărime, schema de evaluare ideală necesită separarea setului de date disponibil în trei grupuri: un set de antrenare, un set de validare și un set de testare independentă. Setul de antrenare este utilizat pentru dezvoltarea modelului. Folosind acest set de antrenare, pot fi dezvoltate modele diferite cu hiperparametri diferiți, acestea putând fi validate prin obținerea performanței de predicție în cazul setului de date de validare. Totuși, deoarece informația din setul de validare este încorporată în model, un alt set de testare independentă trebuie angrenat. În consecință, performanța modelului cu cele mai bune rezultate de validare este evaluată apoi cu setul de testare independentă. Modelul rezultat nu mai trebuie reglat în continuare, pe baza performanței setului de test dat, deoarece acest lucru ar duce la o supra-mulare pe setul de test, ceea ce ar genera o supraestimare a performanței modelului. Dacă se dorește îmbunătățirea suplimentară a modelului, este necesar ca încă un set de date să fie adăugat pentru evaluare.



■ Radiomică/învățare superficială ■ Învățare avansată

**Figura 1: provocări tipice întâlnite în radiomică și învățare automată (stânga) și soluții posibile (dreapta) asociate aplicațiilor bazate pe inteligență artificială din medicina nucleară (sus-jos) trecând prin etapele de procesare: imagistică, pregătirea datelor, generarea caracteristicilor, analiză și validare, precum și interpretare.** Numărul subcapitolului în care este descrisă fiecare etapă este trecut în partea dreaptă.

## 5. Aspecte sociale și etice

Metodele IA caută să rezolve problemele individuale dintr-o sarcină specifică. Deși pot excela în interpretarea imaginilor și a informațiilor contextuale, până acum nu au putut face aceleași asocieri pe care creierul uman le face și nu au putut înlocui clinicienii în toate sarcinile pe care le îndeplinesc [217]. Visvikis și colaboratorii precizează de asemenea că inteligența artificială încă nu a ajuns în toate situațiile la nivelul de performanță al unui expert uman și, prin urmare, un medic de medicină nucleară complet artificial este încă de domeniul științifico-fantasticului. Cu toate acestea, este probabil ca rolul medicilor și al medicilor de medicină nucleară să evolueze pe măsură ce aceste noi tehnici sunt integrate în practică [288].

### 5.1 Creșterea calității diagnosticelor și terapiilor prin CDSS

Modelele IA sunt în prezent dezvoltate astfel încât să semene din ce în ce mai puțin cu niște cutii negre cărora le lipsește interpretabilitatea și transparența, acesta fiind principalul motiv al atitudinii sceptice a pacienților și clinicienilor față de această tehnologie. Este într-adevăr de înțeles neîncrederea în interfețe nefamiliare și reticența de a conferi unei mașini sau unui algoritm matematic responsabilitatea unei decizii critice

cu privire la viață [241, 289]. Acesta este de asemenea motivul pentru care cercetările actuale se axează pe sisteme de suport în detrimentul sistemelor ce iau decizii în mod autonom, cum ar fi automobilele ce se conduc singure. Cu excepția cazului în care se vor face un număr mare de comparații între medici și mașinile de predicție, în medicină vorbim deci despre om *plus* mașină și nu despre om *împotriva* mașinii [290].

Din acest

motiv, un sistem de suport în luarea deciziilor clinice (*Clinical Decision Support System*- CDSS) ar trebui privit ca un instrument extins, la fel ca un stetoscop pentru diagnosticarea pacienților, pe care clinicianul îl poate folosi pentru a lua o decizie terapeutică.

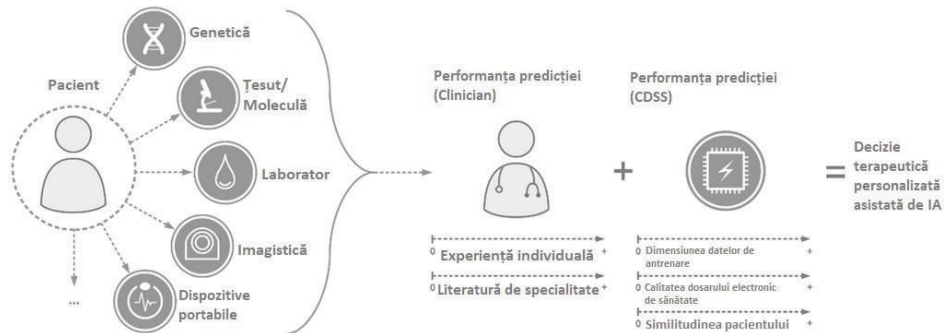
Ribeiro și colaboratorii au demonstrat că explicarea modelelor este foarte utilă în sarcini de încredere din domeniile textuale și imagistice, atât pentru utilizatorii experți cât și pentru cei lipsiți de expertiză (de exemplu, alegerea modelelor, evaluarea încrederii, îmbunătățirea sau respingerea modelelor ce prezintă credibilitate scăzută și obținerea de perspective semnificative în cazul predicțiilor) [291]. Totuși, interpretarea unui model doar la nivelul tehnic nu este același lucru cu interpretarea deciziei sale pe baza biologiei subiacente și a consecințelor terapeutice. Este fără îndoială că există un început bun pentru ca pacienții și clinicienii să înceapă să găsească explicații și să capete încredere în predicțiile bazate pe IA, de altfel aproape inevitabile în viitor [292]. Un aspect important care poate fi luat în considerare în vederea evoluției inteligenței artificiale este combinarea abordărilor IA cu modele mecaniciste de cercetare tradiționale (de exemplu, modele *in vivo* pe șoareci cu experimente *in vitro* pe celule), cu scopul suplimentar de a identifica originea bolii, nu numai de a prezice evoluția sa, întrucât pentru decizii sigure este necesar a se investiga corespunzător și cauzele [293].

### 5.2 Schimbarea relației medic – pacient prin decizii asistate de inteligență artificială

Scopul principal este acela ca inteligența artificială integrantă să permită clinicienilor să dedice mai mult timp discuției cu pacientul, lăsând calculele statistice și predicțiile consumatoare de timp în seama CDSS [294]. Un timp mai lung dedicat pacientului va



conduce, prin urmare, la o îngrijire superioară, ceea ce va crește încrederea pacienților, lucru esențial în relația dintre practicieni și pacienți [295]. Totuși, medicii trebuie de asemenea să aibă grijă ca CDSS-ul asistat de IA să nu obstrucționeze relația pacient – medic, fiind nevoie să conștientizeze faptul că responsabilitatea legală și morală pentru deciziile luate le aparține în continuare. Prin urmare, cei care vor implementa aceste sisteme trebuie să se asigure că medicii sunt instruiți corespunzător cu privire la beneficiile și capcanele CDSS-urilor asistate de IA și că aceștia le vor pune în practică mai degrabă în scopul de a-și îmbunătăți, și nu înlocui, capacitățile clinice de luare a deciziilor și simțul responsabilității față de pacienți [295].



**Figura 2: un proces de luare a deciziilor asistat de IA, bazat pe performanțele obișnuite de predicție ale unui clinician și pe un sistem de suport al deciziei clinice (CDSS), având ca scop evaluarea și integrarea unor date eterogene despre pacienți. Parametrii cheie variază de la o (randament scăzut al informațiilor) la + (randament crescut al informațiilor), reprezentând performanțele variabile ale clinicianului și ale CDSS.**

Pentru ca sisteme IA ce sprijină clinicienii în procesele de luare a deciziilor să fie acceptate și să aibă succes, este nevoie de transparență totală a informației oferite pacienților, cu privire la caracteristicile, limitările și sugestiile acestor sisteme. Acest lucru ar fi practic o extensie a formulărilor clasice din prezent, anume consimțământul informat, ce reflectă oferirea tuturor informațiilor relevante cu privire la procesul de decizie (de exemplu, informația disponibilă pentru acceptarea sau respingerea unui diagnostic sau consimțământul dat unui plan de terapie propus).

Cu toate acestea, aceste beneficii vor necesita un flux rapid și liber de informație de la dosarele medicale electronice (electronic health records – EHR) ale pacienților către platforma CDSS, care trebuie să conducă la date de ieșire raportabile, ce pot fi validate și diseminate de asemenea către alte persoane dinafara relației pacient – medic. Acest lucru va impune unele compromisuri cu privire la controlul și supervizarea exercitate de pacienți asupra informației conținute în respectivele dosare medicale [295]. Pentru a ocoli această problemă, cercetătorii și administratorii ar putea folosi în analize date agregate și anonimizate. Totuși, trebuie remarcat faptul că niciun fel de date nu pot fi complet anonimizate, în special în era imagisticii de înaltă calitate și a secvențierii moleculare avansate [297].

### **5.3 Este necesară creșterea securității datelor pacientului**

Pentru ca transformarea digitală a medicinei să construiască punți solide între echipele de asistență medicală și pacienți, este nevoie să se acorde o importanță crescută asupra securității și transparenței datelor [294]. Dacă pacienții nu au încredere că datele lor sunt ținute în condiții sigure, transparente și accesibile lor, colectarea de date ale pacienților ar putea crește nivelul de suspiciune asupra sistemelor de sănătate, în loc să crească încrederea în acestea. Simpla furnizare de progres tehnologic, fără o supraveghere socială care să se asigure că aceste instrumente puternice sunt folosite pentru a ridica nivelul de calitate a vieții, prezintă un risc considerabil.

Digitalizarea și creșterea accesului la datele conținute în dosarele medicale, date folosite extensiv de către metodele IA, nu sunt lucruri ușor de îndeplinit [206]. Harrer și colaboratorii văd aceste două obiective ca fiind niște provocări, din motive opuse. Lipsa unui cadru de reglementare cu privire la colectarea datelor a dus la variații semnificative ale formatului dosarelor medicale, acestea fiind deseori incompatibile între ele sau chiar să nu existe în format digital, și a făcut ca aceste dosare medicale să existe într-un ecosistem descentralizat fără posibilități de schimb al datelor sau căi de acces. Un mediu legislativ excesiv impune limitări stricte asupra accesului terților la datele pacienților, făcând chiar dificil accesul la propriile date pentru însăși pacienții. Această problemă ar putea fi numită „dilema interoperabilității EHR”, fiind recunoscută ca un obstacol major în susținerea sistemelor de sănătate pentru a fi mai eficiente, acesta fiind motivul pentru care guvernele și instituțiile medicale fac investiții majore pentru a depăși acest obstacol [298]. În plus, legislația UE cu privire la protecția datelor generale, ca exemplu de cadru legislativ, continuă să evolueze ca o instituție de administrare și protecție a datelor medicale sensibile, această sarcină devenind rapid din ce în ce mai complexă, în contextul unei rețele în plină dezvoltare ce înglobează dispozitivele, proprietarii datelor și furnizorii de servicii [299].

Din cauza faptului că nu există un sistem de management și securitate spitalicească centralizat, toate datele medicale sunt încă dependente de protocoalele de securitate individuale pentru datele clinice [300]. Aceste capacități de securitate cibernetică includ o gamă largă de programe, comportamente și tehnologii pe care le aplică un spital pentru a crește rezistența la atacuri cibernetice, însă acestea nu sunt încă standardizate și nu toate dintre aceste capacități sunt auto-sustenabile ci se pot degrada în timp [300]. Dacă însă sunt adoptate, implementate și menținute corespunzător, aceste măsuri vor avea un impact pozitiv asupra securității datelor spitalicești, în cadrul cărora un CDSS poate fi ușor încorporat și protejat.

### **5.4 Oameni plus sau versus mașini?**

Inteligența artificială nu va fi o soluție universală, iar dacă sunt folosite într-un mod necorespunzător, aceste sisteme pot copia sau crește numărul practicilor deficitare, în loc să îmbunătățească deciziile clinice [301]. Fiecare aplicație de IA ce prezintă potențial clinic trebuie să fie studiată și cercetată în amănunt, pentru a-și putea demonstra utilitatea în domenii clinice, acolo unde datele neliniare și de mari dimensiuni trebuie cartografiate într-o clasificare simplă și pentru cazul în care seturile de date sunt potențial stabile de-a lungul unor perioade lungi de timp [296].

Una dintre cele mai serioase preocupări este aceea că inteligența artificială ar putea ajunge mai inteligentă decât oamenii, atingând o stare numită „superinteligentă” [302]. Acest lucru ar putea duce bineînțeles la un avans tehnologic accelerat prin depășirea controlului uman, având scopuri nepotrivite normelor societății, motiv pentru care există un domeniu în plină dezvoltare de prevenire care se ocupă cu limitarea (N.T. efectelor) inteligenței artificiale [303]. O altă problemă etică de interes este aceea a stabilirii persoanelor care vor defini regulile și vor alege datele care vor ghida deciziile IA, întrucât algoritmi DL sunt capabili să lucreze cu informații vaste, astfel încât raționamentul final din spatele deciziilor lor ar putea într-un final să nu fie pe deplin înțeles, la fel ca și în cazul intuiției umane [304, 305].

Domeniul sănătății implică decizii rapide luate atât de către mașini cât și de către oameni, iar utilizarea lor poate genera erori, astfel încât este nevoie de sisteme iterative care să detecteze, prevină și corecteze aceste decizii. Interacțiunea dintre oameni și algoritmi inteligenți pot fi prin urmare o mare oportunitate pentru un astfel de sistem. Fiecare dintre noi ar trebui să fie dispus să-și revizuiască propriile practici, să îmbunătățească standardizarea și să adere la ghiduri, atunci când este posibil [303]. Familiarizarea profesioniștilor din sănătate și a pacienților cu tehnologiile IA prezente și viitoare va deveni inevitabilă, pentru a avea certitudinea că CDSS-urile și „sistemul de semaforizare” medical sunt folosite adecvat, iar deciziile sunt luate pe cât de transparent este posibil.



## 21. Controlul calității

Testele de controlul calității sunt o parte importantă a rutinei zilnice în medicina nucleară. Acestea ar trebui efectuate la intervalele de timp stabilite pentru a menține funcționalitatea optimă a gamma-camerei. O listă cu testele de verificare pentru gamma-cameră și CT sunt prezentate în cele ce urmează. Ghidurile și procedurile de control al calității ar trebui să fie disponibile pentru toți tehnologii care efectuează aceste teste.

*Teste de stabilitate:* aceste teste sunt efectuate pentru a determina eventualele variații de la valorile de referință caracteristice echipamentului, componentelor sau valorilor inițiale. Aceste teste sunt efectuate de operatorul direct al echipamentului.

*Teste de acceptanță:* certifică faptul că parametrii de lucru ai echipamentului respectă specificațiile tehnice, legale și cele declarate de producător. Acestea sunt efectuate de echipa tehnică de instalare.

*Nivele de intervenție:* valorile stabilite pentru testele de stabilitate. Dacă aceste valori sunt depășite, trebuie luate măsuri în concordanță cu protocolul de management al calității.

*Limitele de toleranță:* dacă acestea sunt depășite, utilizarea echipamentului este limitată sau chiar interzisă. Nerespectarea limitelor de toleranță, cauzele acestei nerespectări, precum și consecințele trebuie documentate și explicate de către responsabilul cu radioprotecția.

*Evidența:* documentația de control al calității precum și rezultatele testelor trebuie înregistrate și trebuie păstrată o evidență, precum și datele de identificare ale persoanelor implicate.

Test	zilnic	săptămânal/ lunar	lunar	trimestrial
Inspecția echipamentului	x			
Senzorii de proximitate ai detectorului și butoanele de urgență	x			
Setarea ferestrei energetice pentru $^{99m}\text{Tc}$	x			
Setarea ferestrei energetice pentru alți radioizotopi utilizați	x			
Radiația de fond	x			
Uniformitate extrinsecă ( $^{99m}\text{Tc}$ , $^{153}\text{Gd}$ , sau $^{57}\text{Co}$ )	x			
Uniformitate intrinsecă		x		
Centru de rotație		x		
Rezoluție spațială și liniaritate			x	
Alinierea SPECT/CT			x	
Fantom Jaszczak				x

**Gamma Camera:** Tomografia cu Emisie de Pozitroni (SPECT și SPECT/CT)

### Teste zilnice

Inspectia gamma-camerei SPECT are menirea de a identifica unele probleme de natură mecanică sau electrică. Verificarea senzorilor de proximitate a detectorilor trebuie

efectuată zilnic și după fiecare schimbare de colimator. În plus, trebuie verificate butoanele de oprire de urgență care atenționează luminos și opresc la activare toate sistemele de mișcare ale echipamentului.

După cum se observă în Figura 1, fereastra energetică pentru radionuclidul utilizat trebuie verificată pentru a ne asigura că peak-ul energetic setat coincide cu energia radionuclidului prezent în obiectul scanat. Nefectuarea acestui test poate duce la degradarea calității imaginii și a rezoluției spațiale.

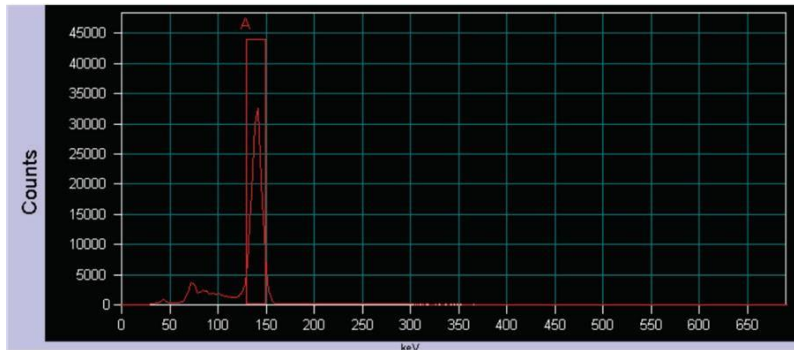


Figura 1. Fereastra energetică setată pentru  $^{99m}\text{Tc}$

Verificarea fondului radioactiv cu sau fără colimatoare pentru una sau mai multe ferestre energetice trebuie efectuată zilnic pentru a detecta posibile contaminări ale camerei de scintilație sau ale suprafețelor din jur, eventuale surse necranate din vecinătate sau perturbări ale circuitelor electronice ce pot duce la creșterea excesivă a zgomotului electronic.

Uniformitatea extrinsecă a echipamentului trebuie verificată zilnic prin expunerea detectorilor la un flux uniform de radiații electromagnetice de la o sursă de  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{153}\text{Gd}$ . Această uniformitate poate fi apreciată calitativ, prin inspecție vizuală sau cantitativ prin calcularea uniformității integrale sau diferențiale pentru centrul detectorului (central field of view - CFOV) sau pentru suprafața utilă a detectorului (useful field of view – UFOV). Figura 2 ne arată un exemplu de test de uniformitate extrinsecă utilizând o sursă de calibrare plană de  $^{57}\text{Co}$ .



Figura 2. Verificare uniformității extrinseci utilizând  $^{57}\text{Co}$

## Teste săptămânale/lunare

### Uniformitatea intrinsecă

Uniformitatea intrinsecă presupune efectuarea testelor de control al calității fără alte variabile, cum ar fi colimatoarele, pentru a verifica răspunsul echipamentului la un flux spațial uniform de radiații gamma. Figura 3 arată un exemplu de valori ale unui test de uniformitate intrinsecă.



Figura 3. Exemplu de rezultat de test de uniformitate intrinsecă.

### Centrul de rotație

Centrul de rotație este punctul în care se întâlnesc axul de rotație al gamma camerei cu planul ce trece perpendicular pe detector prin centrul acestuia. Alinierea transaxială a proiecțiilor achiziționate cu centrul mecanic de rotație a gamma camerei este esențială pentru obținerea cu acuratețe a imaginilor tomografice reconstruite din proiecțiile înregistrate. Pentru sistemele SPECT-CT multi-detector este extrem de important ca fiecare centru electronic al fiecărei proiecții să fie perfect aliniat cu centrul de rotație mecanică. Așa cum este prezentat în Figura 4, într-un fantom sunt poziționate surse de calibrare punctiforme, iar gamma camera se rotește în jurul acestora, obținându-se un rezultat, așa cum este prezentat în Figura 5. (acest exemplu ilustrează o procedură specifică așa cum cere producătorul, deși pot exista și alte metode de calibrare).



Figura 4. Fantom pentru efectuarea testului centrului de rotație

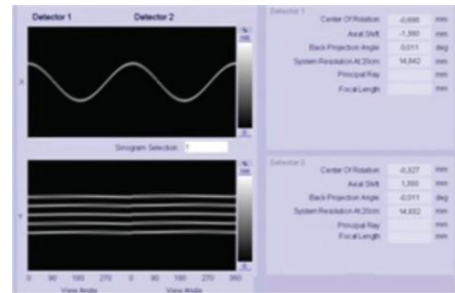


Figura 5. Rezultatele testului centrului de rotație

### Rezoluția spațială și linearitatea

Rezoluția spațială este capacitatea camerei de scintilație de a distinge cu precizie surse radioactive diferite. Scopul verificărilor de rezoluție spațială și linearitate este de a detecta deteriorarea în timp a rezoluției spațiale și de a testa capacitatea sistemului de a produce imagini perfect liniare a unor obiecte liniare, în comparație cu valorile de acceptanță și referință, așa cum este exemplificat în Figura 6. Achiziția de imagine a unui fantom pentru rezoluție spațială și linearitate, așa numit "bar phantom" poate fi sau nu cerută de producător, dar rămâne la latitudinea utilizatorului dacă aceste teste vor fi efectuate. Un exemplu al unui astfel de fantom pentru rezoluție spațială și linearitate este prezentat în Figura 7.

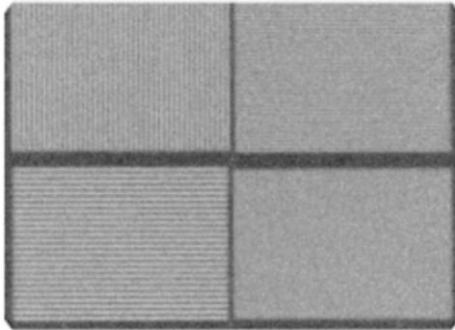


Figura 6. Rezoluția spațială și linearitatea



Figura 7. Fantom de rezoluție spațială și linearitate

### Alinierea SPECT/CT

Efectuarea examinărilor SPECT/CT prezintă o serie de provocări, cum ar fi degradarea alinierii imaginii SPECT cu imaginea CT. Controlul calității în SPECT/CT implică de obicei utilizarea unor surse (i.e. surse punctiforme, un fantom cu sfere sau linii oblice) care conțin material de contrast utilizat în CT și o sursă punctiformă de  $^{99m}\text{Tc}$ , așa cum este prezentat în Figura 8. Se efectuează o achiziție SPECT/CT, urmată de reconstrucția de rutină, așa cum este prezentat în Figura 9. Devierea permisă între SPECT și CT trebuie să nu depășească 5 mm pentru a respecta specificațiile producătorului.

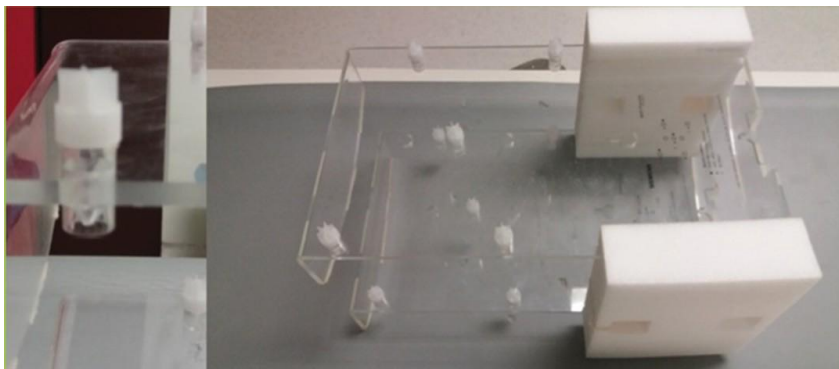


Figura 8. Fantom pentru alinierea SPECT/CT

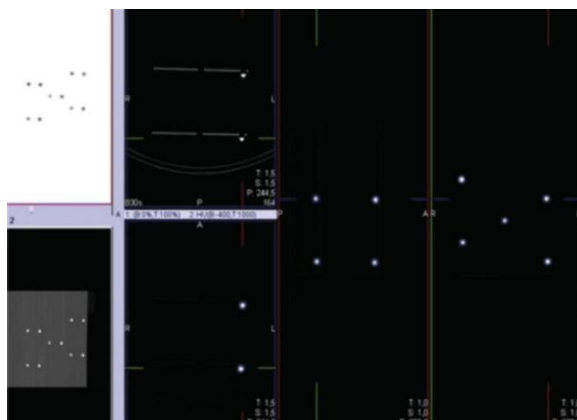


Figura 9. Imaginea unui test de aliniere SPECT/CT

### Calitatea imaginii SPECT

Un fantom destinat testării performanțelor SPECT este proiectat astfel încât să ofere o evaluare calitativă a imaginilor tomografice și să poată fi utilizat în proceduri de control al calității pentru a demonstra performanțele unui sistem SPECT. Cel mai utilizat fantom SPECT, fantomul Jaszczak, este un recipient cilindric care simulează abdomenul pacientului. În interiorul acestui cilindru sunt plasate sfere solide și fire de diferite diametre. Compartimentul uniform al fantomului de obicei este utilizat pentru a detecta artefactele în inel (care sunt produse de neuniformitățile din detector), în timp ce sferile și firele sunt utilizate pentru evaluarea contrastului și estimarea rezoluției. Pentru utilizarea la testele gamma camerei, de obicei un astfel de fantom este umplut cu aproximativ 300 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  (în concordanță cu colimatorul folosit) pentru a crea o radioactivitate uniformă în compartimentul de fond (background). Fantomul este apoi scanat timp de aproximativ 15-30 minute pentru a obține o achiziție SPECT cu număr mare de impulsuri. Sferile pot fi de asemenea umplute cu o cantitate fixă de radioactivitate, efectuându-se în aceasta situație un test “cald”. Prin ambele metode, rezoluția de contrast și rezoluția spațială poate fi determinată. Un exemplu de fantom Jaszczak este prezentat în Figura 10. Alte tipuri de fantoame, cum ar fi Carlson pot fi utilizate pentru a obține aceleași rezultate.



Figura 10. Fantom Jaszczak cu fire și sfere

## Tomografia cu emisie de pozitroni PET/CT

Test	zilnic	săptămânal	lunar	trimestrial
Achiziția unui fantom cilindric de $^{68}\text{Ge}$	x			
Generarea factorilor de normalizare	x			
Controlul calității zilnice	x			
Zgomotul pe detector	x			
Eficiența detectorului	x			
Măsurarea coincidențelor aleatorii	x			
Sensibilitatea detectorului	x			
Rata de scatter	x			
Factorii de calibrare și eficiența planurilor de imagine	x			
Offsetul temporal	x			
Lărgimea și calibrarea ferestrei temporale	x			
Calibrarea încrucișată		x		
Alinierea PET/CT (semestrial)				

Pentru efectuarea verificărilor zilnice ale calității unui sistem PET se utilizează un fantom cilindric de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Verificarea zilnică a calității presupune achiziționarea unui număr suficient de impulsuri pentru a putea evalua performanțele clinice.



Figura 11. Fantom de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

### Alinierea PET/CT (semestrial)

De obicei acest test este efectuat prin scanarea a două surse de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  plasate într-un fantom dedicat. Rezultatele obținute sunt evaluate vizual, iar în cazul unor deviații, este informat fizicianul medical, împreună cu producătorul. Figura 12 ilustrează un exemplu de un astfel de fantom, iar Figura 13 ilustrează rezultatul unui astfel de test.

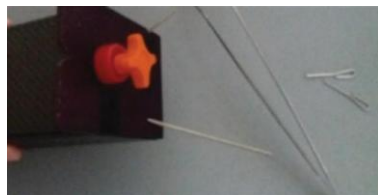


Figura 12. Fantom de aliniere PET/CT

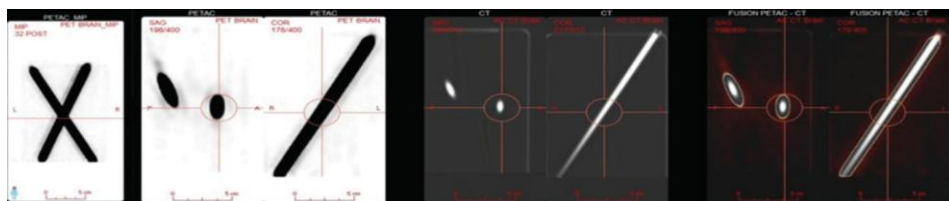


Figura 13. Aliniere PET/CT – evaluare vizuală

EANM încurajează implementarea unui program astfel încât departamentele să implementeze standardele necesare pentru asigurarea și control ale calității cu scopul de a obține acreditarea EARL (EANM Research Limited) [earl.leanm.org](http://earl.leanm.org). Aceasta țintește spre armonizarea controlului calității din diferite centre care doresc să fie acreditate EARL, ceea ce înseamnă standardizarea controlului calității și obținerea de rezultate ce pot fi cuantificate. Centrele acreditate EARL pot schimba și evalua între ele rezultate sau imagini, inclusiv date despre pregătirea pacientului.

### Computer Tomografie (CT)

Computer tomografia implicată în scopuri de diagnostic trebuie să treacă testele de control al calității pentru a asigura funcționarea în limite de acceptanță.

Test	Zilnic	Săptămânal	Lunar
Alinierea laserelor	x		
Fantom cu apa și deviația standard	x		
Evaluarea artefactelor	x		
Uniformitate	x		
Grosimea slice-ului	x		
Zgomot	x		
Modulation Transfer Function			x
Imprimanta pe film		x	
Inspekția vizuală		x	
Imprimanta pe hârtie			x
Calibrarea monitorului de procesare			x
Stabilitatea			x

Testele de control zilnic al calității unui echipament CT trebuie efectuate conform recomandărilor producătorului și ale expertului fizician. Evident ca aceste verificări se referă la procedurile de CT diagnostic. Cerințele de control al calității în cazul CT doar în scopul corecției atenuării sau în aplicațiile de radioterapie, pot fi mai lejere.

De exemplu, e recomandat a se efectua o serie de manopere de control zilnic al calității care automat vor efectua înlocuirea tubului, verificări automate, calibrări pentru toate tipurile de voltaj pentru a asigura calitatea optimă a imaginii. Alinierea laserelor de poziționare trebuie verificată la începutul zilei. Alinierea laserelor trebuie să coincidă cu marcajele de pe fantoamele de calibrare înainte de a efectua controlul calității.

Conform recomandărilor, înlocuirea tubului trebuie efectuată dacă tubul a fost inactiv pentru o anumită perioadă, calibrarea acestuia trebuind să fie efectuată zilnic, la începutul sau sfârșitul zilei și documentată. Un exemplu de imagine CT omogenă a unui fantom cu apă este prezentat în Figura 14(A). În Figura 14 (B), este prezentat un artefact în inel, care este inacceptabil într-o examinare.

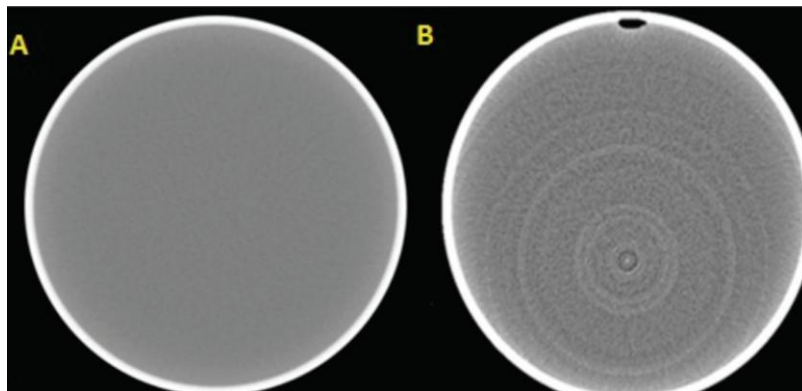


Figura 14. Achiziție uniformă (A) și artefact în inel (B)

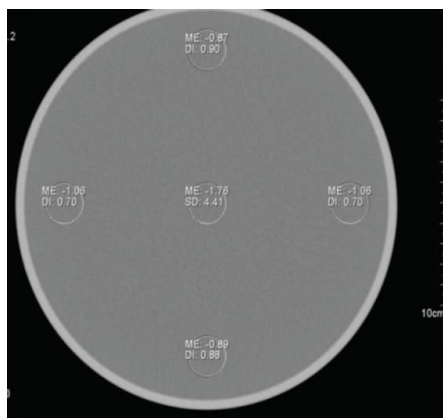


Figura 15. Uniformitate – secțiune axială printr-un fantom cu apă

Așa cum reiese din Figura 15, sunt achiziționate secțiuni axiale ale unui fantom cu apă și sunt calculate numerele CT în 5 regiuni de interes pe toate slice-urile. Diferențele dintre regiunile de interes sunt calculate într-o singură regiune de interes și analizate. Pentru evaluarea uniformității se calculează deviația standard față de valoarea medie globală. Diferențele dintre aceste valori nu trebuie să depășească două deviații standard (SD). Fantomul nu trebuie să conțină bule de aer care ar modifica unitățile Hounsfield când se analizează uniformitatea.



## Proceduri de control al calității în cazul echipamentelor non-imagistice în medicina nucleară



Stability Check Report - 16/03/2018 11:24:06	
Calibrator: <b>Capintec CRC-25R</b>	
Reference Source: _____	
<b>Cs137</b>	<b>S/N: LC310</b>
<b>Activity: 3.132 MBq at 05/12/2002 12:00:37</b>	
<b>2.202 MBq at 16/03/2018 11:24:05</b>	
Measured Values: _____	
Operator: <b>RADinject</b>	
<b>Activity: 2.190 MBq at 16/03/2018 11:24:05</b>	
<b>Deviation: -0.54 %</b>	

Figura 16. Sursă de referință de Cs-137 care se folosește la majoritatea calibratoarelor cu cameră de ionizare. În dreapta, este prezentat un rezultat al verificării de stabilitate.

Calibratoarele și dozimetrele sunt exemple de echipamente care sunt utilizate în medicina nucleară și trebuie verificate. Testele pentru calibratoarele de doze includ: verificarea orei, teste de radiație de fond, constanța, stabilitatea, acuratețea, liniaritatea, teste care sunt repetate la anumite intervale de timp (e.g. radiația de fond/constanța zilnic, acuratețea oricând este disponibilă o sursă de referință, liniaritatea semestrial). Cu excepția acurateței și liniarității, toate testele presupun utilizarea unei surse cu timp de înjumătățire lung (de obicei C2-137, Figura 16). Liniaritatea trebuie efectuată cu o activitate inițială relativ mare, care se va dezintegra pe parcursul a câtorva zile, conform recomandărilor producătorului, fiind efectuate măsurători repetate. Acuratețea trebuie măsurată folosind o sursă calibrată a cărei activitate are trasabilitate conform autorității naționale de metrologie.

Instrumentele de radioprotecție includ monitoarele Geiger-Müller, contaminometrele, debitmetrele, dozimetrele personale. Debitmetrele și dozimetrele electronice personale sunt calibrate în principal conform standardelor autorității naționale de metrologie. O verificare semestrială ar trebui să fie suficientă pentru a asigura funcționarea optimă. Sensibilitatea și acuratețea detectoarelor Geiger-Müller trebuie verificată și documentată ca fiind parte din procedurile anuale de control al calității.

O probă intraoperativă este de obicei folosită pentru a detecta radiația gamma în cazul procedurilor non-imagistice. Inspectia cablurilor ce conectează proba și circuitul de voltaj intern trebuie realizată înainte de orice utilizare. Sensibilitatea și constanța probei trebuie testată la intervale fixe cu o sursă de referință radioactivă. Recomandările producătorului trebuie avute la îndemână, iar fiecare rezultat al controlului calității trebuie documentat.

### **Recomandări succinte**

Importanța controlului calității în medicina nucleară este esențială pentru calitatea imagistica dar și pentru radioprotecția pacientului. Prin efectuarea controlului de rutină al calității se asigură funcționarea optimă a aparaturii. Documentarea acestor proceduri de verificare este importantă în special pentru analizarea evoluției parametrilor de funcționare. Rezultatele obținute care sunt “în parametrii de acceptanță” dar care se îndreaptă spre “valorile de intervenție” pot fi corectate în acest fel, înainte ca unele probleme de funcționare să survină.

### **Pentru alte informații legate de controlul calității în medicina nucleară, cititorul este îndrumat spre următoarele publicații:**

1. BusemannSokole E., Plachćinska A., Britten A., Georgesopoulou M. L., Tindale W., Klett R., “Routine quality control recommendations for nuclear medicine instrumentation”, *European Journal of Medical Molecular Imaging*, 2010;37:662-71, [Available Online], [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2017/11/EANM\\_2017\\_TEchGuide\\_QualityControl.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2017/11/EANM_2017_TEchGuide_QualityControl.pdf)
2. European Association of Nuclear Medicine (EANM), (2017) “Quality Control of Nuclear Medicine Instrumentation and Protocol Standardisation”, [Available Online], [https://eanm.org/publications/guidelines/4\\_EJNMMI\\_Physics\\_GL\\_RoutineQC\\_fulltext\\_03\\_2010.pdf](https://eanm.org/publications/guidelines/4_EJNMMI_Physics_GL_RoutineQC_fulltext_03_2010.pdf)
3. German Commission on Radiological Protection, (2011-2018), “Quality Control of Nuclear Medicine Equipment – Definition of Action Levels and Tolerance Limits”, [Available Online] [https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/2010/Qualitaetskontrolle\\_nuklearmedizinischeGeraeten.html?nn=2241584](https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse/2010/Qualitaetskontrolle_nuklearmedizinischeGeraeten.html?nn=2241584)

## **22. Autori și contributori ai variantei originale în limba engleză**

### **2020 Editorial Board Reviewers**

**Bernhard Sattler**

**Áron K. Krizsán**

#### **1. Biology for Nuclear Medicine Physicians**

*Authors*

Silvana Del Vecchio Fijis

W.B. van Leeuwen

*Contributors*

Jacques Barbet

Federico Caobelli

Bart Cornelissen

Marion de Jong

Laura Evangelista

Latifa Rbah-Vidal

Catarina Xavier

#### **2. Physiology, pathology & pathophysiology**

*Author*

Fijis W.B. van Leeuwen

*Contributors* Jacques

Barbet Federico

Caobelli Bart

Cornelissen Marion de

Jong Silvana Del

Vecchio Laura

Evangelista Latifa

Rbah-Vidal

Catarina Xavier

#### **3. Physics**

*Author*

Áron K. Krizsán

#### **4. Radiobiology**

*Author*

Peter Covens

*Contributors*

Klaus Bacher

Glenn Flux

Gerhard

Glatting Søren

Holm Michael

Lassmann

Giovanni Tosi

Nicolas

Varmenot

#### **5. Radiation protection**

*Author*

Michael

Lassmann

*Contributors*

Klaus Bacher

Peter Covens

Glenn Flux

Gerhard

Glatting Søren

Holm

Giovanni Tosi

Nicolas



## **6. Chemistry and radiochemistry**

*Authors*

Anna Kirjavainen

Antony Gee

Winnie Deuther-Conrad

Luigi Aloj

Graham Smith

*Contributors* Johnny

Vercouillie Luc

Zimmer

## **7. Radiopharmacy**

*Author* Marianne

*Patt Contributors*

Clemens Decristoforo

Thomas Mindt

## **8. Clinical radiopharmacology and tracer kinetic modelling**

*Author* Jacques

Barbet

*Contributors*

Federico Caobelli Bart

Cornelissen Marion de

Jong Silvana Del

Vecchio Laura

Evangelista Latifa

Rbah-Vidal

Fijs W.B. van Leeuwen

Catarina Xavier

## **9. Principles of Statistics**

*Author*

Attila Forgács

## **10. Nuclear Medicine Instrumentation**

*Author*

Jorge Cabello

## **11. Principles for data acquisition and image processing techniques in Nuclear Medicine**

*Authors*

Pedro Fragoso

Costa Áron K.

Krizsán

## **12. Quantitative techniques in Nuclear Medicine**

*Author*

Dimitris Visvikis

## **13. Principles of DXA**

*Author*

Gerhard Goerres

## **14. Principles of radiology modalities: CT imaging**

*Author*

Oswaldo Rampado

## **15. Principles of radiology modalities: Magnetic Resonance Imaging**

*Author*

Franz Schilling



**16. General Principles  
of Multimodality  
Imaging**

*Authors*

Bernhard

Sattler Áron K.

Krizsán

**21. Quality control**

*Authors*

Sebastijan Rep

Pedro Fragoso

Costa Marie-Claire

Attard

**17. Principles of  
multimodality imaging:  
SPECT/CT**

*Authors*

Lena Jönsson

Michael

Ljungberg

A

138

**18. Principles of  
multimodality imaging: PET-  
CT**

*Author*

Stephan G. Nekolla

**19. Principles of  
Multimodality Imaging:  
PET/MR**

*Authors*

Bernhard

Sattler Áron K.

Krizsán

**20. Artificial Intelligence,  
Machine deep learning and  
Radiomics**

*Authors*

Laszlo Papp

Markus Wolfien

Claes N.

Ladefoged

Clemens P. Spielvogel

## **Reviewers**

The editors are sincerely indebted to Silvana Del Vecchio, Pedro Fragoso Costa, Anna Kirjavainen, Michael Lassmann and Marianne Patt for their support in setting-up this chapter.

The following Committees and individuals were involved in the reviewing of this chapter:

- EANM Bone & Joint Committee
- EANM Cardiovascular Committee
- EANM Dosimetry Committee
- EANM Inflammation & Infection Committee
- EANM Neuroimaging Committee
- EANM Oncology & Theranostics Committee
- EANM Paediatrics Committee
- EANM Radiation Protection Committee
- EANM Radiopharmacy Committee
- EANM Technologist Committee
- EANM Thyroid Committee
- EANM Translational Molecular Imaging & Therapy Committee
- UEMS/EBNM Education & Syllabus Committee
- Arianne Boubaker
- Annelies Maenhout
- Teresio Varetto
- Special thanks for the outstanding contribution in reviewing the 2020 edition to:
  - EANM Bone & Joint Committee
  - EANM Oncology & Theranostics Committee
  - EANM Radiopharmacy Committee
  - EANM Radiation Protection Committee
  - EANM Technologist Committee
  - EANM Translational Molecular Imaging & Therapy Committee



### **Varianta tradusă în limba română**

1. Biology for Nuclear Medicine Physicians - Prof. dr. Cipriana Ștefănescu
2. Physiology, pathophysiology & pathology - Șef lucrări dr. Irena Cristina Grierosu
3. Physics - Șef lucrări fiz. dr. Vlad Ghizdovăț
4. Radiobiology - Șef lucrări dr. Alexandru Grațian Naum
5. Radiation protection - Șef lucrări dr. Mihai Marius Guțu
6. Chemistry and radiochemistry - Prof. dr. Cipriana Ștefănescu
7. Radiopharmacy - Șef lucrări dr. Irena Cristina Grierosu
8. Clinical radiopharmacology and tracer kinetic modelling - Șef lucrări dr. Alexandru Grațian Naum
9. Principles of Statistics - Fiz. Ionela Irimescu
10. Nuclear Medicine Instrumentation - Dr. Marina Budău, Dr. Adriana Mărcușeanu
11. Principles of data acquisition and image processing techniques in Nuclear Medicine - Dr. Alexandra Lazăr
12. Quantitative techniques in Nuclear Medicine - Dr. Mario Mutuleanu
13. Principles of DXA - Dr. Raluca Mititelu, Dr. Mirel Alexa, Dr. Andreea Cherecheș, Dr. Paula Spiridon, Dr. Corina Chirca, Std. Teodora Mititelu
14. Principles of radiology modalities: CT imaging - Dr. Raluca Mititelu, Dr. Mirel Alexa, Dr. Andreea Cherecheș, Dr. Paula Spiridon, Dr. Corina Chirca, Std. Teodora Mititelu
15. Principles of radiology modalities: Magnetic Resonance Imaging - Dr Elena Spînu, Asis. Univ. Asoc. Tehn. Dr. Claudiu Peștean
16. General Principles of Multimodality Imaging - Fiz. Diana Neagu, Dr. Iulia Andreea Chiriac
17. Principles of multimodality imaging: SPECT/CT - Dr. Maria Mereuță, Dr. Iulia Andreea Chiriac
18. Principles of multimodality imaging: PET/CT - Dr. Iulia Almășan, Asis. Univ. Asoc. Tehn. Dr. Claudiu Peștean, Fiz. Dr. Cristina Moiescu-Goia, Doina Piciu
19. Principles of Multimodality Imaging: PET/MR - Dr. Iulia Almășan, Asis. Univ. Asoc. Tehn. Dr. Claudiu Peștean, Fiz. Dr. Cristina Moiescu-Goia, Doina Piciu
20. Artificial Intelligence, Machine deep learning and Radiomics - Șef lucrări fiz. dr. Vlad Ghizdovăț
21. Quality Control - Asis. Univ. Asoc. Tehn. Dr. Claudiu Peștean, Dr. Rusu George-Ionuț, Fiz. Dr. Cristina Moiescu-Goia, Doina Piciu

### **Coordonatori:**

Dr. Raluca Mititelu

Prof. Dr. Doina Piciu

Șef lucrări fiz. dr. Vlad Ghizdovăț

Șef lucrări Dr. Mirela Gherghie

Dr. Andrei Roman

## 23. Referințe bibliografice

- [1] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. Garland Science; 2002.
- [2] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation* 2018;25:486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>.
- [3] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM197111182852108>.
- [4] Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:464–78. <https://doi.org/10.1038/nrm2183>.
- [5] Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:417–27. <https://doi.org/10.1038/nrd3455>.
- [6] Wilson WR, Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2011;11:393–410. <https://doi.org/10.1038/nrc3064>.
- [7] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011;11:85–95. <https://doi.org/10.1038/nrc2981>.
- [8] Hilger D, Masureel M, Kobilka BK. Structure and dynamics of GPCR signaling complexes. *Nature Structural & Molecular Biology* 2018;25:4–12. <https://doi.org/10.1038/s41594-017-0011-7>.
- [9] Rajagopal S, Shenoy SK. GPCR desensitization: Acute and prolonged phases. *Cell Signal* 2018;41:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.01.024>.
- [10] Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141:1117–34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011>.
- [11] Jiang WG, Sanders AJ, Katoh M, Ungefroren H, Gieseler F, Prince M, et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Semin Cancer Biol* 2015;35 Suppl:S244–75. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.008>.
- [12] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16:275–87. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.36>.
- [13] Buck AK, Reske SN. Cellular origin and molecular mechanisms of 18F-FDG uptake: is there a contribution of the endothelium? *J Nucl Med* 2004;45:461–3.

- [14] Oh J-R, Ahn B-C. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2012;2:362–85.
- [15] Wissing MD, van Leeuwen FWB, van der Pluijm G, Gelderblom H. Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. *Clin Cancer Res* 2013;19:5822–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1896>.
- [16] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032–45.
- [17] Szabo Z, Alachkar N, Xia J, Mathews WB, Rabb H. Molecular imaging of the kidneys. *Semin Nucl Med* 2011;41:20–8. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2010.09.003>.
- [18] Gaertner FC, Halabi K, Ahmadzadehfar H, Kürpig S, Eppard E, Kotsikopoulos C, et al. Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8:55094–103. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19049>.
- [19] Childs A, Vesely C, Ensell L, Lowe H, Luong TV, Caplin ME, et al. Expression of somatostatin receptors 2 and 5 in circulating tumour cells from patients with neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer* 2016;115:1540–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.377>.
- [20] Buckle T, Kuil J, Berg NS van den, Bunschoten A, Lamb HJ, Yuan H, et al. Use of a Single Hybrid Imaging Agent for Integration of Target Validation with In Vivo and Ex Vivo Imaging of Mouse Tumor Lesions Resembling Human DCIS. *PLOS ONE* 2013;8:e48324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048324>.
- [21] Dillillo M, Ait-Belkacem R, Esteve C, Pellegrini D, Nicolardi S, Costa M, et al. Ultra-High Mass Resolution MALDI Imaging Mass Spectrometry of Proteins and Metabolites in a Mouse Model of Glioblastoma. *Sci Rep* 2017;7:603. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00703-w>.
- [22] Heneweer C, Holland JP, Divilov V, Carlin S, Lewis JS. Magnitude of enhanced permeability and retention effect in tumors with different phenotypes: 89Zr- albumin as a model system. *J Nucl Med* 2011;52:625–33. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.083998>.
- [23] Phelps ME, editor. Cherry SR and Dalhoun M. PET, Molecular Imaging and its Biological Application. PET: physics, instrumentation and scanners, New York: Springer-Verlag; 2006. <https://doi.org/10.1007/0-387-34946-4>.
- [24] Cherry, S, Sorenson, J, Phelps, M. Physics in Nuclear Medicine - 4th Edition. Saunders; 2003.
- [25] Hendee, W, Ritenour, E. Medical Imaging Physics, 4th Edition | Wiley. 4th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.

- [26] Ernst RR, Bodenhausen, G, Wokaun, A. Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions. Clarendon; 1987.
- [27] Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom n.d.:73.
- [28] Valentin, J. ICRP Publication 103 The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP 103 2007;37.
- [29] Bailey, D, Humm, J, Todd-Pokropek, A, van Aswegen, A. Nuclear Medicine Physics. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2016.
- [30] Food and Agriculture Organization of the United Nations IAEA. International Basic Safety Standards for Protection Against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. IAEA Safety Series No. 115 1996. [https://www.ilo.org/global/topics/safety-and-health-at-work/resources-library/publications/WCMS\\_152685/lang--en/index.htm](https://www.ilo.org/global/topics/safety-and-health-at-work/resources-library/publications/WCMS_152685/lang--en/index.htm) (accessed July 28, 2020).
- [31] Coenen HH, Gee AD, Adam M, Antoni G, Cutler CS, Fujibayashi Y, et al. Consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry - Setting the record straight. Nucl Med Biol 2017;55:v–xi. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.09.004>.
- [32] Cyclotron Produced Radionuclides: Emerging Positron Emitters for Medical Applications: <sup>64</sup>Cu and <sup>124</sup>I 2016. <https://www.iaea.org/publications/10791/cyclotron-produced-radionuclides-emerging-positron-emitters-for-medical-applications-64cu-and-124i> (accessed July 28, 2020).
- [33] TPC - Home n.d. <http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/> (accessed July 28, 2020).
- [34] Cheng Y, Kiess AP, Herman JM, Pomper MG, Meltzer SJ, Abraham JM. Phosphorus-32, a Clinically Available Drug, Inhibits Cancer Growth by Inducing DNA Double-Strand Breakage. PLOS ONE 2015;10:e0128152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128152>.
- [35] Committee on State of Molybdenum-99 Production and Utilization and Progress Toward Eliminating Use of Highly Enriched Uranium, Nuclear and Radiation Studies Board, Division on Earth and Life Studies, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Molybdenum-99 for Medical Imaging. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016.
- [36] Pillai AMR, Knapp FFR. Evolving Important Role of Lutetium-177 for Therapeutic Nuclear Medicine. Curr Radiopharm 2015;8:78–85. <https://doi.org/10.2174/1874471008666150312155959>.

- [37] Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: 68Ge, 82Sr, 90Sr and 188W 2019. <https://www.iaea.org/publications/8268/production-of-long-lived-parent-radionuclides-for-generators-68ge-82sr-90sr-and-188w> (accessed July 28, 2020).
- [38] PET analysis 68Ga. Turku PET Centre n.d. [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis\\_68ga.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis_68ga.html) (accessed July 28, 2020).
- [39] Yttrium-90 and Rhenium-188 Radiopharmaceuticals for Radionuclide Therapy 2016. <https://www.iaea.org/publications/10560/yttrium-90-and-rhenium-188-radiopharmaceuticals-for-radionuclide-therapy> (accessed July 28, 2020).
- [40] Claesson-Welsh L. Vascular permeability—the essentials. *Ups J Med Sci* 2015;120:135–43. <https://doi.org/10.3109/03009734.2015.1064501>.
- [41] Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5512–6.
- [42] Thurber GM, Weissleder R. A Systems Approach for Tumor Pharmacokinetics. *PLOS ONE* 2011;6:e24696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024696>.
- [43] Jain RK. Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. *Cancer Res* 1987;47:3039–51.
- [44] Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005;57:173–85. <https://doi.org/10.1124/pr.57.2.4>.
- [45] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;46:3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).
- [46] Weber J, Haberkorn U, Mier W. Cancer Stratification by Molecular Imaging. *Int J Mol Sci* 2015;16:4918–46. <https://doi.org/10.3390/ijms16034918>.
- [47] Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, Ishizu K, Ishimori T, Nakamoto Y, et al. [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia* 2005;7:369–79. <https://doi.org/10.1593/neo.04577>.
- [48] Mattes MJ, Griffiths GL, Diril H, Goldenberg DM, Ong GL, Shih LB. Processing of antibody-radioisotope conjugates after binding to the surface of tumor cells. *Cancer* 1994;73:787–93. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940201\)73:3+<787::aid-cnrc2820731307>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940201)73:3+<787::aid-cnrc2820731307>3.0.co;2-5).
- [49] Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a 124I/131I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014;41:1280–1292. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2713-y>.



- [50] de Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:463–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-1107-8>.
- [51] Flux G, Bardies M, Monsieurs M, Savolainen S, Strands S-E, Lassmann M, et al. The impact of PET and SPECT on dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Z Med Phys* 2006;16:47–59. <https://doi.org/10.1078/0939-3889-00291>.
- [52] Berezhkovskiy LM. On the accuracy of estimation of basic pharmacokinetic parameters by the traditional noncompartmental equations and the prediction of the steady-state volume of distribution in obese patients based upon data derived from normal subjects. *J Pharm Sci* 2011;100:2482–97. <https://doi.org/10.1002/jps.22444>.
- [53] Upton RN, Foster DJR, Abuhelwa AY. An introduction to physiologically-based pharmacokinetic models. *Paediatr Anaesth* 2016;26:1036–46. <https://doi.org/10.1111/pan.12995>.
- [54] Stefanovski D, Moate PJ, Boston RC. WinSAAM: a windows-based compartmental modeling system. *Metab Clin Exp* 2003;52:1153–66. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(03\)00144-6](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(03)00144-6).
- [55] Lammertsma AA, Bench CJ, Hume SP, Osman S, Gunn K, Brooks DJ, et al. Comparison of methods for analysis of clinical [<sup>11</sup>C]raclopride studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:42–52. <https://doi.org/10.1097/00004647-199601000-00005>.
- [56] Logan J. A review of graphical methods for tracer studies and strategies to reduce bias. *Nucl Med Biol* 2003;30:833–44. [https://doi.org/10.1016/s0969-8051\(03\)00114-8](https://doi.org/10.1016/s0969-8051(03)00114-8).
- [57] Naganawa M, Gallezot J-D, Rossano S, Carson RE. Quantitative PET Imaging in Drug Development: Estimation of Target Occupancy. *Bull Math Biol* 2019;81:3508–41. <https://doi.org/10.1007/s11538-017-0374-2>.
- [58] Bauer RJ, Guzy S, Ng C. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples. *AAPS J* 2007;9:E60-83. <https://doi.org/10.1208/aapsj0901007>.
- [59] Fang Y-HD, Fakhri GE, Becker JA, Alpert NM. Parametric imaging with Bayesian priors: A validation study with <sup>11</sup>C-Altropane PET. *NeuroImage* 2012. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.003>.
- [60] Statistical Significance and Biological Relevance. *EFSA Journal* 2011;9:2372. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2372>.
- [61] Scheff TJ. Decision rules, types of error, and their consequences in medical diagnosis. *Behavioral Science* 1963;8:97–107. <https://doi.org/10.1002/bs.3830080202>.
- [62] Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic

test assessment. *J Thorac Oncol* 2010;5:1315–6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ec173d>.

[63] Kumar R, Indrayan A. Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers. *Indian Pediatr* 2011;48:277–87. <https://doi.org/10.1007/s13312-011-0055-4>.

[64] Stralen KJ van, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Agreement between methods. *Kidney International* 2008;74:1116–20. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.306>.

[65] Gonzalez-Chica DA, Bastos JL, Duquia RP, Bonamigo RR, Martínez-Mesa J, Gonzalez-Chica DA, et al. Test of association: which one is the most appropriate for my study? *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2015;90:523–8. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20154289>.

[66] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–74.

[67] Feinstein AR. P-values and confidence intervals: two sides of the same unsatisfactory coin. *J Clin Epidemiol* 1998;51:355–60. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00295-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00295-3).

[68] Roncali E, Cherry SR. Application of silicon photomultipliers to positron emission tomography. *Ann Biomed Eng* 2011;39:1358–77. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0266-9>.

[69] Sabet H, Bläckberg L, Uzun-Ozsahin D, El-Fakhri G. Novel laser-processed CsI:Tl detector for SPECT. *Med Phys* 2016;43:2630–8. <https://doi.org/10.1118/1.4947294>.

[70] Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2000;41:1369–79.

[71] Kincl V, Drozdová A, Vašina J, Panovský R, Kamínek M. Kadmium-zinek-telluridové SPECT kamery - nové perspektivy nukleární kardiologie. *Cor et Vasa* 2015;57:e214–8. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.01.001>.

[72] Bocher M, Bleviss IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1887–902. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1488-z>.

[73] Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, Nagler M, Sandler M, Patton J, et al. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera. *J Nucl Med* 2009;50:635–43. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.060020>.

[74] Stam MK, Verwer EE, Booij J, Adriaanse SM, de Bruin CM, de Wit TC. Performance evaluation of a novel brain-dedicated SPECT system. *EJNMMI Phys* 2018;5:4. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0203-1>.



- [75] Busca P, Occhipinti M, Trigilio P, Cozzi G, Fiorini C, Piemonte C, et al. Experimental Evaluation of a SiPM-Based Scintillation Detector for MR-Compatible SPECT Systems. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 2015;62:2122–8. <https://doi.org/10.1109/TNS.2015.2481184>.
- [76] Keidar Z, Raysberg I, Lugassi R, Frenkel A, Israel O. Novel Cadmium Zinc Telluride Based detector General Purpose Gamma Camera: Initial Evaluation and Comparison with a Standard Camera. *J Nucl Med* 2016;57:259–259.
- [77] Abbaszadeh S, Gu Y, Reynolds PD, Levin CS. Characterization of a sub-assembly of 3D position sensitive cadmium zinc telluride detectors and electronics from a sub-millimeter resolution PET system. *Phys Med Biol* 2016;61:6733–53. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/18/6733>.
- [78] Frach T, Prescher G, Degenhardt C, de Gruyter R, Schmitz A, Ballizany R. The digital silicon photomultiplier – Principle of operation and intrinsic detector performance. 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), 2009, p. 1959–65. <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2009.5402143>.
- [79] Fishburn MW, Charbon E. System Tradeoffs in Gamma-Ray Detection Utilizing SPAD Arrays and Scintillators. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 2010;57:2549–57. <https://doi.org/10.1109/TNS.2010.2064788>.
- [80] Mandai S, Charbon E. A  $4 \times 4 \times 416$  digital SiPM array with 192 TDCs for multiple high-resolution timestamp acquisition. *J Inst* 2013;8:P05024–P05024. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/8/05/P05024>.
- [81] Liu Z, Pizzichemi M, Auffray E, Lecoq P, Paganoni M. Performance study of Philips digital silicon photomultiplier coupled to scintillating crystals. *J Inst* 2016;11:P01017–P01017. <https://doi.org/10.1088/1748-0221/11/01/P01017>.
- [82] Vandenberghe S, Mikhaylova E, D’Hoe E, Mollet P, Karp JS. Recent developments in time-of-flight PET. *EJNMMI Physics* 2016;3:3. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0138-3>.
- [83] Schug D, Wehner J, Goldschmidt B, Lerche C, Dueppenbecker PM, Hallen P, et al. Data Processing for a High Resolution Preclinical PET Detector Based on Philips DPC Digital SiPMs. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 2015;62:669–78. <https://doi.org/10.1109/TNS.2015.2420578>.
- [84] Berg E, Roncali E, Kapusta M, Du J, Cherry SR. A combined time-of-flight and depth-of-interaction detector for total-body positron emission tomography. *Med Phys* 2016;43:939–50. <https://doi.org/10.1118/1.4940355>.
- [85] Camarlinghi N, Belcari N, Cerello P, Sportelli G, Pennazio F, Zaccario E, et al. Evaluation of algorithms for photon depth of interaction estimation for the TRIMAGE PET component. *EJNMMI Physics* 2015;2:A13. <https://doi.org/10.1186/2197-7364-2-S1-A13>.

- [86] Green MV, Ostrow HG, Seidel J, Pomper MG. Experimental Evaluation of Depth-of-Interaction Correction in a Small-Animal Positron Emission Tomography Scanner. *Mol Imaging* 2010;9:311–8.
- [87] Lecoq P. Development of new scintillators for medical applications. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 2016;809:130–9. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2015.08.041>.
- [88] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
- [89] Statistik nach Themen - Eurostat n.d. <https://ec.europa.eu/eurostat/de/data/browse-statistics-by-theme> (accessed July 29, 2020).
- [90] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399–428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>.
- [91] Kälvesten J, Lui L-Y, Brismar T, Cummings S. Digital X-ray radiogrammetry in the study of osteoporotic fractures: Comparison to dual energy X-ray absorptiometry and FRAX. *Bone* 2016;86:30–5. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.02.011>.
- [92] Dual Energy X Ray Absorptiometry for Bone Mineral Density and Body Composition Assessment 2016. <https://www.iaea.org/publications/8459/dual-energy-x-ray-absorptiometry-for-bone-mineral-density-and-body-composition-assessment> (accessed July 29, 2020).
- [93] Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL, Shuhart CR, Camargos BM, Carey JJ, et al. Best Practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement and Reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densitom* 2016;19:127–40. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.003>.
- [94] Bonnick SL. *Bone Densitometry for Technologists*. 2nd ed. Humana Press; 2006. <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-992-9>.
- [95] Kim H-S, Yang S-O. Quality Control of DXA System and Precision Test of Radio-technologists. *J Bone Metab* 2014;21:2–7. <https://doi.org/10.11005/jbm.2014.21.1.2>.
- [96] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137–48. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>.

- [97] Carey JJ, Buehring B. Current imaging techniques in osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 114:115–26.
- [98] McCollough CH, Chen GH, Kalender W, Leng S, Samei E, Taguchi K, et al. Achieving Routine Submillisievert CT Scanning: Report from the Summit on Management of Radiation Dose in CT. *Radiology* 2012;264:567–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112265>.
- [99] Quality Assurance Programme for Computed Tomography: Diagnostic and Therapy Applications 2016. <https://www.iaea.org/publications/8751/quality-assurance-programme-for-computed-tomography-diagnostic-and-therapy-applications> (accessed July 29, 2020).
- [100] Yang C-C, Yang B-H, Tu C-Y, Wu T-H, Liu S-H. Low-dose computed tomography scans with automatic exposure control for patients of different ages undergoing cardiac PET/CT and SPECT/CT. *Nucl Med Commun* 2017;38:546–55. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000679>.
- [101] Grosser OS, Kupitz D, Ruf J, Czuczvara D, Steffen IG, Furth C, et al. Optimization of SPECT-CT Hybrid Imaging Using Iterative Image Reconstruction for Low-Dose CT: A Phantom Study. *PLoS ONE* 2015;10:e0138658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138658>.
- [102] Sibille L, Chambert B, Alonso S, Barrau C, D’Estanque E, Tabaa YA, et al. Impact of the Adaptive Statistical Iterative Reconstruction Technique on Radiation Dose and Image Quality in Bone SPECT/CT. *J Nucl Med* 2016;57:1091–5. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.164772>.
- [103] Gupta SK, Trethewey S, Brooker B, Rutherford N, Diffey J, Viswanathan S, et al. Radionuclide bone scan SPECT-CT: lowering the dose of CT significantly reduces radiation dose without impacting CT image quality. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2017;7:63–73.
- [104] McCollough CH, Leng S, Yu L, Cody DD, Boone JM, McNitt-Gray MF. CT dose index and patient dose: they are not the same thing. *Radiology* 2011;259:311–6. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101800>.
- [105] Deak PD, Smal Y, Kalender WA. Multisection CT protocols: sex- and age-specific conversion factors used to determine effective dose from dose-length product. *Radiology* 2010;257:158–66. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100047>.
- [106] [impactscan.org | ctdosimetry.xls](http://www.impactscan.org/ctdosimetry.xls) - ImPACT’s ct dosimetry tool n.d. <http://www.impactscan.org/ctdosimetry.htm> (accessed July 29, 2020).
- [107] Stamm G, Nagel HD. [CT-expo--a novel program for dose evaluation in CT]. *Rofo* 2002;174:1570–6. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35937>.
- [108] Ding A, Gao Y, Liu H, Caraccappa PF, Long DJ, Bolch WE, et al. VirtualDose: a software for reporting organ doses from CT for adult and pediatric patients. *Phys Med*

Biol 2015;60:5601–25. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/14/5601>.

[109] Keat N. CT scanner automatic exposure control systems 2005. / paper/CT-scanner-automatic-exposure-control-systems-Keat/bb368foa19e5fdo59790bf278dd406a2c381c8bf (accessed July 29, 2020).

[110] Lee CH, Goo JM, Ye HJ, Ye S-J, Park CM, Chun EJ, et al. Radiation dose modulation techniques in the multidetector CT era: from basics to practice. *Radiographics* 2008;28:1451–9. <https://doi.org/10.1148/rg.285075075>.

[111] Rampado O, Marchisio F, Izzo A, Garelli E, Bianchi CC, Gandini G, et al. Effective dose and image quality evaluations of an automatic CT tube current modulation system with an anthropomorphic phantom. *European Journal of Radiology* 2009;72:181–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.06.027>.

[112] Beister M, Kolditz D, Kalender WA. Iterative reconstruction methods in X-ray CT. *Phys Med* 2012;28:94–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2012.01.003>.

[113] Schindera ST, Odedra D, Raza SA, Kim TK, Jang H-J, Szucs-Farkas Z, et al. Iterative reconstruction algorithm for CT: can radiation dose be decreased while low-contrast detectability is preserved? *Radiology* 2013;269:511–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122349>.

[114] Goenka AH, Herts BR, Obuchowski NA, Primak AN, Dong F, Karim W, et al. Effect of Reduced Radiation Exposure and Iterative Reconstruction on Detection of Low-Contrast Low-Attenuation Lesions in an Anthropomorphic Liver Phantom: An 18-Reader Study. *Radiology* 2014;272:154–63. <https://doi.org/10.1148/radiol.14131928>.

[115] Willemink MJ, de Jong PA, Leiner T, de Heer LM, Nievelstein RAJ, Budde RPJ, et al. Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles. *Eur Radiol* 2013;23:1623–31. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2765-y>.

[116] Kachelrieß M, Watzke O, Kalender WA. Generalized multi-dimensional adaptive filtering for conventional and spiral single-slice, multi-slice, and cone-beam CT. *Medical Physics* 2001;28:475–90. <https://doi.org/10.1118/1.1358303>.

[117] Xu J, Tsui BMW. Electronic Noise Modeling in Statistical Iterative Reconstruction. *IEEE Trans Image Process* 2009;18:1228–38. <https://doi.org/10.1109/TIP.2009.2017139>.

[118] Nuyts J, De Man B, Fessler JA, Zbijewski W, Beekman FJ. Modelling the physics in the iterative reconstruction for transmission computed tomography. *Phys Med Biol* 2013;58:R63–96. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/12/R63>.

[119] Löve A, Olsson M-L, Siemund R, Stålhammar F, Björkman-Burtscher IM, Söderberg M. Six iterative reconstruction algorithms in brain CT: a phantom study on image quality at different radiation dose levels. *Br J Radiol* 2013;86. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130388>.

- [120] Miéville FA, Gudinchet F, Brunelle F, Bochud FO, Verdun FR. Iterative reconstruction methods in two different MDCT scanners: physical metrics and 4-alternative forced-choice detectability experiments--a phantom approach. *Phys Med* 2013;29:99–110. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2011.12.004>.
- [121] Yu H, Wang G. Compressed sensing based interior tomography. *Phys Med Biol* 2009;54:2791–805. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/9/014>.
- [122] Rampado O, Busso S, Garabello D, Marengo E, Valerio M, Capello S, et al. Aortic CT angiography dose reduction: investigation of optimal noise index and iterative algorithm strength in combination with low kV. *Radiol Med* 2016;121:291–300. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0611-4>.
- [123] Abdoli M, Dierckx RAJO, Zaidi H. Metal artifact reduction strategies for improved attenuation correction in hybrid PET/CT imaging. *Medical Physics* 2012;39:3343–60. <https://doi.org/10.1118/1.4709599>.
- [124] Mansfield P, Grannell PK. NMR “diffraction” in solids? *J Phys C: Solid State Phys* 1973;6:L422–L426. <https://doi.org/10.1088/0022-3719/6/22/007>.
- [125] Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973;242:190–1. <https://doi.org/10.1038/242190a0>.
- [126] Vandenberghe S, Marsden PK. PET-MRI: a review of challenges and solutions in the development of integrated multimodality imaging. *Phys Med Biol* 2015;60:R115–154. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/4/R115>.
- [127] Lang TF, Hasegawa BH, Liew SC, Brown JK, Blankespoor SC, Reilly SM, et al. Description of a prototype emission-transmission computed tomography imaging system. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1992;33:1881–7.
- [128] Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Medical Physics* 1998;25:2046–2053. <https://doi.org/10.1118/1.598392>.
- [129] Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *The British Journal of Radiology* 2002;75:S24–S30. [https://doi.org/10.1259/bjr.75.suppl\\_9.750024](https://doi.org/10.1259/bjr.75.suppl_9.750024).
- [130] Ljungberg M, Pretorius PH. SPECT/CT: an update on technological developments and clinical applications. *Br J Radiol* 2018;91:20160402. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160402>.
- [131] Seo Y, Mari C, Hasegawa BH. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2008;38:177–98. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.01.001>.

- [132] Hasegawa BH, Wong KH, Iwata K, Barber WC, Hwang AB, Sakdinawat AE, et al. Dual-modality imaging of cancer with SPECT/CT. *Technol Cancer Res Treat* 2002;1:449–58. <https://doi.org/10.1177/153303460200100605>.
- [133] Abdelhafez Y, Khalil M, Roshdy E, Diab WA, Eltoni L. Hybrid SPECT/CT Helps Characterization and Localization of a Dual Thyroid Ectopia. *Clinical Nuclear Medicine* 2017;42:855–856. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001824>.
- [134] Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016;6:215–22.
- [135] Ciarmiello A, Giovannini E, Meniconi M, Cuccurullo V, Gaeta MC. Hybrid SPECT/CT imaging in neurology. *Curr Radiopharm* 2014;7:5–11. <https://doi.org/10.2174/1874471007666140821152401>.
- [136] Even-Sapir E, Keidar Z, Bar-Shalom R. Hybrid Imaging (SPECT/CT and PET/CT)—Improving the Diagnostic Accuracy of Functional/Metabolic and Anatomic Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 2009;39:264–75. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.03.004>.
- [137] Delbeke D, Schöder H, Martin WH, Wahl RL. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT): improving therapeutic decisions. *Semin Nucl Med* 2009;39:308–40. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.03.002>.
- [138] Chowdhury FU, Scarsbrook AF. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. *Clinical Radiology* 2008;63:241–51. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.11.008>.
- [139] Schillaci O. Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:521–4. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1760-9>.
- [140] Gnanasegaran G, Cook G, Adamson K, Fogelman I. Patterns, variants, artifacts, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med* 2009;39:380–95. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2009.07.003>.
- [141] Hutton BF, Buvat I, Beekman FJ. Review and current status of SPECT scatter correction. *Phys Med Biol* 2011;56:R85–112. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/14/R01>.
- [142] Ljungberg M, Sjögreen Gleisner K. Personalized Dosimetry for Radionuclide Therapy Using Molecular Imaging Tools. *Biomedicines* 2016;4. <https://doi.org/10.3390/biomedicines4040025>.
- [143] Ljungberg M, Gleisner KS. Hybrid Imaging for Patient-Specific Dosimetry in Radionuclide Therapy. *Diagnostics (Basel)* 2015;5:296–317. <https://doi.org/10.3390/diagnostics5030296>.
- [144] Sjögreen-Gleisner K, Rueckert D, Ljungberg M. Registration of serial SPECT/CT images for three-dimensional dosimetry in radionuclide therapy. *Phys Med Biol* 2009;54:6181–6200. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/010>.

- [145] Sjögreen K, Ljungberg M, Strand S-E. An Activity Quantification Method Based on Registration of CT and Whole-Body Scintillation Camera Images, with Application to 131I. *J Nucl Med* 2002;43:972–82.
- [146] Minarik D, Sjögreen K, Ljungberg M. A New Method to Obtain Transmission Images for Planar Whole-Body Activity Quantification. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2005;20:72–6. <https://doi.org/10.1089/cbr.2005.20.72>.
- [147] Gleisner KS, Ljungberg M. Patient-specific whole-body attenuation correction maps from a CT system for conjugate-view-based activity quantification: method development and evaluation. *Cancer Biother Radiopharm* 2012;27:652–64. <https://doi.org/10.1089/cbr.2011.1082>.
- [148] Goetze S, Wahl RL. Prevalence of misregistration between SPECT and CT for attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2007;14:200–6. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2006.12.325>.
- [149] Schindera ST, Tock I, Marin D, Nelson RC, Raupach R, Hagemester M, et al. Effect of Beam Hardening on Arterial Enhancement in Thoracoabdominal CT Angiography with Increasing Patient Size: An in Vitro and in Vivo Study. *Radiology* 2010;256:528–35. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092086>.
- [150] Mattsson S, Söderberg M. Radiation dose management in CT, SPECT/CT and PET/CT techniques. *Radiat Prot Dosimetry* 2011;147:13–21. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncr261>.
- [151] Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2001;11:1968–74. <https://doi.org/10.1007/s003300101007>.
- [152] Halpern BS, Dahlbom M, Quon A, Schiepers C, Waldherr C, Silverman DH, et al. Impact of patient weight and emission scan duration on PET/CT image quality and lesion detectability. *J Nucl Med* 2004;45:797–801.
- [153] Lartizien C, Kinahan PE, Comtat C. A lesion detection observer study comparing 2-dimensional versus fully 3-dimensional whole-body PET imaging protocols. *J Nucl Med* 2004;45:714–23.
- [154] Lewellen TK. Recent developments in PET detector technology. *Phys Med Biol* 2008;53:R287-317. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/17/R01>.
- [155] Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET detectors to PET scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1574–97. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1266-2>.
- [156] Conti M, Bendriem B, Casey M, Chen M, Kehren F, Michel C, et al. First experimental results of time-of-flight reconstruction on an LSO PET scanner. *Phys Med Biol* 2005;50:4507–4526. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/19/006>.
- [157] Lonneux M, Borbath I, Bol A, Coppens A, Sibomana M, Bausart R, et al. Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: the role of

statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1999;26:591–8. <https://doi.org/10.1007/s002590050426>.

[158] Brendle C, Kupferschläger J, Nikolaou K, la Fougère C, Gatidis S, Pfannenber C. Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? – Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods. *European Journal of Radiology* 2015;84:158–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.10.018>.

[159] van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, Arends AJ, Boellaard R, van Dalen JA, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:4–16. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3727-z>.

[160] Schatka I, Weiberg D, Reichelt S, Owsianski-Hille N, Derlin T, Berding G, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of novel continuous bed motion versus traditional bed position whole-body PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:711–7. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3226-z>.

[161] Badawi RD, Shi H, Hu P, Chen S, Xu T, Price PM, et al. First Human Imaging Studies with the Explorer Total-Body Pet Scanner. *J Nucl Med* 2019;jnumed.119.226498. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226498>.

[162] Vandenberghe S, Moskal P, Karp JS. State of the art in total body PET. *EJNMMI Physics* 2020;7:35. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00290-2>.

[163] Pichler BJ, Swann BK, Rochelle J, Nutt RE, Cherry SR, Siegel SB. Lutetium oxyorthosilicate block detector readout by avalanche photodiode arrays for high resolution animal PET. *Physics in Medicine and Biology* 2004;49:4305–19.

[164] Pichler BJ, Judenhofer MS, Catana C, Walton JH, Kneilling M, Nutt RE, et al. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2006;47:639–47.

[165] Pichler BJ, Wehrl HF, Kolb A, Judenhofer MS. Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging: The Next Generation of Multimodality Imaging? *Seminars in Nuclear Medicine* 2008;38:199–208. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.02.001>.

[166] Pichler BJ, Kolb A, Nagele T, Schlemmer H-P. PET/MRI: Paving the Way for the Next Generation of Clinical Multimodality Imaging Applications. *Journal of Nuclear Medicine* 2010;51:333–336. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.061853>.

[167] Judenhofer MS, Wehrl HF, Newport DF, Catana C, Siegel SB, Becker M, et al. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med* 2008;14:459–65. <https://doi.org/10.1038/nm1700>.

[168] Judenhofer MS, Catana C, Swann BK, Siegel SB, Jung W-I, Nutt RE, et al. PET/



MR images acquired with a compact MR-compatible PET detector in a 7-T magnet. *Radiology* 2007;244:807–14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2443061756>.

[169] Ziegler SI, Pichler BJ, Boening G, Rafecas M, Pimpl W, Lorenz E, et al. A prototype high-resolution animal positron tomograph with avalanche photodiode arrays and LSO crystals. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001;28:136–143. <https://doi.org/10.1007/s002590000438>.

[170] Schlemmer H-PW, Pichler BJ, Schmand M, Burbar Z, Michel C, Ladebeck R, et al. Simultaneous MR/PET Imaging of the Human Brain: Feasibility Study. *Radiology* 2008;248:1028–1035. <https://doi.org/10.1148/radiol.2483071927>.

[171] Kolb A, Wehrl HF, Hofmann M, Judenhofer MS, Eriksson L, Ladebeck R, et al. Technical performance evaluation of a human brain PET/MRI system. *European Radiology* 2012;22:1776–1788. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2415-4>.

[172] Bailey DL, Antoch G, Bartenstein P, Barthel H, Beer AJ, Bisdas S, et al. Combined PET/MR: The Real Work Has Just Started. Summary Report of the Third International Workshop on PET/MR Imaging; February 17-21, 2014, Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol* 2015;17:297–312. <https://doi.org/10.1007/s11307-014-0818-0>.

[173] Bailey DL, Pichler BJ, Gückel B, Barthel H, Beer AJ, Bremerich J, et al. Combined PET/MRI: Multi-modality Multi-parametric Imaging Is Here: Summary Report of the 4th International Workshop on PET/MR Imaging; February 23-27, 2015, Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol* 2015;17:595–608. <https://doi.org/10.1007/s11307-015-0886-9>.

[174] Bailey DL, Pichler BJ, Gückel B, Barthel H, Beer AJ, Botnar R, et al. Combined PET/MRI: from Status Quo to Status Go. Summary Report of the Fifth International Workshop on PET/MR Imaging; February 15-19, 2016; Tübingen, Germany. *Molecular Imaging and Biology : MIB : The Official Publication of the Academy of Molecular Imaging* 2016;18:637–50. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0993-2>.

[175] Bailey DL, Pichler BJ, Gückel B, Antoch G, Barthel H, Bhujwala ZM, et al. Combined PET/MRI: Global Warming—Summary Report of the 6th International Workshop on PET/MRI, March 27–29, 2017, Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol* 2018;20:4–20. <https://doi.org/10.1007/s11307-017-1123-5>.

[176] Veit-Haibach P, Kuhn FP, Wiesinger F, Delso G, von Schulthess G. PET–MR imaging using a tri-modality PET/CT–MR system with a dedicated shuttle in clinical routine. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2013;26:25–35. <https://doi.org/10.1007/s10334-012-0344-5>.

[177] von Schulthess GK. Why buy a PET/MR for high end research? *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2014;40:283–284. <https://doi.org/10.1002/jmri.24426>.

[178] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015;42:328–54. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>.

- [179] Rausch I, Rischka L, Ladefoged CN, Furtner J, Fenchel M, Hahn A, et al. PET/MRI for Oncologic Brain Imaging: A Comparison of Standard MR-Based Attenuation Corrections with a Model-Based Approach for the Siemens mMR PET/MR System. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2017;58:1519–1525. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186148>.
- [180] Delso G, Furst S, Jakoby B, Ladebeck R, Ganter C, Nekolla SG, et al. Performance Measurements of the Siemens mMR Integrated Whole-Body PET/MR Scanner. *Journal of Nuclear Medicine* 2011;52:1914–1922. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.092726>.
- [181] Parker JA, Christian P, Jadvar H, Sattler B, Wallis JW. The SNMMI and EANM Practice Guideline for Tele-Nuclear Medicine 2.0. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 2014;42:15–19. <https://doi.org/10.2967/jnmt.113.133231>.
- [182] Boellaard R, Rausch I, Beyer T, Delso G, Yaqub M, Quick HH, et al. Quality control for quantitative multicenter whole-body PET/MR studies: A NEMA image quality phantom study with three current PET/MR systems. *Medical Physics* 2015;42:5961–5969. <https://doi.org/10.1118/1.4930962>.
- [183] Seifert S, van der Lei G, van Dam HT, Schaart DR. First characterization of a digital SiPM based time-of-flight PET detector with 1 mm spatial resolution. *Physics in Medicine and Biology* 2013;58:3061–3074. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/9/3061>.
- [184] Lecomte R. Novel detector technology for clinical PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36 Suppl 1:S69-85. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-1054-0>.
- [185] Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn A, von Schulthess G. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2002;29:922–927. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0796-3>.
- [186] Carney JPJ, Townsend DW, Rappoport V, Bendriem B. Method for transforming CT images for attenuation correction in PET/CT imaging. *Medical Physics* 2006;33:976–983. <https://doi.org/10.1118/1.2174132>.
- [187] Teimourian B, Ay MR, Zafarghandi MS, Ghafarian P, Ghadiri H, Zaidi H. A novel energy mapping approach for CT-based attenuation correction in PET. *Medical Physics* 2012;39:2078–2089. <https://doi.org/10.1118/1.3694108>.
- [188] Sekine T, Buck A, Delso G, ter Voert EEGW, Huellner M, Veit-Haibach P, et al. Evaluation of Atlas-Based Attenuation Correction for Integrated PET/MR in Human Brain: Application of a Head Atlas and Comparison to True CT-Based Attenuation Correction. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:215–220. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.159228>.
- [189] Yang J, Jian Y, Jenkins N, Behr SC, Hope TA, Larson PEZ, et al. Quantitative Evaluation of Atlas-based Attenuation Correction for Brain PET in an Integrated

Time-of-Flight PET/MR Imaging System. *Radiology* 2017;284:169–179. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161603>.

[190] Burgos N, Cardoso MJ, Thielemans K, Modat M, Dickson J, Schott JM, et al. Multi-contrast attenuation map synthesis for PET/MR scanners: assessment on FDG and Flortetapir PET tracers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015;42:1447–58. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3082-x>.

[191] Paulus DH, Quick HH, Geppert C, Fenchel M, Zhan Y, Hermsillo G, et al. Whole-Body PET/MR Imaging: Quantitative Evaluation of a Novel Model-Based MR Attenuation Correction Method Including Bone. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2015;56:1061–6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.156000>.

[192] Ladefoged CN, Benoit D, Law I, Holm S, Kj\ a er A, Højgaard L, et al. Region specific optimization of continuous linear attenuation coefficients based on UTE (RESOLUTE): application to PET/MR brain imaging. *Physics in Medicine and Biology* 2015;60:8047–8065. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/20/8047>.

[193] Ladefoged CN, Law I, Anazodo U, St. Lawrence K, Izquierdo-Garcia D, Catana C, et al. A multi-centre evaluation of eleven clinically feasible brain PET/MRI attenuation correction techniques using a large cohort of patients. *NeuroImage* 2017;147:346–359. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.12.010>.

[194] Ladefoged CN, Andersen FL, Kj\ a er A, Højgaard L, Law I. RESOLUTE PET/MRI Attenuation Correction for O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) in Brain Tumor Patients with Metal Implants. *Frontiers in Neuroscience* 2017;11:453. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00453>.

[195] Han X. MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method. *Med Phys* 2017;44:1408–19. <https://doi.org/10.1002/mp.12155>.

[196] Leynes AP, Yang J, Wiesinger F, Kaushik SS, Shanbhag DD, Seo Y, et al. Zero-Echo-Time and Dixon Deep Pseudo-CT (ZeDD CT): Direct Generation of Pseudo-CT Images for Pelvic PET/MRI Attenuation Correction Using Deep Convolutional Neural Networks with Multiparametric MRI. *J Nucl Med* 2018;59:852–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.198051>.

[197] Gong K, Yang J, Kim K, Fakhri GE, Seo Y, Li Q. Attenuation Correction for Brain PET Imaging Using Deep Neural Network Based on Dixon and ZTE MR Images. *Phys Med Biol* 2018;63:125011. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aac763>.

[198] Ladefoged CN, Marner L, Hindsholm A, Law I, Højgaard L, Andersen FL. Deep Learning Based Attenuation Correction of PET/MRI in Pediatric Brain Tumor Patients: Evaluation in a Clinical Setting. *Front Neurosci* 2018;12:1005. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01005>.

[199] Ziegler S, Braun H, Ritt P, Hocke C, Kuwert T, Quick HH. Systematic evaluation of phantom fluids for simultaneous PET/MR hybrid imaging. *Journal of Nuclear*

Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine 2013;54:1464–71. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.116376>.

[200] Boellaard R, Hofman MBM, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Accurate PET/MR Quantification Using Time of Flight MLAA Image Reconstruction. *Molecular Imaging and Biology* 2014;16:469–477. <https://doi.org/10.1007/s11307-013-0716-x>.

[201] Beyer T, Lassen ML, Boellaard R, Delso G, Yaqub M, Sattler B, et al. Investigating the state-of-the-art in whole-body MR-based attenuation correction: an intra-individual, inter-system, inventory study on three clinical PET/MR systems. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2016;29:75–87. <https://doi.org/10.1007/s10334-015-0505-4>.

[202] Grant AM, Deller TW, Khalighi MM, Maramraju SH, Delso G, Levin CS. NEMA NU 2-2012 performance studies for the SiPM-based ToF-PET component of the GE SIGNA PET/MR system. *Medical Physics* 2016;43:2334–2343. <https://doi.org/10.1118/1.4945416>.

[203] Nuyts J, Dupont P, Stroobants S, Beninck R, Mortelmans L, Suetens P. Simultaneous maximum a posteriori reconstruction of attenuation and activity distributions from emission sinograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1999;18:393–403. <https://doi.org/10.1109/42.774167>.

[204] Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine* 2019;25:44–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>.

[205] Cook GJR, Goh V. What can artificial intelligence teach us about the molecular mechanisms underlying disease? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2715–21. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04370-z>.

[206] Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. *Trends in Pharmacological Sciences* 2019;40:577–91. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.05.005>.

[207] Dilsizian SE, Siegel EL. Artificial Intelligence in Medicine and Cardiac Imaging: Harnessing Big Data and Advanced Computing to Provide Personalized Medical Diagnosis and Treatment. *Curr Cardiol Rep* 2013;16:441. <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0441-8>.

[208] Cal-Gonzalez J, Rausch I, Shiyam Sundar LK, Lassen ML, Muzik O, Moser E, et al. Hybrid Imaging: Instrumentation and Data Processing. *Front Phys* 2018;6. <https://doi.org/10.3389/fphy.2018.00047>.

[209] Wang F, Casalino LP, Khullar D. Deep Learning in Medicine—Promise, Progress, and Challenges. *JAMA Intern Med* 2019;179:293–4. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7117>.

[210] Kotsiantis SB. Supervised Machine Learning: A Review of Classification Techniques n.d.:20.

- [211] Olson RS, Cava WL, Mustahsan Z, Varik A, Moore JH. Data-driven advice for applying machine learning to bioinformatics problems. *Biocomputing 2018, WORLD SCIENTIFIC*; 2017, p. 192–203. [https://doi.org/10.1142/9789813235533\\_0018](https://doi.org/10.1142/9789813235533_0018).
- [212] Tarca AL, Carey VJ, Chen X, Romero R, Drăghici S. Machine Learning and Its Applications to Biology. *PLOS Computational Biology* 2007;3:e116. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030116>.
- [213] Maaten L van der, Hinton G. Visualizing Data using t-SNE. *Journal of Machine Learning Research* 2008;9:2579–605.
- [214] Gao Y, Liu Y, Wang Y, Shi Z, Yu J. A Universal Intensity Standardization Method Based on a Many-to-One Weak-Paired Cycle Generative Adversarial Network for Magnetic Resonance Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2019;38:2059–69. <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2894692>.
- [215] Frid-Adar M, Klang E, Amitai M, Goldberger J, Greenspan H. Synthetic data augmentation using GAN for improved liver lesion classification. 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018), 2018, p. 289–93. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2018.8363576>.
- [216] Chen M, Shi X, Zhang Y, Wu D, Guizani M. Deep Features Learning for Medical Image Analysis with Convolutional Autoencoder Neural Network. *IEEE Transactions on Big Data* 2017;1–1. <https://doi.org/10.1109/TBDATA.2017.2717439>.
- [217] Visvikis D, Cheze Le Rest C, Jaouen V, Hatt M. Artificial intelligence, machine (deep) learning and radio(geno)mics: definitions and nuclear medicine imaging applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2630–7. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04373-w>.
- [218] Hatt M, Tixier F, Visvikis D, Rest CCL. Radiomics in PET/CT: More Than Meets the Eye? *J Nucl Med* 2017;58:365–6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.184655>.
- [219] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2017;14:749–762. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>.
- [220] Kratz J, Strasser C. Data publication consensus and controversies. *F1000Res* 2014;3:94. <https://doi.org/10.12688/f1000research.3979.3>.
- [221] Kalendralis P, Shi Z, Traverso A, Choudhury A, Sloep M, Zhovannik I, et al. FAIR-compliant clinical, radiomics and DICOM metadata of RIDER, interobserver, Lung1 and head-Neck1 TCIA collections. *Med Phys* 2020. <https://doi.org/10.1002/mp.14322>.
- [222] Panch T, Mattie H, Celi LA. The “inconvenient truth” about AI in healthcare. *Npj Digital Medicine* 2019;2:1–3. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0155-4>.
- [223] Zhang L, Yang H, Jiang Z. Imbalanced biomedical data classification using self-

adaptive multilayer ELM combined with dynamic GAN. *BioMedical Engineering OnLine* 2018;17:181. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0604-3>.

[224] Yu H, Hong S, Yang X, Ni J, Dan Y, Qin B. Recognition of Multiple Imbalanced Cancer Types Based on DNA Microarray Data Using Ensemble Classifiers. *BioMed Research International* 2013;2013:e239628. <https://doi.org/10.1155/2013/239628>.

[225] Shorten C, Khoshgoftaar TM. A survey on Image Data Augmentation for Deep Learning. *Journal of Big Data* 2019;6:60. <https://doi.org/10.1186/s40537-019-0197-0>.

[226] Wibmer AG, Hricak H, Ulaner GA, Weber W. Trends in oncologic hybrid imaging. *European Journal of Hybrid Imaging* 2018;2:1. <https://doi.org/10.1186/s41824-017-0019-6>.

[227] Papp L, Spielvogel CP, Rausch I, Hacker M, Beyer T. Personalizing Medicine Through Hybrid Imaging and Medical Big Data Analysis. *Front Phys* 2018;6. <https://doi.org/10.3389/fphy.2018.00051>.

[228] Kesner A, Koo P. A consideration for changing our PET data saving practices: a cost/benefit analysis. *J Nucl Med* 2016;57:1912–1912.

[229] Milchenko M, Marcus D. Obscuring Surface Anatomy in Volumetric Imaging Data. *Neuroinform* 2013;11:65–75. <https://doi.org/10.1007/s12021-012-9160-3>.

[230] Allen B, Seltzer SE, Langlotz CP, Dreyer KP, Summers RM, Petrick N, et al. A Road Map for Translational Research on Artificial Intelligence in Medical Imaging: From the 2018 National Institutes of Health/RSNA/ACR/The Academy Workshop. *Journal of the American College of Radiology* 2019;16:1179–89. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.04.014>.

[231] Avanzo M, Stancanello J, Naqa IE. Beyond imaging: The promise of radiomics. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 2017;38:122–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.071>.

[232] Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical Image Analysis* 2017;42:60–88. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>.

[233] Zhang C, Bengio S, Hardt M, Recht B, Vinyals O. Understanding deep learning requires rethinking generalization. *ArXiv:161103530 [Cs]* 2017.

[234] Wolpert DH, Macready WG. No free lunch theorems for optimization. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation* 1997;1:67–82. <https://doi.org/10.1109/4235.585893>.

[235] Yu-Chi Ho, Pepyne DL. Simple explanation of the no free lunch theorem of optimization. *Proceedings of the 40th IEEE Conference on Decision and Control (Cat. No.01CH37228)*, vol. 5, 2001, p. 4409–14 vol.5. <https://doi.org/10.1109/CDC.2001.980896>.

- [236] Mohseni S, Zarei N, Ragan ED. A Multidisciplinary Survey and Framework for Design and Evaluation of Explainable AI Systems. ArXiv:181111839 [Cs] 2020.
- [237] Li T, Tang W, Zhang L. Monte Carlo cross-validation analysis screens pathway cross-talk associated with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2016;37:1327–33. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2595-9>.
- [238] Sollini M, Antunovic L, Chiti A, Kirienko M. Towards clinical application of image mining: a systematic review on artificial intelligence and radiomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2656–72. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04372-x>.
- [239] Hatt M, Lucia F, Schick U, Visvikis D. Multicentric validation of radiomics findings: challenges and opportunities. *EBioMedicine* 2019;47:20–1. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.054>.
- [240] Park SH, Han K. Methodologic Guide for Evaluating Clinical Performance and Effect of Artificial Intelligence Technology for Medical Diagnosis and Prediction. *Radiology* 2018;286:800–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017171920>.
- [241] Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nature Machine Intelligence* 2019;1:206–15. <https://doi.org/10.1038/s42256-019-0048-x>.
- [242] Nensa F, Demircioglu A, Rischpler C. Artificial Intelligence in Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 2019;60:29S-37S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.220590>.
- [243] Zaharchuk G, Gong E, Wintermark M, Rubin D, Langlotz CP. Deep Learning in Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018;39:1776–84. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5543>.
- [244] Catana C. The Dawn of a New Era in Low-Dose PET Imaging. *Radiology* 2019;290:657–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018182573>.
- [245] Guo J, Gong E, Fan AP, Goubran M, Khalighi MM, Zaharchuk G. Predicting 15O-Water PET cerebral blood flow maps from multi-contrast MRI using a deep convolutional neural network with evaluation of training cohort bias: *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2019. <https://doi.org/10.1177/0271678X19888123>.
- [246] Wei W, Poirion E, Bodini B, Durrleman S, Ayache N, Stankoff B, et al. Learning Myelin Content in Multiple Sclerosis from Multimodal MRI through Adversarial Training. ArXiv:180408039 [Cs] 2018;11072:514–22. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-00931-1\\_59](https://doi.org/10.1007/978-3-030-00931-1_59).
- [247] Hemmen HV, Massa H, Hurley S, Cho S, Bradshaw T, McMillan A. A deep learning-based approach for direct whole-body PET attenuation correction. *J Nucl Med* 2019;60:569–569.
- [248] Hainc N, Federau C, Stieltjes B, Blatow M, Bink A, Stippich C. The Bright, Artificial Intelligence-Augmented Future of Neuroimaging Reading. *Front Neurol*

2017;8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00489>.

[249] Menze BH, Jakab A, Bauer S, Kalpathy-Cramer J, Farahani K, Kirby J, et al. The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2015;34:1993–2024. <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2377694>.

[250] Armato SG, McLennan G, Bidaut L, McNitt-Gray MF, Meyer CR, Reeves AP, et al. The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on CT scans. *Med Phys* 2011;38:915–31. <https://doi.org/10.1118/1.3528204>.

[251] Maier O, Menze BH, von der Gablentz J, Hani L, Heinrich MP, Liebrand M, et al. ISLES 2015 - A public evaluation benchmark for ischemic stroke lesion segmentation from multispectral MRI. *Med Image Anal* 2017;35:250–69. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.07.009>.

[252] Kistler M, Bonaretti S, Pfahrer M, Niklaus R, Büchler P. The Virtual Skeleton Database: An Open Access Repository for Biomedical Research and Collaboration. *J Med Internet Res* 2013;15. <https://doi.org/10.2196/jmir.2930>.

[253] Kim J, Lee B. Identification of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment using multimodal sparse hierarchical extreme learning machine. *Human Brain Mapping* 2018;39:3728–41. <https://doi.org/10.1002/hbm.24207>.

[254] Katako A, Shelton P, Goertzen AL, Levin D, Bybel B, Aljuaid M, et al. Machine learning identified an Alzheimer’s disease-related FDG-PET pattern which is also expressed in Lewy body dementia and Parkinson’s disease dementia. *Scientific Reports* 2018;8:13236. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31653-6>.

[255] Liu M, Cheng D, Yan W, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Classification of Alzheimer’s Disease by Combination of Convolutional and Recurrent Neural Networks Using FDG-PET Images. *Front Neuroinform* 2018;12:35. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00035>.

[256] Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, Trivedi H, Harnish R, Jenkins NW, et al. A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using 18F-FDG PET of the Brain. *Radiology* 2019;290:456–64. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180958>.

[257] Kim DH, Wit H, Thurston M. Artificial intelligence in the diagnosis of Parkinson’s disease from ioflupane-123 single-photon emission computed tomography dopamine transporter scans using transfer learning. *Nucl Med Commun* 2018;39:887–93. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000890>.

[258] Papp L, Pötsch N, Grahovac M, Schmidbauer V, Woehrer A, Preusser M, et al. Glioma Survival Prediction with Combined Analysis of In Vivo 11C-MET PET Features, Ex Vivo Features, and Patient Features by Supervised Machine Learning. *J Nucl Med* 2018;59:892–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.202267>.



- [259] Xiong J, Yu W, Ma J, Ren Y, Fu X, Zhao J. The Role of PET-Based Radiomic Features in Predicting Local Control of Esophageal Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Scientific Reports* 2018;8:9902. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28243-x>.
- [260] Milgrom SA, Elhalawani H, Lee J, Wang Q, Mohamed ASR, Dabaja BS, et al. A PET Radiomics Model to Predict Refractory Mediastinal Hodgkin Lymphoma. *Sci Rep* 2019;9:1322. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37197-z>.
- [261] Lucia F, Visvikis D, Vallières M, Desseroit M-C, Miranda O, Robin P, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:864–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4231-9>.
- [262] Abadi M, Barham P, Chen J, Chen Z, Davis A, Dean J, et al. TensorFlow: A system for large-scale machine learning n.d.:21.
- [263] Team K. Keras documentation: Keras FAQ 2015. [https://keras.io/getting\\_started/faq/#how-should-i-cite-keras](https://keras.io/getting_started/faq/#how-should-i-cite-keras) (accessed August 10, 2020).
- [264] Ketkar N. *Deep Learning with Python: A Hands-on Introduction*. Apress; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-1-4842-2766-4>.
- [265] Griethuysen JJM van, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 2017;77:e104–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339>.
- [266] Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res* 2018;78:4786–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0125>.
- [267] Götz M, Nolden M, Maier-Hein K. MITK Phenotyping: An open-source toolchain for image-based personalized medicine with radiomics. *Radiother Oncol* 2019;131:108–11. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.11.021>.
- [268] Parekh VS, Jacobs MA. MPRAD: A Multiparametric Radiomics Framework. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180:407–21. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05533-5>.
- [269] Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *Journal of Machine Learning Research* 2011;12:2825–30.
- [270] Therneau T, Atkinson B, port BR (producer of the initial R, maintainer 1999-2017). rpart: Recursive Partitioning and Regression Trees. 2019.
- [271] Kuhn M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. *Journal of Statistical Software* 2008;28:1–26. <https://doi.org/10.18637/jss.v028.i05>.

- [272] Papp L, Rausch I, Grahovac M, Hacker M, Beyer T. Optimized Feature Extraction for Radiomics Analysis of 18F-FDG PET Imaging. *J Nucl Med* 2019;60:864–72. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.217612>.
- [273] Orhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, et al. A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET. *J Nucl Med* 2018;59:1321–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.199935>.
- [274] Zhang Y-D, Wu L. An Mr Brain Images Classifier via Principal Component Analysis and Kernel Support Vector Machine. *Progress In Electromagnetics Research* 2012;130:369–88. <https://doi.org/10.2528/PIER12061410>.
- [275] Kotsiantis S, Kanellopoulos D, Pintelas P. Handling imbalanced datasets: A review. *GESTS International Transactions on Computer Science and Engineering*, Vol.30, 2006.
- [276] Hu S, Liang Y, Ma L, He Y. MSMOTE: Improving Classification Performance When Training Data is Imbalanced. 2009 Second International Workshop on Computer Science and Engineering, vol. 2, 2009, p. 13–7. <https://doi.org/10.1109/WCSE.2009.756>.
- [277] Hodge VJ, Austin J. A Survey of Outlier Detection Methodologies. *Artif Intell Rev* 2004;22:85–126. <https://doi.org/10.1007/s10462-004-4304-y>.
- [278] Zhu J-Y, Park T, Isola P, Efros AA. Unpaired Image-to-Image Translation Using Cycle-Consistent Adversarial Networks. 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV), Venice: IEEE; 2017, p. 2242–51. <https://doi.org/10.1109/ICCV.2017.244>.
- [279] Shin H-C, Tenenholtz NA, Rogers JK, Schwarz CG, Senjem ML, Gunter JL, et al. Medical Image Synthesis for Data Augmentation and Anonymization using Generative Adversarial Networks. *ArXiv:180710225 [Cs, Stat]* 2018.
- [280] Pan SJ, Yang Q. A Survey on Transfer Learning. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering* 2010;22:1345–59. <https://doi.org/10.1109/TKDE.2009.191>.
- [281] Shin H-C, Roth HR, Gao M, Lu L, Xu Z, Nogues I, et al. Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning. *IEEE Trans Med Imaging* 2016;35:1285–98. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2528162>.
- [282] Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging* 2013;26:1045–57. <https://doi.org/10.1007/s10278-013-9622-7>.
- [283] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nature Reviews Cancer* 2018;18:500–10. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0016-5>.

- [284] Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative. *Radiology* 2020;295:328–38. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>.
- [285] Orhac F, Frouin F, Nioche C, Ayache N, Buvat I. Validation of A Method to Compensate Multicenter Effects Affecting CT Radiomics. *Radiology* 2019;291:53–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182023>.
- [286] Gilpin LH, Bau D, Yuan BZ, Bajwa A, Specter M, Kagal L. Explaining Explanations: An Overview of Interpretability of Machine Learning. *ArXiv:180600069 [Cs, Stat]* 2019.
- [287] Zhang Q, Zhu S. Visual interpretability for deep learning: a survey. *Frontiers Inf Technol Electronic Eng* 2018;19:27–39. <https://doi.org/10.1631/FITEE.1700808>.
- [288] Hustinx R. Physician centred imaging interpretation is dying out — why should I be a nuclear medicine physician? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2708–14. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04371-y>.
- [289] Begoli E, Bhattacharya T, Kusnezov D. The need for uncertainty quantification in machine-assisted medical decision making. *Nature Machine Intelligence* 2019;1:20–3. <https://doi.org/10.1038/s42256-018-0004-1>.
- [290] Liu X, Faes L, Kale AU, Wagner SK, Fu DJ, Bruynseels A, et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Digital Health* 2019;1:e271–97. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30123-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30123-2).
- [291] Ribeiro MT, Singh S, Guestrin C. “Why Should I Trust You?”: Explaining the Predictions of Any Classifier. *ArXiv:160204938 [Cs, Stat]* 2016.
- [292] Avati A, Jung K, Harman S, Downing L, Ng A, Shah NH. Improving Palliative Care with Deep Learning. *ArXiv:171106402 [Cs, Stat]* 2017.
- [293] Baker RE, Peña J-M, Jayamohan J, Jérusalem A. Mechanistic models versus machine learning, a fight worth fighting for the biological community? *Biology Letters* 2018;14:20170660. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2017.0660>.
- [294] Warraich HJ, Califf RM, Krumholz HM. The digital transformation of medicine can revitalize the patient-clinician relationship. *Npj Digital Medicine* 2018;1:1–3. <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0060-2>.
- [295] Lysaght T, Lim HY, Xafis V, Ngiam KY. AI-Assisted Decision-making in Healthcare. *ABR* 2019;11:299–314. <https://doi.org/10.1007/s41649-019-00096-0>.
- [296] Keane PA, Topol EJ. With an eye to AI and autonomous diagnosis. *Npj Digital Medicine* 2018;1:1–3. <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0048-y>.
- [297] Lim, Hannah. Data protection in the practical context :strategies and techniques /Hannah YeeFen Lim. – National Library. Singapore: Singapore Academy of Law; 2017.

- [298] Reisman M. EHRs: The Challenge of Making Electronic Data Usable and Interoperable. *P T* 2017;42:572–5.
- [299] Orlando AW, Rosoff AJ. The New Privacy Crisis: What’s Health Got to Do with It? *The American Journal of Medicine* 2019;132:127–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.09.033>.
- [300] Jalali MS, Kaiser JP. Cybersecurity in Hospitals: A Systematic, Organizational Perspective. *Journal of Medical Internet Research* 2018;20:e10059. <https://doi.org/10.2196/10059>.
- [301] Gottesman O, Johansson F, Komorowski M, Faisal A, Sontag D, Doshi-Velez F, et al. Guidelines for reinforcement learning in healthcare. *Nature Medicine* 2019;25:16–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0310-5>.
- [302] Bostrom N. *Superintelligence: Paths, dangers, strategies*. New York, NY, US: Oxford University Press; 2014.
- [303] Hall M. Artificial intelligence and nuclear medicine. *Nuclear Medicine Communications* 2019;40:1–2. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000937>.
- [304] Vogel L. Plan needed to capitalize on robots, AI in health care. *CMAJ* 2017;189:E329–30. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1095395>.
- [305] Oravec JA. Artificial Intelligence, Automation, and Social Welfare: Some Ethical and Historical Perspectives on Technological Overstatement and Hyperbole. *Ethics and Social Welfare* 2019;13:18–32. <https://doi.org/10.1080/17496535.2018.1512142>.



Medicina Nucleară

**Diagnostică**

## 1. Abrevieri pentru varianta în limba engleză și traducerea lor în limba română

AA	Alzheimer Association (Asociația Alzheimer)
AP	Angina Pectoris (Angina Pectorală)
ACD	Acid Citrate Dextrose (Acid Citrat Dextroză)
AD	Alzheimer's Disease (Boala Alzheimer)
AMP	Adenosine monophosphate (Adenzină Monofosfat)
ARSAC	UK Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (Comitetul Consultativ pentru Administrarea Substanțelor Radioactive din Marea Britanie)
AUC	Appropriate Use Criteria (Criterii de utilizare adecvate)
AV	Atrioventricular Block (Bloc atrioventricular)
BBB	Blood Brain Barrier (Bariera hematoencefalică)
BD	Brain Death (Moartea cerebrală)
CAD	Coronary Artery Disease (Boala arterială coronariană)
CI	Confidence Interval (Intervalul de încredere)
CIT	Carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-Iodophenyl)tropane (Carbometoxi-3 $\beta$ - (4-Iodofenil Tropan)
CBD	Corticobasal syndrome (Sindromul cortico-bazal)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Bronhopneumopatia Cronică Obstructivă)
CMRgl	Cerebral Metabolic Rate of glucose consumption (Rata metabolică cerebrală a consumului de glucoză)
CT	Computed Tomography (Tomografia Computerizată)
DaT	Dopamine Transporters (Transportori de Dopamină)
DLB	Dementia with Lewy Bodies (Demența cu corpi Lewy)
DRF	Differential Renal Function (Funcția renală diferențială)
ECG	Electrocardiogram (Electrocardiogramă)
ED	Effective Dose (Doza efectivă)
EDV	End Diastolic Volume (Volumul diastolic final)
EF	Ejection Fraction (Frația de ejecție)

EMA	European Medicines Agency (Agenția Europeană pentru Medicamente)
ERPF	Effective Renal Plasma Flow (Agenția Europeană pentru Medicamente)
ERNA	Equilibrium Radionuclide Angiocardiology (Angiocardiografia radioizotopică-tehnica la echilibru)
ESV	End Systolic Volume (Volumul sistolic final)
ECD	Ethyl Cysteine Dimer (Dimerul etilcisteinei)
EMA	European Medicine Agency (Agenția Europeană pentru Medicamente)
ETS	Oesophageal Transit Scintigraphy (Scintigrafia de tranzit esofagian)
FCH	<sup>18</sup> F-fluorocholine (18F-fluorocolina) și 18 cu superscript
FDA	Food and Drug Administration (Agenția Federală pentru Hrană și Medicamente a Statelor Unite)
FDG	Fluorodeoxyglucose (Fluorodeoxiglucoza)
FDOPA	6-fluoro-[ <sup>18</sup> F]-L-DOPA (Fluorodopa)
FLT	<sup>18</sup> F-fluoro-L-thymidine (Fluorotimidina)
FPB	Filtered Back Projection
FPRNV	First-Pass Radionuclide Ventriculography (Ventriculografia radioizotopică la prima trecere)
FTD	Frontotemporal dementia (Demența frontotemporală)
FUO	Fever of Unknown Origin (Febra de origine necunoscută)
GBEF	Gall Bladder Ejection Factor (Frația de ejecție a vezicii biliare)
GCPII	Glutamate Carboxypeptidase II
GEP	Gastro-Entero-Pancreatic (Gastro-entero-pancreatic)
GER	Gastro-Oesophageal Reflux (Refluxul gastro-esofagian)
GFR	Glomerular Filtration Rate (Rata de filtrare glomerulară)
ERPF	Effective Renal Plasma Flow
GIBS	Gastrointestinal Bleeding Scintigraphy (Scintigrafia în hemoragiile digestive)
GLUT	Glucose Transporters (Transportorul de glucoză)
HDRBC	Heat Damaged Red Blood Cells (Eritrocite deteriorate prin încălzire)
HGG	High Grade Glioma (Gliomul de grad înalt)
HIDA	Hepatobiliary Iminodiacetic Acid (Acidul iminodiacetic hepatobiliar)
HMPAO	Hexamethyl Propylene Amine Oxime (Hexametil propilen-amină oximă)



HOCM	Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy (Cardiomiopatia hipertrofică obstructivă)
HPT	Hypothalamo-Pituitary-Thyroid (Axul hipotalamus-hipofiză-tiroidă)
HSA	Human Serum Albumin (Albumină serică umană)
ICA	Invasive Coronary Angiography (Angiografia coronariană invazivă)
ICRP	International Commission on Radiation Protection (Comisia Europeană pentru Protecție împotriva Radiațiilor)
LBBB	Left Bundle Branch Block (Bloc de ramură stângă)
LEHR	Low-energy High-Resolution (Rezoluție înaltă cu energie joasă)
LEUHR	Low-energy Ultra High-Resolution (Rezoluție ultra înaltă cu energie joasă)
LGG	Low Grade Glioma (Gliom de grad scăzut)
LOA	Left Oblique Orientation (Proiecție oblică stângă)
L/R	Lesion to Reference ratio (Leziunea raportată la valoarea de referință)
LV	Left Ventricle (Ventricul stâng-VS)
LVEF	Left Ventricular Ejection Factor (Frația de ejecție a ventriculului stâng- FEVS)
MACE	Major Adverse Cardiac Event (Eveniment advers cardiac major)
MCI	Mild Cognitive Impairment (Deficit cognitiv ușor)
MET	Methionine (Metionină)
MI	Myocardial Infarction (Infarct miocardic)
MLEM	Maximum-likelihood Expectation Maximization
MPI	Myocardial Perfusion Imaging (Imagistica de perfuzie miocardică)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Imagistica prin rezonanță magnetică)
MPS	Myocardial Perfusion Scintigraphy (Scintigrafia de perfuzie miocardică)
MSA	Multiple System Atrophy (Atrofia multisistemică)
NEN	Neuroendocrine Neoplasms (Neoplasme neuroendocrine)
NET	Human Endocrine Tumours (Tumori neuroendocrine)
NIS	Sodium/Iodide Symporter (Simporter de sodiu/iodură)
NPO	Nil Per Oral (A jeune)
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
PAH	Para-Aminohippuric acid (Acidul para-aminohippuric)
PE	Pulmonary Embolism (Embolism pulmonar)



PET	Positron Emission Tomography (Tomografia cu emisie de pozitroni)
PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (Investigarea prospectivă a diagnosticului de embolie pulmonară)
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen (Antigen membranar specific prostatic)
PSP	Progressive Supranuclear Palsy (Paralizia supranucleară progresivă)
RBC	Red Blood Cells (Celule roșii sangvine-hematii)
RES	Reticuloendothelial System (Sistemul reticulo-endotelial)
ROA	Right Oblique Orientation (Proiecție oblică dreaptă)
ROI	Region of Interest (Regiune de interes)
RPF	Renal Plasma Flow (Fluxul plasmatic renal)
RV	Right Ventricle (Ventricul drept)
SDHD	Succinate Dehydrogenase subunit D (Subunitatea D a succinat dehidrogenazei)
SLN	Sentinel Lymph Node (Ganglion santinelă)
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy (Biopsia ganglionului santinelă)
SDS	Summed Difference Score (Scorul Sumat de Diferență)
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (Societatea de Medicină Nucleară și Imagistică Moleculară)
SOD	Sphincter of Oddi Dysfunction (Disfuncția sfincterului lui Oddi)
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography (Tomografia computerizată prin emisia de foton unic)
SSS	Summed Stress Score (Scorul Sumat de Stres)
SSTR	Somatostatin Receptor (Receptorul pentru somatostatina)
SRF	Split Renal Function (Funcția renală diferențială)
SUV	Standardized Uptake Value (Valoarea de captare standardizată)
TAC	Time Activity Curve (Curba timp-activitate)
TBR	Tumour to Background Ratio (Captarea tumorală raportată la fond)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Hormonul de stimulare tiroidiană)
VCUG	Voiding Cystourethrography (Cistourethrografia micțională)
V/Q	Ventilation and perfusion (Ventilație și perfuzie)
VUR	Vesico-Ureteral Reflux (Reflux vezico-ureteral)
WBC	White Blood Cells (Celule sangvine albe)

## 2. Cardiovascular

### 2.1. Perfuzia Miocardică

#### 2.1.1 Radiofarmaceutice

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc2-methoxyisobutylisonitrile –  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi (MIBI)
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl) phosphino]ethane –  $^{99m}\text{Tc}$  iar  $^{99m}\text{Tc}$  cu superscript-Tetrofosmin
- [ $^{201}\text{Tl}$ ]thallium chloride –  $^{201}\text{Tl}$ thaliu
- [ $^{82}\text{Rb}$ ]rubidium chloride -  $^{82}\text{Rb}$ rubidiu
- [ $^{13}\text{N}$ ]ammonia –  $^{13}\text{N}$ -Amoniu
- [ $^{15}\text{O}$ ]water –  $^{15}\text{O}$ -Apa

#### 2.1.2 Mecanism de captare/biodistribuție

Radiofarmaceutice utilizate în SPECT:

$^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi este un complex cationic care difuzează pasiv prin capilare și membrana celulară. Retenția se realizează la nivelul mitocondriei intacte, reflectând astfel viabilitatea miocitelor. Eliminarea se realizează predominant hepatobiliar și într-un grad mai scăzut la nivel renal.

$^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin este de asemenea eliminat rapid din sânge iar captarea la nivelul miocardului ce reprezintă aproximativ 1,2% din doza administrată este similară cu cea a  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi, cel mai probabil printr-un mecanism asemănător.

Excreția  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin se realizează predominant renal și într-o măsură mai scăzută hepatobiliar.

Captarea la nivelul miocardului a radiofarmaceuticelor marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  crește proporțional cu creșterea perfuziei. Cu toate acestea, se atinge un platou în captarea miocardului la o perfuzie miocardică de 2 ori mai mare decât nivelul din repaus.

Taliu-201 prezintă după prima trecere captare de aprox 4% din doză administrată, proporțională cu perfuzia și viabilitatea miocardică și un clearance sanguin de aproximativ 88%.

Taliu-201 este un analog de potasiu. La prima trecere, aproximativ 88% din doza administrată este extrasă din volumul sanguin cu o captare la nivelul miocitelor de 4% din care 60% pătrunde activ prin NaK ATPaza și 40% pasiv conform gradientului.

Eficiența de extracție se menține în general în condiții de acidoză și hipoxie, dar este redusă în cazul miocitelor distruse și înlocuite cu țesut fibrotic.

Captarea pentru Taliu-201 crește proporțional cu perfuzia până la un platou de 2-2.5 din perfuzia la repaus. După captarea inițială, retenția este dependentă de membrana celulară intactă, respectiv viabilitatea miocitelor.

Deoarece taliu-201 nu este fixat în miocit sau alte țesuturi, distribuția are loc după câteva ore de la administrare.

Acesta redistribuție duce la extracție miocitară în regiunile care au prezentat perfuzie scăzută în momentul maximal de stres, din aceasta cauza imaginile de redistribuție pot fi achiziționate oarecum independent de rata de perfuzie și reflectă în mare parte viabilitatea reziduală în peretele VS. Sensibilitatea achiziției la redistribuție poate fi îmbunătățită prin reinjectare.

### *Trasori PET*

Rubidiu-82 este un cation analog de potasiu emițător de pozitroni. Este un produs de generator cu timp de înjumătățire de 76 sec și proprietăți farmacocinetice similare cu Talium-201.

<sup>13</sup>N-Amoniac este un produs de ciclotron din nitrogen-13 cu un timp de înjumătățire de 9.96 min. Difuzează cu ușurință în plasmă și prin membranele celulare atingând extracție sanguină teoretic completă. Acesta este blocat din punct de vedere metabolic la nivelul miocitelor. Retenția celulară miocardică este neliniară și invers proporțională cu perfuzia.

<sup>15</sup>O-Apa este produs în ciclotron și are timp de înjumătățire de 2.04 min. Acest traser este metabolic inert și difuzează liber prin capilare și membranele celulare miocardice. Extragerea la prima trecere este aproape unitară și independentă de perfuzie. La scurt timp după injectare se realizează echilibrul <sup>15</sup>O dintre țesutul miocardic și sângele venos.

Aceste caracteristici în asociere cu limitările legate de rezoluția spațială PET și mișcarea cardiacă, fac dificilă separarea activității sanguine de țesutul miocardic. În practică, utilizarea traserului este limitată din cauza complexității studiilor GATED și imposibilitatea achiziției imaginilor morfologice.

### **2.1.3 Indicații**

- Suspiciune de Boala Coronariană Ischemică (BCI)
  - Pacienți simptomatici cu probabilitate BCI de 15-65% și FEVS >50%; pacienți (în special cei care nu pot atinge un efort adecvat) cu criterii EKG, ca de exemplu BRS, ce poate avea ca și consecință un test de efort echivoc
  - Probabilitate BCI 66-85% sau FEVS <50% fără angină tipică
  - Pacienți BCI diagnosticați prin imagistică morfologică la care trebuie determinat impactul hemodinamic al stenozei
  - Excluderea tulburărilor de conductibilitate declanșate ischemic
  - Pacienți cu simptomatologie persistentă după revascularizare
  - Pacienți cu mai mult de 3 factori de risc ce urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale ample
  - Pentru evaluarea viabilității în disfuncțiile miocardice; câteodată urmată de viabilitate PET
  - Pacienți cu scor calcic Agatston >400 și încadrați în orice grupă de risc
- Perfuzia PET comparată cu perfuzia SPECT, are o rezoluția spațială superioară, expunere mai scăzută și în esență acuratețe îmbunătățită pentru diagnosticul BCI.

#### **2.1.4 Contraindicații**

- Sarcina
- Angina instabilă sau infarctul miocardic recent (<4 zile) reprezintă contraindicație pentru scintigrafia miocardică de perfuzie la efort

Înteruperea alăptatului nu reprezintă o recomandare pentru farmaceuticele miocardice marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$ , deși pentru siguranța suplimentară, se poate recomanda întreruperea alăptatului timp de 4 h, interval în care se elimină laptele matern corespunzător unei mese. Alăptatul trebuie întrerupt circa 24h după thaliu-201. Nu se recomandă întreruperea alăptării pentru emițătorii pozitronici cu timp de înjumătățire scurt [1-3]. Laptele matern poate fi colectat înainte de examinare asigurând astfel alimentația copilului în intervalul post examinare.

#### **2.1.5 Performanța clinică**

Ghidurile cardiologice (European Society of Cardiology - ESC) recomandă efectuarea unei examinări pentru identificarea ischemiei miocardice (test de efort, ecografie cardiacă la stres sau imagistică de perfuzie miocardică nucleară) înainte de coronarografie. În ciuda acestei recomandări, o analiză retrospectivă recentă a 23 887 de pacienți cu BCI stabilă care au beneficiat de angioplastie coronariană selectivă a evidențiat o respectare a recomandărilor ESC de numai 44%.

SPECT MPI prezintă o disponibilitate crescută și până în acest moment este metoda non- invazivă cea mai bine validată pentru evaluarea perfuziei miocardice. SPECT MPI este o metodă robustă care detectează obstrucția hemodinamică în cadrul BCI (sensibilitate și specificitate >85%) dar permite și cuantificarea severității și extinderea defectului de perfuzie.

Evaluarea ischemiei a dovedit o valoare prognostică superioară analizei vizuale coronarografice. Coronarografia nu aduce informații suplimentare prognosticului comparativ cu valoarea acestuia bazată pe corelațiile dintre sex, factori de risc, capacitate de efort și rezultatele SPECT MPI.

Deși un SPECT MPI normal sau ușor anormal nu exclude în totalitate BCI nonobstructivă subclinică (determinând o clasificare mai agresivă a riscului cardiovascular), în studii pe cohorte mari de pacienți riscul unui eveniment cardiac major pe an a fost de 1%. Riscul variază între o valoare minimă de 0,3 % la femei și o valoare maximală de aproape 2% pentru pacienții care au efectuat imagistică la stres farmacologic,

MPI-ul este o examinare cost-eficientă la pacienții cu angină pectorală stabilă. De asemenea, s-a demonstrat că pacienții ischemici cu un grad scăzut de recuperare pe SPECT MPI, au o rată de supraviețuire mai mare cu terapie medicamentoasă comparativ cu revascularizarea, pe când cei cu ischemie severă au beneficii mai mari în urma procedurilor de revascularizare. Suplimentar, la pacienții " fals-pozitivi" SPECT MPI,

în contextul imagistic morfologic negativ, cel mai frecvent este demonstrată disfuncția endotelială, care se corelează cu prognostic cardiovascular negativ.

Creșterea riscului cardiovascular de 4 ori la pacienții cu imagistică morfologică negativă, accentuează valoarea prognostică a SPECT MPI-ului.



Cu toate acestea, este posibil ca SPECT MPI-ul să nu identifice BCI-ului multivascular din cauza că tehnica evidențiază numai teritoriul cu cea mai severă stenoză. Reducerea simetrică a perfuziei hiperemice în boala multivasculară este rară, dar poate explica fenomenul de subestimare a riscului cardiovascular datorat rezultatelor normale sau aproape normale SPECT MPI la pacienții cu risc înalt.

Recent, noile camere gamma CZT au o sensibilitate crescută și o rezoluție spațială superioară care permit achiziții dinamice și în felul acesta cuantificarea perfuziei și rezervei miocardice.

PET MPI are rezoluție spațială și temporală mai ridicată comparativ cu SPECT-ul și tehnica folosește o corecție de atenuare independentă de profunzime, superioară, care permite cuantificarea perfuziei bazale și a regiunilor hiperemice [5,6]. Cuantificarea perfuziei regionale pare a fi folositoare în BCI difuză sau simetrică, situație în care SPECT MPI-ul poate să nu detecteze în mod clar leziunile.

Astfel se presupune că PET MPI are o acuratețe mai ridicată decât SPECT MPI și s-a demonstrat în 2 studii recente o sensibilitate și specificitate de 90%, deși studii mai ample care să realizeze o comparație directă între cele 2 tehnologii nu sunt disponibile la ora actuală [7,8]. Câteva serii cu Rubidiu-82 PET MPI au raportat o îmbunătățire a prognosticului în BCI multivascular prin adăugarea măsurii modificărilor de FE [9,10]. În plus, datorită posibilității de a efectua o evaluare absolut cuantitativă la repaus, efort și implicit de a calcula rezerva cardiacă, PET MPI are un rol crucial la pacienții trivasculari și la cei cu disfuncție microvasculară [11].

### **2.1.6 Activități administrate:**

Activitățile administrate la populația adultă (adult cu BMI<25) sunt:

- [<sup>99m</sup>Tc]Tc-tetrofosmin and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestamibi:  
Protocol de 2 zile 350-700 MBq/studiu  
Protocol de o zi: 250-400 MBq la prima injecție și de 3 ori mai mult la a doua injecție
- [<sup>201</sup>Tl]Thallium chloride: redistribuție la stres 74-111 MBq; Reinjectare 37 MBq
- [<sup>82</sup>Rb]Rubidium chloride: 1,110 MBq
- [<sup>13</sup>N]ammonia: 370-925 MBq
- [<sup>15</sup>O]water: 370-925 MBq

La populația pediatrică activitățile trebuie modificate conform 'EANM paediatric dosage card' <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

### **2.1.7 Dozimetrie**

Dozele efective per activitate administrată sunt [3,12]:

- [<sup>99m</sup>Tc]Tc-tetrofosmin: 5.8 μSv/MBq (stress) și 6.3 μSv/MBq (repaus)
- [<sup>99m</sup>Tc]Tc-sestamibi: 6.6 μSv/MBq (stres) și 7.0 μSv/MBq (repaus)
- [<sup>201</sup>Tl]Thallium chloride: 140 μSv/MBq
- [<sup>82</sup>Rb]Rubidium chloride: 3.40 μSv/MBq
- [<sup>13</sup>N]ammonia: 2.0 μSv/MBq
- [<sup>15</sup>O]water: 0,25 mSv per studiu



Organele cu doza absorbită cea mai mare per unitate de activitate administrată (mGy/MBq) sunt vezica biliară și rinichii pentru sestamibi, vezica biliară și colonul pentru tetrofosmin și suprafața osoasă și rinichii pentru Thaliu.

#### *Atentionare*

*“doza efectivă” reprezintă o unitate de măsură utilizată în radioprotecție ce oferă o valoare a dozei raportate la probabilitatea de a provoca un efect în detrimentul sănătății unui pacient adult de referință din cauza efectelor stocastice în cadrul expunerii la radiații ionizante în doze mici.*

*Nu trebuie folosită pentru a cuantifica individual riscul la expunerea la radiații pentru o singură examinare de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie accentuat faptul că dacă se dorește calcularea riscului actual a unei anumite grupe de pacienți, este obligatoriu includerea factorilor de risc (per mSv) corespunzători sexului, distribuției pe vârsta și starea de sănătate a acelei grupe de populație.*

### **2.1.8 Criterii de interpretare/ Erori majore de interpretare**

#### *Perfuzie*

Interpretarea vizuală este metoda cea mai potrivită pentru evaluarea imaginilor de perfuzie. Sunt disponibile programe de interpretare a imaginilor de perfuzie miocardică, dar ele trebuie considerate ca fiind suplimentare, interpretarea vizuală ocupând un rol central

- Evaluarea imaginilor brute pentru controlul calității (mișcarea pacientului, statistica de impulsuri, atenuarea și activitatea gastrointestinală adiacentă)
- Afișarea în 3 planuri (ax scurt, ax lung vertical și ax lung orizontal) pentru fiecare tip de studiu cu afișare simultană pentru efort și repaus. Se va folosi o scală continuă de culori
- Dacă se aplică corecții de atenuare și/sau de împrăștiere, se vor evalua și imaginile fără corecție
- Se descrie localizarea, severitatea și extinderea ariilor ce prezintă captare redusă a radiofarmaceuticului. Variația normală de impulsuri trebuie avută în vedere mereu, de exemplu activitatea redusă în peretele septal comparativ cu peretele lateral, atenuarea în peretele antero-lateral scăzută în cazul glandelor mamare voluminoase

Nivelul de captare a perfuziei poate fi descris ca: normală, scăzută, moderată, severă și absentă moderată, reducere severă și perfuzie absentă.

Dacă o anomalie de perfuzie este observată la efort dar nu și la repaus, aceasta va fi încadrată ca ischemie.

Dacă o anomalie de perfuzie este observată atât la efort cât și în repaus, aceasta poate fi datorată unui artefact de atenuare sau poate fi încadrată ca infarct miocardic. Utilizarea gated SPECT este obligatorie în acest context.

#### Analiza cantitativă

Analiza cantitativă a datelor derivate din SPECT-ul miocardic este o altă metodă de a identifica anomaliile de perfuzie. Cu toate acestea, analiza cantitativă nu trebuie să fie folosită niciodată fără realizarea interpretării vizuale. Sunt disponibile softuri de cuantificare de la mai mulți producători.



Miocardul este afișat într-o hartă polara cu apexul în centru și baza în periferie. Metoda de afișaj este numită "Bull's eye" și se folosește atât pentru efort, cât și pentru repaus. Diferența de impulsuri este afișată în a treia hartă polară. Este foarte important ca hărțile polare la efort și repaus să fie redată identic ca delimitare și orientare a VS.

Suplimentar, harta polară împarte VS-ul în segmente, de preferabil conform modelului în 17 segmente al Asociației Americane a Inimii (AHA). Perfuzia este cuantificată folosind un model de scor pe 5 nivele pentru fiecare segment, cu interval cuprins între 0 (normală) și 4 (absentă), ce are la bază perfuzia raportată pentru populația de referință .

Scorul total al ventriculului stang este denumit scor sumat la stres (SSS - summed stress score) și scor sumat la repaus (SRS - summed rest score) și scor sumat diferențial (SDS - summed difference score). Scorurile pot fi raportate în cazul în care datele furnizate și-au dovedit corelația clinică și artefactele au fost excluse.

Baza de date de referință este alcătuită din bărbați și femei cu o probabilitate scăzută de BCI sau la care a fost demonstrată perfuzia miocardică normală. Trebuie accentuat că există probabilitatea ca baza de referință să nu corespundă pacienților examinați. Distribuția impulsurilor poate fi influențată de o multitudine de parametri: sex, constituție, trasor, protocoale de achiziție și procesare, poziția pacientului, etc.

Volumul și funcția Ventriculului stâng: Seriile Gated SPECT și SPECT sunt achiziționate simultan pentru studiile miocardice de perfuzie. În cazul Thaliului-201, datorită numărului mic de impulsuri, studiile raportează o variabilitate ridicată interobservator a interpretării seriilor Gated (mișcarea și îngroșarea peretelui) comparativ cu farmaceuticele marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$ .

Dacă sunt disponibile, informațiile funcționale trebuie raportate mereu, ele având valoare prognostică independentă pentru evenimente cardiace și moarte de cauză cardiacă.

Sunt disponibile softuri de la mai mulți producători pentru cuantificarea volumelor VS, calculul FEVS și afișarea kineticii.

Există variații legate de protocoale de achiziție și procesare, soft-uri și evaluarea multimodală, dar în general există corelații bune pentru EDV (volumul end diastolic), ESV (volumul end sistolic) și FEVS (fracția de ejecție VS). Suplimentar, trebuie menționat că valorile normale VS și FEVS sunt diferite între bărbați și femei.

Luând în considerare toate aceste variații, medicul examinator trebuie să se bazeze pe experiența dobândită la interpretarea volumelor VS și FEVS ca normale sau patologice. Verificarea limitelor de reconstrucție pentru ESV și EDS trebuie făcută de rutină pentru a evita erorile. Defectele de perfuzie extinse, dimensiunea mică a VS, activitatea extracardiacă și hipertrofia VS provoacă scăderea performanței în evaluarea parametrilor funcționali.

Măsurarea și îngroșarea parietală trebuie evaluată vizual și se raportează ca: normală, tulburare scăzută, tulburare severă, akinezie și diskinezie. Mișcarea și îngroșarea

parietală nu se corelează în mod obligatoriu între ele, de exemplu în BRS poate să existe perete normal cu mișcare septala paradoxală.

Majoritatea softurilor de procesare Gated SPECT împart VS-ul în 17 segmente alocând un scor cuprins între 0 (mișcare/îngroșare normală) și 4 (diskinezie) pentru raportare. Aceste scoruri pot fi raportate dacă cuantificarea softului corespunde cu interpretarea vizuală.

Trebuie acordată o importanță suplimentară faptului ca Gated SPECT-urile la efort cu farmaceutice marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  se achiziționează la 30-60 minute post stres, VS-ul fiind în condiții de repaus în momentul achiziției. La pacienții cu BCI s-a observat o FEVS și/sau dilatare VS persistentă după 60 de min de la momentul efortului. Acest stunning miocardic post stres sau dilatație sunt semne adiționale de ischemie indusă la efort. Disfuncția VS post efort are o valoare prognostică independentă.

MPI PET. Așa-numitele modele compartimentale pot descrie kinetica trasorilor PET în evaluarea perfuziei miocardice. Un model compartimental format dintr-un singur țesut descrie rata de transport  $K_1 = \text{mL/g țesut/min}$  de la sânge la țesut și  $K_2$  ce reprezintă rata clearance-ului la nivelul țesutului/min. Acest model compartimental simplu poate fi folosit pentru kinetica din primul minut post injectare  $^{15}\text{O}$ -Apa și  $^{82}\text{Rb}$ . Pentru descrierea cineticii  $\text{N}^{13}\text{H}_3$  trebuie adăugat un model compartimental secundar și ireversibil în care difuzia în pool-ul de glutamină este descrisă cu constanta  $K_3$ . Pentru  $^{15}\text{O}$ -Apa  $K_1$  este identică cu perfuzia miocardică, și  $K_2$  este proporțională din cauză că apa face difuzie liberă și apa care intră în țesut trebuie compensată prin clearance-ul unui volum identic pentru a asigura echilibrul de masă. Pentru cuantificarea perfuziei miocardice sunt disponibile mai multe variante de soft de la producători diferiți.

#### *Integrarea perfuziei cu funcția:*

Pe achizițiile de repaus cu defect de perfuzie moderat, se poate obține diagnosticul diferențial dintre infarct și artefactele de atenuare prin analiza imaginilor după corecția de atenuare și/sau evaluarea îngroșării parietale regionale. La pacienții cu artefact, îngroșarea parietală regională trebuie să fie normală, comparativ cu pacienții cu infarct la care se va observa îngroșare parietală regională patologică. Dacă perfuzia este normală dar FEVS este scăzută și/sau VS dilatat, există posibilitatea ca pacientul să sufere de cardiomiopatie dilatativă nonischemică.

### **2.1.9 Pregătirea pacientului**

#### *Medicație*

- Când scanarea este efectuată în scop diagnostic, beta-blocanții, antagoniștii de calciu și nitrații trebuie opriți cu 48h (3-5 timpi de înjumătățire) înainte de testul de efort, cu toate că, nitrații cu acțiune rapidă pot fi opriți și cu 3h înainte de testul de efort
- Dipiridamolul trebuie oprit cu cel puțin 72h înainte de testul de efort farmacologic cu vasodilatator
- Derivați de xantină ca teofilina trebuie opriți cu cel puțin 48h înainte
- Pacienții programați la test de efort farmacologic cu vasodilatatoare trebuie să evite consumul de băuturi sau medicamente ce conțin cofeina, cel puțin 12h, de preferat 24h din cauză că există o variabilitate interindividuală crescută pentru timpul de înjumătățire a cafeinei. Cu toate acestea, pentru a nu exclude altă



metodă de test farmacologic disponibilă departamentului, este recomandată întreruperea cu 24h înainte a băuturilor care conțin cafeina (cafea, ceai, cola, etc), a alimentelor (ciocolata, etc.) și a medicamentelor ce conțin cafeina (unele analgezice, medicamente pentru stimularea pierderii în greutate/controlul greutății), pentru a evita antagonizarea efectului vasodilatator.

Pacienții trebuie să evite consumul exagerat de alimente și băuturi cu 6h înainte de repaus sau efort. Se permite o masă ușoară cu maxim 4h înainte de efort și repaus. Se recomandă un interval a jeun de 4h înainte de injectare. Pentru pacienții diabetici este recomandat consumul unei mese ușoare în intervalul de 4h înainte de test și scăderea proporțională a dozei de insulină.

### **2.1.10 Metode**

#### *Efort*

Efort fizic: Exercițiul dinamic este de preferat ori de câte ori este disponibil

Capacitatea de efort fizic oferă informații suplimentare legate de performanța cardiacă. Ca metode disponibile, avem testul de efort pe banda și bicicletă. Testul poate fi oprit la 85% din frecvența maximală teoretică dacă apare simptomatologia tipică, acuratețea diagnostică fiind menținută. Un alt parametru care poate fi folosit este produsul dintre frecvența cardiacă și tensiunea arterială sistolică. Valori  $>25\ 000$  mmHg/min sunt un indicator al unei hiperemii adecvate pe când valori  $>30\ 000$  exprimă o hiperemie excelentă.

Contraindicații absolute pentru efortul dinamic maximal:

- Sindrom coronarian acut recent, angina instabilă. Pacientul trebuie să fie stabil cel puțin 4 zile
- Embolismul pulmonar acut
- Hipertensiune severă necontrolată ( $>200/110$  mmHg)
- Disecția acută de aortă
- Aneurism aortic  $>50$ mm
- Stenoza valvulară aortică simptomatică
- Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Tromb intraventricular recent
- Aritmie cardiacă necontrolată ce provoacă simptomatologie specifică sau instabilitate hemodinamică
- Hipertensiune pulmonară severă
- Miocardita sau pericardita acută
- Endocardita activă

Contraindicații relative pentru efortul dinamic maximal:

- BRS sau ritm ventricular
- Tromboza venoasă profundă
- Endocardita, miocardita, pericardita
- Hipertensiune la repaus  $>200/110$  mmHg
- AVC recent sau atac ischemic tranzitor

Test farmacologic: Se poate opta pentru realizarea unui test de efort farmacologic la pacienții aflați în imposibilitatea efectuării unui test de efort dinamic sau la care se presupune că nu se va obține un minim de 85% din FCMT datorită condiției fizice.

Exista 2 grupe de teste farmacologice:

- Cu vasodilatatoare (adenozina, dipiridamol și regadenozon) ce provoacă vasodilatație microvasculară ce duce la hiperemie arterială epicardică care simulează efectele unui efort fizic intens. Relevanța hemodinamică a stenozei miocardice din timpul perfuziei este evaluată în timpul hiperemiei. Perfuzia este scăzută în teritoriile miocardice localizate după o stenoză hemodinamic relevantă și într-o măsură mai mică în teritorii localizate după o stenoză fără relevanță hemodinamică
- Cu Beta-stimulator (dobutamina) care crește lucrul mecanic al miocardului prin stimularea contracției, respectiv creșterea FC, ducând astfel la creșterea necesarului de oxigen, respectiv a ratei de perfuzie miocardice

### Adenozina

Este o purină naturală ce provoacă vasodilatație directă prin legarea de receptorul A<sub>2</sub> și creșterea AMP ciclic intracelular. Are timp de înjumătățire redus, 2-10s. Provoacă o creștere moderată a frecvenței cardiace și o scădere moderată a tensiunii cardiace.

Contraindicații:

- Angina pectorală instabilă
- Bronhospasm
- BPOC sever (GOLD III-IV)
- Astm cu wheezing activ
- Bloc AV grad 2 sau 3 (fără Pacemaker)
- Bradicardie sinusală severă (<40 bpm)
- Tensiune arterială sistolică <90 mmHg
- Stenoza bilaterală carotidiană severă
- Stenoza aortică valvulară severă
- Tratament cu dipiridamol
- Hipersensibilitate cunoscută la adenozină
- Ischemie cerebrală

### Dipiridamol

Dipiridamolul este un vasodilatator coronarian indirect ce acționează prin creșterea nivelurilor tisulare de adenozină. Are timp de înjumătățire 30 min. Provoacă o creștere moderată a frecvenței cardiace și o scădere moderată a tensiunii arteriale. Contraindicațiile sunt similare Adenozinei

### Regadenozon

Regadenozon-ul este agonist cu afinitate scăzută pentru receptorul de adenozină A<sub>2a</sub> care provoacă vasodilatație coronariană și o creștere a perfuziei miocardice. Prezintă o afinitate mai scăzută, de cel puțin 10 ori mai scăzută, pentru receptorul de adenozina A<sub>1</sub> și o afinitatea nesemnificativă pentru receptorii A<sub>2b</sub> și A<sub>3</sub>. Selectivitatea regadenozonului

pentru receptorul A<sub>2a</sub> reduce efectele secundare ca blocul AV și bronhospasmul mediat de ceilalți 3 receptori de adenzină. Pacienții cu BPOC sau astm au tendința de a dezvolta dispnee mult mai rar comparat cu adenzina și dipiridamolul. Concentrația plasmatică maximă este obținută între 1-4 min postinjectare. Timpul de înjumătățire în faza inițială este de 2-4 min, fiind urmată de o fază intermediară cu timp de înjumătățire de 30 min și o fază terminală cu timp de înjumătățire de 2h

#### Contraindicații

- Angina pectorală instabilă
- Bloc AV grad 2 sau 3
- Bradicardie sinusală severă (<40 bpm)
- Tensiune arterială sistolică <90 mmHg
- Stenoza bilaterală carotidiană severă
- Stenoza aortică valvulară severă
- Hipersensibilitate cunoscută la regadenozon
- BPOC-ul nu este contraindicație, dar dispneea este posibilă
- Ischemia cerebrală

#### Dobutamina

Dobutamina este o catecolamină sintetică, ce crește frecvența cardiacă, tensiunea arterială și contractilitatea miocardică provocând creșterea necesarului de oxigen într-o manieră proporțională cu doza. Efectele duc la vasodilatare. Timpul de înjumătățire este de 2 min. Acest stresor cardiac este utilizat la pacienții care nu pot face stresul fizic și au contraindicație la vasodilatatoare. Dacă răspunsul cardiac este suboptimal, atunci se indică injectarea suplimentară de Atropină.

Contraindicațiile dobutaminei sunt similare cu cele ale efortului fizic. Contraindicațiile

#### Atropinei:

- Glaucom cu unghi îngust
- Adenom prostatic obstructiv
- Fibrilația atrială cu ritm necontrolat
- Boala gastrointestinală obstructivă
- Ileus paralic
- Pacientul trebuie informat de posibile dificultăți de acomodare oculară în următoarele 2h post injectare

Recomandările legate de parametrii de achiziție și reconstrucție sunt disponibile în [EANM Cardiology Guidelines \[14\]](#).



## **2.2. Viabilitatea miocardică**

### **2.2.1 Radiofarmaceutice**

- 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose, cunoscut ca:
  - [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose
  - [<sup>18</sup>F]FDG
  - FDG

### **2.2.2 Mecanism de captare/biokinetică**

FDG-ul este un analog de glucoză. Transportul intracelular este mediat de transportorul de glucoză exprimat la nivelul membranei celulare (GLUT). Odată intrat în celulă, FDG-ul este fosforilat de enzima hexokinază și reținut. Miocardul se adaptează metabolic rapid la factorii de mediu, alegând sursa energetică cea mai eficientă: acizii grași sunt preferați în condiții aerobe sau de alimentație redusă. Din cauză că metabolismul bazat pe acizi grași este puternic dependent de aportul de oxigen, în condiții ischemice miocardul va trece pe metabolism bazat pe glucoză. Țesutul miocardic hibernant și stunned este alcătuit încă din celule intacte, chiar și în condiții de perfuzie scăzută (ischemie). Aceste celule vor capta FDG la un nivel comparabil cu celulele sănătoase sau chiar mai ridicat.

### **2.2.3 Indicații**

Evaluarea viabilității miocardice la pacienții propuși pentru revascularizare pentru evaluarea prognosticului, stadializare inițială și ghidarea tratamentului.

### **2.2.4 Contraindicații**

Pacienta însărcinată reprezintă o contraindicație relativă (Se aplica legislația locală).

Alăptatul se întrerupe între 3-6h după administrarea dozei. Laptele matern se poate colecta și depozita înainte de examinare pentru alimentația sugarului în intervalul de întrerupere.

### **2.2.5 Performanța clinică**

Evaluarea viabilității miocardice reprezintă o informație vitală premergătoare deciziei de revascularizare. Rolul central al evaluării viabilității miocardice în ghidarea opțiunii terapeutice a fost demonstrat prin studii observaționale și meta-analize. S-a observat o evoluție favorabilă postprocedurală la grupul de pacienți cu viabilitate prezentă comparativ cu grupul fără viabilitate. Recunoscând limitările legate de datele din studiile prospective, evaluarea viabilității are totuși un rol pentru cazurile complexe, identificând grupul cu risc cel mai înalt de a dezvolta efecte adverse post revascularizare. În aceste cazuri, viabilitatea ghidează opțiunea terapeutică, revascularizarea sau terapia medicamentoasă.

Evaluarea viabilității miocardice va continua să joace un rol major în alegerea revascularizării, deși sunt necesare studii suplimentare pe cohorte mari până la momentul final pentru a defini rolul ei.

Bazat pe datele disponibile, ghidurile pentru revascularizarea miocardică definesc că procedura de revascularizare trebuie considerată în prezența miocardului viabil (Clasa IIa, nivel B) [16].

### 2.2.6 Activitate administrată

Activitatea administrată recomandată pentru populația adultă este între 185 – 400 MBq. Pentru populația pediatrică, activitățile administrate se ajustează conform the EANM paediatric dosage card (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Doza minimă recomandată pentru populația pediatrică este 26 MBq

### 2.2.7 Dozimetrie

Doza efectivă pe activitate administrată este de 19 microSv/MBq [3]. Intervalul sugerat pentru activitățile administrate este de 3.5-7.6 mSv

Atenționare

“doza efectivă” reprezintă o unitate de măsură utilizată în radioprotecție ce oferă o valoare a dozei raportate la probabilitatea de a provoca un efect în detrimentul sănătății a unui pacient adult de referință din cauza efectelor stocastice în cadrul expunerii la radiații ionizante în doze mici. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica individual riscul la expunerea la radiații pentru o singură examinare de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie accentuat faptul că dacă se dorește calcularea riscului actual al unei anumite grupe de pacienți, este obligatoriu includerea factorilor de risc (per mSv) corespunzători sexului, distribuției pe vârstă și starea de sănătate a acelei grupe de populație.

### 2.2.8 Criterii de interpretare și erori majore

- Perfuzia normală + metabolism normal: miocard normal, stunned sau remodelat. Toate 3 reprezintă țesut viabil. Pe imaginile Gated EKG, țesutul normal prezintă mișcare și îngroșare parietală normale. Țesutul remodelat și stunned prezintă mișcări anormale parietale și nu poate fi diferențiat pe imaginile gated. Dacă se adaugă achiziția la efort, regiunile cu ischemie miocardică reversibilă reprezintă miocard stunned. Aceasta distincție este importantă pentru predicția răspunsului terapeutic favorabil, existând posibilitatea ca funcția să nu fie redobândită în cazul țesutului remodelat
- Perfuzie redusă + metabolism păstrat sau crescut (mismatch) Miocard hibernant
- Perfuzie normală + metabolism redus (mismatch inversat). Această distribuție este observată într-un număr mic de patologii: BRS, după revascularizare timpurie post infarct, cardiopatie nonischemică și diabet. Semnificația distribuției rămâne neclară, dar se interpretează ca miocard viabil din cauza prezenței perfuziei
- Perfuzie scăzută + metabolism scăzut: necroza miocardică, extinderea necrozei a fost raportată ca valoare predictivă a îmbunătățirii funcției VS după revascularizare. Cu cât extinderea este mai mare cu atât se preconizează o îmbunătățire mai redusă.

O atenție suplimentară este necesară la compararea perfuziei SPECT cu metabolic PET din cauza artefactelor datorate diferențelor de tehnică (tipic pentru perfuzia SPECT sunt artefactele de atenuare provocate de sân și diafragm)

### 2.2.9 Pregătirea pacientului

Este necesară o pregătire strictă pentru a asigura condițiile în care miocardul va folosi preferențial glucoza și nu acizi grași.

Cu o seară înainte de investigație, pacientul trebuie să consume o masă săracă în grăsimi.

În dimineața investigației este permis un mic dejun sărac sau fără grăsimi și bogat în carbohidrați. Pacienții sunt sfătuiți să nu folosească lapte sau cremă de lapte în cafea sau ceai. În contradicție cu FDG-ul cu indicație oncologică sau în inflamații, zahărul este permis.

Sunt în continuare disponibile câteva opțiuni pentru a reduce cantitatea de acizi grași liberi și pentru a promova metabolismul cardiac glucidic.

#### Acipimox

Acipimox, un derivat nicotinic acidice, este folosit pentru scăderea nivelurilor circulante de acizi grași. În combinație cu masa saracă în acizi grași/bogată în carbohidrați, nivelul de insulină va crește și va promova utilizarea glucozei la nivelul miocardului. Prin această metodă, captarea FDG cardiacă poate atinge un nivel similar cu metoda mai complicată de clampare euglicemică. Metoda cu Acipimox este folosită în mod obișnuit dar nu este disponibilă în toate țările.

Protocolul presupune administrarea a 2 capsule de 250 mg Acipimox la distanță de 30 min, urmate la alte 30 de min de o masă bogată în carbohidrați (ex. pâine cu gem, fără unt, cafea cu zahăr, suc).

FDG-ul se administrează la 1h după a 2-a capsulă de Acipimox.

Achiziția de imagini poate începe după 45 de min de la injectare.

Eritemul facial este un efect secundar frecvent al acipimox-ului și se poate preveni prin administrarea a 500mg de acid acetilsalicilic (aspirina).

La pacienții diabetici se poate administra insulină cu efect scurt cu puțin timp înainte de FDG.

#### Clamparea hiperinsulinemic euglicemică

Această metodă presupune o perfuzie continuă (înainte, în timp și după administrarea FDG) de glucoză și insulină cu scopul de a maximiza captarea miocardică de glucoză, implicit FDG.

Se adaugă KCl pentru a preveni hipopotasemia. În timpul infuziei se monitorizează glicemia și se adaptează aportul ca atare.

Metoda are ca rezultate provocarea unui nivel ridicat de insulină și în consecință achiziția unor imagini excelente la diabetici și non diabetici. Din păcate este o metodă laborioasă și consumatoare de timp. O metodă simplificată ar fi perfuzia glucoză-insulină-potasii de 30 de min, metodă care a raportat rezultate excelente.

### Încărcarea orală cu glucoză

Promovarea captării miocardice de glucoza poate fi obținută prin administrarea a 25-100g de glucoză per os, câteodată acompaniată de injectarea i.v de insulină. Această metodă oferă frecvent imagini suboptimale și un procent de 10% imagini neinterpretabile. Bineînțeles că în cazul pacienților diabetici această metodă nu provoacă captarea suficientă de FDG la nivelul miocardului.

#### **2.2.10 Metode**

Frecvent, examinarea pentru viabilitate miocardică este efectuată în combinație cu una dintre variantele de perfuzie, care se pot face în aceeași zi cu  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  sau alte radiofarmaceutice de perfuzie. Achiziția poate fi începută la 45 de min după injectare.

Imaginile sunt achiziționate în supinație, de preferabil cu ambele brațe deasupra capului. De obicei este de ajuns un singur pat pentru includerea cordului în FOV. Timpul de achiziție depinde de activitatea administrată și parametrii camerei.

Timpul de scanare variază între 10 -30 de min. Opțional se poate opta pentru achiziție Gated EKG, dar de obicei achizițiile de perfuzie vor reda informațiile funcționale VS.

La sisteme PET/CT se va efectua o scanare CT pentru corecția atenuării. În funcție de CT, aceste imagini pot fi folosite și pentru reperaj anatomic. Pentru sistemele CT cu cel puțin 64 de slice-uri, se poate efectua și un angioCT coronarian în scopul de evalua posibile stenoze coronariene. Aceste informații pot fi de folos în interpretarea imaginilor.

Achiziția trebuie interpretată înainte ca pacientul sa părăsească departamentul.

În cazul unei activități crescute hiperemice, se va opta pentru reachiețiția de imagini post injectare insulină suplimentară. Artefactele de mișcare la PET și/sau CT pot duce la o nouă achiziție de imagini.

Achiziția este reorientată în afișajul cardiac standard similar perfuziei (ax scurt, ax lung orizontal și ax lung vertical). Sunt disponibile softuri pentru analiză, segmentarea imaginilor, cuantificarea defectelor metabolice și compararea cu perfuzia, dezvoltate de mai mulți producători.

## 2.3. Funcția cardiacă/ERNA

### 2.3.1 Radiofarmaceutice

- $^{99m}\text{Tc}$  – cu eritrocite marcate (RBCs)
- $^{99m}\text{Tc}$  – cu albumină serică umană marcată (HSA)
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]pertechnetate

### 2.3.2 Mecanism de captare/biologia radiotrasorului

Marcare in vivo: se injectează o soluție reconstituită a unui agent cu  $\text{Sn}^{2+}$  urmată de injectarea de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate 20-30 de minute mai târziu.

Marcare in vitro: un volum mic de sânge (1-10mL), anticoagulat cu heparină sau soluții de citrat dextroză (ACD), este incubat cu o soluție reconstituită a unui agent cu  $\text{Sn}^{2+}$  pentru

5-10 minute într-un flacon închis pentru a limita expunerea la oxigen. Când staniul citrat este folosit pentru pre-marcarea RBCs, incubarea este urmată de adăugarea de 0,1% hipoclorit de sodiu și a unei soluții de citrat dextroză (ACD). În acest caz, staniul liber în plasmă poate fi eliminat ca și un complex staniu-citrat. După incubare, celulele sunt separate prin centrifugare, plasma este eliminată, iar RBCs sunt incubate cu  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate pentru

5-20 min. După incubare, activitatea nelegată este spălată prin adăugarea unei soluții saline și centrifugare. Supernatantul este eliminat și celulele roșii sunt resuspendate în soluție salină, înainte de re-injectare. Cu metoda Ultratag, pasul de centrifugare nu este necesar.

Marcare in vivo/in vitro: injectarea unui agent cu staniu este urmată la 20-30 de minute mai târziu de extragerea a 3-10 mL de sânge fără staniu printr-o canulă, într-o seringă cu „shielding” de plumb, conținând un anticoagulant și o cantitate utilă de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat. Sângele este amestecat cu  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate și este lăsat pentru incubare pentru 10-20 de minute. Activitatea nelegată poate fi spălată prin centrifugare înainte de reinjectare sau alternativ, RBCs radiomarcate pot fi reinjectate, fără pasul de spălare.  $^{99m}\text{Tc}$ -radiomarcate cu albumină serică umană, reprezintă o alternativă la RBCs radiomarcate [17,18].

### 2.3.3 Indicații

Angiografia radionuclidică de echilibru (ERNA) poate fi utilizată pentru aprecierea:

- Motilității parietale regionale și globale;
- Volumelor și morfologiei camerelor cardiace;
- Indicilor funcționali ventriculari, sistolici și diastolici, incluzând fracția de ejecție ventriculară stângă și ventriculară dreaptă;
- Răspunsului parametrilor de mai sus la exercițiu sau alte intervenții și rata volumului bătaie;

### 2.3.4 Contraindicații

- Singura contraindicație absolută este sarcina.
- Alăptarea ar trebui întreruptă cu 12h după examinare [3]. Laptele matern poate fi colectat și stocat, pentru a fi oferit nou-născutului în perioada de întrerupere.



### 2.3.5 Performanță clinică

Aprecierea funcției și volumului ventriculului stâng are o valoare prognostică importantă și aceștia reprezintă factori predictivi semnificativi pentru prognosticul pe termen lung post infarct miocardic acut. Mai mult, la pacienții cu insuficiență cardiacă cunoscută sau suspectată, ERNA poate distinge între cauzele sistolice sau diastolice de insuficiență cardiacă congestivă. Evaluarea fracției de ejeție a ventriculului stâng și volumelor sale are semnificație prognostică importantă și evaluarea funcției

ventriculului drept are de asemenea valoare prognostică. La acești pacienți evaluarea inițială a funcției VL și VD este considerată indicație clinică de clasă I.

Identificarea pacienților care ar putea beneficia de o conversie cu defibrilator intern sau de terapia cardiacă de resincronizare este o altă perspectivă importantă, iar imagistica radionuclidică este una din tehnicile care pot oferi o evaluare eficientă a fracției de ejeție a ventriculului stâng. Mai mult, un avantaj al ERNA este reproductibilitatea înaltă a rezultatelor între operatori. Evaluarea funcției cardiace la pacienții chimiotratați reprezintă un parametru important în monitorizarea cardiotoxicității induse de medicamente citotoxice, care pot cauza suprimarea fracției de ejeție a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă progresivă.

ERNA are un rol important în evaluarea pacienților cu miocardită/cardiomiopatie Chagas și a funcției ventriculare la pacienții cu boală valvulară, precum regurgitarea aortică.

Evaluarea funcției ventriculului drept este considerată importantă în anumite subgrupuri de pacienți, incluzându-i pe cei care prezintă cord drept aritmogenic, candidații pentru transplant pulmonar și la pacienții post-infarct miocardic, cu includere posibilă a infarctizării VD, având valoare prognostică ridicată în demonstrarea disfuncției VD.

De asemenea, candidații pentru, respectiv cei care au fost supuși transplantului cardiac, necesită o evaluare cu acuratețe înaltă a fracției de ejeție a ventriculului stâng, ce este utilizată pentru a determina timpul ideal pentru a trimite pacientul spre transplant cardiac și pentru monitorizarea post-transplant.

### 2.3.6 Activități administrate

Pentru adulți, intervalul dozelor administrate este între 555-1110 MBq pentru orice traser cu  $^{99m}\text{Tc}$ . În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în concordanță cu indicația de pe cardul de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Doza minimă recomandată este de 80 MBq.

### 2.3.7 Dozimetrie

Dozele efective per activitate administrată sunt [3]:

- $^{99m}\text{Tc}$  – cu eritrocite marcate (RBCs): 7  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- $^{99m}\text{Tc}$  – cu albumină serică umană marcată (HSA): 11  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]pertechnetat: 13  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$

Intervalul dozelor efective pentru activitățile sugerate este: 3.9-14.4 mSv.

*Atenționare:*

*„Doza efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane de referință pentru adulți*

*datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de radiații pentru o singură persoană asociată cu o anumită procedură de medicină nucleară. Se folosește pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de boală a populației respective.“*

### **2.3.8 Criterii de interpretare/capcane majore de diagnostic**

Interpretarea ERNA necesită atât analiză vizuală cât și cantitativă.

Proiecția preferată este ‘best-septal’ (o orientare laterală oblică modificată la 30-45°) care demonstrează cel mai eficient separația ventricul stâng/drept, respectiv cea ventricul stâng/atriu stâng. Celelalte proiecții utilizate sunt cele laterale stângi și anterioare.

Analiza computațională a studiilor ERNA poate evalua cu acuratețe volumele ventriculare. Prin tehnici de echilibru, o analiză cantitativă a funcției ventriculare stângi regionale poate fi obținută cu diverse metode. Una dintre cele mai folosite metode de evaluare a funcției regionale este analiza de fază și amplitudine, bazată pe debutul, timpul și extensia contracției. Imagistica SPECT-CT poate fi necesară pentru o localizare mai bună a VD.

Capcane majore de diagnostic:

- Marcarea eritrocitelor: când o metodă in vivo este folosită, o procedură sigură trebuie implementată pentru a evita administrarea celulelor marcate la pacientul greșit. Mai mult, anumite medicamente și procese patologice pot scădea eficiența marcării și reduce raportul ‘target-to background’.
- Achiziția imaginilor: fracția de ejecție poate fi calculată incorect prin separarea neadecvată a VS de restul structurilor cardiace.
- Erori de gating prin semnal EKG slab (fibrilație atrială sau ectopie ventriculară).
- Un număr de impulsuri/frame-uri inadecvat poate periclita interpretarea imaginilor și de asemenea poate reduce fiabilitatea statistică a măsurătorilor cantitative.
- Erori de procesare:
  - o Includerea activității non-ventriculare sau excluderea activității din regiunile de interes (ROIs).
  - o Includerea de structuri precum splina sau aorta descendentă în ROI-ul de background.

### **2.3.9 Pregătirea pacientului**

Studiile ERNA de repaus nu necesită pregătire specială. Nu este necesară întreruperea medicației. Electrozii de gating trebuie plasați pe torace pentru a avea un semnal optim EKG.





Pentru studiile ce includ efort, pacientul trebuie să oprească alimentația cu cel puțin 3-4 ore înainte de examinare. Este preferat în general stres-ul prin exercițiu fizic. Pacienții care nu sunt capabili de a efectua efort fizic, pot fi supuși stresului farmacologic. Medicația care alterează frecvența cardiacă poate fi oprită, dacă acest gest nu este contraindicat din punct de vedere medical sau dacă tocmai testul de efort urmărește evaluarea eficienței medicamentului [18]. Monitorizarea EKG, preferabil în 12 derivații, trebuie realizată pe toată durata studiului de stres.

### **2.3.10 Metode**

Recomandările detaliate privitoare la modalitatea de achiziție a ventriculografiei radionuclidice sunt regăsite în "[EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function](#)" și în "SNMMI Procedure Standard/EANM Guideline for Gated Equilibrium Radionuclide Angiography" [17, 18].

## **2.4. Funcția cardiacă/FRPNA**

### **2.4.1 Radiofarmaceutice**

- $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]- pertechnetate
- $^{99m}\text{Tc}$  – cu eritrocite marcate (RBCs)
- $^{99m}\text{Tc}$  – cu albumină serică umană marcată (HSA)
- $^{99m}\text{Tc}$ - cuplat cu agenți de perfuzie ([ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-sestamibi or [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-tetrofosmin)

### **2.4.2 Mecanism de captare/biologia radiotrasorului**

Bazat pe clearance-ul fiecărui radiotrasor individual, multiple injecții pot fi făcute în cadrul aceluiași studiu. Utilizând  $^{99m}\text{Tc}$  cuplat cu RBCs sau HSA, tehnica de

ventriculografie a primei treceri (first-pass radionuclide ventriculography – FRPNV) poate fi efectuată chiar înaintea ventriculografiei de echilibru (ERNV, metodele pentru marcarea RBCs fiind descrise în procedurile ERNV). Prin injecția  $^{99m}\text{Tc}$  cuplat cu agenți de perfuzie, este posibil ca după FRPNA, să se efectueze și un SPECT miocardic de perfuzie.

### **2.4.3 Indicații**

FRPNA poate fi utilizată pentru:

- Calcularea fracției de ejecție a VS și VD;
- Evaluarea anormalităților de motilitate parietale;
- Cuantificarea șunturilor cardiace stânga/dreapta;
- Măsurarea debitului cardiac și volumelor cardiace ventriculare absolute;
- Evaluarea funcției diastolice;

### **2.4.4 Contra-indicații**

- Singura contraindicație absolută este sarcina;
- Nu este recomandat să se întrerupă alăptarea când se folosesc  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA sau agenți de perfuzie, deși pentru siguranță, o întrerupere a alăptării de 4 ore, în care o masă este aruncată, poate fi luată în considerare [3]. Laptele matern poate fi colectat și stocat înainte, pentru a fi oferit copilului în perioada de întrerupere a alăptării.

### **2.4.5 Performanțe clinice**

Utilizarea FRPNA pentru evaluarea funcției cardiace este momentan redusă datorită disponibilității ecocardiografiei. Angiografia de primă trecere permite evaluarea cu acuratețe a funcției VD, detecția și cuantificarea șunturilor intracardiace și analiza atât a funcției, cât și a perfuziei, atunci când un agent de perfuzie este injectat.

Aprecierea funcției diastolice a căpătat o importanță din ce în ce mai ridicată în recunoașterea clinică a insuficienței cardiace congestive asociată cu funcție sistolică normală și funcție diastolică alterată. Câțiva parametri pot fi obținuți din FRPNA, precum rata de umplere de 'peak' și rata de umplere a timpului până la 'peak', permit evaluarea funcției diastolice ventriculare.



#### 2.4.6 Activități administrate

Pentru adulți, intervalul dozelor administrate variază între 555-1110 MBq pentru fiecare trasor cuplat cu  $^{99m}\text{Tc}$ . În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu indicația de pe cardul de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată este de 80 MBq, cu excepția  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (34 MBq).

#### 2.4.7 Dozimetrie

Dozele efective per activitate administrată sunt [3]:

- $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA: 4.9  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-pertechnetate: 13  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- $^{99m}\text{Tc}$  – cu eritrocite marcate (RBCs): 7  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- $^{99m}\text{Tc}$  – cu albumină serică umană marcată (HSA): 11  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$
- $^{99m}\text{Tc}$ -cuplat cu agenți de perfuzie ( $^{99m}\text{Tc}$ ]-Tc-sestamibi or [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-Tc-tetrofosmin):  
7/6.3  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$

Atenționare:

„Doza efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane de referință pentru adulți datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de radiații pentru o singură persoană asociată cu o anumită procedură de medicină nucleară. Se folosește pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de boală a populației respective.“

#### 2.4.8 Criterii de interpretare/capcane majore de diagnostic

Interpretarea ventriculografiei de primă trecere trebuie realizată având în vedere o atenție sporită față de calitatea datelor obținute. Ultimul ciclu cardiac folosit pentru a genera atât rezultatele cantitative, cât și aprecierea calitativă a motilității parietale, poate fi afectat prin mulți factori precum calitatea injectării în bolus, rata de counts, numărul și tipul ciclurilor cardiace alese pentru includere, modul în care activitatea de background este determinată și mișcările pacientului.

#### 2.4.9 Pregătirea pacientului

Cea mai folosită poziție pentru examinare este cea semi supină, cu achiziție din anterior. Poziția permite o așezare ușoară a toracelui în raport cu detectorul, iar ventriculul stâng va fi încadrat facil în câmpul de examinare. Background-ul pulmonar este de asemenea redus în această poziție, crescând calitatea studiului.

Totuși, din poziția anterioară, poate apărea suprapunerea anatomică cu aorta descendentă și porțiunea bazală a peretelui inferoseptal și cu atriul stâng și porțiunea bazală a ventriculului stâng. Orientarea oblică dreaptă ajută la eliminarea acestor suprapuneri și îmbunătățește separarea dintre atriul drept și ventriculul drept, pentru măsurarea fracției de ejeție a ventriculului drept. Tehnica de injectare este un factor crucial. Injectarea rapidă a unui volum mic de radiotrasor într-o venă proximală mare

sau într-o branulă antecubitală, urmată de spălarea cu soluție salină este necesară pentru rezultate optime. Dacă bolusul este suboptimal, s-ar putea ca rezultatele să nu fie valide. Calitatea bolusului poate fi măsurată prin analiza sa la nivelul venei cave superioare.

#### **2.4.10 Metode**

Recomandările detaliate privitoare la modalitățile de achiziție ale ventriculografiei radionuclidice sunt disponibile în: “ASNC Clinical Guidelines and Quality Standards Documents”

## 2.5. Boli cardiace metabolice

### 2.5.1 Sarcoidoza cardiacă cu FDG

#### 2.5.2 Radiofarmaceutic:

- 2-<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucoză, cunoscută ca și:
- o<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucoză
- o<sup>18</sup>F]FDG
- oFDG

#### 2.5.3 Mecanismul de captare/biologia traserului:

FDG este un analog al glucozei. Acest traser este transportat în celulă de către transportorii de glucoză (GLUT) exprimați pe membrana celulară. După intrarea în celulă, FDG este fosforilat de enzima hexokinază și apoi blocat intracelular.

Datorită absorbției fiziologice a acestui traser la nivelul cordului, se recomandă efectuarea unui protocol cardiac care să includă un conținut scăzut de carbohidrați și ridicat de grăsimi și un post prelungit înainte de administrarea traserului, pentru a reduce captarea fiziologică a glucozei la nivelul miocardului și a favoriza acumularea FDG în regiunile bogate în macrofage.

#### 2.5.4 Indicații:

Pentru a determina prezența afectării cardiace la pacienți cu sarcoidoză cardiacă cu manifestări clinice, utilizând PET-CT cu FDG.

#### 2.5.5 Contraindicații:

Sarcina este o contraindicație relativă. Nu se recomandă întreruperea alăptării [1].

#### 2.5.6 Manifestări clinice:

Sarcoidoza cardiacă (SC) este o boală inflamatorie multisistemică de etiologie necunoscută, caracterizată prin prezența granuloamelor necazeoase. Spectrul manifestărilor bolii în SC este foarte variabil, de la pacienții asimptomatici până la bloc cardiac, aritmie ventriculară, disfuncție ventriculară stângă și moarte subită de cauză cardiacă.

PET/CT cu FDG este deosebit de util în diagnosticul diferențial al cazurilor în care imagistica convențională este nedagnostică, echivocă sau contraindicată (cum ar fi IRM la pacienți cu defibrilator cardiac implantabil –ICD). Într-adevăr, achizițiile PET/CT cu FDG pot contribui la identificarea locurilor pentru efectuarea biopsiei și la evaluarea activității inflamației. Trebuie să reamintim că biopsia miocardică are o sensibilitate scăzută datorită distribuției neuniforme a granuloamelor în SC și poate provoca erori de diagnostic și complicații, cum ar fi perforația miocardică.

Captarea fals-positivă în PET/CT cu FDG poate fi observată la pacienții cu alte boli granulomatoase, infecții și neoplasme.

#### 2.5.7 Activități administrate:

Activitățile sugerate pentru administrarea radiotraserului la adulți variază în intervalul 185 MBq până la 400 MBq.

### 2.5.8 Dozimetrie:

Doza efectivă raportată la activitatea administrată este 19  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3]. Intervalul dozelor efective pentru activitățile sugerate este: 3.5-7.6 mSv.

#### Avertisment

*„Doza efectivă reprezintă o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de radiații pentru o singură persoană, asociată cu un anumit examen de medicină nucleară. Se folosește pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factorii de risc (per mSv), care sunt corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de boală a populației respective.”*

### 2.5.9 Criterii de interpretare/capcane majore:

Pentru a obține o interpretare exactă a imaginilor stării inflamatorii prin utilizarea PET/CT cu FDG, se recomandă scanarea pacientului cu imagistică de perfuzie miocardică (IPM) efectuând scintigrafie SPECT/CT cu:

- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-2-methoxyisobutylisonitrile ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-sestamibi)
  - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-tetrofosmin)
- or PET/CT with:
- $^{82}\text{Rb}$ ]rubidium chloride (Rubidium-82)
  - $^{13}\text{N}$ ]ammonia.

Într-adevăr, un defect de perfuzie miocardică în repaus s-ar putea datora compresiei microvascularizației din cauza inflamației sau poate fi datorat unei cicatricei.

Există patru modele ale imaginilor atunci când imagistica PET/CT cu FDG este comparată cu IPM:

- IPM anormală/normală + captare cardiacă neomogenă de FDG: sarcoidoza cardiacă se manifestă ca neomogenă sau focală, cu captare difuză a FDG, care poate avea sau nu, anomalii ale perfuziei miocardice corespondente. Se recomandă precauție în situația acumulării focale a FDG în vecinătatea dispozitivului cardiac implantabil, ca fiind patologică, sau în prezența captării izolate laterale a FDG, care poate fi o constatare nespecifică;
- IPM anormală + absența captării cardiace a FDG: un defect de perfuzie miocardică este prezent într-un perete sau un segment ventricular pe IPM fără captarea miocardică patologică a FDG, corespunzătoare cu o cicatrice de la o boală cardiacă ischemică sau non-ischemică;
- IPM normală + captarea FDG în patul vascular: nu se evidențiază defecte de perfuzie pe studiul IPM. FDG este prezent numai în patul vascular, fără captare miocardică, în concordanță cu suprimarea eficientă a acumulării fiziologice de glucoză la nivelul miocardului și cu un studiu normal;
- IPM normală + captare miocardică difuză a FDG: nu sunt vizualizate defecte de perfuzie pe imaginile de IPM. Există o captare difuză a  $^{18}\text{F}$ -FDG la nivelul întregului



miocard cu sau fără zone de captare focală asociată. Aceste constatări sunt nespecifice și se datorează inhibării ineficiente a absorbției fiziologice a glucozei la nivelul miocardului.

După evaluarea perfuziei miocardice și a imaginilor inflamației, ar trebui evaluate localizările de sarcoidoză extra-cardiacă și eventuale alte constatări incidentale și incluse în interpretarea finală.

### **2.5.10 Pregătirea pacientului:**

Pregătirea strictă și optimă a pacientului este necesară atunci când se utilizează PET/CT cu FDG pentru a evalua SC, pentru a suprima absorbția fiziologică a glucozei de către miocard. În timpul stării de post, lipidele devin substratul preferențial pentru miocite, iar acest fapt este evident în special în cazul postului prelungit peste 18 ore [19]. Eficacitatea postului prelungit este crescută când se asociază o dietă bogată în grăsimi și săracă în carbohidrați.

Un alt instrument potențial pentru creșterea nivelurilor de acizi grași liberi în ser, este utilizarea heparinei nefracționată (doza administrată uzual este de 50 U/kg, cu aproximativ 15 minute înainte de administrarea  $^{18}\text{F}$ -FDG), care stimulează lipoliza și ar putea crește nivelul acizilor grași liberi, fără prelungirea timpului parțial de tromboplastină [20]. Acest protocol poate fi combinat cu postul și o dietă bogată în grăsimi și săracă în carbohidrați.

Din păcate, nu s-a identificat un preparat dietetic optim pentru pacienții diabetici. Pacienții diabetici insulino-dependenți, trebuie să continue administrarea insulinei bazale, cu reducerea insulinei cu acțiune rapidă. Dacă este necesar se poate opta pentru creșterea progresivă a dozelor de insulină cu o zi înainte, dar nu și în ziua studiului [21]. Pentru pacienții care nu sunt dependenți de insulină, medicamentele hipoglicemiante orale trebuie evitate în perioadele de post prescrise.

### **2.5.11 Metode:**

De obicei imagistica SC se realizează în combinație cu imagistica perfuziei miocardice (IPM), care poate fi efectuată chiar în aceeași zi folosind  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  sau alți radiotrasori de perfuzie. IPM se efectuează în tehnica sincronizată (cu unda R de pe traseul ECG), oferind informații despre funcția ventriculului stâng (VS), cum ar fi fracția de ejeție și anomaliile de motilitate regională ale pereților VS.

Starea inflamatorie a miocardului este studiată cu PET/CT cu FDG, printr-o achiziție nesincronizată cu durată de aproximativ 10-30 minute, efectuată la aproximativ 60-90 de minute de la administrarea traserului [22].

Imaginile sunt achiziționate în decubit dorsal, preferabil cu ambele brațe deasupra capului. Câmpul de vedere (FOV) pentru achiziția stării inflamatorii poate fi centrat numai la nivelul cordului, într-o singură poziție a mesei de achiziție, sau poate fi extins, pentru a cuprinde un volum ce se întinde de la baza craniului până în regiunea superioară a coapselor.

În sistemele PET/CT hibride, se efectuează achiziția CT pentru corecția de atenuare. În funcție de datele obținute CT, acestea pot fi utilizate pentru orientarea anatomică. În

sistemele CT performante, cu cel puțin 64 de felii (slice) de achiziție, se poate adauga chiar și o angiografie coronariană CT, pentru a oferi informații despre prezența și extensia stenozelor arterelor coronare. Această informație anatomică ar putea fi utilă în interpretarea globală a imaginilor. Datele obținute sunt reorientate în incidențele cardiace standard (ax scurt, ax lung orizontal, ax lung vertical) într-un mod asemănător cu imaginile de perfuzie.

## **2.6. Scintigrafia pentru amiloidoza cardiacă**

### **2.6.1 Radiofarmaceutice:**

- $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -hydroxymethylene-diphosphonate (HMDP)
- $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -2,3-dicarboxypropane-1,1-diphosphonate (DPD)
- $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -pyrophosphate (PYP)

### **2.6.2 Mecanismul de captare / biologia tratorului:**

Bifosfonații radiomarcați HMDP/DPD și PYP sunt utilizați de obicei pentru imagistica osoasă și sunt încorporați în suprafața cristalelor de hidroxiapatită, proporțional cu vascularizația osoasă regională și activitatea osteoblastică. După trei sau patru ore de la injectare, aproximativ 60% din cantitatea administrată se va fixa la nivelul scheletului, fracția nelegată (34%) este excretată în urină și numai 6% rămâne în circulație.

Captarea cardiacă a acestor trăsori în amiloidoza cardiacă este bine documentată în literatură; captarea cardiacă la nivelul cordului pare să fie legată de abilitatea anumitor tipuri de amiloid de a favoriza depunerile de calciu, care pare să fie substratul pentru captarea tratorului, dar mecanismul cert de captare cardiacă rămâne necunoscut.

Multe ipoteze au fost lansate pentru a justifica captarea neobișnuită cu localizare extraosoasă, cum ar fi cordul: ar putea fi datorată unui conținut mai crescut de calciu sau tipului de mutație și rezultatul proteolizei fibrelor miocardice (de lungime completă vs. lungime completă plus fragmentele ATTR terminale C, care ar putea justifica detecția preferențială în forma ATTR – amiloid de tip transtiretină) care ar putea determina captarea radiotrasorilor osoși de către fibrilele de amiloid [23,24].

Studiile recente au subliniat valoarea DPD, HMDP și PYP în diagnosticul ATTR cardiace și diferențierea acestuia de amiloidoza AL [25].

Mai mult, DPD și HMDP permit posibilitatea detecției extracardiace (mușchi scheletici și plămân) a infiltratului de amiloid [26,27].

### **2.6.3 Indicații:**

Pacienții cu suspiciune de amiloidoză cardiacă, care se bazează pe diagnostic sau suspiciunea clinică a amiloidozei sistemice sau pe ecocardiografie prin detecția cardiomiopatiei hipertrofice sau restrictive și/sau aspecte sugestive pentru patologia infiltrativă.

### **2.6.4 Contraindicații:**

Sarcina reprezintă o contraindicație relativă. Nu se recomandă întreruperea alăptării [3].

### **2.6.5 Performanțe clinice:**

Afectarea cardiacă are implicații clinice și prognostice majore în amiloidoză. Cele mai frecvente cauze de amiloidoză cardiacă sunt: amiloidoza cu lanțuri ușoare de imunoglobulină monoclonală (AL), care este dobândită și amiloidoza cu transtiretină (ATTR), care poate fi familială (ereditară) sau senilă (tip sălbatic), dobândită [28].

Diagnosticul amiloidozei și diferențierea între subtipuri este importantă pentru diagnostic, terapie și consiliere genetică.

Diagnosticul diferențial între ATTR și AL este adesea complex și solicitant.

În trecut diagnosticul amiloidozei cardiace necesita biopsie endomiocardică și clasificarea fibrilelor de amiloid. Această abordare deja s-a schimbat; ea este acum rar utilizată deoarece imagistica diagnostică neinvazivă folosind trăsori osoși sau  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate (PYP) a arătat în mai multe studii că are o sensibilitate și specificitate diagnostică crescută pentru amiloidoza cardiacă în special forma cu transtiretină (ATTR) [29-31].

### **2.6.6 Activități administrate și dozimetrie:**

740 MBq (15 până la 25 mCi) pentru bifosonați sau PYP marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$ , administrată intravenos, cu o doză efectivă pentru întreg corpul, estimată pentru activitățile sugerate în intervalul de 3.3-4.4 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doza efectivă reprezintă o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de radiații pentru o singură persoană, asociată cu un anumit examen de medicină nucleară. Se folosește pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factorii de risc (per mSv), care sunt corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de boală a populației respective.”*

### **2.6.7 Criterii de interpretare/capcane majore:**

Captarea traserului osos în regiunea cardiacă trebuie să fie localizată în peretele miocardului și nu se referă la persistența în patul vascular. Criteriul pentru evaluarea intensității captării cardiace a fost propus, utilizând ca și referință captarea traserului la nivel osos (grilaj costal).

Scorul Perugini a fost evaluat și utilizat ca un scor vizual semicantitativ al retenției cardiace [29]:

- **scor 0**, captare cardiacă absentă și captare costală normală;
- **scor 1**, captare cardiacă ușoară inferioară celei costale;
- **scor 2**, captare cardiacă moderată asociată cu captarea costală egală sau atenuată;
- **scor 3**, captare cardiacă crescută cu captare costală ușoară sau absentă.

Tinând cont de rezultatele publicate anterior, scorurile vizuale mai mari sau egale cu 2 pe imaginile planare [29,30] sau pe imaginile SPECT la 3 ore [31] sunt clasificate ca ATTR pozitive, și scorurile mai mici decât 2 nu sunt sugestive pentru ATTR.

În timp ce gradul 2 sau 3 este înalt sugestiv pentru ATTR, orice grad al captării DPD, HMDP sau PYP la nivelul miocardului, poate fi văzut ocazional în AL. Într-adevăr

trebuie să menționăm că a fost raportată captarea cardiacă substanțială la mai mult de 20% din pacienții cu AL cu localizare cardiacă [25].

De aceea imagistica cu DPD, HMDP și PYP ar trebui să fie interpretată totdeauna în corelație cu imunofixarea serică și urinară și cu studiile de testare a lanțurilor ușoare libere serice, pentru a exclude AL.

O interpretare generală a constatărilor imagistice, pentru ATTR cardiacă, poate fi împărțită în următoarele categorii:

1. Nesugestiv pentru amiloidoză cu transtiretină (ATTR) = Un scor vizual semicantitativ egal cu 0. În aceste cazuri trebuie excluse: AL și ATTR cardiacă la purtătorii ai mutației genetice (carrier).
2. Înalt sugestiv pentru ATTR = Un scor vizual semi-cantitativ de 2 sau 3. În aceste cazuri, dacă se exclud proteinele monoclonale din sânge și urină (pentru a verifica o discrazie celulară plasmatică), un diagnostic de ATTR cardiacă, poate fi obținut fără biopsie (cu specificitate și valoare predictivă pozitivă >98%) [25].
3. Echivoc = Un scor vizual semicantitativ de 1. În prezența unei captări reduse pe scintigrafia cu PYP, DPD sau HMDP, este necesar un diagnostic histologic.

#### **2.6.8 Pregătirea pacientului:**

Nu este necesară pregătirea specifică înaintea scintigrafiei.

#### **2.6.9 Metode:**

Se recomandă utilizarea unei gamma camere cu cap dublu, echipată cu colimatoare de energie joasă și rezoluție înaltă (LEHR).

Dacă folosiți bifosfonați marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$ , scanările corp întreg vor fi obținute la 5 minute (precoce) și 3 ore (tardivă) după injectare [29].

Unii autori sugerează efectuarea numai a achiziției tardive de imagine, la 3 ore după administrarea traserului [25].

Dacă folosiți PYP, o serie de imagini planare ale toracelui anterior (și opțional incidente planare oblic anterior stâng și lateral), cu cordul centrat în câmpul de achiziție (FOV) vor fi obținute la o oră după injectare (cu durată peste 8 minute), pentru a calcula o analiză semicantitativă a retenției cardiace, prin alegerea unei regiuni de interes (ROI) suprapusă la nivelul cordului și toracelui contralateral. Frația impulsurilor medii de la nivelul cordului și din regiunea contralaterală a toracelui, a fost calculată ca raportul cord-regiune contralaterală (H/CL ratio).

Un scor vizual semicantitativ al retenției cardiace va fi evaluat pe imaginile tardive la 3 ore după injectare.

Imagistica tardivă planară corp întreg (WB) este folosită pentru interpretarea vizuală, în special atunci când este negativă și atunci când este pozitivă pentru cuantificarea gradului de captare miocardică prin comparația vizuală a captării costale,

folosind bifosfonați marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$  sau PYP. Poate fi util să identificăm captarea de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD sau HMDP în umăr și sold (un semn specific al amiloidozei ATTR sistemice) și să identificăm o captare scăzută a oaselor și crescută a țesuturilor moi la nivelul extremităților, (care este un semn pentru ATTR sistemică) [31].

Computer tomografia cu monoemisie fonică (SPECT) se efectuează dacă există captare miocardică a acestor trăsori pe imagistica planară. Parametrii de achiziție pentru SPECT sunt: colimatori cu energie joasă și înaltă rezoluție, matrice 64×64 cu ordin de mărime

1.46. Se utilizează filtrul Butterworth cu un prag de 0.50 și un ordin de 5.00.

Imagistica SPECT este necesară în toate cazurile cu scintigrafie palanară pozitivă pentru:

- Evitarea suprapunerii captării osoase;
- Diferențierea activității de la nivelul patului vascular de activitatea miocardică [30];
- Evaluarea distribuției regionale a captării DPD sau HMDP la nivelul miocardului;
- Identificarea captării DPD sau HMDP în septul interventricular (frecvent implicat în amiloidoză);
- Cuantificarea gradului de captare miocardică prin comparație cu captarea costală.

Recent cuantificarea captării miocardice poate fi făcută prin utilizarea camerelor CZT, la pacienți cu amiloidoză, utilă în evaluarea terapiei la pacienții cu ATTR [32].

## 2.7. Inervația miocardului

### Radiofarmaceutic:

<sup>123</sup>I iobenguan, cunoscut și ca Meta<sup>123</sup>I iodobenzilguanidină (MIBG)

### Mecanismul de captare/biologia traserului:

Norepinefrina (NE), neurotransmițătorul sistemului simpatic, este sintetizată din aminoacidul tirozină și depozitată în concentrații mari în veziculele presinaptice. În urma stimulării, NE este eliberată în spațiul sinaptic unde se leagă de receptorii postsinaptici beta<sub>1</sub>, beta<sub>2</sub> și susține răspunsul simpatic, care este stopat prin mecanismul de recaptare postsinaptică prin care NE este transportată înapoi la nivelul terminațiilor presinaptice.

Guanetidina este un fals neurotransmițător, analog al NE, care poate fi marcat cu iod radioactiv, cel mai comun fiind <sup>123</sup>I.

Structura moleculară a MIBG este similară cu cea a NE și prezintă același mecanism de captare și stocare, în schimb nu este catabolizată de monoaminoxidază sau catechol-O-metiltransferază. Ca urmare, este fixată în terminațiile nervoase simpatice miocardice.

### Indicații clinice:

- Stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) clasa II sau III NYHA și fracție de ejeție  $\leq 35\%$ ; metodă complementară în selecția pacienților candidați pentru dispozitive cardiace implantabile (ICD): indicele H/M de captare MIBG  $\geq 1.6$  identifică pacienții cu risc de mortalitate la 1-2 ani redus;
- Prevenirea aritmiilor severe și morții subite cardiace (SCD) prin evaluarea beneficiilor clinice potențiale ale implantării ICD;
- Evaluarea riscului aritmiilor ventriculare în insuficiența cardiacă ischemică;
- Diagnosticul diferențial între boala Parkinson și alte sindroame parkinsoniene, ca și între boala Alzheimer și demența cu corpi Lewy.

### Contraindicații:

- Sarcina.
- Alăptarea; dacă se administrează <sup>123</sup>I-MIBG, alăptarea ar trebui întreruptă cel puțin 24 h după injectare.
- Clearance-ul plasmatic al <sup>123</sup>I-MIBG este redus la pacienții cu insuficiență renală. MIBG nu se elimină prin dializa.
- Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la MIBG sau sulfat de MIBG.

### Pregătirea pacientului:

Numeroase medicamente modifică fixarea MIBG și administrarea lor ar trebui întreruptă: antidepressive triciclice, simpatomimetice, antipsihotice, antihipertensive (rezerpina, blocante ale canalelor de calciu, labetalol), tramadol, opioide, cocaina.

De asemenea pacienții nu trebuie să consume alimente care conțin substanțe similare catecolaminelor, cum ar fi ciocolata și brânzeturile cu mușci.

Captarea incidentală la nivelul tiroidei trebuie evitată prin administrarea timp de 2-3 zile de iodură de sodiu sau potasiu (100-150 mg/zi), sau de perclorat de sodiu sau potasiu (200-400 mg/zi), cu cel puțin 30 min înainte de administrarea radiofarmaceuticului.

### **Activitate administrată:**

Timp de înjumătățire fizic: 13,2 ore

Dozajul optim nu a fost încă definitiv stabilit. Pentru imagini planare, câteva studii publicate sugerează o activitate de 111-185 MBq injectată lent (1-2 min) într-o linie intravenoasă periferică, spălată apoi cu soluție salină pentru a evita rarele reacții adverse (<1%): amețală, erupții, prurit, înroșirea feței, hemoragie la locul injectării. În cazul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă sistolică se recomandă o activitate de 10 mCi (370 MBq)  $\pm$  10% pentru obținerea de imagini SPECT.

### **Dozimetrie:**

Doza de iradiere efectivă este 0.013 mSv/MBq, mai mare de la componenta CT în cazul protocoalelor SPECT-CT (doza absorbită 3-5 mGy în funcție de parametrii de achiziție). Organele cu cea mai mare doză absorbită/unitate de activitate administrată (mGy/MBq) sunt ficatul, colecistul, vezica urinară, splina, cordul și suprarenalele; trebuie încurajată hidratarea adecvată și golirea frecventă a vezicii urinare în primele 48 ore după administrare.

### *Avertisment*

*„Doza efectivă reprezintă o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de radiații pentru o singură persoană, asociată cu un anumit examen de medicină nucleară. Se folosește pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factorii de risc (per mSv), care sunt corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de boală a populației respective.”*

### **Achiziția imaginilor, criteriile de interpretare și performanțe clinice:**

Imaginile planare și SPECT sunt obținute în mod obișnuit la 15 min (precoce) și la 4 ore (tardive). Se folosește un colimator paralel de energie joasă cu rezoluție înaltă (LEHR), cu fereastră energetică de 159 keV  $\pm$  20%

Imaginile planare se realizează în incidență anterioară, durata achiziției este de 10 min folosind o matrice de 128x128 sau 256x256. Pe studiul planar se efectuează atât evaluarea calitativă cât și cea cantitativă. Evaluarea calitativă implică localizarea, tipul și intensitatea captării cardiace a MIBG, care ghidează analiza cantitativă; aceasta se realizează prin determinarea raportului de fixare cord/mediastin (index H/M), care reflectă integritatea sistemului nervos simpatic cardiac. Raportul H/M (valoarea medie a impulsurilor/pixel la nivelul cordului împărțită la valoarea medie a impulsurilor/pixel la nivelul mediastinului) se obține pe studiul tardiv prin desenarea unor regiuni de interes (ROI) la nivelul cordului (care pot sau nu să includă și cavitățile cardiace) și la nivelul mediastinului superior (cu



evitarea glandei tiroide). Un alt indice cantitativ este rata de spălare a miocardului (WR – washout rate), care se calculează ca procent de reducere în timp a activității la nivel miocardic, dintre imaginile precoce și cele tardive. Valorile normale pentru indexul H/M pe imaginile la 4 h și WR variază în funcție de vârstă (invers proporțional pentru H/M, direct proporțional pentru WR) și protocolul de achiziție. Optimizarea standardizării metodei ar contribui la creșterea aplicabilității clinice a procedurii.

Imaginile SPECT se obțin folosind o matrice de 64x64; afișarea sub formă de hărți polare (bull's eye) facilitează aprecierea prezenței, extinderii și localizării anomaliilor nervoase simpatice. Trebuie analizate toate cele trei seturi de secțiuni (ax scurt, ax lung orizontal, ax lung vertical), atât pe imaginile precoce cât și pe cele tardive, afișate într-o scală color, preferabil aceeași care este folosită pentru studiile de perfuzie miocardică.

Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă prezintă captare redusă a MIBG la nivel cardiac; cu cât nivelul captării este mai scăzut cu atât pacienții tind să aibă un prognostic mai rezervat. În plus, unele studii au indicat de asemenea că anomaliile de fixare cardiacă a MIBG pot fi predictive pentru un risc crescut de aritmie ventriculară și SCD, ca urmare ar putea orienta indicația pentru folosirea ICD. Cicatricile miocardice reprezintă o cauză importantă a apariției unor aritmii ventriculare potențial fatale iar pacienții cu FEVS < 30- 35% prezintă risc crescut de SCD, necesitând implantarea ICD pentru a reduce riscul.

Cel mai mare studiu prospectiv publicat, ADMIRE –HF, a validat valoarea prognostică independentă a imagisticii cardiace cu MIBG în evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă. Au fost incluși 961 pacienți cu ICC clasa II sau III NYHA și FEVS  $\leq 35\%$ . Toți pacienții au efectuat scintigrafie miocardică cu MIBG și au fost apoi urmăriți timp de 2 ani. Riscul de evenimente cardiace a fost semnificativ mai mic la pacienții cu H/M  $\geq 1.60$ ; rata de evenimente cardiace a fost 15% pentru cei cu H/M  $\geq 1.60$  și 37% pentru H/M < 1.60 (cu cea mai mare prevalență în intervalul 1.30-1.39).

Date recente arată că valoarea pragului H/M < 1.60 este potrivită de asemenea pentru urmărirea pacienților cu insuficiență cardiacă până la 5 ani după scintigrafia cu MIBG.

Standardizarea procedurii ar contribui la creșterea aplicabilității clinice și integrarea în practicile curente de cardiologie nucleară.

În ceea ce privește cele două aplicații principale non-cardiace, în cazul afecțiunilor neurodegenerative captarea cardiacă a MIBG este redusă la ~80-90% din pacienți, fiind normală în alte sindroame parkinsoniene, ceea ce permite diagnosticul diferențial. Indicele H/M poate varia în funcție de tipul de gamma cameră și colimator; ca urmare, este necesară standardizarea prin realizarea de studii multicentrice.

În cazul insuficienței cardiace ischemice, MIBG poate fi un instrument de diagnostic în evaluarea riscului de aritmii ventriculare letale și ar putea orienta decizia de implantare a ICD. Observațiile clinice arată că regiunile cu discordanța inervație/perfuzie (MIBG/ $^{99m}\text{Tc}$ - tetrofosmin sau  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi) indică predispoziția la aritmii (zonele cardiace cu miocard denervat dar perfuzat și viabil prezintă risc de aritmii potențial letale). Sunt necesare în continuare studii prospective multicentrice pentru explorarea legăturii dintre aritmiile severe și defectele parcelare de inervație, respectiv discordanța inervație/perfuzie.



## 3. Sistem Nervos Central

### 3.1. Scintigrafia cerebrală de perfuzie

#### 3.1.1 Radiofarmaceutice

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-ECD (dimer etil-cisteină), ECD
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-HMPAO (hexametilpropilenamină oximă, posibil stabilizată), HMPAO

#### 3.1.2 Mecanismul de captare/ biologia traserului

Datorită naturii lipofile a ambilor traseri, aceștia traversează bariera hematoencefalică (BBB) și devin stabili datorită conversiei în compuși hidrofilici.

Cu toate acestea, mecanismul de conversie hidrofilă este diferit pentru cei doi traseri:

- ECD: de-esterificarea este reacția care duce la conversia hidrofilă
- HMPAO: instabilitatea formei lipofile și interacțiunea glutation sunt probabil responsabile pentru conversia hidrofilă.

Aceste diferențe ale captării pot explica faptul că HMPAO pare mai bine corelat cu fluxul sanguin cerebral, în timp ce ECD pare a fi mai strâns corelat cu activitatea metabolică. În consecință, deși sunt utilizate frecvent în mod interschimbabil în evaluarea suspiciunii de demență, nu același lucru poate fi realizat în alte domenii de diagnostic, cum ar fi localizarea focarelor epileptogene și patologiele cerebrovasculare.

#### 3.1.3 Indicații

Indicații principale:

- Evaluarea morții cerebrale (BD).
- Lateralizarea și localizarea prechirurgicală a focarelor epileptogene.
- Evaluarea bolii cerebrovasculare (ischemie cronică, evaluare preoperatorie).
- Evaluarea implicării SNC la pacienții cu vasculită autoimună și manifestări neurologice sau neuropsihiatrice atipice, atunci când aspectul IRM este neconcludent.
- Evaluarea suspiciunii de demență (detectie și diagnostic diferențial). Trebuie clarificat faptul că, în epoca PET/CT și PET/IRM amiloid, trebuie realizat un echilibru adecvat între sensibilitatea metodelor și costurile acestora, de la caz la caz, luând în considerare problemele de rambursare și disponibilitate.

Indicații mai puțin frecvente:

- Evaluarea leziunilor cerebrale traumatice;
- Evaluarea suspiciunii de inflamație.

#### 3.1.4 Contraindicații

Contraindicațiile absolute sunt:

- Sarcina
- Incapacitatea de cooperare
- Nu se recomandă întreruperea alăptării, deși se poate recomanda, pentru siguranță, o întrerupere de 4 ore a alimentației [3].

### 3.1.5 Performanțe clinice

Performanțele clinice pentru indicațiile principale sunt rezumate mai jos:

- Evaluarea BD: evaluarea SPECT HMPAO a extinderii leziunii este îmbunătățită comparativ cu cea stabilită prin CT, așa cum s-a demonstrat într-o serie de 40 de pacienți comatoși, la 20 pacienți comparându-se examinarea SPECT cerebrală și angiografia cu contrast, iar la 50 de pacienți comatoși s-a confirmat fiabilitatea SPECT în diagnosticul BD [14,41,42]. Examinarea SPECT de perfuzie a fost, de asemenea, utilizată cu succes ca metodă de confirmare a BD în procesul de donare a organelor pentru transplant [43].
- Lateralizarea pre-chirurgicală și localizarea focarelor epileptogene: într-un studiu prospectiv multicentric al IAEA care compară IRM, SPECT ictal și EEG s-a confirmat că SPECT-ul ictal de perfuzie este o modalitate eficientă (sensibilitate: 84%) pentru identificarea originii convulsiilor în epilepsia de lob temporal [44], și o recenzie de neurologie pediatrică a regăsit rezultate similare (sensibilitate: 85-90%) [45]. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că o recenzie recentă care a inclus 3163 pacienți în 27 de studii afirmă că „dovezile actuale nu susțin importanța prognostică a metodei SPECT la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de lob temporal” în comparație cu IRM și PET [46].
- Evaluarea patologiei cerebrovasculare: Lucrarea istorică a lui Richard E. Latchaw arată că „există o relație liniară între rCBF analizată prin ECD-SPECT și cea măsurată cu PWI, care are o relație liniară cu CBF absolută măsurată prin tehnica PET. S-a demonstrat că volumul de hipoperfuzie detectat de HMPAO-SPECT se corelează semnificativ cu cel demonstrat de PWI (clasa II)” [47]. Un număr de lucrări au arătat sensibilitatea variind între 61-74% pentru accidentul vascular cerebral acut, cu o specificitate de 88- 98% (clasa I).
- Evaluarea suspiciunii de demență: Deși oarecum învechită, analiza studiului Optima (Proiectul Oxford pentru investigarea memoria în îmbătrânire) a arătat o sensibilitate de 63% și o specificitate de 93% doar pentru SPECT, în timp ce combinația de SPECT (hipoperfuzie temporoparietală) și un diagnostic clinic de boală Alzheimer (AD) posibil sau probabil a dus la 96% sensibilitate și 84% specificitate. Într-un alt studiu cu confirmare histopatologică au fost raportate sensibilitate de 86% și o specificitate de 73% pentru SPECT [48].
- După cum s-a menționat anterior, trebuie realizat de la caz la caz un echilibru adecvat între sensibilitatea metodelor (SPECT versus PET versus IRM), trasori (perfuzie, metabolism, amiloid) și costuri.

### 3.1.6 Activitate administrată

Activitățile sugerate pentru administrare la adulți sunt:

[<sup>99m</sup>Tc] Tc-ECD: 740 MBq

[<sup>99m</sup>Tc] Tc-HMPAO: 740 MBq

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu fișa de dozimetrie pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată este de 100 MBq.

### 3.1.7 Dozimetrie

Dozele efective pe activitate administrată sunt [3]:

[<sup>99m</sup>Tc] Tc-ECD: 7,7 μSv / MBq

[<sup>99m</sup>Tc] Tc-HMPAO: 9,3 μSv / MBq

Doza efectivă, pentru activitatea de injectare recomandată, este cuprinsă între: 5,7 mSv - 6,9 mSv.

#### Atenționare

„Doză efectivă” este o o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință datorită efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”

### 3.1.8 Criterii/ probleme de interpretare

Interpretarea datelor trebuie să ia în considerare informațiile structurale relevante (CT, IRM) și imagistica de fuziune, dacă este disponibilă, ținând seama de consecințele posibile ale atrofiei și ale efectului de volum parțial. Pentru evaluarea epilepsiei, este obligatorie corelarea cu datele relevante de electroencefalografie și observațiile clinice (notarea momentului exact al injectării radiofarmaceuticului raportat la modificările comportatale de tip ictal evidențiate obiectiv sau prin EEG). Studiile ictale și interictale trebuie comparate atunci când sunt disponibile.

Semi-cuantificarea poate fi realizată utilizând:

- Analiza ROI-urilor pentru a compara anomaliile fluxului sanguin cu cele din emisfera contralaterală sau alte regiuni de referință;
- Normalizarea spațială, comparația cu bazele de date normale și analiza bazată pe voxel;
- Analiza prin substrație (după normalizarea impulsurilor imaginilor într-o regiune de referință adecvată sau întregul creier) oferă un instrument pentru substrația unui studiu de activare dintr-un studiu de bază.

Problemele majore în interpretare includ:

- Interferența cu medicația.
- Medicamentele sedative în momentul injectării traserului pot modifica distribuția acestuia. Prin urmare, atunci când este necesară sedarea, este obligatorie înregistrarea tipului, dozei de sedativ și momentului la care sedativul a fost administrat în raport cu momentul injectării traserului.
- Fenitoina poate determina hipoperfuzie cerebeloasă.
- Medicamentele psihoactive (cum ar fi benzodiazepinele) pot determina hipoperfuzia mai proeminentă la nivelul cortexului frontal.

- Artefacte: în legătură cu mișcarea pacientului în timpul achiziției imaginilor - poate produce blurarea acestora; legate de gamma-cameră; prelucrare necorespunzătoare.
- Activare cerebrală neintenționată în timpul perioadei de captare (de obicei prin stimuli acustici sau vizuali).

### 3.1.9 Pregătirea pacientului

Înainte de sosire, pacienții trebuie instruiți să evite fumatul, medicamentele xantinice (cacao, cafea, ceai, cola), alcoolul și alte medicamente despre care se știe că afectează fluxul sanguin cerebral.

Înainte de injectare:

- Trebuie verificat dacă pacientul este capabil să coopereze.
- Un mediu stabil (cameră liniștită, discret iluminată, pacientul așezat confortabil cu ochii deschiși) trebuie menținut de la poziționarea în scopul injectării intravenoase (10-15 minute înainte de injectare) până la 5-10 minute după injectare. Pacientul trebuie instruit să nu vorbească sau să citească în timpul perioadei de captare.
- Trebuie înregistrate evenimentele care ar putea influența rCBF în timpul captării (mișcare, vorbire etc.).
- La pacienții necooperanți, sedarea conștientă (de exemplu, benzodiazepine cu acțiune scurtă) trebuie realizată la cel puțin 5 minute după injectarea traserului și, de preferință, imediat înainte de achiziția datelor.

La evaluarea BD, pacientul trebuie să aibă o tensiune arterială stabilă.

### 3.1.10 Metode

Metode detaliate și recomandări privind SPECT-ul de perfuzie cerebrală sunt disponibile în ghidul EANM: Procedure guideline for brain perfusion SPECT using  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceuticals, versiunea 2 [49].

Referință metodologică rapidă:

- Controlul calității marcării și stabilității traserilor este obligatoriu pentru a preveni rezultatele false. În special, marcarea sau stabilitatea radiofarmaceutică necorespunzătoare ar putea duce la o captare minimă a traserului la nivelul creierului, o problemă deosebit de importantă atunci când se evaluează BD.
- Trebuie păstrată aceeași perioadă de timp de la injectare până la începutul achiziției de date (30-60 min pentru ECD și 30-90 min pentru HMPAO). Achiziția trebuie finalizată, de preferință, în decurs de 4 ore post injectare.
- Trebuie utilizată, de preferință, o cameră gamma multi-detector, pentru a putea achiziționa 5 milioane de impulsuri totale (fără corecția împrăștierii) cu cea mai înaltă rezoluție disponibilă (de obicei colimatori LEHR, LEUHR sau fan-beam).
- Raza de rotație: cea mai mică posibilă (mai puțin de 15 cm asigură cea mai bună calitate a imaginii) cu măsuri de siguranță adecvate pentru pacient. Se pot utiliza pan și zoom pentru a reduce raza.
- Matrice: 128x128 sau mai mare.
- Eșantionare unghiulară:  $<3^\circ$  (rotație  $360^\circ$ ).

- Timpul de achiziție tipic pentru camerele triplu detector este de aproximativ 20- 25 min (de ex. 120 proiecții, 40 proiecții per detector, 20-25 s/ proiecție). Pentru camerele cu dublu detector, timpul este mai apropiat de 30-35 min (de ex. 120 proiecții, 60 proiecții per detector, 30 sec/ proiecție).
- A se utiliza reconstrucție iterativă, de ex. OSEM, MLEM, (proiecția retro-filtrată (FBP) este mai frecvent afectată de artefacte) după verificarea datelor de proiecție neprocesate pentru potențiale artefacte.
- Datele reconstruite sunt, în general, filtrate folosind filtre low-pass (de exemplu, Butterworth) cu un cut-off corespunzător.
- Corecția atenuării este înalt recomandată.
- Datele trebuie apoi reformatate în cel puțin trei planuri ortogonale (cel puțin în orientarea anatomică clasică a comisurii anterioare și comisurii posterioare, precum și utilizând o secțiune paralelă cu axul lung a lobului temporal).

## 3.2. Imagistica dopaminergică presinaptică

### 3.2.1 Radiofarmaceutice:

- [<sup>123</sup>I] Ioflupan, cunoscut și ca: o  
    Ioflupan
  - o [<sup>123</sup>I] fluoropropil (FP) -carbometoxi-3 β- (4-iodofeniltropan) (CIT)
  - o [<sup>123</sup>I] FP-CIT
- 3,4-dihidroxi-6- [<sup>18</sup>F] fluoro-L-fenilalanină cunoscută și sub numele de:
  - o [<sup>18</sup>F] FDOPA
  - o [<sup>18</sup>F] fluorodopa

### 3.2.2 Mecanismul de captare/ biologia traserului

[<sup>123</sup>I] Ioflupan se leagă selectiv de transportorii presinaptici de dopamină (DaT) din corpii striați (caudat și putamen).

[<sup>18</sup>F] fluorodopa traversează bariera hematoencefalică și este metabolizat de aminoacidecarboxilaza aromatică în fluorodopamină și stocată în veziculele terminațiilor neuronale dopaminergice presinaptice ale corpilor striați. Studiile efectuate la om au arătat că fixarea fluorodopei în corpii striați și cerebel poate fi crescută de aproximativ două ori prin administrarea inhibitorului de aminoacid decarboxilază - carbidopa.

Captarea [<sup>123</sup>I] Ioflupan și [<sup>18</sup>F] fluorodopa este redusă în patologii în care există o pierdere a neuronilor dopaminergici în Substanța Neagră (SN) și a inervației dopaminergice nigrostriate.

### 3.2.3 Indicații

Indicațiile pentru [<sup>123</sup>I] Ioflupan și [<sup>18</sup>F] fluorodopa sunt stabilite de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA):

DaTScan™ și DOPACIS™ sunt indicate pentru detecția pierderii terminațiilor neuronale dopaminergice funcționale în corpii striați:

- La pacienții cu sindroame parkinsoniene incerte din punct de vedere clinic, pentru a ajuta la diferențierea tremorului esențial de sindroamele parkinsoniene legate de boala Parkinson idiopatică, atrofia multisistemică și paralizia supranucleară progresivă.
- DaTscan și DOPACIS™ nu sunt capabile să realizeze diagnosticul diferențial între boala Parkinson, atrofia multisistemică și paralizia supranucleară progresivă.
- Pentru a ajuta la diferențierea demenței probabile cu corpi Lewy de boala Alzheimer.
- DaTscan și DOPACIS™ nu sunt capabile să discrimineze între demența cu corpi Lewy și demența din cadrul bolii Parkinson.

### 3.2.4 Contraindicații

Singura contraindicație absolută a acestor doi radiotrasori este sarcina. Alăptarea trebuie întreruptă timp de 4 zile ([<sup>123</sup>I] Ioflupan) sau 12 ore ([<sup>18</sup>F] FDOPA) după injectare [40].



### 3.2.5 Performanțe clinice

[<sup>123</sup>I] Ioflupane. A fost realizată o analiză combinată a studiilor clinice de fază 3 și 4, incluzând 764 de subiecți utilizați în scopul aplicației pentru aprobarea FDA a unei noi medicații din SUA [50]. În general, sensibilitatea și specificitatea pentru identificarea unui deficit dopaminergic striatal au fost de 91,9%, respectiv 83,6%. Aceste valori au fost de 88,7% și, respectiv, de 91,2%, atunci când s-au luat în considerare doar interpretările efectuate de un grup de experți independenți. Trebuie remarcat faptul că standardul de referință este diagnosticul clinic, de obicei la 12 luni. Un astfel de standard de referință are, evident, propriile limitări. Interesant este faptul că acordul dintre imagistică și diagnosticul clinic crește odată cu o urmărire mai îndelungată, care tinde să indice o îmbunătățire a standardului de referință clinic în timp și susține impactul diagnosticului imagistic precoce. Alte studii au arătat un acord interobservator ridicat, cu valori k cuprinse între 0,8 și 1,0 [51].

[<sup>18</sup>F] fluorodopa. Studiile precoce PET au demonstrat că depozitarea în putamen a dopaminei - contralaterală membrilor afectate - este redusă în mod constant în hemi-PD timpurie [52-54]. Cu toate acestea, studiile recente 3-D au relevat pierderea captării fluorodopa [<sup>18</sup>F] atât în putamenul contralateral și ipsilateral, cât și în nucleul caudat contralateral la pacienții cu hemi-PD timpurii, structurile dorsale fiind mai grav afectate decât cele ventrale. În timp ce pacienții cu tremor esențial prezintă Ki striatal normal FD [<sup>18</sup>F] fluorodopa Ki [54], a fost demonstrată o scădere semnificativă a captării [<sup>18</sup>F] fluorodopa la nivelul putamenului la pacienții cu tremor monosimptomatic de repaus (mRT), în ciuda absenței rigidității și a hipokineziei [55]. Modelul caracteristic al reducerii captării [<sup>18</sup>F] fluorodopa permite, de obicei, un diagnostic precoce și fiabil

în cazurile - cu tremor izolat de repaus, postural și cinetic al membrilor - în care diagnosticul diferențial rămâne neclar după examinarea clinică. În general, trebuie subliniat faptul că implementarea [<sup>18</sup>F] fluorodopa și a altor metode de imagistică funcțională în managementul pacienților cu PD își are semnificația și eligibilitatea în cazurile ambigue clinic [56]. La momentul apariției simptomelor, pacienții cu PD prezintă o pierdere de aproape 30% a captării de [<sup>18</sup>F] fluorodopa în putamenul

contralateral la cele mai afectate membre [57]. [<sup>18</sup>F] fluorodopa -PET oferă, prin urmare, o potențială modalitate de detecție a disfuncției nigrale subclinice la subiecții cu risc de PD: captarea FD [<sup>18</sup>F] fluorodopa la nivelul putamenului a fost redusă la pacienții gemeni asimptomatici cu PD, cu o rată de 40% din cazurile monozigotice și 8% dintre cazurile bizigotice (30,31). Piccini și colab. au studiat [<sup>18</sup>F] fluorodopa PET la 32 de rude asimptomatice și șapte rude cu PD familială, găsind dovezi ale disfuncției dopaminergice în 25% dintre aceste cazuri [58]. În parkinsonismul atipic, numărul neuronilor dopaminergici intacti este considerabil scăzut, iar captarea [<sup>18</sup>F] fluorodopa este, prin urmare, un discriminator nesigur între această patologie și PD idiopatic [56].

### 3.2.6 Activitate administrată

Activitățile sugerate pentru administrare la adulți sunt:

- [<sup>123</sup>I] Ioflupan: 150-250 MBq (de obicei 185 MBq)
- [<sup>18</sup>F] fluorodopa: 150-250 MBq (de obicei 185 MBq)

Nu se oferă recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.



### 3.2.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru fiecare activitate administrată este de 25  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3]:

Doza efectivă, pentru activitatea de injectare recomandată, este cuprinsă între: 1,3-6,3 mSv. Doza efectivă pentru [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodopa este de 25  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele vezicii urinare: 300  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$

Intervalul dozei efective pentru [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodopa este: 1,3-10 mSv per procedură.

#### Atenționare

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință datorită efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 3.2.8 Criterii și probleme de interpretare

Analiza vizuală este destul de simplă pentru ambii trăsori. O constatare normală arată o captare omogenă și simetrică la nivelul corpiilor striatiți. Scanările patologice includ: 1) captare asimetrică cu activitate normală sau aproape normală a putamenului într-o emisferă și o schimbare mai accentuată pe partea contralaterală a celei mai afectate clinic; 2) captare redusă în putamen pe ambele părți; și 3) captare practic absentă bilateral în corpii striatiți. Un astfel de răspuns dihotomizat bazat pe analiza vizuală a fost utilizat în studiile de validare a Ioflupanului și este eficient în practica clinică de rutină. Analiza semicantitativă utilizând valori de legare DAT obținute prin tehnici ROI comparate cu cele ale valorilor normale potrivite vârstei poate fi de asemenea de ajutor, deși nu există un consens în ceea ce privește metodologia optimă și valoarea sa clinică adăugată. Interpretarea valorilor captării ( $^{18}\text{F}$ ) fluorodopa în diferitele regiuni ale creierului necesită o comparație cu valorile adaptate în funcție de vârstă și sex. Publicațiile recente se referă la baza de date a cazurilor normale și la cartografierea parametrică statistică (SPM) bazată pe voxel și analiza automată a regiunii de interes (ROI) (prospectul EMA).

Posibilele erori în interpretare pot fi cauzate de vârsta pacientului, deoarece legarea scade odată cu vârsta pentru ambii radiotrasori și de medicamentele care afectează captarea radiotrasorului.

- Ioflupan: Cocaină, amfetamine, stimulente ale SNC, modafinil, antidepressiv, opioide și anestezice pot reduce legarea striatală, în timp ce agoniștii adrenergici pot avea efectul invers.
- [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodopa: carbidopa, haloperidolul și inhibitorii monoaminoxidazei (MAO) pot duce la captarea crescută de fluorodopa, iar Reserpina poate reduce captarea fluorodopa în creier.

### **3.2.9 Pregătirea pacientului**

Ioflupane. Medicamentele care afectează captarea trebuie sistate pe o perioadă egală cu de cel puțin 5 ori timpul de înjumătățire biologică al medicamentului.

De asemenea, este important a fi prevenită acumularea de  $^{123}\text{I}$  liber la nivel tiroidian prin blocarea temporară a glandei. Acest lucru poate fi realizat, de exemplu, prin administrarea a 200 mg de perclorat de sodiu cu cel puțin 5 minute înainte de injectarea traserului.

$^{18}\text{F}$  fluorodopa trebuie administrat pacienților care întrerup alimentația cel puțin 4 ore fără a limita aportul de apă. Pentru a obține imagini de cea mai bună calitate și pentru a reduce expunerea la radiații a vezicii urinare, pacienții trebuie încurajați să bea cantități suficiente de lichid și să golească vezica înainte și după examinarea PET. Se recomandă suspendarea oricărui tratament antiparkinsonian cu cel puțin 12 ore înainte de examinarea PET.

### **3.2.10 Metode**

Recomandările detaliate privind procedurile pentru imagistica dopaminergică presinaptică cu traseri SPECT și  $^{18}\text{F}$  fluorodopa sunt detaliate în joint EANM Practice guideline/SNMMI Procedure Standard for Dopaminergic Imaging in Parkinsonian Syndromes 1.0 [59].

### 3.3. Tumori primare

#### 3.3.1 Radiofarmaceutice

- 2- [<sup>18</sup>F] fluor-2-deoxi-D-glucoză, cunoscută și sub numele de:
  - o [<sup>18</sup>F] fluorodeoxiglucoză
  - o [<sup>18</sup>F] FDG
  - o FDG

#### 3.3.2 Mecanismul de captare/ biologia traserului

[<sup>18</sup>F] FDG este un analog al glucozei. Metabolismul glucozei este în general crescut în tumori. Transportul în celule este mediat de GLUT, exprimat pe membrana celulară. Odată ajuns în celulă, [<sup>18</sup>F] FDG este fosforilat de enzima hexokinază și înglobat la acest nivel. Acest mecanism de absorbție este contracarat de activitatea enzimei glucoză 6-fosfatază, care defosforilează FDG permițându-i să iasă din celulă.

#### 3.3.3 Indicații

În tumorile cerebrale primare, [<sup>18</sup>F] FDG poate fi utilizat pentru gradarea tumorii și în ghidarea biopsiei țintite, deoarece gradul de captare [<sup>18</sup>F] FDG reflectă agresivitatea bolii și densitatea celulelor tumorale. În consecință, PET [<sup>18</sup>F] FDG poate oferi și informații prognostice. Nu există suficiente date care să susțină utilizarea PET [<sup>18</sup>F] FDG pentru a realiza diagnosticul diferențial între recidiva gliomului și modificările post-tratament. În cazul metastazelor cerebrale iradiate anterior, [<sup>18</sup>F] FDG poate fi utilizat pentru diagnostic diferențial între recurența tumorii și radionecroză.

#### 3.3.4 Contraindicații

Nu există contraindicații absolute pentru administrarea [<sup>18</sup>F] FDG.

În caz de sarcină, beneficiile efectuării unei scanări PET [<sup>18</sup>F] FDG trebuie să fie echilibrate cu potențialul nociv pentru făt.

- Nu se recomandă întreruperea alăptării [3].

#### 3.3.5 Performanțe clinice

O meta-analiză recentă a arătat performanțe relativ bune ale [<sup>18</sup>F] FDG pentru discriminarea între gliomele cu grad scăzut (LGG) și înalt (HGG): pentru un raport mediu tumoră - fond (TBR)  $\geq 1,4$  sau TBR maxim  $\geq 1,8$ , sensibilitatea, specificitatea și acuratețea diagnostică au fost de 60%, 91% și respectiv 74%.

În schimb, s-au demonstrat performanțe relativ reduse pentru diagnosticul diferențial între leziunile tumorale și ne-tumorale (sensibilitate = 38%; specificitate = 86%) și între leziunile de tip gliom și non-gliom (sensibilitate = 35%; specificitate = 65%).

În general, în conformitate cu recomandările recente RANO/ EANO pentru imagistica PET în gliome, FDG trebuie utilizat numai dacă aminoacizii (de exemplu [<sup>11</sup>C] metionină, [<sup>18</sup>F] FET, [<sup>18</sup>F] FDOPA) nu sunt disponibili, deoarece aceștia au performanțe diagnostice mai ridicate.

În cazul metastazelor cerebrale iradiate anterior, metoda [<sup>18</sup>F] FDG PET poate fi considerată o alternativă bună la aminoacizi, cu sensibilitate și specificitate cuprinse între 80-90% în diagnosticul diferențial între progresia tumorii și radionecroză - folosind achiziția tardivă (2-4 ore postinjectare).

### **3.3.6 Activitate administrată**

Activitățile sugerate pentru administrare pentru adulți variază între 150-250 MBq. În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu fișa de dozimetrie pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată este de 14 MBq.

### **3.3.7 Dozimetrie**

Doza efectivă pe activitate administrată este de 19 μSv / MBq [3]. Doza efectivă, pentru activitatea de injectare recomandată, este cuprinsă între: 2,9-4,8 mSv.

#### *Atenționare*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință datorită efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **3.3.8 Criterii și probleme de interpretare**

Pentru interpretarea corectă a imaginilor PET [<sup>18</sup>F] FDG în cazul tumorilor cerebrale, corelarea cu examinarea IRM este înalt recomandată. Captarea FDG este în mod fiziologic crescută la nivelul creierului, în special în ariile corticale, ducând la un contrast scăzut tumoră/ fond. Nu există criterii standardizate pentru interpretarea imaginii

care să depindă în mod esențial de contextul clinic. Compararea calitativă cu fondul radioactiv poate fi suficientă pentru a distinge între LGG și HGG. Captarea LGG este, în general, mai mică decât cea a fondului, în timp ce captarea HGG este mai mare. Cu toate acestea, reprezintă o bună practică a se furnizeza o cuantificare a TBR în scopul de a facilita compararea intra-pacient și inter-pacient.

În cadrul leziunilor secundare iradiate anterior, nu ar trebui să se vizualizeze captare FDG [<sup>18</sup>F] în zona iradiată, prin urmare orice creștere semnificativă a captării peste fond poate fi considerată sugestivă pentru reparația bolii. Achiziția de imagini tardive poate crește precizia detectării tumorii și poate ajuta la diagnosticul diferențial în cazul modificărilor post-terapie.

Captarea [<sup>18</sup>F] FDG nu este specifică tumorilor; creșterea captării [<sup>18</sup>F] FDG poate fi observată în mai multe patologii non-oncologice (de exemplu inflamație/ infecție,



epilepsie etc.). Captarea [<sup>18</sup>F] FDG este redusă de corticosteroizi, prin urmare imaginile trebuie interpretate cu precauție în cazul tratamentului concomitent cu această clasă de medicamente.

### **3.3.9 Pregătirea pacientului**

Pacienții trebuie să întrerupă alimentația cel puțin 4 ore înainte de injectare. Cu toate acestea, în tumorile cerebrale nu este necesară corectarea hiperglicemiei. Dacă se consideră necesar, pot fi administrate sedative ușoare (de exemplu benzodiazepine) pentru a spori confortul pacientului.

### **3.3.10 Metode**

Ghidurile procedurale detaliate sunt disponibile în EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [<sup>18</sup>F]FDG, version 2 [60].

Informații suplimentare pot fi găsite în literatura publicată [61-68].



### 3.4. Tumori primare și secundare: aminoacizi radiomarcați

#### 3.4.1 Radiofarmaceutice:

Aminoacizi radiomarcați:

- -(2- [<sup>18</sup>F] -fluoretil) - L-tirozină, cunoscută și sub numele de:
  - o [<sup>18</sup>F] FET
  - o <sup>18</sup>F FET
- 3,4-dihidroxi-6- [<sup>18</sup>F] fluoro-L-fenilalanină cunoscută și sub numele de:
  - o [<sup>18</sup>F] FDOPA
  - o [<sup>18</sup>F] fluorodopa
  - o FDOPA
- [<sup>11</sup>C-metil] - L-metionină cunoscut și sub numele de:
  - o [<sup>11</sup>C] metionină
  - o MET

#### 3.4.2 Mecanismul de captare/ biologia traserului

Aminoacizii radiomarcați sunt transportați în celule de către transportorii de aminoacizi neutri mari independenți de Na +, și anume LAT1 și LAT2, care sunt exprimați pe suprafața celulei tumorale. Acest mecanism este independent de permeabilitatea barierei hematoencefalice. Aminoacizii radiomarcați au o selectivitate diferită pentru LAT1 sau LAT2, dar, cu toate acestea, nu s-au demonstrat diferențe relevante între aminoacizii disponibili în ceea ce privește detecția tumorală. Cu excepția MET, aceștia nu sunt încorporați în biosinteza proteinelor. [<sup>18</sup>F] fluorodopa este un substrat pentru decarboxilaza enzimei aminoacid aromatic din neuronii dopaminergici; prin urmare, captarea de către ganglionii bazali este fiziologică.

#### 3.4.3 Indicații

În tumorile cerebrale primare, PET-ul cu aminoacizi este indicat pentru:

- diferențierea între țesutul neoplazic și cel non-neoplazic;
- delimitarea extinderii tumorii;
- ghidarea biopsiei;
- planificarea chirurgicală;
- planificarea radioterapiei;
- verificarea extinderii rezecției;
- pronosticarea;
- diagnosticul modificărilor induse de tratament versus recădere;
- urmărire și monitorizare.

În mod deosebit, aceste indicații sunt stabilite în gliome în conformitate cu recomandările RANO/ EANO și ele nu se aplică neapărat altor subtipuri histologice. În metastazele cerebrale iradiate anterior, aminoacizii sunt indicați pentru diagnostic diferențial între recurență tumorii și radionecroză.

#### 3.4.4 Contraindicații

- Nu există contraindicații absolute pentru administrarea de aminoacizi radiomarcați.
- În caz de sarcină, beneficiile efectuării unei scanări PET cu aminoacizi ar trebui echilibrate cu potențialul nociv pentru făt.
- Pentru MET, nu se recomandă întreruperea alăptării [3].

#### 3.4.5 Performanțe clinice

În tumorile cerebrale primare, PET-ul cu aminoacizi oferă informații suplimentare în comparație cu IRM standard, în special în delimitarea extinderii reale a tumorii și a diagnosticului diferențial între modificările generate de terapie și recurența tumorii. În consecință, planificarea terapiei este mai precisă atunci când este luată în considerare captarea din cadrul PETului cu aminoacizi.

Performanța nu este una ridicată în ceea ce privește gradarea tumorală, deoarece o porțiune de LGG, în special cu componentă oligodendrogliară, prezintă o captare ridicată de aminoacizi - comparabilă cu cea a HGG. Precizia gradării pare a fi mai ridicată cu [<sup>18</sup>F] FET, dacă sunt luate în considerare informații dinamice.

În metastazele cerebrale, PET-ul cu aminoacizi devansează IRM-ul standard în diagnosticul diferențial dintre progresie și radionecroză după radioterapia stereotactică.

#### 3.4.6 Activitate administrată

Activitățile administrate sugerate pentru adulți sunt:

- [<sup>18</sup>F] FET și [<sup>18</sup>F] fluorodopa: 150-250 MBq
- [<sup>11</sup>C] metionină: 200-250 MBq

Nu sunt oferite recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

#### 3.4.7 Dozimetrie

Dozele efective pe activitate administrată sunt [3]:

- [<sup>18</sup>F] FET: 16 μSv/ MBq
- [<sup>18</sup>F] fluorodopa: 25 uSv/ MBq
- [<sup>11</sup>C] metionină: 8,2 uSv/ MBq

Doza efectivă, pentru activitatea de injecție recomandată, este cuprinsă între: 2,4-6,3 mSv (trăsori fluorurați) și 1,6-2,1 mSv pentru MET.

#### Atenționare

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință datorită efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele*

*alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **3.4.8 Criterii și probleme de interpretare**

Se recomandă imperativ ca imaginile realizate prin metoda PET cu aminoacizi să fie interpretate în corelație cu examinările IRM. Orice creștere a captării de aminoacizi mai mare decât activitatea de fond poate fi considerată anormală. Cu toate acestea, captarea nespecifică a aminoacizilor poate fi observată în leziunile inflamatorii/ demielinizante, abcese, leziunile ischemice, malformațiile vasculare, astrocitoza reactivă și în hematoame. Pe de altă parte, o proporție semnificativă de LGG (10-30%) nu se exprimă într-o creștere a captării aminoacizilor până la transformarea anaplastică. Prin urmare, absența captării crescute față de fond nu exclude prezența unei leziuni neoplazice. O „capcană” specifică a [<sup>18</sup>F] fluorodopa este captarea striatală fiziologică care poate interfera cu delimitarea tumorii într-un număr deloc neglijabil de cazuri (10-15%).

Când se raportează investigații PET cu aminoacizi, este important a furniza măsurători semi-cantitative ale captării (cum ar fi TBR sau alți parametri similari) și momentele în care s-au realizat acestea, pentru a facilita compararea intra-pacient și inter-pacient, precum și pentru a permite compararea cu precedentele rapoarte care au o valoare diagnostică/ prognostică suplimentară a stratificării pacienților pe baza cuantificării captării.

### **3.4.9 Pregătirea pacientului**

Pacienții trebuie să întrerupă alimentația cel puțin 4 ore înainte de injectare. Nu există indicații specifice suplimentare. Nu se recomandă premedicația cu carbidopa înainte de PET [<sup>18</sup>F] fluorodopa. Tratamentele concurente au o influență redusă asupra captării tumorale. Dacă se consideră necesar, pot fi administrate sedative ușoare (de exemplu benzodiazepine) pentru a spori confortul pacientului.

### **3.4.10 Metode**

Recomandări detaliate cu privire la procedurile standard sunt disponibile în Joint EANM/EANO/RANO Practice guidelines/SNMMI Procedure Standards for Imaging of Gliomas Using PET With Radiolabelled Amino Acids and [<sup>18</sup>F]FDG: Version 1.0. [69].

Mai multe detalii pot fi găsite în literatura publicată [57,62,70-76].

### 3.5. Cisternografie și fistule LCR

#### 3.5.1 Radiofarmaceutice

[<sup>111</sup>In] pentetat ([<sup>111</sup>In] In-DTPA)

#### 3.5.2 Mecanismul de captare/ biologia traserului

Cisternografia este o investigație dinamică utilizată pentru a evalua deplasarea, permeabilitatea și dispersia radiofarmaceuticelor inerte introduse direct în spațiul lichidului cefalorahidian (LCR), într-un mecanism de pompare intratecală sau într-un drenaj al LCR.

#### 3.5.3 Indicații

- Hidrocefalie comunicantă, în special hidrocefalie cu presiune normală;
- Fistule LCR;
- Evaluarea unui sistem de drenaj;
- Funcția pompei epidurale;
- Evaluarea posibilității de terapie intratecală, de ex. în limfoamele SNC.

#### 3.5.4 Contraindicații

Nu există.

#### 3.5.5 Performanțe clinice

Tratamentul hidrocefaliei se concentrează pe îndepărtarea excesului de LCR. O metodă este plasarea unui șunt ventriculo-atrial, ventriculo-peritoneal sau lombo-peritoneal. Evaluarea permeabilității unui astfel de sistem de drenaj reprezintă o problemă clinică majoră. Dacă drenajul este patent, activitatea se observă imediat după administrarea radiofarmaceuticului. Acesta va drena în ventriculi și inimă sau în cavitatea abdominală. Scanarea CT și IRM oferă informații despre anatomia creierului, meningelui și spațiului LCR. O mielogramă CT, prin care contrastul radio-opac este injectat în spațiul CSF, permite evaluare imagistică a șunturilor. În mielografia IRM, prin o achiziție puternic ponderată T2, poate fi utilizată pentru a detecta colecții de fluide, cum ar fi colecții LCR și permite detectarea șunturilor fără a fi nevoie de puncție lombară, agenți de contrast sau izotopi radioactivi, deși este preferată utilizarea gadoliniului intratecal. Aceste metode par a fi mai puțin sensibile decât cisternografia cu radionuclizi, deși nu sunt cunoscute studii comparative directe.

#### 3.5.6 Dozimetrie

Activitatea tipică este de 20 MBq, respectiv 4 MBq pentru evaluarea unui sistem de drenaj (într-un volum maxim de 1 mL). Doza echivalentă a 20 MBq [<sup>111</sup>In] InDTPA administrați pacientului este de 2,4 mSv [3].

#### Atenționare

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință datorită efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată*

*pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **3.5.7 Criterii și probleme de interpretare**

- În cazul în care un volum substanțial din produsul radiofarmaceutic administrat ajunge în proximitatea locului puncției sau extravazează de la acest nivel, acesta va deveni vizibil după o jumătate de oră. Ulterior, radioactivitatea va apărea în vezică.
- În mod normal, produsul radiofarmaceutic atinge convexitatea după aproximativ 24 de ore. Acest proces poate fi întârziat ca urmare a volumului crescut al spațiului subarahnoidian sau a resorbției întârziate.
- Umplerea ventriculilor indică o mișcare retrogradă (adesea patologică) a radiofarmaceuticului. Acest așa-numit reflux în ventriculii laterali este tranzitoriu, de ex. în atrofie cerebrală sau la copii mici, dar persistă de ex. în hidrocefalia cu presiune normală.
- Aspectul asimetric poate fi regăsit din cauza aderențelor prezente în spațiul subarahnoidian.
- Valorile de referință în ceea ce privește cantitățile de radiofarmaceutic regăsite la nivelul dopurilor nazale - care trebuie să aibă o dimensiune și o absorbție adecvate - depind de tehnica utilizată și trebuie stabilite de fiecare departament. În literatură sunt descrise mai multe tehnici.
- Evacuarea: injecția subcutanată eronată a produsului radiofarmaceutic poate crea „imagini fantomă”, care simulează blocarea evacuării la nivel distal. Prin achiziția de imagini a vertexului, această „capcană” poate fi evitată.

### **3.5.8 Pregătirea pacientului**

Nu necesită pregătiri speciale. Dacă este necesar, locul de injectare poate ras.

### **3.5.9 Metode**

Achiziție și prelucrare:

- Camera Gamma și calculator
- Energii: setări pentru  $^{113}\text{In}$ , 173 și 247 keV
- Fereastra: 20%
- Colimator: MEAP
- Durata: 100.000 de impulsuri sau 10 min.

Pentru drenaj: pe o perioadă de 2 minute, sunt înregistrate cadre de 10 sec, cu o matrice de 64x64. După 30 min se pot realiza imagini statice de 2 min (anterioară și laterală) și o imagine de vertex de 10 min.

Calculator: Nu este necesar în cazul unei gamma camere digitale cu o matrice de minimum 128x128.

Înainte de a achiziționa imagini ale craniului, trebuie verificat locul injectării. La adulți, sunt realizate imagini ale craniului din incidență anterioară, posterioară, laterală stângă și laterală dreaptă, precum și ale vertexului la 4, 24 și 48 ore. La copii, sunt realizate aceleași imagini la 1, 2, 6 și 24 de ore.

Dacă există posibilitatea apariției de lichoree, se introduc dopuri nazale și/ sau urechi la 4 ore după injectare. Acestea trebuie să rămână în situ timp de 24 de ore. Pe măsură ce vata este îndepărtată, se relevează și sânge, după care se măsoară 0,5 ml de plasmă împreună cu vata și semifabricatele. Măsurătorile dopurilor nazale sau ale urechilor sunt adecvate după 24 de ore, având în vedere apariția lichoreei intermitente. Este, de asemenea, adecvat, în cazul în care se suspectează lichoree, efectuarea de imagini abdominale după 24 de ore.

Investigația permeabilității de drenaj se realizează după cum urmează: În timpul administrării, pacientul se află în decubit dorsal cu fața către colimator. După dezinfectarea tegumentului de deasupra rezervorului (cateter LCR), acul este introdus în acesta. Când lichidul este vizualizabil la nivelul acului, acesta demonstrează permeabilitatea porțiunii ventriculare a șuntului. Apoi, se măsoară presiunea LCR și se prelevează lichidul pentru teste de laborator (biochimie și cultură).

O seringă ce conține [<sup>111</sup>In] In-DTPA este atașată acului și imediat după injectare începe înregistrarea. O serie de înregistrări se face cu 10 secunde pe imagine. După 1 min, dacă este posibil, se folosește o tehnică de pompare manuală pentru a favoriza drenajul. Întreaga procedură durează aproximativ 2 minute. Dacă se pune în evidență drenaj în primele 2 minute (chiar și după pompare), atunci achizițiile se reiau după 30 de minute.

În acest moment este indicată și o achiziție a vertexului pentru a confirma că radiofarmaceuticul a fost localizat în rezervor. În funcție de locația cateterului, sunt realizate imagini suplimentare. Dacă există un șunt lombo-peritoneal, se recomandă achiziția dinamică în prima oră. Poate fi de utilitate o altă achiziție la 24 de ore.

## 3.6. Metabolismul cerebral

### 3.6.1 Radiofarmaceutice:

- 2- [<sup>18</sup>F] fluor-2-deoxi-D-glucoză, cunoscut și sub numele de:
  - o [<sup>18</sup>F] fluorodeoxiglucroză
  - o [<sup>18</sup>F] FDG
  - o FDG

### 3.6.2 Mecanismul de captare/ biologia traserului

Glucoza se localizează în unitatea funcțională neuron-astrocit, unde este fosforilată de o hexokinază - care reprezintă prima etapă esențială a căii metabolice. Producerea activă de energie are loc la nivel sinaptic pe calea acidului tricarboxilic, necesitând oxigen și ducând la o disponibilitate ridicată de ATP (glicoliză aerobă). Din aceste motive, metabolismul glucozei s-a dovedit a fi în strânsă corelație cu funcția neuronală. [<sup>18</sup>F] FDG este un analog al glucozei. Transportul în celule este mediat de transportorii de glucoză (GLUT) exprimați pe membrana celulară. Odată ajuns în celulă, [<sup>18</sup>F] FDG este fosforilat de enzima hexokinază și blocat la nivel celular. Distribuția glucozei și, astfel, captarea [<sup>18</sup>F] FDG la nivel cerebral este dependentă în principal de activitatea neuronală bazală și traduce integritatea neuronală generală. FDG are astfel capacitatea unică de a estima rata metabolică cerebrală locală a consumului de glucoză (CMRglc), oferind astfel informații despre distribuția morții neuronale și a disfuncției sinaptice in vivo. Pentru o unitate tisulară, captarea redusă [<sup>18</sup>F] FDG reprezintă, în esență, fie o reducere a numărului de sinapse, fie o activitate metabolică sinaptică redusă. Deși mecanismele moleculare specifice ale activității neuronale - care sunt cuplate cu metabolismul energetic - nu au fost identificate cu exactitate, aparent o mare parte din metabolismul glucozei măsurat de examinările PET este cuplat cu captarea glucozei astrocitice modulată de glutamat. [<sup>18</sup>F] FDG -PET are o rezoluție temporală foarte redusă, deoarece captarea glucozei marcate radioactiv la nivelul creierului durează aproximativ 20 de minute. În acest timp, orice patologie care afectează „repausul psihosenzorial” a subiectului poate modifica semnificativ rezultatele scanării.

### 3.6.3 Indicații

- Insuficiență cognitivă ușoară (MCI) și tulburări asociate demenței. Diagnosticul precoce și cel diferențial al tulburărilor din demențe, cum ar fi boala Alzheimer (AD), demența cu corpi Lewy (DLB) și demența frontotemporală (FTD). Există o utilizare în creștere a PET [<sup>18</sup>F] FDG în afectarea cognitivă ușoară, pentru a ajuta la diagnosticarea etiologiei neurodegenerative de bază.
- Sindroame parkinsoniene: diferențierea dintre boala Parkinson (PD) și sindroamele parkinsoniene atipice, cum ar fi atrofia multisistemică (MSA), paralizia supranucleară progresivă (PSP) și sindromul corticobazal (CBS/ CBD). Se constată că [<sup>123</sup>I] IBZM SPECT este superior pentru diagnosticul diferențial al parkinsonismului.
- Epilepsie: achiziție interictală în evaluarea preoperatorie a adulților și copiilor cu epilepsie refractară, pentru a identifica zona epileptogenă (în special la pacienții cu monitorizare video-electroencefalografică non-localizatoare sau neconcordantă cu imagistica IRM)





- Encefalita autoimună: pentru a întări diagnosticul clinic preliminar al suspiciunii de encefalită autoimună, în special în cazul imagisticii IRM negative sau neconcludente. Se poate lua în considerare includerea unei scanări ulterioare de corp întreg în aceeași sesiune, având în vedere etiologia subiacentă paraneoplazică a multor cazuri de encefalită autoimună.

### 3.6.4 Contraindicații

- Nu există contraindicații absolute pentru administrarea [<sup>18</sup>F] FDG.
- În caz de sarcină, beneficiile efectuării unei scanări [<sup>18</sup>F] FDG PET trebuie echilibrate cu potențialul nociv pentru făt. Nu se recomandă întreruperea alăptării [3].
- Incapacitatea de cooperare sau lipsa de complianță pentru procedură.

### 3.6.5 Performanțe clinice

**Tulburări din cadrul demenței:** pe baza unui număr mare de dovezi privind sensibilitatea sa diagnostică pentru identificarea AD, în 2004 imagistica FDG PET a fost aprobată de Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS, SUA) ca metodă de examinare de rutină în diagnosticul precoce și diferențial din AD. În ciuda unui număr mare de informații regăsite în literatură, studiile disponibile arată o gamă foarte extinsă de valori pentru sensibilitate și specificitate datorită eterogenității pacienților incluși (convertitor/ non-convertitor, includerea MCI amnestice sau non-amnestice etc.) și a diferitelor metode utilizate pentru a interpreta imaginile (interpretare vizuală versus semicantitativă cu software diferit). FDG PET și-a demonstrat impactul în special la pacienții cu insuficiență cognitivă ușoară sau demență cu prezentare atipică. O modificare a diagnosticului pentru aproximativ 60% dintre pacienți (cu prescripție a unei doze crescute a inhibitorilor colinesterazei) a fost demonstrată la 94 de pacienți cu MCI atipic/ neconcludent sau demență [77]. În cele din urmă, pentru diagnosticul diferențial între AD și FTLD în ciuda eterogenității examinării, mai multe studii au demonstrat o acuratețe cuprinsă între 87-89,2% (similar cu acuratețea diagnostică obținută de examinarea PET pentru amiloid) [78]. Detaliile utilității [<sup>18</sup>F] FDG-PET în sprijinul diagnosticului tulburărilor neurodegenerative din cadrul demenței, au fost furnizate recent prin recomandările EANM și European Academy of Neurology (EAN) Recommendations for the Use of Brain <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Neurodegenerative Cognitive Impairment and Dementia [79].

**Diagnosticul diferențial al sindroamelor parkinsoniene:** [<sup>18</sup>F] FDG PET s-a dovedit a fi superior [<sup>123</sup>I] IBZM SPECT în diagnosticul diferențial al parkinsonismelor neurodegenerative [80]. La șaptezeci și opt de pacienți, aria curbei caracteristice pentru discriminarea dintre parkinsonisme atipice (APS) și patologii cu corpi Lewy (PD / DBL) a fost semnificativ mai mare pentru [<sup>18</sup>F] FDG -PET (0,94) decât pentru [<sup>123</sup>I] IBZM SPECT (0,74; p = 0,0006). Sensibilitatea/ specificitatea FDG PET pentru diagnosticul APS a fost de 86%/ respectiv 91%. Sensibilitatea/ specificitatea [<sup>18</sup>F] FDG PET în identificarea subgrupurilor APS a fost de 77% / 97% pentru MSA, 74%/ 95% pentru PSP și 75%/ 92% pentru CBD.

**Epilepsie:** Este recomandat ca secțiile specializate în epilepsie pediatrică să aibă acces la PET interictal (în special în absența SPECT ictal) [81]. [<sup>18</sup>F] FDG PET este considerat

cea mai valoroasă metodă pentru așa-numiții pacienți „IRM negativi” sau în cazurile de anomalii nespecifice. Se recomandă co-înregistrarea cu IRM și analiza semicantitativă [82].

**Encefalita autoimună (AE):** în criteriile pentru diagnosticarea encefalitei autoimune, publicate în 2016, a fost propusă o nouă abordare pentru identificarea „AE posibile”. Această abordare se bazează pe dinamica prezentării clinice și pe modalitățile disponibile pe scară largă, cum ar fi IRM, LCR sau EEG [83]. În această lucrare, [<sup>18</sup>F] FDG PET a fost definit ca un instrument adecvat pentru îndeplinirea criteriului de pozitivitate IRM la pacienții cu AE limbică și, deși a fost recunoscut ca având o sensibilitate potențial mai mare (în special la pacienții cu IRM normal), includerea sa în protocol nu a fost clar definită. Într-adevăr, pentru a stabili valoarea prognostică a [<sup>18</sup>F] FDG -PET și rolul său în managementul terapeutic, sunt încă necesare studii mai mari, pe pacienții netratați, în vârstă, cu același statut Ab, care sunt vor face teste imagistice la un moment similar după debutul simptomelor acestora. Acest lucru ar permite o corelație sistematică între rezultatele IRM și [<sup>18</sup>F] FDG PET și ar ajuta la clarificarea unui număr de probleme clinice și tehnice.

### 3.6.6 Activități administrate

Activitățile sugerate pentru administrare la adulți variază între 150-250 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu cardul de dozimetrie pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată este de 14 MBq.

### 3.6.7 Dozimetrie

Doza efectivă pe activitate administrată este de 19  $\mu$ Sv / MBq [3]. Doza efectivă, pentru activitatea de injecție recomandată, este cuprinsă între: 2,9-4,8 mSv.

#### *Atenționare*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință datorită efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 3.6.8 Criterii și probleme de interpretare

Imaginile trebuie verificate cu atenție pentru:

- artefacte de mișcare
- artefacte de atenuare
- nealinierea capului detector

Medicul trebuie să fie ia în considerare variațiile fiziologice ale metabolismului glucozei la nivelul creierului, în special modificările dependente de vârstă, precum și modificările legate de medicație.

Este de preferat a utiliza setări - prag și metode de scalare standardizate pentru a evita variații inutile și pentru constituirea optimă a bazelor de referință personale.

Se recomandă cuantificarea suplimentară. Trebuie luate în considerare limitările specifice ale software-ului de cuantificare utilizat. Concluzia nu trebuie niciodată să se bazeze doar pe rezultatele cuantificării.

Tulburări în cadrul demenței: evaluarea vizuală necesită un nivel ridicat de expertiză: distribuția normală a metabolismului glucozei cerebrale nu este omogenă în întregul creier și caracteristicile tiparelor anormale ale diferitelor boli neurodegenerative se pot suprapune parțial. Anomaliile observate în cele mai frecvente tulburări degenerative sunt enumerate aici:

	<b>AD</b>	<b>DLB</b>	<b>bvFTD</b>	<b>PSP</b>	<b>CBD</b>	<b>MSA-P</b>	
<b>Cortex frontal</b>	normal/ reduc	normal/ reduc	reduc	reduc	asimetric	normal	
<b>Cortex temporal</b>	reduc	reduc	normal / reduc	normal	normal	normal	
<b>Parietal</b>	reduc	reduc	normal / reduc	normal / reduc	asimetric	normal	
<b>Occipital</b>	normal	reduc	normal	normal	normal	normal	
<b>Nuclei bazali - talamus</b>	normal	normal / crescut	normal	normal	asimetric	reduc	
<b>Mezencefal</b>	normal	normal	normal	reduc	normal	normal	
<b>Cerebel</b>	normal	normal	normal	normal	normal	normal	<b>MSA-C</b>
							normal
							normal
							normal
							normal
							normal
							reduc

Ajutorul instrumentelor automate pentru evaluarea distribuției metabolismului glucozei este important. Există diferite instrumente, toate bazate pe o normalizare spațială a imaginii subiectului la o bază de date de referință, o normalizare a intensității la impulsurile globale sau la cele într-o regiune de referință (cel mai frecvent cerebel sau punte) și pe evaluarea abaterii imaginii individuale de la distribuția observată la subiecții normali. Există o standardizare limitată a informațiilor relative furnizate de diferite instrumente și a diverselor baze de date de referință.

**Epilepsie:** Modificările rapide care apar în activitatea neuronală și, prin urmare, în metabolismul glucozei în timpul stării ictale nu pot fi studiate prin tehnica [<sup>18</sup>F] FDG PET, deoarece durează aproximativ 30 de minute pentru ca traserul să fie preluat de creier și să ajungă la o stare stabilă. Astfel, [<sup>18</sup>F] FDG PET se efectuează numai ca examinare inter-ictală. [<sup>18</sup>F] FDG PET inter-ictal poate fi deosebit de util și mai practic atunci când scopul este de a defini lateralizarea regiunii epileptogene. Monitorizarea EEG în momentul scanării FDG PET trebuie efectuată în scopul de a exclude prezența convulsiilor clinice sau subclinice care pot apărea în timpul captării FDG și care trebuie luate în considerare în interpretarea imaginilor PET. Regiunea epileptogenă apare de

obicei ca o zonă cu captare redusă a traserului – interictal. Aria de hipometabolism interictal al [<sup>18</sup>F] FDG PET este deseori mai mare decât focarul epileptogen, exprimând, probabil, funcția anormală a zonelor mai apropiate implicate de prima dezvoltare ictală. Cu toate acestea, mecanismele care stau la baza hipometabolismului în cortexul epileptogen nu au fost clar elucidate. Indiferent de cauza de bază a hipometabolismului în jurul regiunii epileptogene, aceste dovezi sugerează că PET nu poate fi utilizat în mod fiabil pentru a determina cu precizie marja chirurgicală. Analiza vizuală este primul pas în evaluarea imaginilor, dar coregistrarea cu IRM, precum și abordările semicantitative au demonstrat că pot crește sensibilitatea pentru focarele epileptogene. În special,

s-a sugerat că utilizarea abordărilor statistice bazate pe voxel în întregul creier poate îmbunătăți acuratețea examinării [<sup>18</sup>F] FDG-PET la pacienții cu epilepsie de lob extra-temporal.

**Encefalita autoimună:** Modelul hipermetabolismului MTL a fost identificat inițial ca fiind cea mai frecventă constatare la pacienții cu AE. Cu toate acestea, studii mai recente, pe eșantioane mai mari de pacienți decât seria de cazuri publicată anterior, și o revizuire sistematică a literaturii, par să sugereze că hipermetabolismul ar putea să nu fie cea mai frecventă alterare metabolică a AE, deoarece hipometabolismul poate apărea frecvent, și, atât hipo- cât și hipermetabolismul pot fi evidențiate dincolo de limitele MTL [84].

Mai mult, s-a sugerat că unele tipare metabolice specifice se corelează cu prezența Ab specifice, cum ar fi un hipometabolism cerebral posterior în encefalita anti-NMDAR și un hipermetabolism mezotemporal (asociat cu hiperintensități și structuri inflamate pe IRM, în T2) în encefalită cu LGI1 și Ab onconeural.

### 3.6.9 Pregătirea pacientului

Pacienții trebuie să întrerupă alimentația cel puțin 4-6 ore. Cu toate acestea, în tumorile cerebrale, nu este necesară corectarea hiperglicemiei.

Trebuie evitate medicamentele care pot afecta metabolismul glucozei cerebrale. Acestea trebuie întrerupte în ziua examinării PET - dacă situația clinică o permite. Pacienților diabetici nu ar trebui să li se modifice medicația.

#### Înainte de scanare:

- Trebuie verificat nivelul glicemiei înainte de administrarea [<sup>18</sup>F] FDG.
- [<sup>18</sup>F] FDG se administrează într-o cameră liniștită, cu iluminare diminuată și, de preferință, la cel puțin 10 minute după plasarea cateterului.
- Pacientul trebuie să stea liniștit cel puțin 30 de minute după injectarea [<sup>18</sup>F] FDG, vorbirea, citirea sau orice alte activități nefiind permise.
- Dacă este necesară sedarea, aceasta trebuie administrată cel puțin 30 de minute după injeția [<sup>18</sup>F] FDG.
- Este necesară monitorizarea continuă a pacienților înainte și în timpul scanării. Pentru evaluarea preoperatorie a epilepsiei, este necesară monitorizarea EEG. Aceasta trebuie să înceapă înainte de administrarea [<sup>18</sup>F] FDG și să continue timp de cel puțin 30 de minute după injecție.
- Pacienții trebuie să evacueze vezica urinară înainte de scanare.



### **3.6.10 Metode**

Se recomandă achiziția 3D standard a imaginilor creierului, la 30-45 min p.i., pentru o durată de 10-20 min. Recomandările detaliate privind imagistica [ $^{18}\text{F}$ ] FDG PET a creierului sunt disponibile în EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, versiunea 2 [60].

### **3.7. Imagistica amiloidă**

#### **3.7.1 Radiofarmaceutice**

Trei trăsori PET sunt aprobați pentru imagistica agregatelor amiloide de către EMA:

- [<sup>18</sup>F] florbetapir (Amyvid™);
- [<sup>18</sup>F] flutemetamol (Vizamyl™);
- [<sup>18</sup>F] florbetaben (NeuraCeq™).

#### **3.7.2 Mecanismul de captare / biologia trăsorului**

Trasorii PET amiloid se leagă de structurile β ale agregatelor amiloide pe măsură ce acestea se dezvoltă în cortexul cerebral al subiecților cu AD sau cu alte tulburări neurodegenerative.

#### **3.7.3 Indicații**

În Europa, indicațiile pentru imagistica PET amiloidă sunt orientate către „criteriile de utilizare adecvată” (AUC) publicate de Societatea de Medicină Nucleară și Imagistică Moleculară (SNMMI) din SUA și Asociația Alzheimer (AA). Aceste AUC subliniază faptul că PETul amiloid, în prezent, își demonstrează utilitatea atunci când pacientul este confirmat obiectiv ca prezentând afectarea cognitivă, când cauza afectării cognitive rămâne incertă după o evaluare cuprinzătoare de către un expert în demențe iar

diagnosticul diferențial include demența AD, respectiv când cunoștințele privind prezența sau absența patologiei Aβ este de așteptat să crească certitudinea diagnosticului și/ sau

să modifice managementul pacientului. În aceste condiții, utilizarea PET amiloid este considerată adecvată la pacienții cu oricare dintre următoarele prezentări:

- Insuficiență cognitivă ușoară, inexplicabilă, persistentă sau progresivă.
- Criteriile clinice de bază pentru o posibilă AD sunt îndeplinite, dar există o prezentare clinică neclară - fie un curs clinic atipic, fie o prezentare etiologică mixtă.
- Pacienți cu demență progresivă și vârstă atipică de debut precoce (de obicei definită ca vârsta de 65 de ani sau mai puțin).

#### **3.7.4 Contraindicații**

- Imagistica PET amiloidă este contraindicată absolut în caz de sarcină.
- Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 ore după examinare [3].

Potrivit ASC SNMMI/ AA, utilizarea PET amiloid este considerată neadecvată pentru:

- Pacienți cu criterii clinice de bază pentru AD probabilă, cu vârsta tipică de debut;
- Determinarea severității demenței;
- Persoanele cu antecedente familiale pozitive de AD sau care s-au dovedit că poartă alela ε4 a apolipoproteinei E;
- Pacienții cu o acuze cognitive care nu sunt confirmate prin examenul clinic;
- În locul genotipării pentru purtătorii suspectați de mutație autozomală dominantă;
- Indivizi asimptomatici;
- Utilizare nemedicală (de exemplu, legală, acoperire de asigurare sau screening pentru angajare).

#### **3.7.5 Performanțe clinice**



Trasorii PET amiloid au o sensibilitate/ specificitate ridicată (~ 94% / ~ 97%) pentru

B

detectarea/ excluderea plăcilor amiloide neuritice. Datele preliminare indică, de asemenea, o utilitate clinică relevantă (schimbarea diagnosticului, creșterea încrederii în diagnostic, schimbarea managementului, rentabilitate) a acestor trăsori.

### **3.7.6 Activități administrate**

Activitățile sugerate pentru administrare la adulți variază între 370 MBq pentru [<sup>18</sup>F] florbetapir, 185 MBq pentru [<sup>18</sup>F] flutemetamol și 300 MBq pentru [<sup>18</sup>F] florbetaben. Nu sunt oferite recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

### **3.7.7 Dozimetrie**

Doza efectivă pe activitate administrată este de 19 μSv / MBq (model generic pentru substanțele dedicate receptorilor cerebrali) [3].

Doza efectivă, pentru activitatea de injecție recomandată, este cuprinsă între: 3,5-7 mSv.

#### *Atenționare*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință datorită efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **3.7.8 Criterii și probleme de interpretare**

Examinările PET amiloid trebuie efectuate de sau sub supravegherea unui medic specializat în medicina nucleară. Medicii care interpretează PET amiloid ar trebui să finalizeze, de asemenea, programe de instruire adecvate furnizate de producătorii de radiofarmaceutice autorizate. Imaginile PET amiloid sunt evaluate prin evaluare vizuală standardizată, iar rezultatele sunt raportate într-un mod binar (amiloid pozitiv versus negativ). Criteriile specifice pentru interpretarea imaginii PET amiloide diferă ușor în funcție de radiotrasorii disponibili, iar evaluatorii trebuie să fie la curent cu recomandările Agenției Europene de Medicină (EMA) specifice unui anumit traser amiloid, respectiv SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0 [85].

„Capcanele” majore se pot referi la mișcarea capului sau la atrofia creierului, ambele simulând potențial pozitivitatea amiloidului.

### **3.7.9 Pregătirea pacientului**

Pentru pregătirea specifică a pacientului, consultați SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0 [85].

### **3.7.10 Metode**

Pentru descrierea metodelor specifice, consultați SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0 [85].



## 4. Sistem Osos

### 4.1. Bifosonați radiomarcați

#### 4.1.1 Radiofarmaceutice

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-Hidroxi-metilen-difosfonat ([ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-HMDP)
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-Hidroxi-difosfonat ([ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-HDP)
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-2,3-dicarboxipropan-1,1-difosfonat ([ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-DPD)

#### 4.1.2 Mecanismul de captare / biodistribuție a traserului

Bifosonații radiomarcați sunt fixați pe suprafața cristalelor de hidroxiapatită direct proporțional cu vascularizația osoasă locală și activitatea osteoblastică. După administrarea intravenoasă, clearance-ul plasmatic al bifosonaților este biexponențial, în funcție de captarea osoasă și eliminarea urinară. La patru ore post-injectare, aproximativ 60% din doza administrată va fi captată la nivel scheletal, fracția nelegată (34%) este excretată urinar și doar 6% rămâne în circulație. Eliminarea traserului prin tractul gastro-intestinal este nesemnificativă. Acumularea maximă a radiotraserului la nivel osos este atinsă la 1 oră post-injectare și rămâne practic constantă până la 72 ore. Eliminarea radioactivității din țesuturile moi periosoase se realizează continuu dar mai lent, iar raportul optim țesut osos-țesuturi moi se atinge la 2-3 ore post-injectare.

#### 4.1.3 Indicații

Indicațiile examinării scintigrafice osoase sunt numeroase și pot fi clasificate în principal, în trei categorii clinice distincte: confirmarea sau excluderea unor afecțiuni osoase specifice, explorarea în cazul unor simptome inexplicabile și evaluarea metabolică a sistemului osos pre- sau în cursul tratamentului.

O serie de exemple sunt prezentate în cele ce urmează [86]:

Confirmarea sau excluderea unei afecțiuni osoase specifice:

- **Oncologie:** cancerul mamar, cancerul de prostată, cancerul pulmonar, cancerul renal, tumori osoase, displazia osoasă și sindroame paraneoplazice (de exemplu, osteoartropatia hipertrofică pulmonară, algodistrofia, polimialgia reumatică, polidermatomiozita, osteomalacia).
- **Infecții osteoarticulare și reumatologice:** osteomielita, artrita septică, spondilodiscita / spondilita, dislocarea septică a unei proteze (în special, coxo-femurală și de genunchi), necroza avasculară, osteoartrita, sindromul durerii complexe regionale, sindromul Tietze (costocondrita) și boala Paget.
- **Ortopedie, sport și traumatologie:** periostita, entezopatii (de exemplu, fasciita plantară, tendinita/bursita calcaneană, spondilolisteza), fracturi oculte radiologice și fracturi prin insuficiență (de exemplu, fracturi vertebrale osteoporotice, fracturi sacrale, fracturi de cap femural sau platou tibial, fracturi tarsiene sau metatarsiene), pseudartroza (neconsolidarea fracturii) (de exemplu, fuziunea spinală), exostoza periarticulară, viabilitatea grefei osoase și suspiciune de dislocare aseptică a protezei.
- **Pediatrie:** osteocondrita coxo-femurală (boala Legg-Calve-Perthes), sinovita coxo-femurală tranzitorie, osteomul osteoid, sindromul copilului bătut, infarctul osos (siclemia și talasemia).

### **Explorarea în cazul unor simptome inexplicabile:**

- Dureri osoase sau musculo-scheletale subacute / cronice cu examen clinic și radiologic normale.
- Continuarea investigațiilor în cazul unor rezultate pozitive radiologice sau de laborator (de exemplu, metabolismul fosfatului sau calciului).

### **Evaluarea metabolică anterior de inițierea terapiei:**

- Evaluarea remaniierilor osoase anterior de terapia cu radionuclizi ( $[^{223}\text{Ra}] \text{RaCl}$ ,  $[^{89}\text{Sr}] \text{SrCl}$ ,  $[^{153}\text{Sm}] \text{Sm-EDTMP}$ ,  $[^{186}\text{Re}] \text{Re-HEDP}$ ) ca tratament paliativ pentru metastazele osoase dureroase.
- Evaluarea activității metabolice în cazul artropatiilor înainte de sinovectomie sau de infiltrațiile intracapsulare cu corticosteroizi.
- Evaluarea activității osteoblastice în boala Paget înainte de începerea terapiei cu bifosfonați.
- Evaluarea leziunilor de fractură-tasare vertebrală benignă sau malignă înainte de vertebroplastie sau cifoplastie.

#### **4.1.4 Indicații specifice pentru imagistica SPECT / CT**

- Oncologice: în cazul scintigrafiilor planare patologice sau neconcludente, pentru caracterizarea și stabilirea mai exactă a localizării leziunii sau în cazul examinării scintigrafice planare normale dar cu un grad mare de suspiciune patologică, pentru creșterea sensibilității;
- Presupuse leziuni traumatice ale scheletului axial sau apendicular;
- Evaluarea leziunilor la nivelul oaselor mici tarsiene sau carpiene, în special de etiologie traumatică;
- Suspiciunea de osteom osteoid apendicular sau axial;
- Evaluarea coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace;
- Diagnosticul osteonecrozei și infarctului osos;
- Diagnosticul leziunilor infecțioase, cum ar fi osteomielita și spondilodiscita (completate cu tehnici imagistice specifice infecției);
- Evaluarea simptomului dureros post-protezare;
- Evaluarea durerii reziduale post-intervenție chirurgicală ortopedică la nivelul scheletului axial sau apendicular;
- Evaluarea leziunilor maligne sau pseudo-maligne;
- Explorarea patologiei sau a captării extrascheletale.

#### **4.1.5 Contraindicații**

Sarcina este o contraindicație relativă.

Nu se recomandă întreruperea alăptării la sân, deși din motive de siguranță se indică o întrerupere de 4 ore în cursul căreia o masă este aruncată [86].

Scintigrafia osoasă are o sensibilitate scăzută în cazul leziunilor osteolitice pure, nefiind recomandată uzual pentru evaluarea mielomului multiplu sau a unor afecțiuni similare. Această recomandare nu se aplică în cazul leziunilor predominant osteolitice.

#### **4.1.6 Interpretarea clinică**

Scintigrafia osoasă este o tehnică de diagnostic imagistic, care permite evaluarea distribuției leziunilor osteogenice active la nivelul scheletului, prin utilizarea unui

trasor radioactiv. Moleculele de bifosfonat marcate cu Technetiu-<sup>99m</sup> prezintă excelente caracteristici ale unui radiotrasor osteotrop, după injecția intravenoasă. Captarea radiotrasorului este direct proporțională cu fluxul sanguin local și activitatea de remanieră osoasă (dependentă de activitatea osteoblast-osteoclastică). Trasorul nelegat este eliminat rapid de la nivelul țesuturile moi periosoase.

Majoritatea leziunilor osoase patologice, independent de etiologie (infecțioasă, traumatică, neoplazică, etc), sunt adesea asociate cu o creștere a vascularizației și a remodelării osoase locale. Această reacție osteogenică apare scintigrafic sub forma unei arii focale intens hipercaptante a radiofarmaceuticului. Examinarea scintigrafică osoasă prezintă o sensibilitate crescută pentru detectarea precoce a modificărilor metabolice semnificative, evidențiate adesea cu săptămâni înainte de a fi vizualizate prin tehnici radiologice convenționale. În plus, examinarea scintigrafică oferă o imagine de ansamblu a întregului schelet, cu o expunere relativ mică la radiații.

Imaginile radiologice convenționale și CT evidențiază efectul net al creșterii activității osteoblastice și/sau osteoclastice prin apariția leziunilor osteosclerotice (dominanța activității osteoblastice) sau a leziunilor osteolitice (dominanța activității osteoclastice). Aceste modificări morfologice sunt relevate într-un stadiu mult mai avansat al bolii, comparativ cu examinarea scintigrafică osoasă, care evidențiază precoce modificările metabolice. De asemenea, protocolul standard prevede examinarea scintigrafică a întregului schelet, ceea ce este dificil de realizat prin tehnicile radiologice convenționale, expunerea la radiații fiind ridicată în cazul examinării CT. Prin aplicarea protocoalelor recente cu doze mici ale imagisticii CT de diagnostic, acest din urmă argument nu mai este valabil. Examinarea RMN este preferată pentru caracterizarea leziunii osoase, datorită capacității sale de a evalua concomitent componentele tumorale ale țesuturilor moi. Cu toate acestea, examinarea RMN și investigația scintigrafică osoasă permit vizualizarea diferitelor tipuri de leziuni. Cele două tehnici conduc la rezultate divergente ale diagnosticului diferențial și, prin urmare, sunt adesea complementare.

Apariția imagisticii hibride SPECT / CT a dus la creșterea sensibilității și specificității dar și a complexității acestei tehnici, sporind necesitatea de standardizare și experiență.

#### **4.1.7 Activitatea administrată**

Activitatea recomandată pentru administrarea la adulți variază între 300 MBq și 740 MBq (8-10 MBq / Kg corp) [86].

În medicina nucleară pediatrică, dozele administrate trebuie ajustate în conformitate cu recomandările de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată este de 40 MBq.

#### **4.1.8 Dozimetrie**

Doza efectivă pe activitatea administrată este de 4,9 μSv/MBq, în cazul unei captări și excreții normale [3]. Dozele efective pentru activitățile recomandate sunt cuprinse între 3-4 mSv la adulți și de 2,5 mSv la copii [86].

*Nota:*

*Probabilitatea afectării stării de sănătate a unui adult din cauza efectelor stocastice produse prin*

*expunerea la doze mici de radiații ionizante este dată de „doza efectivă”, o valoare cuantificabilă a protecției.*

*Aceasta nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere al unei singure persoane care efectuează un anumit tip de examinare a medicinei nucleare. Doza efectivă este utilizată pentru a caracteriza o anumită examinare comparativ cu tehnicile alternative iar în cazul evaluării riscului real pentru o anumită categorie de pacienți, este obligatorie aplicarea factorilor de risc (per mSv) specifici în funcție sex, vârstă și starea de sănătate a subiecților. “*

#### **4.1.9 Criterii de interpretare / erori majore**

În cazul scintigrafiei osoase trifazice, se compară fluxul sanguin și caracteristicile bazinului sanguin de la nivelul leziunilor identificate. Pentru a stabili dacă o leziune osoasă a produs hiperemie, trebuie evaluate atât fluxul sanguin cât și acumularea de sânge la nivelul țesuturilor moi perilezionale. Asimetria de captarea osoasă este cauzată, fie de creșterea difuză a fluxului sanguin în zona de interes (inflamația țesuturilor moi), fie de scăderea aportului contralateral (insuficiență arterială). Hipercaptarea osoasă, având aspect focal sau difuz, poate fi evaluată obiectiv prin comparare cu segmentele osoase contralaterale sau cu țesuturile moi. Cu toate acestea, hipercaptarea simetrică poate fi patologică (de exemplu, în sacroiliită). Sunt evaluate localizarea, dimensiunea, forma, intensitatea de captare a radiotrasorului, aspectul omogen / heterogen și numărul leziunilor evidențiate. Rezoluția și durata corespunzătoare a achiziției sunt premise pentru evaluarea corectă a leziunilor evidențiate. Unele leziuni osteolitice apar sub forma unei zone hipocaptante, ce prezintă hipercaptarea periferică a radiotrasorului, altele având un aspect perforat. În cazul acestor leziuni pur osteolitice (de exemplu, mielom multiplu), scintigrafia osoasă are o sensibilitate scăzută, nefiind indicată în mod obișnuit pentru evaluarea mielomului multiplu sau a unor afecțiuni similare.

Normalizarea leziunilor osoase detectate scintigrafic necesită o perioadă îndelungată de timp din cauza procesului prelungit de vindecare osoasă care poate dura mai multe luni. Ca urmare, repetarea investigației scintigrafice osoase la 4-6 luni este rareori utilă.

Creșterea intensității de captare sau a numărului de leziuni focale hipercaptante, în cazul investigațiilor scintigrafice osoase efectuate la intervale mai mici de 6 luni, ar putea reprezenta progresia bolii, dar ar putea fi asociată și cu un fenomen de „flare” post-terapie.

Sistemul renal și tractul urinar sunt vizualizate în mod obișnuit în cursul scintigrafiei osoase. La nivelul țesuturilor moi, este posibilă captarea radiotrasorului având aspect difuz sau focal. Hipercaptarea difuză a radiotrasorului la nivelul țesuturilor moi poate fi cauzată de: interferența medicamentoasă, nerealizarea marcării cu Technetiu-99m a traserului, osteoporoza severă, insuficiența renală, deshidratare sau un interval insuficient de lung între injectarea traserului și achiziția imaginilor. În schimb, captarea redusă sau absentă a traserului în țesuturile moi poate fi cauzată de aviditatea excesivă a osteoblastelor de la nivelul scheletului axial, rezultând aspectul superscan (din cauza infiltrării metastatice difuze, a afecțiunilor osoase metabolice severe, etc.) sau a intervalului extrem de lung dintre injectarea traserului și achiziția imagistică.

Datele clinice trebuie luate în considerare la interpretarea leziunilor scheletale sau articulare.





Surse de erori:

- În cazul investigației scintigrafice planare, leziunile focale hipercaptante de la nivelul țesuturilor moi au o multitudine de cauze și ar putea duce la un diagnostic incorect al afecțiunii osoase. Artefactele de atenuare cauzate de obiecte metalice sau artefactele de mișcare sunt în general evidente. De asemenea, este evidentă și extravazarea radiotrasorului la locul injectării ca urmare a administrării (parțial) paravenoase.
- Cele mai frecvente artefacte sunt determinate prin contaminarea cu urină radioactivă. Acest lucru s-ar putea produce din cauza dilatației, stazei sau a unei variante anatomice a tractului urinar, în special după o intervenție chirurgicală urologică sau din cauza contaminării din cursul micțiunii.
- Leziunile osoase pot fi predominant sau pur litice, fiind greu de evidențiat prin scintigrafia osoasă planară, în special atunci când au dimensiuni mai mici de 2 cm (de exemplu, mielomul multiplu, infarctul osos, osteonecroza, hemangiomul sau metastazele osoase litice).
- Aceste artefacte și surse de eroare pot fi corectate realizând suplimentar o achiziție SPECT / CT sau o achiziție plană cu rezoluție mai mare și timp mai crescut de achiziție.

#### 4.1.10 Pregătirea pacientului

Nu sunt necesare pregătiri speciale. Dacă nu este contraindicat, pacienții trebuie să fie bine hidratați și instruiți să bea cel puțin 0,5 L de apă între momentul injectării și achiziția tardivă și să micționeze frecvent.

#### 4.1.11 Metode

Recomandările detaliate sunt disponibile în [EANM Bone & Joint Guidelines](#).

## 4.2. Fluorura de sodiu ( $^{18}\text{F}$ ]NaF)

### 4.2.1 Radiofarmaceutic

- $^{18}\text{F}$ ]NaF, de asemenea cunoscut ca și, o  
     $^{18}\text{F}$ ]florură de sodiu  
    o  $^{18}\text{F}$ -NaF

### 4.2.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

$^{18}\text{F}$ ]NaF este un produs radiofarmaceutic pentru PET, care se leagă de locurile de formare osoasă. Asimilarea  $^{18}\text{F}$ -NaF reflectă fluxul sanguin osos și activitatea osteoblastică. După injectarea i.v.,  $^{18}\text{F}$ ]NaF este filtrat rapid din plasmă și excretat prin rinichi. Adsorbția osoasă a  $^{18}\text{F}$ ]NaF este legată de fluxul sanguin și aproape toată doza de  $^{18}\text{F}$ ]NaF este reținută în os după o singură trecere a sângelui, rezultând o extracție de aproape 100% la prima trecere.

Adsorbția osoasă a  $^{18}\text{F}$ ]NaF este dublă față de cea a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP [87]. Acest lucru se reflectă printr-un raport organ țintă-fundal ridicat. Aproximativ 30% din doza injectată

se găsește în eritrocite; acest lucru nu interferează cu adsorbția osoasă, deoarece  $^{18}\text{F}$  NaF difuzează pasiv prin membrana celulară. Aproximativ 50% din doza de  $^{18}\text{F}$ NaF injectată este distribuită în os și, după procesul de chemisorbție pe hidroxiapatită, ionii de fluor ( $^{18}\text{F}^-$ ) fac schimb rapid cu ionii hidroxil ( $\text{OH}^-$ ) de pe suprafața matricei hidroxiapatitei și formează fluoroapatită.

#### 4.2.3 Indicații

- În general, indicațiile investigațiilor PET/CT cu  $^{18}\text{F}$ NaF sunt similare cu cele ale scintigrafiei osoase cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. Performanța de diagnostic mai mare a  $^{18}\text{F}$  NaF PET/CT comparativ cu scintigrafia osoasă standard este dată de clearance-ul plasmatic rapid al  $^{18}\text{F}$ NaF, de adsorbția osoasă de două ori mai mare decât cea a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]-Tc-MDP și de achiziția PET, care oferă imagini tridimensionale cu o rezoluție mai bună decât cele scintigrafice. Cu toate acestea, datorită costului ridicat al investigațiilor PET/CT și al disponibilității limitate al sistemelor PET/CT, există diferențe de indicații între țări individuale, în funcție de sistemele lor de sănătate.
- $^{18}\text{F}$ NaF poate fi utilizat pentru detectarea leziunilor osoase maligne și pentru stadializarea bolii oncologice. PET/CTul cu  $^{18}\text{F}$ -NaF poate fi utilizat în anumite boli osoase benigne și au fost sugerate indicații la anumite persoane cu boli osoase metabolice sau inflamatorii sau în anumite afecțiuni ortopedice.
- Examinarea PET/CT cu  $^{18}\text{F}$ NaF poate avea o importanță semnificativă în cazul unor populații de pacienți în care imagistica cu bifosfonați radiomarcați poate reprezenta o contraindicație, de exemplu la pacienții cu boli renale în stadiu final sau la cei cu obezitate morbidă [88].

#### 4.2.4 Contraindicații

- Examinările care implică radiații ionizante trebuie evitate la femeile gravide, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul de radiații pentru mamă și făt.

#### 4.2.5 Evaluarea metodei în practica clinică

Per ansamblu, performanța de diagnostic a  $^{18}\text{F}$ NaF PET/CTului este superioară scintigrafiei osoase convenționale. În bolile maligne, investigațiile PET/CT cu  $^{18}\text{F}$ NaF au fost studiate mai pe larg în cancerul de prostată, care, de obicei, este o tumoră non-FDG avidă și cu o prevalență mare a metastazelor osoase osteoblastice.

Leziunile osteomedulare maligne pot fi omise dacă nu se observă fenomene de osteogeneză cu  $^{18}\text{F}$ NaF pe achizițiile PET și nici o distrugere osoasă suficientă (osteoliză) pentru a fi observată pe imaginile CT.

#### 4.2.6 Activități de administrat

Activitățile recomandate pentru administrare sunt:

- $^{18}\text{F}$ NaF la adulți: 1,5-3,7 MBq/kg; 185-370 MBq

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu cardul de dozare pediatrică EANM <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>.

Activitatea minimă recomandată de administrat este de 14 MBq și nivelul maxim nu trebuie să depășească 185 MBq.

#### 4.2.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>18</sup>F]NaF la adulți este de 17 μSv/MBq [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este vezica urinară: 150 μGy/MBq. La copii de 1 an doza efectivă este 110 μSv/MBq, iar cele mai mari doze absorbite se regăsesc în peretele vezicii urinare (540 μGy/MBq) și la nivelul suprafețelor oaselor (480 μGy/MBq).

Intervalul de doză efectivă de la examinarea PET cu [<sup>18</sup>F]NaF la adulți este: 3,1-6,3 mSv per procedură.

Expunerea la radiații legată de scanarea CT efectuată ca parte a unui studiu [<sup>18</sup>F]NaF PET/CT depinde de intenția utilizării studiului CT și poate diferi de la pacient la pacient.

Expunerea la radiații asociată componentei CT, utilizată pentru corecția atenuării și pentru localizare, este variabilă; aceasta depinde de durata scanării și de parametrii tubului cu raze X, care, în mod obișnuit, sunt adaptate la indicii de masă corporală al pacientului.

#### *Avertisment:*

*„Doză efectivă este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție, care furnizează o valoare a dozei de iradiere legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane (considerată etalon de referință pentru adulți) datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociată unui anumit examen de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza un anumit tip de examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă va trebui evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția pe grupe de vârstă și în funcție de starea de boală a populației respective.”*

#### 4.2.8 Criterii de interpretare /Capcane majore

Similar cu scintigrafia osoasă, [<sup>18</sup>F]NaF PET are specificitate scăzută și orice cauză de osteogeneză și/sau creștere a fluxului de sânge regional induce o absorbție crescută a [<sup>18</sup>F]NaF, de ex. traume, modificări post-chirurgicale, bolile degenerative și infecțiile. Cu toate acestea, componenta CT a examinării PET/CT permite caracterizarea morfologică a leziunilor și îmbunătățește acuratețea diagnosticului prin diferențierea leziunilor osoase maligne de cele benigne.

„Fenomenul flare” poate fi observat și după inițierea tratamentului. În mod normal, începe rapid (7-10 zile) după începerea terapiei și poate dura până la 6 luni.

Măsurarea SUV nu este utilizată în mod obișnuit în interpretarea studiilor. Evaluarea cantitativă a metabolismului osos utilizând [<sup>18</sup>F]NaF PET este în curs de investigație clinică.

#### 4.2.9 Pregătirea pacientului

Pregătirea pacientului este aceeași ca și pentru scintigrafia osoasă. Pacienții nu trebuie să postească, își pot lua toate medicamentele obișnuite și ar trebui să fie bine hidratați (2 sau mai multe pahare de apă în decurs de 1 oră înainte de examinare și încă 2

sau mai multe pahare după injecție) pentru a avea o excreție rapidă a produsului radiofarmaceutic.

#### **4.2.10 Metode**

Parametrii de achiziție imagistică sunt similari cu cei ai examinării [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT. Achiziția imaginilor PET poate începe la 30-45 de minute după injecția radiofarmaceuticului pentru evaluarea scheletului axial, iar pentru imagistica extremităților se recomandă începerea investigației mai târziu, după 90-120 de minute de la injectare.

Timpul de achiziție per poziție a patului va varia în funcție de cantitatea de radioactivitate injectată, timpul de uptake, indicele de masă corporală, constituția corporală a pacientului și de parametrii aparatului. Scanările PET cu dispozitivele actuale, cu timpi de achiziție de 1-2 minute per poziție a patului în modul 3D, sunt efectuate în funcție de parametri menționați mai sus pentru a obține imagini de înaltă calitate a scheletului.

Recomandările detaliate sunt disponibile în următoarele referințe bibliografice: (18) F-NaF PET/CT: EANM Procedure Guidelines for Bone Imaging [89] și SNM Practice Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans 1.0 [90].

## 5. Sistem Respirator

### 5.1. Perfuzia

#### 5.1.1 Radiofarmaceutic:

macroagregate de albumină marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA)

#### 5.1.2 Mecanismul de captare/ biologia radiotrasorului

Particulele macroagregate de albumină marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) sunt folosite pentru a evalua distribuția regională a perfuziei pulmonare.  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA este injectat intravenos

și trece prin arterele pulmonare către capilarele și arteriolele pulmonare, unde particulele  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA sunt blocate datorită dimensiunii lor relativ mari (10-100  $\mu\text{m}$ ). Dacă nu există obstrucție a fluxului, atunci va rezulta o distribuție uniformă a  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA la nivelul capilarelor și arteriolelor datorită dimensiunii lor relativ mari (10-100  $\mu\text{m}$ ). Dacă nu există obstrucție a fluxului, distribuția perfuziei pulmonare este uniformă. Defectele de perfuzie sunt observate periferic sub forma unor obstrucții de flux, ca de exemplu în embolismul pulmonar (EP). Deoarece anomaliiile de ventilație primară asociată cu vasoconstricție hipoxică pot crea, de asemenea, defecte de perfuzie, scintigrafia combinată de ventilație și perfuzie (V/Q) este efectuată adesea, pentru un diagnostic corect.

#### 5.1.3 Indicații

Indicațiile pentru scintigrafia de perfuzie pulmonară includ, dar nu sunt limitate la: Diagnosticul și monitorizarea emboliei pulmonare (EP);

Evaluarea cauzei hipertensiunii pulmonare;

Cuantificarea funcției pulmonare regionale înainte de intervenția chirurgicală / radioterapie pentru cancerul pulmonar;

Evaluarea transplantului pulmonar;

Evaluarea emfizemului pentru intervențiile ce presupun reducerea volumului pulmonar;

Evaluarea bolilor congenitale cardiace sau pulmonare, cum ar fi șunturile cardiace, stenoza arterei pulmonare, fistulele arteriovenoase, precum și tratamentul acestora; Evaluarea afecțiunilor pulmonare cronice;

Evaluarea șunturilor sau fistulelor arteriovenoase.

#### 5.1.4 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, sau în caz de hipertensiune pulmonară severă.

#### Precauții:

Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 ore după examinare [3,91].

În caz de hipertensiune pulmonară sau șunt dreapta-stânga, trebuie luată în considerare reducerea numărului de particule injectat. Sunt necesare injecții multiple în unele malformații complexe, în funcție de anatomia individuală și de intervenția chirurgicală (de ex. persistența venei cave superioare stângi, anastomoză cavo-pulmonară) [92].



### 5.1.5. Aplicații clinice

Majoritatea examinărilor perfuziei cu  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA sunt utilizate pentru evaluarea EP. O scanare normală exclude EP. Dacă scanarea de perfuzie este anormală, atunci este necesară o scanare a ventilației pentru interpretare. Deci, în multe cazuri se efectuează o scintigrafie V/Q. Folosind criteriile de investigare prospectivă a diagnosticului de embolie pulmonară (PIOPED), până la 73% din studii au avut un rezultat neconcludent. Prin urmare, în locul scintigrafiei planare V/Q și a criteriilor de interpretare PIOPED, sunt adesea utilizate SPECT V/Q sau SPECT/CT V/Q cu o interpretare trimodală. Multe studii demonstrează o sensibilitate și o specificitate îmbunătățite, precum și o reducere a ratei studiilor neconcludente în favoarea SPECT V/Q și SPECT/CT V/Q. În studiile clinice comparative între SPECT V/Q și scintigrafia planară, s-au observat defecte mai multe și mai mici pe imaginile SPECT, precum și o creștere a sensibilității (în medie cu 21%), specificității (cu 6%) și acurateței (cu 7%). Mai mult decât atât, SPECT V/Q este diagnostic în  $\geq 95\%$  din cazuri și posibil de utilizat la aproape toți pacienții. Valoarea predictivă negativă a SPECT V/Q pentru PE este  $\geq 97\%$  și rezultatul întreruperii terapiei antitrombotice pe termen lung după un studiu SPECT negativ a fost studiat la peste 1600 de pacienți cu  $\leq 1,5\%$  rezultate fals negative, similar cu valorile raportate pentru examinarea planară V/Q și angiografia pulmonară.

Valoarea diagnostică poate fi îmbunătățită în continuare prin examenul SPECT/CT V/Q, deoarece CT-ul cu doză mică furnizează informații despre parenchimul pulmonar, care ar putea oferi precizări suplimentare și ar permite corecția de atenuare. Într-un studiu prospectiv au fost comparate rezultatele examinărilor simultane SPECT V/Q, SPECT/CT V/Q și angiografia pulmonară. Adăugarea CT la SPECT V/Q a crescut specificitatea (de la 88 la 100%) prin scăderea numărului rezultatelor fals pozitive (de la 18 la 0%), fără a reduce sensibilitatea (97%), dar a micșorat numărul rezultatelor neconcludente (de la 5 la 0%). Cea mai mare acuratețe de diagnostic a fost obținută prin SPECT/CT V/Q.

Utilizarea SPECT V/Q și SPECT/CT V/Q în locul imagisticii planare în alte indicații decât EP nu este bazată pe dovezi, dar este probabil valoroasă, dacă identificarea defectelor de perfuzie mai mici este relevantă din punct de vedere clinic.

### 5.1.6. Doze recomandate

Doza recomandată pentru adulți variază de la 40 MBq la 120 MBq. În medicina nucleară pediatrică, numărul de particule trebuie ajustat în funcție de greutatea pacientului și activitatea ar trebui modificată în conformitate cu fișa EANM de dozare în practica pediatrică (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată este de 10 MBq.

### 5.1.7. Dozimetria

Doza efectivă pentru activitate administrată este de 11  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3]. Doza efectivă pentru o activitate de referință de 100 MBq este de 1,1 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doza efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție, care furnizează o valoare de doză corelată cu probabilitatea detrimentului (prejudiciului adus) sănătății unei persoane de*

referință, adulte, datorat efectelor stocastice ale dozelor mici de radiații ionizante. Doza efectivă nu trebuie să fie utilizată pentru a cuantifica riscul la radiații pentru o singură persoană, supusă unei investigații de medicină nucleară. Doza efectivă este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu altele similare, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru un anumit grup de pacienți, este obligatoriu să se ia în calcul factorii de risc (per mSv) adecvați pentru sex, vârstă și starea de sănătate a populației respective.

### **5.1.8. Criterii de interpretare / capcane majore**

Interpretarea EP utilizând ghidurile EANM: diagnosticul de „EP” este pus dacă există o nepotrivire (“mismatch”) V/Q de  $\geq 1$  segment sau 2 subsegmente conform anatomiei vasculare pulmonare.

„EP absent” este raportat dacă există o perfuzie normală conform anatomiei pulmonare, dacă există o potrivire a defectelor V/Q sau o nepotrivire inversată (“reversed mismatch”) V/Q (orice număr, dimensiune, formă) sau o nepotrivire V/Q care nu are un model subsegmentar, segmentar sau lobar. „Non-diagnostic pentru EP” este considerat atunci când există mai multe anomalii V/Q care nu sunt tipice pentru o anumită boală.

Alte interpretări: nepotrivirea V/Q poate fi rezultatul oricărei cauze de obstrucție a fluxului sanguin arterial pulmonar, ca de exemplu EP acută și cronică, obstrucție tumorală, radioterapie, vasculită, agenezie vasculară etc.

Potrivirea V/Q sau chiar nepotrivirea inversată V/Q (defecte V > defecte Q) rezultă din anomalii de ventilație primară cu vasoconstricție hipoxică asociată, observate în BPOC, astm, fibroză chistică, fibroză pulmonară, atelectazie, tumoră, pneumonie, revărsat pleural etc.

Principalele elemente care duc la greșeli de interpretare includ:

- o distribuție pulmonară inegală dacă pacientul nu este așezat în decubit dorsal în timpul injectării sau dacă sunt injectate prea puține particule (<60.000);
- pot apărea „hot spots” (zone fierbinți) din cauza cheagurilor de sânge din seringă sau în timpul injectării printr-un cateter intern care nu este bine spălat.

### **5.1.9. Pregătirea pacientului**

O radiografie toracică standard recentă sau un CT pot ajuta la interpretare. Totuși, acest lucru nu este necesar dacă se va efectua o scanare CT ca parte a unei proceduri SPECT/CT.

### **5.1.10. Metode**

Recomandările detaliate sunt disponibile în EANM Pulmonary Embolism Guidelines. Informații suplimentare pot fi găsite în literatura publicată [93].



## 5.2. Ventilația cu $^{81m}\text{Kr}$

### 5.2.1 Radiofarmaceuticul

$^{81m}\text{Kr}$

### 5.2.2 Mecanismul de captare / biologia radiotrasorului

Distribuția regională a ventilației poate fi evaluată prin scintigrafia de ventilație după inhalarea unui aerosol radioactiv sau gaz.  $^{81m}\text{Kr}$  este un gaz radioactiv inert care obținut dintr-un generator de  $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$ .  $^{81m}\text{Kr}$  are un timp de înjumătățire scurt (13 s) și este inhalat continuu în timpul scintigrafiei de ventilație. Gazul dispare din alveolele pulmonare prin dezintegrare mai rapid decât poate fi expirat. Astfel, concentrația regională de  $^{81m}\text{Kr}$  reflectă ventilația regională reală, la o frecvență normală a respirației.

### 5.2.3 Indicații

Indicațiile generale pentru scintigrafia de ventilație pulmonară cu  $^{81m}\text{Kr}$ , adesea combinată cu o scintigrafie de perfuzie, includ, dar nu sunt limitate la:

- Diagnosticul și urmărirea EP;
- Evaluarea cauzei hipertensiunii pulmonare;
- Cuantificarea funcției pulmonare regionale înainte de intervenția chirurgicală / radioterapie pentru cancerul pulmonar;
- Evaluarea transplantului pulmonar;
- Evaluarea emfizemului pentru intervențiile ce presupun reducerea volumului pulmonar;
- Evaluarea bolilor congenitale cardiace sau pulmonare, cum ar fi șunturile cardiace, stenoza arterei pulmonare, fistulele arteriovenoase și tratamentul acestora;
- Evaluarea afecțiunilor parenchimotoase pulmonare cronice, cum ar fi fibroza chistică;
- Confirmarea prezenței fistulei bronhopleurale.

### 5.2.4 Contraindicații

Scintigrafia de ventilație prezintă numai contraindicații relative.

Deși  $^{81m}\text{Kr}$  este agentul de ventilație care oferă cea mai mică expunere la radiații, atunci când este posibil, doza de  $^{81m}\text{Kr}$  trebuie redusă la pacientele gravide sau posibil să fie însărcinate.

În cazul studiului ventilației, nu se recomandă întreruperea alăptării [3,91].

### 5.2.5 Aplicații clinice

$^{81m}\text{Kr}$  este utilizat pentru scintigrafia de ventilație, efectuată fie ca examinare planară, fie SPECT, iar cea mai frecventă indicație este diagnosticarea EP. O sintigrafie de perfuzie normală exclude EP și nu este necesară o sintigrafie de ventilație. Pe de altă parte, dacă sintigrafia de perfuzie este anormală, este necesară o sintigrafie de ventilație pentru interpretare. Astfel, în multe cazuri se efectuează scintigrafie V/Q. În ceea ce privește performanța clinică a scintigrafiei V/Q, consultați detaliile din capitolul dedicat scintigrafiei de perfuzie  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. Datorită diferitelor nivele de energie gamma ale

$^{81m}\text{Kr}$  și  $^{99m}\text{Tc}$ , este posibil să se obțină scanarea V/Q (cu  $^{81m}\text{Kr}$  /  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) simultan. Imagistica secvențială V/Q este, de asemenea, posibilă.

O sintigrafie de ventilație cu  $^{81m}\text{Kr}$  fără scanare de perfuzie poate fi utilizată pentru a evalua inomogenitatea ventilației, așa cum se observă adesea în bolile pulmonare obstructive și poate fi utilizată pentru evaluarea funcției pulmonare regionale.

### 5.2.6 Dozimetrie

Organul care primește cea mai mare doză de radiație este plămânul (210 nGy/MBq). Echivalentul dozei efective este de 27 nSv/MBq. (Activitate de referință 6 GBq ~ 0,16 mSv).

#### *Avertisment*

*„Doza efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție, care furnizează o valoare de doză corelată cu probabilitatea detrimentului (prejudiciului adus) sănătății unei persoane de referință, adulte, datorat efectelor stocastice ale dozelor mici de radiații ionizante. Doza efectivă nu trebuie să fie utilizată pentru a cuantifica riscul la radiații pentru o singură persoană, supusă unei investigații de medicină nucleară. Doza efectivă este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu altele similare, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru un anumit grup de pacienți, este obligatoriu să se ia în calcul factorii de risc (per mSv) adecvați pentru sex, vârstă și starea de sănătate a populației respective.*

### 5.2.7 Criterii de interpretare / capcane majore

Pentru interpretarea scintigrafiei combinate V/Q, a se vedea capitolul despre scintigrafia de perfuzie  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

Defectele de ventilație apar adesea în BPOC moderat sau sever, astm, fibroză chistică, fibroză pulmonară, atelectazie, tumoră pulmonară, pneumonie, revărsat pleural și infarct pulmonar.

Capcanele includ faptul că distribuția gazului  $^{81m}\text{Kr}$  s-ar putea să nu reflecte ventilația regională reală dacă starea de echilibru nu apare din cauza respirației foarte rapide în timpul inhalării gazului.

Generatorul de  $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$  produs de ciclotron are un timp de înjumătățire scurt ( $T_{1/2}$  de 4,6 ore), iar acest lucru limitează disponibilitatea.

### 5.2.8 Pregătirea pacientului

Nu este necesară o pregătire specială a pacientului înainte de scintigrafia de ventilație pulmonară cu  $^{81m}\text{Kr}$ . O radiografie toracică standard recentă sau un examen CT pot ajuta la interpretare. Totuși, acest lucru nu este necesar dacă se efectuează o scanare CT ca parte a unei proceduri SPECT/CT.

### 5.2.9. Metode

Recomandările detaliate sunt disponibile în EANM Pulmonary Embolism Guidelines. Informații suplimentare pot fi găsite în literatura publicată [93].

## **5.3. Ventilația cu Technegas**

### **5.3.1 Radiofarmaceuticul**

Suspensie de carbon ultrafină marcată cu  $^{99m}\text{Tc}$

### **5.3.2 Mecanismul de absorbție / biologia radiotrasorului**

Distribuția regională a ventilației poate fi evaluată cu o scintigrafie de ventilație după inhalarea unui aerosol radioactiv sau gaz. Technegas este o suspensie de aerosoli de carbon marcat cu  $^{99m}\text{Tc}$  de dimensiuni submicronice, care se comportă aproape ca un gaz. Aerosolii radioactivi submicronici sunt inhalați dintr-un sistem de nebulizare dedicat care creează particule de 5-200 nm prin arderea particulelor solide de grafit și  $\text{Na}[^{99m}\text{Tc}]\text{TcO}_4$  în argon gaz la temperatură ridicată. Dacă este inhalată lent, în 1-3 respirații profunde, suspensia de particule se va depune uniform în plămâni prin difuzie în căile respiratorii mici și în alveole, unde va rămâne câteva zile.

### **5.3.3 Indicații**

Indicațiile generale pentru scintigrafia de ventilație pulmonară cu Technegas, adesea combinată cu o scintigrafie de perfuzie, includ, dar nu sunt limitate la:

- Diagnosticul și urmărirea EP;
- Evaluarea cauzei hipertensiunii pulmonare;
- Cuantificarea funcției pulmonare regionale înainte de intervenția chirurgicală / radioterapie pentru cancerul pulmonar;
- Evaluarea transplantului pulmonar;
- Evaluarea emfizemului pentru intervențiile ce presupun reducerea volumului pulmonar;
- Evaluarea bolilor congenitale cardiace sau pulmonare, cum ar fi șunturile cardiace, stenoza arterei pulmonare, fistulele arteriovenoase și tratamentul acestora;
- Evaluarea afecțiunilor parenchimotoase pulmonare cronice, cum ar fi fibroza chistică;
- Confirmarea prezenței fistulei bronhopleurale.

### **5.3.4 Contraindicații**

Există doar contraindicații relative pentru scintigrafia de ventilație.

- Atunci când este posibil, doza de Technegas stocată în plămâni trebuie redusă la paciențele gravide sau posibil să fie însărcinate, iar scintigrafia de ventilație trebuie efectuată numai dacă o precedentă scintigrafie de perfuzie este anormală, indicând EP.
- Nu se recomandă întreruperea alăptării [1-3,91].

### **5.3.5 Aplicații clinice**

Technegas este utilizat ca parte a investigațiilor de ventilație, fie efectuată ca examinare planară, fie SPECT, iar cea mai frecventă indicație este diagnosticarea EP. O scintigrafie de perfuzie normală exclude EP și nu este necesară o scintigrafie de ventilație. Pe de altă parte, dacă scintigrafia de perfuzie este anormală, este necesară o scintigrafie de ventilație pentru interpretare. Astfel, în multe cazuri se efectuează scintigrafie V/Q. În ceea ce privește performanța clinică a scintigrafiei V/Q, consultați detaliile din capitolul dedicat scintigrafiei de perfuzie  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. O scintigrafie de ventilație fără scanare de perfuzie poate fi utilizată



pentru a evalua neomogenitatea ventilației, așa cum se observă adesea în bolile pulmonare obstructive, și poate fi utilizată pentru evaluarea funcției pulmonare regionale.

### **5.3.6 Doza recomandată**

Doza recomandată variază de la 20 MBq la 30 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile ar trebui modificate în conformitate cu fișa EANM de dozare în practica pediatrică (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>) și a ghidurilor pentru scintigrafia pulmonară la copii [94]. Activitatea minimă recomandată pentru administrare la nebulizator este de 100 MBq.

### **5.3.7 Dozimetrie**

Doza efectivă per activitate administrată este de 15  $\mu$ Sv/MBq [3].

Doza eficientă pentru o inhalare de 30 MBq Technegas este: 0,45 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doza efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție, care furnizează o valoare de doză corelată cu probabilitatea detrimentului (prejudiciului adus) sănătății unei persoane de*

*referință, adulte, datorat efectelor stocastice ale dozelor mici de radiații ionizante. Doza efectivă nu trebuie să fie utilizată pentru a cuantifica riscul la radiații pentru o singură persoană, supusă unei investigații de medicină nucleară. Doza efectivă este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu altele similare, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru un anumit grup de pacienți, este obligatoriu să se ia în calcul factorii de risc (per mSv) adecvați pentru sex, vârsta și starea de sănătate a populației respective.*

### **5.3.8 Criterii de interpretare / capcane majore**

Pentru interpretarea scintigrafiei combinate V/Q, a se vedea capitolul despre scintigrafia de perfuzie  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

Defectele de ventilație apar adesea în BPOC moderat sau sever, astm, fibroză chistică, fibroză pulmonară, atelectazie, tumoră pulmonară, pneumonie, revărsat pleural și infarct pulmonar. Capcanele majore includ distribuția inegală a Technegas-ului în plămâni cu „hot spots” (zone fierbinți) din cauza sedimentării în căile respiratorii mai mari, care poate apărea dacă pacientul are o obstrucție severă sau dacă procedura de inhalare începe prea târziu. Inhalarea trebuie făcută în decurs de 3 minute (maxim 10 minute) după generarea particulelor, deoarece acestea cresc prin agregare. Astfel de „hot spot”-uri se pot deplasa în căile respiratorii prin eliminarea mucociliară și tuse.

### **5.3.9 Pregătirea pacientului**

O radiografie toracică standard recentă sau un examen CT pot ajuta la interpretare.

Totuși, acest lucru nu este necesar dacă se efectuează o scanare CT ca parte a unei proceduri SPECT/CT.

### **5.3.10 Metode**

Recomandările detaliate sunt disponibile în EANM Pulmonary Embolism Guidelines. Informații suplimentare pot fi găsite în literatura publicată [93].



## 5.4. Ventilația cu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA

### 5.4.1 Radiofarmaceuticul

Acid [<sup>99m</sup>Tc]Tc-dietilentriaminpentaacetic, cunoscut și ca:

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-Pentetat

### 5.4.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

Distribuția regională a ventilației poate fi evaluată cu o scintigrafie de ventilație după inhalarea unui aerosol radioactiv sau gaz. [<sup>99m</sup>Tc] Tc-DTPA este cel mai frecvent utilizat radio-aerosol pentru examinările de ventilație. Radio-aerosolul este inhalat dintr-un nebulizator care creează de preferință particule de 1-3 μm (diametru aerodinamic mediu de masă). Dacă sunt inhalate lent, particulele se vor depune uniform în plămâni prin sedimentare în căile respiratorii mici și în alveole.

### 5.4.3 Indicații

Indicația specifică pentru utilizarea radio-aerosolului [<sup>99m</sup>Tc] Tc-DTPA este aceea de a evalua permeabilitatea alveolo-capilară în afecțiuni precum boala pulmonară interstițială, expunerea la gaze și particule, infecții pulmonare etc.

Indicațiile generale pentru scintigrafia ventilației pulmonare cu [<sup>99m</sup>Tc] Tc-DTPA, adesea combinată cu o scintigrafie de perfuzie, includ, dar nu sunt limitate la:

- Diagnosticul și urmărirea EP;
- Evaluarea cauzei hipertensiunii pulmonare;
- Cuantificarea funcției pulmonare regionale înainte de intervenția chirurgicală / radioterapie pentru cancerul pulmonar;
- Evaluarea transplantului pulmonar;
- Evaluarea emfizemului pentru intervențiile ce presupun reducerea volumului pulmonar;
- Evaluarea bolilor congenitale cardiace sau pulmonare, cum ar fi șunturile cardiace, stenoza arterei pulmonare, fistulele arteriovenoase și tratamentul acestora;
- Evaluarea afecțiunilor parenchimotoase pulmonare cronice, cum ar fi fibroza chistică;
- Confirmarea prezenței fistulei bronhopleurale.

### 5.4.4 Contraindicații

Atunci când este posibil, doza de <sup>99m</sup>Tc-DTPA utilizată ar trebui să fie redusă la pacientele însărcinate sau potențial însărcinate și la copii (conform ghidurilor pentru scintigrafia pulmonară la copii) [94].

Nu se recomandă întreruperea alăptării [91].

### 5.4.5 Aplicații clinice

Majoritatea investigațiilor cu radio-aerosoli [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA sunt utilizate ca parte a studiilor de ventilație, fie efectuate sub forma de examinare plană fie SPECT, iar cea mai frecventă indicație este diagnosticarea EP. O scintigrafie de perfuzie normală exclude EP și nu este necesară o scintigrafie de ventilație. Pe de altă parte, dacă

scintigrafia de perfuzie este anormală, este necesară o scintigrafie de ventilație pentru interpretare. Astfel, în multe cazuri se efectuează scintigrafie V/Q. În ceea ce privește performanța clinică a scintigrafiei V/Q, consultați detaliile din capitolul dedicat scintigrafiei de perfuzie  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

O scintigrafie de ventilație fără scanare de perfuzie poate fi utilizată pentru a evalua inomogenitatea ventilației, așa cum se observă adesea în bolile pulmonare obstructive, și poate fi utilizată pentru evaluarea funcției pulmonare regionale.

Eliminarea radio-aerosolului [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA poate fi folosită pentru a evalua permeabilitatea alveolo-capilară. [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA traversează membrana alveolo-capilară cu mai puțin de 2% "clearance" (eliminare) pe minut la nefumători, respectiv de 2-5 ori mai rapid la fumători sau în prezența altor afecțiuni. Un astfel de clearance rapid este reflectat de apariția precoce a radioactivității în rinichi. Permeabilitatea mult crescută se întâlnește în boala pulmonară interstițială activă (de exemplu fibroză pulmonară activă, sarcoidoză, pneumonită, sindrom de detresă respiratorie), după expunerea la gaze (de exemplu fumul de țigarete, fumul de la un incendiu, ozon), infecțiile pulmonare (de exemplu pneumonia cu pneumocystis carinii), sau în alte boli (de exemplu respingerea grefei, boli inflamatorii intestinale) și condiții fiziologice (de exemplu exerciții fizice). Permeabilitatea ușor scăzută poate fi observată în câteva afecțiuni precum diskinezia ciliară primară, în urma tratamentului cu iod radioactiv al metastazelor pulmonare, în complicațiile vasculare ale diabetului și la vârstnici.

#### 5.4.6 Doza recomandată

Doza recomandată pentru administrare la nebulizator variază de la 400 MBq la 900 MBq, pentru ca activitatea care ajunge la plămâni să fie de 30-50 MBq [95].

#### 5.4.7 Dozimetrie

Doza efectivă pe activitate inhalată este de 4,9  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3].

Doza eficientă pentru o inhalare de 30 MBq este: 0,15 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

#### 5.4.8 Criterii de interpretare / capcane majore

Pentru interpretarea scintigrafiei combinate V/Q, a se vedea capitolul despre scintigrafia de perfuzie  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.



Defectele de ventilație apar adesea în BPOC moderat sau sever, astm, fibroză chistică, fibroză pulmonară, atelectazie, tumoră pulmonară, pneumonie, revărsat pleural și infarct pulmonar.

Capcanele majore includ faptul că poate apărea o distribuție pulmonară inegală a radio-aerosolului cu „hot spots” (zone fierbinți) sau depunere în căile respiratorii mari dacă pacientul are o obstrucție severă, inhalează prea repede sau dacă particulele de aerosoli nebulizate sunt prea mari ( $> 3 \mu\text{m}$ ). Acest lucru poate duce la o investigație suboptimală, dacă investigația face parte dintr-o scanare V/Q pentru diagnosticarea EP. Unii specialiști au aplicat o corecție pentru eliminarea [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA în timpul perioadei de scanare SPECT pentru ventilație. Principala limitare a utilizării testului de permeabilitate alveolo-capilară [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA este specificitatea scăzută și valoarea limitată la fumătorii care au permeabilitate crescută.

#### **5.4.9 Pregătirea pacientului**

O radiografie toracică standard recentă sau un examen CT pot ajuta la interpretare. Totuși, acest lucru nu este necesar dacă se efectuează o scanare CT ca parte a unei proceduri SPECT/CT.

#### **5.4.10 Metode**

Recomandările detaliate sunt disponibile în EANM Pulmonary Embolism Guidelines.

## 5.5. Clearance-ul ciliar

### 5.5.1 Radiofarmaceuticul

<sup>99m</sup>Tc-nanocoloizi

### 5.5.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

Funcționarea cililor respiratori reprezintă baza clearance-ului mucociliar normal. Aceștia acționează ca o barieră naturală, iar mecanismul de funcționare se descrie prin captarea particulelor inhalate, motilitatea coordonată a cililor către orofaringe urmată de înghițire. Acest proces poate fi investigat prin măsurarea vitezei de clearance mucociliar la nivel nazal, urmărind deplasarea unei picături de <sup>99m</sup>Tc-nanocoloizi de-a lungul mucoasei nazale pentru o anumită durată de timp. Viteza de mișcare a picăturii radioactive este calculată prin măsurarea deplasării radioactivității, corectată pentru mișcările ușoare ale capului.

Investigația clearance-ului mucociliar poate fi efectuată și prin inhalarea aerosolilor radioactivi și măsurarea clearance-ului alveolar. În trahee, viteza normală este de ~ 4-5 mm/min la adulții sănătoși nefumători.

### 5.5.3 Indicații

- Evaluarea funcției mucoasei nazale în infecțiile recurente ale tractului respirator superior, pre- și post-chirurgical;
- Screening preliminar înainte de biopsie în suspiciunea de diskinezie ciliară primară (sindromul Kartagener);
- Suspiciune de diskinezie ciliară secundară cauzată de factori mecanici precum bronhoscopie, intubație endotraheală, intervenție chirurgicală, tuse persistentă, radioterapie (doză > 2 Gy) sau factori chimici precum expunere prelungită la fum de țigară, poluare severă a aerului, medicamente sau stimulente (administrare intranasal) sau cauze inflamatorii/bacteriene, cum ar fi Bordetella bronchoseptica, Haemophilus influenzae și Pseudomonas aeruginosa.

### 5.5.4 Contraindicații

- Congestia nazală pe una sau ambele părți în momentul investigației ar trebui să fie un motiv pentru a lua în considerare reprogramarea.

### 5.5.5 Aplicații clinice

În afară de fumător, îmbătrânire și astm/BPOC, clearance-ul mucociliar este scăzut în cazurile de mucus hipervâscos (de exemplu, în fibroza chistică), ultrastructură ciliară anormală (de exemplu, diskinezie ciliară primară: sindromul Kartagener, un grup de boli rare autosomal recesive cu incidență mai mică de 1/20.000) și o gamă largă de agenți chimici, mecanici și inflamatori. Acest test evaluează funcționarea mecanismului de transport mucociliar în nas. Este similar cu testul zaharinei, în care o particulă de zaharină este plasată în cavitatea nazală și se observă timpul până când subiectul simte gustul acesteia. Ultimul test necesită evident o cooperare extinsă din partea pacientului. Testul de medicină nucleară este mai obiectiv.

Dacă se înregistrează transport mucociliar întârziat sau absent, acest test trebuie

completat cu microscopie a motilității ciliare și microscopie electronică pentru detectarea deficienței brațului de dineină în cili, consecutiv unei biopsii de mucoasă nazală.

### **5.5.6 Doza recomandată**

Doza recomandată este de 2 MBq, depusă la baza mucoasei nazale.

Nu sunt disponibile recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

### **5.5.7 Dozimetrie**

Doza efectivă pe activitate inhalată este de 4,9  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3].

Doza efectivă pentru o inhalare de 40 MBq este: 0,2 mSv.

Activitatea administrată este de 2 MBq, depusă la baza mucoasei nazale. Doza efectivă variază de la 48  $\mu\text{Sv}$  (70 kg adult) la 152  $\mu\text{Sv}$  (5 ani).

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **5.5.8 Criterii de interpretare / capcane majore**

Nefumătorii sănătoși au o viteză medie de transport mucociliar nazal de 6 mm/min cu un interval de 2,3-12,0 mm/min. Trebuie subliniat faptul că acest test are o bună sensibilitate (până la 100%). În diskinezia ciliară primară se observă transport

mucociliar redus sau absent în fiecare fosă nazală (în medie 0,2 mm/min, interval 0-0,7 mm/min), dacă pacientul a fost instruit corespunzător și nu a respirat pe nas în timpul investigației. Cu toate acestea, specificitatea acestui test este scăzută (aproximativ 55%). Sunt numeroase afecțiuni care pot duce în cele din urmă la un transport mucociliar foarte redus sau absent (consumul de droguri, infecții virale / bacteriene sau anomalii anatomice). Dacă nu există transport al activității trebuie luată în considerare repetarea testului 1-2 săptămâni mai târziu, cât timp este întreruptă orice administrare locală de medicamente. Dacă rezultatul testului rămâne același, el este considerat definitiv.

### **5.5.9 Pregătirea pacientului**

Pacientul nu trebuie să folosească medicamente locale cel puțin 2 zile înaintea testării, în mod special decongestionante, pentru că pot influența funcția epitelului ciliar.

Medicamentele simpatomimetice trebuie evitate. Pulverizările locale cu corticosteroizi pot fi utilizate în continuare. Dacă un medicament simpaticomimetic local, cum ar fi oximetazolina, este utilizat constant (>14 zile la rând), acesta trebuie oprit cu 14 zile înainte de test pentru a permite recuperarea după inflamarea mucoasei nazale.

### **5.5.10 Metode**

Nu există ghiduri EANM disponibile în acest moment.



Trebuie confirmat că orice medicament care ar putea afecta rezultatul investigației a fost suspendat în mod adecvat, anterior examinării.

Spuneți pacientului, înainte de a extrage picătura radioactivă, să respire pe gură în timpul achiziției și să nu inspire pe nas înainte sau în timpul investigației. Este de dorit să arătați pipeta în prealabil, mai ales la copii, deoarece odată fixată pe cameră, vederea acesteia poate provoca stres însoțit de lacrimi și respirație pe nas, ceea ce poate face investigația neconcludentă.

Fixați o sursă punctiformă pe vârful nasului și pe mastoidă (în spatele urechii la nivelul meatului) sau în fața tragus-ului, pentru a corecta mișcarea, dar și ca referință anatomică. Pacientul stă cu capul pe stânga sau pe dreapta lateral în fața gammacamerei, iar capul este fixat în poziție, de preferință cu un suport pentru cap (de exemplu, un suport modificat pentru măsurarea oculară). Pacientul este poziționat în așa fel încât markerii de referință să fie aliniați orizontal. Depărtați narile folosind speculul nazal și inspectați cavitatea nazală. Folosind pipeta, o picătură de  $^{99m}\text{Tc}$ - nanocoloid este depusă la baza mucoasei nazale, la 1 cm în spatele secțiunii frontale a cornetului inferior sau a nării.

Achiziționați dinamic 40 de cadre de 30 secunde într-o matrice de 128x128 sau 64x64 timp de 20 de minute. Pentru a calcula viteza de transport, trebuie cunoscută dimensiunea pixelilor gammacamerei utilizate. Numărul maxim de „counts”-uri dintr-un depozit este măsurat în pixeli/minut și corectat pentru mișcarea capului. Mișcarea capului este dedusă din deplasarea numărului maxim de „counts”-uri ai surselor punctiforme de pe vârful nasului și mastoidei. Viteza de transport se exprimă în mm/min.

Repețiți investigația pentru cealaltă nară dacă nu se observă transport mucociliar nazal; în toate celelalte cazuri, consultați medicul de medicină nucleară dacă investigația trebuie repetată pentru cealaltă nară din alte motive. Înainte de repetarea investigației, cereți pacientului să-și sufle bine nasul pentru a elimina rămășițele radioactive.

## 6. Gastroenterologie

### 6.1. Scintigrafia glandelor salivare

#### 6.1.1 Radiofarmaceutic:

- $\text{Na}^{[99\text{mTc}]\text{TcO}_4}$  (pertechnetat de sodiu- $^{99\text{mTc}}$ )

#### 6.1.2 Mecanism de absorbție/biologia traserului

Anionul pertechnetat radiomarcant cu  $^{99\text{mTc}}$ ,  $[\text{TcO}_4]^-$ ; este preluat în mod activ de celulele epiteliale ale glandelor salivare și secretat, împreună cu saliva, în ductele glandulare și la nivelul cavității bucale. Anionii pertechnetat  $[\text{TcO}_4]^-$  și Iod I<sup>-</sup> împart, probabil, același mecanism de preluare și secreție la nivelul glandelor salivare, iar simportorii  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  sunt probabil răspunzători pentru mecanismul de preluare. A fost demonstrat că doar celulele ductale ale glandelor salivare conțin simportorii  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ . După injectarea i.v., absorbția maximă, fără corecția de fond, apare după o jumătate de oră.

#### 6.1.3 Indicații:

- Studiul funcției glandelor salivare în evaluarea xerostomiei (uscăciunea gurii).
- Scintigrafia salivară este recomandată de Grupul de Consens Americano-European ca un criteriu de clasificare pentru Sindromul Sjögren.
- Monitorizarea efectelor iodului radioactiv asupra funcției salivare la pacienții tratați cu iod radioactiv pentru cancerul tiroidian.
- Evaluarea răspunsului în urma intervenției chirurgicale pentru obstrucție ductală; după alte intervenții chirurgicale ( ex. simptome post parotidectomie subtotală, transpoziția orificiului ductal sau denervarea chirurgicală pentru prevenția salivăției excesive).
- Monitorizarea răspunsului terapeutic la pacienții cu disfuncție salivară cauzată de patologii tratabile precum sarcoidoza, aplazia de glande salivare sau tumora Warthin.
- Anomalii posttraumatice și fistule.

#### 6.1.4 Contraindicații:

- Nu există contraindicații absolute.
- Investigația pe timpul sarcinii ar trebui evitată.
- Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12h după examinare. Laptele pompat în acest interval trebuie aruncat [3]. Ideal, investigația ar trebui evitată până la încetarea alăptării în mod natural, deoarece indicațiile examinării nu reprezintă, de obicei, o urgență.

#### 6.1.5. Eficacitate clinică:

Cele 3 glande salivare majore (parotidă, submandibulară și sublinguală) pot fi examinate, dar de obicei sunt evaluate doar glandele parotide și submandibulare. Examinarea este cel mai utilă pentru pacienții cu xerostomie severă, fiindcă forma

moderată de xerostomie este frecvent subiectivă. Scintigrafia cu achiziții seriate poate fi folosită pentru a monitoriza disfuncția salivară, atunci când ar putea influența managementul pacientului.

Această metodă este un test funcțional și nu poate fi folosită pentru diagnosticul diferențial al etiologiei xerostomiei, cu excepția diferențierii dintre pierderea funcției parenchimului și probleme de drenare.

### **6. 1.6 Administrare :**

Pentru adulți, activitatea administrată recomandată este de 37 MBq.  
Nu există recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

### **6. 1.7 Dozimetrie:**

Doza efectivă per activitate administrată este de:  $\text{Na}^{99\text{mTc}}\text{TcO}_4$ : 13  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ .  
Doza efectivă pentru activitatea sugerată este de 0,5 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **6.1.8 Criterii de interpretare/capcane majore:**

Interpretarea este bazată pe captarea și secreția după stimularea gustativă realizată, de exemplu cu acid citric. Captarea normală este uniformă și simetrică, cu eliminarea promptă după administrarea de acid citric. Evaluarea poate fi făcută vizual (apreciere calitativă), deși este recomandată aprecierea cantitativă. Pentru evaluarea vizuală, captarea radiotrasorului de la nivelul glandei salivare este comparată cu radioactivitatea de fond și cu absorbția de la nivelul tiroidei și mucoasei bucale. Pot fi utilizate și câteva scoruri calitative [96,97].

Captarea redusă bilateral și răspunsul slab la administrarea de acid citric sunt observate datorită leziunilor cauzate de iradiere în urma tratamentului cu iod radioactiv, în boli ale țesutului conjunctiv (în particular în sindromul Sjögren), după chimioterapie, la vârstnici sau în cazul bolilor precum sarcoidoza, amiloidoza, diabetul, ciroza biliară primitivă, pancreatita cronică și fibroza chistică. Captarea crescută și secreția anormală de  $^{99\text{mTc}}$ -pertechnetat este întâlnită uneori în boli asociate cu sialadenita (diabet zaharat, ciroza hepatică și anorexie nervoasă). Captarea crescută este rezultatul secreției salivare reduse.

În sialadenite acute, este observată o activitate intensă la nivelul glandelor în timpul fazei de perfuzie (“flow phase”). Acumularea și excreția sunt scăzute datorită inflamației glandelor salivare.





Scintigrafia nu este utilă pentru evidențierea unor tumori de glande salivare, cu excepția adenolimoamelor sau tumorilor Warthin. Aceste două tipuri de tumori au o captare crescută de pertechnetat, precum și o retenție prelungită (după stimulare), în comparație cu parenchimul înconjurător.

Valori de referință bazate pe 50 de voluntari sănătoși (59):

Se poate calcula procentul de captare și rata de captare în fiecare dintre glandele parotide.

Fracția de ejecție pentru glandele parotide este de aproximativ >55%, iar pentru cele submandibulare de >45%.

Raportul dintre fiecare glandă parotidă și absorbția tiroidei este de 0,7-0,9, iar raportul dintre fiecare glandă submandibulară și glanda tiroidă este de 0,6-0,8.

Valorile normale variază în funcție de procedul imagistic și populația de referință.

Raportul de absorbție între glandele salivare și glanda tiroidă depinde de funcția tiroidiană și nu trebuie utilizat la pacienții cu hipo- sau hipertiroidism. De asemenea, diferă între pacienții care trăiesc în zone cu deficit de iod și zonele fără carență de iod.

Mișcarea capului în timpul achiziției imaginii poate afecta analizele cantitative sau semicantitative.

#### **6.1.9 Pregătirea pacientului:**

NPO („nil per oral” = “nimeni pe gură”) cu 2h înaintea investigației.

Medicația care ar putea afecta absorbția și secreția (cum ar fi medicație anticolinergică) trebuie oprită pentru un interval de cel puțin 5 ori mai mare decât durata timpului său de înjumătățire, exceptând situațiile în care investigația este făcută pentru a evalua răspunsul la medicație.

#### **6.1.10 Metode:**

Nu există recomandări ale EANMMI sau SNMMI, iar metoda trebuie validată în fiecare instituție pentru o anumită populație. Trebuie folosită o camera gamma standard cu un colimator general sau cu rezoluție înaltă. La adulți se injectează intravenos 185-370 MBq  $\text{Na}^{[99\text{m}]\text{Tc}}\text{TcO}_4$ .

Achiziția dinamică timp de 30 de secunde, începută imediat după injecție, este frecvent utilizată pentru informații despre fluxul vascular. La 10-30 de minute postinjecție, o a doua achiziție dinamică, timp de 20 de minute, cu acid citric administrat oral după aproximativ 10 minute. Soluția de acid citric poate fi administrată în cavitatea bucală printr-o sondă. O distribuție uniformă a acidului citric în cavitatea bucală este importantă pentru o stimulare simetrică a glandelor salivare.

O soluție standardizată de acid citric (de exemplu, 3 ml suc de lămâie) este probabil mai bună decât lămâia. Pacientul trebuie instruit să rețină sucul de lămâie în cavitatea orală pentru un timp standardizat, de exemplu 30 de secunde, înainte de înghițire. Pot

fi achiziționate și imagini statice suplimentare. Se recomandă cuantificarea sau semi-cuantificarea captării și a eliminării după stimulare.

Alți radiotrasori precum  $^{123}\text{I}$ -,  $^{131}\text{I}$ -,  $^{67}\text{Ga}$ - și  $^{111}\text{In}$ -WBC (leucocite marcate cu  $^{111}\text{In}$ ) au fost folosiți pentru a studia glandele salivare, dar acestea nu vor fi discutate mai departe. Informații suplimentare pot fi găsite în literatura publicată [99-101].

## 6.2. Scintigrafia de tranzit esofagian ETS

### 6.2.1 Radiofarmaceutic:

- $^{99m}\text{Tc}$ -sulfocoloid

### 6.2.2 Mecanism de captare / biologia radiotrasorului:

Deoarece nu există un consens cu privire la scintigrafia standard de tranzit esofagian („Oesophageal Transit Scintigraphy” = ETS), prânzul radioactiv de testare poate fi fie semisolid (50 ml de piure de mere), fie solid (1 g de pate), marcat cu 50 MBq (1 MBq/ml) sau 37 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfocoloid. De asemenea, ar putea fi folosiți 10-30 ml de apă, conținând 3,7 până la 37 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfocoloid.

Calitatea tranzitului esofagian este analizată după ingerarea prânzului dintr-o singură înghițire (tranzit în bolus). Multiple deglutiții nealimentare după înghițirea bolusului ar putea fi utile pentru optimizarea tranzitului esofagian și pentru cuantificarea golirii esofagiene totale.

Examinarea se repetă în poziție verticală și în decubit dorsal. Același prânz radioactiv de testare trebuie pregătit pentru toți pacienții și pentru evaluări repetate.

### 6.2.3 Indicații:

Deși prezența unui tub manometric poate afecta tranzitul esofagian, manometria este considerată standardul de aur pentru diagnosticul tulburărilor de tranzit esofagian, în special al acalaziei, sclerodermiei și spasmului esofagian difuz.

Defectele secundare ale motilității esofagiene, cum ar fi scleroza sistemică, miastenia gravis și polimiozita.

- Refluxul gastro-esofagian (primar sau după tratament antireflux).
- ETS ar putea oferi o evaluare directă a peristaltismului, în timp ce undele de presiune înregistrate prin manometrie furnizează doar o măsurătoare indirectă.

### 6.2.4 Contraindicații:

- Sarcina este o contraindicație relativă.
- Nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o întrerupere de 4 ore poate fi recomandată pentru siguranță (în timpul căreia laptele pompat este aruncat).

### 6.2.5 Eficacitate clinică:

- Metodă sigură, non-invazivă și extrem de sensibilă.
- Expunere minimă la radiații.
- Indicația majoră este diagnosticarea și cuantificarea tulburărilor de motilitate esofagiană:
  - o Sensibilitate 95% și specificitate 96% pentru depistarea acalaziei și tulburărilor de motilitate esofagiană asociate sclerodermiei.
  - o Eficacitate mai scăzută pentru tulburări de motilitate esofagiană nespecifice.
- În comparație cu manometria, ETS are o sensibilitate similară pentru detectarea tulburărilor de motilitate esofagiană primare, cât și a celor nespecifice.
- Capacitatea ETS de a cuantifica golirea esofagiană totală este utilă pentru evaluarea răspunsului la terapie în acalazie.

### **6.2.6 Administrare:**

Pentru adulți, activitatea recomandată variază de la 37-50 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu fișa de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 10 MBq.

### **6.2.7 Dozimetrie:**

Doza efectivă pe activitate administrată este de:  $^{99m}\text{Tc}$ -coloid sulfuric: 9,1  $\mu\text{Sv}$  / MBq  
Intervalul dozelor efective pentru activitatea utilizată (funcție hepatică normală) este de 0,3-0,5 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doza efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție, care furnizează o valoare de doză corelată cu probabilitatea detrimentului (prejudiciului adus) sanatații unei persoane de*

*referință, adulte, datorat efectelor stocastice ale dozelor mici de radiații ionizante. Doza efectivă nu trebuie să fie utilizată pentru a cuantifica riscul la radiații pentru o singură persoană, supusă unei investigații de medicină nucleară. Doza efectivă este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu altele similare, dar trebuie subliniat că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru un anumit grup de pacienți, este obligatoriu să se ia în calcul factorii de risc (per mSv) adecvați pentru sex, vârsta și starea de sănătate a populației respective.*

### **6.2.8 Criterii de interpretare/ capcane majore:**

În mod normal, bolusul trece aproape în întregime prin esofag spre stomac după prima deglutiție. Timpul de tranzit este mai mic sau egal cu 30 de secunde.

Se face compararea măsurătorilor repetate ale timpului de tranzit.

Se efectuează vizualizarea directă a dinamicii deglutiției și demonstrarea tulburărilor de tranzit, cum ar fi nivelul de retenție al bolusului la nivelul esofagului sau refluxul gastro-esofagian.

### **6.2.9 Pregătirea pacientului:**

Testul trebuie efectuat dimineața, după un post de cel puțin 6 ore peste noapte.

Prokineticele trebuie întrerupte cu 3 zile înainte de investigație, cu excepția cazului în care investigația urmărește motilitatea esofagiană sub tratament prokinetic.

### **6.2.10 Metode:**

Examinarea se desfășoară cu pacientul în poziție verticală și/sau în decubit dorsal.

Trebuie pregătit același tip de prânz radioactiv pentru toți pacienții și pentru evaluări repetate. Prânzul pentru evaluarea tranzitului esofagian este ingerat într-o singură înghițitură, urmată de deglutiții repetate (bolus sau deglutiții nealimentare).

Sunt înregistrate imagini dinamice, de câte 0,5 sec. fiecare, imediat după înghițirea bolusului, timp de 30- 60 sec., în general în incidență anterioară, urmate de achiziții statice de 30-60 sec., până la 10 minute.

Curbele timp-radioactivitate (TAC) sunt generate luând în considerare întregul esofag și treimile sale superioare, medie și inferioară.

Se va realiza o suprapunere de imagini în timp, care va reda tranzitul esofagian pe o singură imagine.

## 6.3. Scintigrafia de Reflux Gastro-Esofagian

### 6.3.1 Radiofarmaceutice

- $^{99m}\text{Tc}$ -sulfocoloid

### 6.3.2. Mecanismul de captare/ biologia radiotrasorului

$^{99m}\text{Tc}$ -sulfocoloid este radiofarmaceuticul de elecție; nu este absorbit de mucoasa pulmonară (reflux în tractul respirator) sau de tractul gastro-intestinal și rămâne stabil în mediul acid al stomacului.

Nu există un consens cu privire la o metoda scintigrafică standardizată pentru refluxul gastro-esofagian (RGE). În general, 18 MBq până la 185 MBq (de la activitatea recomandată în pediatrie la cea pentru adulți) de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfocoloid este adăugat în lapte (în biberon pentru sugari) sau în suc de fructe, pentru un volum total de 100 ml până la 300 ml, înainte de a fi ingerat.

Scintigrafia RGE oferă imagini directe și fiziologice ale RGE prin vizualizarea trecerii componente radioactive gastrice în esofag sau în tractul pulmonar.

RGE poate fi detectat și prin scintigrafii pentru tranzitul esofagian și/sau de golire gastrică.

### 6.3.3. Indicații

- Diagnosticul imagistic al RGE nu este întotdeauna necesar și se poate baza pe simptome clinice tipice ce pot orienta către introducerea unui tratament corespunzător.
- Testele de primă linie sunt monitorizarea pH-ului esofagian, testarea impedanței intraluminală esofagiene prin canale multiple sau o combinație a acestora, împreună cu esofagoscopia cu sau fără biopsie.
- Astfel, scintigrafia RGE nu-și mai găsește aplicabilitatea în evaluarea inițială a refluxului. Cu toate acestea, rămâne de interes în unele situații:
  - o La copii, pentru a obiectiva refluxul în căile respiratorii. Mai specific, în cazurile de copii cu tulburări de dezvoltare fizică și/sau simptome legate de patologia tractului respirator la tractul respirator, adică infecții recurente, astm refractar la tratament sau apnee.
  - o În caz de simptome sugestive pentru reflux esofagian, după un aplicarea unui tratament care s-a dovedit ineficient sau rezultate negative ale celorlalte teste.
  - o În asociere cu scintigrafia de tranzit esofagian și scintigrafia de golire gastrică, scintigrafia RGE cuantifică durata de golire gastrică și timpul de tranzit esofagian, evaluează tulburările de motilitate și apoi permite o evaluare completă a funcției tractului intestinal superior.

### 6.3.4 Contraindicații

- Sarcina este o contraindicație relativă.
- Nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o întrerupere de 4 ore poate fi recomandată pentru siguranță (în timpul căreia laptele pompat este aruncat).[3].

### 6.3.5. Performanțe clinice

- Metodă sigură, non-invazivă și extrem de sensibilă.
- Expunere minimă la radiații.

- Performanța scintigrafiei RGE arată variații mari între centre, deoarece standardele pentru acest test nu au fost stabilite foarte exact. A fost raportată o sensibilitate foarte variată, de 15% până la 100%, iar acest lucru contrastează cu o specificitate excelentă de 81-100%.

### **6.3.6. Activități de administrat**

Pentru adulți, activitatea recomandată pentru administrare variază între 18-185 MBq. În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu fișa de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

### **6.3.7. Dozimetrie**

Doza eficientă per activitate administrată este [3]:

- $^{99m}\text{Tc}$ -sulfocoloid: 9,1  $\mu\text{Sv}$  / MBq

Intervalul dozelor efective pentru activitatea utilizată (funcție hepatică normală) este de 0,16-1,6 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **6.3.8 Criterii de interpretare/capcane majore**

Imaginile trebuie inspectate pentru artefactele de mișcare, înainte de interpretare și se va aplica corecția acestora, atunci când este indicată.

RGE este definit ca cel puțin un episod de reflux sub formă de spoturi de radioactivitate vizibile dinspre stomac către esofag și/sau tractul pulmonar.

### **6.3.9. Pregătirea pacientului**

Testul trebuie efectuat dimineața după un repaus alimentar nocturn (de cel puțin 6 ore).

### **6.3.10. Metode**

Este ingerată o cantitate de aproximativ 100-300 mL de prânz lichid radiomarcant, după care aproximativ 50-100 mL de apă, lapte sau suc de fructe nemarcate radioactiv sunt ingerate, pentru a curăța activitatea radioactivă reziduală rămasă în cavitatea orală și/sau esofag.

După ingestia mesei, pacientul se așează în decubit dorsal pentru investigația scintigrafică.

Imagini dinamice, de câte 15 secunde, sunt înregistrate timp de până la 1 oră, ducând la achiziționarea a aproximativ 200 de imagini din incidență posterioară. Operatorul

efectuează o redare dinamică a setului de imagini pentru detecteția refluxului gastro-esofagian.

Detectarea refluxului poate fi îmbunătățită prin generarea de TAC-uri (curbe timp-radioactivitate), luând în considerare întregul esofag, precum și regiunile sale superioară, medie și inferioară, cât și a porțiunii fundice a stomacului.

## 6.4. Scintigrafia de golire gastrică

### 6.4.1 Radiofarmaceutice

[<sup>99m</sup>Tc]-sulfocoloid.

### 6.4.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

Pentru vizualizarea scintigrafiei de golire gastrică, se ingeră albuș de ou sub formă de omletă bine gătită:

- După separarea albușului de gălbenuș pentru unul sau două ouă, ovoalbumina este marcată cu 18-37 MBq de [<sup>99m</sup>Tc]-sulfocoloid;
  - Albușul și gălbenușul sunt apoi amestecate împreună pentru a obține omleta cu o distribuție omogenă a radiofarmaceuticului;
  - Această omletă trebuie să fie bine gătită pentru a asigura o legare puternică a ovoalbuminei de compusul radioactiv și o stabilitate a radiomarcării timp de câteva ore, într-un mediu gastric acid și cu o concentrație crescută a pepsinei.
  - Gătitul provoacă o schimbare conformațională a albuminei în jurul moleculelor de [<sup>99m</sup>Tc]-sulfocoloid, care este legat de albumina moleculară.
  - Omleta este servită cu pâine prăjită, gem și apă și, uneori, cu suc de portocale.
- Același prânz-test trebuie pregătit pentru toți pacienții și pentru evaluări repetate.

### 6.4.3 Indicații

- Sindroame dispeptice:
  - o Diagnosticul pozitiv și cuantificarea sindroamelor dispeptice;
  - o Monitorizarea eficienței tratamentului prokinetic.
- Gastropareza diabetică:
  - o Diagnostic pozitiv;
  - o Rolul unei posibile gastropareze diabetice în diabetul instabil.
- Reflux gastro-esofagian cu sindrom dispeptic:
  - o Tratament anti-reflux inefficient;
  - o Evaluarea preoperatorie.
- Complicații ale chirurgiei gastrice, inclusiv diagnosticul de dispepsie și monitorizarea sindromului Dumping.
- Demonstrarea afectării motilității tractului digestiv în unele boli sistemice (cum ar fi sclerodermia).
- Tulburări de golire gastrică observate în sindromul intestinului iritabil, boli hepatice cronice (ciroză alcoolică sau de etiologie virală), hipotiroidism, sindrom X (hipertensiune, obezitate, rezistență la insulină, dislipidemie) (aceasta este o listă neexhaustivă).
- În transplanturile cord-pulmon și rinichi-pancreas, înainte și/sau imediat după transplant pentru a ghida transplantarea.

### 6.4.4 Contraindicații

- Alergie la ouă. (alternativ: utilizați prânz de test cu terci de ovăz sau prânz de test cu clătite)
- Sarcina.



- Nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o întrerupere de 4 ore poate fi recomandată pentru siguranță, (în timpul căreia laptele pompat este aruncat).

#### 6.4.5 Performanțe clinice

Deoarece simptomele golirii gastrice rapide sau întârziate sunt similare, dar tratamentele sunt destul de diferite, scintigrafia de golire gastrică ar trebui să fie capabilă să identifice atât golirea gastrică rapidă, cât și pe cea lentă, utilizând o cuantificare a retenției gastrice la anumite momente în timp.

- Ratele normale de retenție sunt  $\leq 90\%$  la 1 oră,  $\leq 60\%$  la 2 ore și  $\leq 10\%$  la 3 sau 4 ore.
- Golirea gastrică întârziată este determinată pentru rate de retenție mai mari decât cele care definesc o golire gastrică normală, în special pentru timpii tardivi de 2h și 3h/4h.
- O retenție  $< 30\%$  la 1 oră indică o golire gastrică rapidă.

Nu există o corelație strânsă între întârzierea golirii gastrice și apariția simptomelor.

Cu toate acestea, clasificarea severității golirii gastrice întârziate ar trebui să se bazeze pe rata de retenție gastrică la 3h/4h: gradul 0 (normal):  $< 10\%$ ; gradul 1 (ușor): 11-20%; gradul 2 (moderat): 21-35%; gradul 3 (sever):  $> 35\%$ .

Nu se poate cuantifica golirea gastrică normală după intervenția chirurgicală la pacienții cu rezecții gastrice parțiale, chirurgie bariatrică și diferite proceduri de drenaj. Prânzul lichid pentru golirea gastrică nu este, în general, util din punct de vedere clinic, cu excepția unor cazuri de a obiectiva, de exemplu, un sindrom de dumping.

Scintigrafia de golire gastrică permite analiza fiziologică, precum și cuantificarea separată a funcției porțiunii proximale (fundice), respectiv distale (antrale) a stomacului.

#### 6.4.6. Doza de radiofarmaceutic recomandată

Pentru adulți, doza recomandată variază între 18-37 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile ar trebui modificate în conformitate cu fișa de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

#### 6.4.7. Dozimetrie

Doza efectivă per activitate administrată este [3]:

∴ [ $^{99m}\text{Tc}$ ] - sulfocoloid: 9,1  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$

Intervalul dozelor efective pentru activitatea utilizată (funcție hepatică normală) este de 0,16-1,6 mSv.

#### Avertisment

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

#### **6.4.8 Criterii de interpretare/capcane majore**

Caracteristicile pacienților care trebuie luate în considerare înainte de interpretare includ:

- Medicamentele care întârzie golirea gastrică, cum ar fi opiaceele și agenții antispastici
- anticolinergici;
- Medicamente care accelerează golirea gastrică, cum ar fi prokineticele;
- Fumatul, care poate încetini golirea gastrică;
- Hiperglicemia, care poate întârzia golirea gastrică.

Compoziția prânzului administrat este cea mai importantă variabilă. Același prânz radioactiv trebuie administrat tuturor pacienților și în cazul evaluărilor repetate la același pacient.

Rezultatele pacienților trebuie comparate cu valorile normale stabilite la voluntarii sănătoși care utilizează același prânz radioactiv.

Ingerarea incompletă a prânzului sau vărsăturile după achiziția inițială pot duce la valori care sugerează o golire mai rapidă.

#### **6.4.9 Pregătirea pacientului**

Orice medicament care afectează motilitatea gastro-intestinală (de exemplu, metoclopramidă, domperidonă, cimetidină, parasimpatolitice și simpatomimetice) trebuie întrerupt cu 3 zile înainte de investigație, cu excepția cazului în care medicul solicitant dorește să investigheze efectul acestor agenți prokinetici.

Testul trebuie efectuat dimineața după un repaus alimentar nocturn (de cel puțin 6 ore).

Interzicerea fumatului înaintea și în timpul testului.

Nivelul glucozei serice înainte de începerea testului la pacienții diabetici trebuie să fie  $<3\text{g/L}$  ( $<17\text{ mmol / L}$ ). Pacienții cu diabet zaharat trebuie să își autoadministreze jumătate din doza uzuală de insulină chiar înainte de prânzul radioactiv.

#### **6.4.10 Metode**

Se efectuează achiziții în incidență anterioară și posterioară la 0, 1, 2 și 4 ore după ingestia prânzului. Imaginile pot fi obținute cu pacientul în ortostatism, șezând sau în decubit, dar poziția nu ar trebui să se schimbe în timpul achiziției. Valorile normale trebuie stabilite în poziția utilizată (trebuie fixate valori normale separate pentru pozițiile verticale și clinostatism).

Se determină rata de retenție gastrică prin calcularea mediei geometrice a radioactivității, adică a numărului de counts-uri corectat pentru dezintegrare (rădăcină pătrată a produsului numărului de counts-uri pentru incidența anterioară și posterioară), pentru fiecare timp imagistic.

Adaptarea pe curbă a valorilor mediei geometrice în timp ( TAC [curbele timp-radioactivitate]) oferă informații utile despre golirea gastrică și permite calcularea parametrilor fiabili și reproductibili care reflectă întregul proces al golirii, cum ar fi timpul de înjumătățire al radioactivității (T50), timpul fazei tardive și timpul de golire reală (golirea gastrică cu o rată constantă).

Se poate efectua și un studiu cu doi izotopi radioactivi (folosind 4 MBq [<sup>111</sup>In] DTPA în 200 ml apă sau suc de portocale, pe lângă masa solidă de test) dacă golirea gastrică a unui lichid trebuie investigată în același timp. În anumite circumstanțe, de exemplu la unii pacienți diabetici, golirea gastrică a unei mese solide poate fi anormală, în timp ce cea a unei mese lichide (sau semi-solide) poate fi normală. După vagotomie, golirea gastrică a componentelor lichide este adesea prea rapidă, iar cea a solidelor este întârziată sau normală.

## 6.5. Scintigrafia pentru sângerare gastro-intestinală

### 6.5.1 Radiofarmaceutic:

- $^{99m}\text{Tc}$  -eritrocite autologe (după marcarea)

### 6.5.2. Mecanism de captare/biologia radiotrasorului

Se administrează eritrocite marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  la pacienți cu sângerare gastro-intestinală din sursă necunoscută, cu scopul de a obține imaginea extravazării radiofarmaceuticului în intestin.

Scopul acestei investigații este acela de a determina dacă pacientul sângerează la momentul examinării, și, în cazul unei scintigrafii cu diagnostic pozitiv, de a oferi informațiile necesare unei arteriografii sau intervenții chirurgicale. În cazul unor pacienți, locul sângerării este identificat cu suficientă acuratețe folosindu-se doar scintigrafia. Localizarea este posibilă doar dacă se vizualizează imagistic substanța extravazată și diseminarea acesteia la nivel intestinal. În teorie, pot fi folosite și eritrocitele marcate cu  $^{111}\text{In}$ , dar examinarea oferă imagini de calitate redusă.

Se poate utiliza și  $^{99m}\text{Tc}$  - sulfocoloid, dacă este injectat în timpul sângerării, dar acesta lucru se întâmplă rar. De asemenea, imagistica tardivă folosind coloidul nu este posibilă.

### 6.5.3. Indicații

Sângerări recurente intermitente ale tractului gastro-intestinal de origine necunoscută, în care endoscopia sau alte investigații sunt negative.

O investigație de succes se realizează cel mai probabil la pacienții care au nevoie de o transfuzie de sânge de cel puțin 500 ml în cele 24 de ore de dinaintea examinării. De obicei, nu este posibil să se observe sângerări ușoare, de mai puțin de 0,5 ml/min, sau dacă pacientul necesită 2-3 transfuzii pe săptămână.

### 6.5.4 Contraindicații

- Sarcina este o contraindicație relativă, dar pentru această examinare, riscurile fetale sunt scăzute. Dacă endoscopia este neconcludentă și persistă o puternică suspiciune de sângerare gastro-intestinală, se poate lua în considerare scintigrafia în timpul sarcinii.
- Atunci când se utilizează eritrocite marcate in vivo, se consideră necesar ca alăptarea să fie întreruptă și laptele trebuie să fie aruncat, deoarece  $[\text{}^{99m}\text{Tc}] \text{TcO}_4$ -liber se poate concentra în glanda mamară. Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 ore după examinare. Altfel, nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o întrerupere de 4 ore în timpul căreia o masă este aruncată, poate fi acceptată.

### 6.5.5 Eficacitate clinică

Scintigrafia pentru sângerări gastro-intestinale („Gastrointestinal Bleeding Scintigraphy” = GIBS) este frecvent indicată pentru identificarea unei surse de sângerare gastro-intestinală activă la pacienții cu sângerări evidente. GIBS nu trebuie efectuat

la pacienții cu sângerări gastro-intestinale oculte cronice, deoarece testul fecal de

sângerare ocultă poate detecta sângerări în cantități mult inferioare celor necesare pentru a fi identificate pe GIBS.

GIBS este indicată în primul rând pentru sângerarea gastro-intestinală activă medie sau joasă, în special atunci când sângerarea gastro-intestinală superioară a fost exclusă prin lavaj nazo-gastric. În acest scenariu, GIBS poate fi utilizat ca investigație de diagnostic precoce pentru sângerările gastro-intestinale, în special pentru pacienții spitalizați sau cei din unitatea de primiri urgențe. GIBS poate fi indicat atunci când alte investigații necesită o pregătire îndelungată a pacientului sau sunt contraindicate. Deși GIBS poate identifica și sângerări gastro-intestinale superioare evidente, de obicei primele examinări efectuate pentru confirmarea sângerării gastro-intestinale superioare sunt lavajul nazo-gastric, urmat de esofago-gastro-duodenoscopie pentru identificarea și tratarea sângerărilor gastrointestinale superioare active.

GIBS este, de asemenea, indicat pentru a ajuta la identificarea sursei de sângerare ocultă gastro-intestinală. Două standarde/ghiduri au eliminat GIBS din algoritmul de diagnostic pentru sângerări gastro-intestinale neidentificabile. Cu toate acestea, majoritatea studiilor au arătat că GIBS poate ajuta la localizarea sursei de sângerare activă ocultă la acești pacienți.

Printre alte indicații clinice comune pentru GIBS se numără stratificarea riscului la pacienții cu sângerări gastrointestinale, indicația angiografiei diagnostice în timp util, a intervențiilor chirurgicale sau a altor proceduri intervenționale.

#### **6.5.6. Doza recomandată**

Pentru adulți, doza recomandată este de 550-1110 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu fișele de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 20 MBq.

#### **6.5.7 Dozimetrie**

Doza efectivă per activitate administrată este [3]:

Eritrocite marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$ : 7  $\mu\text{Sv}$  / MBq

- Doza efectivă pentru activitatea recomandată (la un pacient cu funcție hepatică normală) este de 2,8 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **6.5.8 Criterii de interpretare / capcane majore**

Dacă scintigrafia este pozitivă, acest lucru se observă de obicei în decurs de 4 ore de la injectarea eritrocitelor marcate. Examenul este pozitiv dacă se vizualizează o acumulare a radiotrasorului la nivel abdominal, ce crește în intensitate în timp și este transportată intraluminal în direcție anterogradă sau retrogradă.

Investigația trebuie evaluată în dinamică, deoarece sursa sângerării poate fi ratată pe imaginile individuale din cauza unui peristaltism rapid atât în intestinul gros, cât și în intestinul subțire.

Sângerările gastro-intestinale intermitente recurente pentru care nu s-a găsit nicio sursa folosind alte modalități de diagnostic se datorează de obicei angiodisplaziei sau unei posibile tumori intestinale. Sângerarea ar putea proveni și din intestinul subțire, deși aceasta apare mai rar.

Informațiile despre anatomia individuală a intestinului, obținute din examinările radiologice anterioare sunt foarte utile pentru raportare, deoarece există variabilitate anatomică semnificativa de-a lungul intestinului.

Trebuie luată în considerare și excreția trasorului în rinichi și uretere. Poate fi util să cereți pacientului să urineze înainte, deoarece activitatea din urină poate masca sângerarea rectală.

### **6.5.9 Pregătirea pacientului**

Deoarece detectarea scintigrafică a sângerării este o examinare realizată la un pacient cu o afecțiune acută, pregătirea nu este în general posibilă.

Ca și în cazul angiografiei, această examinare este împiedicată de prezența substanțelor de contrast de la examinarea radiologică a colonului, deci acest lucru ar trebui să fie evitat la acești pacienți.

Heparinizarea poate fi utilizată pentru a provoca sângerări în anumite circumstanțe (istoric medical pe termen lung, mai multe scintigrafii și angiografii anterioare negative). Este necesară spitalizarea.

Este important ca pacienții cu sângerări active să fie observați pe tot parcursul investigației (1-8 ore).

### **6.5.10 Metode**

Recomandările detaliate sunt disponibile în Standardul de procedură SNMMI/Ghidul de practică EANM pentru scintigrafia sângerării gastrointestinale 2.0 [103].

## 6.6. Scintigrafia Diverticului Meckel

### 6.6.1 Radiofarmaceutic

- Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO (pertechnetat de sodiu [<sup>99m</sup>Tc]).

### 6.6.2 Mecanismul de captare/ biologia trasorului

Mucoasa gastrică normală și ectopică poate fi demonstrată prin absorbția activă și secreția de Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO . Mucoasa gastrică ectopică se găsește în 60-85% dintre diverticuli Meckel.

### 6.6.3 Indicații

- Pierderea de sânge anală ocultă sau acută.
- Simptome abdominale inexplicabile.

### 6.6.4 Contraindicații

- Sarcina este o contraindicație relativă.
- Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 ore după efectuarea examinării [3].

### 6.6.5 Performanța clinică

Diverticulul Meckel este o formațiune saculară congenitală la nivelul intestinului subțire, cauzată de închiderea incompletă a ductului omfalo-mezenteric. Această anomalie apare în partea distală a intestinului subțire, la 40-150 cm proximal de valva ileocecală. Diverticulul Meckel afectează 1-3% din populație și este asimptomatic în 70-80% din cazuri. Simptomele legate de sângerări sau ulcerații ale diverticului apar de obicei înaintea vârstei de doi ani. Simptomele la copii cuprind de obicei pierderea gastro-intestinală de sânge, nedureroasă, în timp ce adulții se pot prezenta cu diverticulită, invaginație, volvulus sau perforație. Sângerarea din diverticulul Meckel este neobișnuită după vârsta de 40 de ani. Scintigrafia poate demonstra, de asemenea, mucoasa gastrică ectopică în locuri mai puțin frecvente la copii, cum ar fi într-o duplicație intestinală, în intestinul subțire normal sau în esofag.

Examinările intestinului subțire care utilizează sulfat de bariu nu exclud prezența diverticului Meckel. Scintigrafia este, prin urmare, examinarea de alegere în evaluarea diverticului Meckel. În funcție de constatările scintigrafice, pot fi efectuate examinări suplimentare (ecografie, CT abdominal, examinarea cu bariu a intestinului și angiografia de contrast) pentru a demonstra nu numai prezența diverticului Meckel, ci și a altor patologii. Sensibilitatea acestei examinări este ridicată la copiii mici (aproximativ 85%), dar doar de 60% la adulți. Un studiu negativ nu exclude neapărat diverticulul Meckel, ci indică doar că nu este prezentă mucoasă gastrică ectopică funcțională.

### 6.6.6 Doze recomandate

Pentru adulți, activitatea administrată recomandată este de 200 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu fișa de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 20 MBq.

### 6.6.7 Dozimetrie

Doza efectivă per activitate administrată este [3]:

Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO : 13 μSv / MBq.

Nivelul dozei efective pentru activitatea recomandată este de 2,6 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 6.6.8 Criterii de interpretare / Capcane majore

Imaginile dinamice demonstrează fluxul inițial de sânge către ficat, splină și vasele mari abdominale și pelvine. Imaginile tardive demonstrează acumularea radioactivității în mucoasa gastrică, vezica urinară, rinichi și transportul radiofarmaceuticului către intestinul subțire proximal.

Mucoasa gastrică ectopică funcțională de la nivelul diverticulului Meckel este vizualizată ca focare hipercaptante bine definite care apar, de obicei, în același timp și cu aceeași intensitate ca și mucoasa gastrică normală. Aceste anomalii sunt adesea observate în cadranul drept inferior al abdomenului adiacent ombilicului, dar localizarea se poate schimba spontan pe măsură ce pacientul își schimbă poziția. Alte localizări comune ale mucoasei ectopice sau ale mucoasei gastrice sunt esofagul, o duplicație a intestinului subțire sau în intestinul subțire normal.

Rezultatele fals pozitive pot fi cauzate de acumularea de sânge în mucoasa uterină, adesea denumită aprindere uterină (“uterine blush”). În prima jumătate a examinării, există o captare focală a radiotrasorului deasupra vezicii urinare, care se estompează sau dispăre în timpul testului. Acest lucru este cauzat de hiperemia de la nivelul mucoasei, în a doua jumătate a ciclului menstrual.

Rezultatele fals pozitive includ prezența liberă a Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO în lumenul intestinal excretat din stomac, activitate în pelvisul renal, ureter sau într-un diverticul vezical. Transportul substanței radioactive către intestinul subțire va fi inhibat în cazul în care a fost administrat glucagon.

Multe alte anomalii abdominale pot provoca rezultate fals pozitive. Acestea includ inflamația intestinului, hemangiomul, abcesele, defecte ale vaselor și tumorile intestinului subțire (de exemplu, leiomiiosarcom și carcinoid). În unele cazuri, ar putea fi necesară o achiziție suplimentară SPECT/CT pentru a le diferenția.

Rezultatele fals negative pot fi cauzate de diverticulul Meckel mic (<1 cm<sup>2</sup>), diverticulul Meckel fără mucoasă gastrică, cel cu o secreție radiofarmaceutică mai rapidă decât



mucoasa gastrică normală, utilizarea percloratului înainte de test sau când utilizarea pentagastrinei are ca rezultat o eliminare crescută ("wash out"). Un SPECT/CT ar putea crește sensibilitatea pentru detectarea leziunilor mai mici. În plus, examinările anterioare cu bariu ar putea împiedica detectarea diverticului Meckel, ca și acumularea excesivă a radiotrasorului în vezica urinară.

### 6.6.9 Pregătirea pacientului

Pacientului nu i se va administra vreo substanță pe cale orală. Gastroscopia, colonoscopia și examinările cu raze X ale intestinului subțire sau gros folosind substanțe de contrast nu trebuie efectuate în decurs de trei zile înainte de scintigrafie. Dacă

s-a efectuat o examinare folosind agent de contrast cu sulfat de bariu, atunci trebuie efectuată o radiografie abdominală simplă înainte de efectuarea scintigrafiei, pentru a determina prezența bariului rămas.

Medicația care afectează motilitatea intestinală trebuie întreruptă cu trei zile înainte de efectuarea investigației.

Sensibilitatea acestui test poate fi crescută prin administrarea de cimetidină sau ranitidină. Acești antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub> inhibă secreția de Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO în lumenul gastric și astfel suprimă transportul anormal distal către intestinul subțire. Ranitidina este preferabilă cimetidinei atât din punct de vedere farmacologic, cât și din punct de vedere practic.

- Ranitidina (Zantac®) poate fi administrată intravenos imediat înainte de examinare sau pe cale orală cu o zi înainte de examinare. Administrare intravenoasă: 50 mg/2 ml diluat la 20 ml utilizând soluție salină sau 1 mg/kg pentru pacienții cu greutatea <50 kg. Dozare orală: pentru adulți, 150 mg, de 2 ori pe zi; pentru copii, 2-4 mg/kg/zi administrat în 2 doze.
- Cimetidină (Tagamet®): 200 mg, de 3 ori pe zi pentru adulți și 20 mg/kg pentru copii în trei doze administrate oral între mese timp de două zile înainte de examinare.

În trecut, o combinație de pentagastrină și glucagon a fost utilizată pentru a crește acuratețea testului. Pentagastrina stimulează absorbția Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO în mucoasă gastrică, iar glucagonul încetinește peristaltismul gastro-intestinal și previne astfel un rezultat fals pozitiv la nivelul diverticului Meckel. Pentagastrina, cu toate acestea, poate da rezultate fals negative datorită eliminării crescute ("wash-out"). În plus, poate induce formarea ulcerului peptic.

Influența inhibitorului pompei de protoni omeprazol asupra rezultatelor testului nu a fost investigată.

Funcția tiroidiană nu trebuie blocată folosind perclorat, deoarece acest lucru ar putea duce la rezultate fals negative.

### 6.6.10 Metode

Ghidurile comune EANM-SNMMI sunt disponibile la <http://tech.snmjournals.org/content/42/3/163.short>

## 6.7. Funcția hepatocitară

### 6.7.1 Radiofarmaceutice

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-HIDA (acid iminodiacetic hepatobiliar) cunoscuți și sub denumirea de:

- Mebrofenină (acid hepatobromo-2,4,6-trimetilacetanilido-iminodiacetic)
- Disofenină (acid 2,6-diizopropilacetanilido-iminodiacetic)

Derivatul de mebrofenină este cel mai utilizat, datorită extracției hepatice mai mari și a performanțelor mai bune la pacienții cu disfuncție hepatică.

### 6.7.2 Mecanismul de captare / biologia trasorului

Compușii [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HIDA sunt extrași din circulație de către hepatocite folosind un mecanism similar altor amine organice. Spre deosebire de bilirubină, acești compuși sunt secretați în canaliculele biliare fără a fi conjugați. Aceste caracteristici ale compușilor [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HIDA pot fi utilizate pentru a demonstra distribuția țesutului hepatic funcțional, pentru a ilustra formarea și secreția bilei și a urmări pasajul acesteia prin arborele biliar, vezicula biliară și intestinul subțire.

### 6.7.3 Indicații

Scintigrafia HIDA poate oferi informații funcționale despre sistemul hepatobiliar în mai multe situații clinice importante:

- Evaluarea durerii biliare tipice ce prezintă imagistică morfologică normală (diskinezie biliară) - evaluarea fracției de ejecție a veziculei biliare (GBEF);
- Investigarea suspiciunii de disfuncție a sfincterului Oddi (SOD) la pacienții cu durere post-colecistectomie;
- Investigarea anomaliilor congenitale ale sistemului biliar, inclusiv atrezia biliară și chisturile coledociene;
- Imagistica postoperatorie a pacienților, de ex. scurgerile biliare, hepatico-enterostomia și fistula biliară;
- Investigarea suspiciunii de colecistită (cu ecografie normală);
- Evaluarea transplantului de ficat, de ex. demonstrând funcția transplantului hepatic auxiliar.
- 6.7.4 Contraindicații
- Singura contraindicație absolută este sarcina.
- Reacții de hipersensibilitate la compuși [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HIDA au fost raportate în cazuri rare, iar această posibilitate ar trebui luată în considerare la pacienții care primesc doze multiple de izotop.
- Nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o pauză de patru ore, în timpul căreia se aruncă o masă, este de preferat, pentru a se asigura un profil de siguranță.

### 6.7.5 Performanțe clinice

În ultimii ani, a existat o reconversie clinică cu privire la utilizarea scintigrafiei HIDA, cu disponibilitatea pe scară largă a ecografiei și a imagisticii secționale. În consecință, în prezent se mai utilizează rar compuși [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HIDA pentru a diagnostica, de exemplu, colecistita acută, deși precizia pentru scintigrafia HIDA s-a dovedit a fi de aproximativ 90-95% [104].

În evaluarea sindroamelor biliare funcționale (de exemplu, diskinezia biliară și SOD), criteriile Roma IV (2016) susțin utilizarea scintigrafiei HIDA la acei indivizi la care există o suspiciune clinică moderată de diskinezie biliară, care persistă după investigații convenționale negative pentru excluderea problemelor structurale, cum ar fi calculii biliari [105].

Nu există studii randomizate de înaltă calitate care să demonstreze eficacitatea scintigrafiei HIDA pentru a determina cărora dintre acești pacienți ar trebui să li se efectueze colecistectomie. Cu toate acestea, studiile observaționale arată că până la 95% dintre pacienții selectați pe baza unei fracții de ejecție anormale pe scintigrafia HIDA prezintă o îmbunătățire a simptomatologiei după colecistectomie, iar acest lucru este susținut de ghiduri.

### 6.7.6 Doze recomandate

Pentru adulți, activitatea administrată recomandată variază între 111-185 MBq, considerând activități mai mari la pacienții cu hiperbilirubinemie.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu fișa de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 20 MBq.

### 6.7.7 Dozimetrie

Doza efectivă per activitate administrată este [3] : [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HIDA: 16  $\mu\text{Sv}$  / MBq  
Intervalul dozelor efective pentru activitatea utilizată este de 1,8-3,0 mSv.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 6.7.8 Criterii de interpretare / capcane majore

La subiecții normali, compușii [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HIDA sunt preluați imediat de parenchimul hepatic, cu o eliminare rapidă de la nivelul vaselor mediastinale. Radiofarmaceuticul este apoi secretat în arborele biliar, canalele hepatice majore și canalul hepatic comun vizualizându-se primele. Vezicula biliară începe să se umple după primele 10 minute și este de obicei umplută complet după 30-40 minute, deși se acceptă un interval de până la 60 minute. Aproximativ o treime din bilă ajunge în vezicula biliară, iar restul de două treimi ocolește vezicula biliară și se varsă în duoden. Vizualizarea normală a activității și nivelul duodenului și intestinului subțire proximal ar trebui să aibă loc la o oră. Nevizualizarea veziculei biliare, în afara contextului colecistitei acute, poate apărea din cauza postului inadecvat sau prelungit (<2 ore sau > 24 ore), hiperalimentării (de exemplu, nutriție parenterală totală), disfuncție hepatocelulară severă, boală intercurrentă severă și post-colecistectomie.



Cuantificarea GBEF este obligatorie în evaluarea suspiciunii de diskinezie biliară. GBEF > 40% este de obicei considerată normală, deși se observă uşoare variații ale limitei normale în funcție de metoda utilizată pentru provocarea golirii veziculei biliare. Un rezultat „fals pozitiv”, adică un GBEF scăzut în absența diskineziei biliare, poate fi observat în condiții precum obezitate, diabet și la administrarea anumitor terapii medicamentoase (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu și contraceptive orale), toate acestea putând fi asociate cu golirea inefficientă a veziculei biliare în absența simptomelor biliare.

Mai multe variabile scintigrafice sunt folosite pentru a detecta SOD, inclusiv clearance-ul biliar întârziat din ductele biliare în intestinul subțire (timpul de tranzit de la hilul hepatic la duoden >10 min), apariția întârziată a radiotrasorului în intestin, de la momentul injectării (>30-60 min) și eșecul accelerării drenajului după administrarea sincalidului.

### **6.7.9 Pregătirea pacientului**

Pacienții cu vezicula biliară intactă trebuie să postească cu 2-6 ore înainte de examinare pentru a se asigura că vezicula biliară nu este contractată și pentru a favoriza umplerea sa. Administrarea de morfină (cu 0,04 mg / kg sulfat de morfină administrat intravenos timp de 2-5 minute) este o modificare acceptată în cazul nevizualizării veziculei biliare și poate fi utilă și în evaluarea suspiciunii de SOD. Pentru a stimula golirea veziculei biliare și a permite estimarea GBEF, sincalidul (Kinevac, Bracco Diagnostics), un analog sintetic octapeptidic

C-terminal al colecistochininei (CCK), este administrat intravenos (timp de cel puțin 5 min, dar ideal ca perfuzie de 45-60 min) la o doză de 0,02 mg / kg. Alternativ, se poate administra un prânz gras standardizat fără lactoză. Unele studii arată că emulsiile de trigliceride cu

lanț lung administrate oral (de exemplu Calogen 200 ml, Nutricia) pot fi utilizate pentru a stimula golirea veziculei biliare într-un mod reproductibil și fiziologic. Nutriția parenterală prelungită poate duce la rezultate fals negative în cadrul atreziei biliare.

### **6.7.10 Metode**

Protocoalele standardizate pentru scintigrafia HIDA ar trebui să fie disponibile în cadrul fiecărui departament de medicină nucleară pe baza ghidurilor.

Un protocol obișnuit ar include achiziția de date folosind un colimator de energie joasă și înaltă rezoluție, pe o matrice de 128x128, cu achiziția inițială a imaginii efectuată în dinamică ori de câte ori este posibil, din momentul injectării până la 60 de minute. Imaginile întârziate la 2 și 4 ore sunt obținute în cazurile de suspiciune de colecistită și de nevizualizare a veziculei biliare. Incidențele anterioare sau oblice anterioare drepte sunt achiziționate pentru a include ficatul și duodenul, cu posibilitatea realizării unor achiziții în incidențe suplimentare, dacă este necesar. În imagistica postoperatorie, este importantă individualizarea studiului ținând cont de tipul de intervenție chirurgicală efectuată de către fiecare pacient. Achizițiile întârziate (până la 24 de ore) cu realizarea de incidențe suplimentare (de exemplu, laterale sau în decubit) sunt obținute în mod obișnuit pentru a demonstra drenajul biliar întârziat și pentru a exclude scurgerile de bilă sau fistulele. Cateterile și pungile de drenaj ar trebui incluse în câmpul vizual, deoarece acumularea trasorului la nivelul acestora poate fi singurul semn al unei scurgeri biliare. Imagistica hibridă, utilizând o camera pentru tomografie computerizată de monoemisie/tomografie computerizată (SPECT/CT) poate îmbunătăți, de asemenea, acuratețea diagnosticului și specificitatea tehnicii.



## 6.8. Tranzitul colonic

### 6.8.1 Radiofarmaceutice:

- $[^{111}\text{In}]\text{In-DTPA}$  în soluție (suc de portocale / mere);
- $[^{111}\text{In}]\text{InCl}_2$  absorbit pe rășină amberlit IR-120H, în capsulă;
- Alternativ, poate fi utilizat  $[^{67}\text{Ga}] \text{Ga-citrat}$  (în soluție).

### 6.8.2 Mecanismul de captare / biologia traserului

Aceștia sunt compuși neresorbabili folosiți pentru a evidenția tranzitul gastro-intestinal pe o perioadă de ordinul zilelor. Nu există o absorbție semnificativă a traserului și toată radioactivitatea este excretată în fecale.

### 6.8.3 Indicații

Tranzitul colonic este măsurat ca parte a evaluării tulburărilor de motilitate gastro-intestinală, cum ar fi constipația cronică și sindromul intestinului iritabil.

### 6.8.4 Contraindicații

Sarcina este o contraindicație relativă.

### 6.8.5 Performanțe clinice

Există o literatură extinsă privind metodologia și studiile clinice ale tranzitului colonic în diferite condiții. Se utilizează în asocieri cu alte investigații manometrice și radiologice ale tractului gastro-intestinal. Evaluarea obiectivă a constipației și a întârzierii tranzitului colonic este deosebit de importantă dacă se ia în considerare intervenția chirurgicală pentru întârzierea severă a tranzitului colonic.

### 6.8.6 Activități de administrat

Activitățile sugerate de administrat sunt:

- $[^{111}\text{In}]\text{In-DTPA}$  în soluție (suc de portocale/mere): 3,7-37 MBq
- $[^{111}\text{In}]\text{InCl}_2$  absorbit pe rășină amberlit IR-120H într-o capsulă: 3,7 MBq;
- $[^{67}\text{Ga}]\text{Ga-citrat}$ : 3 MBq

Nu există recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

### 6.8.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru  $[^{67}\text{Ga}]\text{Ga-citrat}$  este de 100  $\mu\text{Sv}$  / MBq.

Doza efectivă pentru  $[^{111}\text{In}] \text{In-DTPA}$  este: 21  $\mu\text{Sv}$  / MBq.

Doza efectivă pentru markeri  $[^{111}\text{In}]$ -absorbabili este: 320  $\mu\text{Sv}$  / MBq.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de*

*examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

#### **6.8.8 Criterii de interpretare / capcane majore**

S-au folosit diverse metode pentru a evalua tranzitul colonic. Cea mai simplă metodă este evaluarea vizuală, dar aceasta este însoțită de obicei de calcularea procentului de radioactivitate rămasă în diferite segmente ale colonului la diferite intervale de timp și s-ar aștepta o excreție de 70% până la 48 de ore în cazul unui tranzit normal. O altă metodă utilizează calculul centrului geometric pentru cuantificarea progresiei bolusului radiomarcant.

#### **6.8.9 Pregătirea pacientului**

De preferat, pacienții ar trebui să renunțe la orice medicament care afectează motilitatea intestinului cu o săptămână înainte de test, până la sfârșitul perioadei de testare.

#### **6.8.10 Metode**

Ghidurile comune SNMMI-EANM sunt disponibile la [http://snmmi.files.cms-plus.com/docs/jnm129973\\_clean.pdf](http://snmmi.files.cms-plus.com/docs/jnm129973_clean.pdf).



## 7. Sistemul Nefro-urinar

### 7.1. Evaluarea funcției și tranzitului renal ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA)

#### 7.1.1 Radiofarmaceutic:

$^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (n.t. acid *dietilentriaminopentaacetic*), cunoscut și ca:

- $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA
- $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Pentetate

#### 7.1.2. Mecanism de captare/biodistribuție

DTPA este o moleculă mică ( $393 \text{ g mol}^{-1}$ ), foarte puțin reactivă chimic, care difuzează în spațiul extracelular. Din acest motiv este filtrată glomerular și nu este reabsorbită sau secretată. Se leagă foarte puțin de proteinele plasmatice (<10%). DTPA nu traversează bariera hematoencefalică. Din acest motiv este un indicator al filtrării glomerulare, reflectând status-ul funcției renale și al spațiului extracelular, cu excepția creierului. DTPA traversează membrana alveolo-capilară și nu este absorbit după ingestie.

#### 7.1.3 Indicații

- $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA este folosit pentru a cuantifica funcția renală folosind scintigrafia dinamică și/sau prin măsurarea clearance-ului, după injectarea i.v.

#### 7.1.4 Contraindicații

- La femeile gravide trebuie evaluată balanța risc-beneficiu.
- Nu se recomandă întreruperea hrănirii la sân, deși o întrerupere de 4 ore și aruncarea unei mese de lapte poate fi considerată o măsură de siguranță suplimentară [3].

#### 7.1.5 Caracteristici clinice

$^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA este un radiofarmaceutic util pentru evaluarea funcției renale relative. În cazul insuficienței renale, din cauza extracției scăzute (20%) este recomandată înlocuirea fie cu DMSA, fie cu alți radiotrasori cu extracție tubulară crescută ( $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3,  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-bisicate,  $^{123}\text{I}$ ]OIH) în scopul de a atinge o densitate suficient de mare a fotonilor.  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA oferă rezultate comparabile cu  $^{51}\text{Cr}$ ]Cr-EDTA pentru măsurarea clearance-ului absolut.

#### 7.1.6 Doză administrată

Activitatea administrată recomandată este:

- 37-185 MBq pentru  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA.

La copii activitatea administrată trebuie modificată conform schemei de calcul a EANM pentru doze pediatrice (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

Activitatea minimă recomandată este de 20 MBq.

### 7.1.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA este de 4,9 μSv/MBq la pacienții cu funcție renală normală; pentru pacienții cu funcție renală afectată doza efectivă este de 4,6 μSv/MBq [3]. Intervalul dozei efective pentru [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA este: 0,18-0,91 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie să subliniem că dacă dorim să evaluăm riscul actual al unei anumite populații, atunci este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) care sunt potriviți pentru sexul, distribuția pe vârste și caracterul patologiei acelei populații.”*

### 7.1.8 Criterii de interpretare/surse de eroare

După o evaluare de bază vizuală, funcția renală relativă trebuie măsurată trasând regiuni de interes (ROI) renale și de fond (de preferat în ele perirenale) pentru a obține o renogramă corectată. Metodele de cuantificare includ graficul Rutland-Patlak, ce necesită plasarea inimii în câmpul de achiziție și metoda integrală (aria de sub grafic) la 2-3 minute postinjecție.

Funcția globală poate fi evaluată doar prin măsurarea clearance-ului, necesitând recoltarea de plasmă (metodele de calcul bazate doar pe măsuratori efectuate cu gamma-camera sunt mai puțin sigure decât EGFR și ar trebui abandonate).

### 7.1.9 Pregătirea pacientului

Trebuie asigurată o hidratare adecvată a pacientului înainte de scanare.

Dacă se are în vedere și evaluare renografică trebuie asigurată o hidratare adecvată a pacientului, per os dacă este posibil, cu circa 7 mL/kg corp. Dacă este necesară hidratarea intravenoasă în perfuzie, atunci trebuie folosită o soluție săracă în sodiu pentru a asigura o diureză rapidă, precum soluțiile de glucoză 5%. La nou născuți utilizarea soluțiilor de glucoză pură este periculoasă, fiind recomandate soluțiile mixte sodiu-glucoză.

### 7.1.10 Metode

Recomandările detaliate privind procedurile pediatrice sunt disponibile în ghidul elaborat de SNMMI și EANM: The SNMMI and EANM Procedural Guidelines for Diuresis Renography in Infants and Children EANM Paediatrics Guidelines.[112] Mai multe informații pot fi găsite în literatura suplimentară [113–116].

## 7.2. Evaluarea funcției și tranzitului renal ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG 3)

### 7.2.1 Radiofarmaceutice:

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3 (betiatide, chelat la technetium) cunoscut și ca Benzoyl mercaptoacetyltriglycine.
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Mertiatide (Nephromag/Technescan MAG3).

### 7.2.2 Mecanism de captare/biodistribuție

Betiatide (MAG3) este un compus ce se transformă în mertiatide în timpul marcării cu Technetiu-99m. Procesul de transformare necesită căldură. Este însă disponibil și compusul mertiatide (Nephromag/Technescan MAG3) și poate fi marcat direct, fără a mai necesita folosirea căldurii. În oricare dintre aceste cazuri, același radiofarmaceutic ([ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-mertiatide) este injectat.

MAG3 este o moleculă mică ( $263 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) ce se leagă puternic, deși reversibil, de proteinele plasmatică (80-90%). Această legare reversibilă explică de ce doar 5% este filtrat glomerular, cea mai mare proporție (50%) fiind secretată în porțiunea proximală a tubulilor renali prin transportorii organici de anioni. Acest lucru conduce la o extracție la prima trecere de circa 55%, care este mult mai mare decât ce a [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA.

Are de asemenea o mică excreție hepatobiliară (10%).

### 7.2.3 Indicații

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3 este folosit pentru imagistica funcției renale.
- Rata sa ridicată de extracție îl face potrivit pentru imagistica tractului urinar și evaluarea funcțională a drenajului.
- Arată funcția tubulară diferențială.
- Deși unenori măsurat, clearance-ul [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3 nu e recomandat ca index de încredere al funcției glomerulare absolute, ci doar ca indicator al funcției tubulare.

### 7.2.4 Contraindicații

- La femeile gravide trebuie evaluat cu multa atenție raportul risc-beneficiu.
- Nu se recomandă întreruperea hrănirii la sân, deși o întrerupere de 4 ore și aruncarea unei mese de lapte poate fi considerată o măsură de siguranță suplimentară [3].

### 7.2.5 Caracteristici clinice

[ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3, precum ceilalți agenți tubulari ([ $^{123}\text{I}$ ]OIH and [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-bisicate), are o rată ridicată de extracție și din acest motiv o calitate ridicată a imaginilor obținute. În majoritatea cazurilor, funcția tubulară și cea glomerulară merg în paralel, astfel funcția renală diferențială poate fi evaluată folosind atât [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3 cât și [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA.

Excepțiile sunt reprezentate de:

- obstrucția acută
- hipertensiunea renovasculară

În aceste cazuri, secreția de [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3 poate fi păstrată chiar și când filtrarea glomerulară este sever afectată.

Când funcția renală este scăzută, extracția crescută a [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG<sub>3</sub> face mult mai eficientă evaluarea funcției renale diferențiale, comparativ cu [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA.

### 7.2.6 Doză administrată

Doza sugerată este:

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG<sub>3</sub>: 75 MBq

La copii activitatea administrată trebuie modificată în concordanță cu agenda EANM pentru doze pediatrice (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

Activitatea minimă recomandată este de 15 MBq.

### 7.2.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG<sub>3</sub> este 7,0  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  în cazul pacienților cu funcție renală normală, pentru pacienții cu funcție renală anormală: 6,1  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3]. În ambele cazuri organul cu cea mai mare doză absorbită este vezica urinară: 110  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ .

Doza efectivă pentru [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG<sub>3</sub> este: 0,53 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie să subliniem că dacă dorim să evaluăm riscul actual al unei anumite populații, atunci este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) care sunt potriviți pentru sexul, distribuția pe vârste și caracterul patologiei acelei populații”*

### 7.2.8 Criterii de interpretare/surse de eroare

După o evaluare vizuală de bază, funcția renală relativă trebuie măsurată trasând regiuni de interes (ROI) renale și de fond (de preferat inele perirenale) pentru a obține o renogramă corectată. Cea mai bună metoda de cuantificare este graficul Rutland-Patlak, ce necesită plasarea inimii în câmpul de achiziție. Alternativ se poate utiliza metoda ariei (calculul se face la 1 și 2 minute postinjecție, înainte de a atinge vârful de activitate).

Pentru pacienții cu funcție renală scăzută, activitatea hepatică ar trebui luată în considerare atunci când este evaluată funcția renichiului drept.

### 7.2.9 Pregătirea pacientului

Este necesară o hidratare adecvată a pacientului înainte de scanare.

Dacă se are în vedere și evaluare renografică trebuie asigurată o hidratare adecvată a pacientului, per os dacă este posibil, cu circa 7 mL/kg corp. Dacă este necesară hidratarea intravenoasă în perfuzie, atunci trebuie folosită o soluție săracă în sodiu pentru a asigura o diureză rapidă, precum soluțiile de glucoză 5%. La nou născuți utilizarea soluțiilor de glucoză pură este periculoasă, fiind recomandate soluțiile mixte sodiu-glucoză [112].

Probenecidul folosește același transportor ionic, deci poate apărea un fenomen de competiție. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

#### **7.2.10. Metode**

Mai multe informații pot fi găsite în literatura publicată [118,119].

### 7.3. Evaluarea funcției și tranzitului renal ( $^{99m}\text{Tc}$ -bisicate)

#### 7.3.1 Radiofarmaceutic:

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ethylene dicysteină, cunoscut și ca:
  - o [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-bisicate
  - o [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-EdiCIS
  - o [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-EC
  - o Ethylenecysteine dimer

Această moleculă a fost inițial propusă ca izomer L,L-EC, dar radiofarmaceutricul este un amestec racemic (N,N-EC) a doi enantiomeri. Este un metabolit al radiofarmaceuticului cerebral [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-ECD (ethylenedicysteine diester – n.t. diester etilendicysteină).

#### 7.3.2 Mecanism de captare/biodistribuire

Etilen dicisteina este o moleculă mică ( $369 \text{ g mol}^{-1}$ ) ce se leagă de proteinele plasmatică (20-45%). Este parțial filtrată glomerular (17%), dar cea mai mare parte (50%) este secretată în porțiunea proximală a tubulilor renali cu ajutorul transportorilor organici anionici. Din acest motiv are o rată de extracție de aproximativ 65%, mult mai mare decât cea a [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA și puțin mai mare față de cea a [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3. Nu are metabolism hepatic.

#### 7.3.3 Indicații

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-bisicate este utilizat pentru vizualizarea funcției renale.
- Rata sa mare de extracție îl face potrivit pentru imagistica tractului urinar și în evaluarea funcțională a drenajului.
- Este un indicator al funcției tubulare diferențiale.

#### 7.3.4 Contraindicații

- La femeile gravide trebuie evaluată balanța risc-beneficiu.
- Nu se recomandă întreruperea hrănirii la sân, deși o întrerupere de 4 ore și aruncarea unei mese de lapte poate fi considerată o măsură de siguranță suplimentară [3].

#### 7.3.5 Caracteristici clinice

[ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-bisicate, ca și ceilalți agenți tubulari ([ $^{123}\text{I}$ ]OIH and [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3), are o rată de extracție ridicată, motiv pentru care se va obține o bună calitate a imaginilor. În majoritatea cazurilor, funcția tubulară și cea glomerulară merg în paralel din acest motiv funcția renală diferențială poate fi evaluată folosind [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-bisicate cât și [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA. Excepțiile sunt reprezentate de:

- obstrucția acută
- hipertensiunea renovasculară

În aceste situații secreția de [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-bisicate poate fi păstrată, chiar și atunci când filtrarea glomerulară este sever diminuată.

Când funcția renală este scăzută, extracția crescută a [<sup>99m</sup>Tc]Tc-bisicate face mult mai eficientă evaluarea funcției renale diferențiale, comparativ cu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA.

### 7.3.6 Doză administrată

Doza sugerată este:

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-bisicate: 90-120MBq<sup>1</sup>. Nu există recomandări pentru pacienții pediatrici.

### 7.3.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>99m</sup>Tc]Tc-bisicate este 6,3 μSv/MBq la pacienții cu funcție renală normală și 4,6 μSv/MBq la cei cu funcție renală anormală. Organul cu cea mai mare doză absorbită este vezica urinară: 95 μGy/MBq [3].

Doza efectivă pentru [<sup>99m</sup>Tc]Tc-bisicate este aproximativ 0,47 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie să subliniem că dacă dorim să evaluăm riscul actual al unei anumite populații, atunci este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) care sunt potriviți pentru sexul, distribuția pe vârste și caracterul patologiei acelei populații”*

### 7.2.8 Criterii de interpretare/surse de eroare

După o evaluare vizuală de bază, funcția renală relativă trebuie măsurată trasând regiuni de interes (ROI) renale și de fond (de preferat inele perirenale) pentru a obține o renogramă corectată. Cea mai buna metoda de cuantificare este graficul Rutland-Patlak, ce necesită plasarea inimii în câmpul de achiziție. Alternativ se poate utiliza metoda ariei (calculul se face la 1 și 2 minute postinjecție, înainte de a atinge vârful de activitate). Pentru pacienții cu funcție renală scăzută, activitatea hepatică ar trebui luată în considerare atunci când este evaluată funcția rinichiului drept.

### 7.3.9 Pregătirea pacientului

Este necesară o hidratare adecvată a pacientului înainte de scanare.

Dacă se are în vedere și evaluare renografică trebuie asigurată o hidratare adecvată a pacientului, per os dacă este posibil, cu circa 7 mL/kg corp. Dacă este necesară hidratarea intravenoasă în perfuzie, atunci trebuie folosită o soluție săracă în sodiu pentru a asigura o diureză rapidă, precum soluțiile de glucoză 5%. La nou născuți utilizarea soluțiilor de glucoză pură este periculoasă, fiind recomandate soluțiile mixte sodiu-glucoză.

Probenecidul folosește același transportor ionic, deci poate apărea un fenomen de competiție. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

<sup>1</sup> NT. doza a fost adăugată corectând greșala de tipar din versiunea inițială a Ghidului. Este menționată doza recomandată de producătorul [<sup>99m</sup>Tc]Tc-EC (Institute of Isotope Co Ltd, Ungaria)

### **7.3.10 Metode**

Nu există ghiduri de procedură EANM, dar informațiile privind metodologia pot fi găsite în literatura suplimentară [114,115].



## 7.4. Evaluarea funcției renale și a excreției ( $^{123}\text{I}$ -iodo-orto-hipurat)

### 7.4.1 Radiofarmaceutice

- [ $^{123}\text{I}$ ]Hipuran, cunoscut și ca:
- [ $^{123}\text{I}$ ]orto-iodohipurat
- [ $^{123}\text{I}$ ]OIH

Este un substituent de referință, neutru, al acidului *para*-aminohipuric (PAH).

Poate fi marcat și cu I-131 sau cu I-125.

### 7.4.2 Mecanism de captare/biodistribuție

Ortoiodohipuratul este o moleculă mică ( $327 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) ce se leagă reversibil de proteinele plasmatică (60-70%). O parte este filtrată glomerular (15%), dar cea mai mare parte (65%) este secretată la nivelul tubului proximal renal de un transportor organic anionic. Din acest motiv are o rată de excreție foarte înaltă, de circa 80% la primul pasaj, rată ce este mult mai mare decât cea a [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA și semnificativ mai bună decât a altor agenți.

Este excretat minim la nivel hepatobiliar (<0.4%).

### 7.4.3 Indicații

- [ $^{123}\text{I}$ ]OIH este folosit pentru studiul imagistic al funcției renale.
- Rata de excreție mare permite vizualizarea tractului urinar, evaluarea funcțională a drenajului.
- Arată funcția tubulară diferențială.
- Clearance-ul [ $^{123}\text{I}$ ]OIH este echivalent clearance-ului PAH pentru evaluarea fluxului plasmatic renal (RPF – n.t. renal plasma flow).
- Este din acest motiv uneori denumit Flux Plasmatic Renal Efectiv (ERPF – nt. Effective Renal Plasma Flow).

### 7.4.4 Contraindicații

- La femeile însărcinate trebuie evaluat foarte atent raportul risc-beneficiu.
- În cazul femeilor care alăptează este necesară întreruperea alăptării pentru o perioadă de 12 ore. Din acest motiv la femeile care alăptează este de preferat folosirea radiofarmaceuticului [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA [3].

### 7.4.5 Caracteristici clinice

[ $^{123}\text{I}$ ]OIH, chiar mai mult decât alți agenți tubulari ca ([ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-MAG3 și [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc- bisicat), are o rată mare de extracție, motiv pentru care generează o imagine de foarte bună calitate. În cele mai multe cazuri, funcția tubulară și cea glomerulară sunt paralele, așa că evaluarea funcției renale diferențiale se poate face atât cu OIH cât și cu [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA. Excepțiile sunt reprezentate de următoarele situații clinice:

- Obstrucție acută;
- Hipertensiune renovasculară.

În ambele cazuri, secreția de [ $^{123}\text{I}$ ]OIH poate fi păstrată chiar și atunci când filtrarea glomerulară este sever afectată.

Când funcția renală este scăzută, extracția crescută a [<sup>123</sup>I]OIH permite o evaluare mai bună decât [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA a diferitelor funcții renale.

#### 7.4.6 Doză administrată

Activitatea administrată recomandată este:

- [<sup>123</sup>I]OIH: 75 MBq

La copii activitatea administrată trebuie modificată conform schemei de calcul a EANM pentru doze pediatrice (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

Activitatea minimă recomandată este de 10 MBq.

#### 7.4.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>123</sup>I]OIH este 12 μSv/MBq [109]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este vezica urinară: 190 μGy/MBq. Permițând pacientului să își golească vezica urinară la o oră după administrare, doza efectivă va scădea la 4,6 μSv/MBq. Doza efectivă pentru [<sup>123</sup>I]OIH este: 0,90 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie să subliniem că dacă dorim să evaluăm riscul actual al unei anumite populații, atunci este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) care sunt potriviți pentru sexul, distribuția pe vârste și caracterul patologiei acelei populații.”*

#### 7.4.8 Criterii de interpretare/surse de eroare

După o evaluare vizuală de bază, funcția renală relativă trebuie măsurată trasând regiuni de interes (ROI) renale și de fond (de preferat inele perirenale) pentru a obține o renogramă corectată. Cea mai bună metoda de cuantificare este graficul Rutland-Patlak, ce necesită plasarea inimii în câmpul de achiziție. Alternativ se poate utiliza metoda ariei (calculul se face la 1 și 2 minute postinjecție, înainte de a atinge vârful de activitate). Pentru pacienții cu funcție renală scăzută, activitatea hepatică ar trebui luată în considerare atunci când este evaluată funcția rinichiului drept.

#### 7.4.9 Pregătirea pacientului

Este necesară o hidratare adecvată a pacientului înainte de scanare.

Dacă se are în vedere și evaluare renografică trebuie asigurată o hidratare adecvată a pacientului, per os dacă este posibil, cu circa 7 mL/kg corp. Dacă este necesară hidratarea intravenoasă în perfuzie, atunci trebuie folosită o soluție săracă în sodiu pentru a asigura o diureză rapidă, precum soluțiile de glucoză 5%. La nou născuți utilizarea soluțiilor de glucoză pură este periculoasă, fiind recomandate soluțiile mixte sodiu-glucoză

Probenecidul folosește același transportor ionic, deci poate apărea un fenomen de competiție. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

#### **7.4.10 Metode**

Nu există Ghiduri procedurale elaborate de EANM, dar pot fi găsite informații privind metodologia în literatura publicată [114,115].

## 7.5. Evaluarea imagistică a corticalei renale

### 7.5.1 Radiofarmaceutic

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DMSA (acidul di-mercapto-succinic) cunoscut și ca Succimer.

### 7.5.2 Mecanism de captare/biodistribuție

[ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DMSA se leagă în principal în tubul proximal din cortexul renal pentru un interval de timp prelungit după injectare și permite achiziția de imagini renale statice și vizualizarea formațiunilor renale sau a defectelor aparute în parenchimul renal. Acest agent farmaceutic mai este denumit agent cortical renal. Retenția [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DMSA în parenchimul renal este de aproximativ 50% din doza injectată. Captarea se realizează atât la nivelul polului vascular cât și la nivelul polului urinar al celulelor tubulare proximale renale.

### 7.5.3 Indicații

Achiziția de imagini renale statice (planară sau tomografică), denumită și „scintigrafie statică renală” sau „scintigrafie corticală renală”, este indicată în:

- studiul morfologiei cortexului renal (anomalii de mărime și formă, identificarea leziunilor reversibile sau ireversibile cauzate de infecțiile renale sau, mai puțin frecvent, de infarctele renale);
- funcția individuală renală - așa numita funcție renală diferențială (n.t. SRF – Split Renal Function sau DFR – Differential Renal Function);
- localizarea rinichiului ectopic.

### 7.5.4 Contraindicații

Absolute:

- Hipersensibilitate la substanța activă (foarte rar), sau la oricare dintre excipienți (clorura de staniu dihidrat, inozitol, acid ascorbic) sau la oricare alt component al radiofarmaceuticului.
- Sarcina.

Relative:

- Nu se recomandă întreruperea hrănirii la sân, deși o întrerupere de 4 ore și aruncarea unei mese de lapte poate fi considerată o măsură de siguranță suplimentară (1,2).
- Pacienții cu acidoză metabolică tubulară din sindromul Fanconi, care au o retenție mai scăzută a [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DMSA la nivel cortical.

Unele substanțe chimice sau medicamente pot afecta funcția organelor testate și pot influența captarea [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DMSA.

- Clorura de amoniu poate reduce substanțial captarea renală cu creșterea captării hepatice a [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DMSA. Bicarbonatul de sodiu precum și manitolul pot reduce captarea renală a [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DMSA. Pentru a evita aceste influențe, tratamentul cu aceste substanțe trebuie întrerupt atunci când este posibil. Trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului înaintea scanării.

- Captopril: la pacienții cu stenoză unilaterală de arteră renală captarea [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DMSA este redusă la nivelul rinichiului afectat. De obicei această modificare este reversibilă la întreruperea administrării captoprilului. Acest efect trebuie semnalat în anamneză.

### 7.5.5 Caracteristici clinice

Imaginile obținute cu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DMSA au acuratețe clinică importantă în identificarea unor cantități mici de țesut renal funcțional și pentru a evidenția leziuni renale dobândite, atât pe cele reversibile, cât și pe cele ireversibile, cu o precizie mai crescută fata de CT sau IRM și net superioară ecografiei [117–119].

Principalele Ghiduri clinice (publicate de Academia Americană de Pediatrie și de Societatea Italiană de Nefrologie Pediatrică) recomandă utilizarea acestei metode pentru evaluarea leziunilor renale cauzate de infecțiile febrile recurente ale tractului urinar [120].

### 7.5.6 Doză administrată

Doza administrată recomandată este:

- 70 MBq pentru [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DMSA

În medicina nucleară pediatrică, doza trebuie modificată conform agendei EANM pentru doze pediatrice (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Doza minimă recomandată este de 18,5 MBq.

### 7.5.7 Dozimetrie

Doza efectivă a [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DMSA este 8.8 μSv/MBq [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este rinichiul: 180 μGy/MBq

Doza efectivă a [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DMSA este 0,62 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie subliniat că dacă riscul actual al unei anumite populații este evaluat, este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) adecvați pentru sexul, distribuția pe vârste și caracterul patologiei acelei populații.”*

### 7.5.8 Criterii de interpretare/surse de eroare

Imaginile normale cu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DMSA arată un contrast mare rinichi/fond, cu piramidele renale hipocaptante comparativ cu cortexul și regiunea hilara/pelvica necaptanta. Cei doi rinichi au în mod normal polul superior ușor mai apropiați decât polul inferior. Există multiple anomalii de formă ale rinichiului, unele cu forme ciudate (rinichi în potcoavă, rinichi în formă de S sau L, rinichi suprapuși sau rinichi plat).

Defectele reversibile din cauza infecției au în mod normal aspect de mozaic și respectă conturul renal. Defectele ireversibile sunt frecvent în formă de triunghi și modifică conturul renal.

Prezența radioactivității în sistemul excretor, determinată de un grad ridicat de dilatație, obstrucție, reflux, hidratare insuficientă sau timp insuficient între injectare și scanare, ar putea interfera atât cu analiza vizuală cât și cu cea semicantitativă.

La pacienții cu funcție renală mai scăzută este necesar un interval de timp mai îndelungat între injectare și scanare pentru a obține un raport bun rinichi/fond și ar putea fi afectat calculul SFR/DFR.

Când cei doi rinichi se suprapun strâns sau sunt fuzionați, calculul SFR/DFR poate fi considerat inutil.

### 7.5.9 Pregătirea pacientului

Nu e nevoie de o pregătire specială a pacientului. Postul trebuie evitat și trebuie asigurată o hidratare corespunzătoare a pacientului înainte de scanare.

### 7.5.10 Metodă

Este obligatorie achiziția de imagini statice, în incidență posterioară, oblic posterior stânga și dreapta 30°-35°, 250 kcts fiecare, matrice 256x256 (poate fi acceptabil și 128x128 când zoom  $\geq 2$ ), camp larg de vizualizare (NT- field of view), care să cuprindă cei doi rinichi extins până la nivelul vezicii urinare.

Achizițiile din incidență anterioară, cu aceiași parametrii, sunt obligatorii în caz de rinichi ectopici, anomalii numerice și de formă, sau oricând există o suspiciune sau o distanță diferită între rinichi și peretele abdominal posterior (din cauza unei leziuni ocupatoare de spațiu sau din orice altă cauză).

Se poate face și achiziție SPECT; nu este recomandat însă sub nicio formă să se crească doza injectată și nici să se facă sedare doar pentru acest motiv. Se folosește un protocol tipic pentru SPECT, colimator LEHRP, matrice de 128x128, 15 sec/imagine, orbită eliptică de 360°, 120 imagini. Nu se face SPECT/CT (componenta CT crește nivelul de radiație și nu aduce niciun plus de informație).

Pentru a calcula funcția renală individuală (diferențială) SRF/DRF, se trasează două ROI-uri foarte strânse în jurul fiecărui rinichi și se calculează procentul din numărul de counts care aparține fiecărui rinichi în raport cu suma counts-urilor celor doi rinichi.

Substracția fondului nu este necesară la pacienții cu funcție renală normală.

La pacienții cu rinichi ectopic, acest calcul trebuie făcut folosind media geometrică a proiecției anterioare și posterioare:

$$\text{Media geometrică} \quad \sqrt{\text{cts Ant} * \text{Cts Post}}$$

## **7.6. Cistografia radionuclidică retrogradă (ascendentă sau directă) <sup>99m</sup>Tc-sulfur coloid**

### **7.6.1 Radiofarmaceutic:**

- <sup>99m</sup>Tc-sulfur coloid (n.t sulf coloidal)

### **7.6.2 Mecanism de captare/biodistribuție**

<sup>99m</sup>Tc-sulf-coloidal este introdus în vezica urinară amestecat cu soluție salină izotonică încălzită la temperatura corpului. Acesta este reținut în vezică și excretat în timpul micțiunii.

Refluxul vezico-ureteral este diagnosticat când se vizualizează activitate la nivelul ureterului în timpul fazei de umplere sau în timpul micțiunii.

<sup>99m</sup>Tc- sulf-coloidal nu este absorbit prin peretele vezicii urinare, nici măcar după cistoplastia de mărire a vezicii urinare (de ex. cu ileon).

### **7.6.3 Indicații**

- Cistografia radionuclidică directă este utilizată pentru diagnosticarea și urmărirea RVU (n.t. reflux vezico-ureteral).
- Cele mai importante indicații sunt detecția RVU la copii după ITU (n.t infecții de tract urinar) sau urmărirea copiilor cu RVU cunoscut, în timpul terapiei profilactice cu antibiotice/bacteriostatice.
- Mulți clinicieni recomandă cistouretrografia micțională sub control radiologic (VCUG – n.t. cistografie micționala) ca primă investigație în cazul băieților pentru a vizualiza uretra.
- (DRC (cistografie radionuclidica directa) poate fi de asemenea utilizată pentru evaluarea tratamentelor chirurgicale sau endoscopice, sau pentru detectarea RVU în cazul pacienților ce au suferit un transplant renal.

### **7.6.4 Contraindicații**

Nu există contraindicații, dar cateterizarea vezicii urinare ar trebui evitată în cazul unei ITU active.

### **7.6.5 Caracteristici clinice**

Cistografia radionuclidică directă are o sensibilitate mai mare pentru RVU decât VCUG, având de asemenea beneficiul unei expuneri la radiații mai reduse în cele mai multe cazuri [121, 122].

Lipsa detaliilor anatomice limitează folosirea acesteia ca primă investigație în special la băieți, însă este o investigație ideală pentru monitorizare și urmărire.

### **7.6.6 Doză administrată**

Doza sugerată este:

- <sup>99m</sup>Tc-colid de sulf: 20 MBq

În cazul pacienților pediatrici, activitatea administrată ar trebui modificată în

conformitate cu cardul de dozare EANM pentru pacienții pediatrici. (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

Doza minimă recomandată este de 20 MBq, nefiind influențată de vârstă.

### 7.6.7 Dozimetrie

Doza efectivă este foarte scăzută (0,048 mSv per 20 MBq) și doza estimată la nivelul vezicii urinare este între 0,09 și 0,14 mSv per 20 MBq la copiii între 1 și 10 ani, iar doza estimată la nivelul ovarelor se încadrează în intervalul 0,005-0,01 mGy [123]. Expunerea la radiații poate fi redusă prin golirea completă a vezicii urinare după scanare.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie să punem accentul că dacă riscul actual al unei anumite populații este evaluat, este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) ce sunt potriviți pentru sexul, distribuția de vârstă și caracterul patologiei acelei populații.”*

### 7.6.8 Criterii de interpretare/surse majore de eroare

RVU este diagnosticat când radiotrasorul este detectat în ureter și/sau la nivelul sistemului colector renal.

Numărul și durata episoadelor de reflux pot fi descrise, iar o stadializare primară este posibilă. Clasificarea standard în 5 grade este posibilă numai în cazul VCUG.

RVU poate fi dificil de evaluat în cazul rinichilor ectopici pelvini sau în cazul rinichilor transplantați, precum și în cazul în care rinichiul este situat aproape de vezica urinară și ureterul este scurt.

### 7.6.9 Pregătirea pacientului

Nu este necesară o pregătire specială.

### 7.6.10 Metode

Recomandări detaliate sunt disponibile în Guidelines for Direct Radionuclide Cystography in Children [124].



## 7.7. Cistografia radionuclidică retrogradă (ascendentă sau directă) <sup>99m</sup>Tc-DTPA

### 7.7.1 Radiofarmaceutic:

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (n.t. acid *dietilentriaminopentaacetic*) cunoscut și ca:

- [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA
- [<sup>99m</sup>Tc]Tc-Pentetate

### 7.7.2 Mecanism de captare/biodistribuție

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA este introdus în vezica urinară amestecat cu soluție salină izotonică încălzită la temperatura corpului. Acesta este reținut în vezică și excretat în timpul micțiunii.

Refluxul vezico-ureteral este diagnosticat când se vizualizează activitate la nivelul ureterului în timpul fazei de umplere sau în timpul micțiunii.

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA nu este absorbit prin perețele vezicii urinare, nici măcar după cistoplastia de mărire a vezicii urinare (de ex. cu ileon).

### 7.7.3 Indicații

- Cistografia radionuclidică directă este utilizată pentru diagnosticarea și urmărirea RVU (n.t. reflux vezico-ureteral).
- Cele mai importante indicații sunt detecția RVU la copii după ITU sau urmărirea copiilor cu RVU cunoscut în timpul terapiei profilactice cu antibiotice/bacteriostatice.
- Mulți clinicieni recomandă cistouretrografia micțională sub control radiologic (VCUG – n.t. cistografie micțională) ca primă investigație în cazul băieților pentru a vizualiza uretra.
- Cistografia radionuclidică directă (DRC– n.t. cistografia directă radionuclidică) poate fi de asemenea utilizată pentru evaluarea tratamentelor chirurgicale sau endoscopice sau pentru detectarea RVU în cazul pacienților ce au suferit un transplant renal.

### 7.7.4 Contraindicații

Nu există contraindicații, dar cateterizarea vezicii urinare ar trebui evitată în cazul unei ITU active.

### 7.7.5 Caracteristici clinice

Cistografia radionuclidică directă are o sensibilitate mai mare pentru RVU decât VCUG, având de asemenea beneficiul unei expuneri mai reduse la radiații în cele mai multe cazuri [121, 122].

Lipsa detaliilor anatomice limitează folosirea acesteia ca primă investigație în special la băieți, însă este o investigație ideală pentru monitorizare și urmărire.

### **7.7.6 Doză administrată**

Doza sugerată este:

- $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA: 20 MBq

Nu sunt date recomandări privind pacienții pediatrici.

### **7.7.7 Dozimetrie**

Doza efectivă este foarte scăzută (0,048 mSv per 20 MBq) și doza estimată la nivelul vezicii urinare este între 0,09 și 0,14 mSv per 20 MBq la copiii între 1 și 10 ani, iar doza estimată la nivelul ovarelor se află în intervalul 0,005-0,01 mGy [123]. Expunerea la radiații poate fi redusă prin golirea completă a vezicii urinare după scanare.

### **7.7.8 Criterii de interpretare/surse de eroare**

RVU este diagnosticat când radiotrasorul este detectat în ureter și/sau la nivelul sistemului colector renal.

Numărul și durata episoadelor de reflux pot fi descrise și o stadializare brută este posibilă. Clasificarea standard în 5 grade este posibilă numai în cazul VCUG.

RVU poate fi dificil de evaluat în cazul rinichilor ectopici pelvini sau în cazul rinichilor transplantați, precum și în cazul în care rinichiul este situat aproape de vezica urinară și ureterul este scurt.

### **7.7.9 Pregătirea pacientului**

Nu este necesară o pregătire specială.

### **7.7.10 Metode**

Recomandări detaliate sunt disponibile în Guidelines for Direct Radionuclide Cystography in Children [124].

## **7.8. Cistografia radionuclidică retrogradă (ascendentă sau directă) <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate**

### **7.8.1 Radiofarmaceutic:**

Na[<sup>99m</sup>Tc]TcO ([<sup>99m</sup>Tc]Sodium pertechnetate (n.t.pertechnetat de sodiu))

### **7.8.2 Mecanism de captare/biodistribuție**

(Na[<sup>99m</sup>Tc]TcO este introdus în vezica urinară amestecat cu soluție salină izotonică încălzită la temperatura corpului. Acesta este reținut în vezică și excretat în timpul micțiunii.

Refluxul vezico-ureteral este diagnosticat când se vizualizează activitate la nivelul ureterului în timpul fazei de umplere sau în timpul micțiunii.

Peretele vezicii urinare poate absorbi (Na[<sup>99m</sup>Tc]TcO în special în cazul cistoplastiei de mărire a vezicii urinare, iar excreția renală a pertechnetatului absorbit poate da rezultate fals positive. Din acest motiv se recomandă utilizarea unor trăsori non-absorbabili ([<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA, coloizi) în aceste cazuri, chiar dacă acest fenomen este rar observat în practica clinică.

### **7.8.3 Indicații**

- Cistografia radionuclidică directă este utilizată pentru diagnosticarea și urmărirea RVU (n.t. reflux vezico-ureteral).
- Cele mai importante indicații sunt detecția RVU la copii după ITU sau urmărirea copiilor cu RVU cunoscut în timpul terapiei profilactice cu antibiotice/bacteriostatice.
- Mulți clinicieni recomandă cistouretrografia micțională sub control radiologic (VCUG – n.t. cistografie micțională) ca primă investigație în cazul băieților pentru a vizualiza uretra.
- Cistografia radionuclidică directă (DRC–n.t. cistografia radionuclidică directă) poate fi de asemenea utilizată pentru evaluarea tratamentelor chirurgicale sau endoscopice, sau pentru detectarea RVU în cazul pacienților ce au suferit un transplant renal.

### **7.8.4 Contraindicații**

Nu există contraindicații, dar cateterizarea vezicii urinare ar trebui evitată în cazul unei ITU active.

### **7.8.5 Caracteristici clinice**

Cistografia radionuclidică directă are o sensibilitate mai mare pentru RVU decât VCUG, având de asemenea beneficiul unei expuneri mai reduse la radiații în cele mai multe cazuri [121, 122].

Lipsa detaliilor anatomice limitează folosirea acesteia ca primă investigație în special la băieți, însă este o investigație ideală pentru monitorizare și urmărire.

### 7.8.6 Doză administrată

Doza sugerată este:

- Na[<sup>99m</sup>Tc]TcO : 20 MBq

În cazul pacienților pediatrici, activitatea administrată ar trebui modificată în conformitate cu cardul de dozare EANM pentru pacienții pediatrici. (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

Activitatea minimă recomandată a fi administrată este de 20 MBq, neinfluențată de vârstă.

### 7.8.7 Dozimetrie

Doza efectivă este foarte scăzută (0,048 mSv per 20 MBq) și doza estimată la nivelul vezicii urinare este între 0,09 și 0,14 mSv per 20 MBq la copiii între 1 și 10 ani, iar doza estimată la nivelul ovarelor se află în intervalul 0,005-0,01 mGy [123]. Expunerea la radiații poate fi redusă prin golirea completă a vezicii urinare după scanare.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 7.8.8 Criterii de interpretare/surse de eroare

RVU este diagnosticat când radiotrasorul este detectat în ureter și/sau la nivelul sistemului colector renal.

Numărul și durata episoadelor de reflux pot fi descrise și o stadializare primaraeste posibilă. Clasificarea standard în 5 grade este posibilă numai în cazul VCUG.

RVU poate fi dificil de evaluat în cazul rinichilor ectopici pelvini sau în cazul rinichilor transplantați, precum și în cazul în care rinichiul este situat aproape de vezica urinară și ureterul este scurt.

### 7.8.9 Pregătirea pacientului

Nu este necesară o pregătire specială.

### 7.8.10 Metode

Recomandări detaliate sunt disponibile în Guidelines for Direct Radionuclide Cystography in Children [124].

## 7.9. Metode de clearance (EDTA)

### 7.9.1 Radiofarmaceutic:

- $[^{51}\text{Cr}]\text{Cr}$  – ethylenediamine tetraacetic acid (n.t. acidul etilendiamin tetracetic) cunoscut și sub denumirea:
  - o Crom-51 edetate
  - o  $[^{51}\text{Cr}]\text{Cr-EDTA}$

### 7.9.2 Mecanism de captare/biodistribuție

$[^{51}\text{Cr}]\text{Cr-EDTA}$  este un produs radiofarmaceutic non-imagistic folosit pentru a măsura rata de filtrare glomerulară (RFG) prin tehnica probei plasmatice.

Standardul de aur pentru măsurarea RFG este inulina, o polizaharidă inertă de fructoză, filtrată la nivel glomerular fără a fi nici reabsorbită și nici secretată la nivelul tubilor renali sau extrarenali. Cu toate acestea, utilitatea sa pentru măsurarea RFG a fost redusă în principal din cauza costului său ridicat, pentru că necesită o tehnică complexă, consumatoare de timp, necesitând administrare în perfuzie continuă, cateterizarea

vezicii urinare și un volum semnificativ al probei de sânge [125,126].  $[^{51}\text{Cr}]\text{Cr-EDTA}$  are o distribuție biochimică similară inulinei, având un raport al clearance-ului cu valori cuprinse între 0,85 și 1,01, oferind o alternativă mult mai economică și practică pentru măsurarea RFG. Legarea de proteinele plasmatică a  $[^{51}\text{Cr}]\text{Cr-EDTA}$  este mai mică de 0,5% și de sub 1% in vivo [127]. A fost aprobată de Agenția Europeană a Medicamentului în anul 1975.

### 7.9.3 Indicații

Concentrația creatininei serice prezintă o sensibilitate mai redusă în cazul afecțiunilor renale ușoare. Nivelul RFG este cel mai bun marker al statusului funcțional renal, din acest motiv aceasta determinare poate fi folosită în următoarele situații:

- Pentru măsurarea nefrotoxicității induse medicamentos;
- Pentru calcularea dozelor de chimioterapie;
- Pentru a depista insuficiența renală în următoarele cazuri:
  - o Este necesară o atenție deosebită în patologii în care neobservarea unei scăderi a funcției renale poate avea consecințe serioase, precum rinichiul unic, boala renovasculară sau transplantul renal,
  - o Cazuri în care este dificil de realizat o măsurătoare per 24 de ore a clearance-ului pentru estimarea RFG;
- Pentru a evalua potențialii donatori în vederea transplantului renal;
- Pentru a evalua și a monitoriza funcția renală în cazul pacienților cu glomerulonefropatii, precum sindromul hemolitic uremic și diabetul zaharat;
- Pentru a identifica indicația de dializă sau transplant;
- Pentru a determina funcția absolută a unui rinichi unic coroborată cu măsurarea relativă a funcției renale în cadrul unei scintigrafii statice sau dinamice;
- În cercetare medicală și în studii clinice care au ca obiect principal studierea RFG.

### 7.9.4 Contraindicații

Tehnica probei de plasmă pentru calcularea RFG nu ar trebui realizată în următoarele situații:



- La pacienții care primesc terapie hiperhidratanta cu fluide intravenoase;
- În prezența ascitei, edemelor sau altor epanșamente;
- RFG estimat < 30 ml/min.
- În aceste două situații din urmă, sunt recomandate tehnicile de recoltare a urinei [114,128].
- Nu se recomandă întreruperea alăptatului [3].

### 7.9.5 Caracteristici clinice

Utilizarea [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA pentru calcularea RFG a fost validată în urmă cu aproximativ 50 de ani [129].

### 7.9.6 Doză administrată

Doza administrată sugerată este:

- [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA: 0,074 MBq/kg cu o limită maximă de 3,7 MBq (copii).

### 7.9.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA este de 20 μSv/MBq la pacienții cu funcție renală păstrată și de 47 μSv/MBq în cazul pacienților cu funcție renală scăzută [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este vezica urinară: 24 μGy/MBq

Doza efectivă pentru [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA este: 0,74-1,74 mSv per examinare.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie să subliniem că dacă dorim să evaluăm riscul actual al unei anumite populații, atunci este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) care sunt potriviți pentru sexul, distribuția pe vârste și caracterul patologiei acelei populații”*

### 7.9.8 Criterii de interpretare/surse de eroare

În raportul clinic trebuie incluse următoarele informații: data studiului, RFG a pacientului (în mL/min), RFG corectată pentru suprafața corporală (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) și intervalul de referință potrivit pentru la vârsta pacientului.

Dacă măsurarea RFG cu [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA se efectuează simultan cu administrarea de radofarmaceutice marcate cu tehnetiū-99m pentru studii scintigrafice, de exemplu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-MAG3 sau [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DMSA, probele ar trebui lăsate să se dezintegreze 48 de ore înainte de a fi măsurate. Dacă se efectuează un examen scintigrafic în dinamică cu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-MAG3 în aceeași zi și se anticipează administrarea de furosemid, atunci [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA nu trebuie administrat simultan, ci de preferat înainte, iar testele să fie realizate secvențial, deoarece există riscul ca diureticul să influențeze valoarea RFG.

Trebuie avute în vedere următoarele precauții:

- Pentru a injecta doza optimă, trebuie utilizată o linie venoasă centrală sau periferică ori o branulă pentru administrarea corectă în fluxul sanguin și pentru a evita extravazarea substanței;
- Prelevarea probei de sânge nu trebuie făcută de la locul injectării radiotrasorului, fiind de preferat brațul contralateral pentru a evita contaminarea cu doza administrată;
- Întregul istoric medicamentos al pacientului trebuie luat în calcul, având în vedere că unele dintre aceste medicamente pot afecta funcția renală. În mod evident, dacă medicamentul îi este administrat în mod regulat pacientului, măsurarea RFG va reflecta starea de sănătate reală a acestuia.

### 7.9.9 Pregătirea pacientului

În ceea ce privește pregătirea pacientului înainte de măsurarea RFG cu  $[^{51}\text{Cr}]\text{Cr-EDTA}$ , o atenție specială ar trebui acordată următoarelor aspecte:

- Nu se indică hidratarea pacientului în mod specific, însă se recomandă un aport constant de lichide pe durata examinării;
- Consumul de cofeina (inclusiv ceai, cafea sau cola) ar trebui evitat după ora 22:00 în seara dinaintea examinării din cauza efectului diuretic;
- Mesele cu conținut proteic ridicat ar trebui evitate înainte și în timpul examinării, întrucât o încărcare proteică prea mare poate duce la creșterea RFG;
- O anumită restricție se impune și în ceea ce privește efectuarea exercițiilor fizice, acestea având efect variabil asupra RFG.

Determinarea RFG utilizează niveluri foarte reduse de radioactivitate, astfel încât nu este necesară întreruperea alăptării după administrarea  $[^{51}\text{Cr}]\text{Cr-EDTA}$  [2]. Cu toate acestea, anterior de inițierea examinării pacienta ar trebui întrebată despre o eventuală sarcină sau dacă alăptează, luându-se în calcul raportul risc-beneficiu.

### 7.9.10 Metode

Pentru măsurarea RFG cu  $[^{51}\text{Cr}]\text{Cr-EDTA}$  se poate utiliza fie metoda ecuației reduse a drepte<sup>2</sup> cu 2 până la 4 probe de sânge, fie metoda cu o singură probă [114,130,131]. Recomandări detaliate cu privire la procedurile pediatrice sunt disponibile pe [http://eanm.org/publications/guidelines/gl\\_paed\\_gfrd.pdf](http://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_gfrd.pdf) EANM Paediatrics Guidelines [131].

<sup>2</sup>“Slope – intercept method” – cf Brândușa Răileanu. Dictionar român-englez de termeni matematici si tehnici. Contemporary Literature Press, University of Bucharest 2016



## 7.10. Metode de clearance (DTPA)

### 7.10.1 Radiofarmaceutic

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-acid dietilenetriamin pentaacetic cunoscut și sub denumirea:

- [<sup>99m</sup>Tc]Tc – DTPA
- [<sup>99m</sup>Tc]Tc – Pentetate

### 7.10.2 Mecanism de captare/biodistribuție

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA este un produs radiofarmaceutic utilizat în principal în scintigrafia renală dinamică. Radiofarmaceuticul are o fracție de extracție renală de aprox 20% [126].

Post administrare intravenoasă, întreaga substanță este filtrată la nivel glomerular. Are o rată de filtrare mai scăzută comparativ cu cea a inulinei din cauza legării sale de proteine. Procentul în care se leaga de proteine diferă în funcție de produs, între 5 și 10% în decursul unei ore. Concentrația maximă de radiofarmaceutic de 5% la nivelul fiecărui rinichi este obținută la 2-3 minute post injectare. Excreția urinară este de aproximativ 90% în 24 h [132,133].

Deși [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA este probabil cel mai bun radiotrasor pentru măsurarea RFG, [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA rămâne o alternativă viabilă în special în cazul în care [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA nu este disponibil pe piață și/sau nu există un distribuitor local autorizat. În comparație cu [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA, prezintă următoarele avantaje: este mai puțin costisitor, oferă o activitate mai mare, iar măsurarea activității injectate poate fi evaluată cu precizie cu un calibrator izotopic.

### 7.10.3 Indicații

- [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA are aceleași indicații pentru măsurarea RFG ca [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA, însă o atenție sporită trebuie acordată monitorizării funcției renale globale, în cazul pacienților cu rinichi unic coroborată cu măsurarea funcției renale relative determinată cu ajutorul scintigrafiei renale dinamice.
- [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA este posibil să nu fie acceptat și utilizat în studii clinice, deoarece [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA este considerat a fi standardul pentru măsurarea RFG

### 7.10.4 Contraindicații

- Aceleași contraindicații referitoare la măsurarea RFG prin metoda clearance-ului [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA se vor aplica și în cazul [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA.

### 7.10.5 Caracteristici clinice

Utilizarea [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA în determinarea RFG a fost validată în urmă cu 25 de ani, iar mai recent s-a demonstrat că legarea sa de proteine nu este semnificativ diferită de cea a [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA [127,134].

### 7.10.6 Doza administrată

Doza administrată sugerată este calculată în funcție de suprafața corporală, ajungând până la o doză maximă de 37 MBq (la copii).

### 7.10.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA este de 4,9 μSv/MBq în cazul pacienților cu funcție renală normală și de 4,6 μSv/MBq la cei cu funcție renală alterată [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele vezicii urinare: 62μGy/MBq.

Doza efectivă pentru [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA este: 0,98 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie să subliniem că dacă dorim sa evaluăm riscul actual al unei anumite populații, atunci este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) care sunt potriviți pentru sexul, distribuția pe vârste și caracterul patologiei acelei populații”*

### 7.10.8 Criterii de interpretare/surse de eroare

În raportul clinic trebuie incluse următoarele date:

- Data studiului
- RFG a pacientului (în mL/min);
- RFG ajustată la suprafața corporală (mL/min/1,73m<sup>2</sup>);
- Intervalul de referință raportat la vârsta pacientului

Clearance-ul [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA este recunoscut ca fiind sistematic mai crescut decât cel al [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA [134,135]. Ca atare, pentru măsurători seriate pe același pacient, trebuie utilizat același produs radiofarmaceutic și de preferință de la același producător.

Dacă [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA va fi utilizat atât pentru măsurarea RFG cât și în cadrul unei renografii, ambele teste vor putea fi efectuate în aceeași zi, cu condiția ca furosemidul să nu fie administrat pentru examenul scintigrafic, deoarece există posibilitatea ca diureticul să influențeze valoarea RFG.

Principalele precauții sunt similare cu cele menționate la măsurarea RFG cu [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA.

### 7.10.9 Pregătirea pacientului

Atenționările sunt aceleași cu cele menționate la măsurarea RFG cu [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA și anume: menținerea unei bune hidratari, evitarea consumului de cofeina și a meselor bogate în proteine și limitarea exercițiilor fizice.

Nu se recomandă întreruperea alăptării după administrarea [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA (2). Cu toate acestea, anterior de inițierea examinării pacienta ar trebui întrebată despre o eventuală sarcină sau dacă alăptează, luându-se în calcul raportul risc-beneficiu.

### 7.10.10 Metodă

Pentru măsurarea RFG cu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-DTPA se poate utiliza fie metoda ecuației reduse a dreptei cu 2 până la 4 probe de sânge, fie metoda cu o singură probă [114,131,134].

Recomandări detaliate cu privire la procedurile pediatrice sunt disponibile pe [http://eanm.org/publications/guidelines/gl\\_paed\\_gfrd.pdf](http://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_gfrd.pdf) EANM Paediatrics Guidelines [113].

## 7.11. Metode de clearance (OIH)

### 7.11.1 Radiofarmaceutic:

- [<sup>123</sup>I] Hippuran, cunoscut sub denumirea:
  - o [<sup>123</sup>I]orto-iodhipurat
  - o [<sup>123</sup>I]OIH

### 7.11.2 Mecanism de captare/biodistribuție

[<sup>123</sup>I]OIH este un radiofarmaceutic utilizat în scintigrafia renală dinamică. Are o extracție renală eficientă, de 70-85%, doar puțin mai mică decât cea de 90% a acidului para-amino hippuric (PAH), standardul pentru măsurarea fluxului plasmatic renal efectiv (ERPF – effective renal plasma flow – N. T.) [136].

Măsurarea ERPF cu OIH radiomarcant este preferată metodei care utilizează PAH deoarece, comparativ cu aceasta din urmă, este mai puțin consumatoare de timp și nu necesită cateterizare uretrală, în general asociată unui risc crescut de infecții.

Cu toate acestea, în practica clinică [<sup>123</sup>I]OIH este înlocuit cu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-MAG<sub>3</sub>, de asemenea un radiofarmaceutic de tip tubular, care însă, este mai ieftin și mai disponibil comercial decât [<sup>123</sup>I]OIH. Totuși, deși [<sup>99m</sup>Tc]Tc-MAG<sub>3</sub> poate fi utilizat în examinări de clearance cu recoltare de probe plasmatiche, rezultatele obținute nu ar trebui exprimate în termeni de ERPF, întrucât extracția sa renală este chiar mai mică decât cea a OIH radiomarcant.

### 7.11.3 Indicații

- [<sup>123</sup>I]OIH este indicat în principal pentru determinarea funcției renale absolute a rinichiului unic, coroborată cu măsurarea funcției renale relative în cadrul scintigrafiei renale dinamice.

### 7.11.4 Contraindicații

- Măsurarea ERPF cu oricare dintre traserii excretați la nivelul tubilor renali, precum [<sup>123</sup>I]OIH, este validă doar dacă pacientul este hidratat în mod corespunzător și nu ar trebuie efectuată dacă se suspicionează o afecțiune care modifică funcția tubulară proximală, de ex. boli precum stenoza areterei renale, medicamente care interferă cu sistemul renina-angiotensină-aldosteron sau medicamente precum ciclosporina sau probenecidul care interferă cu secreția tubulară.
- Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 ore post examinare [3].

### 7.11.5 Performanțe clinice

Utilizarea OIH radiomarcant pentru calcularea ERPF a fost validată în urmă cu 50 de ani [137,138].

### 7.11.6 Doze administrate

Doza optimă sugerată este:

[<sup>123</sup>I]OIH: 50-150 MBq

Nu există recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

#### **7.11.7 Dozimetrie**

Doza efectivă pentru [<sup>123</sup>I]OIH este estimată a fi echivalentă cu cea pentru <sup>123</sup>I-Hippuran la o valoare de 12 μSV/MBq [109]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele vezicii urinare: 190 μGy/MBq.

Doza efectivă pentru [<sup>123</sup>I]OIH este: 0,6-1,8 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doza efectivă” este o măsură de protecție ce oferă valoarea dozei asociate probabilității afectării sănătății unei persoane adulte ca urmare a efectelor stocastice ale expunerii la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie folosită pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană supusă unei anumite investigații de medicină nucleară. Este folosită pentru a caracteriza o anumită examinare în raport cu alternativele, însă trebuie să subliniem că dacă dorim să evaluăm riscul actual al unei anumite populații, atunci este obligatoriu să folosim factorii de risc (per mSv) care sunt potriviți pentru sexul, distribuția pe vârste și caracterul patologiei acelei populații”.*

#### **7.11.8 Criterii de interpretare/surse de eroare**

În raportul clinic ar trebui incluse următoarele date:

- Data studiului;
- ERPF a pacientului (în mL/min);
- ERPF ajustată la suprafața corporală (mL/min/1,73m<sup>2</sup>);
- Intervalul de referință raportat la vârsta pacientului;

Au fost raportate valori de referință diferite în funcție de vârstă și de sex în ceea ce privește OIH radiomarcant [139].

Principalele măsuri de precauție ce trebuie respectate sunt cele legate de contraindicațiile menționate anterior, atenționările legate de administrarea dozei și prelevarea probelor de sânge, ce sunt descrise în capitolele anterioare și anume în metoda de clearance folosind [<sup>51</sup>Cr]Cr-EDTA.

#### **7.11.9 Pregătirea pacientului**

Hidratarea și confirmarea sau infirmarea prezenței unei afecțiuni sau a ingestiei unor medicamente, așa cum este detaliat în subcapitolul contraindicații.

Anterior inițierii examinării pacienta ar trebui întrebată despre o eventuală sarcină sau dacă alăptează. Este obligatorie întreruperea alăptării timp de 12 ore după administrarea [<sup>123</sup>I]OIH (2).

#### **7.11.10 Metodă**

Pentru măsurarea ERPF cu [<sup>123</sup>I]OIH se utilizează metoda cu o singură probă obținută la 44 minute post administrare de OIH radiomarcant [114,140].

## 7.12. Clearance renal: metode bazate pe cameră

Scintigrafia renală dinamică (renografia radionuclidică sau nefrograma) se realizează prin imagistică seriata după administrarea intravenoasă a radiofarmaceuticului selectat, pentru a investiga perfuzia, captarea radiotrasorului, tranzitul cortical și excreția renală [141].

### Corecția fondului

Scintigrafia renală dinamică necesită trasarea regiunilor de interes (ROI) în jurul rinichilor. Înainte de generarea graficelor din fiecare ROI, este necesară substracția regiunilor de interes de fond radioactiv, normalizate în funcție de arie. Cele mai precise regiuni de interes pentru fondul radioactiv sunt în forma literei C, ce înconjoară porțiunea inferioară, laterală și superioară a rinichiului [141].

### Corecția de atenuare

Este necesară corecția de atenuare pentru calcularea funcției relative, a captării precoce și a clearance-ului [142]. Captarea trasorului la nivelul rinichiului măsurată la suprafața corpului  $A_0$  poate fi calculată astfel:

$$A_0 = A_{Kidney} * e^{\mu * d}$$

folosind coeficientul de atenuare  $\mu$  pentru  $^{99m}\text{Tc}$  și distanța de la centrul rinichiului la suprafața corpului. Coeficientul de atenuare pentru  $^{99m}\text{Tc}$  este de 0,14/cm.

Există mai multe posibilități de corectare a atenuării. Formula Tonnesen [143] este o formulă matematică care utilizează greutatea și înălțimea corpului.

$$\text{kidney depth}_{\text{right}}[\text{cm}] = 13.3 * \frac{\text{weight}[\text{kg}]}{\text{height}[\text{cm}]} + 0.7$$

$$\text{kidney depth}_{\text{left}}[\text{cm}] = 13.2 * \frac{\text{weight}[\text{kg}]}{\text{height}[\text{cm}]} + 0.7$$

Alternativ, putem utiliza o măsurătoare suplimentară laterală pentru a calcula cu precizie profunzimea rinichilor de la centrul rinichiului până la suprafața corpului [142]. (Fig. 1).

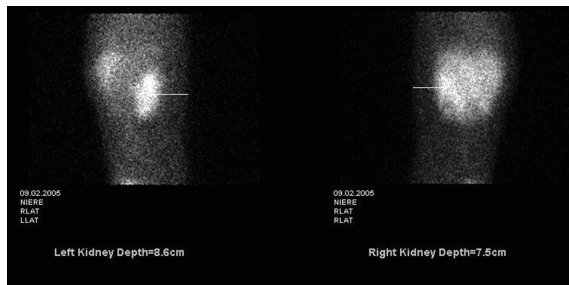


Figura 1: Determinarea profunzimei rinichiului stâng și drept folosind achiziții suplimentare

### Analiza „first-step” (n.t analiza inițială)

Secvența dinamică corectată pentru atenuare este utilizată pentru a efectua o analiză de bază a comportamentului funcțional al rinichilor. Aici, regiunile de interes renale sunt utilizate pentru a calcula:

- timpul de la injectarea radiofarmaceuticului până la înălțimea maximă a renogramei (TMax)
- $T_{1/2}$  se referă la timpul necesar activității renale pentru a scădea la 50% din TMax

### Funcția relativă a rinichiului

Măsurarea captării relative se realizează de obicei prin poziționarea unor regiuni de interes pentru fiecare rinichi urmată de măsurarea impulsurilor din regiunea de interes renală (la 1-3 minute după injectare) sau folosind un grafic Rutland-Patlak.

Determinarea funcției relative  $F$  folosește aria nefrogramei (după corecția profunzimii și a fundalului), cu următoarea formulă:

$$rel.F_{right} = 100 * \frac{Area_{right}}{Area_{right} + Area_{left}} [%]$$

$$F_{left} = 100 - F_{right}$$

Valorile funcționale stângi și drepte sunt considerate simetrice dacă ambele rezultate sunt similare ( $50 \pm 7,5\%$ ) [144].

### Separarea parenchim-bazinet

Funcția parenchimului poate fi obținută prin scintigrafie dinamică folosind o singură regiune de interes poziționată peste parenchim. Acest lucru se realizează în multe sisteme disponibile în comerț prin conturarea automată a regiunilor de interes parenchimale. O interpretare vizuală mai bună și mai precisă este posibilă prin imagistica parametrică (image Tixel sau Mean-Transit-Time) sau prin analiza factorilor. Imaginea tixel este cea mai simplă și mai ușor de implementat. Aici, pentru valoarea fiecărui pixel al imaginii parametrice, se alege punctul în timp al maximumului graficului corespunzător pixel-timp-activitate [145]. În Fig. 2 este prezentat un pacient normal (rinichiul stâng prezintă un ROI incorect), calculul imaginii tixel putând distinge cu ușurință între parenchim și bazinet. Graficul timp-activitate pentru parenchim și întregul rinichi este prezentată în Fig. 3. **Pentru o mai bună comparație a comportamentului funcțional, graficul parenchimului este normalizat la maximumul întregului grafic renal.**

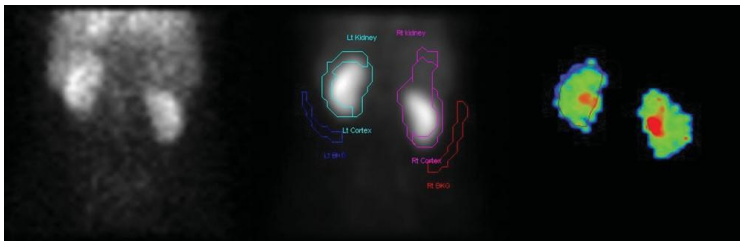


Figura 2: Separarea parenchim-bazinet:

- Imagine sumată a nefrogramei dinamice
- Algoritm automat
- Imagine Tixel (culorile verde și roșu reprezintă parenchimul, respectiv bazinetul.)

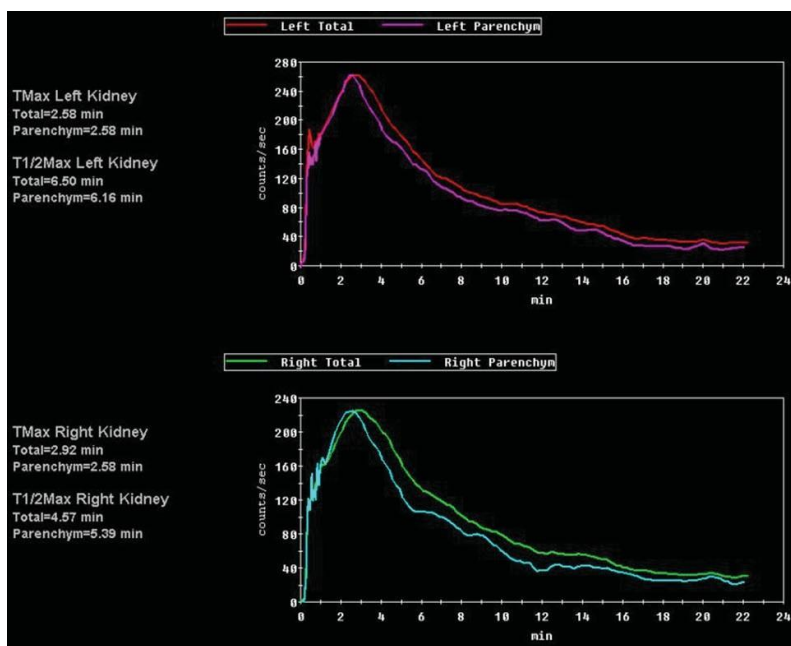


Fig. 3: Grafice timp-activitate pentru rinichiul stâng și drept (rinichi întreg și parenchim)

### Măsurarea funcției globale cu gamma camera

Funcția globală a rinichilor este măsurată prin clearance, care poate fi calculat prin:

$$clearance = \frac{-\frac{dm}{dt}}{p} = \frac{\text{secreted substance per minute}}{\text{plasma concentration}}$$

Timpul minim de tranzit al unui traser se presupune a fi între 2-3 minute. Pe parcursul acestei perioade de timp, rinichii servesc ca depozit de traser și astfel se poate obține clearance-ul. Ca parametru pentru funcția renală, poate fi folosit „uptake-ul precoce” al lui A. Mostbeck. (măsurat în procente din activitatea administrată) între al doilea și al treilea minut după injectare.

Următorii pași sunt necesari pentru această măsurătoare:

- Măsurarea activității administrate: seringă plină și goală se măsoară sub gamma cameră timp de 10 sec.
- Corecția profunzimii, descrisă mai sus
- Corecția de fond radioactiv
- Calculul uptake-ului precoce utilizând valoarea nefrogramei de 160” pentru rinichiul stâng și drept

$$early\ uptake = \frac{\frac{counts(160sec.)}{e^{-\mu \cdot d}}}{full - empty}$$

• Aplicând o regresie liniară empirică a uptake-ului precoce de 160” cu metoda Sapirstein, clearance-ul este calculat prin:

$$Mag3\ Clearance = \frac{early\ uptake - 5.408}{0.06135}$$

### Calculul timpului mediu de tranzit

Aplicând funcția de intrare  $I(t)$ , funcția de transfer  $H(t)$  și o funcție matematică numită convoluție  $\otimes$ , se poate calcula cantitatea de substanță  $R(t)$ .

$$R(t) = I(t) \otimes H(t)$$

Utilizând formula de mai sus pentru analiza rinichilor,  $R(t)$  este cunoscut din graficele de timp-activitate ale rinichiului, în timp ce funcția de intrare  $I(t)$  poate fi obținută din TAC al inimii (sau dintr-o regiune suprahepatică). Pentru a obține  $H(t)$ , trebuie folosită o procedură matematică numită deconvoluție.

$$H_i = \frac{1}{I_1} \left( R_1 - \sum_{k=2}^i I_k H_{i+1-k} \right)$$

Procedura de calcul este un proces iterativ, astfel ca erori mici (statistice) ale parametrilor pot duce la abateri mari în calcule. Prin urmare, este necesar să filtrați graficele de intrare și curba nefrografică (de exemplu, filtru de 9 puncte).

Pentru ROI de intrare există mai multe posibilități, însă este preferată o regiune care acoperă inima. O altă opțiune ar fi regiunea aortică dintre rinichi. Procedura de calcul începe de la maximul funcției de intrare.

Rezultatul deconvoluției este prezentat în Fig. 4. După eliminarea fundalului, timpul minim de tranzit, timpul mediu de tranzit, indicele timpului de tranzit și timpul maxim de tranzit pot fi determinați dacă valoarea graficului calculat scade sub 0. Ulterior, procesul de calculare este oprit. Valoarea minimă a timpului de tranzit este punctul în timp la care partea orizontală a graficului este lăsată. Valoarea maximă a timpului de tranzit este punctul în timp la care valoarea funcției de transfer ajunge la zero (Fig. 4).



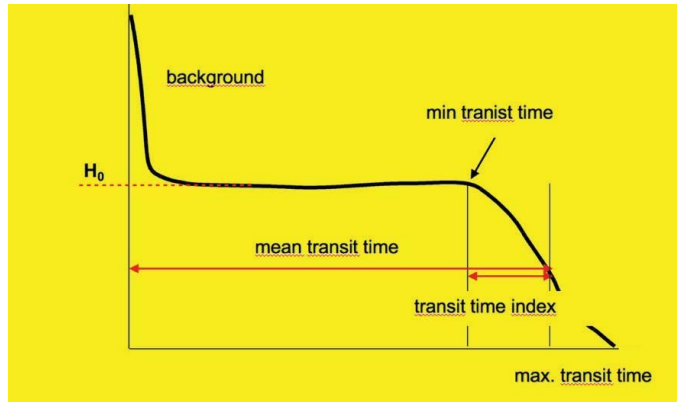


Figura 4: Prezentarea schematică a funcției de transfer.

Timpul mediu de transfer (MTT) este calculat prin:

$$MTT = \frac{1}{H_0} \int H(t) dt$$

În Fig. 5 este prezentat răspunsul organului pentru aceeași funcție de intrare, dar valori MTT diferite (5.4, 10.5 și 14). După cum se vede în diagrama de mai jos, creșterea valorilor pentru MTT are ca rezultat un răspuns de organ normal sau întârziat.

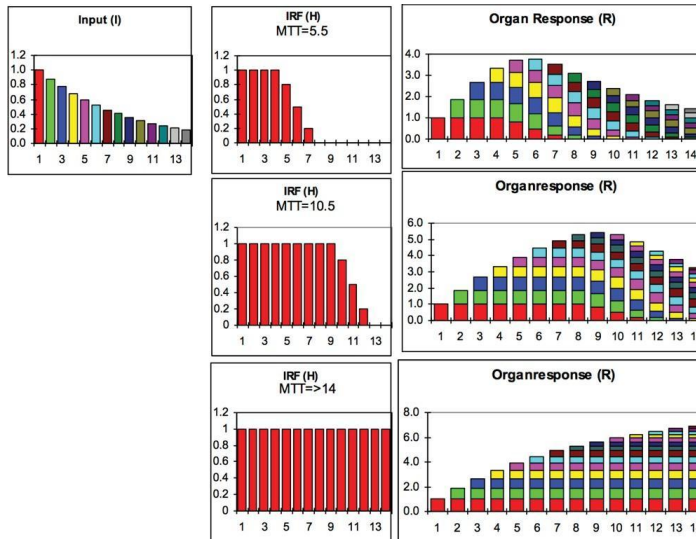


Fig. 5: Răspunsul organului pentru aceeași funcție de intrare, dar valori MTT diferite. Indicele timpului de tranziție (TTI) este diferența dintre timpul mediu de tranziție și valoarea minimă a timpului de tranziție. Britton și colab. [6] au folosit PTTI pentru a face diferența între bazinetul normal, cel dilatat și cel obstrucționat (Fig. 6).

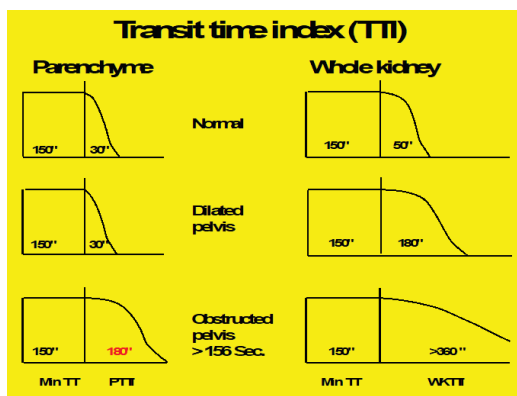


Fig.6: Indicele timpului de tranzit: Valori de referință pentru pelvisul normal, pentru cel dilatat și pentru pelvisul obstrucționat [146]

Valorile de referință pentru TTI găsite de Britton depind în mare măsură de preprocesarea datelor, cum ar fi filtrarea [146]. Din păcate, etapele de preprocesare nu sunt publicate în detaliu. Prin urmare, valorile de referință efectuate în departamentul nostru pentru studii renale (cu filtrare în 9 puncte a graficelor de intrare și renale) sunt diferite (Tab. 1).

	<b>Britton</b>	<b>WSP data (n=26)</b>
<b>TTI Parenchim</b>	10-156	24-63
<b>MTT Parenchim</b>	100-240	133-194
<b>TTI rinichi total</b>	20-170	38-88
<b>MTT rinichi total</b>	-	146-216

Tabelul 1: Valorile de referință pentru timpul mediu de tranzit și indicele timpului de tranzit

## 8. Sistemul Endocrin

### 8.1. Scintigrafia tiroidiană ( $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetat)

#### 8.1.1 Radiofarmaceutice:

Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub> ([ $^{99m}\text{Tc}$ ] Pertechnetat de sodiu)

#### 8.1.2 Mecanismul de captare / biologia tratorului

Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub> este administrat i.v. și este transportat activ în glanda tiroidă de către simporterul iodurii de sodiu al celulelor foliculare tiroidiene. Captarea maximă este atinsă la aproximativ 20 de minute după injectare și apoi scade rapid, deoarece Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub> nu este organificat.

#### 8.1.3 Indicații

Cele mai frecvente indicații la adulți și adolescenți includ:

- Diferențierea cauzelor hipertiroidismului primar (formă autoimună primară - boala Graves Basedow, tiroidita, contaminarea cu iod)
- Pentru a evalua natura/ funcția unui nodul, în corelație cu valoarea scăzută a TSH.

Examinarea poate fi utilizată ca instrument de screening pentru a diferenția hipotiroidismul congenital la nou-născuți.

#### 8.1.4 Contraindicații

- Sarcina.
- Alăptarea trebuie întreruptă timp de 12 ore după administrare. Laptele secretat trebuie aruncat [1,2].

#### 8.1.5 Performanțe clinice

Scintigrafia tiroidiană a fost utilizată de zeci de ani pentru a explora disfuncția tiroidiană. Este singura modalitate imagistică care corelează anatomia și funcția.

În comparație cu iodul-123, avantajele Technetium- $^{99m}$  includ disponibilitatea largă, costurile reduse și expunerea redusă la radiații. Dezavantajele sale sunt captarea redusă la nivelul tiroidei (2-5%, 20 de minute după injectarea de Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub>) și fond radioactiv mai crescut cauzat de activitatea salivară și vasculară

#### 8.1.6 Activități administrate

Activitatea sugerată pentru a fi administrată este:

- Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub>: 80 MBq

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie ajustate în conformitate cu formularul de dozimetrie pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 10 MBq.

### 8.1.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub> este de 13  $\mu\text{Sv}$  / MBq [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele colonului: 41  $\mu\text{Gy}$  / MBq.

Doza efectivă pentru Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub> este: 1,0 mSv per procedură. La nou-născuți, ED este de aproximativ 2,2 mSv când activitatea injectată este de 10 MBq (Cardul de dozimetrie pediatrică EANM).

#### Averstiment

*„Doza efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 8.1.8 Criterii și probleme de interpretare

O evaluare normală pune în evidență cei doi lobi ai glandei tiroide, localizați la baza regiunii cervicale, cu captare omogenă și simetrică, aceștia fiind uniți inferior și medial de istm. Rareori este prezent lobul piramidal.

Pentru o glandă tiroidă nodulară, evaluăm poziția nodulului (zona superioară, mijlocie, sau inferioară a lobului) și funcția acestuia:

- nodul fierbinte (fără captare în țesutul tiroidian normal)
- nodul cald (cu captare mai mare decât țesutul tiroidian normal)
- nodul rece (cu captare mai mică decât țesutul tiroidian normal)
- izofixat (aceeași captare ca țesutul tiroidian normal)
- Hipotiroidismul congenital poate fi caracterizat prin:
  - o prezența de țesut ectopic (de obicei baza limbii) sau
  - o localizat în mod normal, dar hipoplasic. Testul cu perclorat nu poate fi efectuat, deoarece Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub> nu este organificat.

„Capcană”:

Captarea Na [ $^{99m}\text{Tc}$ ] TcO<sub>4</sub> poate fi redusă prin administrarea recentă de contrast iodat, aportul de iod stabil sub orice formă, agenți anti-tiroidieni și alte medicamente.

### 8.1.9 Pregătirea pacientului

Nu există o pregătire specifică pentru examinare. Prin urmare, pacientul trebuie chestionat cu atenție cu privire la dietă, antecedente, medicații care pot interfera (de exemplu, hormoni tiroidieni, medicamente care conțin iod) și examene radiologice (expunerea la contrast iodat) înainte de administrarea radiofarmaceuticului. Dacă este necesar, examinarea poate fi amânată.

### **8.1.10 Metode**

Informații suplimentare pot fi găsite în ghidul EANM / SNMMI [147].

Scintigrafia tiroidiană se efectuează de obicei la aproximativ 20 de minute după injectare. Pacientul este scanat în decubit dorsal cu regiunea cervicală în hiperextensie, sau, dacă se utilizează o cameră  $\gamma$  echipată cu un colimator pin-hole, examinarea poate fi efectuată în poziție șezândă. Se achiziționează imagini statice în poziția AP, într-un interval de timp de 5-15 min. Localizarea nodulilor palpabili este confirmată cu o sursă radioactivă punctiformă.

La nou-născuți, imaginile anterioare sunt achiziționate la 15 minute după injecția de Technetium-<sup>99m</sup>, cu un colimator LEHS. Având în vedere dimensiunea redusă a nou-născuților, întregul corp este reprezentat într-un singur câmp de examinare. Achizițiile complementare (pin-hole sau din profil) depind de rezultatele achiziției anterioare.

## 8.2. Scintigrafia tiroidiană (Iod-123)

### 8.2.1 Radiofarmaceutice:

- Na [<sup>123</sup>I] I
- [<sup>123</sup>I] Iodură de sodiu

### 8.2.2 Mecanismul de captare / biologia traserului

Iodura administrată este preluată activ de un simporter de Na/ I (NIS) situat pe membrana celulei foliculare tiroidiene. Se oxidează rapid și se transferă la nivelul unor reziduuri de tirozil ale moleculei de tiroglobulină. Acest proces se numește organificare. Iodura este eliminată prin excreție urinară.

### 8.2.3 Indicații

Cele mai frecvente indicații la adulți și adolescenți includ:

- diferențierea cauzelor hipertiroidismului primar
- evaluarea naturii/ funcționalității unui nodul, în corelație cu TSHul scăzut
- pentru diferențierea hipotiroidismul congenital, Na [<sup>123</sup>I] I permite efectuarea testului perchloratului, pentru a detecta organificarea anormală a iodurii în cazul unei tiroide eutopice.

Captarea tiroidiană indică rata de sinteză a hormonilor tiroidieni și, indirect, rata secreției hormonale. Când este planificată o terapie, captarea este utilizată pentru a calcula activitatea terapeutică a Na [<sup>123</sup>I] I.

### 8.2.4 Contraindicații

Sarcina.

Se recomandă încetarea alăptării după administrarea de Na [<sup>123</sup>I] [3].

### 8.2.5 Performanțe clinice

Scintigrafia tiroidiană a fost folosită de zeci de ani pentru explorarea disfuncției tiroidiene. Este singura modalitate de imagistică care corelează anatomia și funcția.

### 8.2.6 Activități administrate

Activitatea sugerată pentru administrare este:

- Na [<sup>123</sup>I] I: 8 MBq

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu cardul de dozimetrie pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 3 MBq.

### 8.2.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru Na [<sup>123</sup>I] I este de 150 μSv / MBq (captare redusă, administrare iv) [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este tiroida: 2,7 mGy / MBq.

Doza efectivă pentru Na [<sup>123</sup>I] I este de 1,2 mSv per procedură. La nou-născuți, ED este

de aproximativ 22 mSv atunci când activitatea injectată este de 3 MBq. (Cardul de dozimetrie pediatrică EANM)

#### *Averstiment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **8.2.8 Criterii de interpretare**

O evaluare normală pune în evidență cei doi lobi ai glandei tiroide, localizați la baza regiunii cervicale, cu captare omogenă și simetrică, aceștia fiind uniți inferior și medial de istm. Rareori este prezent lobul piramidal.

Pentru o glandă tiroidă nodulară, evaluăm poziția nodulului (zona superioară, mijlocie, sau inferioară a lobului) și funcția acestuia:

- nodul fierbinte (fără captare în țesutul tiroidian normal)
- nodul cald (cu captare mai mare decât țesutul tiroidian normal)
- nodul rece (cu captare mai mică decât țesutul tiroidian normal)
- izofixat (aceeași captare ca țesutul tiroidian normal)
- captarea normală (TSH normal) variază între 10 și 15% 2 ore după administrarea de iod.
- Hipotiroidismul congenital poate fi caracterizat prin:
  - o atireoză (țesut tiroidian absent)
  - o prezența de țesut ectopic (de obicei baza limbii) sau
  - o localizat în mod normal, dar hipoplastic. Testul cu percloratul nu poate fi efectuat, deoarece Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO<sub>4</sub> nu este organificat. Când o glandă tiroidă de formă normală este localizată în loja tiroidiană, se efectuează testul percloratului. În cazul unui defect de organificare, se observă o scădere a captării de Na [<sup>123</sup>I] I la 1 oră după administrarea percloratului.

### **8.2.9 Pregătirea pacientului**

Captarea Na [<sup>123</sup>I] I poate diminua prin administrarea recentă de medii de contrast iodate, aportul de iod stabil sub orice formă sau agenți anti-tiroidieni și alte medicamente. Deci, pacientul trebuie să fie chestionat cu atenție cu privire la dietă, medicamente administrare și examene radiografice înainte de administrarea radiofarmaceutic. Dacă este necesar, examinarea poate fi amânată.

### **8.2.10 Metode**

Informații suplimentare pot fi găsite în ghidul EANM / SNMMI [147].

Scintigrafia tiroidiană se efectuează de obicei între 2 și 4 ore după injectarea radiofarmaceuticului. Pacientul este scanat în decubit dorsal cu gâtul în hiperextensie. Majoritatea departamentelor de medicină nucleară folosesc o cameră  $\gamma$  echipată cu un colimator pin-hole pentru achiziția de imagini pentru o durată a imaginii cuprinsă între 5 și 15 min. Localizarea nodulilor palpabili este confirmată cu o sursă radioactivă punctiformă. Captarea este de obicei măsurată între 2 și 4 h post injectare de Na [ $^{123}\text{I}$ ] I, cu un colimator LEHS.

La nou-născuți, imaginile anterioare sunt achiziționate la o oră după injectarea traserului, timp de 5 minute, cu un colimator LEHS. Având în vedere dimensiunea redusă a nou-născuților, întregul corp este vizualizat într-un singur câmp de achiziție. Achizițiile complementare (pin-hole sau profil) depind de rezultatele imaginilor anterioare.



### 8.3. Scintigrafia tiroidiană (Iod-131)

#### 8.3.1 Radiofarmaceutice:

- Na [<sup>131</sup>I] I (iodură de sodiu [<sup>131</sup>I])

#### 8.3.2 Mecanismul de captare / biologia traserului

Substanța farmacologic activă este Iod-131, iodura de sodiu fiind preluată de tiroidă (aceeași fiziologie ca și pentru Iod-123, dar încărcătura radioactivă în acest caz este mult mai mare, din cauza energiei ridicate a radiației beta).

#### 8.3.3 Indicații

- Aceleași indicații ca pentru o examinare tiroidiană cu Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO<sub>4</sub> sau Na [<sup>123</sup>I] I pentru patologiile benigne - numai atunci când aceste radiofarmaceutice (sau Iod-123) nu sunt disponibile.
- Pentru efectuarea scanării diagnostice de corp întreg pentru evaluarea stadiului bolii, înainte de a administra doza de ablație.
- Pentru efectuarea scanării terapeutice de corp întreg. Urmărirea carcinomului tiroidian diferențiat: scanare cu radioiod pentru identificarea țesutului tiroidian restant și a metastazelor după ablația cu Na [<sup>131</sup>I] I. Această indicație este limitată în zilele noastre, deoarece tiroglobulina stimulată cu rh-TSH și ultrasunografia sunt metode care conferă mai multe informații în urmărirea cancerului tiroidian.

#### 8.3.4 Contraindicații

Contraindicații absolute:

- Sarcina și alăptarea.
- Diagnosticul la copii sub 10 ani, cu excepția cancerului tiroidian.

#### 8.3.5 Performanța clinică

Urmărirea carcinomului tiroidian papilar și folicular, inclusiv boala metastatică după tiroidectomia totală [148].

#### 8.3.6 Activități administrate

Activitatea sugerată de administrat este:

- Na [<sup>131</sup>I] I: 75-185 MBq

Nu sunt oferite recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

#### 8.3.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru Na [<sup>131</sup>I] I variază între 0,28 mSv / MBq (tiroidă blocată, administrare orală) și 14 mSv / MBq (captare redusă la nivelul tiroidei, administrare orală) [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este tiroida: 2,2-280 mGy / MBq.

Doza efectivă pentru Na [<sup>131</sup>I] I este cuprinsă între: 21-2590 mSv per procedură.

### *Averstiment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **8.3.8 Criterii și probleme de interpretare**

Scintigrafia de corp întreg cu Na [<sup>131</sup>I] I demonstrează o anumită activitate în țesutul restant și captare nespecifică în glandele salivare, stomac, intestin și vezica urinară.

Scintigrafia de corp întreg cu Na [<sup>131</sup>I] I include imagini planare AP și PA ale întregului corp, imagini segmentare ale regiunii cervicale, mediastinului și a oricărei captări focale anormale a Na [<sup>131</sup>I] I

- Imaginile SPECT/ CT a regiunii cervicale sunt utilizate pentru a diferenția captarea în țesutul restant tiroidian normal de metastazele ganglionare limfatice (mai ales atunci când reziduurile tisulare tiroidiene sunt mari)

-Examinarea SPECT/ CT a toracelui este utilizată pentru a diferenția captarea în metastazele pulmonare de leziunile costale

- Examinarea SPECT/ CT a abdomenului e folosită pentru a diferenția captarea de radioiod în intestin sau vezică de o leziune osoasă pelvină.

### **8.3.9 Pregătirea pacientului**

Hormonii tiroidian (Levothyroxina) trebuie retrași timp de 3-4 săptămâni înainte de testarea diagnostică și administrarea Na [<sup>131</sup>I] I. RhTSH (Thyrogen™) poate fi utilizat în locul retragerii tiroxinei.

Se cunoaște faptul că mulți agenți farmacologici interacționează cu Na [<sup>131</sup>I] I. Prin urmare, este necesară obținerea unui istoric complet al medicației și verificarea dacă este necesară întreruperea oricărui medicament înainte de administrarea Na [<sup>131</sup>I] I, de ex. substanțe de contrast cu iod, amiodaronă etc.

### **8.3.10 Metode**

Informații suplimentare pot fi găsite în ghidul EANM / SNMMI [147].

Scintigrafia de corp întreg poate fi efectuată după administrarea unei doze de diagnostic, de obicei 75-185 MBq de Na [<sup>131</sup>I] I (2-5 mCi). Aceasta poate include o scanare a întregului corp și imagini SPECT/ CT ale oricărei zone de captare focală anormală.

## 8.4. Scintigrafia tiroidiană ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi)

### 8.4.1 Radiofarmaceutice:

- 2- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-metoxiizobutilizitril ([ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-sestamibi)

### 8.4.2 Mecanismul de captare / biologia traserului

[ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-sestamibi este un cation lipofil care traversează membrana celulară și pătrunde reversibil în citoplasmă prin forțe cinetice termodinamice și apoi trece ireversibil membrana mitocondrială, folosind un gradient electric diferit, reglat de un potențial negativ ridicat al membranei interioare. Celulele tumorale, având rată de metabolizare mai mare, se caracterizează printr-un gradient electric mai ridicat al membranei mitocondriale și, prin urmare, prezintă o captare crescută de [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-sestamibi comparativ cu celulele normale.

### 8.4.3 Indicații

- Aprobat de EMA pentru diferențierea nodulilor reci benigni de cei maligni.

### 8.4.4 Contraindicații

- Singura contraindicație absolută este sarcina.
- Nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o poate fi considerată ca măsură de siguranță o întrerupere de 4 ore, în timpul căreia o masă este sistată [3].

### 8.4.5 Performanțe clinice

Sensibilitate 100%, specificitate 96% și acuratețe 98%; VPP 88% și VPN 100%; raportul de probabilitate pozitivă a fost de 12,35 (95% CI 8,76-21,45) [149].

### 8.4.6 Activități administrate

Activitatea sugerată pentru a fi administrată este:

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-sestamibi: 370 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie ajustate în conformitate cu fișa de dozimetrie pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 80 MBq.

### 8.4.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-sestamibi este de 9,0  $\mu\text{Sv}$  / MBq [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este rinichiul: 36  $\mu\text{Gy}$  / MBq și peretele vezicii biliare: 39  $\mu\text{Gy}$  / MBq.

Doza efectivă pentru [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-sestamibi este de 3,3 mSv per procedură.

#### *Averstiment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza*

*efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

#### **8.4.8 Criterii și probleme de interpretare**

Un nodul rece atât la Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO<sub>4</sub>, cât și la [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi este evaluat ca fiind benign. Un nodul pozitiv [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi, cu o spălare rapidă, (conform analizei semicantitative) este evaluat ca fiind benign.

#### **8.4.9 Pregătirea pacientului**

Nu este necesară (întreruperea alimentației este opțională - pentru a reduce extracția hepatică fiziologică, ameliorând disponibilitatea traserului).

#### **8.4.10 Metode**

Faza planară dublă (analiză semicantitativă), eventual complementară SPECT/ CT.

### **8.5. Evaluarea paratiroidiană**

#### **8.5.1 Radiofarmaceutic**

- 2- [<sup>99m</sup>Tc] Tc-metoxiizobutilizitril ([<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi)
- Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO<sub>4</sub> sau Na [<sup>123</sup>I] I pentru imagistica cu dublu-trasor.

#### **8.5.2 Mecanismul de captare/ biologia traserului**

[<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi este un cation lipofil care traversează membrana celulară și pătrunde reversibil în citoplasmă prin forțe cinetice termodinamice și apoi trece ireversibil membrana mitocondrială folosind un gradient electric diferit, reglat de un potențial negativ ridicat al membranei interioare. Celulele tumorale, cu o rată de metabolizare mai mare, se caracterizează printr-un gradient electric mai ridicat al membranei mitocondriale și, prin urmare, prezintă o captare crescută a [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi comparativ cu celulele normale.

Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO<sub>4</sub> este preluat de țesutul tiroidian, dar nu este organificat, astfel încât imaginea obținută poate fi utilizată pentru substrația din imagini realizate cu sestamibi sau tetrofosmin. Activitatea remanentă poate reprezenta un adenom paratiroidian.

Na [<sup>123</sup>I] I este preluat de țesutului tiroidian funcțional și este organificat. Raportul dintre țesut/ fond este mai mare decât pentru Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO<sub>4</sub>.

### 8.5.3 Indicații

Aprobat de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA):

- Imagistica paratiroidiană: localizarea preoperatorie a paratiroidelor hiperactive, la pacienții cu hiperparatiroidism primar stabilit sau hipotalamo-hipofizo-tiroidian terțiar, (HPT) la pacienții nefropatici.
- Scintigrafia paratiroidiană se efectuează la toți pacienții care sunt supuși primei explorări minim invaziv sau unilaterale a regiunii cervicale în pHPT și la toți pacienții supuși reintervenției pentru pHPT3 persistent sau recurent. De asemenea, scintigrafia paratiroidiană poate ajuta la diferențierea dintre pacienții care sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale minim invazive și cei care necesită explorare bilaterală a gâtului. În sHPT (sau tHPT), sensibilitatea fiind mai redusă înseamnă, scintigrafia poate depinde de preferințele chirurgului. Dacă explorarea bilaterală a regiunii cervicale este efectuată ca operație primară, imagistica poate să nu contribuie semnificativ, deoarece sensibilitatea mai redusă necesită explorarea tuturor glandelor paratiroide în timpul intervenției chirurgicale. În schimb, testul PTH intraoperator poate ajuta la evaluarea succesului operației. Cu toate acestea, în caz de reintervenție, imagistica poate ajuta la un ghidaj mai bun pentru chirurg.

### 8.5.4 Contraindicații

- Singura contraindicație absolută este sarcina.
- Pentru [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o poate fi considerată ca măsură de siguranță o întrerupere de 4 ore, în timpul căreia o masă este sistată. În ceea ce privește Na [<sup>99m</sup>Tc] TcO<sub>4</sub>, se recomandă o întrerupere de 12 ore și se recomandă încetarea după administrarea de Na [<sup>123</sup>I] I [3].

### 8.5.5 Performanțe clinice

Rata de detecție cumulată a SPECT/ CT cu [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi în planificarea preoperatorie a pacienților cu PHPT este de 88% (95% CI = 84% până la 92%) și 88% (95% CI = 82% până la 92%) pe o analiză pe pacient și, respectiv, pe fiecare leziune [150].

### 8.5.6 Activități administrate

Activitățile sugerate pentru a fi administrate sunt:

- [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi: 500-700 MBq
- Pentru imagistica prin dublu-trasor, <sup>99m</sup>Tc-sestaMIBI: 185-444 MBq și <sup>123</sup>I NaI: 7,5-22 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie ajustate în conformitate cu fișa de dozimetrie pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 80 MBq.

### 8.5.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi este de 9,0 μSv / MBq [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este rinichiul: 36 μGy / MBq și peretele vezicii biliare: 39 μGy / MBq.

Doza efectivă pentru Na [<sup>123</sup>I] I este de 150 μSv / MBq (captare redusă, administrare iv) [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este tiroida: 2,7 mGy / MBq.

Intervalul de doze efective pentru [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi este de 4,5-6,3 mSv per procedură unică și 1,7-4,0 mSv pentru procedura de imagistică cu dublu-trasor.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

#### **8.5.8.1 Achiziția imaginilor**

Poate fi utilizată o cameră gamma cu un singur detector pentru imagini planare, care trebuie să includă incidențe anterioare ale regiunii cervicale și ale toracelui superior, în toate cazurile. Se obțin imagini precoce (10-15 min post-injecție) și tardive (1,5-2,5 h după injecție), cu un număr mare de impulsuri.

Adițional, SPECT/ CT oferă imagini hibride ale metodelor funcționale și anatomice, care îmbunătățesc considerabil interpretarea rezultatelor procedurilor individuale.

#### **8.5.8.2 Criterii și probleme de interpretare**

Orice focar extra-fiziologic al captării [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi la nivel cervical/ mediastinar (planar / SPECT) este evaluat ca fiind pozitiv. Corespondența nodulilor pe achiziția CT din cadrul SPECT/ CT crește specificitatea. Metoda substrației: orice captare focală a [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi după substrație este evaluată ca fiind pozitivă.

„Capcanele” principale sunt reprezentate de nodulii tiroidieni proliferativi.

#### **8.5.9 Pregătirea pacientului**

Întreruperea medicamentelor tireostatice (tiamazol, metimazol sau propiltiouracil) este recomandată dacă se utilizează protocoale cu dublu izotop, deoarece medicația tirostatică poate reduce captarea la nivelul glandei tiroide. Întreruperea timp de 3 zile este suficientă, de asemenea, pentru propiltiouracil. Același lucru este valabil și pentru mediile de contrast care conțin iod pentru imagistica cu dublu trasor, care ar trebui evitată cel puțin 6 săptămâni.

Atunci când scintigrafia prin metoda de substrație trebuie efectuată la un pacient cu tratament de substituție, acest tratament trebuie întrerupt timp de 2-3 săptămâni înainte de investigație. Alternativ, se pot utiliza tehnicile „washout” cu sestamibi.

Nu este nevoie de pregătire pentru tehnica „dual-phase” cu [<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi.

#### **8.5.10 Metode**

Recomandările detaliate sunt disponibile în 2009 EANM parathyroid guidelines [151].

## 8.6. Examinarea paratiroidiană cu colină/ metionină

### 8.6.1 Radiofarmaceutic

- [<sup>18</sup>F] fluorometil-dimetil-2-hidroxiethylamoniu ([<sup>18</sup>F] fluorocolină sau [<sup>18</sup>F] FCH)
- [metil-<sup>11</sup>C] trimetil-2-hidroxiethylamoniu ([metil-<sup>11</sup>C] colină)
- L- [metil-<sup>11</sup>C] metionină

### 8.6.2 Mecanismul de captare/ biologia tratorului

[<sup>18</sup>F] fluorocolină și [metil-<sup>11</sup>C] colină: colina radiomarcată este integrată în membranele fosfolipidice. Captarea depinde de colin kinaze, care sunt reglate în celulele proliferante, inclusiv în glandele paratiroide hiperfuncționale. Mai mult, creșterea PTH poate modula colin kinazele dependente de fosfolipide [152, 153].

L- [metil-<sup>11</sup>C] metionină: metionina radiomarcată intră în celule prin difuzie pasivă și prin mai mulți transportori neutri de aminoacizi, în principal LAT1 și LAT2, care se află pe suprafața celulei. Mai multe procese contribuie la inducerea unei supraexprimări a LAT-urilor și la creșterea transportului de aminoacizi, incluzând, probabil, sinteza crescută a PTH [154,155].

### 8.6.3 Indicații

Până în prezent nu există un consens clar cu privire la modalitatea optimă de imagistică și secvențiere pentru localizarea glandelor paratiroide hiper-funcționale în hipertiroidismul primar (HPT).

Derivații de colină radio-marcați și PET/CT-ul cu metionină sunt indicate pentru identificarea glandelor paratiroide hiperfuncționale în cadrul pre-chirurgical, pentru a facilita intervenția chirurgicală și pentru a permite o abordare minim-invazivă.

Aceste tehnici imagistice pot fi indicate în mod special ca modalitate de linia a doua, în cazul unor tehnici standard negative sau discordante (scintigrafie ([<sup>99m</sup>Tc] Tc-sestamibi și ultrasonografia regiunii cervicale). Mai mult decât atât, acestea pot fi de utilitate în adiția metodelor imagistice standard când se suspectează hiperplazia multipleror glande, în caz de HPT persistent sau recurent după intervenția chirurgicală, și în caz de HPT normo-calcemic [155-159].

### 8.6.4 Contraindicații

Sarcina este o contraindicație relativă.

### 8.6.5 Performanțe clinice

Pentru [<sup>18</sup>F] fluorocolină, într-o metanaliză analizând 14 studii, sensibilitatea a variat de la 85% la 100% și de la 71% la 100% pe o analiză per pacient și respectiv per leziune, cu sensibilități combinate de 95% (95% CI: 92 –97%) și 92% (95% I: 88-96%), respectiv [24]. Într-o altă metanaliză, specificitatea a fost evaluată în 7 studii și a variat între 95% și 100% [156].

[metil-<sup>11</sup>C] colină: sunt disponibile puține date. Un studiu a constatat o concordanță între PET/ CT și rezultatele chirurgicale la 24 din 27 de pacienți care au fost operați [160].

L- [metil-<sup>11</sup>C] metionină: într-o metanaliză analizând 24 de studii, sensibilitatea pentru detecția unei leziuni în cadranul corect a variat de la 44% la 91%, cu o sensibilitate cumulată de 77% (95% CI 71-84% ). În trei studii care au inclus pacienți cu imagistică convențională negativă sau neconcludentă, sensibilitatea cumulată a fost de 81% (95% CI 70-91%) [161].

### 8.6.6 Activități administrate și achiziția de imagini

Nu există un consens cu privire la activitățile administrate, timpul de achiziție a imaginii și numărul de achiziții. În studiile disponibile, activitățile administrate și timpul de achiziție a imaginii au fost:

[<sup>18</sup>F] fluorocolină: 100-370 MBq sau 1,5-3,2 MBq/ kg. Mai mulți autori au efectuat două achiziții de imagini: o imagine precoce (0-15 minute după injectare), urmată de o imagine tardivă (30-120 minute după injectare). Alți autori au efectuat o singură achiziție de imagini la câteva minute până la o oră după administrarea traserului [159].

[metil-<sup>11</sup>C] colină: 370 MBq, cu achiziție imediată de Tc, urmată de achiziție PET [160].

L- [metil-<sup>11</sup>C] metionină: 370-1100 MBq. În studiile disponibile, autorii au efectuat o singură achiziție la 0-40 de minute după injectarea traserului (în principal 10-20) [155-161].

### 8.6.7 Dozimetrie

[<sup>18</sup>F] fluorocolină: doza efectivă este de 20  $\mu$ Sv / MBq. Organul cu cea mai mare doză absorbită este rinichiul: 97  $\mu$ Gy / MBq [162]. Gama de doze efective per procedură este de 2,0-7,4 mSv.

[metil-<sup>11</sup>C] colină: doza efectivă este de 4,4  $\mu$ Sv/ MBq. Organul cu cea mai mare doză absorbită este pancreasul: 29  $\mu$ Gy/ MBq [163]. Doza efectivă pe procedură este de aproximativ 1,6 mSv.

L- [metil-<sup>11</sup>C] metionină: doza efectivă este de 8,2  $\mu$ Sv/ MBq. Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele vezicii urinare: 92  $\mu$ Gy/ MBq [164]. Intervalul de doze efective pe procedură este de 1,9-5,2 mSv.

Expunerea la radiații legată de scanarea CT efectuată ca parte a unui studiu PET/ CT depinde de intenția utilizării achiziției CT și poate diferi de la pacient la pacient.

#### *Averstisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de*



*examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

#### **8.6.8 Criterii și probleme de interpretare**

Orice captare focală posterioară lobilor tiroidieni sau în mediastinul superior trebuie considerată suspectă. Imaginile CT trebuie evaluate pentru evidențierea nodulului (nodulilor) corespunzător (i).

[<sup>18</sup>F] fluorocolină și [metil-<sup>11</sup>C] colină: „capcanele” majore includ rezultate fals pozitive în caz de leziuni inflamatorii, tumori benigne și tumori maligne (inclusiv cancer tiroidian, carcinom paratiroidian și metastaze ale ganglionilor limfatici). Pot apărea rezultate fals negative în caz de recidivă a hiperparatiroidismului după intervenția chirurgicală paratiroidiană, hiperplazie multiplă a glandelor (de exemplu în sindromul MEN I), glande ectopice și adenoame paratiroide intra-tiroidiene [156].

L- [metil-<sup>11</sup>C] metionină: pot apărea rezultate fals pozitive în cazul tumorilor benigne și maligne (inclusiv a tumorilor capului și gâtului și a adenomului tiroidian). Rezultate false negative pot apărea în caz de hiperplazie multiplă a glandei, adenoame mici și patologie tiroidiană difuză [161.165].

## 8.7. Scintigrafia suprarenaliană

### 8.7.1 Radiofarmaceutice

- $[^{131}\text{I}]$  6 $\beta$ -iodometil-19-norcholesterol ( $^{131}\text{I}$ -Norcholesterol).

### 8.7.2 Mecanismul de captare/ biologia traserului

Țesutul cortical suprarenalian funcțional poate fi vizualizat prin „captarea” unui precursor de colesterol marcat radioactiv. Odată preluat în cortexul suprarenalian, radiofarmaceuticul nu mai este metabolizat. Deoarece traserul este preluat de țesutul suprarenal normal, producător de cortizol, în mod ideal această examinare ar trebui efectuată sub suprimarea dexametazonei atunci când se suspectează leziuni producătoare de aldosteron sau androgen.

### 8.7.3 Indicații

De obicei, scintigrafia cortexului suprarenalian este o procedură complementară pentru localizarea țesutului anormal al cortexului suprarenalian după diagnosticul (biochimic) de disfuncție suprarenaliană.

Principala indicație este diferențierea dintre hiperplazia bilaterală și o tumoră la pacienții cu hiperkortizonism (sindromul Cushing), hiperaldosteronism sau hiperandrogenism.

### 8.7.4 Contraindicații

Sarcina este o contraindicație relativă.

Se recomandă întreruperea alăptării [3].

### 8.7.5 Performanțe clinice

Precizia scintigrafiei planare cu  $[^{131}\text{I}]$  6 $\beta$ -iodometil-19-norcholesterol pentru diferențierea adenomului de hiperplazie variază de la 47% la 94%. Datele recente arată o precizie diagnostică îmbunătățită semnificativ folosind metoda SPECT/ CT [166].

### 8.7.6 Activități administrate

Activitatea sugerată pentru a fi administrată este:

- $[^{131}\text{I}]$  6 $\beta$ -iodometil-19-norcolesterol: 20 MBq

Nu sunt oferite recomandări pentru medicina nucleară pediatrică

### 8.7.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru  $[^{131}\text{I}]$  6 $\beta$ -iodometil-19-norcolesterol este de 1,8 mSv / MBq [109]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este tiroida: 29 mGy / MBq.

Doza efectivă pentru  $[^{131}\text{I}]$  6 $\beta$ -iodometil-19-norcolesterol este: 36 mSv per procedură.

#### *Avertisment*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza*

*efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

## **8.7.8 Criterii și probleme de interpretare**

### **Scintigrafia standard**

Distribuția simetrică a activității:

- Model normal.
- În sindromul Cushing sau hiperaldosteronism, se observă o captare crescută simetric ca urmare a hiperplaziei bilaterale și a producției ectopice de hormon adrenocorticotrop.
- Rar: sindrom adrenogenital secundar deficitului de 17 [g- sau 11β-hidroxiilază.

Distribuția asimetrică a activității:

- Model normal: glanda suprarenală dreaptă poate fi mai mare decât cea stângă (dimensiunea normală a glandei suprarenale drepte este între 0,9 și 1,2 ori mai mare decât cea a suprarenalei stângi). De asemenea, s-ar putea să existe o activitate mai mare la nivelul suprarenalei drepte datorită supra-proiecției ficatului (mai ales în primele zile).
- Hiperplazia macronodulară (hiperaldosteronism).
- Aldosteronomul de mici dimensiuni.
- Un carcinom care produce aldosteron sau androgen.
- Hiperplazia micronodulară (hiperaldosteronism).
- Țesut rezidual după suprarenalectomia unilaterală.

Captare unilaterală:

- Adenom al cortexului suprarenal (sindromul Cushing).
- Post adrenalectomie.
- Carcinom secretant de aldosteron sau androgeni.
- Infarctul suprarenalian.
- Vizualizarea vezicii biliare.

Absența bilaterală a captării:

- Carcinom al cortexului suprarenal (sindromul Cushing).
- Terapie hormonală.
- Hiperlipidemie, hipercolesterolemie.
- Legare slabă.
- Scintigrafie sub suprimarea dexametazonei

Absența bilaterală a captării:

- Normal.

- Hipertensiune arterială esențială (renină scăzută).

Captare unilaterală:

- Aldosteronom.
- Adenom al cortexului suprarenalian (hiperandrogenism).

Distribuția simetrică a activității:

- Normală, începând cu a 5-a zi.
- Hiperplazia macro sau micronodulară (hiperaldosteronism).
- Aldosteronism secundar, de ex. datorită stenozei arterei renale.
- Medicamente (contraceptive orale, diuretice).
- Administrarea de dexametazonă s-a sistat prea devreme.

### 8.7.9 Pregătirea pacientului

Trebuie blocată captarea neintenționată de iod radioactiv la nivel tiroidian cu iodură de sodiu sau potasiu (100-150 mg pe zi) sau perclorat de sodiu sau potasiu (200-400 mg pe zi) timp de 5-10 zile, începând cu ziua de dinaintea administrării produsului radiofarmaceutic.

Trebuie sistată administrarea tuturor medicamentelor care pot interacționa, cum ar fi contraceptivele orale, dexametazonă, diuretice, propranolol, ketoconazol, colestiramină, unii agenți hipolipemici și corticosteroizi - cu cel puțin 48 de ore înainte de investigație. Dacă întrebarea clinică este dacă există aldosteronom, spironolactona trebuie oprită cu cel puțin 6 săptămâni înainte, deoarece spironolactona poate duce la creșterea captării de radiofarmaceutic în glandele suprarenale.

Dacă este necesară suprimarea dexametazonei, se prescriu 4 mg/ zi începând cu o săptămână înainte administrării radiofarmaceuticului și se continuă acest lucru cât timp durează investigația.

Laxativele nu sunt necesare în mod obișnuit, dar pot fi luate în considerare dacă pare să existe staza radiofarmaceuticului la nivel intestinal. În acest caz, se administrează laxative pentru câteva zile între examinări.

### 8.7.10 Metode

În prezent, nu sunt disponibile ghiduri EANM.

Pacientul este poziționat așezat sau în decubit dorsal pentru achiziție posterioară cu gamma camera centrată la nivelul celei de-a douăsprezecea vertebre toracice.

Pentru o scintigrafie standard a cortexului suprarenalian, se fac două achiziții. Acestea au loc în a cincea și a opta zi după administrarea radiofarmaceuticului (ziua de administrare este ziua 0).

Dacă examinarea se efectuează sub suprimarea dexametazonei, achizițiile zilnice trebuie realizate din ziua 2, până când glandele suprarenale devin clar vizibile. Uneori, înregistrările se realizează în a 3-a și a 5-a zi după injectare.

Examinarea SPECT(/CT) poate fi adăugată pentru a îmbunătăți precizia și localizarea.

Dacă sunt realizate doar imagini statice, imagistica rinichilor (cu [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-DTPA sau [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-DMSA) ar putea duce la o mai bună localizare a modificărilor patologice.

Imaginile din incidență laterală nu sunt necesare în mod obișnuit. Acestea trebuie realizate atunci când este cuantificată captarea radiofarmaceutică sau când se determină profunzimea țesutului suprarenalian rezidual. Profunzimea poate fi măsurată prin plasarea unui marker la nivelul tegumentului.

Poate fi util consumul unei mese cu conținut ridicat de grăsimi, pentru diferențierea activității suprarenalei de cea a vezicii biliare.

## 9. Sistemul hematopoietic-limfatic

### 9.1. Studiul de supraviețuire al trombocitelor în circulația sanguină

#### 9.1.1 Radiofarmaceutic

<sup>111</sup>In-trombocite (autologe)

#### 9.1.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

Această examinare își propune să analizeze supraviețuirea in vivo a trombocitelor autologe. În acest scop, este prelevat sânge venos de la pacient și, după mai multe etape tehnice, trombocitele sunt izolate și marcate cu <sup>111</sup>In (cel mai frecvent [<sup>111</sup>In]In-oxinat, mai rar, [<sup>111</sup>In]In-tropolonă) capabil să intre prin membrana celulară și, prin urmare, să fie reținut intracelular. Trombocitele radiomarcate sunt ulterior reinjectate pacientului; studiul de supraviețuire al trombocitelor se face atât prin prelevarea de probe de sânge cu trombocite radiomarcate, cât și prin investigații gamma-scintigrafice. Deoarece trombocitele recoltate din sânge venos au deja o anumită vârstă, supraviețuirea lor este de așteptat să fie între 8-10 zile. Acesta este motivul pentru care <sup>111</sup>In este utilizat, deoarece are un timp de înjumătățire relativ lung, ceea ce permite efectuarea de proceduri care pot dura până la 7 zile. Interesant este faptul că, eluția <sup>111</sup>In din trombocitele marcate este minimă și nu poate fi detectată nicio radioactivitate la nivel plasmatic. Fiziologic, trombocitele vor fi degradate în cele din urmă, în ficat și în splină, și într-o mică măsură intravascular. Prin urmare, examinarea acumulării în ficat și în splină este de interes, în timp ce distrugerea trombocitelor intravascular trebuie analizată folosind alte tehnici (de laborator).

#### 9.1.3 Indicații

Recunoașterea supraviețuirii reduse a trombocitelor în sângele periferic ca o cauză a trombocitopeniei;

- Identificarea creșterii acumulării trombocitelor la nivel splenic, de exemplu în hipertensiunea portală, ca o cauză a trombocitopeniei;
- În cazuri selectate (de exemplu, sindroame mielodisplazice la debut), pentru a demonstra că producția de trombocite este insuficientă;
- Pentru a stabili dacă ficatul sau splina sunt implicate în sechestrarea trombocitelor, în trombocitopenia periferică și la unii pacienți refractari la transfuziile de trombocite.

#### 9.1.4 Contraindicații

- Sarcina;
- Un număr de trombocite mai mic de 25.000/μL va duce la rezultate nesatisfăcătoare ale radiomarcării; în cazuri selectate pot fi utilizate trombocite compatibile (ABO-Rh) dintr-o bancă de sânge;
- Testul nu este util în coagularea intravasculară diseminată, deoarece imagistica nu permite de obicei localizarea vreunui loc de distrugere al trombocitelor, cu excepția ficatului și al splinei.

### 9.1.5 Evaluarea metodei în practica clinică

Tehnica este unică în indicațiile descrise anterior datorită selectivității sale ridicate; nu există alternativă ca și comparator. Studiile de supraviețuire a trombocitelor sunt utilizate pentru a prezice răspunsul terapeutic postsplenectomie în purpura trombocitopenică imună (ITP) și în alte tulburări autoimune. Creșterea sechestrării trombocitelor la nivelul splinei prezice un răspuns terapeutic bun la ~80% dintre pacienți. Cu toate acestea, chiar și la pacienții cu distrugere hepatică selectivă, un răspuns favorabil la splenectomie poate fi observat la ~50% dintre pacienți, deoarece sursa anticorpilor anti-trombocitari ar putea fi splina. Descoperirea creșterii acumulării la nivel splenic în hipertensiunea portală (de exemplu, în ciroză hepatică) este semnificativă, deoarece splenectomia nu va aduce niciun beneficiu clinic.

### 9.1.6 Activități de administrat

Activitatea recomandată de administrat pentru adulți este:

<sup>111</sup>In-trombocite: 10-18,5 MBq

Nu se oferă recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

### 9.1.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru <sup>111</sup>In-trombocite este de 0,39 mSv/MBq [109]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este splina: 7,5 mGy/MBq (1).

Doza efectivă pentru <sup>111</sup>In-trombocite este de: 3,9-7,2 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă este o unitate de măsură în radioprotecție, care furnizează o valoare a dozei de iradiere legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane (considerată etalon de referință pentru adulți) datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură*

*persoană asociată unui anumit examen de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza un anumit tip de examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă va trebui evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția pe grupe de vârstă și în funcție de starea de boală a populației respective.”*

### 9.1.8 Criterii de interpretare / capcane majore

Următoarele informații trebuie raportate:

- $T_{1/2}$  al trombocitelor marcate ( $N: 4 \pm 0,5$  d);
- Timpul de supraviețuire al trombocitelor radiomarcate (8-10 zile);
- Rata de recuperare în sângele periferic al trombocitelor radiomarcate (care este invers proporțională cu acumularea la nivel splenic și ar trebui să fie în mod normal ~60% [măsurarea exactă a acestui lucru necesită o determinare simultană a volumului plasmatic folosind albumină serică umană marcată cu <sup>125</sup>I]).

Producția de trombocite poate fi estimată din numărul de trombocite la momentul testului, timpul de supraviețuire mediu și din rata de recuperare a trombocitelor radiomarcate din sângele periferic. Pe lângă o eficiență slabă de radiomarcare, datorată

numărului foarte scăzut de trombocite sau a unei tehnici inadecvate, trebuie să se țină cont de două capcane majore: interferența datorată inițierii recente a unui tratament, chiar și înainte de test (de exemplu, steroizi), și aloimunizarea, la pacienții care au primit multe transfuzii de trombocite în trecut.

### **9.1.9 Pregătirea pacientului**

Nu este necesară o pregătire specifică a pacientului pentru această examinare. Trebuie verificat numărul de trombocite cu o zi înainte de radiomarcare (ar trebui să fie > 25.000/ $\mu$ L). În cazul utilizării trombocitelor omoloage, determinarea corectă a grupei sanguine și Rh-ului este obligatorie și trebuie confirmată atunci când trombocitele sunt livrate de banca de sânge.

Clinicienii trebuie să se abțină, cu excepția cazului în care este absolut necesar, să înceapă orice terapie imunosupresivă înainte de testare, în special în ITP sau în alte trombocitopenii imune aferente (de exemplu, tulburări sistemice).

### **9.1.10 Metode**

După radiomarcarea "in vitro" (în condiții de sterilitate adecvate [fluxul de aer laminar vertical clasa A]), trombocitele sunt resuspendate în soluție salină și reinjectate lent în bolus. O alicotă a seringii cu soluția de trombocite radiomarcate este utilizată pentru a determina radioactivitatea totală injectată, care va fi folosită în măsurătorile ulterioare ale radioactivității globale de la nivel sangvin. Probele de sânge sunt prelevate la 3, 10, 20, 30, 45, 60 min și apoi la 3, 24, 48, 72 și 96 h, de fapt până când activitatea care rămâne în sânge scade la mai puțin de 50% din măsurătoarea de la 1h postreinjectare. Măsurătorile seriate ale probelor sangvine se efectuează folosind un contor-puț gamma sau se folosește o gamma cameră cu două capete, iar măsurătorile sunt efectuate prin evaluarea unor regiuni de interes (ROI) ale organelor: inimă, ficat și splină. Din măsurătorile cuantelor gamma, corectate pentru timpii de dezintegrare, înregistrate pe ROI ale organelor și din probele de sânge se creează curbe de timp-activitate (TAC).

Sechestrarea trombocitelor în ficat și în splină este estimată prin metodele de numărare al excesului de cuante gamma (numărul înregistrat într-un organ care depășește numărul pe care acest organ specificat l-ar conține în mod normal datorită sângelui circulant).



## 9.2. Funcția splenică

### 9.2.1 Radiofarmaceutic

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-eritrocite denaturate de căldură

### 9.2.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

Atunci când eritrocitele (globulele roșii din sânge, hematiile) sunt afectate de incubația la o temperatură mai mare decât cea a sângelui circulant, în special la 49,5°C, acestea tind să devină mai rigide și mai sferice. Ulterior, astfel de hematii nu își vor putea schimba forma atunci când trec prin capilarele minuscule din sistemul de filtrare al splinei. Acestea imită procesul din sferocitoza ereditară, o tulburare familială care provoacă hemoliză. După injectarea i.v., astfel de eritrocite denaturate la căldură vor fi preluate de ficat, splină și măduvă osoasă. Unele hematii mai puțin deteriorate vor circula prin sânge, reflectându-se într-o imagine de stază la nivelul bazinului sangvin.

### 9.2.3 Indicații

Scintigrafia cu [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HDRBC este utilă în detectarea splinei accesorii înainte de splenectomie și la pacienții cu o masă suspectă localizată, de obicei, în abdomenul superior de partea stângă (de ex. perisplenic, perirenal, pancreatic sau peri gastric). Tehnica este foarte utilă pentru a detecta resturile splenice după splenectomie, atunci când bolile care duc la splenectomie recidivează (de ex. purpură trombocitopenică imună) sau după o splenectomie neprogramată pentru ruperea splinei într-o leziune deschisă sau “în doi timpi”, întârziată, după un traumatism contondent, deoarece ambele situații ar putea duce la însămânțarea țesutului splinei în spațiile retro- sau intraperitoneale; de asemenea, poate fi utilizată pentru a detecta resturi splenice în urma unei intervenții chirurgicale laparoscopice, chiar și după traumatisme diafragmatice la nivelul plămânilor sau al pleurei. Aceste afecțiuni sunt cunoscute sub numele de splenoză. O indicație mai puțin frecventă este evaluarea aspleniei funcționale, în special în anemia falciformă.

### 9.2.4 Contraindicații

- Sarcina este o contraindicație relativă în funcție de principiul justificării.
- Această tehnică nu trebuie utilizată pentru diagnosticarea hemolizei și a sechestrării hematiilor intrasplenic!

### 9.2.5 Evaluarea metodei în practica clinică

Natura funcțională a studiului [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HDRBC îl face un instrument unic pentru evaluarea funcțională al structurilor anormale localizate (de obicei) în hemi-abdomenul și plămânul stâng care pot corespunde țesutului splenic. Este deosebit de util după splenectomia electivă sau neprogramată, deoarece lipsa absorbției de splină normală permite preluarea mai multor globule roșii de către țesutul anormal. Evaluarea cantitativă a funcției splinei este posibilă utilizând clearance-ul sângelui periferic al eritrocitelor denaturate radiomarcate. De obicei, acest lucru se realizează folosind crom-51 (cromatul de sodiu) ca radiotrasor într-un laborator de cercetare.

### 9.2.6 Activități de administrat

Activitatea recomandată de administrat pentru adulți este:

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-HDRBC: 74-185 MBq

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu cardul de dozare pediatrică EANM <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>.

Activitatea minimă recomandată de administrat este de 80 MBq.

### 9.2.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru <sup>99m</sup>Tc-eritrocitele denaturate este de 1,9 μSv/MBq [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este splina: 560 μGy/MBq [1-3].

Intervalul dozei efective pentru [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HDRBC este: 0,14-0,35 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă este o unitate de măsură în radioprotecție, care furnizează o valoare a dozei de iradiere legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane (considerată etalon de referință pentru adulți) datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociată unui anumit examen de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza un anumit tip de examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă va trebui evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția pe grupe de vârstă și în funcție de starea de boală a populației respective.”*

### 9.2.8 Criterii de interpretare / capcane majore

După splenectomie, orice captare focală în hemi-abdomenul stâng (până în fosa iliacă stângă) sau în cavitatea toracică stângă trebuie considerată suspectă. Trebuie acordată o atenție deosebită în interpretarea deplasării lobului hepatic stâng către loja splenică după splenectomie, precum și a creșterii acumulării la nivelul parenchimului renal, legat de creșterea fluxului sangvin renal, și, uneori, într-o oarecare măsură, de excreția de <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat liber.

Scanarea CT cu substanță de contrast este de preferat pentru detectarea splinei(lor) accesorii în vederea splenectomiei, deoarece absorbția fiziologică a splinei normale este foarte mare și poate împiedica delimitarea țesuturilor mici apropiate de țesutul splenic (totuși, este cel mai probabil ca o combinație de SPECT și CT, sau oricare dintre tehnici separate, să se poată dovedi la fel de utilă).

### 9.2.9 Pregătirea pacientului

Nu este necesară o pregătire specifică a pacientului pentru aceasta examinare.

Unele medicamente ar putea interfera cu eficiența radiomarcării, dar aceasta nu este o problemă majoră, deoarece eritrocitele denaturate de căldură sunt spălate cu soluție salină înainte de reinjectare. Se folosesc celule autologe; prin urmare, determinarea grupului sanguin nu este necesară.

### **9.2.10 Metode**

Marcarea eritrocitelor cu  $^{99m}\text{Tc}$  se realizează utilizând metoda pirofosfat in vitro sau in vivo urmată de incubarea eritrocitelor marcate timp de 20 de minute la  $49,5^\circ\text{C}$  și de o spălare cu soluție salină înainte de reinjectare. Trebuie folosită o baie de apă foarte precis reglată, iar controlul calității trebuie efectuat în mod regulat (de obicei înainte de fiecare examinare în majoritatea centrelor, unde examinarea este rară).

Achiziții imagistice planare (AP/PA) sunt efectuate la 60-90 min după injectare și sunt urmate de o examinare SPECT/CT cuprinzând întregul abdomen. Dacă evaluarea unui nodulul toracic neobișnuit (sau mai multora) este indicația, trebuie inclus în câmpul de examinare și plămânul.

Reconstrucția iterativă este recomandată și obligatorie pentru detectarea splinei accesorii datorită apropierii în câmpul examinat a unei activități foarte mari fixată în splina normală.

### **9.3. Limfoscintigrafia și utilizarea intraoperatorie a gamma-probe-ului pentru localizarea ganglionilor santinelă**

#### **9.3.1 Radiofarmaceutice**

Particule coloidale marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$

Albumină nanocoloidală: 5-80 nm interval tipic de mărime a particulelor

Sulfură de reniu: 50-200 nm interval tipic de dimensiune a particulelor

Mannosil-DTPA-dextran sau Tilmanocept: dimensiunea particulelor de 7 nm (aprobată de EMA în 2014 și introdusă în Europa în 2017)

#### **9.3.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului**

Radiofarmaceuticul este drenat de la locul injectării prin intermediul vaselor limfatice și se acumulează la nivelul ganglionului santinela (SLN) prin fagocitoză efectuată de către macrofage sau prin retenție datorită dimensiunii particulelor. Adesea, o fracțiune din produsele radiofarmaceutice trece la al doilea și al treilea nod eșalon în aval. Reziduurile de manoză determină legarea [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-tilmanoceptului de receptorii CD206 de manoză care sunt exprimați pe suprafața macrofagelor.

Radiotrasorul ideal ar trebui să prezinte un tranzit rapid către SLN-uri cu retenție persistentă la nivelul ganglionilor. În general, drenajul, distribuția și clearance-ul coloizilor radioactivi de către sistemul limfatic variază și acestea sunt dependente de dimensiunea particulelor. Particulele mai mici sunt drenate mai repede către SLN, dar, de asemenea, tind să se acumuleze în ganglioni non-SLN. Particulele mari migrează mai lent și sunt reținute în principal la nivelul SLN. Studii au arătat că rata de succes în identificarea SLN nu este afectată în mod semnificativ de dimensiunea particulelor radiotrasorului utilizat. Selectarea radiotrasorului se bazează mai mult pe disponibilitatea locală decât pe diferențele în detectarea SLN. Avantajele [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-tilmanocept față de traserii radiocoloizi includ un clearance mai rapid de la locul injectării și o retenție mai mare la nivelul SLN (datorită mecanismului specific de legare ligand-receptor) [167].

#### **9.3.3 Indicații**

- Indicații pentru localizarea SLN și biopsia SLN (SLNB).

#### **9.3.4 Contraindicații**

- Contraindicațiile includ starea generală alterată, afecțiuni concomitente grave, complianța redusă a pacientului și diseminarea sistemică cunoscută a bolii.
- Dacă se ridică suspiciunea de invazie metastatică la nivelul unui ganglion, palpatoric sau imagistic, ar trebui efectuat un examen citologic de aspirație cu ac fin pentru a se încerca să se realizeze un diagnostic histopatologic. Dacă citologia de aspirație cu ac fin nu oferă un diagnostic și SLNB este indicată, examinarea trebuie efectuată și ganglionul suspect trebuie îndepărtat chiar dacă nu poate fi demonstrat ca fiind un SLN. Cu toate acestea, metastazele ganglionare evidente reprezintă o contraindicație, deoarece pot apărea rezultate fals-negative din cauza inhibării acumulării radiotrasorului la nivelul SLN și a modificării modelului de drenaj limfatic. Tehnica SLNB este mai puțin sensibilă la pacienții care au suferit

intervenții chirurgicale sau traumatisme în anii precedenți, care pot avea căi de drenaj limfatic modificate, dar o biopsie pozitivă are implicațiile normale. Acest lucru este valabil și după excizia locală largă a tumorii primare, iar SLNB poate fi contraindicat, deoarece s-ar putea să nu ofere un rezultat fiabil.

- Din punct de vedere al radioprotecției, SLNB este o procedură sigură, fără efecte adverse cunoscute, chiar și la populația pediatrică sau în timpul sarcinii.
- Nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o întrerupere de 4 ore în timpul căreia o masă este aruncată poate fi recomandată pentru siguranța.

În cazul SLNB efectuată la nivelul sanului, alăptarea trebuie întreruptă timp de 24 de ore după examinare.

### 9.3.5 Evaluarea metodei în practica clinică

Deși rata de identificare a SLN este aproape de 100%, rata fals-negativă este substanțială. Există o curbă de învățare pentru o echipă de cartografiere limfatică. Au fost recomandate diferite durate ale curbei de învățare, dar niciuna nu s-a bazat pe date științifice solide. Acest lucru este în prezent mai puțin problematic, deoarece acum, când examinarea se face la nivel global, iar tinerii medici învață aceasta tehnică în timpul pregătirii lor de specialitate, se observă reduceri ale ratelor ridicate de rezultate fals negative. SLNB trebuie efectuată de o echipă calificată de specialiști în medicină nucleară, chirurghi și anatomopatologi care lucrează în strânsă colaborare. Succesul SLNB crește pe măsură ce un centru câștigă experiență.

Analiza procedurilor cu rezultate fals-negative a arătat ca oricare dintre cele trei elemente ale sale poate constitui un factor. Factorii cauzali în limfoscintigrafie pot fi evaluarea bazinului limfatic greșit, eșecul de a descrie toate potențialele bazine limfactice de drenaj, eșecul de a vizualiza vasul limfatic aferent sau eșecul de a detecta un SLN

într-o locație neobișnuită. Mai mult, metastazele mari la nivelul SLN inhibă acumularea traserului în acești ganglioni. Uneori, intervalul dintre limfoscintigrafie și intervenția chirurgicală este atât de mare, încât ganglionul radioactiv nu mai poate fi identificat. Dacă se întâmplă acest lucru, pacientul poate fi reinjectat înainte de începerea intervenției chirurgicale. Chirurghii nu reușesc uneori să îndepărteze un SLN situat într-o localizare cu abord dificil, chiar dacă a fost identificat de medicul de medicină nucleară.

### 9.3.6 Activități de administrat

Activitățile recomandate pentru administrare sunt

- $^{99m}\text{Tc}$ -coloidal (injectare superficială sau profundă): 10-150 MBq, în funcție de studiu și de timpul până la operație
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-tilmanocept: 37-74 MBq, în funcție de studiu și de timpul până la operație
- Nu sunt date recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

### 9.3.7 Dozimetrie

Estimarea dozimetriei pacientului după injectare este dificilă. Deoarece doar o fracție redusă a radiotraserului este transportată, doza efectivă este determinată în principal de cantitatea de traser reținută la locul injectării. Deoarece punctul de injectare este de

obicei excizat în timpul intervenției chirurgicale, scurtarea intervalului până la operație va reduce și mai mult radiația locală. La pacienți, estimarea expunerii la radiații depinde de mai multe variabile, cum ar fi activitatea injectată, timpul de retenție și dacă au fost administrate injecții multiple. Există diferențe minore în dozimetria radiațiilor pentru diferitele produse radiofarmaceutice utilizate pentru detectarea SLN.

Doza efectivă pentru coloizi de dimensiuni mici marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$  este de  $1,2 \mu\text{Sv} / \text{MBq}$  [3] Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele inimii:  $4,1 \mu\text{Gy} / \text{MBq}$  Intervalul în doza efectivă pentru  $^{99m}\text{Tc}$ -coloizi este:  $0,01-0,18 \text{ mSv}$  per procedură. Doza eficientă pentru [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-tilmanocept este de  $1,7 \mu\text{Sv} / \text{MBq}$  la pacienții cu cancer de sân și  $1,3 \mu\text{Sv} / \text{MBq}$  la pacienții cu melanom [168].

*Avertisment: „Doză efectivă este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție, care furnizează o valoare a dozei de iradiere legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane (considerată etalon de referință pentru adulți) datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociată unui anumit examen de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza un anumit tip de examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă va trebui evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția pe grupe de vârstă și în funcție de starea de boală a populației respective.”*

În ultimii ani, utilizarea tehnicii SPECT/CT pentru detectarea SLN a crescut. Prin urmare, doza de radiație suplimentară corespunzătoare CT-ului pentru pacienți ar trebui, de asemenea, luată în considerare în scopuri dozimetrice. Doza suplimentară absorbită din componenta CT a examinării SPECT/CT variază și depinde în principal de caracteristicile scanării CT, cum ar fi dacă procedura este o scanare CT cu doză în scop diagnostic sau, ca în majoritatea centrelor, un CT low-dose utilizat numai pentru localizare și corecția atenuării.

### **9.3.8 Criterii de interpretare / capcane majore**

Imaginile dinamice precoce, statice precoce și statice tardive identifică SLN-urile la majoritatea pacienților. Cel mai puternic criteriu pentru definirea unui ganglion limfatic ca fiind SLN este prezența unui canal limfatic de la tumora primară la ganglionul limfatic (vizualizat de obicei pe imagini dinamice). De asemenea, primul nod care apare este declarat ca SLN. SLN este adesea cel mai captant nod și cel mai apropiat de locul injectării, dar nu este neapărat cazul. Distanța de la tumora primară poate contribui, de asemenea, la definirea SLN. Ganglionii care apar doar pe achiziția tardivă, dar într-un alt bazin limfatic, sunt, de asemenea, SLN-uri, cu excepția cazului în care imaginile dinamice relevă că primesc canale limfatice de la un nod detectat anterior. Rezultatele cartografierii SLN ar trebui să fie comunicate direct chirurgului, de exemplu, ca un scurt raport înainte de operație și care să includă toate imaginile disponibile și etichetate. Acest lucru este de o importanță deosebită, dacă drenajul limfatic este ambiguu.

Un raport final trebuie trimis mai târziu și include următoarele informații detaliate:

- radiofarmaceutic utilizat;

- tehnica de injectare (localizare, profunzime, număr de puncte de injectare);
- activitatea și volumul radiofarmaceuticului injectat;
- momentul achiziției imaginii;
- orientarea imaginilor;
- numele medicului nuclear responsabil.

Structurile vizualizate și locația lor (canale limfatice, SLN-uri, ganglioni de eșalon doi și al trei) ar trebui descrise și etichetate pe imagini. Numărul și localizarea SLN-urilor în fiecare bazin trebuie raportate cu atenție și includ profunzimea de la nivelul

pielii. De asemenea, ar trebui descrise și non-SLN-uri. În special, erorile în procedura de examinare, de ex. contaminarea și drenajul limfatic neașteptat, trebuie descrise în detaliu. Informațiile colectate de SPECT și CT ar trebui raportate separat. Trebuie menționate chiar descoperiri suplimentare cu ajutorul CT-ului, de ex. ganglioni limfatici patologici care nu prezintă captare de radiotrasor. Toate imaginile plane achiziționate, imaginile corespunzătoare SPECT / CT co-înregistrate și raportul final cu o concluzie privind rezultatele ar trebui să fie disponibile în sala de operație. Medicul de medicină nucleară trebuie să poată fi contactat în cazul în care apar întrebări.

#### *Capcane*

Unele capcane pot apărea într-o procedură SLN și sunt posibile atât interpretări fals- pozitive, cât și false-negative ale limfoscintigrafiei.

#### *Surse de interpretare fals pozitivă a imaginilor:*

- Contaminarea pielii care rezultă din injecție sau contaminarea urinară poate fi interpretată greșit ca un ganglion limfatic. Punctele fierbinți atribuite contaminării sunt adesea foarte hipercaptante și focale. Imaginile planare din diferite unghiuri și SPECT sau SPECT / CT ajută la identificarea contaminării.
- Ganglionii eșalon 2 ar putea fi interpretați greșit ca SLN, dacă nu sunt achiziționate imagini dinamice sau statice precoce. Achiziția de imagini tardive prea devreme ar putea juca și un rol aici.
- Limfangiomul sau lacurile limfatice ar putea fi interpretate greșit ca ganglioni limfatici.
- Alte țesuturi care conțin radioactivitate ar putea complica interpretarea imaginii.

#### *Interpretarea fals-negativă a imaginilor.*

Majoritatea pacienților cu non-vizualizare SLN limfoscintigrafică preoperatorie va avea cel puțin un SLN detectat intraoperator fie prin sonda gamma singură, fie prin sonda gamma combinată cu blue dye. La aproximativ 1-3% din toți pacienții, SLN nu va fi detectat intraoperator, iar starea bazinului limfatic nu poate fi determinată. Acest procent crește la 10-15% în anumite situații specifice (cap și gât, col uterin și cancer endometrial). În general, dacă SLN nu este detectat, ar trebui efectuată în schimb limfadenectomie sistematică în regiunile anatomice standardizate.

#### *Sursele de non-vizualizare a SLN sunt:*

- Ganglionii apropiați pot fi interpretați greșit ca un singur SLN.
- SLN poate fi mascat de locul injectării, în special în cancerul cutanat de cap și gât.

- Doar o cantitate mică de radiotrasor este drenată de la locul injectării. În cazul oricărei modificări a drenajului limfatic, SLN poate conține radioactivitate redusă.

#### *Alte motive de non-vizualizare a SLN.*

La unii pacienți, drenajul limfatic este lent. Dacă nu se observă drenarea din imaginile statice precoce sau dinamice, poate fi util masajul locului de injectare sau de-a lungul vaselor limfatice. Constricția vaselor limfatice ar trebui, de asemenea, exclusă. Fluxul limfatic lent este observat la pacienții vârstnici (> 50 de ani). În unele cazuri, imagistica repetată (imagini întârziate până la 24 de ore) sau reinjectarea radiotrasorului pot fi de asemenea utile dacă există suspiciuni de eroare de injectare.

#### **9.3.9 Pregătirea pacientului**

Nu este necesară o pregătire specială înainte de examinare. Medicul de medicină nucleară ar trebui să obțină cu atenție un istoric care să includă diagnosticul, tratamentul anterior (în special rezecția primară, inclusiv rezultatele histopatologice), intervenția chirurgicală anterioară sau traumatismele regiunii afectate, comorbiditățile, sarcina / alăptarea sau administrarea prealabilă a produselor radiofarmaceutice. Rezultatele examinărilor imagistice efectuate preoperator trebuie transmise medicului de medicină nucleară responsabil. Anamneza trebuie urmată de examenul obiectiv al regiunii corporale în cauză. Orice suspiciune de metastaze ale ganglionilor limfatici trebuie exclusă înainte de efectuarea SLNB. În cazul oricărei incertitudini, medicul de medicină nucleară responsabil nu ar trebui să ezite să contacteze chirurgul responsabil pentru informații suplimentare.

Pentru a evita constricția și ocluzia canalelor limfatice, toate hainele și bijuteriile din regiunea de interes și de-a lungul vaselor limfatice trebuie îndepărtate înainte de a injecta radiotrasorul.

#### **9.3.10 Metode**

Recomandările detaliate cu privire la SNL în melanom pot fi găsite în ghidurile de practică EANM pentru limfoscintigrafie și biopsia ganglionilor sentinela în melanom [169].

Recomandările detaliate cu privire la SNL în carcinomul cu celule scuamoase orale / orofaringiene și în cancerul de sân sunt disponibile în Ghidurile oncologice EANM [170,171].

#### *În ceea ce privește cancerul de sân:*

Deși există un consens cu privire la unele aspecte largi ale protocoalelor SLN în cancerul de sân, nu există consens cu privire la toate detaliile. Există controverse în ceea ce privește dimensiunea particulelor radiotrasorului, calea optimă pentru injectare, momentul efectuării scintigrafiei și detectării intraoperatorii și dacă ar trebui sau nu luați în considerare ganglionii limfatici extra-axilari. Tehnica optimă de injectare a făcut obiectul unor dezbateri. Tehnicile utilizate pe scară largă includ injectarea

superficială (periareolară, subareolară, subdermică, intradermică) și injectarea profundă (peritumorală, intratumorală). Rezultatele mai multor studii au confirmat că metoda de injectare nu afectează în mod semnificativ identificarea SLN la nivel axilar. Un avantaj major al injecțiilor superficiale este că sunt ușor de efectuat. Utilizarea injecțiilor





peritumorale necesită o investigație atentă a examenilor imagistice anterioare și a fișelor medicale ale pacientului, în special dacă tumora este nepalpabilă. Dacă este disponibilă, ghidarea ultrasonografică poate fi utilă pentru a ajuta la plasarea injecțiilor peritumorale. Dacă o tumoră se află în cadrantul supero-extern, activitatea relativ intensă la locul injectării poate face dificilă localizarea unui SLN cu captare mai redusă situat în apropiere. Avantajele importante ale injecțiilor profunde sunt detectarea îmbunătățită a SLN extra-axilari. Astfel, dacă scopul este doar stadializarea axilară, poate fi preferată o injecție superficială unei injecții profunde. Atunci când se efectuează injecții superficiale, volumele mari pot interfera cu fluxul limfatic normal; de aceea, se preferă volume de 0,05-0,5 ml. În cazul injecțiilor peritumorale, se utilizează volume mai mari (de ex, 0,5-1,0 ml).

*În ceea ce privește cancerele ginecologice [172]:*

În cancerul de col uterin, produsul radiofarmaceutic este injectat peritumoral / periorificial în cele patru cadrane ale colului uterin. Dacă s-a efectuat în prealabil conizare, este preferată injectarea pericicatricială (dacă este posibil). Instilarea superficială (submucoasă) este preferată în tumorile de dimensiuni mici, în timp ce în cazul tumorilor cu dimensiuni mai mari trebuie evitată injectarea în partea necrotică a acestora.

În cancerul endometrial, există raportate trei abordări de injectare: injecția cervicală (cea mai ușoară abordare), injecția endometrială peritumorală asistată de histeroscopie (de obicei efectuată la începutul intervenției chirurgicale, dar dacă acesta este cazul, se pierde posibilitatea de a efectua limfoscintigrafie) sau injecție miometrială / subseroasă (ghidată prin ultrasunografie transvaginală).

În cancerul vulvar, trei sau patru injecții peritumorale intradermice / intramucoase de radiofarmaceutice trebuie efectuate după aplicarea unei creme anestezice sau spray, cum ar fi lidocaină sau clorură de etil.

## 9.4. Determinarea volumului plasmatic

### 9.4.1 Radiofarmaceutice

[<sup>51</sup>Cr]Cr-eritrocite și [<sup>125</sup>I]I-HSA (albumină serică umană)

[<sup>125</sup>I]I-HSA nu este autorizată în toate țările. [<sup>131</sup>I]I-HSA și [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HSA reprezintă alternative. Primele rezultă într-o doză mai mare de iradiere, iar marcarea cu <sup>99m</sup>Tc poate fi instabilă in vivo, ceea ce ar putea duce la rezultate cantitative inexacte.

### 9.4.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

În urma injectării i.v., eritrocitele marcate radioactiv sunt amestecate în sângele circulant ca într-un compartiment închis, iar amestecul devine omogen în 5-10 min. Concentrația de eritrocite marcate într-o probă de sânge este, prin urmare, invers proporțională cu masa eritrocitară (numită și volum). În urma administrării i.v., HSA radiomarcată este amestecată cu plasma circulantă și cu o mică parte a fluidului extracelular. Radioactivitatea circulantă se dezintegrează foarte încet și liniar după 10 minute de echilibru.

### 9.4.3 Indicații

- Evaluarea policitemiei (definiția policitemiei vera de hemoconcentrație);
- Evaluarea anemiei sau pseudoanemiei (hemodiluție);
- Evaluarea volumului plasmatic (în special în cazul hipovolemiei cu etiologie incertă).

### 9.4.4 Contraindicații

- Alăptarea: măsurarea volumului plasmatic cu [<sup>125</sup>I] I-HSA (sau [<sup>131</sup>I] I-HSA) nu este recomandată în timpul alăptării, deoarece va avea ca rezultat întreruperea alăptării (sau cel puțin sistarea acesteia timp de 8 săptămâni) pentru a evita ingestia iodului radioactiv de către sugar. Altfel, poate fi utilizat <sup>51</sup>Cr-eritrocite, deoarece crom-51 nu este excretat în lapte. În timpul alăptării, volumul sangvin poate fi măsurat utilizând doar [<sup>51</sup>Cr]Cr-eritrocite și hematocritul somatic.
- Sarcina: nicio contraindicație reprezintă justificare completă.
- Pacient instabil (în special hemoragie, transfuzie, șoc sau recuperare după șoc).
- Deshidratare acută.

### 9.4.5 Evaluarea metodei în practica clinică

Conform Comitetului internațional pentru standardizarea în hematologie, determinarea directă atât a volumului eritrocite cât și a volumului plasmatic este necesară pentru diagnosticarea policitemiei vera [173].

### 9.4.6 Activități de administrat

Activitățile recomandate pentru administrare sunt:

- [<sup>51</sup>Cr] Cr-eritrocite: 0,5-1,0 MBq.
- [<sup>125</sup>I] I-HSA: 0,1-0,2 MBq
- Nu se oferă recomandări pentru medicina nucleară pediatrică.

#### 9.4.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru  $^{51}\text{Cr}$  Cr-eritrocite este  $170 \mu\text{Sv} / \text{MBq}$  [109].

Doza efectivă pentru  $^{125}\text{I}$  I-HSA este de  $220 \mu\text{Sv} / \text{MBq}$  [109].

Intervalul dozei efective pentru  $^{51}\text{Cr}$  Cr-eritrocite:  $0,09-0,17 \text{ mSv}$  per procedură.

Intervalul dozei efective pentru  $^{125}\text{I}$  I-HSA :  $0,02-0,04 \text{ mSv}$  per procedură

*Avertisment:*

*„Doză efectivă este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție, care furnizează o valoare a dozei de iradiere legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane (considerată etalon de referință pentru adulți) datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociată unui anumit examen de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza un anumit tip de examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă va trebui evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția pe grupe de vârstă și în funcție de starea de boală a populației respective.”*

#### 9.4.8 Criterii de interpretare / capcane majore

Modul standard de exprimare a rezultatelor este în mL/kg de greutate corporală, de ex.  $30 \pm 5 \text{ mL/kg}$  pentru bărbați și  $25 \pm 5 \text{ mL/kg}$  pentru femei (volum eritrocite), în timp ce volumul plasmatic este de aproximativ  $40 \text{ mL/kg}$  în cazul ambelor sexe. Comitetul ICSH93 a propus formule care permit calcularea volumelor teoretice în funcție de greutate, înălțime și sex [173]. Măsurătorile peste sau sub 125% din valoarea teoretică sunt considerate anormale. Hematocritul somatic este în medie mai mic decât hematocritul venos (raport 0,93). Acesta crește în caz de policitemie vera mai ales atunci când splina este mărită.

Capcana majoră este legată de un pacient instabil sau de considerații tehnice inadecvate (contaminarea încrucișată a probelor, metoda inadecvată de numărare sau măsurarea inexactă a hematocritului venos).

#### 9.4.9 Pregătirea pacientului

Pacientul nu trebuie să țină post și trebuie să fie hidratat în mod normal.

Pacientul trebuie să stea culcat cel puțin 15 minute înainte de reinjectare și în timp ce probele sunt prelevate pentru a asigura stabilizarea fluidelor corporale.

#### 9.4.10 Metode

Dacă este posibil, injectarea și prelevarea de probe trebuie efectuate prin abordul a doua căi venoase distincte.

Trebuie prelevate cel puțin două probe, de exemplu, la 10 și 20 de minute după injectare. În cazul hematocritului venos foarte ridicat, se recomandă prelevarea tardivă a probelor (de exemplu, la 30-60 min) luând în considerare amestecarea lentă a eritrocitelor la nivel splenic.

Un eșantion din seringile injectate trebuie lasat separat după omogenizarea adecvată. Volumul de sânge este calculat din media celor două probe; volumul plasmatic se măsoară prin extrapolare la timpul 0 al celor două probe.

Sunt numărate probe ale esantionului standard și a întregii cantități de sânge anticoagulat EDTA, iar volumele eritrocite și plasmă,  $V$ , sunt calculate ca si coeficient de activitate injectată,  $Q$ , și probe de sânge,  $[q]$ , conform formulei  $V=Q/[q]$ . Hematocritul somatic este calculat ca volum eritrocite/(volum eritrocite + volum plasmatic).

## 9.5. Limfoscintigrafia semicantitativă

Limfoscintigrafia semicantitativă reprezintă o bine cunoscută examinare funcțională utilizată pentru a evalua și a confirma diagnosticul de limfedem, precum și pentru a măsura funcția limfatică.  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloid (37-50 MBq) este injectat intradermic în spațiul interdigital I-II de la nivelul membrelor inferioare.

Ulterior, pacientul efectuează 15 minute de exercițiu fizic de alergare pe bandă la o viteză de 3,6 km/h pentru a stimula drenajul limfatic. Apoi sunt realizate imagini statice de la nivelul extremităților inferioare și zonei inghinală. Pentru captarea din regiunea inghinală trebuie efectuată corecția atenuării, ceea ce se realizează cu ajutorul gamma camerei, folosind o sursă liniară de  $^{57}\text{Co}$  (Fig. 1) sau cu ajutorul metodelor ce utilizează indicele de masă corporală (IMC) [174-176]. Corecția atenuării este necesară pentru a ține cont de inomogenitatea de distribuție a greutateii pacienților. Metoda care utilizează sursa liniară de  $^{57}\text{Co}$  folosește o combinație de transmisie planară (cu și fara pacient în scanner) pentru a calcula absorbția fonică și măsurarea emisiilor [174], în timp ce metoda folosind IMC-ul utilizează un algoritm pur matematic pentru a efectua o corecție pixel-cu-pixel [175]. În plus, analiza vizuală este necesară pentru evaluarea fluxului limfatic anormal. Prin aplicarea metodei folosind sursa liniară de  $^{57}\text{Co}$ , captarea normală este aproximativ  $> 14\%$  și cu metoda ce utilizează IMC-ul peste  $9\%$  (Fig. 2) [177].

Pentru extremitățile superioare ar putea fi realizate abordări similare, cu toate acestea interpretarea se face doar prin evaluare vizuală, deoarece nu există până acum metode semicantitative bine stabilite.

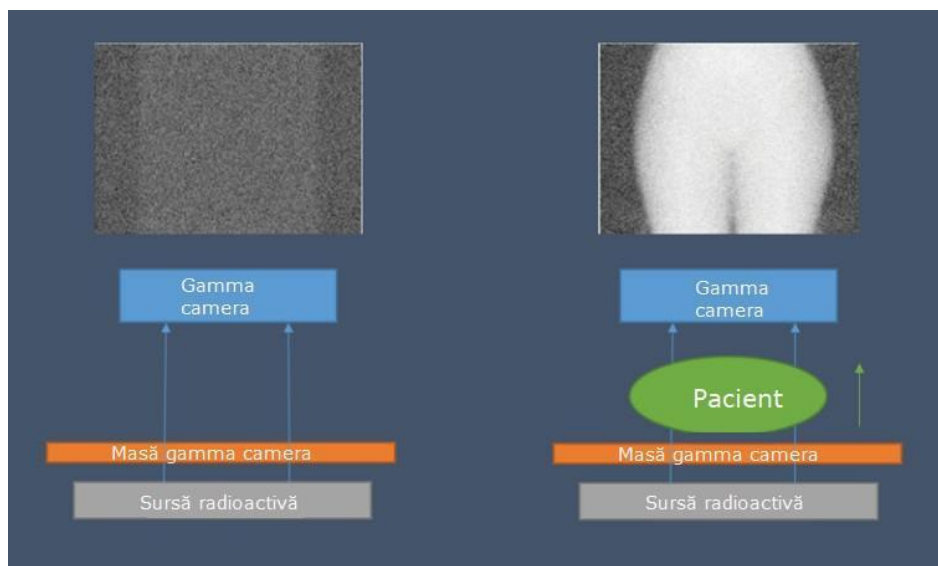


Fig. 1. Corecția atenuării prin transmisie ( $^{57}\text{Co}$ ) și achiziții de emisii

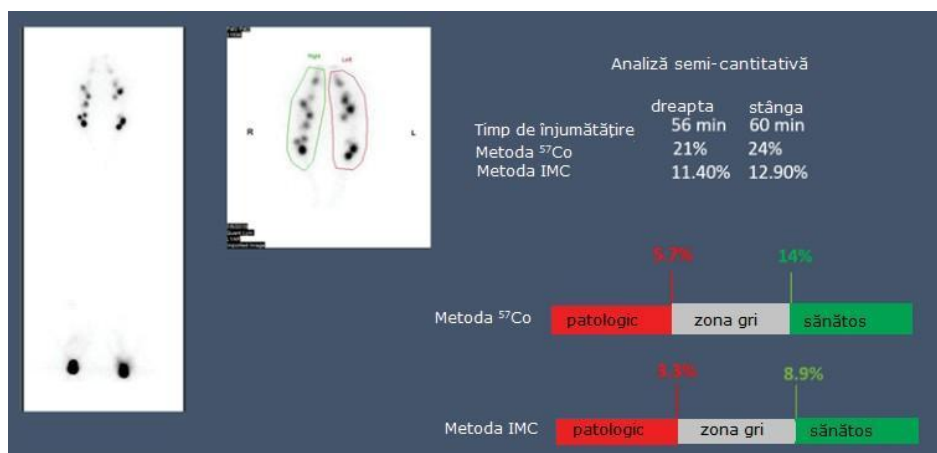


Fig. 2: Femeie, 51 ani, 172 cm, 106 kg (IMC=36): captare normală la nivelul ganglionilor limfatici inghinali, măsurători prin metode ce folosesc o sursă liniară de <sup>57</sup>Co și IMC.

## 10. Oncologie

### 10.1. FDG

#### 10.1.1 Radiofarmaceutic:

[<sup>18</sup>F]Fluoro-2-deoxi-d-glucoza, cunoscut ca:

[<sup>18</sup>F]Fluorodeoxiglucoza

[<sup>18</sup>F]FDG

#### 10.1.2 Mecanismul de absorbție/ farmacocinetică

[<sup>18</sup>F]FDG este un analog de glucoză care se acumulează în țesut proporțional cu cantitatea totală de utilizare a glucozei. Consumul crescut de glucoză este caracteristic majorității formelor de cancer și este legat în principal de supraexprimarea de transportori de glucoză GLUT și de activitatea crescută a hexokinazei. Odată intrat în celulă, FDG este fosforilat de către enzima hexokinază și este blocat intracelular.

#### 10.1.3 Indicații

PET/CT cu FDG a devenit o piatră de temelie a managementului pacienților oncologici.

Indicațiile pentru PET/CT cu [<sup>18</sup>F]FDG includ (dar nu se limitează) la următoarele:

- Diferențierea între leziuni benigne și maligne;
- Screeningul unei tumori primare necunoscute atunci când boala metastatică este descoperită ca primă manifestare a cancerului sau când pacientul prezintă sindrom paraneoplazic;
- Stadializarea inițială a pacientului oncologic;
- Monitorizarea răspunsului la tratament la pacienții cu tumori cunoscute;
- Diferențierea între boală activă reziduală și necroză sau fibroză apărută după tratament;
- Detecția recidivei tumorale (restadializare) mai ales în prezența markerilor tumorali crescuți;
- Alegerea unei regiuni active metabolic din cadrul tumorii care să poată în cea mai mare măsură să ofere prin biopsie informații pentru diagnostic;
- Ghidarea planului de radioterapie;

#### 10.1.4 Contraindicații

Sarcina este o contraindicație relativă.

Nu este recomandată întreruperea alăptării [3].

#### 10.1.5 Performanțe clinice

Literatura medicală de specialitate care se ocupă cu numeroasele indicații ale PET/CT cu [<sup>18</sup>F]FDG este prea vastă pentru a putea fi rezumată aici, astfel cititorul este rugat să



aceseze ghidurile Asociației Europene de Medicină Nucleară (EANM) pentru imagistică tumorală și ale Colegiului Regal al Radiologilor (UK Royal College of Radiology) pentru utilizarea PET/CT [61, 178].

### 10.1.6 Activitatea de administrat

Activitatea sugerată pentru administrare depinde de greutatea pacientului, de timpul de achiziție per poziția patului și suprapunerea paturilor, astfel încât pentru o suprapunere de paturi <30%, ghidurile EANM recomandă ca activitatea minimă a [<sup>18</sup>F]FDG să fie:

- [<sup>18</sup>F]FDG (MBq) = 14 (MBq.min.pat<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) Greutate pacient (kg)/timp per poziție pat (min.pat-1)
- exemplu: pentru un pacient de 75 kg cu 3 min timp de achiziție per poziție pat - 350 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitatea trebuie modificată în conformitate cu fișa de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată a fi administrată este de 26 MBq.

### 10.1.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>18</sup>F]FDG este de 19 μSv/MBq [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este vezica urinară (peretele vezicii urinare): 130 μGy/MBq

Intervalul dozei efective pentru [<sup>18</sup>F]FDG este: 3.5-10 mSv per procedură.

Expunerea la radiații după un CT efectuat ca parte a unei examinări PET/CT cu [<sup>18</sup>F]FDG depinde de intenția utilizării CT-ului și poate diferi de la pacient la pacient.

*Averstiment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 10.1.8 Criterii de interpretare/ capcane majore

Imaginile obținute prin tehnica PET cu [<sup>18</sup>F]FDG trebuie afișate cu și fără corecția de atenuare. Pe toate secțiunile, pot fi observate informații cantitative cu privire la dimensiune și la absorbția [<sup>18</sup>F]FDG. Imaginile trebuie evaluate cu ajutorul unui software capabil să afișeze imagini de fuziune între PET și CT și să utilizeze o scală SUV.

Trebuie evaluată prezența sau absența acumulării anormale a [<sup>18</sup>F]FDG (în special acumularea focală) în combinație cu intensitatea absorbției și dimensiunea anatomică. Absența acumulării traserului la nivelul unor anomalii anatomice văzute pe CT sau prin

altă metodă imagistică poate fi la fel de semnificativă/importantă. Atunci când este cazul, imaginile PET/CT trebuie corelate cu imaginile obținute prin alte examinări diagnostice și interpretate în context clinic. Pentru evaluarea răspunsului la tratament, imaginile trebuie evaluate folosind aceeași gamă de culori sau nivele de gri, adică o scală fixă de culori; de exemplu, de la un SUV = 0 la un SUV = 10 se va folosi o scală invers liniară. Este necesară revizuirea atât a imaginilor necorectate, cât și a imaginilor corectate prin atenuare pentru a identifica artefactele cauzate de agenți de contrast, implanturi metalice și/sau mișcarea pacientului. În trialuri clinice, criteriile pentru analiza vizuală ar trebui definite a priori în cadrul protocolului de studiu. SUV-ul este din ce în ce mai utilizat în studiile clinice pe lângă evaluările vizuale. SUV este o măsură a absorbției într-o tumoră pe baza unui volum de distribuție. Majoritatea articolelor publicate se referă la SUV (normalizat după greutatea corporală). SUV-ul normalizat după LBM (lean body mass) e consacrat ca SUL și e o măsură cantitativă recomandată pentru absorbția de FDG.

Distribuția fiziologică a [<sup>18</sup>F]FDG și criteriile de interpretare:

- În mod normal, [<sup>18</sup>F]FDG se acumulează la 60 minute post-injectare în creier, cord, rinichi și tract urinar. Creierul are o absorbție ridicată de [<sup>18</sup>F]FDG (aproximativ 7% din activitatea injectată). Miocardul utilizează acizi grași liberi atunci când se găsește în starea de repaus alimentar, dar după încărcarea cu glucoză o folosește pe aceasta. În starea de repaus alimentar, absorbția FDG-ului în miocard ar trebui să fie scăzută, dar acest lucru variază. Spre deosebire de glucoză, [<sup>18</sup>F]FDG este excretat de către rinichi în urină și se acumulează în tractul urinar. Există un anumit grad de acumulare a [<sup>18</sup>F]FDG-ului în mușchi. Acest grad poate fi crescut de insulina serică sau după efectuarea de exerciții fizice. Gradul de absorbție în tractul gastro-intestinal variază de la pacient la pacient și poate fi crescut, de exemplu, la pacienții care iau metformin. Absorbția este frecventă la nivelul țesutului limfoid de la nivelul inelului Waldeyer și de la nivelul ileonului terminal și al cecului. La nivelul timusului, absorbția poate fi prezentă mai ales la copii și la adulți tineri. La nivelul țesutului adipos brun, absorbția poate fi observată mai frecvent la pacienții tineri și prin expunerea la temperaturi scăzute. Nu se observă o absorbție fiziologică la nivelul osului (cu excepția cazului în care <sup>18</sup>F-fluoride liber este prezent drept contaminant), dar măduva osoasă poate capta în grade variabile la pacienții care primesc factori de creștere (factor de stimulare a coloniilor granulocitare și factori de stimulare a macrofagelor), precum și la pacienții cu proliferare a măduvei osoase cauzată de infecții, inflamații, anemie sau post chimioterapie.
- Datorită absorbției fiziologice ridicate a [<sup>18</sup>F]FDG-ului la nivelul creierului, PET/CT-ul cu [<sup>18</sup>F]FDG are o valoare limitată pentru detecția metastazelor cerebrale. Astfel, PET/CT-ul cu [<sup>18</sup>F]FDG nu este în general utilizat pentru detecția primară sau excluderea metastazelor cerebrale.
- Captarea crescută a [<sup>18</sup>F]FDG-ului este observată în multe leziuni neoplazice, țesutul de granulație (exemplu: vindecarea rănilor), infecții și alte procese inflamatorii. A fost publicată o descriere detaliată a capcanelor și a situațiilor care pot duce la un rezultat fals-positiv (proces benign care captează [<sup>18</sup>F]FDG) sau fals-negativ.
- Modele de absorbție a [<sup>18</sup>F]FDG, criteriile morfologice CT și corelația cu istoricul pacientului, examenul fizic și alte examinări imagistice pot fi utile pentru a diferenția leziuni maligne de leziuni benigne.



- SUV-urile și măsurile cantitative conexe, cum ar fi volumul tumoral metabolic, glicoliza totală lezională, au câștigat importanță în monitorizarea răspunsului la tratament și în evaluarea prognostică.
- Nu există o limită inferioară a intensității/gradului de absorbție a [<sup>18</sup>F]FDG-ului pentru definirea unei absorbții anormale în leziuni, deoarece absorbția depinde de gradul de contrast dintre tumoră și structurile din imediata vecinătate. Acest contrast depinde de mai mulți factori fiziopatologici, cei mai semnificativi fiind histologia (aviditatea tipului tumorii pentru [<sup>18</sup>F]FDG), volumul celulelor tumorale vitale, mișcarea în timpul achiziției statice (de exemplu, semnale blurate/neclare în cazul focarelor pulmonare) și captarea crescută în mod fiziologic în structurile din fundal/din jur. Mai mult, sensibilitatea PET/CT-ului cu [<sup>18</sup>F]FDG poate fi redusă la pacienții diabetici cu nivel ridicat de glucoză în sânge.
- Deși nu există date concludente cu privire la intervalul optim dintre chimioterapie și examinarea PET/CT cu [<sup>18</sup>F]FDG, un interval de cel puțin 10 zile și preferabil 3 săptămâni între ultima cură de tratament și PET/CT este, în general, considerat adecvat pentru evaluarea răspunsului. Se datorează echilibrului dintre eventualele efecte asupra metabolismului tumorii (cum ar fi afectarea macrofagelor) și efectele sistemice (cum ar fi activarea măduvei osoase după depresie medulară, care poate fi sau nu cauzată de factori de creștere). Dacă nu este posibil un interval de 10 zile, examinarea PET/CT cu [<sup>18</sup>F]FDG trebuie întârziată cât mai mult posibil după administrarea curei de chimioterapie (preferabil cât mai aproape de următorul ciclu de tratament).
- Efectele factorilor de creștere (factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și a macrofagelor) asupra biodistribuției [<sup>18</sup>F] FDG (datorită absorbției crescute la nivelul măduvei osoase) durează în general mai mult de 2 săptămâni de la administrarea finală.
- Se presupune că efectele (secundare) ale radioterapiei sunt de durată mai lungă; examinarea pacienților cu carcinoame ale capului și gâtului tratați cu radiații a arătat că inflamația indusă de această terapie poate fi văzută pe imaginile de PET/ CT la 2-3 luni de la terminarea tratamentului.
- La pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală, absorbția depinde de amploarea intervenției chirurgicale, de prezența infecției/inflamației la nivelul plăgii și de perioada de timp post chirurgie la care se achiziționează imaginile. De exemplu, există puține semne vizibile la 10 zile după o mediastinoscopie, dar semnele după o sternotomie vor rămâne vizibile luni întregi. După operație, se recomandă ca examinarea PET/CT cu [<sup>18</sup>F]FDG să se facă cel mai devreme la 6 săptămâni din cauza inflamației postchirurgicale, dacă scanarea se face în primul rând pentru a evalua câmpul chirurgical.
- Examinarea PET/CT în scop diagnostic este în general evaluată folosind criterii vizuale, căutând o absorbție crescută focală care poate reprezenta, în contextul clinic, o malignitate. Nu este foarte clar cum SUV-ul poate contribui la evaluarea pacienților, parțial din cauza variabilității considerabile a metodologiei utilizate.

### 10.1.9 Pregătirea pacientului

Scopul principal al pregătirii pacientului este de a reduce absorbția traserului în țesutul normal (rinichi, vezică urinară, musculatură scheletică, miocard, țesut adipos brun)

menținând și optimizând absorbția traserului în structurile țintă (țesutul tumoral) și realizând un nivel de expunere la radiații cât mai scăzut posibil.

### **Instrucțiuni pentru pacient**

Pacienții non-diabetici nu trebuie să consume alimente sau lichide, altele decât apa simplă potabilă (fără aromă) cu cel puțin 4 ore înainte de începerea studiului PET/CT cu [<sup>18</sup>F] FDG (momentul injectării [<sup>18</sup>F] FDG). În practică, acest lucru înseamnă că, pacienții programați să urmeze examinarea PET/CT dimineața, nu ar trebui să mănânce după miezul nopții anterioare și de preferat ar fi să consume o masă ușoară (fără alcool și doar o cantitate mică de carbohidrați) în seara anterioară examinării. Cei programați pentru examinare după-amiaza pot consuma un mic dejun ușor cu cel puțin 4 ore înainte.

Medicația poate fi administrată conform prescrierii.

Hidratarea adecvată de dinainte de injectare este importantă pentru a asigura o concentrație suficient de scăzută de [<sup>18</sup>F] FDG în urină (mai puține artefacte) și din motive de radioprotecție. De exemplu, este recomandat ca pacientul să consume 1 litru de apă pe perioada celor 2 ore dinainte de injectare. Se va ține cont de volumul de lichid din agentul de contrast oral, dacă urmează o scanare CT diagnostică.

Cafeaua sau băuturile care conțin cofeină nu sunt recomandate deoarece, chiar dacă sunt „fără zahăr”, ele pot conține urme de carbohidrați simpli și au potențialul de a induce efecte stimulante; acesta poate fi și cazul băuturilor „fără zahăr”.

Nutriția parenterală și fluidele intravenoase care conțin glucoză trebuie întrerupte cu cel puțin 4 ore înainte de momentul injectării [<sup>18</sup>F] FDG. În plus, perfuzia utilizată pentru administrarea prehidratării intravenoase nu trebuie să conțină glucoză.

În timpul injectării FDG [<sup>18</sup>F] și a fazei de absorbție ulterioare, pacientul trebuie să rămână așezat sau întins și în liniște (acest lucru este valabil mai ales pentru pacienții cu cancer de cap și gât) pentru a minimiza absorbția FDG [<sup>18</sup>F] la nivelul mușchilor.

Pacientul trebuie încălzit/ținut cald începând cu 30-60 de minute înainte de injectare și continuând pe parcursul perioadei de absorbție și examinare pentru a minimiza acumularea [<sup>18</sup>F] FDG în țesutul adipos brun (mai ales în timpul iernii sau dacă în cameră este aer condiționat).

Pacienții trebuie să evite exercițiile fizice intense cu cel puțin 6 ore înainte de studiu și, de preferat, timp de 24 de ore.

Pacienții trebuie să își golească vezica urinară imediat înainte de examinarea PET/CT pentru a reduce activitatea la nivelul acesteia.

Pacientul trebuie să poată sta nemișcat pe durata examinării (10-20 min). În momentul în care pacientul este programat pentru studiul PET/CT, acesta ar trebui chestionat cu

privire la existența unei potențiale claustrofobii, pentru a reduce numărul rezultatelor non-diagnostice, anulărilor și pentru a permite planificarea premedicației.

Pacientul trebuie să-și așeze brațele deasupra capului, dacă este posibil; ori de câte ori este nevoie, pot fi folosite dispozitive adecvate de susținere (de exemplu, paletă din spumă) furnizate de producători.

Atunci când urmează să se efectueze un examen CT cu agent de contrast intravenos, trebuie urmate indicații specifice.

### **Glucoza serică**

Dacă nivelul de glucoză plasmatică este mai mic de 11 mmol/l (aproximativ 200 mg/dL), se poate efectua studiul PET/CT cu [<sup>18</sup>F] FDG.

Dacă nivelul de glucoză plasmatică este mai mare sau egal cu 11 mmol/l (aproximativ 200 mg/dl), studiul PET/CT ar trebui reprogramat sau pacientul ar trebui exclus în funcție de circumstanțele sale.

### **Diabet**

Următoarele recomandări se aplică pacienților cu diabet zaharat:

- Diabet zaharat de tip II (controlat prin medicație orală):
  - Studiul PET/CT cu [<sup>18</sup>F] FDG ar trebui efectuat dimineața târziu.
  - Pacienții trebuie să respecte regulile de post indicate mai sus.
  - Pacienții vor continua să ia medicamente orale pentru a-și controla glicemia.
  - Dacă urmează să fie administrat un agent de contrast intravenos, trebuie întrerupt metformin-ul la momentul examinării și 48 de ore după examinare (vezi mai jos).
- Diabet zaharat de tip I și diabet zaharat de tip II insulino-dependent
  - Ideal ar fi să se obțină valori ale glicemiei în limite normale înainte de studiul PET/CT prin colaborare cu pacientul și medicul curant al acestuia.

Există trei opțiuni pentru programarea studiului PET/CT cu [<sup>18</sup>F] FDG:

- Poate fi programat pentru dimineața târziu sau pentru prânz. Pacientul trebuie să consume un mic dejun normal până dimineața devreme (în jurul orei 7:00) și să își injecteze cantitatea normală de insulină. Ulterior, pacientul nu trebuie să mai consume alimente sau lichide, în afară de cantitatea de apă prescrisă. [<sup>18</sup>F] FDG trebuie injectat nu mai devreme de 4 ore după injectarea subcutanată a analogului rapid de insulina sau 6 ore după injectarea subcutanată a insulinei umane rapide. Administrarea FDG-ului nu este recomandată a se face în aceeași zi cu injectarea insulinei NPH și/sau cu analog lent de insulină.
- Poate fi programat dimineața devreme. Dacă s-a administrat insulină cu acțiune intermediară (NPH) cu o seară înainte nu ar trebui să existe interferențe cu studiul PET/CT și glicemia va fi probabil încă sub control. Dacă s-a administrat analog lent de insulină în seara precedentă, ar putea exista o ușoară interferență cu studiul PET/CT. Astfel, dacă se preferă această variantă de programare a PET/CT-ului, se recomandă folosirea insulinei cu acțiune intermediară (în loc de analog lent de

insulină). Pacientul trebuie să consume un mic dejun normal după studiul PET/CT și să își injecteze cantitatea normală de insulină.

La pacienții care își administrează insulină în perfuzie continuă, studiul PET/CT ar trebui programat dimineața devreme, pe cât posibil. Pompa de insulină trebuie oprită cu cel puțin 4 ore înainte de administrarea [<sup>18</sup>F] FDG-ului. Pacientul poate lua micul dejun după studiul PET/CT și poate porni perfuzia continuă de insulină.

#### **10.1.10 Metode**

Recomandările detaliate sunt disponibile în ghidurile EANM ale procedurii PET/CT cu [<sup>18</sup>F] FDG pentru imagistică tumorală: versiunea 2.0 [61].

## **10.2. Colină**

### **10.2.1 Radiofarmaceutice**

[<sup>18</sup>F]Fluorocolină (FCH)

[<sup>11</sup>C]Colină

### **10.2.2 Mecanismul de absorbție/farmacocinetica**

Colina joacă un rol esențial în biosinteza fosfolipidelor, care sunt componenta principală, atât a membranelor celulelor normale, cât și a membranelor celulelor maligne. Metabolismul crescut al celulelor neoplazice determină o creștere a cererii de colină, rezultând o hiperactivitate a enzimei (colin-kinază) implicată în metabolismul acesteia. Creșterea rapidă tumorală se caracterizează, de fapt, printr-o creștere a fosfolipidelor (în special a fosfatidilcolinei) care sunt componentele fundamentale ale membranei, putând influența proliferarea și diferențierea celulară [179,180].

### **10.2.3 Indicații: Cancerul prostatic**

PET/CT-ul cu colină este un instrument imagistic valoros pentru vizualizarea cancerului de prostată. Acesta joacă un rol important în imagistica pacienților cu cancer de prostată în etapele de stadializare și de restadializare [181–183]. Cu toate acestea, principala indicație a PET/CT-ului cu colină în cancerul de prostată este restadializarea după tratamentul primar atunci când apare o recurență biochimică [184-187].

### **10.2.4 Alte indicații în Oncologie**

Colina a fost utilizată cu succes pentru a caracteriza carcinomul hepato-celular primar (HCC) sau leziunile metastatice din HCC. În descrierea unui HCC suspect, utilizarea combinată dintre [<sup>11</sup>C] Colină și [<sup>18</sup>F] FDG poate crește sensibilitatea PET/CT-ului până la 93% [188]. Utilizarea colinei în HCC poate avea un impact semnificativ asupra managementului clinic. Informațiile furnizate de PET/CT cu colină au dus la

o modificare a managementului la 30% din 73 de pacienți cu carinom hepato-celular primar în ceea ce privește restadializarea (42 pacienți) sau suspiciunea de recidivă (31 pacienți) [189].

Colina a fost utilizată pentru a studia tumorile cerebrale recurente suspecte în care examenul RMN a fost neconcludent sau pentru a ghida planificarea radioterapiei[190].

### **10.2.5 Contraindicații**

Sarcina.

### **10.2.6 Performanțe clinice**

Multe studii despre rolul PET/CT-ului cu colină în cancerul de prostată sunt acum disponibile. Rolul PET/CT-ului cu colină în identificarea tumorii primare este încă controversat din cauza specificității sale scăzute. Metoda nu poate să distingă cu exactitate între țesutul neoplazic, țesutul benign și țesutul normal. În ceea ce privește stadializarea primară, rolul său în identificarea metastazelor ganglionare nu a fost clar demonstrat din cauza rezoluției spațiale limitate care poate duce la un eșec de diagnostic



în detectarea micro-metastazelor. Cu toate acestea, la pacienții cu cancer de prostată cu risc crescut, PET/CT-ul cu colină poate să ofere informații valoroase în detectarea atât a metastazelor ganglionare, cât și a celor osoase [181]. PET/CT-ul cu colină are un rol stabilit clinic în restabilizare, atunci când pacientul tratat radical pentru cancer de prostată prezintă o valoare serică crescută a PSA. Mai multe studii din literatura de specialitate au arătat că poate evidenția cu precizie recidiva bolii prostatice, în special în situsurile ganglionare și scheletice. Un studiu amplu efectuat într-un centru pe 3.203 pacienți care au prezentat recurență biochimică (BCR) a demonstrat că  $^{11}\text{C}$ -colina a reușit să detecteze recidiva la 54,8% dintre pacienți și la 29,4% din scanări a fost observată cel puțin o metastază la distanță [183].

Dovezile susțin utilizarea PET/CT-ului cu colină ca ghidaj pentru planificarea tipurilor de tratamente personalizate. PET/CT-ul cu colină este un instrument valoros în special în planificarea și monitorizarea terapiei în recidivele ganglionilor limfatici după tratamentul primar. A fost documentat că iradierea cu doze mari, ghidată cu PET/CT cu colină este bine tolerată și asociată cu o rată de răspuns ridicată [191].

Colina a demonstrat o valoare prognostică semnificativă la pacienții cu recidivă biochimică după tratamentul primar [192, 193].

### **10.2.7 Activitatea de administrat**

Activitatea sugerată a fi administrată este:

- $^{18}\text{F}$ FCH: 4 Mbq/kg; 50-400 MBq
- $^{11}\text{C}$ colină: 400-600 MBq

### **10.2.8 Dozimetrie**

Doza efectivă pentru  $^{18}\text{F}$ FCH este 20  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ . Organele cu cea mai mare doză absorbită sunt rinichii: 97 mGy/MBq.

Doza efectivă pentru  $^{11}\text{C}$ colină la un adult de 70 kg pentru este de 4,4  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , care este echivalentă cu 2,0 mSv la 460 MBq [163]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este pancreasul: 29 mGy/MBq.

Intervalul dozei efective pentru  $^{18}\text{F}$  FCH este: 1-8 mSv per procedură.

Intervalul dozei efective pentru  $^{11}\text{C}$ colină este: 2.6-4.0 mSv per procedură. Expunerea la radiații în urma unui CT efectuat ca parte a unui studiu PET/CT cu colină depinde de intenția utilizării studiului CT și poate diferi de la pacient la pacient.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație*



*de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **10.2.9 Criterii de interpretare/ capcane majore**

Pentru o interpretare adecvată a imaginilor de PET/CT cu colină, sunt necesare următoarele:

- Stabilirea unui contrast adecvat între nuanțele de gri și/sau de culoare;
- Cunoașterea rezoluției spațiale a scannerului PET;
- Verificarea datelor privind administrarea și parametrii de achiziție (activitatea administrată, timpul dintre administrare și achiziție etc.);
- Pe imaginea MIP se recomandă setarea unei scale de culori și/sau de nuanțe de gri până când voxelul din ficat atinge numărul maxim de counts (nivelul superior) fără a sustrage partea inferioară (nivelul inferior = 0).

Pentru a interpreta imaginile, se va lua în considerare:

- Captarea intensă fiziologică a colinei la nivelul: glandelor salivare, rinichilor, pancreasului, vezicii urinare și ureterelor;
- Captarea posibil fiziologică și „para-fiziologică” a colinei în cantități variabile la nivelul: tractului gastro-intestinal, măduvei osoase, ganglionilor limfatici mediastinali;
- Acumularea colinei în contextul unor procese inflamatorii;
- Acumularea colinei în contextul unor leziuni neoplazice;
- Protocolul de achiziție utilizat (achiziția dinamică);
- Localizarea anatomică unde se acumulează colina;
- Cunoașterea cauzelor care pot duce la rezultate fals pozitive și fals negative.

Fals pozitive:

- Zone de absorbție fiziologică a colinei;
- Procese inflamatorii (ganglioni limfatici mediastinali, sarcoidoză);
- Tumori benigne (de exemplu, meningiom);
- Hiperplazie (adenom paratiroidian sau adenom suprarenal);
- Terapii medicamentoase (remodelarea scheletului).

Fals negative:

- Leziuni de dimensiuni mici;
- Tumori localizate în aria de absorbție fiziologică a traserului metabolic;
- Metastaze scheletice cu componentă ridicată de blaști;
- Medicamente care pot interfera cu acumularea de colină;
- Terapie recentă (chimioterapie sau radioterapie);

Artefacte:

- Prin atenuare;
- Nealinieră CT-ului cu PET-ul;
- Prin trunchiere;
- Din materiale dense;

- Mișcare;
- Legate de instrumentare;
- Legate de procedurile de prelucrare.

### **10.2.10 Pregătirea pacientului**

Faza pre-injectare:

- Pacientul trebuie așezat în condiții de repaus - îndepărtarea obiectelor metalice;
- Întreruperea alimentației;
- În cazul unui PET/CT cu substanță de contrast se recomandă folosirea unui ac cu canulă pentru injectarea substanței de contrast - sedare în cazul pacienților anxioși sau claustrofobi.

### **10.2.11 Metode**

Achiziția întregului corp care se întinde de la craniu sau regiunile suborbitale până la picioare sau până la mijlocul coapselor.

Examinarea PET este de rutină evaluată prin analize calitative: evaluarea absorbției colinei într-o zonă cu caracter patologic față de o zonă de referință (structurile anatomice din jur). În acest caz, absorbția poate fi cuantificată ca fiind ușoară, moderată sau intensă față de zona de referință.

## 10.3. PSMA

### 10.3.1 PSMA marcat cu $^{68}\text{Ga}$

#### 10.3.1.1 Radiofarmaceutice

- $^{68}\text{Ga}$ ]Ga PSMA;
- $^{68}\text{Ga}$ ]Ga -PSMA-11;
- $^{68}\text{Ga}$ ]Ga -PSMA-617;
- $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-I&T.

#### 10.3.1.2 Mecanism de uptake/ Farmacocinetica

Antigenul membranal specific prostatei (PSMA) este una dintre cele mai eficiente ținte în plan terapeutic și imagistic în medicina nucleară. Acesta este o glicoproteină (metalo-peptidaza membranală) codată de gena FOLH1 de pe cromozomul 11, care acționează ca și glutamat carboxipeptidaza II (GCPII). Este o enzimă exprimată în multiple țesuturi, inclusiv la nivelul prostatei, cerebral, intestinului subțire și rinichiului [194]. Nu se cunoaște cu exactitate funcția GCPII la nivelul prostatei, dar s-a evidențiat supraexpresia acesteia de către celulele cancerigene prostatice. S-a evidențiat supraexpresia acestei enzime în 90-100% dintre celulele cancerigene prostatice, în consecință, PSMA este un biomarker tisular fiabil pentru imagistica funcțională în cancerul prostatic [194]. Localizarea extracelulară a situsului catalitic al PSMA a favorizat dezvoltarea unor inhibitori PSMA bazați pe uree, de dimensiuni reduse, care, odată marcați radioactiv, pot fi utilizați ca și radiofarmaceutice în imagistica PET [194].

#### 10.3.1.3 Indicații

- Stadializarea pacienților cu cancer prostatic cu risc înalt, înainte de tratamentul inițial (chirurgical sau radioterapie) [195, 196].
- Rolul principal al imagisticii  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga PSMA este detecția localizării recidivei după tratamentul inițial. Asociația Europeană de Urologie recomandă utilizarea  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga PSMA PET/CT în cazul recidivei biochimice când valorile PSA sunt scăzute (dar mai mari decât 0.2 ng/mL) după prostatectomie radicală, cu scopul evidențierii precoce a localizării unei recidive și ghidarea terapiei de salvare [195].
- $^{68}\text{Ga}$ ]Ga PSMA PET/CT este utilizat pentru a selecta pacienții cu carcinom prostatic metastatic rezistent la castrare (mCRCP), potențial eligibili pentru terapia radioligand țintită PSMA. Evaluarea imagistică înainte de inițierea acestei terapii este esențială, pentru evidențierea prezenței și intensității expresiei PSMA la nivelul potențialelor leziuni țintă [197].

#### 10.3.1.4 Contraindicații

- Având în vedere că PET/CT bazat pe PSMA este, în general, efectuat pacienților cu carcinom prostatic, contraindicațiile cum ar fi sarcina și alăptarea nu sunt aplicabile.

#### 10.3.1.5 Performanțe clinice

La stadializarea primară a pacienților cu boală cu risc crescut (ISUP 4, PSA > 20 ng/

mL, stadiu clinic T3), probabilitatea prezenței metastazelor limfatice și osoase este ridicată [195]. Multiple studii au demonstrat superioritatea evaluării [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT comparativ cu CT, RMN sau scintigrafia osoasă pentru detecția metastazelor în cursul stadializării inițiale. Recent, un studiu prospectiv, randomizat, multicentric, a evidențiat superioritatea [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT în comparație cu alte metode imagistice [196]. [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT a avut acuratețe cu 27% mai crescută decât imagistica convențională (92% vs 65%, p<0-0001) în cazul a 302 pacienți evaluați înainte de intervenția chirurgicală inițială. Evidențierea nodulilor limfatici metastatici ocuți radiologic poate influența semnificativ managementul pacienților. Impactul unei examinări atât de sensibile asupra supraviețuirii globale nu a fost studiat însă. La pacienții cu recidivă biochimică, principalul scop al [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT este să ghideze terapiile țintite asupra determinărilor secundare, inclusiv limfadenectomia

pelvină de salvare sau radioterapia de salvare. Dacă este folosită corect, această metodă imagistică demonstrează o influență semnificativă asupra strategiei terapeutice: într-un studiu recent, s-au efectuat modificări semnificative în strategia terapeutică la 55% din cazurile de recidivă biochimică cu valori PSA scăzute (între 0.5-2 ng/mL). Au fost obținute rezultate foarte bune și în alegerea pacienților candidați la terapiile de salvare cu valori PSA scăzute (<1ng/mL). În această populație, datorită examinării [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT, strategia terapeutică a fost modificată la aproape jumătate dintre cei 270 de pacienți înscriși în studiu [199].

Este important de evidențiat faptul că la pacienții candidați pentru radioterapie de salvare, [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT are o valoare predictivă negativă foarte bună. Dintre 260 de bărbați eligibili pentru acest tratament, Emmet et al. a arătat că pacienții cu evaluare imagistică negativă sau cu boală limitată la nivelul patului prostatic, au avut supraviețuirea fără semne de boala mai lungă, în ciuda faptului că au fost supuși unor terapii mai puțin extensive decât cei cu boala extra fosală [200].

Pentru reducerea rezultatelor fals pozitive la evaluarea [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT, în mod special la pacienții cu valori PSA scăzute, au fost studiați factorii care au putere de predicție a rezultatelor pozitive într-o cohortă de pacienți cu recidivă biochimică. Ceci et al. a inclus 703 astfel de pacienți [201]. În această populație extinsă, rezultatele imagistice pozitive mai frecvente au fost asociate cu valorile PSA la momentul efectuării [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT și cu cinetica PSA. Într-un alt studiu efectuat pe 272 de pacienți cu recidivă biochimică și având valori ale PSA< 1ng/mL, cel mai relevant factor de predicție a fost administrarea concomitentă de ADT(terapie de deprivare androgenică) la momentul examinării [202]. În concluzie, sensibilitatea mai crescută a examinării este evidențiată la pacienții cu valori ale PSA mai mari și cinetica PSA mai mică și sub tratamentul cu ADT la momentul evaluării prin [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT [201, 202]. Prin posibilitatea identificării pacienților la risc de a avea o examinare pozitivă, se dă șansa medicului curant de a identifica precoce boala recurentă și de a ajusta strategia terapeutică.

În cazul pacienților cu carcinom prostatic rezistent la castrare, se efectuează examinare CT și scintigrafie osoasă pentru a diferenția pacienții cu boala metastatică de cei fără boală metastatică, având în vedere că strategia terapeutică este diferită în aceste două cazuri. Recent, Fendler et al. a demonstrat că examinarea PSMA PET/CT permite detecția metastazelor unice sau multiple la majoritatea pacienților evaluați ca și non-metastatici pe evaluările convenționale(CT, scintigrafie osoasă) [203].

Este important faptul că PSMA este un agent foarte bun pentru teragnostic, oferind posibilitatea evidențierii leziunilor carcinomului prostatic și ulterior tratarea acestora prin terapie radioligand, prin intermediul administrării unor doze personalizate de radiații cu ajutorul emițătorilor de particule alfa sau beta [197].

### **10.3.1.6 Doze recomandate**

Activitatea sugerată pentru administrarea [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA este 1.8 – 2.2 MBq/kg ; 100 – 200 MBq [194].

Variația activității injectate poate fi cauzată de timpul de înjumătățire scurt al <sup>68</sup>Ga și eficacității de eluție variabile obținute de la generatorul de <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga. Spălarea seringii de administrare cu cel puțin 10 mL soluție salină (NaCl 0,9%) și injectarea acesteia i.v este recomandată pentru a utiliza cât mai multă activitate restantă [194].

### **10.3.1.7 Dozimetrie**

Doza efectivă pentru [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA este 20 μSv/MBq. Organul cu doza maximă absorbită pentru majoritatea compușilor care țintesc PSMA este rinichiul: 200 mGy/MBq.

Doza efectivă per procedură pentru [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA este de 2 – 4 mSv [194].

Expunerea la radiații legată de efectuarea examinării CT ca și parte din PET/CT depinde de scopul examinării CT și variază în funcție de pacient.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **10.3.1.8 Criterii de interpretare/ capcane majore**

În evaluarea generală, se vor observa glanda prostatică/patul prostatic, glandele seminale, ganglionii limfatici regionali și distali, sistemul osos, plămâni și ficatul. De asemenea, regiunile care corespund simptomatologiei precizate pe fișa de solicitare trebuie examinate atent. În plus față de valorile semi-cantitative, acumularea ligandului [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA trebuie raportată ca și scăzută, moderată sau intensă, în comparație cu uptake-ul de fond.

În ultimii ani au fost publicate multiple criterii de interpretare cu scopul de a standardiza evaluarea examinărilor [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT efectuate cu scopul detectării localizării recidivelor și evaluării răspunsului terapeutic [204-208].

Leziunile tumorale apar în general ca și uptake crescut focal, în comparație cu background-ul. Prezența unei leziuni corespunzătoare la examinarea CT trebuie menționată în rezultat.

Uptake normal și variabil al ligandului PSMA poate fi găsit în următoarele țesuturi:

- glande lacrimale;
- glande salivare;
- ficat;
- splină;
- intestinul subțire;
- intestinul gros;
- rinichi.

Studiile imunohistochimice și examinările [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA PET/CT au evidențiat faptul că expresia crescută a PSMA poate fi întâlnită și în vasele de neoformație ale cancerelor non-prostatice cum ar fi: colonic, esofagian, tiroidian, pulmonar, renal, cerebral și chiar în țesuturile benigne. Până în prezent, multiple raportări de cazuri au arătat uptake crescut de [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA în leziuni canceroase non-prostatice [209].

O altă problemă importantă, este uptake-ul de [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA la nivelul ganglionilor celiaci și cervicali din sistemul nervos autonom, care pot fi interpretați ca și metastaze retroperitoneale sau metastaze ale ganglionilor limfatici cervicali. Anumite leziuni benigne osoase pot de asemenea să prezinte un uptake crescut PSMA, cum ar fi boala Paget sau hemangiomul vertebral [209].

### **10.3.1.9 Pregătirea pacientului**

Pacientul nu trebuie să fie a jeun și poate să își administreze toată medicația de fond. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător înainte examinării și în timpul uptake-ului (ex. administrare 500 ml apă oral timp de 2h înainte achiziției). Urinarea imediat înainte examinării este recomandată. În ciuda acestei măsuri, activitatea reziduală crescută la nivelul tractului urinar poate duce la artefacte. Artefactele de la nivelul ureterelor pot duce la rezultate fals pozitive. Administrarea de Furosemid (20 mg i.v înainte sau după administrarea [<sup>68</sup>Ga]Ga PSMA) poate fi foarte utilă în astfel de cazuri. Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu contraindicații, inclusiv alergii [194].

## **10.3.2 PSMA marcat cu <sup>18</sup>F**

### **10.3.2.1 Radiofarmaceutice**

- [<sup>18</sup>F]PSMA-1007
- [<sup>18</sup>F]DCFPyL
- [<sup>18</sup>F]CTT-1057
- [<sup>18</sup>F]rh-PSMA-7
- [<sup>18</sup>F]-JK-PSMA-7
- [<sup>18</sup>F]AIF-PSMA-11



### 10.3.2.2 Mecanism de uptake/ Farmacocinetică

Asemenea traserilor marcați cu  $^{68}\text{Ga}$ , aceste radiofarmaceutice sunt inhibitori ai antigenului specific membranelor prostatice. PSMA este o glicoproteină (metalopeptidază legată membranelor) codificată de gena FOLH1 de pe cromozomul 11, care acționează ca și glutamat carboxipeptidază II (GCPII). Această enzimă acționează la nivelul diferitelor substraturi, inclusiv folați și neuropeptida N-acetil-l-aspartil-l-glutamat (NAAG). Este o enzimă exprimată în multiple țesuturi, inclusiv la nivelul prostatei, rinichilor, glandelor salivare [210]. Supraexpresia acestei enzime de către celulele cancerigene prostatice este cunoscută și utilizată în procesul de diagnostic. S-a evidențiat supraexpresia acestei enzime în peste 90% dintre celulele cancerigene prostatice, în consecință, PSMA este un biomarker tisular fiabil pentru imagistica funcțională în cancerul prostatic [211]. Teoria actuală susține că funcția PSMA este de a juca un rol în transportul și metabolismul folaților. Se crede că porțiunea extra-membranară a PSMA hidrolizează glutamat-folații eliberați de celulele tumorale apoptotice. Folații creați pot astfel fi preluați de către celulele tumorale prostatice cărora le favorizează proliferarea [210]. Există un efect direct al receptorului PSMA pe căile de creștere Akt și PI3K și este probabil ca acest receptor să aibă un rol puternic ca și favorizant al creșterii celulelor în carcinomul prostatic [211, 212].

### 10.3.2.3 Variante de PSMA marcat radioactiv

Inhibitori de glutamat-fosforamidat: identificarea buzunarului hidrofobic accesibil utilizând o serie de derivați fenilalchilfosfonamidați de acid glutamic ca și probe hidrofobe, a inspirat explorarea fosforamidelor substituibile ca și analogi inhibitori de PSMA.

[ $^{18}\text{F}$ ]CTT1057 este cel mai evidențiat traser al acestei clase, datorită legării optime, uptake-ului și retenției tumorale și raportului bun tumoră /sânge [213].

Inhibitori bazați pe ureido-glutamat: sunt de departe cei mai explorați agenți PSMA. Mai mulți radioliganzi au fost deja introduși în practica clinică, atât în scop diagnostic cât și terapeutic. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-HBED-PSMA (sau [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11) este varianta cea mai utilizată în practica clinică, iar mai mulți compuși marcați cu  $^{18}\text{F}$  au fost studiați recent. [ $^{18}\text{F}$ ]DCFBC a fost unul dintre primii sintetizați și puși pe piața, studiat pentru a explora caracteristicile  $^{18}\text{F}$  în translația clinică. Un dezavantaj important este legarea puternică de proteinele serice care determină clearance sanguin tardiv, care reduce raportul uptake-ului între cel tumoral și cel de fond.

[ $^{18}\text{F}$ ]DCFpyL (acid 2-(3-{1-carboxi-5-[(6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-piridina-3-carbonil)-amino]-pentil}ureido)-pentanedioic) a fost dezvoltat pentru a elimina acest impediment, demonstrând persistența sanguină mai redusă și afinitate mai crescută de legare pentru PSMA [215].

Recent, [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 a fost dezvoltat pe baza chimică a PSMA-617 (utilizând un chelator DOTA conjugat cu centrul farmacoactiv Glu-urea-Lis de către un spacer naftalic) [216]. Avantajul principal al [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA-1007 este legat de excreția aproape exclusiv hepatobiliară. Absența traserului radioactiv la nivelul ureterelor și a vezicii urinare poate îmbunătăți depistarea locală a carcinomului prostatic.

PSMA-11 a fost marcat și cu  $^{18}\text{F}$ , utilizând tehnica marcării directe a liganzilor PSMA prin combinare cu fluorid de aluminiu ([ $^{18}\text{F}$ ]AlF) [8]. [ $^{18}\text{F}$ ]AlF-PSMA-11 a demonstrat acumulare renală scăzută, dar și o acumulare la nivel osos legată de timp și implicit,

defluorinarea poate avea un impact asupra acurateții diagnosticului leziunilor osoase. [<sup>18</sup>F]-Rh-PSMA-7a fost propus recent [217]. Acest inhibitor PSMA este bazat pe acceptorul silicon-fluor (SiFA) și un chelator pentru a îmbunătăți hidrofilitatea. Acest fel de liganzi rhPSMA pot fi marcați cu <sup>18</sup>F, sau cu radiometale (e.g. <sup>68</sup>Ga, <sup>177</sup>Lu, <sup>225</sup>Ac), făcând din acest compus un agent de teranostic.

[<sup>18</sup>F]-JK-PSMA-7 este un alt compus care a prezentat interes clinic și a fost obținut prin combinația 2,3,5,6-tetrafluorofenil-6-([<sup>18</sup>F]fluoro)-2-metoxi-nicotinat ([<sup>18</sup>F]FPy-OMe-TFP) cu ((S)-5-amino-1-carboxipentil)-carbamoil)-L-acid-glutamic (LYS-GLU) pentru a obține produsul final (JK-PSMA-7), după purificare [218].

#### 10.3.2.4 Indicații clinice

Ca și traserii PSMA marcați cu <sup>68</sup>Ga, aplicația clinică pentru traserii marcați cu <sup>18</sup>F este în principal detectia recidivei biochimice după terapie radicală a carcinomului prostatic. În acest moment, ghidurile cele mai actualizate ale Societății Europene de Urologie recomandă efectuarea PSMA PET (fără a preciza ligandul PSMA) în fiecare caz de recidivă biochimică, fie după efectuarea prostatectomiei radicale sau radioterapiei primare, fie în cazul persistenței markerilor biochimici după intervenția chirurgicală [219]. În mod concis, ghidurile SEU recomandă efectuarea PSMA dacă rezultatele vor conduce la schimbarea deciziei terapeutice.

În acest moment, nu există ghiduri terapeutice care să indice utilizarea PSMA PET pentru stadializarea bolii în cazuri de boală cu risc intermediar și înalt, înaintea prostatectomiei radicale. Există puține studii care să susțină utilizarea PSMA marcat cu <sup>18</sup>F în acest context clinic. În consecință, nu există recomandări clare în acest sens. Cu toate acestea, există un studiu recent, prospectiv, randomizat, multicentric care a investigat că [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT poate îmbunătăți acuratețea și poate influența managementul carcinomului prostatic cu risc înalt, comparat cu investigațiile standard (CT și scintigrafie osoasă) [196]. Acest studiu a evidențiat acuratețe crescută, incidență scăzută a rezultatelor echivoce, efect important asupra managementului pacientului și expunere la radiații mai scăzută în cazul efectuării [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT comparativ cu examinările standard. Aceste rezultate vor favoriza în viitor înlocuirea evaluării imagistice convenționale în favoarea PET cu PSMA marcat radioactiv.

Având în vedere cazurile de stadii avansate ale carcinomului prostatic și caracteristica de hormonorezistență, în momentul actual, există puține date legate de PSMA marcat cu <sup>18</sup>F. În cazul [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT s-a dovedit acuratețe superioară în detectarea carcinomului prostatic metastatic la pacienții cu imagistică convențională negativă [203]. În ciuda acestui fapt, este nevoie de mai multe studii în acest sens, și în consecință nu se poate elabora o recomandare certă în acest moment.

Eficacitatea terapiei radioligand cu [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 în cancerul prostatic metastatic (mCRPC) este, la momentul actual, în curs de evaluare într-un trial randomizat de fază 3 (NCT03511664) și [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT este utilizat ca și procedură de diagnostic pentru includerea pacienților. În ciuda acestui fapt, la momentul actual nu există suficiente date care să susțină eficacitatea compușilor PSMA marcați cu <sup>18</sup>F în investigarea pacienților înaintea inițierii terapiei cu compuși marcați cu <sup>177</sup>Lu sau [<sup>225</sup>Ac] Ac-PSMA-61.

### 10.3.2.5 Contraindicații

- Având în vedere că PET/CT bazat pe PSMA este, în general, efectuat pacienților cu cancer prostatic, contraindicațiile cum ar fi sarcina și alăptarea nu sunt aplicabile.
- Administrarea de substanță de contrast și diuretic (furosemid) poate fi indicată.
- PSMA PET nu este contraindicat pacienților cu hipertiroidism și insuficiență renală.
- Dacă în protocolul de examinare CT se utilizează substanță de contrast iodată, funcția renală și tiroidiană trebuie investigate.
- Furosemid nu trebuie administrat pacienților cu contraindicație, inclusiv alergii.

### 10.3.1.6. Performanțe clinice

<sup>18</sup>F-DCFPyL a fost testat într-o comparație directă cu [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT [218]. La 14 pacienți cu carcinom prostatic recidivat, [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT a identificat mai multe locații metastatice în 3 dintre pacienți, având de asemenea valori SUVmax mai crescute la nivelul acestor leziuni și raportul tumoră/background mai crescut. Recent, eficacitatea [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT a fost evaluată într-un lot de 248 pacienți afectați de carcinom prostatic care au prezentat recurență biologică după terapie curativă [15]. Examinarea [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT a fost pozitivă în 86.3% din cazuri. Concret, la valori PSA < 0.5 ng/ml, rata examinărilor pozitive a fost de 59%, iar un procent de 69% dintre examinări au fost pozitive la valori PSA între 0,5 și 1 ng/ml. În prezent, faza 2/3 a trialului OSPREY (NCT02981368) care include 385 de pacienți, a fost finalizată. [221]. Rezultatele preliminare arată specificitate crescută pentru detecția carcinomului prostatic (96-99%), cu valoare predictivă pozitivă și negativă optimă (78-91%, respectiv 81-84%), dar cu sensibilitate la valori suboptimale (31-42%), similar cu rezultatele observate pentru [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT.

S-a efectuat un studiu comparativ între examinările [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT și [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT [222]. În cazul a 12 pacienți, fără tratament efectuat, nu s-au decelat diferențe în ceea ce privește inspecția vizuală a imaginilor sau valorile SUVmax la nivelul siturilor presupuse de boală.

Eficacitatea [<sup>18</sup>F]-PSMA-1007 PET/CT în cazul recurențelor a fost studiată recent [223]. Într-o populație de 251 pacienți cu valoarea medie a PSA de 10.9 ng/mL, procentul de examinări pozitive a fost de 81.3%. În mod concret, în cazurile cu valori PSA < 0.5 ng/mL, procentul a fost de 61.5%, respectiv 74.5% la valori PSA între 0.5 și 1 ng/mL.

[<sup>18</sup>F]-rh-PSMA-7 a fost testat recent într-o cohortă de 261 de pacienți cu carcinom prostatic hormonosensibil, cu recidivă biochimică, cu valori medii de PSA de 0.96 ng/mL. Procentul de examinări pozitive a fost de 81%, 71% dintre care au rezultat la valori de PSA < 0.5 ng/mL, respectiv 86% la PSA cu valori între 0.5 și 1 ng/mL.

La momentul actual, există date științifice limitate referitoare la [<sup>18</sup>F]CTT-1057, [<sup>18</sup>F]-JK-PSMA-7 și [<sup>18</sup>F]AIF-11, în consecință nu se poate elabora o concluzie în legătură cu eficacitatea explorării pacienților cu carcinom prostatic și recidivă biologică.

### 10.3.2.7 Doze recomandate

Nu există recomandări certe la momentul actual.

Următoarele date reprezintă dozele și timpul de uptake raportate de studiile existente în literatură.

- [<sup>18</sup>F]DCFPyl: 333 ± 37 MBq. Achiziție 60 până la 120 minute post injectare.
- [<sup>18</sup>F]PSMA-1007: 4MBq/Kg. Achiziție 90 până la 120 minute post injectare.
- [<sup>18</sup>F]-rh-PSMA-7: 333 ± 44 MBq Achiziție 60 până la 120 minute post injectare.
- [<sup>18</sup>F]-CIT-1057: 362 ± 8 MBq Achiziție 60 până la 120 minute post injectare.
- [<sup>18</sup>F]-JK-PSMA-7: 359 ± 17 MBq. Achiziție 50 până la 140 minute post injectare.

Spălarea seringii de administrare cu cel puțin 10 mL soluție salină (NaCl 0.%) și injectarea acesteia i.v este recomandată pentru a utiliza cât mai multă activitate restantă.

### 10.3.2.8 Dozimetrie

Doza efectivă medie la nivelul întregului corp pentru <sup>18</sup>F-DCFPyL este de 0.017 ± 0.002 mSv/MBq.

Doza efectivă la nivelul întregului corp pentru [<sup>18</sup>F]-JK-PSMA-7 a fost calculată la 1.09E-02 mGy/MBq.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 10.3.2.9 Criterii de interpretare/ Impedimente majore în interpretare

Ca și în cazul [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET, examinarea PET cu PSMA marcat cu <sup>18</sup>F trebuie interpretată conform ghidurilor standardizate elaborate de EANM, v1.0 pentru PSMA PET (E-PSMA). Prezența PSMA este regăsită predominant la nivelul tumorilor maligne prostatice, dar se cunosc și alte țesuturi benigne și maligne care exprimă PSMA. Chiar dacă valoarea predictivă pozitivă și specificitatea PSMA PET sunt crescute, interpretarea minuțioasă a examinării este obligatorie.

Impedimentele majore în interpretarea examinării PET cu PSMA marcat cu <sup>18</sup>F sunt similare cu cele ale examinării PET cu [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, prezente în ghidul E-PSMA. A fost descrisă expresia crescută a PSMA la nivelul leziunilor benigne osoase la examinarea cu [<sup>18</sup>F]-PSMA-1007 în comparație cu [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET, dar de asemenea și captare la nivelul traumatismelor, nelegat de prezența PSMA [229].

### 10.3.2.10 Pregătirea pacientului

Ca și la examinarea [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET, pacienții nu trebuie obligatoriu să fie a jeun și nu este indicată întreruperea medicației de fond.

Datele curente sugerează că inhibiția receptorilor androgenici crește expresia PSMA în carcinomul prostatic [230], acest mecanism de stimulare nu este pe deplin înțeles, dar este foarte important în cazul în care s-a început terapia țintită pe receptori androgenici, pentru a evita diagnosticul fals pozitiv. Această creștere a captării PSMA pare a fi tranzitorie, având în vedere că este mai accentuată în perioada primelor săptămâni după inițierea tratamentului cu inhibitori androgenici, cu tendința de a scădea ulterior. Pe de altă parte, este posibil ca această creștere a valorilor PSMA să nu fie tranzitorie, iar scăderea captării PSMA să fie bazată pe răspunsul terapeutic și nu pe scăderea valorilor PSMA.

Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător înaintea examinării (și în timpul uptake-ului (se recomandă consumul a 500 ml de apă pe o perioadă de 2 ore înaintea achiziției). Urinarea imediat înaintea examinării este recomandată. În ciuda acestei măsuri, activitatea reziduală crescută la nivelul tractului urinar poate duce la artefacte, în mod special la [<sup>18</sup>F]DCFPyL. Artefactele de la nivelul ureterelor pot duce la rezultate fals pozitive. Administrarea de Furosemid ( 20 mg i.v înainte sau după administrarea [<sup>68</sup>Ga PSMA) poate fi foarte utilă în astfel de cazuri. Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu contraindicații, inclusiv alergii.

#### **10.3.2.11 Metodă**

Recomandările detaliate sunt elaborate în ghidurile oncologice EANM [229]. Informații suplimentare privitoare la interpretarea imaginilor și protocoalele de achiziție pot fi găsite în 'EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA PET (E-PSMA)' [225].

### **10.3.3 PSMA marcat cu <sup>64</sup>Cu**

#### **10.3.3.1 Radiofarmaceutice**

- [<sup>64</sup>Cu]Cu-PSMA-617
- [<sup>64</sup>Cu]Cu-NODAGA-PSMA

#### **10.3.3.2 Variante PSMA radiomarcate cu <sup>64</sup>Cu**

[<sup>64</sup>Cu]Cu-PSMA-617 a fost recent propus ca și radiotrasor de diagnostic în carcinomul prostatic. PSMA-617 ca și ligand de teranostic, la care un chelator DOTA a fost conjugat cu famacoforul Glu-urea-Lys printr-un spacer naftalic PSMA-617 este mai potrivit pentru terapia radioligand datorită captării tumorale mai crescute în timpul tardiv al examinării, acumulării splenice scăzute și clearance-lui foarte eficient de la nivelul rinichilor [231]. În consecință, avantajul cel mai important este legat de radioactivitatea scăzută în urina excretată. Este, în general, marcat cu <sup>177</sup>Lu, dar poate fi marcat și cu <sup>225</sup>Ac sau cu <sup>64</sup>Cu în scop diagnostic. În ciuda acestor fapte, unele studii au demonstrat uptake tumoral scăzut, în mod special dacă este comparat cu agenți chelatori HBED-CC. Recent, a crescut interesul în legătură cu chelatorul NOTA și derivații acestuia, datorită faptului că agenții chelatori cu <sup>64</sup>Cu prezintă stabilitate crescută in vivo, impact favorabil asupra farmacocineticii traserului și asupra abilității de a genera imagini cu contrast crescut. Unul dintre derivații de acid 1,4,7-triazaciclononan,1-glutaric-4,7-acetic (NODAGA) a fost testat pentru posibilitatea marcării cu <sup>64</sup>Cu, cu rezultate pozitive [232].

### 10.3.3.3 Indicații clinice

Sunt similare cu indicațiile clinice ale liganzilor  $^{68}\text{Ga}$  sau  $^{18}\text{F}$ -PSMA. În acest moment, indicația clinică aprobată de Ghidul Asociației Europene de Urologie este recidiva biochimică după terapie radicală [219]. Inhibitorii PSMA marcați cu  $^{64}\text{Cu}$  ar putea fi testați în viitor pentru utilizarea în stadializare înainte de prostatectomia radicală în cazurile de boala cu risc înalt și în carcinomul prostatic hormonerezistent.

### 10.3.3.4 Contraindicații

Sunt similare cu contraindicațiile liganzilor  $^{68}\text{Ga}$  sau  $^{18}\text{F}$ -PSMA.

### 10.3.3.5 Eficacitate diagnostică

În cazul recidivei biochimice, eficacitatea diagnostică a  $^{64}\text{Cu}$ PSMA-617 PET/CT a fost comparată recent cu  $^{18}\text{F}$ -Colina PET/CT într-o cohortă de 43 de pacienți incluși retrospectiv (media valorilor PSA de 0.8 ng/mL) [233]. Procentul de examinări pozitive  $^{64}\text{Cu}$ PSMA-617 PET/CT a fost de 74.4%, iar pentru  $^{18}\text{F}$ -Colină a fost mult mai scăzut, respectiv 44.2%. În mod concret, procentul de examinări pozitive a fost de 57.1% în cazul valorilor PSA <0.5ng/mL (14.3% pentru  $^{18}\text{F}$ -colină PET/CT), respectiv 60% cu PSA între 0.5 și 1ng/mL (30% for  $^{18}\text{F}$ -colină PET/CT).

Nu există date în literatură legate de eficacitatea  $^{64}\text{Cu}$ PSMA-NODAGA-PSMA în cazul bolii recidivate. Acest radiotrasor a fost testat în practica clinică într-o populație heterogenă de 23 de pacienți cu recidivă biochimică după terapie radicală, sau cu boală progresivă la stadializarea inițială. Procentul de examinări cu rezultat pozitiv a fost de 79.2% , cu detecția a 24 de leziuni active PSMA la 19 pacienți [234].

### 10.3.3.6 Doze recomandate

Activitățile pentru administrare sugerate sunt:

- $^{64}\text{Cu}$ PSMA-617: 315 ±55 MBq. Achiziție la 60 minute post injectare. Imaginile tardive achiziționate la 180 min, 240 min și 22 ore post injectare au fost descrise în literatură.
- $^{64}\text{Cu}$ PSMA-NODAGA-PSMA: 4 MBq/Kg. Achiziție la 60 – 120 minute post injectare. Imaginile tardive achiziționate la 240 min post injectare au fost descrise în literatură [234].

Spălarea seringii de administrare cu cel puțin 10 mL soluție salină (NaCl 0.%) și injectarea acesteia i.v este recomandată pentru a utiliza cât mai multă activitate restantă.

### 10.3.3.7 Criterii de interpretare / Impedimente majore în interpretare

Ca și în cazul  $^{68}\text{Ga}$ PSMA-11 PET și PET cu PSMA marcat cu  $^{18}\text{F}$ , PET cu PSMA marcat cu  $^{64}\text{Cu}$  trebuie interpretat în concordanță cu ghidurile EANM.

### 10.3.3.8 Pregătirea pacientului

Ca și la examinările cu liganzi  $^{68}\text{Ga}$  si  $^{18}\text{F}$ , pacienții nu trebuie sa fie a jeun și nu este indicată întreruperea medicației de fond. Pregătirea pacientului este similară.

### **10.3.3.9 Metodă**

Recomandările detaliate sunt elaborate în ghidurile oncologice EANM [229]. Informații suplimentare privitoare la interpretarea imaginilor și protocoalele de achiziție pot fi găsite în ‘EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA PET (E-PSMA)’

## 10.4. FACBC ( Fluciclovină)

### 10.4.1 Mecanism de uptake

Uptake-ul [<sup>18</sup>F]Fluciclovină este mediat de către sistemele de transport ale aminoacizilor dependente și independente de sodiu. Având în vedere că [<sup>18</sup>F]Fluciclovină nu este un substrat pentru metabolismul intracelular, efluxul rapid prin intermediul transportorilor contribuie la clearance-ul traserului, pentru echilibrarea cantității de aminoacizi intracelulari [239]. În cazul carcinomului prostatic recidivat și a bolii hormonorezistente, ambele forme de transportori (Na<sup>+</sup> și Na<sup>-</sup>) contribuie la uptake-ul [<sup>18</sup>F]Fluciclovină, având în vedere că s-a observat expresia transportorilor de aminoacizi mediată de receptorii de androgen, de-a lungul bolii [240-242].

### 10.4.2 Indicații

#### Restabilizare

Sensibilitatea examinării PET cu [<sup>18</sup>F]Fluciclovină în detectarea recidivei crește proporțional cu scorul Gleason, nivelul PSA și invers proporțional cu timpul scurt de dublare al valorilor PSA [243, 244]. La pacienții cu glandă prostatică prezentă, PET cu [<sup>18</sup>F]Fluciclovină are o sensibilitate crescută (88-90%) și specificitate scăzută (32-40%) pentru identificarea recidivei locale [245, 246]. În consecință, este recomandată confirmarea histologică în cazul prezenței uptake-ului la pacienții cu glanda prostatică intactă.

În cazul recidivei ganglionare extra prostatice, [<sup>18</sup>F]Fluciclovină are specificitate crescută și sensibilitate moderat-crescută, în funcție de valoarea PSA. Sensibilitatea, specificitatea și acuratețea generală a acestui traser pentru identificarea recidivei tumorale extra prostatice este de 55%, 97%, respectiv 73% [246]. Un studiu multicentric efectuat pe 596 de pacienți a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 92.3% pentru detecția recidivei extra prostatice [245]. În cazul pacienților cu valori PSA < 1 ng/mL, sensibilitatea a fost scăzută (21-39%) [245]. La cei cu valorile PSA cuprinse între 0.8 și 2.3 ng/mL sensibilitatea generală a fost de 60% (45 % în cazul recidivei extra-prostatice), între 2.04 - 6 ng/mL 75% (45 % în cazul recidivei extra-prostatice), peste 6 ng/ml 85% (60 % în cazul recidivei extra-prostatice) [245].

În situația evaluării scorului Gleason, rezultatul pozitiv al examinării whole-body nu se schimbă între scorul mai mic sau egal cu 6, 7, 8 sau mai mare sau egal cu 9. Pe de altă parte, în cazul scorului Gleason scăzut, rata de detecție a recidivei la nivelul patului prostatic este mai mare în comparație cu zonele extraprostatice (aproximativ 60% vs 25%), iar în cazul scorului Gleason crescut, situația este opusă (20% vs 60%).

#### Detecția leziunilor osoase date de carcinomul prostatic

[<sup>18</sup>F]Fluciclovină se acumulează la nivelul leziunilor osteolitice și osteosclerotice cu densitate celulară crescută [247]. [<sup>18</sup>F]Fluciclovină are uptake focal crescut la nivelul leziunilor secundare (în carcinomul prostatic) osoase litice și uptake variabil la nivelul celor sclerotice. Este posibilă detecția metastazelor osoase la examinarea [<sup>18</sup>F]Fluciclovină PET înainte de apariția modificărilor structurale observate la CT. Având



în vedere posibilitatea captării minime sau inexistente a [<sup>18</sup>F]Fluciclovine la nivelul leziunilor sclerotice, se recomandă examinare osoasă complementară pentru leziunile structurale observate la examinarea CT, fără corespondent metabolic la PET [<sup>18</sup>F]Fluciclovine [248].

### **Schimbări în radioterapie și definirea volumului țintă**

Examinările convenționale (CT, RMN) sunt utilizate de rutină pentru definirea volumului țintă. Odată cu introducerea examinării [<sup>18</sup>F]Fluciclovine PET/CT, a crescut numărul pacienților cu suspiciune de recidivă extra prostatică [249]. Un studiu recent a evidențiat schimbări în planul terapeutic de radioterapie la 40% dintre pacienții (17/42) cu recidivă biochimică, care au efectuat, randomizat, [<sup>18</sup>F]Fluciclovine PET/CT în plus față de examinările de rutină [243]. La 2/17 pacienți radioterapia a fost anulată datorită evidențierii recidivei extra pelviene. La 15/17 pacienți câmpul de iradiere a fost modificat față de cel planificat înainte de efectuarea examinării. Studiul mai detaliat a evidențiat schimbări semnificative în definirea volumului țintă în momentul în care rezultatul examinării a fost inclus în planul terapeutic.

Studiul LOCATE a evidențiat de asemenea schimbarea planului terapeutic de radioterapie [249]. Dintre cei 128 de pacienți programați pentru radioterapie, 65 au avut o schimbare majoră în planul terapeutic care a inclus o nouă modalitate de tratament, datorită rezultatelor examinării PET/CT[<sup>18</sup>F]Fluciclovine.

#### **10.4.3 Contraindicații**

Nu există.

#### **10.4.4 Doze recomandate**

370 MBq (10 mCi) [250].

#### **10.4.5 Dozimetrie**

Doza de radiație absorbită de un pacient adult ca urmare a injectării intravenoase a [<sup>18</sup>F]Fluciclovine este evidențiată în tabelul 1. Valorile sunt calculate pe baza datelor pentru biodistribuția umană cu ajutorul soft-ului OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling). Doza efectivă rezultată din administrarea activității recomandate de 370 MBq este de  $8 \pm 1$  mSv. Pentru activitatea administrată de 370 MBq, dozele de iradiere pentru organele critice, pancreas, perete cardiac, perete uterin sunt de  $38 \pm 11$  mGy,  $19 \pm 4$  mGy, respectiv  $17 \pm 16$  mGy [251, 252].

#### **10.4.6 Criterii de interpretare / Impedimente majore în interpretare**

În general, uptake-ul crescut la nivelul țesuturilor moi este definit ca și uptake vizual mai mare decât cel al măduvei hematogene (la nivelul vertebrei L3, SUVmean) pentru leziuni cu diametrul maxim mai mare de 1 cm. Leziunile cu diametrul mai mic decât 1 cm sunt supuse unui efect parțial de volum, dar dacă sunt localizate într-o zonă specifică pentru metastazare, pot fi interpretate ca și suspecte, cât timp uptake-ul vizual este egal sau apropiat de cel al măduvei hematogene și marcat mai crescut decât cel sanguin. Criteriile aparatelor cu algoritmi PSF sau BPL (Bayesian penalized likelihood reconstruction) sunt în curs de



evaluare.

### **Pat prostatic-post prostatectomie și vezicule seminale**

Secțiuni utile: sagitale și coronale.

- Uptake focal (SUV max) egal sau mai mare decât măduva hematogenă (SUV mean) este considerat caracteristic pentru malignitate.
- Dacă uptake-ul este între valoarea celui sanguin și a măduvei hematogene, nu se întrunesc criteriile pentru malignitate, dar se poate raporta ca și leziune care necesită supraveghere. În acest caz, este foarte utilă corelarea cu examinarea RMN.
- Dacă nu se evidențiază uptake crescut, se raportează ca și benign.
- La nivelul veziculelor seminale, uptake-ul bilateral, simetric, de intensitate similară cu a celui sanguin, este considerat fiziologic. Uptake asimetric de intensitate între cea a celui sanguin și cel al măduvei hematogene poate reprezenta țesut malign, iar corelația cu examinarea RMN este indicată.
- Uptake care se corelează anatomic cu o leziune cu dimensiuni de sub 1 cm, cu intensitate mai mare decât cea a celui sanguin poate fi considerată suspectă de malignitate și se indică corelarea cu examinarea RMN.

### **Prostata (terapie fără prostatectomie: radioterapie, brahiterapie, crioterapie, or HiFU (high intensity focused ultrasound))**

- Uptake focal, multi-focal sau difuz, mai mare decât cel al măduvei hematogene este considerat cel mai probabil malign.
- Dacă uptake-ul este între valoarea celui sanguin și a măduvei hematogene, nu se întrunesc criteriile pentru malignitate, dar se poate raporta ca și leziune care necesită supraveghere. În acest caz, este foarte utilă corelarea cu examinarea RMN.
- Dacă nu se evidențiază uptake crescut, se raportează ca și benign.
- Uptake care se corelează anatomic cu o leziune cu dimensiuni de sub 1 cm,, cu intensitate mai mare decât cea sanguină poate fi considerată suspectă de malignitate și se indică corelarea cu examinarea RMN.
- Dacă sunt prezente calcificări la nivelul uptake-ului, se suspicionează prezența inflamației. Corelarea cu examinarea RMN poate fi utilă.
- De menționat că uptake-ul lobului median are o rată de fals pozitivitate mai ridicată datorită prezenței crescute a hipertrofiei prostatice în această regiune.

### **Ganglioni limfatici**

- Uptake la nivelul ganglionilor limfatici cu diametrul maxim mai mare sau egal cu 1 cm, cu distribuție tipică pentru carcinomul prostatic, mai mare sau egal cu cel de la nivelul măduvei hematogene, este considerat tipic pentru malignitate.
  - o Dacă uptake-ul este între valoarea celui sanguin și a măduvei hematogene, nu se întrunesc criteriile pentru malignitate, dar se poate raporta ca și leziune care necesită supraveghere.
  - o Dacă uptake-ul este mai scăzut sau egal cu cel sanguin, se va raporta mai probabil benign.
- Uptake cu corelație anatomică cu dimensiune de <1 cm, cu intensitate mai mare decât cea a măduvei hematogene, localizat tipic pentru recidivă, poate fi considerat suspect de malignitate.

- o Dacă uptake-ul este similar sau mai crescut decât a celui sanguin, dar mai redus decât al măduvei hematogene, nu se întrunesc criteriile pentru malignitate, dar se poate raporta ca și leziune care necesită supraveghere.
- o Dacă uptake-ul este mai scăzut sau egal cu cel sanguin, se va raporta mai probabil benign.
- Uptake la nivelul ganglionilor limfatici cu localizare nespecifică pentru recidivă ( inghinal, iliac extern, hilar, axilar) se poate suspiciiona a fi malign în contextul unei alte locații primare cunoscute. Altfel, captarea simetrică, medie la nivelul ganglionilor limfatici cu localizare atipică poate fi considerată fiziologică.
  - o Ganglionii limfatici iliaci externi distali pot fi suspicionați ca și maligni în cazul în care uptake-ul este mai crescut decât cel al măduvei hematogene și cauzele de rezultate fals pozitive sunt excluse (ex. Proceduri chirurgicale recente, prezența grefelor vasculare în vecinătate sau a protezelor osoase)
- Ganglionii limfatici necrozați pot fi lipsiți de activitate, creând un context fals negativ.
- Aspectul suspect pe imagistica anatomică ex. Rotund versus ovalar, ganglioni grupați versus izolați, trebuie luat în considerare la evaluarea nodulilor borderline.

### **Sistemul osos**

- Uptake-ul focal prezent la imaginile MIP sau PET este considerat suspect de malignitate.
- Leziunile litice au, în general, uptake mai ridicat decât cele sclerotice.
- În cazul apariției unei leziuni pe examinarea CT, fără corespondent metabolic (ex. Leziune sclerotică fără uptake), există posibilitatea ca aceasta să fie fals negativă și este recomandată explorarea imagistică în continuare (RMN, NaF(<sup>18</sup>F) PET/CT, scintigrafie osoasă cu SPECT/CT, PSMA)
- În comparație cu FDF, [<sup>18</sup>F]Fluciclovine are o activitate mai heterogenă la nivelul măduvei hematogene. Optimizarea ferestrei de interpretare PET este utilă în acest sens. Uptake crescut este prezent în cazul traumatismelor (inclusiv fracturi de compresie).
- Zonele fiziologice de regenerare a măduvei hematogene (ex. Pelvis, femur proximal) pot avea uptake crescut. Se recomandă investigarea RMN dacă nu există corelații CT, în mod special în cazul unei leziuni unice [238].

### **Ficat**

- Uptake-ul focal mai crescut decât la nivelul ficatului ridică suspiciunea unei leziuni maligne. Uptake focal mai scăzut decât cel al ficatului, dar mai crescut decât al măduvei hematogene poate ridica suspiciunea unei leziuni maligne și se recomandă investigarea prin imagistica anatomică.

### **Descoperiri incidentale, Variante normale și Capcane majore de diagnostic**

La nivelul glandei prostatice, leziunile benigne cum ar fi hiperplazia benignă și inflamația post-iradiere și fibroza, pot cauza rezultate fals-pozitive [253, 254]. Uptake-ul fals pozitiv la nivelul ganglionilor limfatici poate fi cauzat de inflamație cronică, infecție, în mod special dacă acesta este simetric și este situat în regiuni atipice

pentru boala metastatică prostatică.

[<sup>18</sup>F]Fluciclovine poate fi captat și de alte celule cancerigene, cum ar fi cele mamare, pulmonare, de colon, limfom, hepatocelulare, mielom multiplu, carcinom scuamos al scalpului, leziunile primare și secundare ale carcinomului cerebral [255-262]. Se recomandă investigarea în detaliu a uptake-ului la nivelul formațiunilor renale. Leziunile osoase benigne, cum ar fi osteomul osteoid, pot avea uptake moderat. La nivelul discurilor intervertebrale degenerative și la nivelul vertebrelor cu afectare degenerativă se poate observa un uptake moderat. S-a observat uptake intens la nivelul unor leziuni benigne ale articulațiilor și inserțiilor musculare. Meningioamele benigne pot prezenta de asemenea uptake intens [263]. Adenoamele pituitare și ale glandelor suprarenale pot avea uptake focal crescut față de țesutul din jur.

#### **10.4.7 Pregătirea pacientului**

Pacienții nu trebuie să facă efort fizic cu cel puțin o zi înaintea examinării, datorită faptului că exercițiile fizice intense produc creșterea ratei de sinteză și degradare proteică împreună cu creșterea transportului de aminoacizi, ceea ce poate cauza o creștere a uptake-ului muscular.

Pacienții trebuie să urmeze repaus alimentar cel puțin 4 ore înaintea examinării. Este admisă administrarea de mici cantități de apă, în cazul administrării medicației sau pentru evitarea uscăciunii bucale. Pacientul trebuie să nu urineze timp de 30-60 de minute înainte de injectare, cu excepția cazului în care gestul va facilita complianța pacientului în timpul examinării.

Pacientul este încurajat să se hidrateze și să urineze frecvent post-procedural în vederea eliminării substanței radioactive și a scăderii expunerii vezicii urinare la iradiere [250].

#### **10.4.8 Metoda**

[<sup>18</sup>F]Fluciclovine se administrează în bolus intravenos de către personal calificat. Volumul maxim de substanță nediluată care se recomandă a fi injectat este de 5ml, cu toate acestea există posibilitatea diluării cu soluție salină 0.9%, cu un factor de 8 (diluție 1+7).

Spălarea seringii de administrare cu cel puțin 10 mL soluție salină (NaCl 0.9%) și injectarea acesteia i.v este recomandată pentru a utiliza cât mai multă activitate restantă. Doza recomandată pentru injectare este de 370 MBq (10 mCi). Nu se recomandă adaptarea dozei administrate în funcție de greutatea pacientului, pentru că o analiză a potențialului impact asupra corpului în funcție de doza administrată nu a demonstrat o diferență la nivelul iradierii produse. În plus, nu există recomandări pentru ajustarea dozei la pacienții vârstnici. La momentul actual nu există indicații de utilizare a acestui traser la copii și adolescenți [250].



## 10.5. Octreotid

### 10.5.1 Radiofarmaceutic\*:

- [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotid, cunoscut și sub numele de: o  
Octreoscan™  
o Octreotid

### 10.5.2 Mecanism de uptake/ Biologia traserului

Octreotid este un analog de somatostatina care are afinitate variabilă pentru cele cinci tipuri de receptori de somatostatina: mai crescută pentru SSTR 2 și SSTR 5, mai redusă pentru celelalte 3. Octreoscan este analogul radiomarcant cu [<sup>111</sup>In]In-DTPA al octreotidului. Receptorii cu afinitate crescută pentru [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotid au fost găsiți într-o varietate de tumori neuroendocrine (NET), cum ar fi cele gastro-enteropancreatice (GEP), carcinoide, paragangliome, feocromocitome, carcinoame medulare tiroidiene, carcinoamele cu celule mici pulmonare, cele pituitare. Uptake mediat de către SSTR a fost observat și în meningiome, neuroblastome, astrocitoame, limfome, tumori cu celule Merkel, carcinoame mamare.

Expresia crescută a SSTR poate fi regăsită la nivelul celulelor imune reactive activate, cum ar fi macrofagele și limfocitele, și la nivelul celulelor endoteliului vascular. În acest sens, uptake in vivo poate fi observat nu doar la nivelul tumorilor neuroendocrine și altor tumori care exprimă SSTR, dar și la nivelul tumorilor fără expresie SSTR, dar înconjurate de celule imune reactive, cum ar fi NSCLC, și în afecțiuni benigne cum ar fi exoftalmia Graves, sarcoidoză, artrita reumatoidă.

Pe de altă parte, se observă uptake scăzut la nivelul NET cu expresie scăzută a SSTR2, cum ar fi majoritatea cazurilor de insulinom, și în NET nediferențiate, având în vedere că expresia SSTR este asociată cel mai frecvent cu diferențierea tumorală. Ca urmare, pe parcursul evoluției bolii, se poate observa scăderea uptake-ului la nivelul unei leziuni inițial captante, ca rezultat fie a răspunsului la tratament fie, mai rar, al de-diferențierii tumorale. În situația observării unei leziuni maligne cu comportament nespecific, aceasta ar trebui investigată în continuare cu ajutorul FDG, care prezintă uptake crescut de către neoplasmul nediferențiat și scăzut la nivelul celor diferențiate. Tumorile NET au în general prognostic bun și sunt bine diferențiate, în majoritatea localizărilor.

### 10.5.3 Indicații

Principala indicație a [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotide este în managementul tumorilor GEP și a altor tumori neuroendocrine care prezintă SSTR, având rol în stadializare, restadializare și confirmarea diagnosticului.

Chiar dacă are o sensibilitate mai scăzută decât <sup>68</sup>Ga-SSR-PET or [<sup>18</sup>F]-fluoro-DOPA, în diagnosticul tumorilor primare, utilizarea complementară a acestei examinări poate fi indicată în diagnosticul tumorilor neuroendocrine în momentul în care nu s-a ajuns la o concluzie prin metodele imagistice clasice sau traserii indicați pentru examinarea PET nu sunt disponibili.

Utilizarea acesteia este indicată de asemenea și în selecția și evaluarea răspunsului tumoral la pacienții cu tumori neuroendocrine diseminate, sub tratament cu analogi de

somatostatină. În mod similar, [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotid ar putea fi propus pentru selecția pacienților care să beneficieze de terapie cu analogi de somatostatină “reci” (sau terapie antiinflamatoare), cum ar fi în cazul pacienților cu microadenoame pituitare secretante de GH sau exoftalmopatia Graves.

[<sup>111</sup>In]In-Pentetreotid poate fi folosit și în chirurgia radio-ghidată, fie în tumori neuroendocrine operabile cu expresie foarte crescută a SSTR, cum ar fi GEP, carcinoidul pulmonar.

În acest moment, [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotide este unicul radiofarmaceutic pentru tumorile neuroendocrine disponibil și autorizat peste tot în Uniunea Europeană.

#### 10.5.4 Contraindicații

- Principala contraindicație este sarcina.
- Alăptarea este interzisă timp de 4 zile de la injectare.
- Administrarea trebuie evaluată atent la:
  - Cei sub 18 ani
  - Pacienții cu insuficiență renală
  - Pacienții cu diabet tratat cu doze mari de insulină.

În toate situațiile menționate mai sus, având în vedere timpul de înjumătățire mai scurt al <sup>68</sup>Ga față de <sup>111</sup>In și acuratețea diagnostică mai ridicată, se preferă evaluarea PET SSR atunci când este disponibilă.

#### 10.5.5 Evidențe clinice

Toate studiile axate pe acuratețea clinică a <sup>111</sup>In-Pentetreotide, în mod concret pe sensibilitatea și specificitatea în GEP și alte tumori neuroendocrine care exprimă SSTR, au fost efectuate cu mulți ani în urmă. Trialul clinic efectuat de R. Lebtahi et al. a arătat o schimbare cu 25% în strategiile terapeutice și 24% în tratamentul chirurgical al pacienților cu GEP-NET [264]. În managementul acestor pacienți, au fost obținute rezultate imagistice îmbunătățite prin intermediul SPECT și SPECT/CT comparativ cu imagistica convențională. Este dovedită de asemenea superioritatea acurateții diagnosticului în cazul examinării Ga-68 DOTA-PET față de <sup>111</sup>In-Pentetreotide.

Un alt rol al [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotide poate fi la selecția pacienților, calculul dozimetric și evaluarea răspunsului tumoral al pacienților tratați cu radionuclizi ai receptorilor peptidici (PRRT). O altă utilizare ar putea fi la nivelul RGS al neoplasmelor, cu sau fără expresia SSTR în vitro, atunci când uptake-ul radiotrasorului in vivo este prezent, cu raport bun tumoră/background. Studii ulterioare ar putea demonstra utilitatea clinică în conturarea strategiilor terapeutice la pacienții cu adenoame pituitare cu leziuni inflamatorii care au un uptake crescut, determinat de prezența crescută a celulelor reactive inflamatorii (limfocite sau macrofage).

#### 10.5.6 Doze recomandate

Doza sugerată pentru administrare este de

[<sup>111</sup>In]In-Pentetreotid: 220 MBq

Nu există recomandări descrise în cazul copiilor.



### 10.5.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotide este de 54 μSv/MBq [3]. Organul cu doza absorbită cea mai mare este splina 570 μGy/MBq.

Doza efectivă pentru [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotid este: 12 mSv per procedură.

Expunerea la radiații legată de efectuarea examinării CT ca și parte din PET/CT depinde de scopul examinării CT și variază în funcție de pacient. Pentru a reduce iradierea pacientului, se recomandă hidratare optimă înainte examinării și în ziua post- examinare, cât și urinare frecventă.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 10.5.8 Criterii de interpretare/ Impedimente majore în interpretare

Inspecția vizuală este influențată de raportul între tumoră și fond. Chiar dacă evaluarea vizuală nu ridică mari dificultăți în cazul tumorilor carcinoide pulmonare, având în vedere absența captării fiziologice pulmonare, obținerea rezultatelor este mai dificilă în cazul leziunilor abdominale sub-diafragmatice și pelvine, în mod special a celor cu dimensiunea sub 1-2 cm, datorită prezenței captării fiziologice intestinale. Luând în considerare motilitatea fiziologică intestinală, modificarea captării fiziologice intestinale în timp și faptul că leziunile patologice nu își modifică intensitatea captării, evaluarea poate fi făcută mai precis pe imaginile obținute la 4 și 24 ore post-injectare. Se poate utiliza tehnica SPECT și SPECT/CT pentru îmbunătățirea calității imaginilor și implicit a individualizării leziunilor primare și secundare hepatice.

Nu există metode cantitative sau semi-cantitative care să permită îmbunătățirea analizei clinice. Rezultatele fals negative sunt cel mai mare impediment. Impedimentele majore, reduse semnificativ de utilizarea SPECT/CT, sunt mult mai frecvente la nivelul leziunilor subdiafragmatice. Uptake fiziologic poate fi observat la nivelul veziculei biliare și la nivelul procesului uncinat al pancreasului.

Există posibilitatea concentrării [<sup>111</sup>In]In-Pentetreotide de către celulele imune reactive, cum ar fi limfocitele activate sau macrofagele, și în consecință se pot decela rezultate fals pozitive la nivelul leziunilor inflamatorii. Acest lucru se poate observa la nivelul nazofaringelui și , mai puțin frecvent, la nivelul traheei și hilului pulmonar. Se poate observa uptake intens și în sarcoidoză, artrită reumatoidă și exoftalmopatia Graves, în timpul fazei active.

Sensibilitatea examinării poate fi influențată de administrarea de analogi de somatostatină, acest fapt fiind susținut de unii autori, în consecință aceasta ar trebui întreruptă. Acest fapt nu este însă unanim acceptat.

Se poate observa acumularea radiotrasorului la nivel pulmonar difuz sau pleural, în urma radioterapiei sau a administrării de Bleomicină. Radiofarmaceuticul poate prezenta hipercaptare de asemenea la nivelul siturilor chirurgicale recente sau la nivelul colostomei.

### **10.5.9 Pregătirea pacientului**

Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător înainte examinării și în timpul uptake-ului (ex. administrare 500 ml apă oral timp de 2h înainte achiziției), se recomandă continuarea hidratării în ziua următoare și urinare frecventă. Examinarea este contraindicată pacienților cu insuficiență renală și trebuie evaluată atent indicația în cazul pacienților diabetici cu doze mari de insulină. Chiar dacă nu există date în literatură, se recomandă oprirea tratamentului cu analogi de somatostatină, când aceasta este posibilă. Nu există un consens general, dar se practică administrarea laxativelor (la pacienții care nu suferă de diaree) și în special în centrele unde nu există SPECT/CT, pentru a minimiza potențialele artefacte date de intestin.

### **10.5.10 Metode**

Recomandările detaliate se regăsesc în ghidurile pentru oncologie ale EANM.

\*In functie de disponibilitate pe piata interna, se pot utiliza radiofarmaceutice marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$ , ex. [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-EDDA-HYNIC-TOC cunoscut si sub numele de  $^{99m}\text{Tc}$ -tektrotyd (nota SRMNIM)



## 10.6. Analogi de somatostatină - Galiu-68

### 10.6.1 Radiofarmaceutice: <sup>68</sup>Ga - analogi de somatostatină, incluzând:

[<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-Tyroctreotide ([<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC)

[<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-1NaOctreotide ([<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-NOC)

[<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-Tyroctreotate ([<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TATE)

### 10.6.2 Mecanisme de uptake / biologia radiotrasorului

Analogii de somatostatină [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TOC, [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-NOC, și [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TATE se leagă cu afinitate diferită la receptorii de somatostatină (SSTR)

supraexpriți în celulele tumorale neuroendocrine. Cu toate că radiofarmaceuticele menționate mai sus se leagă de SSTR-2, au diferite profiluri de afinitate pentru celelalte subtipuri de receptori: DOTA-NOC arată afinitate bună pentru subtipul 5 și 3, iar DOTA-TOC se atașează de SSTR-5 - însă cu un raport mai scăzut față de DOTA-NOC. DOTA-TATE se leagă predominant de SSTR-2. Cu toate că aceste disonanțe de legare la receptori nu produc diferențe clinice majore, valorile obținute de SUV nu sunt comparabile.

### 10.6.3 Indicații

- indicația primară este vizualizarea neoplasmelor neuroendocrine, SSTR-exprimante, bine diferențiate (funcționale și nefuncționale), cum ar fi TNE gastro- entero-pancreatice, TNE pulmonare, paragangliomul, meningiomul, pentru:
  - stadializare inițială (localizarea tumorii primare și detectarea leziunilor metastatice);
  - localizare tumoră primară în cazul pacienților cu leziuni secundare neuroendocrine descrise;
  - restadializare (leziuni reziduale, boală recurentă sau progresivă);
  - evaluare, atât vizuală cât și prin parametri semicantitativi (de exemplu: SUV) a expresiei de SSTR, întrucât răspunsul terapeutic al pacienților cu tumori SST-receptor-pozitivi la tratamentul cu Octreotide este mai adecvat;
  - alegerea pacienților cu tumori neuroendocrine bine diferențiate și metastazate pentru terapia radionuclidică țintită receptorilor de somatostatină (cu analogi de somatostatină marcate cu lutețiu(<sup>177</sup>Lu) sau Itriu (<sup>90</sup>Y)).
  - obținerea datelor prognostice (leziunile cu uptake crescut la analogi de somatostatină rezultă în prognostic mai bun)
  - datele clinice sunt limitate ceea ce privește beneficiul examinării de PET/ CT cu analogi de somatostatină marcați cu Galiu-68 în cazul patologiilor non-neuroendocrine cu expresie de SSTR, mai ales dacă este considerată radiofarmacoterapia cu SST-analogi.

### 10.6.4 Contraindicații

- Sarcina (suspicionată sau confirmată)
- Alăptarea (contraindicație relativă): dacă administrarea radiofarmaceuticului este necesară, alăptarea trebuie sistată pentru aproximativ 4 ore și se poate relua dacă doza de iradiere a copilului scade sub 1 mSv.



### 10.6.5 Performanțe clinice

Datele din literatură indică o performanță mai bună a examinării PET/CT cu analogi de somatostatina cuplați cu Galiu-68 în diagnosticul bolilor neoplazice neuroendocrine decât a scintigrafiei receptorilor de somatostatina (metoda standard de până acum) și a imagisticii convenționale. O metaanaliză recentă cu 2105 de pacienți arată o sensibilitate de 93% și specificitate de 96%; aria sub curba ROC a fost de 0.98 (95% CI 0.95-1.0) [265]. Există un acord excelent între interpretările imaginilor interobservatori [266]. În general, examinarea PET/CT este sigură și influențează managementul clinic a unei proporții mari de pacienți [267].

### 10.6.6 Activitățile administrate

Activitățile sugerate pentru administrare sunt:

- $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC, TOC, și TATE: 100-200 MBq
- nu există recomandări pentru doze pediatrice.

Variațiile între dozele injectate pot fi datorate timpului de înjumătățire scurtă a Galiului-68, și eficienței eluției obținute din generatorul radionuclidic de Germaniu-68/ Galiu-68. Pentru maximizarea activității alocate după administrarea intravenoasă a radiotrasorului este indicat spălarea seringii cu minim 10 mL soluție de NaCl 0.9% și injectarea conținutului pacientului.

### 10.6.7 Dozimetrie

Doza efectivă (DE) pentru  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE este de 23  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , între 2.3-4.6 mSv / procedură. Organul cu cea mai mare doză absorbită este splina: 250  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ . Doza efectivă a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC-ului este puțin mai mare decât cea a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC-ului (21  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  vs. 17  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ ) [268, 269]. Radiația examinării de CT din metoda imagistică hibridă PET/CT cu  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotate variază în fiecare caz clinic aparte și depinde de scopul folosirii radiațiilor ionizante.

*Averstisment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 10.6.8 Criteriile de interpretare/dificultățile majore

Este considerată patologică captarea radiotrasorului în afara situsurilor fiziologice de biodistribuție ale radiofarmaceuticului.

Biodistribuția fiziologică: glanda pituitară (hipofiza), splină (și cele accesorii dacă este cazul), ficat, glanda suprarenală, capul pancreasului, tiroidă (captare moderată), tract urinar.

Captări fals-pozitive: limfocite activate (inflamație, infecție, limfom), splină accesorie, proces uncinat al pancreasului.

Captări fals-negative: leziuni cu dimensiuni reduse <5mm, tumori cu expresie scăzută sau variată a receptorilor de somatostatina (carcinom tiroidian medular, neuroblastom, insulinom, feocromocitom, TNE de grad înalt)

#### **10.6.9 Pregătirea pacientului**

Nu există condiții speciale necesare pentru pregătirea pacientului pentru această examinare.

Încă nu există un consens clar asupra sistării terapiei cu analogi de anterior examinării PET/CT. Unii autori preferă oprirea acestui tratament pentru evitarea unei blocaje de receptori SST, alții au observat însă un raport crescut de activitate tumoră/non-tumoră după un tratament prealabil cu analogi de somatostatina. Mai mult de atât, sunt pacienți care nu tolerează sistarea terapiei pe perioada examinării.

#### **10.6.10 Metodologie**

Recomandările detaliate ale metodologiei imagistice de PET/CT cu analogi de somatostatina cuplați cu Galiu-68 sunt regăsite în ghidurile oficiale concepute de EANM.

## 10.7. FDOPA

### 10.7.1 Radiofarmaceutice:

3,4-dihidroxi-6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-fenilalanină cunoscut ca și:

- [<sup>18</sup>F]FDOPA
- FDOPA

### 10.7.2 Mecanismul de captare și biologia radiotrasorului

<sup>18</sup>F-FDOPA este un analog marcat cu substanță radioactivă al L-3,4-dihidroxifenilalaninei. <sup>18</sup>F-FDOPA de fapt este un substrat pentru transportorul de aminoacizi de tip L (LAT1 și LAT2) care îi asigură transportul intracelular. Motivul patofiziologic al efectuării unei examinări imagistice medicale cu <sup>18</sup>F-FDOPA PET în cazul gliomelor este creșterea transportului de aminoacizi la nivelul celulelor tumorale cerebrale, care rezultă din supraexpresia sistemului de transport LAT1 și LAT2; acestea din urmă sunt asociate cu alterarea vascularizației și proliferării tumorale. Examinarea tumorilor neuroendocrine cu <sup>18</sup>F-FDOPA se bazează pe abilitatea lor de a capta, decarboxila și stoca aminoacizi precum DOPA și a aminele lor biogene [270, 271]. Captarea <sup>18</sup>F-FDOPA este mai frecventă în cazul tumorilor neuroendocrine (TNE) secretante de serotonină (126).

### 10.7.3 Indicații

Folosirea lui <sup>18</sup>F-FDOPA PET este indicată atât adulților cât și a populației pediatrice. Potrivit sumarului caracteristicilor sale în diferite țări din UE, s-au stabilit următoarele indicații clinice:

- Diagnostic:
  - diagnosticul și localizarea hiperplaziei celulelor insulare beta din pancreas în cazul hiperinsulinismului la sugari și copii.
  - diagnosticul și localizarea paragangliomului la pacienți având mutația genetică de succinat D-dehidrogenază.
  - localizarea feocromocitomului și a paragangliomului.
- Stadializare:
  - feocromocitomului și paragangliomului;
  - TNE bine diferențiată a intestinului (jejun, ileum, valva ileocecală, apendicele și colonul ascendent)
- Detectia recurențelor și a bolii reziduale dacă se suspicionează:
  - gliome, indiferent de gradul de diferențiere;
  - feocromocitom și paragangliom;
  - cancer tiroidian medular cu valori crescute serice ale calcitoninei;
  - TNE intestinală bine diferențiată;
  - alte tipuri de TNE digestivă dacă examinarea PET/scintigrafia receptorilor de somatostatina este negativă.

Alte indicații oncologice posibile sunt în curs de evaluare, de exemplu:

- Diagnostic: identificarea tumorii primare cu localizare incertă în cazul unei TNE metastazate (așa numitul CUP-NET, cancer cu localizare inițială necunoscută), în



special în cazul adenopatiei retractile mezenterice, valorilor crescute ale acidului 5-hidroxiindolacetic sau secreția de serotonină din leziune [272, 273].

- Neuroblastom: stadializare, prognostic, și detecția recurențelor [274-277].

#### 10.7.4 Contraindicații

- În unele țări, sarcina este considerată o contraindicație cu toate că doza fetală este mult sub limita dăunătoare a pragului efectelor non-stocastice, cum ar fi malformațiile. În condiții speciale este necesară discutarea amănunțită a cazului și găsirea eventualelor alternative non-iradiante sau amânarea examinării PET/CT după naștere.
- În cazul examinării PET/CT cu <sup>18</sup>F-FDOPA este indicată sistarea alăptării timp de 12 ore, iar laptele de după injectare să fie aruncat.
- De evitat contactul strâns cu copii timp de 12 ore.
- Injecția trebuie administrată lent, cu durată de peste 1 min - au fost raportate cazuri cu simptome carcinoide după administrarea ei în bolus.

#### 10.7.5 Utilizare clinică

În cazul gliomelor:

- pentru detecția extensiei gliomelor nou-diagnosticate <sup>18</sup>F-FDOPA este mult mai sensibilă decât <sup>18</sup>F-FDG sau <sup>18</sup>F-FLT și are sensibilitate crescută față de RMN-ul de difuzie în stadializare [278, 279]. Rareori examinarea cu <sup>18</sup>F-FDOPA poate detecta leziuni absente de pe imaginea de RMN [280].
- <sup>18</sup>F-FDOPA are sensibilitate crescută față de FDG sau FLT atât în detectarea recurențelor sau bolilor reziduale suspicinate cât și în cazul tumorilor cerebrale de grad scăzut sau înalt [278].
- Cuantificarea ne permite excluderea rezultatelor fals-pozitive datorate uptake-ului scăzut suspect al regiunilor necrotice post-radioterapeutice [281].
- În 41% dintre cazurile cu gliome recurente suspectate <sup>18</sup>F-FDOPA a schimbat cu totalitate managementul terapeutic al pacienților [282].

Hiperinsulinismul neonatal:

- Cu ajutorul examinării cu <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT cazurile cu uptake focal pancreatic crescut sunt mai atent selectate și astfel acești pacienți beneficiază de o intervenție mai scurtă prin ghidarea explorării chirurgicale.
- Două metaanalize au raportat explorarea hiperinsulinismului neonatal prin <sup>18</sup>F-FDOPA, care arată o sensibilitate și specificitate de 89%, respectiv 98% în capacitatea diferențierii între localizarea focală și difuză, acesta fiind un rezultat superior în comparație cu prelevarea de probe venoase pancreatice și cu stimularea arterială a pancreasului cu calciu urmată de prelevare de sânge venoasă hepatică.  
<sup>18</sup>F-FDOPA a localizat hiperinsulinismul congenital focal cu o acuratețe mai bună decât cele două metode menționate de mai sus (82% versus 76% și 64%, respectiv) [284].

Detecția, localizarea și (re)stadializarea feocromocitomului sau paragangliomului dacă se suspectează recurență sau boală reziduală:

- la pacienții cu mutația genetică a subunității D a succinat dehidrogenazei(SDH),



rata de detecție a diagnosticului și localizării paragangliomului bazată pe pacienți a fost de 91%. Într-un studiu despre pacienți cu sindroame ereditare de paragangliom cu mutație de SDH, <sup>18</sup>F-FDOPA detectează paragangliomul și/sau TNE în 13 din 15 cazuri cu mutație de SDH subtip D și 1 din 5 cu mutație de SDH tip B [285]. Prin urmare screeningul pacienților fenotipic sănătoase însă purtătoare mutației genetice SDHx cu <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT pare a fi foarte recomandat și benefic în urmărirea statusul bolii. Însă rezultatele sunt discrepante în cazul mutațiilor a SDHB, deoarece dintr-un studiu rezultă o sensibilitate mult mai pronunțată a examinării cu FDG (83%) decât cu FDOPA(20%), iar un alt studiu arată, că <sup>18</sup>F-FDOPA a identificat leziunile cu succes în toate cele 3 cazuri, pe câtă vreme <sup>18</sup>F-FDG PET/CT a omis vizualizarea tumorilor în 2 cazuri din cele 3 [286, 287].

- o metaanaliză alcătuită din 11 studii, incluzând în total 275 de pacienți cu suspiciune de paragangliom indiferent de statusul genetic, descrie o sensibilitate cumulată a FDOPA PET/CT-ului de 91% (bazată pe pacienți) în detectarea paragangliomului, iar de 79% bazată pe leziuni identificate [288]. Specificitatea cumulată a fost de 95%. <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT pare să fie o examinare precisă în paragangliomul suprarenal sau extra-suprarenal, de tip simpatic sau parasimpatic, funcțional sau nefuncțional, metastatic sau non-metastatic sau a sindromului Von Hippel-Lindau [286, 289-300].
- totuși, două studii recente cu un număr restrâns de pacienți cu paragangliom asociat mutației genetice SDHD, au raportat o sensibilitate mai mare a <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, (un ligand pentru tehnica PET în detecția receptorilor de somatostatina) comparativ cu <sup>18</sup>F-FDOPA, în identificarea leziunilor din regiunea capului și a gâtului [301].
- Referitor la valoarea examinării PET cu <sup>18</sup>F-FDOPA în managementul terapeutic a pacienților cu paragangliom, putem afirma, că rata schimbării deciziilor terapeutice a fost de 12% în general (3/24) și 20% (3/15) în feocromocitomul dovedit, ceea ce a condus la o schimbare pertinentă a schemelor terapeutice [302]. Un studiu prospectiv arată o influențare a deciziilor terapeutice la 29% din pacienți (14/48) [300]. Într-o serie de 52 de pacienți cu sindrom Von Hippel-Lindau 15% din toate leziunile pancreatice și 30% din afectările extrapancreatice au fost raportate strict cu examinarea <sup>18</sup>F-FDOPA, însă nu de alte tehnici imagistice [292].

#### Cancerul tiroidian medular(MTC):

- Datele clinice arată eficacitatea examinării cu <sup>18</sup>F-FDOPA în identificarea și localizarea leziunilor din cancerul tiroidian medular numai în cazul creșterii valorii calcitoninei și/sau a antigenului carcinoembrionic după tiroidectomie. În acest context, efectuarea examinării imagistice este indicată dacă valoarea calcitoninei este de peste 150ng/mL [303], dar nu este posibilă identificarea unei valori limite a calcitoninei la care să se recomande ferm PET-CT cu <sup>18</sup>F-FDOPA, fiindcă în literatura de specialitate sunt raportate cazuri detectate la valori din ce în ce mai joase, datorită progresului în aparatul PET/CT (RMN) [296, 304-306]. În general datele clinice sugerează superioritatea acestei metode în localizarea leziunilor din cancerul tiroidian medular, față de <sup>18</sup>F-FDG sau alți radiotrasori, mai ales când este vorba de detectarea metastazelor limfoganglionare [293, 296, 304, 306-312]. În cazul uptakeului pozitiv al unui limfoganglion, abordarea chirurgicală recomandată

este orientată asupra tot compartimentului în care acest a fost identificat, pentru posibilitatea extirpării tuturor ggl. metastatici millimetrici [313].

- Așadar momentan  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, conform datelor bibliografice, este cel mai potrivit trasor pentru imagistica funcțională a cancerului tiroidian medular. achiziția imaginilor fiind recomandată imediat la 15min post-injectare [314, 315]. În cazul unui rezultat negativ, următorul radiofarmaceutic folosit va fi  $^{18}\text{F}$ -FDG.
- Comparativ cu imagistica morfologică, FDOPA are un avantaj clar în specificitate [293, 305].

În cazul tumorilor neurendocrine intestinale bine diferențiate:

- Alegerea primară a examinării PET/CT cu  $^{18}\text{F}$ -FDOPA este benefică în detecția leziunilor mici în cazul TNE digestive (jejun, ileon, apendice, colonul drept) [293, 304, 316, 317].
- Sensibilitatea cumulată bazată pe pacienți, situs și leziuni a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA este de 89%, 76%, și 97% [272, 304, 316-318].
- Imagistica cu  $^{18}\text{F}$ -FDOPA a indus schimbări relevante în managementul pacienților în 50% dintre 22 cazuri dovedite histopatologic cu TNE de ileon, iar follow-up-ul arată că deciziile terapeutice au fost relevante la toți pacienții (156). Dintr-o serie de 16 pacienți cu TNE digestivă, rata modificărilor sau schimbărilor planurilor terapeutice după examinarea cu FDOPA a fost de 31% [293].
- Superioritatea lui FDOPA față de scintigrafia receptorilor de somatostatină în cazul TNE intestinale a fost confirmată de mai mulți autori, însă menționăm lipsa studiilor robuste comparative cu examinarea PET a receptorilor de somatostatină.

Alte tipuri de TNE:

- În cazul TNE pancreatice diferențiate, examinarea PET a receptorilor de somatostatină este cea mai eficientă modalitate, fiind de primă linie, însă proliferarea  $\text{Ki67} > 10\%$  indică  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET. În caz de negativitate sau lipsă a disponibilității,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT poate fi util mai ales în cazul TNE gastrice sau duodenale sau chiar când SSSTR-PET sau  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET relevă rezultat pozitiv. Când depistarea unei leziuni pozitive este incertă, trebuie menționat că  $^{18}\text{F}$ -FDOPA este o examinare mai specifică decât analogii de somatostatină sau  $^{18}\text{F}$ -FDG, care sunt captați și de către leucocitele dintr-un proces inflamator. Dacă leziunea primară este pozitivă pe  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET, iar leziunea examinată este FDOPA-negativă, originea ei este mai probabil de non-TNE. Dacă examinarea receptorilor de somatostatină cu PET este indisponibilă (lipsa posibilității de marcarea a galiului-68),  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET pare fi o alegere mai eficientă în depistarea TNE pancreatice nefuncționale decât scintigrafia (SPECT/CT) receptorilor de somatostatină [319].

### 10.7.6 Activitate administrată

Activitățile propuse administrării sunt:  $^{18}\text{F}$ -FDOPA: 4 MBq/kg; 50-400 MBq

### 10.7.7 Dozimetria

Doza efectivă pentru  $^{18}\text{F}$ -FDOPA este de 25  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele vezicii urinare: 300  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ .

Intervalul dozei efective pentru  $^{18}\text{F}$ -FDOPA este de 1.3-10 mSv / procedură. Radiația examinării de CT din metoda imagistică hibridă PET/CT cu  $^{18}\text{F}$ -FDOPA variază în fiecare caz clinic aparte și depinde de scopul folosirii radiațiilor ionizante.

*Atenție:*

*„Doza eficientă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane de referință pentru adulți*

*datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de radiații pentru o singură persoană asociată cu o anumită procedură de medicină nucleară. Se folosește pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de boală a populației respective. “*

#### **10.7.8 Criterii și capcane majore de interpretare**

Rareori au fost raportate rezultate fals-negative pe  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET datorită originii inflamatorii lezionale. Cu toate acestea nu trebuie exclusă posibilitatea unor procese inflamatorii dacă găsim o leziune avidă FDOPA cu localizare neprevăzută. La interpretarea imaginilor trebuie ținut cont și de biodistribuția fiziologică a radiotrasorului folosit, cum ar fi: captarea în ganglionii bazali, captare difuză în pancreas, captare în colecist cu activitate ulterioară în intestin, captare în rinichi cu aspect de “hot-spots” în uretere și activitate marcată în vezica urinară.

#### **10.7.9 Pregătirea pacientului**

Înainte de administrarea intravenoasă a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA este recomandată evitarea consumului de alimente, cu hidratare adecvată timp de 4 ore pentru a evita interferența substanței cu aminoacizii digerați.

Pentru scăderea expunerii vezicii urinare la radiații și obținerea imaginilor de bună calitate, este necesară golirea vezicii urinare înainte și după examinarea cu PET/CT. Pentru patologii neurologice este indicată administrarea de Carbidopa în doză de 100-200 mg cu 60-90 minute înainte de injecție (pentru indicații oncologice se folosește mult mai rar).

#### **10.7.10 Metodologia**

Nu există ghiduri EANM disponibile actual.

FOV (field of view)-ul imagisticii funcționale cu  $^{18}\text{F}$ -FDOPA trebuie adaptat organului țintă:

- explorarea imagistică a creierului în cazul gliomelor
- achiziții de la apex cranian până la mijlocul coapsei în indicații oncologice
- imagistica regiunii abdominale în cazul hiperinsulinismului neonatal.

Achiziția precoce la 10 minute în cazul cancerului tiroidian medular crește șansa vizualizării leziunilor de TNE [315].

La examinările de PET/CT se folosește corecția atenuării și a împrăștierii folosind datele de CT. O astfel de examinare poate conține mai multe tipuri de achiziții CT, dependente

de caracteristicile aparatului, expunerea la radiație acceptată și administrarea substanței de contrast:

- Low-dose CT: tomografia efectuată strict în scop de realizare a corecției atenuării (CT-AC) și pentru corelații anatomice a imaginilor de PET (cu voltaj scăzut); o astfel de achiziție nu este destinată scopului de diagnostic radiologic.
- CT de diagnostic: examinare de CT cu sau fără substanță de contrast iv./oral, folosind radiații mai mari decât la low-dose CT. Trebuie efectuat ținând cont de reglementările și protocoale locale și naționale.

## 10.8. Scintigrafia cu mIBG

### 10.8.1 Radiofarmaceutice:

Iobenguan marcat cu  $^{131}\text{I}$  sau cu  $^{123}\text{I}$ , cunoscut sub denumirea de:

- Meta-iodobenzilguanidină
- mIBG

### 10.8.2 Mecanismul de captare și biologia radiofarmaceuticului

mIBG de fapt este o aralkyl-guanidină produsă din 2 substanțe antihipertensive. Aceasta este rezultată combinând grupul benzil din bretiliu cu grupul guanidină din guanetidină cu Iodul în poziția meta. Mecanismul de captare se bazează pe caracteristicile speciale ale celulelor anormale din crestele neurale și se realizează printr-o absorbție saturabilă activă sodiu-dependentă în membrana celulară și prin stocarea lui în veziculele neurosecretorii din citoplasmă. Datorită retenției de mIBG în aceste celule, diferența față de cele normofuncționale se va vizualiza mult mai evident.

### 10.8.3 Indicații clinice

- vizualizarea tumorilor provenite din crestele neurale:
  - feocromocitom
  - paragangliom
  - chemodectom carotidian
  - ganglioneurom
  - detectarea, stadializarea și follow-up-ul neuroblastomului.
- decizia terapeutică cu  $^{131}\text{I}$ -mIBG în cazul carcinomului tiroidian medular sau carcinoidului
- stabilirea incluziilor de mIBG în cazul următoarelor tumori:
  - neurofibromatoză
  - retinoblastom
  - estesionuroblastom (neuroblastom olfactiv)
  - schwannom
  - carcinomul cu celule Merkel
  - tumori pancreatice cu originea în celulele insulare
  - carcinom pulmonar cu celule mici
  - melanom
- testarea funcțională a următoarelor organe:
  - medulosuprarenală (hiperplazie)
  - miocard (inervația simpatică)
  - plămâni (funcția endotelială)
  - glandele salivare (inervații simpatice)
- scintigrafie post-terapeutică după o doză mare de  $^{131}\text{I}$ -mIBG.

### 10.8.4 Contraindicații

- trebuie considerate beneficiile și riscurile efectuării examinării în caz de sarcină suspionată sau dovedită - examinarea trebuie amânată după naștere în funcție de posibilități

- pentru  $^{131}\text{I}$ -mIBG este recomandată oprirea definitivă a alăptării, însă pentru  $^{123}\text{I}$ -mIBG trebuie sistată alăptarea timp de 24 de ore [3].
- captarea  $^{123}\text{I}$ -mIBG este redusă în caz de insuficiență renală
- $^{123}\text{I}$ -mIBG nu se elimină prin dializă

### 10.8.5 Performanțe clinice

Atât scintigrafia cu mIBG cât și CT sunt metode imagistice foarte sensibile în depistarea unui feocromocitom intra-adrenal. CT-ul descrie mai bine detaliile anatomice, în timp ce scintigrafia cu mIBG descrie natura leziunii, motiv pentru care este alegerea bună în caracterizarea feocromocitoamelor extra-suprarenale și a metastazelor lor. În general, rezultatul scintigrafiei se corelează cu examinarea sedimentului urinar (excreția produșilor intermediari ai degradării catecolaminelor). Totuși, acesta nu este întotdeauna cazul în neuroblastom. Aspectele patologice pe o scintigrama cu mIBG nu corespund întotdeauna cu rezultatul metaboliților urinari sau cu biopsia măduvei osoase.

Confirmarea leziunilor identificate ecografic sau prin CT/RMN este dezirabilă și ajută în determinarea volumului tumoral pentru scopuri dozimetrice.

În cazul tumorilor carcinoide, aspectele scintigrafice mIBG, nu sunt clar corelate cu cantitatea de 5-HIAA excretat în urină. Drept urmare, completarea planului diagnostic cu scintigrafia receptorilor de somatostatina (sensibilitate crescută) poate determina alegerea terapiei.

Examinarea cu mIBG și scintigrafia receptorilor de somatostatina sunt mai specifice în TNE bine diferențiate decât  $^{18}\text{F}$ -FDG PET.

Sunt disponibili noi radiotrasori de PET cum ar fi  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE/NOC/TOC și  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pentru detecția tumorilor neuroendocrine, cu sensibilitate și specificitate mai mare față de scintigrafia cu mIBG sau Octreotide. În perspectiva tratamentului, avantajul scintigrafiei cu mIBG față de tehnicile noi, este dat de corelația sa cu producția catecolaminelor, care permite așadar terapia ghidată imagistic. Combinația scintigrafiei mIBG cu alte tehnici precum RMN și CT este utilă la pacienții cu TNE metastatice pentru a determina dacă terapia cu  $^{131}\text{I}$ -mIBG este indicată. Pentru determinarea planului terapeutic complet trebuie evaluată multifocalitatea și captarea tuturor situsurilor de boală.

### 10.8.6 Activitățile administrate

Activitatea recomandată este de:

- $^{123}\text{I}$ -mIBG la adulți: 185-370MBq
- $^{131}\text{I}$ -mIBG la adulți: 40-80 MBq; în cazul scintigrafiei post-terapeutice, activitatea standard este de între 3700-7400 MBq.

În medicina nucleară pediatrică, activitatea trebuie modificată în conformitate cu fișa de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată este de 37 MBq -  $^{123}\text{I}$ -mIBG, respectiv 35 MBq -  $^{131}\text{I}$ -mIBG.



### 10.8.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru  $^{123}\text{I}$ -mIBG este de 13  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [109], cea mai mare doză absorbită fiind de ficat: 67  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ .

Doza efectivă pentru  $^{131}\text{I}$ -mIBG este de 140  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [109], cea mai mare doză absorbită fiind de ficat: 830  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ .

Intervalul de doză efectivă este:

- $^{123}\text{I}$ -mIBG: 2.4-4.8 mSv/procedură la adulți și 6.3 mSv (la sugari) - 5 mSv (copii >1 an)
- $^{131}\text{I}$ -mIBG: 5.6-11.2 mSv/procedură la adulți

Radiația examinării de CT din metoda imagistică hibridă mIBG-SPECT/CT variază în fiecare caz clinic aparte și depinde de scopul folosirii radiaților ionizante.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza*

*efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### 10.8.8 Criterii și capcane majore de interpretare

Printre organele cu captare fiziologică de mIBG se numără: glandele salivare, miocard, medulosuprarenala, ficat, intestinul și vezica urinară (prin excreție).

Captările de altă origine se interpretează ca fiind suspecte pentru tumori cu origine în crestele neurale.

Trebuie interpretate cu grijă contaminările, hipertrofia medulosuprarenalei contralaterale după o suprarenalectomie unilaterală, patologia intra- sau perihepatică/digestivă/vezica urinară.

Anumite medicații pot da rezultate fals-negative (atenție la pregătirea pacientului)

Cuantificarea uptakeului miocardic trebuie interpretat conform propunerii EANM pentru standardizarea scintigrafiei cu  $^{123}\text{I}$ -mIBG [320].

### 10.8.9 Pregătirea pacientului

Trebuie întreruptă medicația cu: rezerpină, cocaină, antidepressiv triciclice, blocante ale canalelor de calciu, labetalol, tranchilizante (mai ales fenotiazine). În literatura de specialitate sunt menționate și alte medicamente, care trebuie luate în considerare. Se poate bloca uptake-ul tirodian nedorit la nivelul tiroidei, prin administrarea timp de 5-10 zile (pentru  $^{131}\text{I}$ -mIBG) sau 2-3 zile (pentru  $^{123}\text{I}$ -mIBG) cu iodură de sodiu sau potasiu (100-150 mg pe zi) sau perclorat de sodiu sau potasiu (200-400 mg per zi), începând cu o zi înainte de administrarea radiofarmaceuticului.

### 10.8.10 Metodologie

Recomandările detaliate sunt disponibile în  $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging [321].)



## 10.9. FAPI – Proteinele inhibitoare ale activării fibroblastice

### 10.9.1 Radiofarmaceutice:

[<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI

[<sup>18</sup>F]F-FAPI

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-FAPI

### 10.9.2 Mecanism de captare/biologia radiotrasorului

Tumorile reprezintă ansambluri celulare, compuse nu numai din celule maligne, dar și o stromă celulară care include celule vasculare, celule inflamatorii și fibroblaste. Stroma poate reprezenta până la 90% din masa tumorală în cazul tumorilor cu reacție desmoplazică, precum cele de sân, colon sau pancreas. O subpopulație stromală de fibroblaste, numite fibroblaste asociate cancerului (CAFs) este cunoscută ca fiind implicată în creșterea, migrarea și progresia tumorală [322]. CAFs au originea în diverse celulele, precum fibroblastele locale, fibroblastele circulante, celulele vasculare endoteliale prin tranziția endoteliului la mezenchim, adipocite, celule stem din măduva osoasă și chiar și celule canceroase prin aceeași tranziție endoteliu-mezenchim, ceea ce rezultă într-un proteom heterogen și diferențe funcționale. Activarea acestor celule conduce nu numai la modificări morfologice, dar și de suport al celulelor tumorale în migrația lor, proliferare, producția unei matrice extracelulare permissive și expresia unor markeri diferiți precum actina musculaturii netede (SMA), factorul de creștere plachetar (PDGFR) și proteina de activare fibroblastică (FAP). Activarea fibroblastelor apare nu numai în tumori, dar și ca un fenomen fiziologic în procesul de vindecare sau în boli cu remodelare matriceală precum inflamațiile cronice, bolile reumatoide, infarctul miocardic, fibroza hepatică și pulmonară [323].

Există cel puțin un marker care este supraexprimat în stroma multor entități tumorale și care poate fi folosit pentru imagistică și/sau terapie: proteina de activare fibroblastică (FAP) [324]. FAP este glicoproteină membranară de tip II, care aparține familiei dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4). În contrast cu DPP4, care are numai activitate exopeptidazică, FAP prezintă atât activitate de tip dipeptidil peptidază, cât și de endopeptidază. Substraturile fiziologice pentru activitatea endopeptidazică sunt gelatina, colagenul denaturat de tip I, antitripsina și câteva neuropeptide Y, peptide YY, peptide de tip natriuretic B și substanța P. Enzima este cunoscută ca având rol în dezvoltarea normală din embriogeneză și în modelarea tisulară. Totuși, expresia sa la adulți de obicei nu există sau este foarte scăzută. Exemple de expresie FAP fiziologică sunt uterul, colul uterin, placenta, sânul și pielea, care prezintă o expresie scăzut-moderată în comparație cu tumorile. Prin contrast, o expresie ridicată apare în procesele de vindecare, inflamații cronice precum bolile reumatoide, artrita cronică, plăcile aterosclerotice și fibroza. Țesutul miocardic ischemic poate după infarctul miocardic să inducă fenomene de remodelare, astfel încât FAP se poate regăsi și în bolile cardiace. O expresie înaltă poate fi întâlnită în 90% din carcinoamele epiteliale. Având în vedere că FAP este o enzimă ancorată membranar, cu partea sa catalitică localizată extracelular, o parte din proteină poate fi abordată prin molecule inhibitorii mici [325]. Astfel, inhibitorii FAP (FAPIs), au fost modificați la FAPIs-radiomarcați [326-328]. După legarea FAPIs la FAP, trasorii sunt internalizați rapid în celulele prezentatoare de FAP.

În plus, aceste molecule sunt foarte rapid eliminate din circulație, realizând un contrast eficient chiar și la scurt timp după administrarea radiotrasorului [326-328]. Mai mult, din moment ce leziunile tumorale cu o dimensiune de 1-2 mm necesită formarea unei strome de suport, vizualizarea leziunilor cu dimensiunea între 3-5 mm ar trebui să fie posibilă folosind aceste molecule.

### **10.9.3 Indicații**

FAPIs ar putea fi aplicați în orice boală prezentând remodelare extracelulară. Cum a fost menționat mai sus, acestea reprezintă mai mult de 90% din tumorile epiteliale, câteva sarcoame, dar și boli non-maligne precum cele reumatoide, artritele, plăcile aterosclerotice, fibroza și țesutul miocardic ischemic, post-infarct. Posibilele indicații sunt reprezentate de staging, restaging și monitorizarea terapilor. Mai mult, datorită contrastului înalt, traserii ar putea fi folosiți pentru planșingul radioterapiei [329].

### **10.9.4 Contraindicații**

Niciuna

### **10.9.5 Performanțe clinice**

În prezent, FAPIs sunt încă în fază experimentală. Publicațiile sunt predominant interesate de pacienții oncologici, dar primele rezultate au fost raportate și la pacienții cu boli cardiace sau reumatoide.

Oncologie: O analiză cantitativă a captării traserului a fost efectuată în 80 de pacienți cu 28 de entități oncologice diferite. Cel mai mare SUVmax (>12) a fost găsit în sarcoame și cancerule esofagiene, mamare, pulmonare și colangiocarcinom, iar captarea cea mai scăzută (SUV max <6) fiind observată în feocromocitom, cancerul renal, cancerul tiroidian diferențiat, cancerul adeno-cistic și cel gastric, iar un SUVmax cu valoare intermediară (SUV 6-12) a fost regăsit la pacienții cu cancer hepatocelular, cancer colorectal, tumori de cap și gât, cancerul ovarian, cancerul pancreatic și cancerul de prostată. Totuși, trebuie menționat că valorile SUV diferă substanțial în toate entitățile tumorale investigate în această analiză. Datorită clearance-ului rapid din circulație, rezultând într-un background foarte scăzut în mușchi și sânge, se obține un contrast înalt pentru imaginile PET [330, 331]. Spre deosebire de [<sup>18</sup>F]FDG, care are o captare crescută în țesuturile cu necesar glicemic înalt, precum cel inflamator sau nervos, FAPIs se acumulează numai în țesuturile unde fibroblastele exprimante FAP sunt întâlnite. Faptul că există o expresie aproape absentă în organele normale, în special ficat și creier, deschide noi posibilități pentru detecția leziunilor maligne în aceste regiuni, bazată pe contrastul înalt al acestor compuși [326, 330]. În plus, datorită clearance-ului rapid, numai modificări minimale în background au fost observate între 10 min și 3 ore p.i. Astfel, vizualizarea metastazelor cu un contrast înalt a fost realizată chiar și la 10 minute după administrarea traserului, ceea ce poate fi util pentru realizarea unor imagini precoce la un număr mai mare de pacienți în rutina clinică.

La pacienții cu gliome, glioblastoame IDH-wildtype și grad III/IV, dar nu gliome IDH-mutante de grad II, a fost observată captarea crescută a FAPI. Acest lucru poate duce la distincția mai bună între gliomele low-grad mutante-IDH și gliomele de grad înalt [332].



O comparație între FAPIs și [<sup>18</sup>F]FDG la 6 pacienți a arătat că uptake-ul tumoral a fost egal (SUVmax mediu = 7.4 pentru ambii trăsori). Totuși, uptake-ul de background în creier (11.01 vs 0.32), ficat (2.77 vs 1.69) și la nivelul mucoasei orale/faringeale (4.88 vs 2.57) a fost semnificativ mai redus pentru FAPI-PET [330]. Aceasta pare să fie o trăsătură promițătoare a trasorilor FAPI, în relație cu detecția metastazelor cerebrale sau hepatice, tumorilor hepatice sau a celor de cap și gât. După cum era de așteptat, acumularea FAPIs a fost observată nu numai tumoral, dar și în situs-urile de remodelare tisulară precum inflamația cronică post-vaccinare, artroza activă și fiziologic la nivel uterin [323].

Mai mult, din moment ce clearance-ul trasorului este realizat renal, fără retenție la nivelul parenchimului său, există de asemenea posibile aplicații terapeutice, în special în combinație cu chimioterapia sau imunoterapia. Acest lucru este util mai ales având în vedere că fibroblastele FAP-pozitive au rol de suport în tumorile chimio- și imunorezistente. Totuși, datorită timpului relativ scurt de retenție la nivel tumoral în comparație cu liganzii DOTATOC sau PSMA, radionuclidele cu timp de înjumătățire mai scurt sunt preferate față de cele cu timp de înjumătățire mai mare. Acest lucru ar putea favoriza izotopi precum <sup>88</sup>Re, <sup>153</sup>Sm, <sup>213</sup>Bi sau <sup>212</sup>Pb. Totuși, terapia cu [<sup>225</sup>Ac]Ac-FAPI-04 a șoarecilor de laborator purtători de tumori PANC-1 a arătat o supresie a creșterii tumorale semnificativă în comparație cu grupul control, fără modificări importante de masă corporală [333]. Un aspect promițător al aplicațiilor terapeutice este combinarea cu radioterapia prin creșterea dozei locale sau reducerea radiațiilor administrate extern, conducând la o reducere a efectelor secundare.

Cardiologie: cum a fost menționat anterior, fibroblastele pot fi activate și în patologii non-maligne, precum miocardul lezat după infarct. Astfel, FAPI-04 a fost folosită în modelele pe șoareci cu infarct miocardic. Captarea trasorului a atins un vârf la 6 zile post-ligaturarea arterei coronare, fapt confirmat prin imunofluorescență utilizând anticorpi anti-FAP [334]. Astfel, se poate anticipa un rol al FAPI-PET în diagnosticul, prognosticul și managementul pacienților cu infarct miocardic prin cuantificarea remodelării extracelulare. Alte indicații posibile ar putea apărea în cardiomiopatia cauzată de tratamentul chimioterapic al pacienților cu neoplazii.

### 10.9.6 Activități administrabile

Activitățile sugerate sunt:

[<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI: 200-300 MBq

[<sup>18</sup>F]F-FAPI: 200-300 MBq

[<sup>99m</sup>Tc]Tc-FAPI: 500 MBq

Totuși, schimbări sunt posibile datorită caracterului experimental al radiofarmaceuticelor.

### 10.9.7 Dozimetrie

[<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPIs: FAPI-02 și FAPI-04: o examinare cu 200 MBq [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-2/4 corespunde unei doze echivalente de aproximativ 3-4 mSv [330].

FAPI-46: doza totală corporală pentru o administrare de 200 MBq a fost  $1.56 \pm 0.26$  mSv [335].

[<sup>18</sup>F]F-FAPI: pentru FAPI-74, doza efectivă a [<sup>18</sup>F]AIF-FAPI-74 a fost de 2.4-2.8 mSv pentru o examinare cu 200 MBq.

### **10.9.8 Criterii de interpretare/dezavantaje**

O scanare FAPI-PET normală evidențiază activitate crescută a traserului la nivelul pelvisului și vezicii urinare. O captare scăzută este evidențiată la nivelul mucoasei orale, a glandelor salivare și o acumulare mai ridicată poate fi vizualizată uterin. Evaluările ulterioare vor trebui să analizeze dacă la nivel uterin, captarea este dependentă de ciclul menstrual.

Vindecarea rănilor după traume sau chirurgie poate prezenta activare fiziologică fibroblastică ducând la captare crescută a traserului. Acest lucru este valabil și pentru patologii non-oncologice cu remodelare de matrice extracelulară. Deși acest lucru implică necesitatea unei atenții sporite în interpretarea rezultatelor la pacienții oncologici, reprezintă de asemenea o oportunitate pentru aplicarea metodei în bolile non-maligne menționate mai sus.

### **10.9.9 Pregătirea pacienților**

Nu este nevoie de întreruperea alimentației. Pacienții trebuie hidratați cu 500 mL apă. Golirea vezicii este necesară imediat înaintea achizițiilor imaginilor.

### **10.9.10 Metode**

Se realizează achiziții de corp întreg, de la craniu până la jumătatea coapsei sau picioare. Analiza imaginilor rezultate este realizată cantitativ prin valorile SUV. De obicei, imaginile sunt achiziționate la o oră post injectare (p.i.), dar imagistica precoce, de exemplu la 10 minute p.i. ar putea fi posibilă cu rezultate practic similare. Acest lucru trebuie însă investigat sistematic.

## 10.10. Sestamibi (Imagistica mamară)

### 10.10.1 Radiofarmaceutic

- $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-2-metoxi isobutil-isonitril}$  ( $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-sestamibi}$ )

### 10.10.2 Mecanism de captare/biologia radiotrasorului

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MIBI}$  este un cation lipofil care traversează membrana celulară și pătrunde reversibil în citoplasmă prin forțe motrice termodinamice și apoi trece ireversibil membrana mitocondrială utilizând un gradient electric diferit reglat de un potențial negativ ridicat al membranei interioare. Celulele canceroase, cu o rată de metabolizare mai mare, se caracterizează printr-un gradient electric mai ridicat al membranei mitocondriale determinând astfel o acumulare crescută de  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MIBI}$  comparativ cu celulele normale.

### 10.10.3 Indicații

Aprobat de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA):

$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-sestamibi}$  este indicat ca a doua linie de diagnostic după mamografie în evaluarea leziunilor mamare la pacienții cu o mamografie anormală sau cu o masă mamară palpabilă.

### 10.10.4 Contraindicații

- Singura contraindicație absolută este sarcina.
- Nu se recomandă întreruperea alăptării, deși o întrerupere de 4 ore în timpul căreia o masă este aruncată poate fi efectuată în siguranță [3].

### 10.10.5 Performanțe clinic

Sensibilitate generală în detectarea cancerului de sân primar:

- 94% respectiv cu specificitatea generală de 84%.
- la pacienții cu mase palpabile, sensibilitatea scintimamografiei a fost de 97%, iar specificitatea a fost de 84%.
- la pacienții cu mase nepalpabile, sensibilitatea a fost de 35% și specificitatea de 100%.
- pentru detecția afectării ganglionilor axilari, sensibilitatea și specificitatea scintimamografiei a fost de 68%, respectiv 93% [336].

### 10.10.6 Activitatea administrată

Activitatea de administrat sugerată este:

- $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MIBI}$  la adulți: 740-1110 MBq

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu cardul de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>).

Activitatea minimă recomandată de administrat este de 80 MBq.

### 10.10.7 Dozimetrie

Doza eficientă pentru  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MIBI}$  la adulți este de  $9 \mu\text{Sv} / \text{MBq}$ . Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele vezicii biliare:  $39 \mu\text{Gy} / \text{MBq}$ .



Intervalul de doză eficientă la adulți pentru [<sup>99m</sup>Tc] Tc-MIBI este: 6,7-10 mSv per procedură.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a dozei legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

#### **10.10.8 Criterii de interpretare/artefacte**

Orice captare crescută a MIBI > background-ul sânilor este considerată pozitivă.

#### **10.10.9 Pregătirea pacientului**

Nu este necesară. Ajunarea este opțională pentru a reduce extracția hepatică fiziologică ameliorând disponibilitatea traserului

#### **10.10.10 Metode**

Recomandările detaliate sunt disponibile în Ghidurile de Oncologice de pe site-ul EANM

## **10.11. $^{124}\text{I}$ în cancerul tiroidian**

### **10.11.1 Radiofarmaceutic**

- Na  $^{124}\text{I}$
- Radionuclid: Iod-124

### **10.11.2 Mecanismul de captare/biologia radiotrasorului**

Captarea iodurii de către celulele tiroidiene rezultă din transportul activ mediat de simporterul de iodură de sodiu (NIS). Iodul este translocat în coloid, oxidat și apoi combinat cu resturile de tirozină ale tiroglobulinei. O astfel de reacție este stimulată de nivelurile de tirotropină. Iodul este preluat și de alte țesuturi (de exemplu, glanda salivară), dar nu este posibilă organificarea lui. Astfel, nu există retenție prelungită de

iod în afara glandei tiroide sau a metastazelor DTC. Rinichii sunt principala cale pentru eliminarea iodului, iar excreția renală este rapidă în primele ore, ajungând la un platou în decurs de 24 până la 48 de ore. Un astfel de clearance nu este influențat de aportul de iod, ci de nivelurile endogene de TSH.

### **10.11.3 Indicații**

Cancer tiroidian diferențiat (DTC)

Suspiciune de persistență / recidivă a DTC pe baza nivelurilor de tiroglobulină la pacienții deja tratați prin tiroidectomie și terapie cu iod radioactiv (RAI).

Identificarea pacienților DTC susceptibili pentru a doua cură cu RAI

Studii dozimentrice pre-terapeutice (adică pre  $^{131}\text{I}$ )

### **10.11.4 Contraindicații**

Sarcina și alăptarea.

Contraindicații relative: absența stimulării TSH (adică exogen sau endogen) și contaminarea cu iod (de exemplu, utilizarea medicamentelor care conțin o concentrație ridicată de iod, ca Amiodarona sau substanțele de contrast pe bază de iod folosite pentru investigații radiologice).

Nu sunt raportate reacții adverse în literatură. Per ansamblu, profilul de siguranță al  $^{124}\text{I}$  este foarte bun și nu au fost identificate probleme de siguranță care necesită proceduri suplimentare de minimizare a riscurilor.

### **10.11.5 Activitatea administrată**

Activitate de administrat: 20-185 MBq oral sau intravenos

### **10.11.6 Selecția pacienților**

Cu scopul diagnostic: pacienți cu suspiciune de persistență / recidivă a DTC.

Cu scop dozimetric: pacienți care trebuie tratați cu RAI cu intenție curativă în care este indicat studiul dozimetric (de exemplu, pacienți pediatrici, adulți tineri, pacienți cu tratament multiplu).

### 10.11.7 Procedură

Deoarece  $^{124}\text{I}$  are atât un rol de diagnostic, cât și un rol dozimetric, pacienții trebuie să aibă aceeași status clinic ca înainte de administrarea  $^{131}\text{I}$  - status-ul de hipotiroidism, după întreruperea hormonului tiroidian (THW) timp de 3-4 săptămâni (nivel TSH de cel puțin 30 mIU / L) și 4 săptămâni de dietă hipoiodică [148]. Cu toate acestea, stimularea NIS prin utilizarea rhTSH este o alternativă importantă și fiabilă. Contaminarea cu iod trebuie verificată prin testarea urinei. În timpul THW, pacienții pot prezenta simptome de hipotiroidism, cum ar fi oboseala, apatie, depresie și tulburări de concentrare. Hidratarea suplimentară și golirea frecventă a vezicii urinare sunt recomandate după injecție pentru a facilita eliminarea traserului rezidual și pentru a reduce doza de iradiere la peretele vezicii urinare. Orice medicament pe care îl ia pacientul trebuie raportat medicului de medicină nucleară, pentru a discuta despre posibila suspendare temporară a acestuia.

Activități relativ scăzute de 20-74 MBq (până la 185 MBq) sunt utilizate în scopuri de diagnostic. Calea de administrare preferată  $^{124}\text{I}$  este orală. Nu sunt probleme de siguranța sau de eficacitate, deoarece dozele aplicate sunt de ordinul nanogramelor.

WBS  $^{124}\text{I}$ -PET / CT poate fi efectuat utilizând un protocol în 5 etape (4, 24, 48, 72 și 96 ore după administrarea  $^{124}\text{I}$ ) care este cu siguranță cea mai precisă procedură dintre abordările investigate. Cu toate acestea, abordarea adaptată 24-96-h folosind 2 etape este un protocol de dozimetrie optim atunci când volumul clinic de lucru este mare, reducând cerințele logistice și de timp pentru pacienți [337].

### 10.11.8 Dozimetrie și doza efectivă

Scopul dozimetriei individualizate  $^{124}\text{I}$ -PET / CT este de a furniza calculul dozelor mari de radiații pentru a distruge focarele de DTC, fără a depăși dozele sigure pentru întregul corp, în special măduva osoasă și plămâni, care sunt principalele organe cu risc în acest raport de evaluare clinic.

Rezultatele statistice au evidențiat faptul că cinetica pre-terapeutică a sângelui derivată din activitățile de diagnostic ale  $^{124}\text{I}$  oferă o estimare fiabilă a cineticii intra-terapeutice a sângelui cu  $^{131}\text{I}$  la pacienții care primesc terapie cu doză mare, arătând potențialul său pentru planificarea tratamentului cu radioiod [338,339].

Dozimetria leziunilor tiroidiene poate fi realizată cu ușurință prin achiziționarea de imagini  $^{124}\text{I}$ -PET / CT în diferite momente. Cele mai mici doze capabile să ofere efecte terapeutice sunt 300 Gy și 80-100 Gy pentru țesutul tiroidian restant și respectiv pentru metastaze DTC [340-344].

Doza efectivă de  $^{124}\text{I}$ -iodură pe activitate administrată este de 0,095 mSv / MBq cu o absorbție la nivel tiroidian de 0% crescând la 1,5 mSv / MBq cu o absorbție la nivel tiroidian de 35% [345]. Prin urmare, doza eficientă este egală cu 7,0 mSv pentru o activitate administrată de 74 MBq, care este comparabilă cu cea a altor proceduri de rutină din medicina nucleară [345].

*Averstiment:*

*„Doză efectivă” este o unitate de măsură utilizată în radioprotecție care furnizează o valoare a*

*dozei legate de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane adulte de referință, din cauza efectelor stocastice cauzate de expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană, asociat cu un anumit tip de examinare de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza o anumită examinare în comparație cu cele alternative, dar trebuie subliniat faptul că, dacă trebuie evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care să fie corespunzători pentru sex, distribuția în funcție de vârstă și starea de sănătate a populației respective.”*

### **10.11.9 Eficacitate**

Dacă nivelurile serice de Tg indică persistența / recurența bolii după tratamentul inițial (adică Tg supresat > 5 ng / ml) [148] și principalele proceduri diagnostice, cum ar fi ultrasonografia gâtului, <sup>131</sup>I-WBS / <sup>123</sup>I-WBS de diagnostic și <sup>18</sup>F-FDG-PET / CT nu sunt în măsură să identifice boala structurală susceptibilă de o terapie ghidată (chirurgicală, ablație termică sau radioterapie externă), a doua RAI empirică poate fi luată în considerare, pentru a identifica situs-ul tumoral și pentru a oferi beneficii terapeutice. Cu toate acestea, această abordare eșuează la peste 50% dintre pacienți [346]. În acest sens, sunt necesari biomarkeri imagistici capabili să identifice pacienții care vor răspunde la terapii RAI suplimentare, pentru a scuti pacientul de orice expunere inutilă. Acest lucru este deosebit de important la copii și adolescenți.

Principalele obiective ale <sup>124</sup>I-PET / CT sunt identificarea situs-urilor de DTC iodofixante cu sensibilitate ridicată [347,348], o expunere scăzută la radiații a pacienților și efectuarea unei dozimetrie personalizate. O astfel de tehnică clinică, combinată cu practicile de diagnostic de rutină, pe de o parte ar putea îmbunătăți stadializarea sau restadializarea pacienților cu DTC și, pe de altă parte, ar putea permite medicilor din medicina nucleară să îi selecteze pe cei care vor beneficia efectiv de RAI [349].

În aplicații clinice, dozimetria <sup>124</sup>I-PET în preterapie poate duce la o modificare semnificativă a procedurii terapeutice în comparație cu terapia standard utilizând activități terapeutice fixe. În acest context, dozimetria <sup>124</sup>I-PET este o procedură utilă în special în DTC avansat și permite administrarea unor activități de radioiod mai sigure și mai eficiente, precum și intervenții multimodale mai rapide comparativ cu protocoalele empirice standard [350].

### **10.11.10 Criterii de interpretare**

În general, trebuie acordată atenție lojii tiroidiene, compartimentelor ganglionare centrale și latero-cervicale, plămânilor și oaselor. Fiecare captare focală a iodului ar trebui considerată pozitivă dacă fixarea este situată în afara lojii tiroidiene. Cu toate acestea, orice loc de absorbție fiziologică (de exemplu, glande salivare, esofag, stomac și intestin) trebuie recunoscut. Fixările focale ale iodului de la nivelul lojii tiroidiene ar trebui considerate ca fiind țesut tiroidian restant până la proba contrarie [348].

## 11. Inflamații-Infecții

### 11.1. FDG

#### 11.1.1 Radiofarmaceutic

- [<sup>18</sup>F]Fluoro-2-deoxi-2-d-glucoză, de asemenea cunoscut ca și:
  - o [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxiglucoză
  - o [<sup>18</sup>F]FDG
  - o FDG

#### 11.1.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

[<sup>18</sup>F]FDG este un analog al glucozei care este preluat de celulele vii prin intermediul transportorilor de glucoză din membrana celulară și ulterior fosforilat de hexokinaza din majoritatea celulelor. [<sup>18</sup>F]FDG a fost propus pentru imagistica infecțiilor/inflamației, deoarece s-a observat acumularea radiofarmaceuticului în locurile de infecție/inflamație în timpul imaginii de rutină [<sup>18</sup>F]FDG a pacienților oncologici. Studii suplimentare au arătat că celulele implicate în infecții și inflamații, în special neutrofile și familia monocitelor/macrofagelor, sunt capabile să exprime niveluri ridicate de transportori de glucoză, în special GLUT1 și GLUT3, și au o activitate crescută a hexokinazei [351].

#### 11.1.3 Indicații

Indicații majore:

- Sarcoidoză;
- Osteomielita osoasă periferică (non-postoperatorie, la piciorul non-diabetic);
- Infecție spinală suspectată (spondilodiscită sau osteomielită vertebrală, non-postoperatorie);
- Evaluarea febrei de origine necunoscută (FUO), inclusiv FUO adevărată (definită conform criteriilor Durack și Street) [352], febrei postoperatorii și sepsisul recurent, FUO legată de imunodeficiență (atât indusă cât și dobândită), febrei neutropenice și în prezența markerilor inflamatori izolați din fază acută;
- Evaluarea infecției diseminate și a pacienților cu risc crescut cu bacteriemie;
- Suspiciune de endocardită;
- Evaluarea primară a vasculitei (de exemplu, arterita cu celule gigante);
- Evaluarea și urmărirea otitei externe maligne.
- Urmărirea terapiei în toate indicațiile menționate mai sus.

Alte utilizări bine descrise în literatură, dar fără o bază de dovezi suficientă pentru indicarea formală:

- Evaluarea chisturilor hepatice și renale potențial infectate în bolile polichistice;
- Evaluarea infecțiilor protezelor vasculare;
- Evaluarea infecției suspectate a dispozitivelor intravasculare, a stimulatorilor cardiace și a cateterelor;
- Infecții oportuniste asociate cu SIDA, tumori asociate și în boala Castleman;

- Evaluarea activității metabolice din leziunile tuberculozei;
- Evaluarea implicării organelor în infecțiile fungice.

Urmărirea terapiei în toate indicațiile menționate mai sus.

Până în prezent, nu este clar dacă imagistica [<sup>18</sup>F]FDG oferă vreun avantaj semnificativ față de imagistica cu celule albe din sânge radiomarcate în următoarele indicații:

- Infecții ale piciorului diabetic;
- Infecții ale protezelor osteo-articulare;
- Boli inflamatorii intestinale.

#### 11.1.4 Contraindicații

Sarcina este o contraindicație relativă.

- Nu se recomandă întreruperea alăptării [3].

#### 11.1.5 Evaluarea metodei în practica clinică

The technique is similar to the oncological indications of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT, and the reader is referred to the EANM procedure guidelines for tumour imaging 2.0 the UK Royal College of Radiologists evidence-based use of PET/CT, and the review by Vaidyanathan S. et al. [61,178,353].

Tehnica este similară cu indicațiile oncologice ale [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT, iar ca referințe bibliografice sunt recomandate: „FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0”, directivele Colegiului Regal al Radiologilor din Marea Britanie privind utilizarea bazată pe dovezi a PET/CTului și recenzia realizată de către Vaidyanathan S. și colab. [61,178,353].

#### 11.1.6 Activități de administrat

Activitatea recomandată de administrat este:

- [<sup>18</sup>F]FDG la adulți: 2,5-5,0 MBq/kg; 175-350 MBq

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu cardul de dozare pediatrică EANM <https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>.

Activitatea minimă recomandată de administrat este de 26 MBq.

#### 11.1.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru [<sup>18</sup>F]FDG este de 19 μSv/MBq [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este peretele vezicii urinare: 130 μGy/MBq.

Intervalul dozei efective pentru [<sup>18</sup>F]FDG este: 3,3-6,7 mSv per procedură.

Expunerea la radiații legată de o scanare CT efectuată ca parte a unui studiu [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT depinde de intenția utilizării studiului CT și poate diferi de la pacient la pacient.

*Avertisment:*

*„Doză efectivă este o unitate de măsură de protecție, care furnizează o valoare a dozei de iradiere legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane (considerată etalon de referință pentru adulți) datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociată unui anumit examen de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza un anumit tip de examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă va trebui*

*evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția pe grupe de vârstă și în funcție de starea de boală a populației respective.”*

### **11.1.8 Criterii de interpretare / capcane majore**

Analiza vizuală:

- Imaginile PET sunt analizate vizual prin căutarea ariilor cu captare crescută a radioactivității [<sup>18</sup>F]FDG, luând în considerare tiparul de fixare (focal, liniar, difuz), intensitatea și relația cu zonele de distribuție fiziologică, precum și cu radioactivitatea de la nivel sangvin. Informațiile PET sunt comparate cu informațiile morfologice obținute prin CT [354].
- Trebuie luată în considerare prezența cauzelor potențiale ale rezultatelor fals negative (dimensiunea leziunii, rata metabolică scăzută, hiperglicemia, leziunile mascate de absorbția fiziologică ridicată adiacentă, consumul concomitent de medicamente care interferează cu absorbția, cum ar fi terapia în curs cu steroizi) și cauzele potențiale ale rezultatelor fals pozitive (artefacte de injecție, contaminare, artefacte de reconstrucție din corecția atenuării, absorbția patologică care nu este legată de infecție sau inflamație).
- Precauții ar trebui luate, de asemenea, pentru a exclude artefactele de corecție a atenuării. Scanările PET sunt corectate pentru atenuare folosind o scanare CT (în doză mică). Există o șansă mare de artefacte de atenuare care duc la rezultate fals pozitive atunci când sunt prezente materiale metalice, implanturi sau alte structuri cu densitate ridicată pe CT. Se recomandă evaluarea atât a imaginilor corectate pentru atenuare, cât și a celor care nu sunt corectate.

Analiza semicantitativă:

- Valoarea standardizată a absorbției (SUV) nu a fost validată în inflamație și infecție. Prin urmare, SUV-ul trebuie utilizat cu precauție în practica clinică. Nu există criterii generale publicate pentru tulburările inflamatorii și infecțioase. Majoritatea articolelor de cercetare au criterii de interpretare definite în scopul studiului. Unii autori au raportat criterii de interpretare specifice care pot fi utilizate, deși nu s-a convenit asupra unui consens definitiv.

### **11.1.9 Pregătirea pacientului**

A se vedea ghidurile de procedură EANM pentru imagistica tumorală 2.0 [61].

S-a susținut că nivelurile ridicate de glucoză serică pot interfera cu fixarea radiotrasorului în situsurile inflamatorii și infecțioase datorită inhibării competitive a absorbției FDG de către D-glucoză [355].

Cu toate acestea, studii recente au demonstrat că nici diabetul, nici hiperglicemia la momentul studiului nu au un impact semnificativ asupra ratei diagnosticării fals negative în imagistica infecției și a inflamației [356].

Acest lucru este în contrast cu imagistica tumorală, pentru care a fost observată o absorbție redusă. Deși ar trebui depuse eforturi pentru scăderea glicemiei la un nivel normal dacă studiul este indicat la cei cu diabet zaharat instabil sau slab controlat,

hiperglicemia nu ar trebui să reprezinte o contraindicație absolută pentru efectuarea examinării [357].

Pentru a reduce absorbția fiziologică a FDG în miocard, se recomandă o dietă săracă în carbohidrați timp de 48 de ore împreună cu un timp de post alimentar de aproximativ 12 ore înainte de scanare. Administrarea de heparină (50 UI/kg) împreună cu dietă săracă în carbohidrați și postul alimentar poate realiza o supresie completă a absorbției miocardice de FDG la 86% dintre pacienți [358].

Se recomandă întârzierea începerii tratamentului cu steroizi până după scanare. Utilizarea tratamentului cu steroizi poate duce la o scanare fals-negativă, în special în arterita cu celule gigante și în alte vasculite sistemice [359].

Dacă acest lucru nu este posibil sau dacă pacientul este deja sub tratament cu steroizi, atunci scanarea PET trebuie să fie efectuată sub cea mai mică doză terapeutică posibilă. O excepție o reprezintă indicația efectuării [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT de a evalua activitatea bolii sub medicație.

Deoarece efectul antibioticelor asupra absorbției [<sup>18</sup>F]FDG nu este cunoscut, este important să fim avizați de tratamentul cu antibiotice în curs, dar nu poate fi formulată nicio recomandare generală privind oprirea antibioterapiei.

#### **11.1.10 Metode**

Recomandările detaliate sunt disponibile în: EANM/SNMMI Guideline for <sup>18</sup>F-FDG Use in Inflammation and Infection [360].



## 11.2. Leucocite radiomarcate cu $^{99m}\text{Tc}$ sau $^{111}\text{In}$

### 11.2.1 Radiofarmaceutice

Leucocite radiomarcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  sau cu  $^{111}\text{In}$

#### 11.2.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului

O infecție începe cu colonizarea țesuturilor sau a organelor prin agenți exogeni patogeni. În multe cazuri, microorganismele sunt considerate a fi cauza a unei infecții. Țesuturile sau organele reacționează printr-un fenomen asociat, numit inflamație acută. Prezența non-autoantigenelor sau a produselor de degradare a țesuturilor activează mecanisme, cum ar fi eliberarea de histamină și serotonină, creșterea permeabilității vasculare, hiperexprimarea moleculelor de aderență pe celulele endoteliale și secreția de factori chemotactici. Toate aceste fenomene conduc la rulara leucocitelor de-a lungul endoteliului și migrarea acestor leucocite prin peretele capilar.

Celulele albe din sânge (leucocitele) sunt izolate din sângele pacientului și etichetate cu  $^{111}\text{In}$  sau cu  $^{99m}\text{Tc}$ . Se pot folosi fie granulocite izolate, fie leucocite mixte. Etichetarea leucocitelor mixte este preferată, în ciuda faptului că acest lucru poate determina o absorbție mai mare în faza tisulară de pe imaginile de la 4 ore, datorită prezenței eritrocitelor marcate. Leucocitele sunt marcate cu  $^{111}\text{In}$  sau  $^{99m}\text{Tc}$ . Leucocitele autologe sunt preferate, deoarece sunt foarte specifice și se acumulează în țesuturi doar ca o consecință a migrației active în timpul infecției. După reinjecția intravenoasă, leucocitele marcate radioactiv prezintă un clearance rapid din plămâni și din sângele cu migrație progresivă în splină, ficat, măduvă osoasă și în locurile infecției, unde predomină un infiltrat neutrofil. Leucocitele radiomarcate sunt un indicator specific pentru infiltrarea leucocitară.

Leucocitele marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  au înlocuit leucocite etichetate cu  $^{111}\text{In}$  pentru majoritatea indicațiilor, datorită caracteristicilor fizice optimizate, disponibilității, costurilor și dozei de iradiere mai mici. Cu toate acestea, un avantaj al  $^{111}\text{In}$ -leucocitelor radiomarcate este acela că nu există o excreție majoră prin rinichi, vezică sau intestin. În schimb,  $^{99m}\text{Tc}$ -examinetazina este eliberată din leucocite, proces care începe la câteva minute după administrare. Până la 7% per oră din  $^{99m}\text{Tc}$  eliberat este excretat de rinichi. Restul este excretat de ficat și intestin, perturbând astfel imagistica abdomenului la 3 ore după administrare. Prin urmare, utilizarea  $^{111}\text{In}$ -leucocitelor radiomarcate este preferată pentru evaluarea rinichilor, a vezicii urinare, a vezicii biliare și a intestinelor. Pentru toate celelalte indicații,  $^{99m}\text{Tc}$ -leucocite radiomarcate sunt de preferate.

#### 11.2.3 Indicații

- Osteomielite scheletului apendicular;
- Proteza articulară infectată și alte materiale ortopedice;
- Infecția piciorului diabetic;
- Boli inflamatorii intestinale;
- Infecții ale țesuturilor moi (infecții postoperatorii, infecții cardiovasculare);
- Infecții ale grefei vasculare;
- Endocardită;

- Febră de origine necunoscută;
- Infecții pulmonare;
- Infecții ale sistemului nervos central.

#### 11.2.4 Contraindicații

- Sarcina este o contraindicație relativă.
- Nu se recomandă întreruperea alăptării atunci când se utilizează leucocite etichetate cu  $^{111}\text{In}$ . Se recomandă o întrerupere de 12 ore atunci când se utilizează leucocite marcate cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [3].

#### 11.2.5 Evaluarea metodei în practica clinică

În funcție de indicații, imagistica radiologică, cum ar fi ultrasonografia, CT și IRM joacă un rol important și sunt completate cu imagistica cu radionuclizi. Mai mult, pentru unele indicații PET/CT cu FDG poate fi modalitatea imagistica nucleară de elecție (de exemplu, pacienți cu febră de origine necunoscută cu probabilitate scăzută de infecție, infecții ale grefei vasculare, endocardită). La pacienții cu suspiciune de osteomieliță și la pacienții cu suspiciune de infecție a protezei articulare (>2 ani după plasarea unei proteze de șold și >4 ani după plasarea unei proteze de genunchi), scintigrafia osoasă în trei faze cu SPECT/CT poate fi imagistica de primă alegere.

#### 11.2.6 Activități de administrat

Activitățile recomandate de administrat sunt:

- Leucocite radiomarcate cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-exametazină pentru adulți: 185-370 MBq
- Leucocite radiomarcate cu  $^{111}\text{In}$ ]In-oxină pentru adulți: 10-18 MBq

În medicina nucleară pediatrică, activitățile trebuie modificate în conformitate cu cardul de dozare pediatrică EANM (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator/>). Activitatea minimă recomandată de administrat este de 40 MBq pentru leucocitele radiomarcate cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Leucocite radiomarcate cu  $^{111}\text{In}$  nu a fost incluse în cardul de dozaj pediatric, dar ghidurile EANM indică o activitate administrată per greutate corporală de: 0,15-0,25 MBq/kg.

#### 11.2.7 Dozimetrie

Doza efectivă pentru  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -leucocitele radiomarcate la adulți este de 11  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [3]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este splina: 110  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ .

Doza eficientă pentru  $^{111}\text{In}$ -leucocitele radiomarcate la adulți este de 360  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$  [109]. Organul cu cea mai mare doză absorbită este splina: 5,5 mGy/MBq (1).

Intervalul de doză eficientă la adulți pentru  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -leucocitele radiomarcate este de: 2,0-4,1 mSv per procedură.

Intervalul de doză eficientă la adulți pentru  $^{111}\text{In}$ -leucocitele radiomarcate este de: 3,6-6,5 mSv per procedură.

*Avertisment: „Doză efectivă este o unitate de măsură de protecție, care furnizează o valoare a dozei de iradiere legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane (considerată etalon de referință pentru adulți) datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de*

radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociată unui anumit examen de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza un anumit tip de examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă va trebui evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția pe grupe de vârstă și în funcție de starea de boală a populației respective.”

Etichetarea leucocitelor mixte cauzează leziuni prin iradiere a limfocitelor ca urmare a auto-iradierii de către electroni Auger cu energie redusă. Cu toate acestea, acest prejudiciu este considerat neglijabil.

### 11.2.8 Criterii de interpretare / capcane majore

Analiză vizuală:

- Se recomandă evaluarea imaginilor fără prea multe modificări ale operatorului (se utilizează imagini corectate pentru dezintegrare și se afișează imaginile cu aceeași scală de intensitate pentru numărul total de cuante înregistrate). Se verifică absorbția oaselor iliace (sau a sternului sau a craniului) în diferite momente de timp ca regiune de referință pentru măduva osoasă ori de câte ori este posibil.
- Diagnosticul infecției se face prin compararea imaginilor inițiale întârziate de la 2-4 ore cu cele tardive de la 20-24 ore. Imaginile sunt apoi clasificate ca:
  - Negative, dacă nu există absorbție sau dacă există o scădere semnificativă a absorbției de la imaginile inițiale la imaginile tardive;
  - Pozitive, atunci când captarea este văzută atât în imaginile inițiale, cât și în cele tardive, crescând în timp sau crescând în dimensiune;
  - Echivoc, atunci când captarea din imaginile inițiale și cele tardive este similară sau ușor de scăzută ca intensitate.

Analiza semicantitativă:

- Evaluarea semicantitativă suplimentară poate fi efectuată în cazuri echivoce ca adjuvant în diferențierea dintre infecție și absorbția nespecifică. Regiunile de interes (ROI-urile) sunt trasate peste zona cu cea mai mare absorbție și sunt copiate în zone presupuse ale țesutului de referință cu valori normale (regiunea contralaterală sau regiunea măduvei osoase, de ex. creasta iliacă antero-superioară). Numărul mediu de impulsuri per pixel din aceste ROI-uri sunt înregistrate și utilizate pentru a calcula raportul leziune-țesut referință (L/R) atât în imaginile de la 2-4 ore (L/R inițial), cât și în cele de la 20-24 ore (L/R tardiv).

Calcululele sunt apoi clasificate ca:

- Negative, atunci când raportul L/R tardiv scade comparativ cu L/R inițial;
- Pozitive, când raportul L/R tardiv crește comparativ cu L/R inițial;
- Echivoc, atunci când raportul L/R tardiv este similar sau scade ușor comparativ cu L/R inițial (în cazuri echivoce prin analiză vizuală).

În concluzie:

- Criterii pentru o scanare pozitivă:
  - Creșterea intensității acumulării și/sau a dimensiunii în timp.

Analiza vizuală:

- Evaluarea imaginilor fără prea multe modificări ale operatorului; se consideră captarea osului iliac în diferite momente de timp ca regiune de referință pentru măduva osoasă.

Analiza semicantitativă:

Se folosește numai în cazuri echivoce analizei vizuale. Se utilizează regiunea contralaterală sau creasta iliacă antero-superioară ca regiune de referință.

### 11.2.9 Pregătirea pacientului

Pacientul trebuie să nu mănânce înainte de examinare pentru a facilita izolarea leucocitelor (o mai bună separare a benzii globulelor albe și a plasmei). Pacientul poate mânca și bea din nou după ce a fost prelevată proba de sânge. Proba de sânge trebuie prelevată folosind o canulă i.v. de 19Gauge pentru a preveni hemoliza [361].

Trebuie luată în considerare interferența potențială a antibioticelor cu cuplarea celulelor. Decizia de a efectua sau a anula studiul datorită tratamentului cu antibiotice depinde de întrebarea clinică și ar trebui discutată de la caz la caz cu medicul curant.

### 11.2.10 Metode

În timpul procedurii de marcarea, sângele și elementele sanguine prelevate de la un pacient, care ar putea fi infectat cu agenți patogeni, trebuie manipulate cu grijă. Pentru a preveni contaminarea operatorului, care efectuează etichetarea, ar trebui purtate mănuși impermeabile pe tot parcursul procedurii. Deoarece leucocitele radiomarcate trebuie reinjectate la pacient, sunt necesare condiții de asepsie stricte pentru procedura de cuplare. În acest scop, trebuie utilizați numai reactivi sterili și articole de plastic de unică folosință. Trebuie purtate mănuși, bonetă și mască sterile. De obicei, marcarea leucocitelor se realizează într-o hotă cu flux laminar sau un izolator de celule, instalat conform reglementărilor locale.

Marcarea simultană a leucocitelor de la mai mulți pacienți nu este recomandată pentru a preveni contaminarea încrucișată. Etichetarea leucocitelor de la diferiți pacienți trebuie efectuată în locații separate fizic, cu excepția cazului în care se utilizează dispozitive închise. În orice moment ar trebui garantată identificarea corectă a produselor sanguine ale pacientului. Toate seringile, tuburile și alte materiale care intră în contact cu componentele sanguine ale pacientului trebuie să fie etichetate clar cu numele pacientului, codul de bare și / sau cu un cod de culoare.

Recomandările detaliate sunt disponibile în: EANM Guidelines for the labelling of leucocytes with <sup>111</sup>In-oxine și în EANM Guidelines for the labelling of leucocytes with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO [362,363].

### **11.3. Scintigrafia cu anticorpi monoclonali antigranulocitari marcați cu $^{99m}\text{Tc}$**

#### **11.3.1 Radiofarmaceutice**

[ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-Besilesomab

[ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-Sulesomab

#### **11.3.2 Mecanismul de absorbție / biologia traserului**

Anticorpul monoclonal (MoAb) sunt proteine care au fost concepute pentru a recunoaște și a se atașa la structuri specifice (numite antigene) care se găsesc în organism.

Besilesomab este un MoAb anti-granulocitar produs în celulele murine și conceput pentru a se atașa la un antigen numit NCA-95, care se găsește pe suprafața granulocitelor, un tip de leucocite implicate în inflamație și combaterea infecțiilor.

Sulesomab este un fragment MoAb care leagă antigenul conceput pentru a viza un antigen numit NCA-90, care este prezent pe suprafața granulocitelor.

Ambii MoAb (Besilesomab și Sulesomab) pot fi marcați radioactiv cu ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Când aceste radiofarmaceutice sunt injectate intravenos la pacient, MoAb transportă radioactivitatea către antigenii țintă prezenți pe granulocite. MoAb anti-granulocitari marcați radioactiv permit delimitarea rapidă și sigură a focarelor infecțioase prin acumularea eficientă pe suprafața granulocitelor activate chemotactic. Deoarece un număr mare de granulocite se adună la locul unei infecții, radioactivitatea se va acumula în zonele de infecție unde poate fi detectată prin metode scintigrafice. MoAb marcați radioactiv se leagă de granulocite cu afinitate ridicată fără expresie nedorită în țesuturile neinfectate. MoAb anti-granulocitari se localizează în focare infecțioase prin două căi:

(a) țintirea in-vivo a granulocitelor activate chemotactic și (b) extravazarea și retenția nespecifică datorită creșterii locale a permeabilității vasculare [361, 364, 365].

Ambii MoAb anti-granulocitari radiomarcați se leagă de neutrofile periferice, dar cu diferențe substanțiale de biodistribuție. Besilesomab se acumulează mai mult decât Sulesomab în măduva osoasă normală, dar se leagă mai eficient de neutrofilele sanguine și la locurile de infecție. Are un clearance plasmatic mai lent decât Sulesomab, imitând astfel mai mult biodistribuția leucocitelor autologe marcate radioactiv [361, 364, 365].

În ceea ce privește MoAb anti-granulocitari radiomarcați, întregi și fragmentați, trebuie luate întotdeauna în considerare unele diferențe de absorbție fiziologică.

$^{99m}\text{Tc}$ -

Besilesomab prezintă absorbție intensă la nivel de măduva osoasă, deja la 1-4 ore după injectare captarea la nivel splenic este mai mare decât captarea hepatică, în timp ce ambii rinichi sunt ușor captanți. Din cauza instabilității marcării radioactive de la început, de obicei la 20-24 ore după injectare se observă radioactivitate intestinală nespecifică. Spre deosebire de [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Besilesomab, cu [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-Sulesomab se observă o captare mai redusă la nivelul măduvei osoase, captarea hepatică este mai mare decât cea splenică, se observă o acumulare foarte intensă la nivel renal datorită excreției predominante la acest nivel și activitatea intestinală specifică este deja văzută la 4-6 ore după injectare din cauza degradării enzimatică a compusului la nivel hepatic [361, 364, 365].



Besilesomab, fiind un MoAb murin full-size, poate induce producția de anticorpi umani anti-șoarece (HAMA) care trebuie verificați înainte de efectuarea studiului și poate limita utilizarea acestuia la o singură administrare în viață. Sulesomab, fiind un fragment MoAb care leagă antigenul, nu induce producția de HAMA și poate fi reutilizat de mai multe ori la același pacient [361, 364, 365].

### 11.3.3 Indicații

Principalele indicații diagnostice ale scintigrafiei cu MoAbs anti-granulocitari marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$  sunt:

- Osteomielite osoasă periferică
- Proteza articulară și alte articole ortopedice infectate
- Infecția piciorului diabetic

### 11.3.4 Contraindicații

- Sarcina
- Hipersensibilitate la MoAb
- Test de screening pozitiv pentru HAMA (numai pentru Besilesomab)

### 11.3.5 Evaluarea metodei în practica clinică

Datele bazate pe dovezi susțin utilizarea scintigrafiei cu MoAbs anti-granulocitari marcați radioactiv cu  $^{99m}\text{Tc}$  în evaluarea infecțiilor articulare protetice și a osteomielitei osoase periferice, în corelație cu alte modalități adecvate de imagistică (scintigrafia osoasă în 3 faze) [361].

O meta-analiză a utilizării scintigrafiei cu MoAb anti-granulocitari marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$  pentru diagnosticarea infecțiilor articulare protetice a raportat o sensibilitate și specificitate combinate de 83% și, respectiv, 79% [366]. O meta-analiză privind utilizarea scintigrafiei cu MoAb anti-granulocite marcate cu  $^{99m}\text{Tc}$  pentru diagnosticarea osteomielitei a raportat o sensibilitate și specificitate combinate de 88% și respectiv 71% [367]. Pentru evaluarea infecțiilor țesuturilor moi, această metodă scintigrafică pare a fi mai puțin precisă decât scintigrafia cu leucocite marcate și PET/CT cu  $^{18}\text{F-FDG}$  [361]. Comparativ cu scintigrafia cu leucocite marcate, principalul avantaj al scintigrafiei cu MoAb anti-granulocitari marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$  este că nu necesită manipularea sângelui [361].

### 11.3.6 Activități de administrat

Notă: în prezent, numai [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-Besilesomab este autorizat pentru utilizare în Uniunea Europeană (6), în timp ce [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-Sulesomab a fost retras temporar de la utilizare în Uniunea Europeană [368].

Activitățile recomandate pentru administrare sunt:

- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-Besilesomab - la adulți: 400-800 MBq [369].
- [ $^{99m}\text{Tc}$ ] Tc-Sulesomab - la adulți: 740-1110 MBq [368].

### 11.3.7 Dozimetrie

Doza efectivă rezultată din administrarea unei activități de 800 MBq de [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-

Besilesomab la un adult cu o greutate de 70 kg este de 6,9 mSv. Pentru o activitate administrată de 800 MBq, doza tipică de iradiere la nivelul organului țintă: osul este de 14,2 mGy, iar dozele tipice de iradiere a organelor critice, măduva osoasă, splină și rinichi sunt de 19,4 mGy, 21,7mGy și respectiv 16,8mGy [369].

Doza efectivă rezultată din administrarea unei activități de 750 MBq de [<sup>99m</sup>Tc] Tc-Sulesomab la un adult cu o greutate de 70kg este de 6mSv. Pentru o activitate administrată de 750 MBq, doza tipică de iradiere la nivelul organului țintă: osul este de 6 mGy, iar dozele tipice de iradiere la organele critice, vezica urinară, splină și rinichi sunt de 16,1 mGy, 11,8 mGy și respectiv 33,7 mGy [368].

*Avertisment: „Doză efectivă este o unitate de măsură de protecție, care furnizează o valoare a dozei de iradiere legată de probabilitatea de a afecta sănătatea unei persoane (considerată etalon de referință pentru adulți) datorită efectelor stocastice rezultate din expunerea la doze mici de radiații ionizante. Nu trebuie utilizată pentru a cuantifica riscul de iradiere pentru o singură persoană asociată unui anumit examen de medicină nucleară. Se utilizează pentru a caracteriza un anumit tip de examinare în comparație cu alternativele, dar trebuie subliniat faptul că, dacă va trebui evaluat riscul real pentru o anumită populație de pacienți, este obligatoriu să se aplice factori de risc (per mSv) care sunt corespunzători pentru sex, distribuția pe grupe de vârstă și în funcție de starea de boală a populației respective.”*

### **11.3.8 Achiziție/ Criterii de interpretare / capcane majore**

Achiziția scintigrafică planară (segmentară și de corp întreg) cu [<sup>99m</sup>Tc] Tc-Besilesomab trebuie efectuată la 2-4 ore și respectiv 16-24 ore după injecția radiofarmaceuticului, deoarece va duce la o creștere semnificativă a sensibilității și specificității prin realizarea de imagini de 24 de ore datorita rapoartelor zonă țintă/fundal (T/B) mai mari.

Achiziția scintigrafică planară (segmentară și de corp întreg) cu [<sup>99m</sup>Tc] Tc-Sulesomab trebuie efectuată la 1 oră și respective la 4-6 ore după injectarea radiofarmaceuticului.

Imaginile planare pot fi achiziționate folosind un protocol la care sa se aplice corecția de timp pentru dezintegrarea izotopului. Achiziția tomografică (SPECT sau SPECT/CT) crește precizia diagnosticului (cel mai bun moment pentru achiziția tomografică fiind la 4-6 ore după injectare) [361].

Analiza vizuală:

- Diagnosticul infecției se face prin compararea imaginilor planare achiziționate la diferite intervale de timp. Imaginile sunt apoi încadrate ca:
  - Negative, dacă nu există captare de radiofarmaceutic sau dacă există o scădere semnificativă a captării în regiunea de interes de la o achiziție la alta;
  - Pozitive, atunci când captarea radiofarmaceuticului este observată în ambele momente ale achiziției, crescând în timp în intensitate sau în dimensiune;
  - Echivoce, în toate celelalte situații.

Analiza semicantitativă:

- Secundar evaluării vizuale poate fi efectuată și evaluarea semicantitativă și are valoare adăugată în cazuri echivoce ca adjuvant pentru diferențierea dintre infecție și captarea nespecifică. Regiunile de interes (ROI-urile) sunt desenate peste zona



cu cea mai mare captare (țintă) și sunt copiate în zona de referință considerată având captare normală (fundal: de ex, regiunea contra-laterală). Numărul mediu de impulsuri per pixel din aceste ROI-uri este înregistrat și utilizat pentru a calcula raportul țintă-fundal (T/B) în imaginile efectuate la ambele intervale de timp.

Pentru diagnosticarea infecției, imaginile sunt apoi încadrate astfel:

- Negative atunci când T/B scade în timp;
- Pozitive atunci când T/B crește în timp cu cel puțin 10%;
- Echioce în toate celelalte situații.

În cazurile echioce, atât la analiza vizuală, cât și la cea semicantitativă, trebuie utilizate imagini ale măduvei osoase folosind coloizi de sulf marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$ . Coloizii radiomarcați și MoAb anti-granulocitari se acumulează în măduva osoasă sănătoasă și afectați, în timp ce coloizi radiomarcați nu se acumulează în locuri de infecție [361]. Posibile capcane: acumularea fals pozitivă a MoAb anti-granulocitari datorită edemului inflamator nespecific; rezultate fals pozitive dacă scintigrafia se efectuează într-un interval de 3 luni după operație; artefacte legate de supra corecția atenuării la pacienții cu dispozitive metalice; leziuni de dimensiuni mai mici decât rezoluția spațială a metodei care determină rezultate fals negative; rezultate false la pacienții cu boli care implică defecte ale neutrofilelor și la pacienții cu tumori maligne hematologice; substanțele active pot inhiba inflamația sau pot afecta sistemul hematopoietic (cum ar fi antibioticele și corticosteroizii) ducând la rezultate fals negative [361, 364, 365].

### 11.3.9 Pregătirea pacientului

Pentru a obține imagini de cea mai bună calitate și pentru a reduce expunerea la radiații a vezicii urinare, pacienții trebuie încurajați să bea cantități suficiente de apă și să micșioneze înainte și după examinarea scintigrafică.

Trebuie respectat un interval de cel puțin 2 zile între orice scintigrafie anterioară cu alți agenți marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$  și administrarea MoAb anti-granulocitari marcați cu  $^{99m}\text{Tc}$ .

Trebuie luată în considerare interferența potențială a antibioticelor. Cu toate acestea, pacienții care primesc tratament cu antibiotice nu trebuie excluși „a priori”. Decizia de a efectua sau contramanda studiul depinde în totalitate de cadrul clinic și trebuie discutată de la caz la caz cu medicul referent [361].

### 11.3.10 Recomandări după efectuarea examinării

Contactul strâns cu sugarii și femeile însărcinate trebuie restricționat în primele 12 ore după injecția radiofarmaceuticului [368, 369].

De regulă se recomandă reluarea alăptării atunci când, pentru copil, nivelul dozei de radiații din lapte nu va fi mai mare de 1 mSv. Datorită timpului de înjumătățire al  $^{99m}\text{Tc}$ , poate fi de așteptat ca, în laptele matern la 24 de ore după administrare să se afle o doză mai mică de 1 mSv.

Informații suplimentare și recomandări sunt disponibile în ghidul de practică EANM privind indicațiile clinice, achiziția de imagini și interpretarea datelor pentru scintigrafia cu leucocite marcate și anticorpi monoclonali anti-granulocitari [361].

## **12. Autori și coordonatori ai variantei originale în limba engleză**

2020 Editorial Board  
Reviewers Paolo Castellucci  
Siroos Mirzaei

B

408

### **2. Cardiovascular**

#### **2.1 Myocardial Perfusion**

*Author*

*Elisa*

*Milan*

*Contributors*

Carine D.L. Bavelaar-  
Croon Stoffel van  
Eeckhoudt

#### **2.2 Myocardial Viability**

*Contributors*

Stoffel van  
Eeckhoudt Hein J.  
Verberne

#### **2.3 Cardiac Function/ERNA**

*Author*

Elisa Milan

#### **2.4 Cardiac Function/FPRNA**

*Author*

Elisa Milan

#### **2.5 Cardiac Metabolic Diseases**

*Author*

Rachele Bonfiglioli

#### **2.6 Scintigraphy for cardiac amyloidosis**

*Author*

Rachele Bonfiglioli

#### **2.7 Myocardial Innervation**

*Author*

Monica Finessi

### **3. Central Nervous System**

#### **3.1 Brain perfusion**

*Author*

Diego Cecchin

#### **3.2 Presynaptic Dopaminergic**

## **Imaging**

### *Authors*

Javier Arbizu

Roland Hustinx Ian

### *Law Contributors*

Henryk Bartel

Ronald Boellaard

Gael Chetelat Ozgul

Ekmekcioglu

Valentina Garibotto

Swen Hesse

Silvia Morbelli

Sabina Pappata

Ivan Penuelas

Frank Semah

## **3.3 Primary Tumours**

### *Authors*

Francesco Cicone

John Prior

## **3.4 Primary and Secondary Tumours: Radiolabelled Amino Acids**

### *Authors*

Francesco Cicone

John Prior

## **3.5 Cisternography and CSF Leak**

### *Contributor*

Roland Hustinx

## **3.6 Brain metabolism**

### *Authors*

Valentina Garibotto

Silvia Morbelli

### *Contributors*

Javier Arbizu

Henryk Bartel

Ronald Boellaard Gael  
Chetelat Ozgul  
Ekmekcioglu Rozemarie  
Gilles Swen Hesse  
Ian Law  
Sabina Pappata Ivan  
Penuelas Frank  
Semah

### **3.7 Amyloid Imaging**

*Authors*

Henryk Barthel  
Alexander Drzezga

#### 4. Bone Imaging

### **4.1 Radiolabelled bisphosphonates**

*Authors*

Wouter van der Bruggen  
Niels C. Veltman

### **4.2 Sodium Fluoride ( $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ )**

*Author*

Nadia Withofs

#### 5. Respiratory

### **5.1 Perfusion**

*Author*

Jann Mortensen

### **5.2 Ventilation $^{81\text{m}}$ Krypton**

*Author*

Jann Mortensen

### **5.3 Ventilation Technegas**

*Author*

Jann Mortensen

### **5.4 Ventilation $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA**

*Author*

Jann Mortensen

### **5.5 Ciliary Clearance**

*Contributor*

Roland Hustinx

#### 6. Gastrointestinal

### **6.1 Salivary Gland Scintigraphy**

*Authors*

Jolanta

Durski

Trond

Bogsrud

### **6.2 Oesophageal Transit Scintigraphy**

*Author*

Olivier-François Couturier

### **6.3 Gastro-Oesophageal Reflux Scintigraphy**

*Author*

Olivier-François Couturier

### **6.4 Gastric Emptying Scintigraphy**

*Author*

Olivier-François Couturier

### **6.5 Gastrointestinal Bleeding Scintigraphy**

*Contributor*

Michelle Versleijen

### **6.6. Meckel's Diverticulum Scintigraphy**

*Contributor*

Michelle Versleijen

### **6.7 Liver Hepatocytic Function**

*Author*

Fahmid U. H. Chowdhury

### **6.8 Colon Transit**

*Author*

Alp Notghi

#### 7. Nephro-Urinary

### **7.1 Assessment of Renal Function and Transit ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA)**

*Author*

Emmanuel Durand

### **7.2 Assessment of Renal Function and Transit ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG 3)**

*Author*



**7.3 Assessment of Renal Function and Transit (<sup>99m</sup>Tc-bisicate)**

*Author*

Emmanuel Durand

**7.4 Assessment of Renal Function and Transit (<sup>123</sup>I-iodo-ortho-hippurate)**

*Author*

Emmanuel Durand

**7.5 Renal Cortical Imaging**

*Author*

Diego De Palma

**7.6 Retrograde (Ascending or Direct) Radionuclide Cystogram (<sup>99m</sup>Tc- sulfur colloid)**

*Author*

Pietro Zucchetto

**7.7 Retrograde (Ascending or Direct) Radionuclide Cystogram (<sup>99m</sup>Tc- DTPA)**

*Author*

Pietro Zucchetto

**7.8 Retrograde (Ascending or Direct) Radionuclide Cystogram (<sup>99m</sup>Tc- pertechnetate)**

*Author*

Pietro Zucchetto

**7.9 Clearance Methods (EDTA)**

*Author*

Ana Isabel Santos

**7.10 Clearance Methods (DTPA)**

*Author*

Ana Isabel Santos

**7.11 Clearance Methods (OIH)**

*Author*

Ana Isabel Santos

**7.12 Renal clearance: gamma camera-based methods**

*Authors*

Peter Knoll

Siroos Mirzaei

8. Endocrine

**8.1 Thyroid Scintigraphy (<sup>99m</sup>Tc-pertechnetate)**

*Author*

Claire De Labriolle-Vaylet

**8.2 Thyroid Scintigraphy (Iodine-123)**

*Author*

Claire De Labriolle-Vaylet

**8.3 Thyroid Scintigraphy (Iodine-131)**

*Author*

Claire De Labriolle-Vaylet

**8.4 Thyroid Scintigraphy (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi)**

*Author*

Luigi Mansi

**8.5 Parathyroid**

*Author*

Luigi Mansi

**8.6 Parathyroid with Choline / Methionine**

*Authors*

Serena Grimaldi

**8.7 Adrenal Scintigraphy**

*Contributor*

Niel Groen

9. Hematopoietic/Lymphatic

**9.1 Blood /Platelet Survival Study**

*Author*

François Jamar

**9.2 Splenic Function**

*Author*

François Jamar

**9.3 Lymphoscintigraphy and Intraoperative Probe for Sentinel Lymph Node Localization**



*Author*

Francesco Giammarile

#### **9.4 Body Fluid Volume Determination**

*Author*

François Jamar

#### **9.5 Semiquantitative Lymphoscintigraphy**

*Authors* Siroos Mirzaei

Peter Knoll

10. Oncology

#### **10.1 FDG Contributor**

Roland Hustinx

#### **10.2 Choline**

*Author*

Maria Picchio Paolo

Castellucci

#### **10.3 PSMA Author**

Francesco Ceci

#### **10.4 FACBC (Fluciclovine)**

*Authors* Cristina Nanni

*Contributors* Lucia

Zanoni

Tore Bach-Gansmo Heikki

Minn

Frode Willoch

Trond Velde Bogsrud Ephraim

Parent Edward Bital Savir-Baruch

Eugene Teoh

Fenton Ingram Stefano

Fanti David M. Schuster

#### **10.5 Octreotide**

*Author*

Luigi Mansi

#### **10.6 <sup>68</sup>Gallium-Somatostatin Analogues**

*Authors*

Valentina

Ambrosini

Stefano

Fanti

#### **10.7 FDOPA**

*Author*

Jean-Noël Talbot

#### **10.8 mIBG Scintigraphy**

*Contributor*

Marcellus P. M. Stokkel

#### **10.9 FAPI**

*Authors*

Uwe

Haberker

n Clemens

Kratochwi

l, Frederik

Giesel

#### **10.10 Sestamibi (Breast Imaging)**

*Author*

Luigi Mansi

#### **10.11<sup>124</sup> I in thyroid cancer**

*Author*

Arnoldo Piccardo

11. Inflammation/Infection

11.1 FDG

*Contributor*

Andor W.J.M. Glaudemans

#### **11.2 Technetium-99m and Indium-111 Labelled White Blood Cells**

*Contributor*

Andor W.J.M. Glaudemans

#### **11.3 Technetium-99m labelled anti- granulocyte monoclonal antibodies**



**scintigraphy**

*Auth*

*or*

Gior

gio

Treg

lia

**Rev**

**iew**

**ers**

The Editors are sincerely indebted to the support of Mark Konijnenberg and Michael Lassmann for their contribution to the dosimetry and radiation protection content in this chapter.

The following Committees and individuals were involved in the reviewing of this Chapter:

- EANM Bone & Joint Committee
- EANM Cardiovascular Committee
- EANM Dosimetry Committee
- EANM Inflammation & Infection Committee
- EANM Neuroimaging Committee
- EANM Oncology & Theranostics Committee
- EANM Paediatrics Committee
- EANM Radiation Protection Committee
- EANM Radiopharmacy Committee
- EANM Technologist Committee
- EANM Thyroid Committee
- EANM Translational Molecular Imaging & Therapy Committee
- UEMS/EBNM Education & Syllabus Committee
- Arianne Boubaker
- Annelies Maenhout
- Teresio Varetto

Special thanks for the outstanding contribution in reviewing the 2020 edition to:

- EANM Bone & Joint Committee
- EANM Cardiovascular Committee
- EANM Neuroimaging Committee
- EANM Oncology & Theranostics Committee
- EANM Paediatrics Committee
- EANM Radiation Protection Committee
- EANM Radiopharmacy Committee
- EANM Technologist Committee
- EANM Thyroid Committee
- EANM Translational Molecular Imaging & Therapy Committee

### **Additional sources and references**

For further information on the good clinical practice of PET in Oncology, the reader is referred to the following publication by the French Society of Nuclear Medicine (SFNM)

[370]: "*Recommendations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie*" (English version) <https://rd.springer.com/article/10.1007/s00259-019-04553-8>

### **Varianta tradusă în limba română**

#### 2. Cardiovascular

- 2.1 Myocardial Perfusion - Dr. Căpreanu Petru Cosmin
- 2.2 Myocardial Viability - Dr. Buzumurga Claudia
- 2.3 Cardiac Function/ERNA - Dr. Rusu George-Ionuț
- 2.4 Cardiac Function/FPRNA - Dr. Rusu George-Ionuț
- 2.5 Cardiac Metabolic Diseases - Dr. Stan Claudiu-Adrian
- 2.6 Scintigraphy for cardiac amyloidosis - Dr. Stan Claudiu-Adrian
- 2.7 Myocardial Innervation - Dr. Chirion Anca-Cristina

3 Central Nervous System - Dr. Alexandru Pavel

4 Bone Imaging - Dr. Agneta Maria Pusztai, Dr. Iulia Andreea Chiriac

5 Respiratory - Dr. Alexandru Ioan Băjenaru

6 Gastrointestinal - Dr. Alexandra Gabriela Ciocan, Dr. Ana-Maria Moraru, Dr. Jamal Rabah

7 Nephro-Urinary - Dr. Raluca Mititelu, Dr. Mirel Alexa, Dr. Andreea Cherecheș, Dr. Paula Spiridon, Dr. Corina Chirca, Std. Teodora Mititelu

8 Endocrine - Dr. Alexandru Pavel

9 Hematopoietic/Lymphatic - Dr. Maria Mereuță, Dr. Iulia Andreea Chiriac

10 Oncology- Dr. Olariu Elena, Dr. Haba Henrik, Dr. Ina Alexiev, Dr. Rusu George-Ionuț, Dr. Rădoi Irina, Dr. Alexandru Meșter, Dr. Doina Piciu

11 Inflammation/Infection - Dr. Maria Mereuță, Dr. Iulia Andreea Chiriac

#### **Coordonatori:**

Dr. Raluca Mititelu

Prof. Dr. Doina Piciu

Șef Lucrări dr. Mirela Gherghe

Dr Claudia Buzumurga

Dr. Claudiu-Adrian Stan

Conf.Dr. Agneta Pusztai

Conf. Dr. Gabriel Laurențiu Andrieș

### 13. Referințe bibliografice

- [1] ICRP. ICRP Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Annals ICRP* 1988;18.
- [2] ICRP. ICRP Publication 106. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals - Addendum 3 to ICRP Publication 53. *Annals ICRP* 2008;38.
- [3] Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, et al. ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP* 2015;44:7–321. <https://doi.org/10.1177/0146645314558019>.
- [4] McArdle B, Dowsley TF, Cocker MS, Ohira H, deKemp RA, DaSilva J, et al. Cardiac PET: metabolic and functional imaging of the myocardium. *Semin Nucl Med* 2013;43:434–48. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2013.06.001>.
- [5] Agostini D, Marie P-Y, Ben-Haim S, Rouzet F, Songy B, Giordano A, et al. Performance of cardiac cadmium-zinc-telluride gamma camera imaging in coronary artery disease: a review from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol I* 2016;43:2423–32. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3467-5>.
- [6] Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1079–90. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3958-7>.
- [7] Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 2005;35:17–36. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2004.09.002>.
- [8] Di Carli MF, Hachamovitch R. New Technology for Noninvasive Evaluation of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2007;115:1464–1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.629808>.
- [9] Dorbala S, Vangala D, Sampson U, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: a 82Rb PET/CT study. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2007;48:349–58.
- [10] Lertsburapa K, Ahlberg AW, Bateman TM, Katten D, Volker L, Cullom SJ, et al. Independent and incremental prognostic value of left ventricular ejection fraction determined by stress gated rubidium 82 PET imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Journal of Nuclear Cardiology* 2008;15:745–753. <https://doi.org/10.1007/BF03007355>.

- [11] Le Guludec D, Lautamäki R, Knuuti J, Bax JJ, Bengel FM, European Council of Nuclear Cardiology. Present and future of clinical cardiovascular PET imaging in Europe—a position statement by the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008;35:1709–1724. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0859-1>.
- [12] Andersson M, Johansson L, Minarik D, Leide-Svegborn S, Mattsson S. Effective dose to adult patients from 338 radiopharmaceuticals estimated using ICRP biokinetic data, ICRP/ICRU computational reference phantoms and ICRP 2007 tissue weighting factors. *EJNMMI Phys* 2014;1:9. <https://doi.org/10.1186/2197-7364-1-9>.
- [13] Monroy-Gonzalez AG, Juarez-Orozco LE, Han C, Vedder IR, García DV, Borra R, et al. Software reproducibility of myocardial blood flow and flow reserve quantification in ischemic heart disease: A <sup>13</sup>N-ammonia PET study. *J Nucl Cardiol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01620-3>.
- [14] Munari M, Zucchetta P, Carollo C, Gallo F, De Nardin M, Marzola MC, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: Comparison between SPECT and contrast angiography. *Critical Care Medicine* 2005;33:2068–2073. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000179143.19233.6A>.
- [15] Verberne, H, Hesse, B. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT 2015. [https://eanm.org/publications/guidelines/2015\\_07\\_EANM\\_FINAL\\_myocardial\\_perfusion\\_guideline.pdf](https://eanm.org/publications/guidelines/2015_07_EANM_FINAL_myocardial_perfusion_guideline.pdf) (accessed July 12, 2020).
- [16] Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2014;35:2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.
- [17] Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:851–85. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0694-9>.
- [18] Farrell MB, Galt JR, Georgoulis P, Malhotra S, Pagnanelli R, Rischpler C, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Guideline for Gated Equilibrium Radionuclide Angiography\*. *J Nucl Med Technol* 2020;48:126–35. <https://doi.org/10.2967/jnmt.120.246405>.
- [19] Taegtmeyer H. Tracing Cardiac Metabolism in vivo: One Substrate at a Time. *J Nucl Med* 2010;51:80S-87S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.068205>.
- [20] Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, Mayr M. Myocardial metabolism of free fatty acids. Studies with <sup>14</sup>C-labeled substrates in humans. *J Clin Invest* 1987;79:359–66. <https://doi.org/10.1172/JCI112820>.
- [21] Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Lancellotti P, Hyafil F, Blankstein R, Schwartz RG, et al. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the

European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 2018;25:298–319. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1043-4>.

[22] Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Dorbala S, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1187–226. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0522-3>.

[23] Pepys MB, Dyck RF, de Beer FC, Skinner M, Cohen AS. Binding of serum amyloid P-component (SAP) by amyloid fibrils. *Clin Exp Immunol* 1979;38:284–93.

[24] Suhr OB, Lundgren E, Westermark P. One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition. *J Intern Med* 2017;281:337–47. <https://doi.org/10.1111/joim.12585>.

[25] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>.

[26] Hutt DF, Gilbertson J, Quigley A-M, Wechalekar AD. (99m)Tc-DPD scintigraphy as a novel imaging modality for identification of skeletal muscle amyloid deposition in light-chain amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:134–5. <https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1158160>.

[27] Bach-Hansmo T, Wien TN, Løndalen A, Halvorsen E. Myocardial uptake of bone scintigraphic agents associated with increased pulmonary uptake. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 2016;36:237–41. <https://doi.org/10.1111/cpf.12219>.

[28] Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898–909. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709253371306>.

[29] Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.073>.

[30] Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1945–55. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4013-4>.

[31] Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2020;27:659–73. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01761-5>.

[32] Manrique A, Dudoignon D, Brun S, N’Ganoa C, Cassol E, Legallois D, et al.

Quantification of myocardial  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled bisphosphonate uptake with cadmium zinc telluride camera in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. *EJNMMI Res* 2019;9. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0584-8>.

[33] Chirumamilla A, Travin MI. Cardiac applications of  $^{123}\text{I}$ -mIBG imaging. *Semin Nucl Med* 2011;41:374–87. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2011.04.001>.

[34] Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2212–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.014>.

[35] Sciammarella MG, Gerson M, Buxton AE, Bartley SC, Doukky R, Merlino DA, et al. ASNC/SNMMI Model Coverage Policy: Myocardial sympathetic innervation imaging: Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -mIBG). *J Nucl Cardiol* 2015;22:804–11. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0202-8>.

[36] Travin MI, Henzlova MJ, van Eck-Smit BLF, Jain D, Carrió I, Folks RD, et al. Assessment of  $^{123}\text{I}$ -mIBG and  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin single-photon emission computed tomographic images for the prediction of arrhythmic events in patients with ischemic heart failure: Intermediate severity innervation defects are associated with higher arrhythmic risk. *J Nucl Cardiol* 2017;24:377–91. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0336-8>.

[37] Orimo S, Yogo M, Nakamura T, Suzuki M, Watanabe H. ( $^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy in  $\alpha$ -synucleinopathies. *Ageing Res Rev* 2016;30:122–33. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.001>.

[38] Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schaffers M, et al. Proposal for standardization of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:1802–1812. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1491-4>.

[39] Tobes MC, Fig LM, Carey J, Geatti O, Sisson JC, Shapiro B. Alterations of iodine-131 MIBG biodistribution in an anephric patient: comparison to normal and impaired renal function. *J Nucl Med* 1989;30:1476–82.

[40] Taïeb D, Hicks RJ, Hindíe E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2112–37. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>.

[41] Bonetti MG, Ciritella P, Valle G, Perrone E.  $^{99m}\text{Tc}$  HM-PAO brain perfusion SPECT in brain death. *Neuroradiology* 1995;37:365–9.

[42] Facco E, Zucchetta P, Munari M, Baratto F, Behr A, Gregianin M, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -

HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Medicine* 1998;24:911–917.

[43] Banzo J, Razola P, Araíz JJ, Larraga J, Tardín L, Andrés A, et al. El estudio gammagráfico de perfusión cerebral como prueba de confirmación de muerte encefálica en el proceso de donación de órganos para trasplante. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2012;31:278–285. <https://doi.org/10.1016/J.REMN.2012.03.013>.

[44] Zaknun JJ, Bal C, Maes A, Tepmongkol S, Vazquez S, Dupont P, et al. Comparative analysis of MR imaging, Ictal SPECT and EEG in temporal lobe epilepsy: a prospective IAEA multi-center study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008;35:107–115. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0526-y>.

[45] Patil S, Biassoni L, Borgwardt L. Nuclear Medicine in Pediatric Neurology and Neurosurgery: Epilepsy and Brain Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine* 2007;37:357–381. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2007.04.002>.

[46] Jones AL, Cascino GD. Evidence on Use of Neuroimaging for Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. *JAMA Neurology* 2016;73:464. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4996>.

[47] Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WTC, Ueda T, Sorensen AG, et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 2003;34:1084–104. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000064840.99271.9E>.

[48] Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, White CL. Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology* 1997;202:793–797. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.3.9051035>.

[49] Kapucu ÖL, Nobili F, Varrone A, Booij J, Vander Borgh T, N\ a agren K, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99m Tc-labelled radiopharmaceuticals, version 2 Background and definitions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1266-y>.

[50] O'Brien JT, Oertel WH, McKeith IG, Grosset DG, Walker Z, Tatsch K, et al. Is ioflupane I123 injection diagnostically effective in patients with movement disorders and dementia? Pooled analysis of four clinical trials. *BMJ Open* 2014;4:e005122. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005122>.

[51] Seibyl JP, Kupsch A, Booij J, Grosset DG, Costa DC, Hauser RA, et al. Individual-Reader Diagnostic Performance and Between-Reader Agreement in Assessment of Subjects with Parkinsonian Syndrome or Dementia Using 123 I-Ioflupane Injection (DaTscan) Imaging n.d. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140228>.

[52] Garnett ES, Firna G, Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of



living man. *Nature* 1983;305:137–138. <https://doi.org/10.1038/305137a0>.

[53] Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, Clark JC, Firnau G, Garnett ES, et al. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:853–60.

[54] Brooks DJ. The early diagnosis of Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1998;44:S10–8.

[55] Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, Sobesky J, Heiss W-D. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:517–523. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.5.517>.

[56] Heiss W-D, Hilker R. The sensitivity of 18-fluorodopa positron emission tomography and magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2004;11:5–12.

[57] Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and [<sup>18</sup>F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *Journal Of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;59:597–600. <https://doi.org/10.1136/jnnp.59.6.597>.

[58] Piccini P, Morrish PK, Turjanski N, Sawle GV, Burn DJ, Weeks RA, et al. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: A clinical and [<sup>18</sup>F]dopa positron emission tomography study. *Annals of Neurology* 1997;41:222–229. <https://doi.org/10.1002/ana.410410213>.

[59] Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1885–912. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04817-8>.

[60] Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Varrone A, Asenbaum S, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [<sup>18</sup>F]FDG, version 2 Background and definitions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* n.d. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1264-0>.

[61] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015;42:328–54. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>.

[62] Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncology* 2016;18:1199–1208. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now058>.

[63] Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of

<sup>18</sup>F-FET versus <sup>18</sup>F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2015;18:426–34. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov148>.

[64] Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, Schröder R, Halber M, Treuer H, et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. *Journal of Neurosurgery* 1993;79:853–858. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.79.6.0853>.

[65] Prieto E, Marti-Climent JM, Dominguez-Prado I, Garrastachu P, Diez-Valle R, Tejada S, et al. Voxel-Based Analysis of Dual-Time-Point <sup>18</sup>F-FDG PET Images for Brain Tumor Identification and Delineation. *Journal of Nuclear Medicine* 2011;52:865–872. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.085324>.

[66] Hatzoglou V, Yang TJ, Omuro A, Gavrilovic I, Ulaner G, Rubel J, et al. A prospective trial of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion and fluorine-18 FDG PET-CT in differentiating brain tumor progression from radiation injury after cranial irradiation. *Neuro-Oncology* 2016;18:873–880. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov301>.

[67] Spence AM, Muzi M, Mankoff DA, O’Sullivan SF, Link JM, Lewellen TK, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET of gliomas at delayed intervals: improved distinction between tumor and normal gray matter. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2004;45:1653–9.

[68] Horky LL, Hsiao EM, Weiss SE, Drappatz J, Gerbaudo VH. Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis. *Journal of Neuro-Oncology* 2011;103:137–146. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0365-8>.

[69] Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [<sup>18</sup>F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:540–57. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9>.

[70] Kracht LW, Miletic H, Busch S, Jacobs AH, Voges J, Hoevels M, et al. Delineation of Brain Tumor Extent with [<sup>11</sup>C]L-Methionine Positron Emission Tomography: Local Comparison with Stereotactic Histopathology. *Clinical Cancer Research* 2004;10:7163–7170. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0262>.

[71] Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller H-W, et al. O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005;128:678–687. <https://doi.org/10.1093/brain/awh399>.

[72] Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of <sup>18</sup>F-FET and <sup>18</sup>F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-Oncology* 2014;16:434–40. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not199>.

[73] Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan

T, et al. Treatment response evaluation using <sup>18</sup>F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 2014;20:3550–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1440>.

[74] Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, et al. The use of dynamic O-(2-<sup>18</sup>F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-Oncology* 2015;17:1293–300. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov088>.

[75] Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015;42:103–111. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2886-4>.

[76] Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Jansen NL, Seiz M, Schocke M, et al. [<sup>18</sup>F]-fluoro-ethyl-l-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro-Oncology* 2013;15:341–351. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos300>.

[77] Laforce R, Buteau JP, Paquet N, Verret L, Houde M, Bouchard RW. The Value of PET in Mild Cognitive Impairment, Typical and Atypical/Unclear Dementias: A Retrospective Memory Clinic Study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2010;25:324–332. <https://doi.org/10.1177/1533317510363468>.

[78] Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology* 2011;77:2034–2042. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e>.

[79] Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *European Journal of Neurology* 2018;25:1201–1217. <https://doi.org/10.1111/ene.13728>.

[80] Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, et al. [<sup>18</sup>F]FDG-PET is superior to [<sup>123</sup>I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology* 2012;79:1314–1322. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1boa>.

[81] Mouthaan BE, Rados M, Barsi P, Boon P, Carmichael DW, Carrette E, et al. Current use of imaging and electromagnetic source localization procedures in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2016;57:770–776. <https://doi.org/10.1111/epi.13347>.

[82] Guidelines for Neuroimaging Evaluation of Patients with Uncontrolled Epilepsy Considered for Surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy\*. *Epilepsia* 1998;39:1375–1376. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01341.x>.

- [83] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 2016;15:391–404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9).
- [84] Morbelli S, Zoccarato M, Bauckneht M, Anglani M, Cecchin D. <sup>18</sup>F-FDG-PET and MRI in autoimmune encephalitis: a systematic review of brain findings. *Clinical and Translational Imaging* 2018:1–18. <https://doi.org/10.1007/s40336-018-0275-x>.
- [85] Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, Bohnen N, Djekidel M, Lewis DH, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0 n.d. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.174615>.
- [86] Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1723–38. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>.
- [87] Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of <sup>18</sup>F-fluoride and <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med* 2001;31:28–49. <https://doi.org/10.1053/snuc.2001.18742>.
- [88] Usmani S, Marafi F, Esmail A, Ahmed N. A proof-of-concept study analyzing the clinical utility of fluorine-18-sodium fluoride PET-CT in skeletal staging of oncology patients with end-stage renal disease on dialysis. *Nucl Med Commun* 2017;38:1067–75. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000759>.
- [89] Beheshti M, Mottaghy FM, Payche F, Behrendt FFF, Van den Wyngaert T, Fogelman I, et al. <sup>18</sup>F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1767–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3138-y>.
- [90] Segall G, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R, et al. SNM Practice Guideline for Sodium <sup>18</sup>F-Fluoride PET/CT Bone Scans 1.0 \* n.d. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.082263>.
- [91] Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol* 2012;40:57–65. <https://doi.org/10.2967/jnmt.111.101386>.
- [92] Milanese O, Stellin G, Zucchetta P. Nuclear Medicine in Pediatric Cardiology. *Semin Nucl Med* 2017;47:158–69. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.10.008>.
- [93] Mortensen J, Gutte H. SPECT/CT and pulmonary embolism. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014;41 Suppl 1:S81–90. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2614-5>.
- [94] Ciofetta G, Piepsz A, Roca I, Fisher S, Hahn K, Sixt R, et al. Guidelines for lung scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1518–26. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0485-3>.
- [95] Leblanc M, Tessier, M, Ollenberger, G, O'Brien, C. CANM Guidelines for

Ventilation/Perfusion (V/P SPECT) in Pulmonary Embolism 2018. [https://canm-acmn.ca/resources/Documents/Guidelines\\_Resources/MasterDocument\\_Final\\_Nov\\_21\\_incl-Exec-Sum\\_ver3\\_Dec.%2012\\_.pdf](https://canm-acmn.ca/resources/Documents/Guidelines_Resources/MasterDocument_Final_Nov_21_incl-Exec-Sum_ver3_Dec.%2012_.pdf).

[96] Shizukuishi K, Nagaoka S, Kinno Y, Saito M, Takahashi N, Kawamoto M, et al. Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Nucl Med* 2003;17:627–31. <https://doi.org/10.1007/BF02984967>.

[97] Anjos DA, Etchebehere ECSC, Santos AO, Lima MCL, Ramos CD, Paula RB, et al. Normal values of [99mTc]pertechnetate uptake and excretion fraction by major salivary glands. *Nuclear Medicine Communications* 2006;27:395–403. <https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000202864.52046.b1>.

[98] Seven B, Yoruk O, Varoglu E, Ucuncu H, Sahin A, Kursad Ayan A, et al. Evaluation by (99m)Tc-pertechnetate scintigraphy of the effect of levocetirizine on salivary glands function, in allergic rhinitis patients. *Hell J Nucl Med* 2009;12:119–22.

[99] Angusti T, Pilati E, Parente A, Carignola R, Manfredi M, Cauda S, et al. Semi-quantitative analysis of salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome diagnosis: a first-line tool. *Clinical Oral Investigations* 2017;21:2389–2395. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2034-6>.

[100] Vayre L, Sabourin JC, Caillou B, Ducreux M, Schlumberger M, Bidart JM. Immunohistochemical analysis of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter distribution in human extra-thyroidal tissues. *European Journal of Endocrinology* 1999;141:382–6.

[101] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:554–8.

[102] Donohoe KJ, Maurer AH, Ziessman HA, Urbain JL, Royal HD. Procedure guideline for gastric emptying and motility. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1999;40:1236–9.

[103] Dam HQ, Brandon DC, Grantham VV, Hilson AJ, Howarth DM, Maurer AH, et al. The SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Gastrointestinal Bleeding Scintigraphy 2.0 2014. <https://doi.org/10.2967/jnmt.114.147959>.

[104] Weissmann H, Frank M, Bernstein L, Freeman L. Rapid and accurate diagnosis of acute cholecystitis with 99mTc-HIDA cholescintigraphy. *American Journal of Roentgenology* 1979;132:523–528. <https://doi.org/10.2214/ajr.132.4.523>.

[105] Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1420–1429.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033>.

[106] Dave RV, Pathak S, Cockbain AJ, Lodge JP, Smith AM, Chowdhury FU, et al. Management of gallbladder dyskinesia: patient outcomes following positive

- 99mtechnetium (Tc)-labelled hepatic iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy with cholecystokinin (CCK) provocation and laparoscopic cholecystectomy. *Clinical Radiology* 2015;70:400–407. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.12.006>.
- [107] Ziessman HA, Jones DA, Muenz LR, Agarwal AK. Cholecystokinin cholescintigraphy: methodology and normal values using a lactose-free fatty-meal food supplement. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2003;44:1263–6.
- [108] Tulchinsky M, Ciak BW, Delbeke D, Hilson A, Holes-Lewis KA, Stabin MG, et al. SNM Practice Guideline for Hepatobiliary Scintigraphy 4.0. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 2010;38:210–218. <https://doi.org/10.2967/jnmt.110.082289>.
- [109] ICRP. ICRP Publication 80. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Annals ICRP* 1988;28.
- [110] Proano M, Camilleri M, Phillips SF, Thomforde GM, Brown ML, Tucker RL. Unprepared human colon does not discriminate between solids and liquids. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 1991;260:G13–G16. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1991.260.1.G13>.
- [111] Krevsky B, Malmud L, D'Ecrole F, Maurer A, Fisher R. Colonic transit scintigraphy. A physiologic approach to the quantitative measurement of colonic transit in humans. - PubMed - NCBI. *Gastroenterology* 1986;91:1102–1112.
- [112] Majd M, Bar-Sever Z, Santos AI, De Palma D. The SNMMI and EANM Procedural Guidelines for Diuresis Renography in Infants and Children. *J Nucl Med* 2018;59:1636–40. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215921>.
- [113] EANM. EANM Paediatrics Guidelines. n.d.
- [114] Blafox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1996;37:1883–90.
- [115] Prigent A, Cosgriff P, Gates GF, Granerus G, Fine EJ, Itoh K, et al. Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from the renogram: International Consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. *Seminars in Nuclear Medicine* 1999;29:146–59.
- [116] Taylor AT. Radionuclides in Nephrourology, Part 1: Radiopharmaceuticals, Quality Control, and Quantitative Indices. *Journal of Nuclear Medicine* 2014;55:608–615. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.133447>.
- [117] Majd M, Nussbaum Blask AR, Markle BM, Shalaby-Rana E, Pohl HG, Park J-S, et al. Acute Pyelonephritis: Comparison of Diagnosis with 99m Tc-DMSA SPECT, Spiral CT, MR Imaging, and Power Doppler US in an Experimental Pig Model. *Radiology* 2001;218:101–108. <https://doi.org/10.1148/radiology.218.1.r01ja37101>.

- [118] Farhat W, Traubici J, Sherman C, Williams T, Babyn P, Mclorie G. Reliability of Contrast Enhanced Sonography with Harmonic Imaging for Detecting Early Renal Scarring in Experimental Pyelonephritis in a Porcine Model: Preliminary Results. *The Journal of Urology* 2002;168:1114–1117. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64603-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64603-4).
- [119] Sinha MD, Gibson P, Kane T, Lewis MA. Accuracy of ultrasonic detection of renal scarring in different centres using DMSA as the gold standard n.d. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm155>.
- [120] Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Italian Journal of Pediatrics* 2017;43:41. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0356-x>.
- [121] Snow BW, Taylor MB. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. *Journal of Pediatric Urology* 2010;6:543–549. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.02.211>.
- [122] Unver T, Alpay H, Biykli N, Ones T. Comparison of direct radionuclide cystography and voiding cystourethrography in detecting vesicoureteral reflux. *Pediatrics International* 2006;48:287–291. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02206.x>.
- [123] Stabin MG, Gelfand MJ. Dosimetry of pediatric nuclear medicine procedures. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine : Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)* 1998;42:93–112.
- [124] Fettich J, Colarinha P, Fischer S, Frökier J, Gordon I, Hahn K, et al. GUIDELINES FOR DIRECT RADIONUCLIDE CYSTOGRAPHY IN CHILDREN Under the Auspices of the Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine n.d.
- [125] Prigent A. Monitoring Renal Function and Limitations of Renal Function Tests. *Seminars in Nuclear Medicine* 2008;38:32–46. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2007.09.003>.
- [126] Prigent A, Piepsz A. *Functional Imaging in Nephro-Urology* | Taylor & Francis Group. 1st Edition. London: CRC Press; 2006.
- [127] Rehling M, Mqller ML, Thamdrup B, Lund A N J o, Trap-Jensen DJ. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of gh “ Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, %4abelled ethylenediaminetetra-acetate aqd inulin in man. *Clinical Science* 1984;66:613–619.
- [128] Moore A, Park-Holohan S-J, Blake G, Fogelman I. Conventional measurements of GFR using 51 Cr-EDTA overestimate true renal clearance by 10 percent. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:4–8. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-1007-y>.

- [129] Garnett ES, Parsons V, Veall N. Measurement of Glomerular Filtration-Rate in Man Using a  $^{51}\text{Cr}$ /Edetic-Acid Complex. *The Lancet* 1967;289:818–819. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)92781-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)92781-X).
- [130] Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS, British Nuclear Medicine Society. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nuclear Medicine Communications* 2004;25:759–69.
- [131] Piepsz, A, Colarinha, P, Gordon, I, Hahn, K, Olivier, P, Sixt, R, et al. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *EJNMMI* 2001;28:BP31-6.
- [132] Saha GB. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Cham: Springer International Publishing; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57580-3>.
- [133] Treves ST, editor. *Pediatric Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 2014. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9551-2>.
- [134] Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM, Ackery DM, Blake GM, Waller DG. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium 99m diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51 ethylenediaminetetraacetic acid. *European Journal of Nuclear Medicine* 1991;18:391–395. <https://doi.org/10.1007/BF02258429>.
- [135] Biggi A, Viglietti A, Farinelli MC, Bonada C, Camuzzini G. Estimation of glomerular filtration rate and technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid using chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid. *European Journal of Nuclear Medicine* 1995;22:532–536. <https://doi.org/10.1007/BF00817277>.
- [136] Peters AM. Quantification of renal haemodynamics with radionuclides. *European Journal of Nuclear Medicine* 1991;18:274–286. <https://doi.org/10.1007/BF00186653>.
- [137] Blafox MD, Merrill JP. Simplified hippuran clearance. Measurement of renal function in man with simplified hippuran clearances. *Nephron* 1966;3:274–81. <https://doi.org/10.1159/000179542>.
- [138] Mackay A, Eadie AS, Cumming AMM, Graham AG, Adams FG, Horton PW. Assessment of total and divided renal plasma flow by  $^{123}\text{I}$ -hippuran renography. *Kidney International* 1981;19:49–57. <https://doi.org/10.1038/ki.1981.6>.
- [139] Bagni B, Bagni I, Orsolon P, Corazzari T. How Gender and Age Affect Iodine-131-OIH and Technetium-99m-MAG<sub>3</sub> Clearance. *J Nucl Med Technol* 2000;28:156–158.
- [140] Tauxe WN, Dubovsky EvaV, Kidd T, Diaz F, Smith LR. New formulas for the calculation of effective renal plasma flow. *European Journal of Nuclear Medicine* 1982;7:51–54. <https://doi.org/10.1007/BF00251641>.
- [141] Blafox MD, De Palma D, Taylor A, Szabo Z, Prigent A, Samal M, et al. The SNMMI and EANM practice guideline for renal scintigraphy in adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2218–28. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4129-6>.



- [142] Bergmann, H, Mostbeck, A, Kletter, K. Empfehlungen zur Durchführung von nuklearmedizinischen Nierenfunktionsuntersuchungen mit Gammakamera und Computer. *Acta Medica Austriaca* 1991;43:Suppl 1-19.
- [143] Tonnesen, K, Munck, O, Hald, T. Influence on the renogram of variation in skin-to-kidney distance and the clinical importance thereof. *Radionuclides in Nephrology*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1975, p. 79–86.
- [144] Britton KE. Dynamic radionuclide imaging. *Br Med Bull* 1980;36:215–22. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071644>.
- [145] Muncker, T. Renal Tixels. Computer Assisted Functional Analysis. 19. Internationale Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Schattauer Verlag; 1982, p. 151–5.
- [146] Britton KE, Gilday DL, Maisey M. *Clinical Nuclear Medicine*. Springer US; 1991. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-3358-4>.
- [147] Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:61–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04458-6>.
- [148] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
- [149] Giovanella L, Campenni A, Treglia G, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L, et al. Molecular imaging with 99mTc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016;43:1018–1026. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3285-1>.
- [150] Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, Caldarella C, Ceriani L, Giovanella L, et al. Detection rate of 99m Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head & Neck* 2016;38:E2159–E2172. <https://doi.org/10.1002/hed.24027>.
- [151] Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, O'doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1201–1216. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1131-z>.
- [152] Glunde K, Bhujwalla ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat Rev Cancer* 2011;11:835–48. <https://doi.org/10.1038/nrc3162>.
- [153] Ishizuka T, Kajita K, Kamikubo K, Komaki T, Miura K, Nagao S, et al. Phospholipid/Ca<sup>2+</sup>-dependent protein kinase activity in human parathyroid adenoma. *Endocrinol Jpn* 1987;34:965–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.34.965>.

- [154] Jager PL, Vaalburg W, Pruijm J, Vries EGE de, Langen K-J, Piers DA. Radiolabeled Amino Acids: Basic Aspects and Clinical Applications in Oncology\*. *J Nucl Med* 2001;42:432–45.
- [155] Caldarella C, Treglia G, Isgro MA, Giordano A. Diagnostic performance of positron emission tomography using  $^{11}\text{C}$ -methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis. *Endocrine* 2013;43:78–83. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9746-4>.
- [156] Bocalatte LA, Higuera F, Gómez NL, Torre AY de la, Mazzaro EL, Galich AM, et al. Usefulness of  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Locating Lesions in Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145:743–50. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0574>.
- [157] Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, et al. A Pilot Comparison of  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and  $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism: Influence of Thyroid Anomalies. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1701. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001701>.
- [158] Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1772–80. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4018-z>.
- [159] Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:751–65. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4123-z>.
- [160] Orevi M, Freedman N, Mishani E, Bocher M, Jacobson O, Krausz Y. Localization of parathyroid adenoma by  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT: preliminary results. *Clin Nucl Med* 2014;39:1033–8. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000607>.
- [161] Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:925–35. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1425-0>.
- [162] Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, et al. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP* 2015;44:7–321. <https://doi.org/10.1177/0146645314558019>.
- [163] Tolvanen T, Yli-Kerttula T, Ujula T, Autio A, Lehtikainen P, Minn H, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of  $^{11}\text{C}$ choline: a comparison between rat and human data. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:874–883. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1346-z>.

- [164] Deloar HM, Fujiwara T, Nakamura T, Itoh M, Imai D, Miyake M, et al. Estimation of internal absorbed dose of L-[methyl-11C]methionine using whole-body positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:629–33. <https://doi.org/10.1007/s002590050265>.
- [165] Cook GJR, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1363–78. <https://doi.org/10.1007/s002590050597>.
- [166] Yen R-F, Wu V-C, Liu K-L, Cheng M-F, Wu Y-W, Chueh S-C, et al. 131I-6-Iodomethyl-19-Norcholesterol SPECT/CT for Primary Aldosteronism Patients with Inconclusive Adrenal Venous Sampling and CT Results. *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50:1631–1637. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064873>.
- [167] Vidal-Sicart S, Vera DR, Valdés Olmos RA. Next generation of radiotracers for sentinel lymph node biopsy: What is still necessary to establish new imaging paradigms? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2018;37:373–9. <https://doi.org/10.1016/j.rem.2018.09.001>.
- [168] Norgine B.V. Lymphoseek, INN-tilmanocept 2014.
- [169] Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg OE, Dubreuil J, Testori A, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma n.d. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3135-1>.
- [170] Giammarile F, Schilling C, Gnanasegaran G, Bal C, Oyen WJG, Rubello D, et al. The EANM practical guidelines for sentinel lymph node localisation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:623–37. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4235-5>.
- [171] Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932–47. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2544-2>.
- [172] Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, Pahisa J, Oyen WJ, Paredes P, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1463–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2732-8>.
- [173] Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *British Journal of Haematology* 2008;89:748–756. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb08411.x>.
- [174] Mostbeck A, Partsch H, Kahn P. Quantitative Isotopenlymphographie. In: Holzmann H, Altmeyer P, Hör G, Hahn K, editors. *Dermatologie und Nuklearmedizin*, Berlin, Heidelberg: Springer; 1985, p. 426–31. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-70279-2\\_54](https://doi.org/10.1007/978-3-642-70279-2_54).

- [175] Brauer, W, Doeller, W, Gallowtsch, H, Gretener, S, Hoppe, H, Menzinger, G, et al. AG 3: Weiterführende Diagnostik 2017.
- [176] Hassanein AH, Maclellan RA, Grant FD, Greene AK. Diagnostic Accuracy of Lymphoscintigraphy for Lymphedema and Analysis of False-Negative Tests. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5:e1396. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001396>.
- [177] Partsch H. Assessment of abnormal lymph drainage for the diagnosis of lymphedema by isotopic lymphangiography and by indirect lymphography. *Clinics in Dermatology* 1995;13:445–50. [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(95\)00085-T](https://doi.org/10.1016/0738-081X(95)00085-T).
- [178] The Royal College Of Radiologists, Royal College Of Physicians Of London, Royal College Of Physicians And Surgeons Of Glasgow, Royal College Of Physicians Of Edinburgh, British Nuclear Medicine Society, Administration Of Radioactive Substances Advisory Committee. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. *Clin Radiol* 2016;71:e171-188. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.001>.
- [179] Podo F. Tumour phospholipid metabolism. *NMR in Biomedicine* 1999;12:413–39.
- [180] Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1998;39:990–5.
- [181] Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New Clinical Indications for <sup>18</sup>F/ <sup>11</sup>C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *European Urology* 2016;70:161–175. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.01.029>.
- [182] Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. <sup>18</sup>F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 2010;254:925–33. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090413>.
- [183] Graziani T, Ceci F, Castellucci P, Polverari G, Lima GM, Lodi F, et al. <sup>11</sup>C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1971–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3428-z>.
- [184] Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, et al. The Role of Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Management of Patients with Prostate-Specific Antigen Progression After Radical Treatment of Prostate Cancer. *European Urology* 2011;59:51–60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.09.004>.
- [185] Picchio M, Berardi G, Fodor A, Busnardo E, Crivellaro C, Giovacchini G, et al. <sup>11</sup>C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses

in prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014;41:1270–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2734-6>.

[186] Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, et al. [11C]Choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008;35:1065–1073. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0716-2>.

[187] Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, et al. [11C]Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nuclear Medicine and Biology* 2008;35:689–695. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2008.05.006>.

[188] Castilla-Lièvre M-A, Franco D, Gervais P, Kuhnast B, Agostini H, Marthey L, et al. Diagnostic value of combining <sup>11</sup>C-choline and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:852–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3241-0>.

[189] Lanza E, Donadon M, Felisaz P, Mimmo A, Chiti A, Torzilli G, et al. Refining the management of patients with hepatocellular carcinoma integrating 11C-choline PET/CT scan into the multidisciplinary team discussion. *Nucl Med Commun* 2017;38:826–36. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000719>.

[190] Calabria FF, Barbarisi M, Gangemi V, Grillea G, Cascini GL. Molecular imaging of brain tumors with radiolabeled choline PET. *Neurosurg Rev* 2018;41:67–76. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0756-1>.

[191] Fodor A, Berardi G, Fiorino C, Picchio M, Busnardo E, Kirienko M, et al. Toxicity and efficacy of salvage carbon 11-choline positron emission tomography/computed tomography-guided radiation therapy in patients with lymph node recurrence of prostate cancer. *BJU Int* 2017;119:406–13. <https://doi.org/10.1111/bju.13510>.

[192] Giovacchini G, Incerti E, Mapelli P, Kirienko M, Briganti A, Gandaglia G, et al. [<sup>11</sup>C]Choline PET/CT predicts survival in hormone-naïve prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:877–84. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3015-8>.

[193] Giovacchini G, Guglielmo P, Mapelli P, Incerti E, Gajate AMS, Giovannini E, et al. 11C-choline PET/CT predicts survival in prostate cancer patients with PSA < 1 NG/ml. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:921–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4253-3>.

[194] Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1014–24. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3670-z>.

[195] Mottet, N, van den Bergh, R, Briers, E. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate

cancer. EAU Guidelines. Edn.In: presented at the EAU Annual Congress, Barcelona: 2019.

[196] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020;395:1208–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7).

[197] Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2536–44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>.

[198] Fendler WP, Ferdinandus J, Czernin J, Eiber M, Flavell RR, Behr SC, et al. Impact of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET on the Management of recurrent Prostate Cancer in a Prospective Single-Arm Clinical Trial. *J Nucl Med* 2020. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.242180>.

[199] Calais J, Czernin J, Cao M, Kishan AU, Hegde JV, Shaverdian N, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med* 2018;59:230–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.201749>.

[200] Emmett L, Tang R, Nandurkar R, Hruby G, Roach P, Watts JA, et al. 3-Year Freedom from Progression After <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-Triaged Management in Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Multicenter Trial. *J Nucl Med* 2020;61:866–72. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.235028>.

[201] Ceci F, Bianchi L, Borghesi M, Polverari G, Farolfi A, Briganti A, et al. Prediction nomogram for <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT in different clinical settings of PSA failure after radical treatment for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:136–46. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04505-2>.

[202] Rauscher I, Düwel C, Haller B, Rischpler C, Heck MM, Gschwend JE, et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for <sup>68</sup>Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2018;73:656–61. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.01.006>.

[203] Fendler WP, Weber M, Irvani A, Hofman MS, Calais J, Czernin J, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:7448–54. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1050>.

[204] Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al.

Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018;59:469–78. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.198119>.

[205] Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. PSMA-RADS Version 1.0: A Step Towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA-targeted PET Imaging Studies. *Eur Urol* 2018;73:485–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.027>.

[206] Fanti S, Minozzi S, Morigi JJ, Giesel F, Ceci F, Uprimny C, et al. Development of standardized image interpretation for 68Ga-PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1622–35. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3725-1>.

[207] Toriihara A, Nobashi T, Baratto L, Duan H, Moradi F, Park S, et al. Comparison of 3 Interpretation Criteria for 68Ga-PSMA<sub>11</sub> PET Based on Inter- and Intrareader Agreement. *J Nucl Med* 2020;61:533–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.232504>.

[208] Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med* 2020;61:678–82. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233817>.

[209] Sheikhabahaei S, Werner RA, Solnes LB, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer: An Update on Important Pitfalls. *Semin Nucl Med* 2019;49:255–70. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.02.006>.

[210] O’Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, Heston WDW. A Perspective on the Evolving Story of PSMA Biology, PSMA-Based Imaging, and Endoradiotherapeutic Strategies. *J Nucl Med* 2018;59:1007–13. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.203877>.

[211] Gordon IO, Tretiakova MS, Noffsinger AE, Hart J, Reuter VE, Al-Ahmadie HA. Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair. *Mod Pathol* 2008;21:1421–7. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.143>.

[212] Kaittanis C, Andreou C, Hieronymus H, Mao N, Foss CA, Eiber M, et al. Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B<sub>9</sub> stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors. *J Exp Med* 2018;215:159–75. <https://doi.org/10.1084/jem.20171052>.

[213] Wu LY, Anderson MO, Toriyabe Y, Maung J, Campbell TY, Tajon C, et al. The molecular pruning of a phosphoramidate peptidomimetic inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Bioorg Med Chem* 2007;15:7434–43. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.07.028>.

[214] Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, et al. <sup>18</sup>F-DCFBC PET/CT for PSMA-Based Detection and Characterization of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2015;56:1003–10. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.154336>.

- [215] Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Senthamizhchelvan S, et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [<sup>18</sup>F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 2011;17:7645–53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1357>.
- [216] Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, Wagner S, Schäfers M, Bögemann M, et al. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2055–61. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4089-x>.
- [217] Wurzer A, Di Carlo D, Schmidt A, Beck R, Eiber M, Schwaiger M, et al. Radiohybrid Ligands: A Novel Tracer Concept Exemplified by <sup>18</sup>F- or <sup>68</sup>Ga-Labeled rhPSMA Inhibitors. *J Nucl Med* 2020;61:735–42. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234922>.
- [218] Dietlein F, Hohberg M, Kobe C, Zlatopolskiy BD, Krapf P, Endepols H, et al. An <sup>18</sup>F-Labeled PSMA Ligand for PET/CT of Prostate Cancer: First-in-Humans Observational Study and Clinical Experience with <sup>18</sup>F-JK-PSMA-7 During the First Year of Application. *J Nucl Med* 2020;61:202–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.229542>.
- [219] Mottet N, Cornford P, van den Bergh, R, Briers, E, De Santis, M, Fanti, S, et al. EAU guidelines. Edn. Presented at the Annual Congress, Amsterdam: 2020.
- [220] Wondergem M, Jansen BHE, van der Zant FM, van der Sluis TM, Knol RJJ, van Kalmthout LWM, et al. Early lesion detection with <sup>18</sup>F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1911–8. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04385-6>.
- [221] Rowe S, Gorin M, Pienta K, Siegel B, Carroll P, Pouliot F, et al. Results from the OSPREY trial: A Prospective Phase 2/3 Multi-Center Study of <sup>18</sup>F-DCFPyL PET/CT Imaging in Patients with Prostate Cancer - Examination of Diagnostic Accuracy. *J Nucl Med* 2019;60:586–586.
- [222] Giesel FL, Will L, Lawal I, Lengana T, Kratochwil C, Vorster M, et al. Intraindividual Comparison of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 and <sup>18</sup>F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. *J Nucl Med* 2018;59:1076–80. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.204669>.
- [223] Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2019;60:362–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.212233>.
- [224] Eiber M, Kroenke M, Wurzer A, Ulbrich L, Joob L, Maurer T, et al. <sup>18</sup>F-rhPSMA-7 PET for the Detection of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2020;61:696–701. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234914>.



- [225] Plyku D, Mena E, Rowe SP, Lodge MA, Szabo Z, Cho SY, et al. Combined model-based and patient-specific dosimetry for  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL, a PSMA-targeted PET agent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:989–98. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3939-x>.
- [226] Hohberg M, Kobe C, Krapf P, Täger P, Hammes J, Dietlein F, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of [ $^{18}\text{F}$ ]-JK-PSMA-7 as a novel prostate-specific membrane antigen-specific ligand for PET/CT imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res* 2019;9:66. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0540-7>.
- [227] Sheikhbahaei S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, Solnes LB, Javadi MS, Ross AE, et al. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2117–36. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3780-7>.
- [228] Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:856–63. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0096>.
- [229] Rauscher I, Krönke M, König M, Gafita A, Maurer T, Horn T, et al. Matched-Pair Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2020;61:51–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.229187>.
- [230] Emmett L, Yin C, Crumbaker M, Hruby G, Kneebone A, Epstein R, et al. Rapid Modulation of PSMA Expression by Androgen Deprivation: Serial  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET in Men with Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Prostate Cancer Commencing Androgen Blockade. *J Nucl Med* 2019;60:950–4. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.223099>.
- [231] Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2015;56:914–20. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.147413>.
- [232] Ghosh SC, Pinkston KL, Robinson H, Harvey BR, Wilganowski N, Gore K, et al. Comparison of DOTA and NODAGA as chelators for ( $^{64}\text{Cu}$ )-labeled immunoconjugates. *Nucl Med Biol* 2015;42:177–83. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2014.09.009>.
- [233] Cantiello F, Crocero F, Russo GI, Gangemi V, Ferro M, Vartolomei MD, et al. Comparison Between  $^{64}\text{Cu}$ -PSMA-617 PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -Choline PET/CT Imaging in Early Diagnosis of Prostate Cancer Biochemical Recurrence. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:385–91. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.05.014>.
- [234] Sevcenco S, Klingler HC, Eredics K, Friedl A, Schneeweiss J, Knoll P, et al. Application of  $^{64}\text{Cu}$ -NODAGA-PSMA PET in Prostate Cancer. *Adv Ther* 2018;35:779–84. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0711-3>.
- [235] Hoberück S, Wunderlich G, Michler E, Hölscher T, Walther M, Seppelt D, et al.

Dual-time-point 64 Cu-PSMA-617-PET/CT in patients suffering from prostate cancer. *J Labelled Comp Radiopharm* 2019;62:523–32. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3745>.

[236] Okudaira H, Shikano N, Nishii R, Miyagi T, Yoshimoto M, Kobayashi M, et al. Putative transport mechanism and intracellular fate of trans-1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutanecarboxylic acid in human prostate cancer. *J Nucl Med* 2011;52:822–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.086074>.

[237] Oka S, Okudaira H, Yoshida Y, Schuster DM, Goodman MM, Shirakami Y. Transport mechanisms of trans-1-amino-3-fluoro[1-(<sup>14</sup>C)]cyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer cells. *Nucl Med Biol* 2012;39:109–19. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2011.06.008>.

[238] Sun A, Liu X, Tang G. Carbon-11 and Fluorine-18 Labeled Amino Acid Tracers for Positron Emission Tomography Imaging of Tumors. *Front Chem* 2018;5. <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00124>.

[239] Fuchs BC, Bode BP. Amino acid transporters ASCT2 and LAT1 in cancer: partners in crime? *Semin Cancer Biol* 2005;15:254–66. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2005.04.005>.

[240] Xu M, Sakamoto S, Matsushima J, Kimura T, Ueda T, Mizokami A, et al. Up-Regulation of LAT1 during Antiandrogen Therapy Contributes to Progression in Prostate Cancer Cells. *J Urol* 2016;195:1588–97. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.11.071>.

[241] Okudaira H, Oka S, Ono M, Nakanishi T, Schuster DM, Kobayashi M, et al. Accumulation of Trans-1-Amino-3-[<sup>18</sup>F]Fluorocyclobutanecarboxylic Acid in Prostate Cancer due to Androgen-Induced Expression of Amino Acid Transporters. *Mol Imaging Biol* 2014;16:756–64. <https://doi.org/10.1007/s11307-014-0756-x>.

[242] Ono M, Oka S, Okudaira H, Nakanishi T, Mizokami A, Kobayashi M, et al. [<sup>14</sup>C]Fluciclovine (alias anti-[<sup>14</sup>C]FACBC) uptake and ASCT2 expression in castration-resistant prostate cancer cells. *Nucl Med Biol* 2015;42:887–92. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.07.005>.

[243] Akin-Akintayo OO, Jani AB, Odewole O, Tade FI, Nieh PT, Master VA, et al. Change in Salvage Radiotherapy Management Based on Guidance With FACBC (Fluciclovine) PET/CT in Postprostatectomy Recurrent Prostate Cancer. *Clinical Nuclear Medicine* 2017;42:e22. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001379>.

[244] Kairemo K, Rasulova N, Partanen K, Joensuu T. Preliminary clinical experience of trans-1-Amino-3-(<sup>18</sup>F)-fluorocyclobutanecarboxylic Acid (anti-(<sup>18</sup>F)-FACBC) PET/CT imaging in prostate cancer patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:305182. <https://doi.org/10.1155/2014/305182>.

[245] Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh PT, Zanoni L, Bogsrud TV, Sletten H, et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine (<sup>18</sup>F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol* 2017;197:676–83. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.117>.

- [246] Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, Amzat R, Bowman FD, Halkar RK, et al. Anti-3-[(18)F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and (111)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2014;191:1446–53. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.065>.
- [247] Oka S, Kanagawa M, Doi Y, Schuster DM, Goodman MM, Yoshimura H. PET Tracer 18F-Fluciclovine Can Detect Histologically Proven Bone Metastatic Lesions: A Preclinical Study in Rat Osteolytic and Osteoblastic Bone Metastasis Models. *Theranostics* 2017;7:2048–64. <https://doi.org/10.7150/thno.19883>.
- [248] Chau A, Gardiner P, Colletti PM, Jadvar H. Diagnostic Performance of 18F-Fluciclovine in Detection of Prostate Cancer Bone Metastases. *Clin Nucl Med* 2018;43:e226–31. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002130>.
- [249] Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, Duan F, Mahmood U, Mankoff DA, et al. The Impact of Positron Emission Tomography with 18F-Fluciclovine on the Treatment of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Results from the LOCATE Trial. *J Urol* 2019;201:322–31. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.08.050>.
- [250] Nanni C, Zanoni L, Bach-Gansmo T, Minn H, Willoch F, Bogsrud TV, et al. [18F]Fluciclovine PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging-version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:579–91. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04614-y>.
- [251] McParland BJ, Wall A, Johansson S, Sørensen J. The clinical safety, biodistribution and internal radiation dosimetry of [<sup>18</sup>F]fluciclovine in healthy adult volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1256–64. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2403-1>.
- [252] Nye JA, Schuster DM, Yu W, Camp VM, Goodman MM, Votaw JR. Biodistribution and radiation dosimetry of the synthetic nonmetabolized amino acid analogue anti-18F-FACBC in humans. *J Nucl Med* 2007;48:1017–20. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040097>.
- [253] Schuster DM, Taleghani PA, Nieh PT, Master VA, Amzat R, Savir-Baruch B, et al. Characterization of primary prostate carcinoma by anti-1-amino-2-[(18)F]-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (anti-3-[(18)F] FACBC) uptake. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3:85–96.
- [254] Turkbey B, Mena E, Shih J, Pinto PA, Merino MJ, Lindenberg ML, et al. Localized prostate cancer detection with 18F FACBC PET/CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis. *Radiology* 2014;270:849–56. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130240>.
- [255] Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, Votaw J, Eshima D, Eshima L, et al. Synthesis and evaluation of [18F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *J Nucl Med* 1999;40:331–8.
- [256] Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, et al. Initial

experience with the radiotracer anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:56–63.

[257] Schuster DM, Nanni C, Fanti S, Oka S, Okudaira H, Inoue Y, et al. Anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid: physiologic uptake patterns, incidental findings, and variants that may simulate disease. *J Nucl Med* 2014;55:1986–92. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.143628>.

[258] Ulaner GA, Schuster DM. Amino Acid Metabolism as a Target for Breast Cancer Imaging. *PET Clin* 2018;13:437–44. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.009>.

[259] Parent EE, Benayoun M, Ibeanu I, Olson JJ, Hadjipanayis CG, Brat DJ, et al. [18F]Fluciclovine PET discrimination between high- and low-grade gliomas. *EJNMMI Research* 2018;8:67. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0415-3>.

[260] Sannananja B, Shah HU, Behnia F. 18F-Fluciclovine Uptake by an Incidentally Detected Hepatocellular Carcinoma in a Case of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2018;43:695–6. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002176>.

[261] Amzat R, Taleghani P, Miller DL, Beitler JJ, Bellamy LM, Nye JA, et al. Pilot study of the utility of the synthetic PET amino-acid radiotracer anti-1-amino-3-[(18)F] fluorocyclobutane-1-carboxylic acid for the noninvasive imaging of pulmonary lesions. *Mol Imaging Biol* 2013;15:633–43. <https://doi.org/10.1007/s11307-012-0606-7>.

[262] Schuster DM, Nye JA, Nieh PT, Votaw JR, Halkar RK, Issa MM, et al. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-[18F]Fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (anti-[18F]FACBC) with PET in renal carcinoma. *Mol Imaging Biol* 2009;11:434–8. <https://doi.org/10.1007/s11307-009-0220-5>.

[263] Nguyen Q-BD, Amato R, Riascos R, Ballester L, Tandon N, Blanco A, et al. Fluciclovine, Anti-1-Amino-3-[18F]-Fluorocyclobutane-1-Carboxylic Acid: A Novel Radiotracer for Meningioma. *World Neurosurg* 2018;119:132–6. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.231>.

[264] Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1997;38:853–8.

[265] Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:1770–1780. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2482-z>.

[266] Fendler WP, Barrio M, Spick C, Allen-Auerbach M, Ambrosini V, Benz M, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT Interobserver Agreement for Neuroendocrine Tumor Assessment: Results of a Prospective Study on 50 Patients. *J Nucl Med* 2017;58:307–11. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.179192>.

- [267] Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, Panagiotidis E, Al Harbi M, Toumpanakis C, et al. The Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:34–40. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.166017>.
- [268] Sandstrom M, Velikyan I, Garske-Roman U, Sorensen J, Eriksson B, Granberg D, et al. Comparative Biodistribution and Radiation Dosimetry of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54:1755–1759. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.120600>.
- [269] Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, Civollani S, Nanni C, Montini G, et al. 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008;35:72–79. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0587-y>.
- [270] PEARSE AGE. THE CYTOCHEMISTRY AND ULTRASTRUCTURE OF POLYPEPTIDE HORMONE-PRODUCING CELLS OF THE APUD SERIES AND THE EMBRYOLOGIC, PHYSIOLOGIC AND PATHOLOGIC IMPLICATIONS OF THE CONCEPT. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 1969;17:303–313. <https://doi.org/10.1177/17.5.303>.
- [271] Bergström M, Eriksson B, Oberg K, Sundin A, Ahlström H, Lindner KJ, et al. In vivo demonstration of enzyme activity in endocrine pancreatic tumors: decarboxylation of carbon-11-DOPA to carbon-11-dopamine. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1996;37:32–7.
- [272] Imperiale A, Rust E, Gabriel S, Detour J, Goichot B, Duclos B, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in Patients with Neuroendocrine Tumors of Unknown Origin: Relation to Tumor Origin and Differentiation n.d. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.126896>.
- [273] Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:943–966. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2342-x>.
- [274] Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V, et al. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012;39:57–71. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1938-2>.
- [275] Lopci E, Piccardo A, Nanni C, Altrinetti V, Garaventa A, Pession A, et al. 18F-DOPA PET/CT in Neuroblastoma. *Clinical Nuclear Medicine* 2012;37:e73–e78. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182485172>.
- [276] Liu Y-L, Lu M-Y, Chang H-H, Lu C-C, Lin D-T, Jou S-T, et al. Diagnostic FDG and FDOPA positron emission tomography scans distinguish the genomic type and

- treatment outcome of neuroblastoma. *Oncotarget* 2016;7:18774–86. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7933>.
- [277] Lu M-Y, Liu Y-L, Chang H-H, Jou S-T, Yang Y-L, Lin K-H, et al. Characterization of Neuroblastic Tumors Using 18F-FDOPA PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54:42–49. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.102772>.
- [278] Tripathi M, Sharma R, D'Souza M, Jaimini A, Panwar P, Varshney R, et al. Comparative Evaluation of F-18 FDOPA, F-18 FDG, and F-18 FLT-PET/CT for Metabolic Imaging of Low Grade Gliomas. *Clinical Nuclear Medicine* 2009;34:878–883. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181becfe0>.
- [279] Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bandopadhyaya GP, Kumar R, et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:1025–1035. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2384-0>.
- [280] Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, et al. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: Initial experience. *European Journal of Radiology* 2009;71:242–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.04.018>.
- [281] Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2006;47:904–11.
- [282] Walter F, Cloughesy T, Walter MA, Lai A, Nghiemphu P, Wagle N, et al. Impact of 3,4-Dihydroxy-6-18 F-Fluoro-L-Phenylalanine PET/CT on Managing Patients with Brain Tumors: The Referring Physician's Perspective. *J Nucl Med* 2012;53:393–398. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.095711>.
- [283] Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatric Radiology* 2012;42:1372–1379. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2459-2>.
- [284] Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Molecular Imaging and Biology : MIB : The Official Publication of the Academy of Molecular Imaging* 2013;15:97–105. <https://doi.org/10.1007/s11307-012-0572-0>.
- [285] Miederer M, Fottner C, Rossmann H, Helisch A, Papaspyrou K, Bartsch O, et al. High incidence of extraadrenal paraganglioma in families with SDHx syndromes detected by functional imaging with [18F]fluorodihydroxyphenylalanine PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:889–896. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2346-6>.

- [286] Timmers HJLM, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:4757–67. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1248>.
- [287] King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, Whatley MA, Reynolds JC, Patronas N, et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96:2779–85. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0333>.
- [288] Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, Di Nardo F, Gualano MR, Castaldi P, et al. Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1144–53. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2087-y>.
- [289] Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, et al. Pheochromocytomas: Detection with 18 F DOPA Whole-Body PET—Initial Results. *Radiology* 2002;222:507–512. <https://doi.org/10.1148/radiol.2222010622>.
- [290] Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G, Calcagni ML, Corsello SM, et al. Comparison of 123I-MIBG SPECT-CT and 18F-DOPA PET-CT in the evaluation of patients with known or suspected recurrent paraganglioma. *Nuclear Medicine Communications* 2011;32:575–582. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328345a340>.
- [291] Rischke HC, Benz MR, Wild D, Mix M, Dumont RA, Campbell D, et al. Correlation of the Genotype of Paragangliomas and Pheochromocytomas with Their Metabolic Phenotype on 3,4-Dihydroxy-6-18F-Fluoro-L-Phenylalanin PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2012;53:1352–1358. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.101303>.
- [292] Weisbrod AB, Kitano M, Gesuwan K, Millo C, Herscovitch P, Nilubol N, et al. Clinical utility of functional imaging with <sup>18</sup>F-FDOPA in Von Hippel-Lindau syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97:E613–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2626>.
- [293] Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:689–694. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1115-3>.
- [294] Imani F, Agopian VG, Auerbach MS, Walter MA, Imani F, Benz MR, et al. 18F-FDOPA PET and PET/CT Accurately Localize Pheochromocytomas. *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50:513–519. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.058396>.
- [295] Kauhanen S, Seppanen M, Ovaska J, Minn H, Bergman J, Korsoff P, et al. The clinical value of [18F]fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors. *Endocrine Related*

Cancer 2008;16:255–265. <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0229>.

[296] Luster M, Karges W, Zeich K, Pauls S, Verburg FA, Dralle H, et al. Clinical value of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography (18F-DOPA PET/CT) for detecting pheochromocytoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:484–493. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1294-7>.

[297] Taïeb D, Tessonnier L, Sebag F, Niccoli-Sire P, Morange I, Colavolpe C, et al. The role of 18F-FDOPA and 18F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal pheochromocytomas. *Clinical Endocrinology* 2008;69:580–586. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03257.x>.

[298] Fottner C, Helisch A, Anlauf M, Rossmann H, Musholt TJ, Kreft A, et al. F-Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography Is Superior to I-Metaiodobenzyl-Guanidine Scintigraphy in the Detection of Extraadrenal and Hereditary Pheochromocytomas and Paragangliomas: Correlation with Vesicular Monoamine Transporter Ex n.d. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2352>.

[299] Charrier N, Deveze A, Fakhry N, Sebag F, Morange I, Gaborit B, et al. Comparison of [111In]pentetreotide-SPECT and [18F]FDOPA-PET in the localization of extra-adrenal paragangliomas: the case for a patient-tailored use of nuclear imaging modalities. *Clinical Endocrinology* 2011;74:21–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03893.x>.

[300] Fiebrich H-B, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl MEJ, Kema IP, de Jong JR, et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:3922–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1054>.

[301] Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, Montava M, Guerin C, Gabriel S, et al. Prospective comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016;43:1248–1257. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3268-2>.

[302] Montravers F, Kerrou K, Huchet V, Nataf V, Talbot J-N. Evaluation of the impact of FDOP-PET on the patients referred for pheochromocytoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2008;49:365P–365P.

[303] Kloos (Chair) RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565–612. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403>.

[304] Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. Improved Staging of Patients With Carcinoid and Islet Cell Tumors With 18F-Dihydroxy-Phenyl-Alanine and 11C-5-Hydroxy-Tryptophan Positron Emission



Tomography. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:1489–1495. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.1126>.

[305] Kauhanen S, Schalin-Jantti C, Seppanen M, Kajander S, Virtanen S, Schildt J, et al. Complementary Roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in Medullary Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2011;52:1855–1863. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.094771>.

[306] Verbeek HHG, Plukker JTM, Koopmans KP, de Groot JWB, Hofstra RMW, Muller Kobold AC, et al. Clinical Relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2012;53:1863–1871. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105940>.

[307] Langsteger W, Heinisch M, Fogelman I. The Role of Fluorodeoxyglucose, 18F-Dihydroxyphenylalanine, 18F-Choline, and 18F-Fluoride in Bone Imaging with Emphasis on Prostate and Breast. *Seminars in Nuclear Medicine* 2006;36:73–92. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2005.09.002>.

[308] Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J, Bredow J, Kotzerke J. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2007;34:1604–1609. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0425-2>.

[309] Beheshti M, Pöcher S, Vali R, Waldenberger P, Broinger G, Nader M, et al. The value of 18F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. *European Radiology* 2009;19:1425–1434. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1280-7>.

[310] Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Kasperbauer JL, et al. The Prognostic Value of 2-Deoxy-2-[18F]Fluoro-d-Glucose Positron Emission Tomography in Patients With Suspected Residual or Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *Molecular Imaging and Biology* 2010;12:547–553. <https://doi.org/10.1007/s11307-009-0276-2>.

[311] Marzola MC, Pelizzo MR, Ferdeghini M, Toniato A, Massaro A, Ambrosini V, et al. Dual PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2010;36:414–421. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.01.001>.

[312] Treglia G, Castaldi P, Villani MF, Perotti G, de Waure C, Filice A, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012;39:569–580. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-2031-6>.

[313] Archier A, Heimburger C, Guerin C, Morange I, Palazzo FF, Henry J-F, et al. 18F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary

thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016;43:1027–1033. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3227-y>.

[314] Slavikova K, Montravers F, Treglia G, Kunikowska J, Kaliska L, Vereb M, et al. What is currently the best radiopharmaceutical for the hybrid PET/CT detection of recurrent medullary thyroid carcinoma? *Current Radiopharmaceuticals* 2013;6:96–105.

[315] Soussan M, Nataf V, Kerrou K, Grahek D, Pascal O, Talbot J-N, et al. Added value of early 18F-FDOPA PET/CT acquisition time in medullary thyroid cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2012;33:775–779. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283543304>.

[316] Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsniowski P, de Beco V, Aide N, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2006;47:1455–62.

[317] Yakemchuk VN, Jager PL, Chirakal R, Reid R, Major P, Gulenchyn KY. PET/CT using 18F-FDOPA provides improved staging of carcinoid tumor patients in a Canadian setting. *Nuclear Medicine Communications* 2012;33:322–330. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32834f2603>.

[318] Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001;28:64–71. <https://doi.org/10.1007/s002590000404>.

[319] Helali M, Addeo P, Heimburger C, Detour J, Goichot B, Bachellier P, et al. Carbidopa-assisted 18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT for the localization and staging of non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *Annals of Nuclear Medicine* 2016;30:659–668. <https://doi.org/10.1007/s12149-016-1110-y>.

[320] EANM Internal Dosimetry Task Force Report. Treatment Planning For Molecular Radiotherapy: Potential And Prospects 2017.

[321] Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. 131 I/ 123 I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2436–2446. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1545-7>.

[322] Gascard P, Tlsty TD. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes Dev* 2016;30:1002–19. <https://doi.org/10.1101/gad.279737.116>.

[323] Lindner T, Loktev A, Giesel F, Kratochwil C, Altmann A, Haberkorn U. Targeting of activated fibroblasts for imaging and therapy. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2019;4:16. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0069-0>.

[324] Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal

fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7235–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.18.7235>.

[325] Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, Joossens J, Ryabtsova O, Cos P, et al. Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinyloxy)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett* 2013;4:491–6. <https://doi.org/10.1021/ml300410d>.

[326] Loktev A, Lindner T, Mier W, Debus J, Altmann A, Jäger D, et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *J Nucl Med* 2018;59:1423–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210435>.

[327] Loktev A, Lindner T, Burger E-M, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, et al. Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J Nucl Med* 2019;60:1421–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.224469>.

[328] Lindner T, Loktev A, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, Debus J, et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med* 2018;59:1415–22. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210443>.

[329] Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, Adeberg S, Haefner MF, Ungerechts G, et al. The role of FAPI-PET/CT for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract - first clinical experience. *J Nucl Med* 2020. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.237016>.

[330] Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Marschalek MM, Loktev A, Lehnert W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med* 2019;60:386–92. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215913>.

[331] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med* 2019;60:801–5. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>.

[332] Röhrich M, Loktev A, Wefers AK, Altmann A, Paech D, Adeberg S, et al. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2569–80. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04444-y>.

[333] Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Lindner T, Ooe K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: 64Cu and 225Ac labelled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models. *J Nucl Med* 2019;jnumed.119.233122. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233122>.

[334] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, Braeuer M, Li Y, Omidvari N, et al. Molecular Imaging of Fibroblast Activity After Myocardial Infarction Using a 68Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor, FAPI-04. *J Nucl Med* 2019;60:1743–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226993>.

- [335] Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, Vauclin S, Mona C, Slavik R, et al. Radiation dosimetry and biodistribution of <sup>68</sup>Ga-FAPI-46 PET imaging in cancer patients. *J Nucl Med* 2019;jnumed.119.236786. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.236786>.
- [336] Arslan N, Oztürk E, Ilgan S, Urhan M, Karaçalioglu O, Pekcan M, et al. <sup>99</sup>Tcm-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement: a comparison with mammography and histopathological diagnosis. *Nuclear Medicine Communications* 1999;20:317–25.
- [337] Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized <sup>124</sup>I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2008;49:1017–23. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.047159>.
- [338] Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Lindén O, Flux G. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1238–50. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1422-4>.
- [339] Ruhlmann M, Sonnenschein W, Nagarajah J, Binse I, Herrmann K, Jentzen W. Pretherapeutic <sup>124</sup>I dosimetry reliably predicts intratherapeutic blood kinetics of <sup>131</sup>I in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving high therapeutic activities. *Nucl Med Commun* 2018;39:457–64. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000817>.
- [340] Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of <sup>124</sup>I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38 Suppl 1:S48-56. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1773-5>.
- [341] Maxon HR, Smith HS. Radioiodine-<sup>131</sup>I in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685–718.
- [342] Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen I-W, Sperling MI, et al. Relation between Effective Radiation Dose and Outcome of Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine* 1983;309:937–941. <https://doi.org/10.1056/NEJM198310203091601>.
- [343] Johansson L, Mattsson S, Nosslin B, Leide-Svegborn S. Effective dose from radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1992;19:933–8. <https://doi.org/10.1007/BF00175858>.
- [344] Johansson L, Mattsson S, Nosslin B, Leide-Svegborn S. Effective dose from radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1993;20:570–570. <https://doi.org/10.1007/BF00175174>.
- [345] Phan HTT, Jager PL, Paans AMJ, Plukker JTM, Sturkenboom MGG, Sluiter WJ, et al. The diagnostic value of <sup>124</sup>I-PET in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:958–65. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0660-6>.

- [346] Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F.  $^{131}\text{I}$  therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273–6. <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.273>.
- [347] Capocchetti F, Criscuoli B, Rossi G, Ferretti F, Manni C, Brianzoni E. The effectiveness of  $^{124}\text{I}$  PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:536–45.
- [348] Ruhlmann M, Jentzen W, Ruhlmann V, Pettinato C, Rossi G, Binse I, et al. High Level of Agreement Between Pretherapeutic  $^{124}\text{I}$  PET and Intratherapeutic  $^{131}\text{I}$  Imaging in Detecting Iodine-Positive Thyroid Cancer Metastases. *J Nucl Med* 2016;57:1339–42. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169649>.
- [349] Piccardo A, Trimboli P, Foppiani L, Treglia G, Ferrarazzo G, Massollo M, et al. PET/CT in thyroid nodule and differentiated thyroid cancer patients. The evidence-based state of the art. *Rev Endocr Metab Disord* 2019;20:47–64. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09491-2>.
- [350] Dietlein M, Dressler J, Farahati J, Grünwald F, Leisner B, Moser E, et al. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 2)]. *Nuklearmedizin* 2004;43:115–20. <https://doi.org/10.1267/nuklo4040115>.
- [351] Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kanegae K, Zhao S, Hikosaka K, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001;42:1551–5.
- [352] Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases* 1991;11:35–51.
- [353] Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation—current and emerging clinical applications. *Clinical Radiology* 2015;70:787–800. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.03.010>.
- [354] Arnon-Sheleg E, Israel O, Keidar Z. PET/CT Imaging in Soft Tissue Infection and Inflammation—An Update. *Semin Nucl Med* 2020;50:35–49. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.07.005>.
- [355] Webb RL, Landau E, Klein D, DiPoce J, Volkin D, Belman J, et al. Effects of varying serum glucose levels on  $^{18}\text{F}$ -FDG biodistribution. *Nucl Med Commun* 2015;36:717–21. <https://doi.org/10.1097/MNM.000000000000319>.
- [356] Rabkin Z, Israel O, Keidar Z. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A Comparative analysis. *J Nucl Med* 2010;51:1015–20. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.074294>.
- [357] Hess S, Scholtens AM, Gormsen LC. Patient Preparation and Patient-related Challenges with FDG-PET/CT in Infectious and Inflammatory Disease. *PET Clin* 2020;15:125–34. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2019.11.001>.

- [358] Scholtens AM, van den Berk AM, van der Sluis NL, Esser JP, Lammers GK, de Klerk JMH, et al. Suppression of myocardial glucose metabolism in FDG PET/CT: impact of dose variation in heparin bolus pre-administration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04713-1>.
- [359] Slart RHJA, Slart RHJA, Glaudemans AWJM, Chareonthaitawee P, Treglia G, Besson FL, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1250–69. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3973-8>.
- [360] Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for 18 F-FDG Use in Inflammation and Infection\* 2013. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.112524>.
- [361] Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1816–31. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4052-x>.
- [362] Roca M, De Vries EFJ, Jamar F, Israel O, Signore A, Roca M, et al. Guidelines for the labelling of leucocytes with 111 In-oxine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:835–841. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1393-5>.
- [363] De Vries EFJ, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A, De Vries EFJ, et al. Guidelines for the labelling of leucocytes with 99m Tc-HMPAO. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:842–848. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1394-4>.
- [364] Gratz S, Reize P, Kemke B, Kampen WU, Luster M, Höffken H. Targeting osteomyelitis with complete [99mTc]besile somab and fragmented [99mTc]sulesomab antibodies: kinetic evaluations. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2016;60:413–23.
- [365] Meller J, Liersch T, Oezerden MM, Sahlmann CO, Meller B. Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs). *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010;54:582–98.
- [366] Xing D, Ma X, Ma J, Wang J, Chen Y, Yang Y. Use of anti-granulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies for the diagnosis of periprosthetic infection in patients after total joint arthroplasty: a diagnostic meta-analysis. *PLoS ONE* 2013;8:e69857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069857>.
- [367] Wang G, Zhao K, Liu Z, Dong M, Yang S. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis. *Nucl Med Commun* 2011;32:1134–42. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32834b455c>.
- [368] European Medicines Agency. LeukoScan. European Medicines Agency 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leukoscan> (accessed July 20, 2020).

[369] European Medicines Agency. Scintimun. European Medicines Agency 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/scintimun> (accessed July 20, 2020).

[370] Salaün P-Y, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:28–50. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04553-8>.





Medicina Nucleară

# Terapeutică

# 1. Introducere

## 1.1. Conceptul de teranostic

Teranostic, în sens larg, înseamnă detectarea sau măsurarea unei modificări caracteristice unei boli înainte de a trata sau inhiba acea modificare specifică. Modificarea specifică poate fi o mutație genetică care duce la activarea unei căi de semnalizare, o supraexprimare de receptori sau orice alt semn distinctiv patologic.

Bazele gândirii teranostice, într-un sens mai larg, au fost publicate în 2004 în raportul FDA „Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Technologies” (n.t. „Provocări și oportunități în noile tehnologii din domeniul medical”) [1]. Acesta a fost scris deoarece „procesul de dezvoltare a produselor medicale nu mai este în măsură să țină pasul cu inovația științifică de bază” și a vizat propagarea mai rapidă a inovației, cu o mai bună înțelegere a particularităților bolii la un anumit pacient. De atunci, s-au dezvoltat multe metode de diagnostic asociate tratamentelor oncologice moderne, precum imunohistochimia PD-L1 pentru Pembrolizumab (Merck/MSD, New Jersey, SUA) în cancerul pulmonar sau BRAF V600 real-time PCR pentru Vemurafenib/Cobimetinib (Roche Pharma, Basel, Elveția) în melanomul malign. Aceste teste de diagnostic și multe altele au fost acceptate de FDA [2] și asociate tratamentului respectiv și, în consecință, sunt proceduri teranostice.

Teranostic în medicina nucleară înseamnă, mai precis, vizualizarea unei ținte cu un radiofarmaceutic diagnostic înaintea începerii tratamentului cu un radiofarmaceutic terapeutic care țintește aceeași structură [3]. Prima și una dintre cele mai eficiente abordări teranostice din medicina nucleară este tratamentul bolilor tiroidiene. Captarea specifică a iodului prin pompa sodiu-iod (NIS) este o caracteristică metabolică distinctivă a celulelor tiroidiene [4]. Prin urmare, Iod-123 și Iod-131 pot fi folosiți ca izotopi pereche pentru diagnostic și, respectiv, terapie. Iod-123 emite radiații gamma și vizualizează țesutul tiroidian, iar Iod-131 distruge același țesut prin doze mari de radiații locale beta. Câteva exemple: carcinoamele tiroidiene cu risc ridicat în care Iod-123 este utilizat pentru a vizualiza țesutul tiroidian restant, iar Iod-131 pentru a-l distruge [5]. Același principiu se aplică și în cazul hipertiroidismului din adenoamele funcționale sau în cazul bolii Graves refractare la tratament [6].

Dezvoltarea modernă a teranosticii în medicina nucleară se concentrează în principal pe trei căi distincte 1) găsirea unor perechi optime de radionuclizi diagnostici/terapeutici, 2) descoperirea de liganzi teranostici optimi, de ex. peptide, molecule mici sau anticorpi și 3) efectuarea de studii controlate pentru a înțelege valoarea reală a teranosticii în medicina nucleară.

Mulți ani Iod-123/Iod-131 a fost singura pereche teranostică utilizată clinic. Recent, s-a depus mult efort pentru a găsi noi perechi, de exemplu, nuclizii diagnostici în imagistica PET pentru a avea imagini mai precise și cuantificabile, sau nuclizi terapeutici

care emit particule alfa cu un transfer de energie liniar mai mare (LET- liniar energy transfer). Chiar dacă aceasta este o zonă foarte importantă de cercetare, cea mai frecvent utilizată combinație de nuclizi teranostici în clinică (dar nu o pereche a aceluiasi element) în afara iodului este Galiu-68/Lutețiu-177 și mai rar Galiu-68/Actiniu-225. Lipsa de perechi noi și inovatoare în teranostica pentru uz clinic, precum Scandiu-44/Scandiu-47, Cupru-64/Cupru-67 sau Terbiu-152/Terbiu-161, are multe cauze, cea mai importantă fiind infrastructura relativ costisitoare pentru dezvoltarea și menținerea producției de noi radionuclizi, complexitatea bunelor practici de producție (GMP – good manufacture production) pentru astfel de radioizotopi, căile complexe de aprovizionare pentru astfel de produse radiofarmaceutice și lipsa unor studii care să ateste superioritatea clinică pentru aceste noi perechi teranostice față de combinațiile stabilite, precum Galiu-68/Lutețiu-177.

Pe lângă proprietățile fizice optime ale noilor radioizotopi, dezvoltarea de noi molecule țintă, peptide sau proteine ca purtători pentru astfel de perechi teranostice a fost în centrul ultimelor cercetări. O țintă teranostică a medicinei nucleare ar trebui să fie A) cât se poate de specifică patologiei în cauză, B) accesibilă prin intermediul unui radiotrasor injectat (de exemplu, receptori celulari membranari) și C) trebuie să fie exprimată stabil în timp și în majoritatea (sau în totalitatea) metastazelor .

În ciuda cunoștințelor acumulate, studiile randomizate în curs de desfășurare Van Overmeire, E. și colab. *"Hypoxia and tumor-associated macrophages: A deadly alliance in support of tumor progression."*(n.t. *Hipoxia și macrofagele asociate tumorii: O asociere morbidă pentru progresia tumorală*) 3 (1): p. e27561. [7,8] și interesului public, rămân multe întrebări fără răspuns. O provocare este necesitatea dozimetriei individuale pentru terapia personalizată [9]. Într-adevăr, în procedurile intervenționale, cum ar fi radioembolizarea hepatică, s-a dovedit că dozimetria individualizată fiecărui pacient duce la îmbunătățiri semnificative ale ratei de vindecare și a supraviețuirii generale [10,11]. În alte proceduri, cum ar fi PRRT în neoplazmele neuroendocrine și cancerul de prostată, nevoia de dozimetrie individuală este mai puțin clară și derivă în principal din analiza retrospectivă [12,13]. După dozimetria inițială, care poate fi văzută ca o analogie la studiile de fază I, studiile de fază II și III

se efectuează în principal folosind doze standard. Acest lucru este pe de o parte foarte util, deoarece tratamentul poate fi pus la dispoziție unui număr mare de pacienți fără a fi nevoie de proceduri de dozimetrie care necesită mult timp, cu toate acestea, valoarea reală și șansa ca teranostica să aibă un impact maxim asupra oncologiei se pot pierde. Scopul final al teranosticii ar trebui să fie evitarea paradigmei studiilor de fază III. Probabil că nu este nevoie să tratăm sute de pacienți folosind terapiile teranostice, deoarece ne propunem să precizem rezultatul. Evitarea predicției răspunsului individual ar reprezenta o oportunitate pierdută, ca și în cazul planului de tratament în radioterapia externă. Ne confruntăm cu riscul necesității unor studii largi de fază III, costisitoare și care necesită mult timp și pe care doar marile companii farmaceutice ar avea posibilitatea să le finanțeze. Desigur, avem nevoie de studii randomizate, dar paradigma extinsă și costisitoare de fază III trebuie pusă sub semnul întrebării în contextul gândirii teranostice.

O altă provocare este să îmbrățișăm potențialul teranostic în contextul dezvoltării oncologiei moderne. Dezvoltarea în viitor a oncologiei va fi în direcția tratării pacienților după o selecție atentă, pentru a primi terapii oncologice imunologice (IO) [14]. Pentru a face față acestei dezvoltări rapide, conceptul teranostic din medicina nucleară „căută și distruge ținta” ar putea fi considerat prea îngust și ar putea exclude medicina nucleară din acest domeniu de dezvoltare al terapiilor IO. Teranostica trebuie privită precum a făcut-o inițial FDA, pentru a ghida tratamentul. Necesitatea unui concept de diagnostic și tratament strict al medicinei nucleare ne limitează în a avea un impact major în medicina modernă.

Teranostica trebuie privită ca cel mai precis instrument al medicinei personalizate. Imagistica moleculară din medicina nucleară depășește limitele biopsiei locale, deoarece, în general efectuăm scanări diagnostice ale întregului corp (sau parțiale) ce pot fi repetate cu ușurință în timp. Succesul tratamentului imuno-oncologic (IO) este explicat în mare parte de mediul local tumoral (*n.t. TME-tumour microenvironment*) al pacientului, ce poate fi diferit în fiecare metastază și este, de asemenea, foarte variabil în interiorul unei leziuni tumorale date [15]. Factori precum hipoxia locală, de exemplu, produc mecanisme de rezistență precum polarizarea macrofagelor și, prin urmare, sunt dependente de localizare și de timp [16]. Doar imagistica moleculară poate evidenția aceste modificări spațiale în timp. Astfel, trebuie să regândim paradigma teranostică și să o extindem la oncologie în contextul medicinei personalizate într-un sens mai larg. De exemplu, primele studii efectuate pentru evaluarea expresiei PD-L1 sau PD1 arată o predicție mai bună a rezultatelor decât imunohistochimia standard [17,18]. În conformitate cu această gândire de a extinde teranostica la tratamentul IO, ne confruntăm cu noi provocări. În primul rând și cel mai important, rezistența TME nu este determinată doar de un singur parametru, ci este o multitudine de receptori inhibitori și tipuri de celule [19]. În al doilea rând, studiile care arată avantajul unor astfel de măsurători imagistice sunt extrem de complicate și necesită, de asemenea, din punct de vedere etic, un proiect de studiu foarte complex. În al treilea rând, trebuie efectuate studii socio-economice de validare privind creșterea eficacității clinice sau reducerea drastică a costului global al tratamentelor IO, excluzând pacienții care nu se încadrează conform biomarker-ilor obținuți în urma investigațiilor imagistice.

Pe lângă aceste trei provocări, rămâne întrebarea dacă a ghida imunoterapiei prin vizualizarea ținte rămâne în cele din urmă o formă reală de teranostic. Dacă analizăm fundamentul inițial al teranosticii în sensul dat de FDA de a accelera producția de medicamente printr-o mai bună predicție a rezultatelor la un anumit pacient, cu siguranță da, dar se aplică și pentru teranostica din medicină nucleară? Pentru a extinde paradigma teranosticii în contextul imunoterapiei în cancer, a fost introdus recent termenul „imunoteranostic”. Acesta ar însemna modelarea micromediului tumoral prin tratamentul teranostic oferit de medicina nucleară pentru a depăși bariera antiinflamatoare locală și pentru a o face mai accesibilă terapiei IO, cu scopul final de a crește procentul de vindecare prin această opțiune de terapeutică.

În general, teranostic reprezintă conceptul de a măsura o țintă înainte de a o trata. Se aplică pentru multe tratamente diferite și din afara medicinei nucleare. Teranostic în medicina nucleară înseamnă vizualizarea unei ținte folosind radiofarmaceutice

de diagnostic înainte de a trata aceeași țintă folosind radiofarmaceutice terapeutice. Acesta a transformat medicina nucleară în unul dintre cei mai importanți parteneri ai oncologiei clinice. Totuși, rămân provocări și oportunități. Cel mai important, pe lângă studiile mari, medicina nucleară trebuie să fie pregătită pentru a intra în această ramură clinică extinsă. Trebuie să lucrăm în special la modul de instruire a generațiilor actuale de medici pentru a-și însuși cunoștințe clinice de bază, astfel încât să poată impune această nouă modalitate de tratament, extrem de importantă pentru toți pacienții care ar putea beneficia de ea. Avem oportunitatea de a oferi pacienților noștri o terapie radionuclidică sigură și eficientă.

## **1.2. Documentul original al poziției EANM, referitor la articolul 56 al directivei Consiliului 2013/59/Euratom, privitor la standardele de siguranță esențiale pentru medicina nucleară terapeutică**

### **EANM position paper on Article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (Basic Safety Standards) for nuclear medicine therapy**

#### **Introduction**

Personalized therapy was already envisioned by Hippocrates 25 centuries ago: “Let nothing bad be added by the person treating—rather let the evils resulting from the diseases themselves suffice—but only whatever good he is capable of” [20]. Treatments should be optimized for the individual patient between what is tolerable (add nothing bad or side effects) and whatever good is required for efficacy. In radiotherapy, it is an unquestioned paradigm to perform patient-specific treatment planning prior to any course of treatment with external beams or brachytherapy sources.

This optimization principle has been formalized in the EC Directive 2013/59/Euratom, laying down basic safety standards (BSS) for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, to be valid for all forms of radiotherapy including nuclear medicine therapy [21]. Specifically, article 56 states:

*“For all medical exposure of patients for radiotherapeutic purposes, exposures of target volumes shall be individually planned and their delivery appropriately verified taking into account that doses to non-target volumes and tissues shall be as low as reasonably achievable and consistent with the intended radiotherapeutic purpose of the exposure”.*

Nuclear medicine therapy is explicitly included by the definition of “radiotherapeutic” to mean *pertaining to radiotherapy, including nuclear medicine for therapeutic purposes* (condition 81) [21].

Furthermore, the level of involvement of a medical physics expert is specified in three categories:

- in non-standardised therapeutic nuclear medicine practices a medical physics expert shall be closely involved;
- in standardised therapeutical nuclear medicine practices a medical physics expert shall be involved;
- for other medical radiological practices, a medical physics expert shall be involved for consultation and advice on matters concerning radiation protection for medical exposure.

The member states had to put into force the laws and regulations necessary to comply with the BSS by at least February 6, 2018 (cf. Art. 106 of the BSS). Interpretation of the law into practical application is still lacking concerning optimised treatment prescription methods and definitions of standardised and non-standardised therapy. The variations in the practice of nuclear medicine therapies and the related implementation of dosimetry has been explored recently by the EANM internal

dosimetry task force [22,23]. Different approaches to implement the Directive are followed in various European countries, with a good example provided in the consensus document by the Italian nuclear medicine and medical physics associations [24]. Dosimetry-guided treatment is, for most therapeutic compounds, not in line with the instructions for use recommended by European Medicines Agency (EMA) and the posology would need to be modified and complemented in order to comply with the BSS directive. This discrepancy between the optimisation principle in the BSS directive and the prescription posology in EMA product approval dossiers for nuclear medicine therapies has been addressed before [25].

### **Standardised and non-standardised nuclear medicine therapy**

Standardised therapies in nuclear medicine are approved products (by EMA or by CE marking) for radionuclide therapies being administered according to the package inserts or relevant guidelines. Non-standardised therapies are either radionuclide therapies in developmental phase, or approved radiopharmaceuticals being used off-

label, e.g. by exceeding the maximum allowed activity according to the package insert then also including the total activity administered accumulated over all treatments. The involvement of the medical physics expert (MPE) in standardised therapies entails mostly quality control of the treatment protocol, equipment used and radiation protection responsibility. Recommendations have been formalized by the European Federation of Organisations For Medical Physics (EFOMP) on the involvement of MPEs in radiation therapy; in the practice of standardised therapy the MPE should monitor this practice regularly and be available on call at all times [26]. We recommend, however, that the MPE is closely involved in the initiation of a new radionuclide therapy for a clinical centre until sufficient routine is gained.

For non-standardised therapies a medical physics expert should be closely involved meaning to be member of the team that give advice on the therapy for the activity needed (either based on dosimetry or following a fixed activity prescription) and verification of the absorbed doses given in order to avoid acute cases of insufficient dose- coverage or excessive healthy tissue damage. According to EFOMP [26], an MPE must be present at all times during the entire patient pathway, which does not always seem realistic in clinical practice. However, the MPE does need to be closely involved in the prescription and verification at initial and follow-up non-standardised nuclear medicine therapies.w

### **Recommendation for levels in compliance to the BSS directive**

Evidence for dose-effect relations after radionuclide therapies is in most cases derived from retrospective studies, which are considered to be at higher risk of potential sources of bias and confounding factors as compared to prospective studies [27]. and thus hinders the indisputable application of the optimization principle. Clinical evidence for superiority of prospective therapy prescription on basis of patient-specific dosimetry has not been obtained within nuclear medicine therapy. The EANM proposes therefore to distinguish three levels in compliance to the optimization principle in the BSS directive, following the indication of levels in prescribing, recording and reporting of absorbed doses after radiotherapy defined by the International Commission on Radiation Units and Measurements (see e.g. ICRU report 91) [28]. These three levels are to be viewed as





a staircase where above level 1, levels 2 and 3 add refinements, with purpose to decrease the uncertainty in the absorbed dose estimates for the individual patient. Naturally, compliance to level 2 requires that the demands for level 1 are also met, and for level 3 that the demands for both levels 1 and 2 are fulfilled.

### **Level 1: Activity-based prescription and patient-averaged dosimetry**

Level 1 compliance is the minimum requirement for standardised therapies and below this level therapy should not be performed. Level 1 is reached by administering a net activity within 10% of the intended activity, typically according to the package insert or to the respective EANM or national guidelines. The net activity is defined as the difference of the activity measured before and after administration. The activity meter (or dose calibrator) should be calibrated for measuring the radionuclide used in the therapy relative to a primary standard issued by a national metrology institute, such that traceability is ascertained, and the amount of activity administered can be accurately determined. Qualitative verification of the therapy delivery should be performed at a relevant time-point in therapies for which post-therapy imaging is feasible and the results should be recorded. Absorbed dose estimates can be made for patients involved in level 1 therapies by using patient-cohort averaged dosimetry data and the administered activity. There should be sufficient data available for the practitioner to make an informed decision on the efficacy of delivering the treatment at this level, as the absorbed dose to the target volume is not available at level 1.

### **Level 2: Activity-based prescription and patient-specific dosimetry**

Level 2 compliance is reached by recording and reporting of the absorbed dose to organs at risk and optionally the absorbed dose to treatment regions (regions of disease that motivate treatment prescription) for the individual patient. This level is advised to form the minimum requirement for non-standardised therapies. If the treatment objective is to avoid toxicity, then the absorbed dose to the organs at risk should be quantified. If the objective is tumour control but also for therapy selection, then the absorbed dose to the treatment region is of relevance. The combined standard uncertainty (one standard deviation) in the relevant absorbed dose is within 20%, depending on the treatment objectives. The activity prescription at level 2 is not different from that in level 1

1. Level 2 compliance will be useful in deciding on further therapy options at recurrent disease, like external beam radiotherapy or repeating the same therapy as salvage option. Radionuclide therapy in children is highly desired to be given at a level 2 compliance and when possible include optimisation to a maximum tolerable absorbed dose in organs at risk (level 3). The organs at risk and treatment regions selected for the calculations need to be those that are most likely to predict biological outcome to assess safety and efficacy of the treatment. Eventually retrospective analysis of the patient-specific dosimetry can lead to an optimized therapy prescription balancing both objectives. The key distinction between level 1 and level 2 is the degree to which the absorbed dose report is patient-specific and also in the degree of its uncertainty. Radiopharmaceuticals in clinical development (phase 1-2 trials) should ideally comply to dose reporting at least at level 2. Likewise, off-label use with administrations of activity that is significantly higher (25% or more) than the recommended activity, including the total activity accumulated over all cycles and treatments, should preferably adhere to level 2.



### **Level 3: Dosimetry-guided patient-specific prescription and verification**

Level 3 compliance is the prescription of administered activity calculated to deliver a desired absorbed dose to a treatment region or organ at risk and is appropriate in a research setting to develop new dosimetry methodologies in order to better predict response or toxicity. For level 3 studies, it is essential that dosimetry and correlations between absorbed dose and induced effects are timely identified and published in peer-reviewed literature. These studies may lead to an improved characterization of tumour control and normal tissue complication profiles which could produce more accurate dose effect relationships. Treatment planning according to a personalized dosimetry would fall within level 3 and any uncertainty in the absorbed dose estimates should be reported, including possible non-uniformity of the absorbed dose distribution. Reporting of the clinical dosimetry at level 3 should ideally provide a complete overview of the absorbed dose assessment steps enabling reproducibility and expansion of the results [29].

#### **Guidance material for treatment and dosimetry protocols**

Several guidance documents have been published on recommended dosimetry procedures for standard radionuclide therapies. Basic standards and nomenclature within dosimetry can be found in the MIRD pamphlets 16, 20, 21 and 22 [30–33], and guidelines for quantitative SPECT are provided in MIRD pamphlets 23, 24 and 26 [34–36]. The EANM dosimetry committee has published standard operating procedures for several radionuclide therapies [37–40], and recommendations for dosimetry of  $^{90}\text{Y}$  liver embolization are currently under evaluation. Additionally, recommendations have been written on reporting clinical dosimetry data and a practical guidance on the quantification of the uncertainties associated with dosimetry [29,41].

Evidence for superiority of therapy prescription on basis of patient-specific dosimetry has not been obtained, although considering ionizing radiation as its mechanism of action absorbed dose is more likely to form a better measure of outcome. A risk analysis model following e.g. the Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) risk model could form a valuable tool to evaluate whether prescription based on fixed activity and patient average dosimetry could lead to serious events or conversely underdosing in a specific patient cohort leading to sub-optimal outcome [42].

#### **Classification of current nuclear medicine therapies**

Table 1 indicates radionuclide therapies that are classified as standardised and non-standardised, as well as the prescription basis with indication of the appropriate level. Classified as standardised therapies are those that, to date, have marketing authorization by the EMA for the indication stated in the package insert. According to this classification, all listed types of therapies except [ $^{90}\text{Y}$ ]Y-DOTATOC,  $^{32}\text{P}$ -labelled microparticles, [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-lilotomab satetraxetan and [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-ligands are considered standardised therapies at present. Note that this classification does not apply when treatment is given according to a protocol that differs from the approved one, in which case the application is non-standardised and dosimetry should generally be included (L2). Post-therapy dose verification is not always feasible due to the emission spectrum and a diagnostic companion radiopharmaceutical is indicated.

## Conclusion

Recommendations are made by the EANM to aid clinical centres in complying to the EC Basic Safety Standards directive. The majority of nuclear medicine therapies can be considered to be standardized, when using an approved radiopharmaceutical or applying an approved device. Three levels are defined in optimization and prescription of nuclear medicine therapy: 1) activity-based prescription and cohort averaged

dosimetry, 2) activity-based prescription and patient-specific dosimetry and 3) absorbed dose-based patient-specific prescription. In most current clinical treatments, we essentially need to guarantee that the proper activity is administered.

The authors believe that the scheme set out in this position paper will enable the centres to continue progress in the field of nuclear medicine therapy, ensure that new nuclear medicine therapies are introduced clinically- and cost-effectively, stimulate research for generating further evidence, and will help to optimize and standardize patient-specific therapeutic practices in nuclear medicine in Europe.

*Table 1.* Classification of radionuclide therapies into standardised and non-standardised modalities with options for prescription and dosimetry, according to the level of compliance to the BSS directive's optimization principle. (BW: Body Weight, BSA: Body Surface Area).

Disease	Radionuclide / radio-pharmaceutical	Standardised	Prescription (level)	Dosimetry	Guidance report
Benign thyroid disease	[ <sup>131</sup> I]NaI	Yes	Activity (L1) or absorbed dose (L3)	Optional	EANM [38,43]
Differentiated thyroid cancer	[ <sup>131</sup> I]NaI	Yes	Activity (L1) or absorbed dose (L3)	Optional	EANM [40,44] MIRD [35]
Neuroblastoma in children	[ <sup>131</sup> I]mIBG	Yes	Activity/BW (L2)/ Lesion absorbed dose (L3)	Advisable (L2/L3)	EANM [37,45] MIRD [35]
	[ <sup>131</sup> I]mIBG	Yes	Activity (L1)	Optional (L2)	
Neuroendocrine	[ <sup>90</sup> Y]Y-DOTATOC (and other <sup>177</sup> Lu- or <sup>90</sup> Y-labelled SSTR ligands)	No	Activity/BSA (L2) or absorbed dose (L3)	Advisable (L2)	EANM [46] MIRD [31]
	[ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOTATATE (Lutathera®)	Yes	Activity (L1)	Optional	EANM [46] MIRD [36]
Bone pain palliation	[ <sup>89</sup> Sr]SrCl <sub>2</sub>	Yes	Activity (L1)	Not feasible (L1)	
	[ <sup>153</sup> Sm]Sm-EDTMP	Yes	Activity (L1)	Optional	
	[ <sup>223</sup> Ra]RaCl <sub>2</sub> (Xofigo®)	Yes	Activity (L1)	Optional ( <sup>99m</sup> Tc/ <sup>18</sup> F)	EANM [47] MIRD [33]
Metastatic liver cancer / colorectal	<sup>90</sup> Y-microspheres	Yes	Activity/BSA (L1) Absorbed dose (L2 / L3)	Optional advisable(L2)	EANM [48]
	<sup>166</sup> Ho-microspheres	Yes	Absorbed dose (L2 / L3)	Required	

Pancreatic adenocarcinoma	<sup>32</sup> P-labelled microparticles	No	Absorbed dose (L3)	Required (volume)	
Radiation synoviorthesis	[ <sup>169</sup> Er]Er-citrate [ <sup>90</sup> Y]Y-silicate/citrate [ <sup>168</sup> Re]Re-sulphide	Yes	Activity (L1)	Not feasible Optional (L1)	EANM [49]
Lymphoma	[ <sup>90</sup> Y]Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)	Yes	Activity/BW (L1)	Not feasible Optional ( <sup>111</sup> In)	EANM [50] MIRD [51]
	[ <sup>177</sup> Lu]Lu-hilotomab satetraxetan	No	Activity/BW (L2)	Advisable (L2)	
Metastatic prostate cancer	[ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-ligands	No / Yes, after MA[1]	Activity (L1 / L2)	Advisable (L2) / Optional (L1)	EANM [52]

[1] After Marketing Authorization by European regulatory authority EMA

## 2. Tratamentul paliativ al metastazelor osoase dureroase

### 2.1. Observație

A fost publicat un ghid EANM dedicat terapiei cu radionuclizi a durerii refractare la tratament determinată de metasazele osoase [53].

### 2.2. Stronțiu-89

Radiofarmaceutic: Clorură de Stronțiu-89, ( $^{89}\text{Sr}$ ]SrCl<sub>2</sub>).

Radionuclid: Stronțiu-89 emite radiații  $\beta$  cu o energie maximă de 1.46 MeV, o energie medie de 0.58 MeV, raza medie de penetrare în țesuturi de 2.4 mm și 0.01% emisie de fotoni  $\gamma$  cu un peak fotonic de 0.91 MeV. Timpul de înjumătățire este de 50.5 zile.

Doza administrată: 150 MBq (1.5- 2.2 MBq/kg).

Administrare: Stronțiu-89 este disponibil ca soluție apoasă de [ $^{89}\text{Sr}$ ]SrCl<sub>2</sub> pentru administrare intravenoasă.

#### 2.2.1 Mecanism de captare/ biodisponibilitate

Stronțiu-89, metal din grupa a II-a, este absorbit asemenea calciului la nivelul metastazelor osteoblastice [54]. Aproximativ 85% din doza totală este excretată prin urină cu un clearance plasmatic de aproximativ 1.5 până la 11.5 L/24h. Mai puțin de 10% din cantitate este excretată în prima zi. Rata de eliminare este frecvent mai scăzută în cazul pacienților cu metastaze osoase. Retenția de radionuclid la nivelul organismului după 3 luni variază între 11% și 88%, aceasta depinzând de gradul de extensie a metastazelor.

#### 2.2.2 Selecția pacienților

Pacienții eligibili pentru tratament trebuie să întrunească următoarele condiții:

- Cel puțin o scintigrafie osoasă care să releve captarea de bifosfonați în multiple metastaze osoase secundare carcinomului de prostată și durere refractară la tratamentul maximal antialgic;
- Durere recurentă într-o zonă anterior tratată prin radioterapie.

#### 2.2.3 Criterii de excludere

Contraindicații relative:

- Compromiterea funcției măduvei osoase hematogene:

În general, există un risc crescut de apariție a efectelor adverse de tip hematologic, cum ar fi neutropenia și trombocitopenia, în cazul pacienților cu un grad de afectare a rezervei de măduvă osoasă hematogenă, de exemplu secundară chimioterapiei citotoxice și/sau radioterapiei (radioterapie extinsă cu fascicul extern, EBRT), sau în cazul celor cu interesare metastatică difuză a scheletului. Acești pacienți ar trebui tratați doar după o evaluare strictă risc-beneficiu. O monitorizare atentă este absolut necesară. De obicei achiziția scintigrafică de tip superscan corespunde unei afectări extinse a măduvei hematogene motiv pentru care aceasta se consideră contraindicație, fiind asociată cu posibile efecte adverse. Mai mult decât atât, tratamentul cu radiofarmaceutice cu

tropism pentru țesutul osos nu este recomandat, întrucât eficiența unei astfel de terapii nu a fost încă demonstrată.

Scăderea parametrilor hematologici, în limita anumitor valori, poate fi considerată o contraindicație relativă pentru tratamentul cu radionuclizi al metastazelor osoase datorită posibilei mielotoxicități. Nu există în literatura de specialitate un consens în ceea ce privește limitele intervalului de siguranță pentru utilizarea acestei terapii, luându-se în calcul posibilitatea folosirii factorilor de creștere granulocitară.

Următoarele limite sunt aplicate:

- Hemoglobină  $<90\text{g/L}$ ;
- Leucocite  $<3.5 \times 10^9/\text{L}$ ;
- Trombocite  $<100 \times 10^9/\text{L}$ .

Afectarea metastatică a maduvei osoase hematogene nu reprezintă o contraindicație cât timp valorile hematologice rămân în limitele menționate anterior, iar utilizarea tratamentului de substituție nu implică creșterea riscului de mielotoxicitate.

Parametrii hematologici trebuie să fie stabili anterior aplicării terapiei paliative. Dacă există dubii legate de administrarea terapiei din cauza nivelului redus al elementelor figurate, se recomandă efectuarea unei hemograme chiar înainte de administrarea radionuclizilor pentru a exclude o posibilă afectare rapidă a funcției hematologice.

- Funcția renală diminuată duce la scăderea clearance-ului plasmatic al radiofarmaceuticului utilizat, rezultând acumularea crescută a acestuia la nivelul organismului și creșterea riscului de mielotoxicitate. De aceea, pacienții cu funcție renală sever redusă (creatinină  $>180 \mu\text{mol/L}$  și/sau rata de filtrare glomerulară  $<30 \text{ml/min}$ ) trebuie excluși de la acest tip de tratament.
- Având în vedere debutul tardiv al efectului paliativ (de la câteva zile până la 4 săptămâni), terapia radionuclidică a durerii este mai benefică în cazul pacienților cu speranță de viață relativ crescută (preferabil peste 3 luni) și care se afla în stadii incipiente de boală metastatică [55]. Terapia paliativă cu Stronțiu-89 nu se aplică pacienților cu speranță de viață sub 4 săptămâni.

#### 2.2.4 Procedură

Facilitățile necesare depind de legislația națională privind agenții terapeutice ce emit radiații  $\beta$ - $\gamma$ .

Conform ghidului EANM publicat în 2008, nu există o dovadă privind absorbția competitivă între bifosfonați și radionuclizii cu tropism pentru țesut osos, incluzând și [ $^{89}\text{Sr}$ ]SrCl. De aceea, aceștia pot fi utilizați concomitent [53]. Se recomandă întreruperea tratamentului cu calciu pentru cel puțin 2 săptămâni anterior terapiei paliative.

[ $^{89}\text{Sr}$ ]SrCl se administrează intravenos lent, prin branulă conectată la robinet cu 3 căi, pe parcursul a 4 minute și spălare cu soluție salină. Seringa ce conține [ $^{89}\text{Sr}$ ]SrCl trebuie protejată cu un dispozitiv de plumb Perspex. Produsul poate fi administrat și pacienților în regim ambulator și nu există restricții privind interacțiunea cu alte persoane.

Radiofarmaceuticul se elimină predominant prin urină de aceea toaleta trebuie conectată prin sistemul de canalizare special, nu la o fosă septică.

Valorile hematologice vor fi monitorizate la fiecare 2 săptămâni post-terapie până la normalizarea trombocitelor (după aproximativ 8 săptămâni). Prima monitorizare ambulatorie va fi programată la 3 săptămâni de la tratament. În cazul unei scăderi considerabile a numărului de trombocite, pacientul se va prezenta pentru reevaluare săptămânal, până la normalizarea valorilor. Programările se vor stabili în colaborare cu medicul curant al pacientului. Pacientele vor fi instruite să folosească metode contraceptive în primele 4 luni consecutive tratamentului radionuclidic. Pacienții cu incontinență urinară vor primi suficiente materiale sanitare pentru cinci zile. De notat că aceștia vor elimina cantități crescute de radiofarmaceutic prin urină pentru o perioadă lungă de timp consecutiv terapiei.

Blocurile operatorii și laboratoarele de anatomie patologică nu necesită implementarea de măsuri adiționale de protecție împotriva radiațiilor atunci când sunt implicați pacienți care au primit tratament cu  $^{89}\text{Sr}$ Cl în ultimele 2 săptămâni, însă acest aspect poate varia în funcție de legislația națională.

În cazul decesului pacienților tratați cu Stronțiu-89, este permisă incinerarea, în schimb împrăștierea cenușii poate să fie interzisă, aspect ce depinde de legislația în vigoare a țării respective.

### **2.2.5 Dozimetrie**

Doza de iradiere a fiecărei metastaze osoase variază între 9-92 Gy în funcție de dimensiunea leziunii, cu o mediană de 68 cGy/MBq [54,56].

Dozele absorbite per activitate administrată sunt: pentru os 17.0 mGy/MBq, pentru măduva hematogenă 11.0 mGy/MBq, peretele intestinal 4.7 mGy/MBq, peretele vezical 1.3 mGy/MBq, testicul 0.8 mGy/MBq, ovar 0.8 mGy/MBq, peretele uterin 0.8 mGy/MBq și rinichi 0.8 mGy/MBq [57].

### **2.2.6 Eficiență**

Eficiența Stronțiului-89 este comparabilă cu cea a radioterapiei externe. Radioterapia externă (sau neurochirurgia) este de preferat în cazul pacienților cu mielocompresie sau care sunt suspecti ori prezintă deficit neurologic. O examinare neurologică amănunțită este obligatorie în cazul pacienților cu metastaze osoase dureroase. Radioterapia externă efectuată anterior pe o zonă limitată nu reprezintă o contraindicație pentru tratamentul cu Stronțiu-89.

Pacienții diagnosticați cu cancer de prostata sunt deseori tratați cu chimioterapie. Din cauza timpului de înjumătățire prelungit, Stronțiu-89 nu se recomandă pacienților în curs de chimioterapie (mielotoxică). De aceea, utilizarea  $^{89}\text{Sr}$ Cl la această categorie de pacienți este limitată în prezent. Se preferă radionuclizi de tipul  $^{188}\text{Re}$ Re-HEDP și  $^{153}\text{Sm}$ Sm-EDTMP, care au timp de înjumătățire mai scurt. Spre deosebire de  $^{188}\text{Re}$ Re-HEDP și  $^{153}\text{Sm}$ Sm-EDTMP,  $^{89}\text{Sr}$ Cl nu se indică pentru determinări secundare datorate altor neoplasme.

### **2.2.7 Efecte secundare**

În primele 48 de ore consecutive administrării de Stronțiu-89, un număr mic de pacienți pot dezvolta o creștere a gradului de durere (cunoscut ca "flare fenomen") care se remite



spontan și este în general urmată de un prognostic favorabil al terapiei. Numărul de trombocite este cel mai sensibil parametru al toxicității medulare. Trombocitopenia, cu scăderea cu aproximativ 70% din valoarea de bază, este posibilă și atinge un maxim la 4-6 săptămâni; normalizarea valorilor se observă într-un interval de 3-6 luni. Trombocitopenia severă este rară și se decelează în cazul pacienților cunoscuți cu mielosupresie spre exemplu datorată chimioterapiei. Gradul de mielotoxicitate crește în cazul repetării tratamentului cu [<sup>89</sup>Sr]SrCl .

### 2.2.8 Status

Terapia cu Stronțiu-89 este aprobată în anumite țări europene pentru ameliorarea durerii la pacienții cu metastaze osoase secundare cancerului de prostată.

### 2.3. Samariu-153

Radiofarmaceutic: [<sup>153</sup>Sm]Samariu-acid etilendiaminotetrametilen fosforic ([<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP, Quadramet®, Samarium (<sup>153</sup>Sm) lexidronam-pentanatrium) [53].

Radionuclid: Samariu-153 emite radiații β cu energii maxime de 0.81 MeV (20%), 0,71 MeV (30%), 0,64 MeV (50%) , cu o energie medie de 0.23 MeV, rază de penetrare în țesut moale de 0.6 mm și emisie de radiație γ cu peak fonic de 0.103 MeV (28%). Timpul de înjumătățire fizic este de 46.4 ore.

Doza standard administrată raportată la greutatea corporală este de 37 MBq/kg.

Administrare: [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP se prezintă sub formă de soluție sterilă izotonică și se administrează intravenos.

#### 2.3.1 Mecanism de captare/ biodisponibilitate

Samariul este o lantanidă care, sub forma de [<sup>153</sup>Sm]Sm<sup>3+</sup>, formează un complex împreună cu tetrafosfonatul EDTMP, cu afinitate crescută față de hidroxiapatita din compoziția țesutului osos. În urma administrării intravenoase, [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP este rapid absorbit la nivelul oaselor, în mod preferențial la nivelul metastazelor osoase cu un raport metastază-os sănătos de 5:1. Valoarea medie a cantității excretate prin urina este de 40% (cu un interval de 3-75%) din doza administrată [58].

Procentul este dependent de gradul de afectare osoasă; cu cât există un număr mai mare de metastaze osoase, cu atât o cantitate mai mică de [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP va fi eliminată. Totodată, doza de [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP absorbită în scheletul osos depinde de gradul de extindere a metastazelor. Acesta reprezintă un factor relevant pentru toxicitate, fiind corelat sau influențat de către cantitatea de [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP absorbită de țesutul osos.

#### 2.3.2 Selecția pacienților

Pacienții eligibili pentru tratament trebuie să întrunească următoarele condiții:

- Cel puțin o scintigrafie osoasă care să releve absorbția de bifosfonați în multiple metastaze osoase secundare unui carcinom și durere refractară în zone diferite în ciuda tratamentului maximal antialgic;
- Durere recurentă într-o zonă anterior tratată prin radioterapie.

### 2.3.3 Criterii de excludere

Contraindicații absolute:

- Sarcină și alăptare.

Contraindicații relative:

- Compromiterea funcției măduvei osoase hematogene

În general, există un risc crescut de apariție a efectelor adverse de tip hematologic, cum ar fi neutropenia și trombocitopenia. Acestea apar în special în cazul pacienților cu un grad de afectare a rezervei medulare, de exemplu, secundară chimioterapiei citotoxice și/sau radioterapiei (radioterapie extinsă cu fascicul extern, EBRT), sau în cazul celor cu infiltrare metastatică avansată a scheletului demonstrată de o imagine scintigrafică de tip superscan. Acești pacienți ar trebui tratați doar după o evaluare strictă risc-beneficiu. O monitorizare atentă este absolut necesară. Mai mult decât atât, tratamentul cu radiofarmaceutice cu tropism osos poate să nu fie cea mai bună opțiune în această situație, mai ales că nu există încă date suficiente asupra eficienței unei astfel de terapii. Scăderea parametrilor hematologici, sub anumite limite, poate fi considerată o contraindicație relativă pentru tratamentul cu radionuclizi al metastazelor osoase datorită posibilei mielotoxicității. Cu toate acestea, nu există un consens în literatura de specialitate în ceea ce privește limitele intervalului de siguranță pentru utilizarea acestei terapii, acestea putând fi extinse prin utilizarea factorilor de creștere granulocitară.

Limitele ce trebuie aplicate:

- Hemoglobina  $<90\text{g/L}$ ;
- Leucocite  $<3.5 \times 10^9/\text{L}$ ;
- Trombocite  $<100 \times 10^9/\text{L}$ .

Interesarea măduvei hematogene nu reprezintă o contraindicație absolută, dar valorile hematologice trebuie să rămână în limitele de siguranță menționate anterior, tratamentele de substituție neputând fi aplicate sub anumite valori la care mielotoxicitatea este severă.

Parametrii hematologici trebuie să fie constanți anterior aplicării terapiei paliative. Dacă există dubii legate de administrarea acestei terapii din cauza valorilor hemogramei, se recomandă repetarea acesteia chiar înainte de tratament pentru a exclude o deteriorare rapidă a parametrilor hematologici.

- Funcția renală alterată duce la scăderea clearance-ului plasmatic al radiofarmaceuticului utilizat, rezultând o creștere a dozei absorbite la nivelul organismului și un risc mai mare de mielotoxicitate. De aceea, pacienții cu afectare renală severă (creatinina  $>180\mu\text{mol/L}$  și/sau rata de filtrare glomerulară  $\text{RFG} < 30\text{mL/min}$ ), trebuie excluși de la acest tip de tratament.
- Având în vedere debutul tardiv al efectului paliativ (de la câteva zile până la 4 săptămâni), terapia radionuclidică a durerii este mai benefică în cazul pacienților cu speranță de viață relativ crescută (preferabil peste 3 luni) și care se afla în stadii incipiente de boală metastatică [55]. Terapia paliativă cu  $^{153}\text{Sm}$ Sm-EDTMP nu se aplică pacienților cu speranță de viață sub 4 săptămâni.

### 2.3.4 Procedură

Facilitățile necesare depind de legislația națională privind agenții terapeutice ce emit radiații  $\beta$ - $\gamma$ .

Anterior tratamentului, pacientul va fi bine hidratat. [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-EDTMP se administrează în bolus intravenos folosind o seringă cu protecție de plumb.

Valorile hematologice vor fi monitorizate la fiecare 2 săptămâni după terapie până la normalizarea trombocitelor (după aproximativ 8 săptămâni). Prima monitorizare va fi programată la 3 săptămâni de la tratament și va cuprinde efectuarea unei hemograme pentru verificarea valorii trombocitelor. În cazul unei scăderi considerabile a numărului de trombocite, pacientul se va prezenta pentru reevaluare săptămânal, până la normalizarea valorilor.

Programările pentru monitorizare se vor stabili în colaborare cu medicul curant al pacientului.

În cazul pacienților la care decesul survine la scurt timp de la tratament, incinerarea este permisă, nefiind considerată pericol de contaminare radioactivă (personalul care activează în incinta crematoriului poate suporta o expunere de până la  $1\mu\text{Sv}$ ), însă acest aspect poate să difere în funcție de legislația națională.

Metodele contraceptive trebuie utilizate pe o perioadă de 4 luni de la inițierea tratamentului. [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-EDTMP poate fi administrat pacienților în regim ambulator și nu există restricții privind interacțiunea cu alte persoane.

Pacienții care prezintă incontinență urinară vor fi cateterizați înainte de administrarea radiofarmaceuticului, pentru protecția membrilor familiei și/sau a personalului de îngrijire. Cateterul va fi menținut pentru 24 ore.

### 2.3.5 Dozimetrie

Dozele absorbite de tumoră, evaluate prin dozimetrie planară, în cazul a 7 pacienți tratați cu  $222\text{MBq/kg}$  de [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-EDTMP au variat între 2 Gy până la 66 Gy (mediană de 25 Gy) [59]. În cazul unui alt grup de pacienți, rezultatele bazate pe dozimetria standard volumetrică (dozimetrie 3D SPECT/CT) au indicat o medie a dozelor absorbite între 3- 60 Gy pentru aceeași activitate de  $222\text{MBq/kg}$  [60]. Dozele absorbite per activitate administrată (mGy/MBq) pentru [ $^{153}\text{Sm}$ ]Sm-EDTMP evaluate la un grup de 7 pacienți pentru organele normale au fost: pentru țesut osos: 6,4 (5,3- 8,8); măduvă hematogenă: 1,5 (1,2- 2); peretele vezicii urinare: 1,2 (0,4- 1,3). Valori neglijabile ( $<0.04$  mGy/MBq) au fost decelate la nivelul altor organe [61]. Dozele absorbite de măduva hematogenă au fost evaluate la un număr de 41 de pacienți tratați cu  $37\text{MBq/kg}$  au prezentat valori cuprinse între 2.0 Gy și 4.7 Gy (media  $\pm$  1SD de  $3.5 \pm 0.7$  Gy) [62].

### 2.3.6 Eficiență

Pentru durerea recurentă apărută într-o zonă care a fost iradiată anterior, repetarea radioterapiei externe este frecvent contraindicată, în special din cauza riscului de osteonecroză. Folosirea radiofarmaceuticelor cu tropism pentru țesutul osos în stadii

precoce reprezintă o opțiune validă pentru tratamentul metastazelor osoase dureroase. Eficiența acestor farmaceutice este comparabilă cu cea a radioterapiei externe, cu risc de toxicitate redusă și este bine tolerată de pacient. Studii randomizate controlate, au demonstrat eficacitatea [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP în tratamentul durerii secundare metastazelor osoase multifocale, cu răspuns favorabil în aproximativ 30% din cazuri [63, 64].

Pentru [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP, a fost raportată o relație semnificativă doză-răspuns pentru reducerea tranzitorie a volumului tumoral [60].

Nu s-au efectuat încă studii comparative care să măsoare eficiența [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP față de cea a altor produse radiofarmaceutice, cum ar fi [<sup>188</sup>Re]Re-HEDP și [<sup>89</sup>Sr]SrCl<sub>2</sub>. De menționat că radioterapia externă (sau chiar neurochirurgia) este întotdeauna de preferat la pacienții cu compresie medulară sau cu suspiciune de deficit neurologic. În caz de durere persistentă, repetarea tratamentului poate fi eficientă și sigură, dacă parametri hematologici au revenit la normal după prima administrare, deși eficiența răspunsului poate scădea odată cu numărul de ședințe. Pentru [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP intervalul minim între două ședințe de tratament trebuie să fie de 8 săptămâni [53].

### **2.3.7 Efecte adverse**

Toxicitatea se limitează în principal la supresia reversibilă a măduvei osoase care se manifestă ca o scădere temporară a nivelurilor de trombocite și leucocite și atinge punctul său minim în a patra săptămână după tratament [61]. Recuperarea apare de obicei în decurs de 6-8 săptămâni.

Doza absorbită de măduvă hematogenă estimată prin SPECT/CT s-a dovedit a fi factor predictiv al mielotoxicității în cazul tratamentului cu [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP [65].

Dozimetria măduvei hematogene a evidențiat o slabă corelație cu scăderea numărului de leucocite sau a celui de trombocite [66].

Dozimetria ce utilizează parametrii specifici pacienților și SPECT/CT s-a dovedit a îmbunătăți estimarea mielotoxicității în cazul tratamentului cu [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP.

Nivelurile de trombocite (PLT) și leucocite din sânge (WBC) au fost corelate cu dozele absorbite de măduvă hematogenă, iar curbele ROC au generat un prag de toxicitate de 2,6 Gy pentru PLT și 2,3 Gy pentru WBC [65].

Poate să apară fenomenul de „flare” (în aproximativ 10% din cazuri). Acesta durează de obicei 24-72 de ore și este adesea urmat de un răspuns bun la tratament.

### **2.3.8 Status**

[<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP este aprobat pentru tratamentul paliativ al durerii determinate de metastazele osoase din cancerul de prostată sau din alte neoplazii ce determină metastaze osteoblastice.

## 2.4. Reniu-186 și Reniu-188

Reniu-186 și Reniu-188 au fost folosite în unele țări europene pentru reducerea durerii ca tratament paliativ al metastazelor osoase simptomatice din cancerul de prostată și din alte neoplazii ce determină metastaze osteoblastice. În acest moment utilizarea lor este limitată atât datorită indisponibilității, cât și a utilizării altor radionuclizi.

**Radiofarmaceutic:** [<sup>186</sup>Re]Reniu-HEDP, Reniu(186)-etidronat ([<sup>186</sup>Re]Re-HEDP) (1).

Radionuclid: Reniu-186 emite radiații β cu o energie maximă de 1,07 MeV, energie medie de 0,349 MeV, rază de penetrare în țesuturile moi de 1,1 mm și o emisie γ de 9%, cu un peak fonic de 0,137 MeV. Timpul de înjumătățire fizic este de 3,7 zile.

Activitate: Doza recomandată este de 1.295 MBq.

Administrare: [<sup>186</sup>Re]Re-HEDP este furnizat ca soluție apoasă și administrat prin perfuzie lentă intravenoasă.

**Radiofarmaceutic:** [<sup>188</sup>Re]Reniu-HEDP ([<sup>188</sup>Re]Re-HEDP)  
-Hidroxiethylendifosfonat (188Re-HEDP)

Radionuclid: Reniu-188. Emite radiații β de energie înaltă cu o energie maximă de 2,1 MeV și timp de înjumătățire fizic de 17 ore.

Activitate: 2960-3700 MBq.

Administrare: [<sup>188</sup>Re]Re-HEDP este administrat pe branulă, sub formă de injecție în bolus (folosind protecție de plumb).

### 2.4.1 Mecanism de captare/ biodisponibilitate

Reniuul este un metal și în mod similar cu Technetiu-99m, formează un complex cu bisfosfonatul HEDP (etidronat), care, în vivo, are o afinitate crescută pentru hidroxiapatita din structura osoasă.

Reniu-186 și Reniu-188 se distribuie rapid în metastazele osoase cu activitate osteoblastică crescută și se elimină predominant urinar.

### 2.4.2 Selecția pacienților

Pacienții eligibili pentru tratament trebuie să întrunească următoarele condiții:

- Scintigrafie osoasă care evidențiază absorbția de bifosfonat în metastaze osoase multiple;
- Durere refractară în ciuda tratamentului adecvat al durerii determinate de metastaze osoase multiple.

### 2.4.3 Criterii de excludere

- Contraindicații absolute:

Sarcină, alăptare.

Durere asociată unui deficit neurologic datorat invaziei tumorale (se indică de urgență radioterapie locală cu fascicul extern).

- Contraindicații relative:

- Numărul scăzut de elemente figurate, între anumite limite, ar putea reprezenta o contraindicație relativă pentru utilizarea radiofarmaceuticelor din cauza posibilei mielotoxicității. Cu toate acestea, o limită inferioară exactă nu este menționată în literatură și utilizarea factorilor de creștere granulocitară poate conduce la reducerea limitelor. În mod obișnuit, pot fi luate în considerare următoarele valori:
  - o Hemoglobină  $<90\text{gL}^{-1}$ ;
  - o Leucocite  $<3.5$  sau  $3 \times 10^9\text{L}^{-1}$ ;
  - o Trombocite  $<100 \times 10^9\text{L}^{-1}$ .
- Incontinență urinară tranzitorie, tratabilă (cateterul urinar prevăzute în acest scop ar trebui să rămână montate pentru o zi);
- Funcția renală alterată duce la scăderea clearance-ului plasmatic al radiofarmaceuticului utilizat, rezultând o creștere a dozei absorbite la nivelul organismului și un risc mai mare de mielotoxicitate. De aceea, pacienții cu afectare renală severă (creatinina  $> 180\mu\text{mol/L}$  și/sau rata de filtrare glomerulară  $\text{RFG} < 30\text{mL/min}$ ), trebuie excluși de la acest tip de tratament.

#### 2.4.4 Procedură

Facilitățile necesare depind de legislația națională privind agenții terapeutice ce emit radiații  $\beta$ - $\gamma$ .

Pacienții vor efectua o scintigrafie osoasă (în interval de cel mult 4 săptămâni anterior terapiei) care să documenteze creșterea activității osteoblastice în locurile dureroase.

Utilizarea radioterapiei cu câmp larg (hemi-corp) cu mai puțin de 3 luni înainte de administrarea  $^{186}\text{Re}$ Re-HEDP poate conduce la un risc crescut de mielosupresie și reprezintă o contraindicație relativă.

Chimioterapia mielosupresivă cu acțiune îndelungată trebuie întreruptă cu cel puțin 4 săptămâni înainte de administrarea  $^{186}\text{Re}$ Re-HEDP și oprită timp de 6-12 săptămâni după tratament, pentru a evita mielosupresia concomitentă.

Pacienții trebuie hidratați corespunzător înainte și după tratament, în special cei cu afectare a funcției renale.

Un profil hematologic și biochimic complet trebuie efectuat cu cel mult 7 zile înainte de tratamentul propus. Coagularea intravasculară diseminată (CID) poate fi un factor de risc pentru trombocitopenia severă post-terapie. Ar trebui efectuate teste de coagulare înainte de tratament pentru identificarea pacienților cu CID subclinică. Primul control trebuie programat la 3 săptămâni după tratament. În cazul unei scăderi semnificative a trombocitelor, pacientul trebuie să revină pentru evaluări săptămânale până când nivelul trombocitelor va reveni la normal.

Există date contradictorii cu privire la posibilitatea ca bifosfonații să inhibe absorbția fosfonaților radiomarcați în metastazele osoase. În prezent, nu există dovezi ale captării competitive între bifosfonați și  $^{186}\text{Re}$ Re-HEDP.

$^{186}\text{Re}$ Re-HEDP și  $^{188}\text{Re}$ Re-HEDP sunt excretate în principal prin urină. Excreția

urinară este rapidă și are loc predominant în primele 12-24 de ore de la injectare, de aceea trebuie luate măsuri de precauție speciale pentru contaminarea urinară. Pacienții cu incontinență urinară trebuie să fie cateterizați înainte de administrarea radiofarmaceuticului pentru radioprotecția rudelor și/sau a personalului de îngrijire.

Pacientul trebuie instruit să utilizeze metode contraceptive adecvate timp de patru luni după tratament. Pacientele nu trebuie să rămână însărcinate timp de cel puțin 6 luni după administrarea [<sup>186</sup>Re]Re-HEDP.

În ceea ce privește pacienții la care decesul survine la scurt timp după tratament, incinerarea nu este de obicei considerată a prezenta un pericol inacceptabil de expunere la radiații (personalul din crematoriu poate fi expus la doze de până la aproximativ 1 μSv), dar aceasta variază în conformitate cu legislația națională.

#### **2.4.5 Dozimetrie**

Într-un studiu de fază I/II, care a evaluat dozimetria bazată pe SPECT/CT pentru întregul corp sau pentru o anume leziune, la 22 de pacienți cu metastaze osoase secundare cancerului de prostată rezistent la castrare chimică, care au primit 5 GBq de [<sup>186</sup>Re]Re-HEDP, doza medie absorbită raportată la doză a fost de 19 (± 6) Gy, iar doza medie absorbită de întregul corp a fost de 0,33 (± 0,11) Gy. Doza medie absorbită de pacient ( $r = 0,65$ ,  $P = 0,001$ ) și doza absorbită de întregul corp ( $r = 0,63$ ,  $P = 0,002$ ) au arătat o corelație pozitivă cu volumul tumoral. Corelația cu doza medie absorbită de pacient a fost demonstrată a fi un factor de prognostic pentru OS în urma unei analize univariate, dar nu și a celei multivariate [67].

Dozele absorbite pentru [<sup>186</sup>Re]Re-HEDP în organele relevante sunt: pentru os 1,4 mGy/ MBq, pentru măduva osoasă hematogenă 1,3 mGy/ MBq, pentru peretele intestinal 0,57 mGy/ MBq, vezică 0,54 mGy/ MBq, testicule 0,008 mGy/ MBq, ovare 0,019 mGy/ MBq, rinichi 1,5 mGy/ MBq.

Pentru [<sup>188</sup>Re]Re-HEDP la pacienții cu metastaze osoase, doza medie absorbită (mGy/ MBq) este de 0,6 în măduva osoasă, 0,71 în rinichi, 0,07 pentru întregul corp și 3,8 în metastaze osoase. Prin urmare, 3000 MBq corespund la 1,8 Gy în măduva osoasă și 11,4 Gy în metastazele osoase [68].

#### **2.4.6 Eficiență**

Pentru durerea recurentă într-o zonă care a fost iradiată anterior, iradierea externă repetată este adesea contraindicată în special pentru riscul de osteonecroză.

Radiofarmaceuticele cu tropism osos utilizate într-un stadiu incipient reprezintă o opțiune valabilă pentru metastazele osoase dureroase.

Un studiu randomizat, placebo controlat a demonstrat că Reniu-186 HEDP este un tratament eficient al durerii la pacienții cu metastaze osoase simptomatice multifocale [69]. O ameliorare a durerii la terapia cu [<sup>186</sup>Re]Re-HEDP poate fi obținută în 60-80% din cazuri. Pacienții trebuie avertizați asupra riscului de creștere temporară a durerii osoase (fenomenul “flare”). Pacientului trebuie să i se spună că reducerea durerii este puțin probabilă în prima săptămână, mai probabilă în a doua săptămână și ar putea să apară chiar la 4 săptămâni sau mai mult după injectare.

La pacienții cu răspuns favorabil, în caz de durere recurentă, repetarea tratamentului poate fi eficientă și sigură dacă parametrii hematologici sunt complet recuperați, deși nivelul de răspuns poate scădea la repetarea tratamentului. Timpul minim înainte de repetarea tratamentului trebuie să fie de 6-8 săptămâni.

#### **2.4.7 Efecte adverse**

Toxicitatea hematologică este principalul efect secundar al radiofarmaceuticelor cu tropism pentru țesutul osos. Prin urmare, monitorizarea periodică hematologică este utilă până la 6 săptămâni după tratament pentru a exclude mielosupresia semnificativă la pacienții cu risc crescut. O scădere a numărului de trombocite și leucocite în sângele periferic, ca urmare a mielosupresiei, este frecvent observată și poate prezenta un vârf la 3-5 săptămâni. Apariția toxicității de gradul 3 sau 4 este dependentă de terapia anterioară (mielosupresivă) și de starea măduvei osoase. Toxicitatea hematologică este de obicei temporară, cu recuperare completă sau parțială în 6-8 săptămâni până la 3 luni după tratament. Rata de recuperare depinde de activitatea administrată și de rezerva măduvei osoase.

Scintigrafia post-terapeutică, atunci când este fezabilă, ar putea fi utilă pentru a verifica extinderea tumorii și distribuția radiofarmaceuticului și pentru a efectua calculele dozimetrice.

Fenomenul „flare” poate apărea și se manifestă prin creșterea intensității durerii, la aproximativ 10% dintre pacienți, de obicei în primele 72 de ore, este tranzitor, de intensitate scăzută, autolimitant și răspunde frecvent la analgezicele uzuale. În general, acest fenomen este asociat cu un răspuns clinic favorabil. Când sunt prezente metastaze ale coloanei vertebrale cervico-dorsale, este posibilă o creștere a gradului de compresie a măduvei. Administrarea profilactică de corticosteroizii poate fi luată în considerare în conformitate cu protocoalele locale.

#### **2.4.8 Status**

[<sup>186</sup>Re]Re-HEDP a fost utilizat în anumite țări europene pentru tratamentul paliativ al durerii determinate de metastazele osoase din cancerul de prostată sau din alte neoplazii ce determină metastaze osteoblastice.

[<sup>188</sup>Re]Re-HEDP poate fi utilizat în anumite țări europene pentru tratamentul paliativ al durerii determinate de metastazele osoase din cancerul de prostată sau din alte neoplazii ce determină metastaze osteoblastice, pe baza unui protocol atent monitorizat, fără autorizație de punere pe piață.



### 3. Tratamentul metastazelor sclerotice

#### 3.1. Indicații: cancerul de prostată rezistent la castrare

Radiu-223 este indicat pentru tratamentul adulților cu cancer de prostată rezistent la castrare care au metastaze osoase simptomatice fără metastaze viscerale cunoscute și care sunt în progresie după cel puțin două linii anterioare de terapie sistemică pentru mCRPC\* (altele decât analogii LHRH) sau neeligibili pentru orice tratament sistemic mCRPC disponibil.

\*mCRPC - Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

#### 3.2. Radiu-223 (diclorură de $^{223}\text{Ra}$ )

Radiofarmaceutic: [ $^{223}\text{Ra}$ ] RaCl, [ $^{223}\text{Ra}$ ] Radium-clorură, radiu-223 diclorură (Xofigo®, anterior numit Alpharadin®)

Radionuclid: Radium-223; patru nivele de energie înaltă, 5,6-74 MeV, parcurs scurt <100 μm, emisie de particule α.

Activitate: 55 kBq/ kg corp administrat la un interval de 4 săptămâni. [70]

Administrare: Radium-223 se administrează pe cale intravenoasă (i.v.), o dată pe lună timp de șase luni.

A fost publicat un ghid EANM dedicat terapiei radionuclidice cu radiu-223 a cancerului de prostată metastatic rezistent la castrare [47].

##### 3.2.1 Mecanismul de captare / biologia radiotrasorului

Radium-223 este un emițător alfa cu un timp de înjumătățire de 11,4 zile care se dezintegrează printr-o succesiune de cinci radioizotopi fiică în plumb stabil (Pb), iar cea mai mare parte din energia emisă, aproximativ 95%, este radiație alfa. Din moment ce al treilea radioizotop fiică,  $^{211}\text{Pb}$ , are un timp de înjumătățire de 36 de minute, există posibilitatea ca dezintegrările ulterioare să poată avea loc în altă parte, dar nu a fost raportată încă o redistribuire a radioizotopilor fiică.

Radium-223, un metal din Grupa 2, are proprietăți chimice similare cu cele ale calciului. Ca atare, cationul bivalent [ $^{223}\text{Ra}$ ]  $\text{Ra}^{2+}$  are o aviditate ridicată pentru osteoidul nou format, în special în microambientul metastazelor osteoblastice sau sclerotice. Acolo, radiația alfa de energie înaltă induce în principal rupturi ale ADN dublu catenar care duc la un efect citotoxic puternic și localizat. Datorită traseului scurt al particulelor alfa efectele toxice asupra țesutului sănătos adiacent și în special asupra măduvei osoase, vor fi reduse.

După injectarea intravenoasă, [ $^{223}\text{Ra}$ ] RaCl este eliminat rapid din sânge și este încorporat în principal în os și în metastazele osoase sau excretat în intestin. La cincisprezece minute după injectare, aproximativ 20% din activitatea injectată rămâne în sânge. La 4 ore, aproximativ 4% din activitatea injectată rămâne în sânge și continuă să se reducă până la mai puțin de 1% la 24 de ore după injectare. Volumul de distribuție este mai mare decât

volumul de sânge, indicând distribuția către compartimentele periferice. La 10 minute după injectare, se observă radioactivitate la nivel osos și intestinal. Nivelul de activitate în os este cuprins între 44% și 77% la 4 ore după injectare.

Nu se observă absorbție semnificativă în alte organe, cum ar fi inima, ficatul, rinichii, vezica urinară sau splina la 4 ore după injectare. Excreția fecală este calea principală de eliminare din organism. Aproximativ 5% este excretat în urină; nu s-a evidențiat excreție hepatobiliară. Măsurătorile întregului corp efectuate la 7 zile după injectare (după corecția de dezintegrare) indică faptul că aproximativ 76% din activitatea administrată este excretată din corp. Rata de eliminare a Radium-223 din tractul gastrointestinal este influențată de variabilitatea ridicată a tranzitului intestinal la nivelul populației, cu un interval normal al evacuării intestinale de la o dată pe zi la o dată pe săptămână. Acest lucru poate fi, de asemenea, influențat de medicație, cum ar fi derivații de morfină.

### 3.2.2 Selecția pacienților

Conform autorizației recente EMA [<sup>223</sup>Ra] este indicat la pacienții care îndeplinesc RaCl

următoarele criterii:

- diagnostic de cancer de prostată rezistent la castrare cu metastaze osoase simptomatice
- fără metastaze viscerale cunoscute
- progresia bolii după cel puțin 2 linii anterioare de terapie sistemică (altele decât analogii LHRH)
- la pacienții care nu pot primi alte tratamente sistemice

Au fost efectuate sau sunt în curs studii clinice care utilizează [<sup>223</sup>Ra] RaCl în alte boli decât cancerul de prostată [71-73].

### 3.2.3 Criterii de excludere

Absolute:

Xofigo este contraindicat în asociere cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon

Relative:

- Supresia măduvei osoase:
- Înainte de prima administrare
  - o Hemoglobina <10 g / dL
  - o Numărul de trombocite <100 x 10<sup>9</sup> / L.
  - o Numărul absolut de neutrofile (ANC) <1,5 x 10<sup>9</sup>/L
- Înainte de administrările ulterioare
  - o Numărul absolut de neutrofile <1,0 x 10<sup>9</sup>/L
  - o Numărul de trombocite <50 x 10<sup>9</sup>/L
- Compresia măduvei spinării iminentă sau deja existentă: este indicată de urgență radioterapie locală cu fascicul extern și/sau intervenția chirurgicală.
- [<sup>223</sup>Ra] RaCl trebuie utilizat numai ca monoterapie sau în combinație cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH). Nu se recomandă asocierea cu alte terapii sistemice împotriva cancerului, altele decât analogii LHRH.
- Nu este recomandat la pacienții cu un număr redus de metastaze osoase osteoblastice sau la pacienții cu metastaze osoase asimptomatice.

- Incontinență fecală (se recomandă spitalizare în aceste cazuri).
- Sarcina și continuarea alăptatului la sân, în cazul utilizării în afara recomandărilor sau în studii clinice, dar nu în cazul cancerului de prostată.
- Ar trebui efectuată o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor tratamentului cu  $^{223}\text{Ra}$  RaCl la pacienții cu metastaze osoase cu simptomatologie ușoară (a se vedea paragraful privind efectele secundare).
- Radioterapia externă anterioară limitată la o anumită zonă nu este o contraindicație.

### 3.2.4 Procedură

$^{223}\text{Ra}$  RaCl trebuie administrat lent, în general până la 1 minut, pe cale intravenoasă. Sistemul de acces venos trebuie spălat cu ser fiziologic izoton înainte de injectare. Odată ce  $^{223}\text{Ra}$  RaCl a fost administrat corect, nivelul de iradiere externă provenit de la pacient este minim. Produsul poate fi administrat în ambulator și nu există restricții privind interacțiunile normale cu prietenii sau rudele.

Nivelul redus al emisiei de fotoni în combinație cu doza redusă de activitate administrată fac ca imagistica de cuantificare a Radium-223 să fie dificilă. Cu toate acestea, s-a demonstrat că scanarea prelungită la gammacameră este fezabilă și că activitatea poate fi cuantificată într-un interval de 20% -50%, în funcție de volumul scanat [74]. Se recomandă colimatoarele de uz general cu energie medie și ferestrele de energie centrate la 82 keV și, eventual, 154 keV și 270 keV.

Supresia măduvei osoase, în special trombocitopenia, neutropenia, leucopenia și pancitopenia, au fost raportate la pacienții tratați cu  $^{223}\text{Ra}$  RaCl. Prin urmare, evaluarea hematologică a pacienților trebuie efectuată la momentul inițial și înainte de fiecare administrare, împreună cu dozarea fosfatazei alcaline (ALP) și a PSA. Tratamentul poate fi întârziat până la 6 săptămâni de la ultima administrare de  $^{223}\text{Ra}$  RaCl<sub>2</sub> pentru a permite recuperarea măduvei osoase. Dacă acest lucru nu se întâmplă în ciuda aplicării standardului de tratament în aceste cazuri, terapia cu  $^{223}\text{Ra}$  RaCl trebuie continuată numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu. Pacienții cu rezervă medulară compromisă, de exemplu post-chimioterapie citotoxică anterioară și/sau radioterapie externă (EBRT) sau pacienții cu cancer de prostată având infiltrare osoasă difuză („superscan”), trebuie tratați cu precauție. O incidență crescută a reacțiilor adverse hematologice, cum ar fi neutropenia și trombocitopenia, a fost observată la acești pacienți, în cursul unui studiu de fază III [75].

O evaluare a stării țesutului osos înainte și în timpul tratamentului trebuie efectuată la fiecare pacient pentru a evalua riscul de fractură și trebuie monitorizată îndeaproape timp de cel puțin 24 de luni după întreruperea tratamentului cu  $^{223}\text{Ra}$  RaCl. La pacienții cu un risc inițial ridicat de fractură, trebuie luat în considerare cu atenție beneficiul tratamentului versus riscurile acestuia. S-a constatat că utilizarea concomitentă de bifosonați sau denosumab reduce incidența fracturilor la pacienții tratați cu  $^{223}\text{Ra}$  RaCl în studiul EORTC 1333 / PEACE III aflat în desfășurare [76].

Orice tratament sistemic ulterior al cancerului nu trebuie inițiat timp de cel puțin 30 de zile de la ultima administrare a  $^{223}\text{Ra}$  RaCl.

Un examen neurologic complet ar trebui să facă parte din examinările standard la pacienții cu metastaze scheletice dureroase. Radioterapia externă (sau chiar neurochirurgia) este preferată la pacienții cu compresie medulară sau deficit neurologic.

Pentru a evalua răspunsul la tratament, scintigrafia osoasă sau  $^{18}\text{F}$  Fluoride PET/CT trebuie efectuate nu mai târziu de 3 luni după finalizarea a 6 serii de tratament.

O evaluare intermediară, prin scintigrafie osoasă și tomografie toraco-abdominală după 3 cure, trebuie efectuată în caz de suspiciune de progresie a bolii. De observat că fenomenul "flare" poate induce o captare crescută tranzitorie de bifosfonat la scintigrafia osoasă.

### 3.2.5 Dozimetrie

Activitatea recomandată pentru  $^{223}\text{Ra}$  este de 55 kBq/kg corp administrată la RaCl

un interval de 4 săptămâni până la un total de 6 doze. Acest calcul al dozei de radiație absorbită a fost efectuat pe baza datelor clinice de biodistribuție. Pentru Radium-223, care emite în special radiații alfa, s-au făcut evaluări suplimentare pentru intestin, măduvă roșie și celule osoase/osteogene pentru a oferi cele mai bune calcule posibile ale dozei absorbite pentru  $^{223}\text{Ra}$  RaCl având în vedere bio-distribuția observată și caracteristicile sale specifice [70].

Până în prezent un singur studiu a investigat dozele absorbite în cazul a 9 pacienți cu 24 de leziuni, utilizând scanarea la gamma-cameră la diferite intervale de timp (1-5 ore, 18-24 ore, 48-60 ore, 7 și 15 zile). Doza absorbită (D) estimată după prima injecție a fost de 0,7 Gy (interval 0,2-1,9 Gy).

Doza absorbită în țesutul normal a fost estimată cu modelul ICRP pentru Radium-223 [77]. S-a raportat că endostul osos, măduva osoasă, ficatul, colonul și intestinalele au cele mai mari doze absorbite.

În cazul unui organ normal cu absorbție fiziologică, endostul osos a fost calculat pentru a primi cele mai mari doze absorbite la  $7,5 \times 10^{-7}$  Gy Bq $^{-1}$  pentru radiația alfa și  $1,1 \times 10^{-8}$  Gy Bq $^{-1}$  pentru radiațiile beta/gamma. Dozele absorbite de măduva hematogenă au fost de  $7,2 \times 10^{-8}$  Gy Bq $^{-1}$  și respectiv de  $5,5 \times 10^{-9}$  Gy Bq $^{-1}$  având un corespondent al dozei cumulate absorbite pentru radiația alfa de aproximativ 17 Gy, după 6 serii de tratament, în cazul unei persoane adulte de 70 kg cu o activitate administrată de 23 MBq de  $^{223}\text{Ra}$  RaCl. Într-un studiu de biodistribuție bazat pe imagistică, s-a constatat că  $^{223}\text{Ra}$  RaCl s-a eliminat rapid din sânge, iar principala cale de excreție s-a dovedit a fi intestinul subțire [78].

Un studiu al dozimetriei țesuturilor normale care a inclus 6 pacienți care au efectuat două serii de tratament cu 100 kBq/kg cu  $^{223}\text{Ra}$  RaCl a arătat că dozele absorbite de organele normale variază în funcție de un ordin de mărime, evaluat prin imagistica cantitativă secvențială, măsurători externe și colectarea de urină și fecale [79]. Dozele absorbite după o singură administrare de 50 kBq/kg au fost de 2,3-13,1 Gy/MBq pentru os, de 14-66 mGy/MBq pentru întregul corp și de 0,2-1,9 Gy pentru măduva hematogenă.

### 3.2.6 Eficiență

Studiul de fază III ALSYMPCA la pacienții cu cancer de prostată metastatic progresiv rezistent la castrare a arătat că mediana supraviețuirii generale a fost mai mare la



pacienții cărora li s-a administrat [<sup>223</sup>Ra] RaCl<sub>2</sub>, 14,9 luni (95% interval de confidență (CI) 13,9-16,1), comparativ cu pacienții din brațul placebo - 11,2 luni (CI 95% 9,0-13,2; HR-hazard ratio 0,695, CI 95% 0,581-0,832) [75,80]. Mai mult, intervalul de timp până la apariția durerii osoase și timpul până la creșterea valorilor fosfatazei alcaline și antigenului specific prostatic, au fost prelungite. Reducerea durerii nu a fost folosită ca un criteriu în aceste studii.

O subanaliză a studiului ALSYMPCA a arătat că [<sup>223</sup>Ra] RaCl<sub>2</sub> este, de asemenea, eficient și bine tolerat, independent de utilizarea anterioară a docetaxelului [75].

Eficacitatea și siguranța chimioterapiei citotoxice efectuate după tratamentul cu [<sup>223</sup>Ra] RaCl<sub>2</sub> nu au fost stabilite. Datele disponibile indică faptul că pacienții care primesc chimioterapie după [<sup>223</sup>Ra] RaCl<sub>2</sub> au un profil hematologic similar cu pacienții care primesc chimioterapie după placebo.

Un studiu de fază I/IIa a evaluat asocierea docetaxelului cu [<sup>223</sup>Ra] RaCl<sub>2</sub>. Douăzeci de pacienți au fost incluși în studiul de fază I (cu escaladarea dozei) și 53 de pacienți în studiul de fază IIa (36 cu tratament combinat și 17 docetaxel în monoterapie). Rezultatele arată că brațul combinat a avut o supresie mai durabilă a antigenului specific prostatic (timp mediu până la progresie 6,6 vs 4,8 luni), a fosfatazei alcaline (9 vs 7 luni) și a markerilor de activitate osteoblastică crescută, dar studii comparative care să dovedească beneficiul clinic nu sunt disponibile [81].

Mai mult, un studiu randomizat de fază II a trei nivele de doză (protocol standard vs 88 kBq/kg q4w pentru șase cicluri vs 55 kBq/kg q4w pentru 12 cicluri), incluzând 391 de pacienți, a demonstrat că regimurile cu doze mari sau extinse nu duc la modificări ale SSE- FS ("symptomatic skeletal event free survival") sau al altor criterii de eficacitate și au fost asociate cu un grad mai mare  $\geq 3$  TEAE (Treatment Emergent Adverse Events) [82].

Nu există încă dovezi ale corelațiilor dintre dozele absorbite și efectul terapeutic.

### **3.2.7 Efecte secundare**

Reacții la locul de injectare de gradul 1 și 2, cum ar fi eritem, durere și tumefacție, au fost raportate la 1,2% dintre pacienți, trombocitopenia (în orice grad) a apărut la 11,5% dintre pacienți, trombocitopenia de gradul 3 și 4 a fost observată la aproximativ 6,5% dintre pacienți, neutropenia (în orice grad) a fost raportată la 5% dintre pacienți, neutropenia de gradul 3 și 4 a fost observată la 2,2% dintre pacienți, iar scăderea numărului de neutrofile și trombocite a atins un maxim la 2-3 săptămâni după administrarea intravenoasă a unei singure doze de [<sup>223</sup>Ra] RaCl<sub>2</sub> [83]. Parcursul în țesuturi al radiației alfa emise de [<sup>223</sup>Ra] RaCl<sub>2</sub> este scurt (<100μm), iar distribuția pe suprafața osului trabecular contribuie la un profil de doză heterogen la nivelul măduvei, iar acest lucru ar putea explica toxicitatea hematologică redusă.

Cele mai frecvente reacții adverse la Radium-223 sunt prezentate în Tabelul 1.



Tabelul 1. Reacții adverse la [<sup>223</sup>Ra] RaCl

	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 până la <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1 /1.000 până la <1/100)
Efecte adverse hematologice	Trombocitopenie	Neutropenie, Pancitopenie, Leucopenie	Limfopenie
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, Vărsături, Greață	
La locul de administrare		Reacții la locul injectării	

În studiul de fază I/IIa realizat de Morris și colab. ce compară docetaxel în monoterapie față de asocierea docetaxel și [<sup>223</sup>Ra] RaCl, primul a fost bine tolerat, iar profilul de siguranță al celor două grupuri de tratament a fost similar, cu excepția ratei crescute de neutropenie febrilă în brațul cu monoterapie cu docetaxel (15% vs 0%) [81].

Pe de altă parte, un studiu randomizat de fază III orb (studiu ERA-223) care a inclus 806 pacienți tratați cu abirateronă în asociere cu [<sup>223</sup>Ra] RaCl sau abirateronă în asociere cu placebo a fost întrerupt din cauza mai multor fracturi și decese raportate în grupul RaCl<sub>2</sub> [<sup>223</sup>Ra] comparativ cu grupul placebo. Fracturile (în orice grad) au apărut

la 29% din cei 392 de pacienți din grupul [<sup>223</sup>Ra] RaCl comparativ cu 11% din cei 394 de pacienți din grupul placebo [84].

Diferența de supraviețuire nu a mai fost una semnificativă statistic după corectarea valorilor dintre grupuri (HR 1,06; CI 95% 0,84 - 1,25; P = 0,605) [85].

În acest moment [<sup>223</sup>Ra] RaCl se recomandă a fi utilizat ca monoterapie și nu este recomandată utilizarea [<sup>223</sup>Ra] RaCl în combinație cu, sau într-un interval mai mic de 5 zile de la întreruperea acetatului de abirateronă și a prednisonului/prednisolonului.

### 3.2.8 Status

În mai 2014, Comisia Europeană a aprobat autorizația de introducere pe piață a [<sup>223</sup>Ra] RaCl (Xofigo®) pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale cunoscute. Aprobarea [<sup>223</sup>Ra] RaCl s-a bazat pe rezultatele studiului ALSYMPCA de fază III care demonstrează o supraviețuire îmbunătățită la pacienții care au primit tratament dar durerea nu a fost un obiectiv final al studiilor. În iulie 2018, Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a limitat utilizarea lui la pacienții care au primit două tratamente anterioare pentru cancerul de prostată metastatic sau care nu pot primi alte tratamente. Mai mult, [<sup>223</sup>Ra] RaCl nu trebuie utilizat cu medicamentul acetat de abirateronă (Zytiga) și prednison/prednisolon și de asemenea nu trebuie utilizat împreună cu alte terapii sistemice pentru cancer, cu excepția analogului de LHRH pentru suprimarea hormonilor masculini (EMA /680161/2018).

[<sup>223</sup>Ra] RaCl nu este indicat pacienților cu metastaze osoase din alte tipuri de cancer, altul decât cancerul de prostată, excepție făcând studiile clinice.





## 4. Radiosinoviorteza

### 4.1. Indicații: Sinovita persistentă

Un ghid EANM dedicat terapiei radionuclidice pentru radiosinovectomie a fost publicat [49].

[<sup>169</sup>Er] Citratul de Erbiu, [<sup>186</sup>Re] sulfura de Reniu și [<sup>90</sup>Y] citratul de Yttriu sunt indicate pentru tratamentul durerilor articulare apărute în contexte patologice articulare precum:

- Artrită reumatoidă;
- Spondilartropatie (ex: artrita psoriazică sau reactivă);
- Alte boli articulare inflamatorii (ex: Boala Lyme, Boala Behcet);
- Revărsat articular persistent;
- Artropatie hemofilică;
- Artrită prin depunere de pirofosfat de calciu dihidrat (CPPD);
- Sinovită vilonodulară pigmentată (PVNS);
- Revărsat persistent după protezare articulară;
- Artrită nediferențiată (artrita fiind caracterizează de sinovită, îngroșare sinovială sau revărsat).

În funcție de articulație sunt folosiți radiotrasori diferiți: [<sup>169</sup>Er] citratul de Erbiu pentru articulația metacarpo-falangiană, interfalangiană proximală sau metatarso-falangiană, [<sup>186</sup>Re] sulfura de Reniu pentru umăr, cot, încheietură, șold, gleznă sau [<sup>90</sup>Y] citratul de Yttriu pentru genunchi.

Normele naționale privind diferitele aprobări ale tuturor radionuclizilor utilizați pentru radiosinoviorteza trebuie să fie strict luate în considerare.

### 4.2. Radiofarmaceutice și mecanismul de acțiune

#### 4.2.1 Erbiu-169

Radiofarmaceutic: [<sup>169</sup>Er] citrat de Erbiu.

Nuclid: Erbiu-169 emite o particulă  $\beta$  cu o energie maximă de 0,34 MeV, o energie medie de 0,099 MeV și un interval mediu de penetrare a țesuturilor moi de 0,3 mm. Timpul de înjumătățire este de 9,4 zile.

Activitate: 20-40 MBq (0,5-1 mL) pentru articulația metacarpo-falangiană, 10-20 MBq (0,3-0,5 mL) pentru articulația interfalangiană proximală, 10-15 MBq pentru articulația interfalangiană distală și 30-40 MBq (0,8-1 mL) pentru articulațiile metatarso-falangiene.

*Mecanismul absorbției / biologia medicamentelor:*

[<sup>169</sup>Er] Citratul de Erbiu conține Erbiu-169 sub formă de coloid, fiind fagocitat de sinoviocite macrofag-like. Radioterapia sinovială are ca rezultat necrozarea sinoviocitelor și celulelor inflamatorii, inhibând astfel proliferarea celulară și inflamația. În timp, sinoviala devine din ce în ce mai fibros. Cercul vicios de sinovită și leziuni articulare este inhibat sau oprit temporar.

#### 4.2.2 Reniu-186

Radiofarmaceutic: [<sup>186</sup>Re] sulfură de Reniu.

Nuclid: Reniu-186 emite o particulă β cu o energie maximă de 1,07 MeV, o energie medie de 0,349 MeV, un interval mediu de penetrare a țesuturilor moi de 1,1 mm și 9% emisii gamma cu un maxim de 0,137 MeV. Timpul de înjumătățire este de 3,7 zile.

Activitate: 70-190 (3 mL) MBq pentru umăr, 70-100 (1-2 mL) MBq pentru cot, 40-80 (1-1,5 mL) MBq pentru încheietura mâinii, 10-190 (3 mL) MBq pentru șold, 70 MBq (1-1,5 mL) pentru gleznă și 37-74 MBq (1-1,5 mL) pentru articulațiile subtalare [49].

*Mecanismul absorbției / biologiei medicamentelor:*

Particulele de [<sup>186</sup>Re] sulfură de Reniu sunt fagocitate de sinoviocite macrofag-like. Radioterapia sinovialului are ca rezultat necrozarea sinoviocitelor și celulelor inflamatorii, inhibând astfel proliferarea celulară și inflamația. În timp, sinovialul devine din ce în ce mai fibros. Cercul vicios de sinovită și leziuni articulare este inhibat sau oprit temporar.

#### 4.2.3 Ytriu-90

Radiofarmaceutic: [<sup>90</sup>Y] citrat de Ytriu.

Nuclid: Ytriu-90 emite o particulă β- cu o energie maximă de 2,27 MeV, o energie medie de 0,935 MeV și un interval mediu de penetrare a țesuturilor moi de 3,6 mm. Timpul de înjumătățire este de 2,7 zile.

Activitatea pentru injecția intraarticulară în genunchi a [<sup>90</sup>Y] citratului de Ytriu este de 180-200 MBq.

*Mecanismul de absorbție/biologia radiofarmaceuticului:*

Particulele de [<sup>90</sup>Y] citrat de Ytriu sunt fagocitate de sinoviocite macrofag-like. Radioterapia sinovialului are ca rezultat necrozarea sinoviocitelor și celulelor inflamatorii, inhibând astfel proliferarea celulară și inflamația. În timp, sinovialul devine din ce în ce mai fibros. Cercul vicios de sinovită și leziuni articulare este inhibat sau oprit temporar.

### 4.3. Aplicații clinice

#### 4.3.1 Selectarea pacientului

Criteriile de selecție ale pacienților sunt similare pentru toate produsele radiofarmaceutice de mai sus.

Criterii de includere:

- Injecție intra-articulară fezabilă în articulația metacarpo-falangiană, interfalangiană proximală sau metatarso-falangiană pentru Erbiu-189, în articulația umărului pentru Reniu-186 și în articulația genunchiului pentru Ytriu-89;
- Sinovită persistentă în ciuda medicației adecvate și/sau a corticosteroizilor intraarticulari;
- Sinovită vilonodulară pigmentată la 6-12 săptămâni după sinovectomia chirurgicală artroscopică și / sau deschisă;
- Hemoragii articulare recurente (o articulație) la pacienții cu hemofilie.

### 4.3.2 Criterii de excludere:

Contraindicații absolute:

- Pacienți cu infecție articulară;
  - Sarcina și alăptarea;
  - Infecție locală a pielii;
  - Chist popliteu rupt pentru injecția cu Yttriu-89;
- ([<sup>90</sup>Y] Citratul de Yttriu este potrivit numai pentru articulația genunchiului.)

Contraindicații relative:

- Produsele radiofarmaceutice pot fi utilizate la copii și pacienți tineri (<20 de ani) numai dacă beneficiul tratamentului va depăși potențialele pericole;
- Instabilitate articulară extinsă cu distrugerea oaselor;
- Evidențierea pierderii semnificative de cartilaj în cadrul articulației.

### 4.3.3 Procedură

Trebuie realizate radiografiile ale articulațiilor ce urmează să fie tratate înainte de efectuarea radiosinovectomiei. În mod specific vor fi realizate radiografiile în ortostatism ale articulațiilor membrelor inferioare, pentru a fi solicitate gravitațional. Este puțin probabil ca simptomele atribuite majoritar sau exclusiv deteriorării cartilajului să beneficieze de ameliorări în urma radiosinovectomiei.

Puncția articulară pentru radiosinovectomie prezintă aceleași riscuri ca orice puncție articulară, astfel încât este nevoie de o respectare strictă a regulilor de aseptie.

Este recomandată anestezia locală a pielii.

Depunerea corectă și distribuția omogenă a agentului radiofarmaceutic în spațiul articular sunt esențiale. Puncția tuturor articulațiilor trebuie efectuată sub ghidaj fluoroscopic sau ecografic.

O dimensiune a particulelor de cel puțin 5-10 nm este esențială pentru a evita pierderile.

Se recomandă imobilizarea absolută a articulației tratate timp de 48 de ore folosind atele sau repaus la pat, deoarece astfel se va reduce transportul particulelor prin vasele limfatice la ganglionii limfatici regionali.

Acolo unde este posibil, se recomandă administrarea simultană intraarticulară de glucocorticoizi cu acțiune lungă (de exemplu, metilprednisolon sau triamcinolonă) pentru a reduce riscul/severitatea sinovitei acute și pentru a îmbunătăți răspunsul la tratament.

Pentru Erbiu-169, 10 mg de triamcinolon acetonid pot fi administrate dacă există suficient spațiu articular pentru a nu crește presiunea intraarticulară în urma injecției.

Acul prin care a fost injectat produsul radiofarmaceutic trebuie spălat înainte și în timpul retragerii cu soluție salină 0,9% sau direct prin administrarea de glucocorticoizi.

Trebuie subliniată importanța imobilizării articulare după tratament.

### 4.3.4 Dozimetrie

Doza absorbită de radiații de aproximativ 100 Gy duce la o sinovectomie similară cu sinovectomia chirurgicală [86,87].

Conform schemei MIRd, doza absorbită estimată raportată pentru Erbiu-169 la articulațiile degetelor este de 132,3 +/- 34,3 Gy și pentru sinovială (la o pierdere de 40%) este de 73,10 +/- 25,25 Gy. Doza absorbită raportată a întregului corp evaluată la 7 pacienți este de 0,4 +/- 0,3 cGy, doza estimată a sângelui de 15 +/- 29 microGy și a ganglionilor limfatici de 2,3 Gy [88,89].

Doza absorbită calculată la articulațiile injectate ale umărului cu Reniu-186 este de 120,5 +/- 32,2 Gy, mâna 130,0 +/- 12,6 Gy, cot 83,6 +/- 38,7 Gy și articulația talară / subtalară 84,1 +/- 30,7 Gy. Dozele reduse la sinovială (la pierderi de 40%) au fost pentru [<sup>186</sup>Re] sulfură de Reniu de 65,40 +/- 32,55 Gy, ficat 10,0 +/- 8,1 cGy, splină 20,3 +/- 22,9 cGy și rinichi 9,4 +/- 11,4 cGy [88].

După administrarea intraarticulară a 185 MBq de Ytriu-90, sistemul MIRd poate fi utilizat pentru a calcula o doză absorbită de 92 Gy pentru un volum sferic de 100 de grame. Doza de radiații cauzată de pierderi de 1% din articulația genunchiului după administrarea a 185 MBq de Ytriu-90 poate duce la 10 Gy în ganglionii limfatici.

Doza absorbită de articulația genunchiului evaluată la 6 pacienți a fost de 130,1 Gy. Dozele reduse ale sinovialei (la 40% pierderi) au fost de 59,25 +/- 46,45 Gy. Doza corporală totală raportată a fost de 15,5 cGy, doza hepatică 26,5 cGy, doza splenică 11,9 cGy și doza la rinichi 67 cGy [88].

Rata echivalentă a dozei ambientale, datorită prezenței emițătorilor β puri dintr-o articulație, este foarte mică. Presupunând că Ytriu-90 cauzează 1% Bremsstrahlung în țesut, rata echivalentă a dozei de mediu la 1 m distanță de genunchi după administrarea a 185 MBq de coloid Ytriu-90 este de 0,04 μSv/h.

#### **4.3.5 Eficacitate**

Există și alte tratamente care pot fi utilizate pentru sinovită:

- Sinovectomie chirurgicală (deschisă sau artroscopică). Acest tratament este utilizat pentru multe forme de artrită;

- Acid osmic intraarticular sau sinovectomie chimică (folosită foarte rar).

Indicațiile pentru aceste alte tratamente sunt similare cu cele pentru radiosinovioarteză, iar aceste metode produc rezultate similare.

Cu toate acestea, iluzie post-procedură este scurt;

- Durata de spitalizare este mai scurtă.

Un dezavantaj al radiosinovioartezei este pierderea potențială a produsului radiofarmaceutic către ganglioni limfatici și ficat. Cu toate acestea, este în mod normal mai mică de 5% din activitatea injectată [90].

#### **4.3.6 Efecte secundare**

Radiația țesutului extraarticular poate fi cauzată de:

- Injecția radiofarmaceuticului în afara cavității sinoviale;
- Scurgerea produsului radiofarmaceutic prin locul injectării;
- Drenajul radiofarmaceutic prin sistemul limfatic.

Efectele secundare acute sunt rare. Inflamația articulațiilor se poate agrava și poate dura câteva zile, iar uneori e însoțită de febră. VSH-ul ar putea crește și ar putea

apărea leucocitoză. Efecte secundare pe termen lung nu au fost descrise în literatura de specialitate, chiar dacă acest tratament a fost utilizat de mai bine de 60 de ani.

#### **4.3.7 Status**

[<sup>169</sup>Er] Citratul de Erbiu, [<sup>186</sup>Re] sulfura de Reniu și [<sup>90</sup>Y] citratul de Ytriu sunt aprobate în câteva țări europene pentru tratamentul unei game de artropatii dureroase refractare. Normele naționale privind diferitele aprobări ale tuturor radionuclizilor utilizați pentru radiosinovioverteză trebuie să fie strict luate în considerare.

## 5. Bolile tiroidiene

### 5.1 Indicații: Boala tiroidiană benignă

Tratamentul bolii tiroidiene benigne.

Tratamentul hipertiroidismului primar cauzat de:

- Boala Graves.
- Nodulul autonom solitar (adenom toxic).
- Gușa multinodulară toxică.

Reducerea dimensională a unei guși non-toxice multinodulare.

### 5.2. Na<sup>[131]I</sup>

Radiofarmaceutic: Na<sup>[131]I</sup>, Sodiu<sup>[131]I</sup>Iod, Iodură de sodiu(<sup>131</sup>I)

Nuclid: Iod-131

Activitate: 3,7-1.1 MBq/mL de țesut tiroidian sau activități fixe de 370-740 MBq

Administrare: Oral sau intravenos (i.v.)

#### 5.2.1 Mecanism de uptake/Biologia radiofarmaceuticului

Uptake-ul și organificarea iodului pentru producția de hormoni tiroidieni are loc în tiroidă. Proteina responsabilă de transportul iodului, simportul sodiu/iod, este localizată la nivelul polului bazolateral al membranei plasmatice a tireocitelor. Iodul este încorporat în structura hormonilor tiroidieni care sunt legați de tiroglobulină. În această formă, sunt depozitați în foliculii tiroidieni. Alte țesuturi (glandulare) pot de asemenea încorpora iodul, dar organificarea sa nu este posibilă în acestea. Nu există retenție prelungită a iodului în afara glandei tiroide. Această distincție este utilizată în aplicațiile terapeutice ale Iodului-131.

#### 5.2.2 Selecția pacienților

Pacienții cu hipertiroidism primar cauzat de: Boala Graves, nodulul solitar autonom (adenom toxic) sau gușa multinodulară toxică.

Pacienții cu gușa non-toxică multinodulară care prezintă semne sau simptome de compresie ușoară și care nu sunt candidați pentru tratament chirurgical sau gușa multinodulară recurentă după intervenția chirurgicală.

Recomandările detaliate sunt valabile în ghidul EANM pentru terapia bolii tiroidiene benigne [43].

#### 5.2.3 Criterii de excludere

Contraindicații:

- Sarcina: Reprezintă o contraindicație absolută și trebuie exclusă înaintea administrării terapiei cu I-131. Astfel, femeile cu capacitate reproductivă trebuie testate pentru sarcină în ziua administrării terapiei. Acest test poate fi omis numai în cazul pacientelor sterile sau al celor peste 50 ani.
- Lactația: Excreția Iodului-131 în lapte este substanțială, realizând o expunere prin ingestie inacceptabilă pentru nou-născuți. Alăptarea trebuie întreruptă pentru minim 3 săptămâni. Laptele trebuie muls și aruncat în această perioadă.

Contraindicații relative:

- Oftalmopatie Graves activă și severă.
- Hipertiroidism necontrolat.
- Coexistența (sau suspiciunea de coexistență) a unui cancer tiroidian.
- Capacitatea redusă de autoîngrijire a pacientului.
- Copiii (cu vârsta între 5-10 ani). Unii clinicieni care tratează boala Graves la copii sunt precauți cu privire la administrarea de Iod-131. Există însă date de literatură, cu un follow-up de 40 de ani, care nu arată un risc crescut de cancer tiroidian sau leucemie la copiii și adolescenții tratați cu Iod-131.
- Uptake scăzut de iod. Când uptake-ul la 24 de ore al Iodului-131 (RAIU) este semnificativ scăzut (<20%, în special la pacienții cu boala Graves) următoarele posibilități trebuie luate în considerare și în aceste situații tratamentul cu Iod-131 s-ar putea să nu fie indicat:
  - o Medicația nu a fost oprită;
  - o Pacientul nu se află în condiții de hipertiroidism în prezent sau hipertiroidismul nu este unul primar.

#### **5.2.4 Procedură**

##### **Necesitatea de internare a pacienților datorită administrării unei activități de Iod-131 variază considerabil în funcție de legislația fiecărei țări**

Pacienții cu oftalmopatie Graves trebuie referați la un oftalmolog înaintea administrării de Iod-131.

Numeroase medicamente, alimente și cosmetice pot interfera cu uptake-ul de iod. Dacă pacientul a efectuat recent o examinare de computer tomografie (CT) cu substanță de contrast, terapia cu Iod-131 trebuie amânată timp de cel puțin 4-6 săptămâni.

Medicația antitiroidiană de sinteză cu Tiamazol la pacienții cu hipertiroidism (indiferent dacă este administrată în monoterapie sau cu Tiroxină), trebuie, dacă este clinic fezabil, întreruptă cu 3-5 zile înaintea tratamentului cu Iod-131 și poate fi reluată la 3 zile post-terapie Iod-131. Terapia antitiroidiană cu Propiltiouracil (PTU), trebuie întreruptă cu 15 zile datorită interferențelor asupra tratamentului cu Iod-131.

Dacă este necesar, betablocantele pot fi administrate la pacienții hipertiroidieni simptomatici. Această medicație nu trebuie întreruptă pentru terapia cu Iod-131. Tiamazolul și Tiroxina trebuie oprite de asemenea cu 3-5 zile înainte, respectiv cu 15 zile înainte pentru Propiltiouracil (PTU), și în cazul efectuării măsurătorilor pentru uptake de I-131 (și implicit scintigrafiei).

În primele 24 de ore, pacientul este instruit să consume lichide în cantitate mai mare pentru a scădea expunerea vezicii urinare la radiații.

Efectul terapeutic al tratamentului cu Iod-131 (cu mențiunea reducerii funcției tiroidiene), apare de obicei în 3-6 luni. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată în această perioadă, astfel încât ajustarea tratamentului tireostatic să fie făcută cât mai prompt. Dacă efectul primei terapii este insuficient, atunci se vor recomanda administrări ulterioare de Iod-131.



### 5.2.5 Dozimetrie

În limitele dozelor de Iod-131 care sunt administrate, la nivelul țesuturilor normale sunt absorbite doze mici. [91]. Astfel, dozimetria țesuturilor normale nu este necesară de obicei.

În anumite cazuri, se folosesc doze fixe, însă în anumite circumstanțe activitățile destinate administrării sunt calculate după diferite metode:

- Măsurarea volumului tiroidian și/sau al uptake-ului de Iod-131 după 24 de ore.
- Măsurarea volumului tiroidian, al uptake-ului de Iod-131, și al timpului individual de înjumătățire al Iodului-131, prin efectuarea a două măsurători de uptake, de exemplu la 24 de ore și 5 zile.

Pentru a determina doza absorbită pe zona țintă, metoda Quimby-Marinelli a fost utilizată pe scală largă [92]. De asemenea, Comitetul de Dozimetrie al EANM a elaborat proceduri standard operaționale pentru dozimetria anterioară administrării de Iod-131 [38].

Tratamentele menite să elibereze doza absorbită prescrisă la zona țintă, s-au arătat a fi eficiente într-o mare proporție [93].

- Boala Graves
  - o Rata de succes s-a dovedit a fi dependentă de doza absorbită prescrisă țintei [94,95]. Mai mult, au fost dezvoltate tratamente cu Iod-131 orientate spre atingerea unei funcții de normalitate (eutiroidie). O abordare frecventă este administrarea unei doze ablativă la nivelul tiroidei [96].
- Adenomul autonom
  - o Distribuirea unor doze absorbite de 300 Gy și 400 Gy la nivelul nodulului hiperfuncțional a arătat rate similare de succes (>90%) în eliminarea autonomiei sale funcționale [97].
- Gușa multinodulară
  - o În gușile toxice multinodulare, dozele absorbite de peste 150 Gy au condus la rate de succes de peste 90% [98,99]. Rata de vindecare ar putea fi menținută cu doze absorbite în jur de 120 Gy [28]. În cazul gușilor non-toxice multinodulare, o reducere semnificativă a volumului a fost observată în >50% din cazuri [100].

Determinarea activității ce trebuie administrată pentru a elibera o doză prescrisă la țintă este fezabilă și a fost raportată pe scală largă [43]. Masa țintită pentru terapie poate fi evaluată ecografic. După administrarea unei doze „trasor” de Iod-131 se analizează uptake-ul tiroidian [38], fiind necesară o activitate între 2 – 10 MBq, în funcție de dispozitivul folosit (gamma probe sau gamma cameră). Valorile de referință de uptake sunt variabile și dependente de legislațiile naționale, iar volumul tiroidian ar putea fi necesar să fie determinat prin intermediul scintigrafiei cu <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat. Activitățile mai mari însă, nu sunt recomandabile, deoarece trebuie prevenit efectul de blocare, numit efect „stunning” [38]. A fost studiat potențialul pentru un tratament semi-individualizat, utilizând un timp de înjumătățire mediu și valorile specifice de uptake-lui fiecărui pacient [96]. În acest sens a fost dezvoltat și verificat, un model pentru a calcula doza optimă absorbită care va fi utilizată, având la bază probabilitatea de complicații la nivelul țesuturilor normale (NTCP) [101].

În mod convențional, dozimetria 2D a fost folosită ca și procedură standard. Totuși, în prezent există aparate SPECT-CT capabile de dozimetrie 3D. Există de asemenea, ghiduri pentru dozimetria SPECT, conform MIRDA [35].

### **5.2.6 Eficacitate**

Tratamentele menite să elibereze o doză absorbită prescrisă la zona țintă s-au arătat a fi eficiente într-o mare proporție [93].

În boala Graves, rata de succes s-a dovedit a fi dependentă de doza absorbită prescrisă țintei [94,95]. Mai mult, au fost dezvoltate tratamente cu Iod-131 orientate spre atingerea unei funcții de eutiroidie. O abordare comună este administrarea unei doze ablativă la nivelul tiroidei [96].

În nodulul autonom, distribuirea unor doze absorbite de 300 Gy și 400 Gy la nivelul nodulului hiperfuncțional au arătat rate similare de succes (>90%) în eliminarea autonomiei sale funcționale [97].

În gușile toxice multinodulare, dozele absorbite de peste 150 Gy au condus la rate de succes de peste 90% [98,99]. Rata de vindecare ar putea fi menținută cu doze absorbite în jur de 120 Gy [28]. În cazul gușilor non-toxice multinodulare, o reducere semnificativă a fost observată în >50% din cazuri [100].

### **5.2.7 Reacții secundare**

Când se folosesc doze terapeutice relativ mici, tiroidita indusă de iradiere relevantă clinic și/sau înrăutățirea temporară a tireotoxicozei (predominant între zilele 3-10), ca urmare a eliberării de hormoni tiroidieni, sunt observate numai incidental. Tiroidita (de obicei în primele săptămâni) poate apărea ca urmare a administrării de Iod-131 pe o gușă mare, ceea ce poate duce la edem, compresie traheală, durere de gât și stomatită. Simptomele de obicei dispar în aproximativ o săptămână, antiflogisticele ameliorând aceste simptome.

În cazul în care simptomele de compresie sunt prezente înaintea administrării de Iod-131 sau în cazul oftalmopatiei endocrine ușoare, tratamentul profilactic cu prednisolon este recomandat pentru prevenția complicațiilor obstructive critice și a agravării oftalmopatiei. În doze mai mari, sialadenita (în prima săptămână) poate apărea ca și complicație posibilă, prevenibilă de obicei prin stimularea adecvată a glandelor salivare (ex. utilizarea de dulciuri acrișoare), în primele două zile post-terapie cu Iod-131. Gastrita poate, de asemenea, apărea (primele 1-2 zile postiradiere), putând fi tratată medicamentos. Foarte rar, poate apărea disfuncția tranzitorie a nervului laringeu recurent.

La pacienții cu gușă non-toxică multinodulară, boala Graves poate fi ocazional indusă de către tratamentul cu Iod-131. Aceasta reprezintă o complicație relativ rară a terapiei cu Iod-131, cauzată de eliberarea în sânge a celulelor tiroidiene degradate, care încep să funcționeze ca și antigen.

### **5.2.8 Status**

Sodiu<sup>[131I]</sup>Iod este aprobat în Uniunea Europeană pentru tratamentul bolii Graves, al nodulului autonom solitar (adenom toxic) și al gușii toxice multinodulare.



### 5.3. Indicații: Carcinomul tiroidian diferențiat (DTC)

Ablația țesutului tiroidian restant după tiroidectomia totală.

Rol adjuvant în cancerul tiroidian cu risc crescut de recurență.

Tratamentul metastazelor sau recurențelor din cancerul tiroidian diferențiat, avide la iod.

Tratamentul carcinomului tiroidian diferențiat, inoperabil, dar avid la iod.

### 5.4. Na<sup>[131I]</sup>I

Radiofarmaceutic: Na<sup>[131I]</sup>I, Sodiu<sup>[131I]</sup>Iod, Iodură de sodiu(<sup>131</sup>I)

Nuclid: Iod-131

Activitate: fixă, între 1.11 GBq și 7.4 GBq sau dozimetrie în funcție de stadiul de boală

Administrare: Oral sau intravenos (i.v.)

Cinetică: După administrarea orală, 90% din doza administrată este absorbită în decurs de o oră de la nivelul intestinului. Excreția are loc primar pe cale urinară, dar și fecală. Purgativele se pot dovedi utile la doze mari, pentru a reduce expunerea

intestinală la radiații și a îmbunătăți scintigrafia post-terapie. Uptake-ul maxim la nivel tumoral este atins aproximativ între 12 și 24 de ore. Timpul biologic de înjumătățire este de 4 zile. Timpul efectiv de înjumătățire este de 2.7 zile. Când rhTSH este folosit pentru stimulare este de așteptat o cinetică diferită, rezultând în excreția mai rapidă a radiofarmaceuticului. În acest mod, efectele secundare precum disfuncția glandelor salivare sau lacrimale, pot fi minimizezate.

#### 5.4.1 Mecanism de uptake/Biologia radiofarmaceuticului

Administrarea de Iod-131 pentru tratamentul DTC a fost pusă în practica comună încă din anii 1940 [91]. Prin comparație cu celulele tiroidiene normale, celulele tiroidiene transformate malign, au o expresie redusă a simportului sodiu/iod, care determină uptake-ul din sânge [103]. Astfel, pentru a crește uptake-ul Iodului-131, trebuie atins un nivel înalt al TSH (thyroid stimulating hormone), acesta fiind atins fie prin oprirea substituției hormonale înainte de tratamentul cu Iod-131 sau prin stimularea cu rhTSH (recombinant human TSH).

#### 5.4.2 Selecția pacienților

Pacienți cu:

- Țesut tiroidian restant post-tiroidectomie totală.
- Cancer tiroidian operat cu pattern agresiv și risc crescut de recurență.
- Metastaze și recurențe de DTC, avide la iod.
- DTC inoperabil cu aviditate la iod.

#### 5.4.3 Criterii de excludere

- Contraindicațiile absolute sunt sarcina și alăptarea.
- O contraindicație relativă o reprezintă nivelul insuficient de crescut al TSH-ului seric (<30 mU/L), după cel puțin 4 săptămâni de la întreruperea tratamentului

hormonal tiroidian sau după stimulare cu rhTSH. În acest caz, tratamentul trebuie amânat cu excepția situației în care pacientul prezintă metastaze de DTC hiperfuncționale.

#### 5.4.4 Procedură

Îngrijiri standard înainte de terapia cu Iod-131:

- Oprirea levotiroxinei. Uptake-ul iodului la nivelul țesutului tiroidian (carcinomatos) depinde de nivelul seric de TSH. Pentru a obține o stimulare adecvată a TSH-ului ( $>30$  mU/L), pacientul trebuie să oprească tratamentul cu levotiroxină cu cel puțin trei săptămâni înainte de o scintigrafie diagnostică cu iod radioactiv sau a tratamentului cu Iod-131. Dacă faza de hipotiroidie este prost tolerată de către pacient, se poate administra triiodotironină (Cytomel®), până la 14 zile înainte de terapia cu Iod-131. O alternativă la stimularea TSH o reprezintă utilizarea de rhTSH. Doza standard este de 0.9 mg i.m pe zi, administrat în ziua 1 și ziua 2, urmat de terapia cu Iod-131 în ziua a 3-a. TSH-ul recombinant, a fost aprobat și înregistrat pentru uz diagnostic și ablație; poate fi de asemenea foarte util ca și uz terapeutic într-un număr selectat de pacienți.

Limitarea aportului alimentar de iod: o dietă cu restricție iodată, în circumstanțe favorabile, poate duce la dublare dozei efective tumorale. Este astfel preferabil ca pacienților să le fie dată o dietă cu restricție la iod, timp de 1-2 săptămâni, iar medicația ce conține iod trebuie întreruptă cu 4-6 săptămâni înainte, fiind necesar ca aceste măsuri să fie urmate pentru încă o zi post-administrarea Iodului-131 [44].

- Laxativele: Pentru a reduce expunerea intestinală la radiații, se recomandă folosirea acestora (de ex. Oxid de magneziu) în cazul în care pacienții prezintă constipație (scaun mai rar de 1-2 ori pe zi). Acestea vor reduce de asemenea interferența intestinală pe imaginea scintigrafică post-terapeutică.
- Hidratare: pentru a reduce doza absorbită de Iod-131 la nivelul peretelui vezicii urinare și structurilor învecinate (gonade!) pacientul trebuie instruit să consume suficiente lichide (cel puțin 2 litri) pe parcursul internării.
- Test de sarcină: Sarcina reprezintă o contraindicație absolută la terapia cu Iod-131. Ca și în cazul Iodului-131 administrat pentru hipertiroidism, este necesar ca sarcina să fie exclusă la femeile aflate la vârstă fertilă, înainte de administrarea dozei terapeutice.

Îngrijiri standard post-terapie cu I-131:

- Aproximativ la o săptămână după orice doză ablativă sau terapeutică de Iod-131, trebuie efectuată o scintigrafie de corp întreg, utilizând doza ablativă/terapeutică. Astfel, pot fi vizualizate metastazele noi, iar pentru cele deja cunoscute se poate face o evaluare a uptake-ului. Utilizarea SPECT-CT la nivelul regiunii gâtului și centrat pe zonele cu uptake crescut este capabilă să caracterizeze și să localizeze mai bine focarele de captare crescută [104].
- De obicei, externarea din departamentul de terapie este permisă sub un prag fix al ratei de doză, dependent de legislația națională în vigoare (de exemplu  $<20$   $\mu$ Sv/h măsurat la 1m distanță față de pacient). Măsuri speciale de precauție trebuie luate pentru a evita expunerea membrilor familiei, în special a copiilor și a gravidelor.

- Sarcina trebuie evitată pentru cel puțin 6 luni de la tratamentul inițial. Pentru pacientele cu cancer tiroidian progresiv se recomandă prevenția sarcinii.

#### 5.4.5 Dozimetrie

Câteva studii, majoritatea achiziționând imagini planare, au raportat doze absorbite la nivelul resturilor de țesut și metastazelor variind între <10 Gy până la 1000 Gy [105-107].

Alte câteva studii au observat corelația dintre doza absorbită eliberată la nivelul resturilor de țesut și metastazelor și răspunsul terapeutic, rezultând un interval larg de doze absorbite ce pot asigura ablația. De exemplu, au fost raportate doze absorbite la nivelul resturilor de țesut de 49 Gy, 90 Gy și 300 Gy [105, 107, 108], iar pentru metastaze au fost documentate doze absorbite de peste 40 Gy și 80 Gy [107, 108].

În prezent, în tratamentul DTC nu există valori bine stabilite pentru dozele absorbite la nivelul resturilor de țesut sau metastazelor care să fie folosite ca și doze de prescriere. Astfel, în majoritatea cazurilor, tratamentul este realizat prin intermediul unor doze fixe de Iod-131, între 1.11 GBq și 7.4 GBq, dependente de stadiul bolii.

În cazul bolii recurente sau metastatice, activitatea administrată poate fi calculată pe baza constrângerilor de doză absorbită la nivelul țesuturilor normale (de obicei măduvă roșie) [40] și de la nivelul leziunilor. Superioritatea activităților bazate pe dozimetrie versus activități fixe la pacienții cu metastaze va trebuie evaluată în perspectivă; există foarte puține studii retrospective valabile referitoare la acest subiect [113, 114].

#### 5.4.6 Efecte secundare

Efecte pe termen scurt:

- Sialadenită: Sialadenita tranzitorie apare relativ frecvent ca urmare a tratamentului cu activități mari de Iod-131 (până la 10%). Cauza este concentrarea crescută a Iodului-131 în glandele salivare. Simptomele sunt reprezentate de durere și senzație de umflare în primele trei zile post-terapie. Câteodată pacienții afirmă senzația de uscăre a gurii și un gust metalic care poate persista de la câteva săptămâni până la câteva luni. Excreția Iod-131 de la nivelul glandelor salivare este stimulată post-terapeutic prin instruirea pacienților în a consuma dulciuri sau alte produse care stimulează producția de salivă, dar această măsură nu trebuie inițiată mai devreme de 1 zi după administrarea dozei de Iod-131.
- Simptome gastrointestinale: 10-60% din pacienții cărora li se administrează doze mari de Na[<sup>131</sup>I]I (5500-7400 MBq) vor suferi de gastrită indusă de radiații, manifestată prin greață sau vărsături. Aceste simptome încep la 8 ore post administrare și pot să dureze până la 2-3 zile după aceea și pot fi tratate facil prin administrarea de antiemetice.
- Efecte locale: o doză mare de Iod-131 poate conduce la tiroidită indusă de iradiere, dacă există mult țesut rezidual prezent. Acest efect apare la câteva zile după terapie, manifestându-se prin durere și înroșire la nivelul gâtului. Durerea ar putea prezenta iradiere spre ureche. Aspirina este un tratament eficient. La nevoie se pot folosi și corticosteroizi.
- Edem: în cazul metastazelor cerebrale, Iodul-131 poate conduce la edem. Astfel metastazele cerebrale mari trebuie tratate neurochirurgical, împreună cu ajutorul

radioterapiei externe. Dacă se optează totuși pentru tratament primar cu Iod-131, pacientul se va pregăti prin terapie prealabilă cu corticosteroizi, manitol sau glicerol pentru a evita edemul cerebral.

- Mielosupresia: poate apărea la o lună după administrarea de Iod-131. Această mielosupresie este ușoară și tranzitorie. Este mai frecventă la pacienții cu o doză cumulată mare și când există metastaze extensive la nivelul scheletului.
- Pneumonita și fibroza pulmonară: reprezintă o complicație în cazul metastazelor pulmonare difuze, în special în cazul unui prag de retenție la nivelul întregului corp de 2.96 GBq la 48 de ore post-terapie [115].

Efecte pe termen lung:

Apariția unei a doua patologii maligne primare la distanță: există controverse cu privire la impactul pe care Iodul-131 îl are în apariția acestora la pacienții cu DTC [116]. Necesitatea administrării de Iod-131 trebuie pusă în balanță cu potențialele riscuri.

#### 5.4.7 Status

Sodiu<sup>[131I]</sup>Iod este aprobat în Uniunea Europeană pentru tratamentul DTC.

### 5.5. Strategii de rediferențiere în cancerul tiroidian

#### Radiofarmaceutice:

Na<sup>[131I]</sup>I, Sodiu<sup>[131I]</sup>Iod, Iodură de sodiu (<sup>131I</sup>) pentru terapie în asociere sau secvențial la terapia țintită.

Administrare: oral sau intravenos (i.v.)

Na<sup>[124I]</sup>I, Sodiu<sup>[124I]</sup>Iod, Iodură de sodiu (<sup>124I</sup>), pentru dozimetrie PET-CT

Administrare: oral sau intravenos (i.v.)

Na<sup>[131I]</sup>I, Sodiu<sup>[131I]</sup>Iod sau Na<sup>[123I]</sup>I, Sodiu<sup>[123I]</sup>Iod, pentru dozimetrie SPECT-CT

Administrare: oral sau intravenos (i.v.)

#### 5.5.1 Mecanism de uptake

Restabilirea uptake-ului de Iod-131 în cancerul tiroidian metastatic refractar prin modularea căilor de semnalizare intracelulare cu ajutorul inhibitorilor de tirozin-kinază.

#### 5.5.2 Principii

Sodiu<sup>[131I]</sup>Iod reprezintă un element cheie în tratamentul cancerului tiroidian, dar în două treimi din cazuri pacienții nu obțin un răspuns obiectiv din punct de vedere clinic și devin refractari la terapie [114, 117]. A doua linie de terapie în cazul pacienților metastatici cu boală progresivă și încărcare tumorală semnificativă o reprezintă inhibitorii de tirozin-kinază. În câteva studii in-vitro, activarea căilor de semnalizare intracelulare s-a dovedit a induce o reducere/pierdere a expresiei sau funcției simportului sodiu-iod (NIS), cu reducerea secundară a transportului iodului în tireocite și scăderea avidității pentru iod în leziunile maligne tiroidiene. Conform datelor pre-clinice obținute pe șoareci de laborator, blocajul acestei căi hiperactivate ar

putea duce la apariția unei re-expresii pe membrana celulară a NIS. Mai mulți compuși (de ex acidul retinoic) au fost testați în trecut pentru această strategie de rediferențiere la pacienții cu cancer tiroidian metastatic, cu pierderea sau scăderea semnificativă a

avidității pentru Iod-131; acestea nu au condus la obținerea unor rezultate semnificative. Primul trial uman, proiectat de MSKCC pe baza studiilor pre-clinice promițătoare, pe modele de șoareci cu mutații BRAF, a arătat potențialul terapiei țintite de a induce o creștere semnificativă a uptake-ului de Iod-131, prin inhibarea cascadei MAPK, la pacienții tratați cu selumetinib (inhibitor MEK), înaintea tratamentului cu Iod-131 [118, 119]. Opt din cei 20 de pacienți incluși au fost tratați în final cu Iod-131 și 7 dintre ei au prezentat o remisie parțială, confirmată radiologic. Același grup a testat vemurafenib la 12 pacienți cu mutații BRAF, conform unui trial similar și a observat un răspuns parțial la 4 dintre pacienți [120]. Un al treilea trial a explorat utilizarea unui inhibitor specific al BRAF V600 E (Dabrafenib) care a fost capabil să reinducă uptake-ul de Iod-131 la 6/10 pacienți, 2 având răspuns parțial și 4 având boală stabilă după tratamentul cu Iod-131 [121]. În acest moment, câteva căi metabolice au fost evaluate sau sunt încă evaluate în studiul celulelor tiroidiene maligne: cascada MAPK în tumorile cu mutații BRAF, căile de semnalizare PI3K și NOTCH, dar există și alte ținte pentru strategiile de diferențiere care sunt promițătoare [122-126].

Mai multe studii pe oameni au fost raportate sau sunt în desfășurare, testând alte medicamente sau asocieri de medicamente (NCT03244956) [127-129].

Selumetinib a fost testat de asemenea și în alte cadre decât la pacienții metastatici, în mod particular ca rol adjuvant la pacienții cu risc înalt de recurență (ASTRA Phase III trial, NCT 018443062). Rezultatele finale sunt în așteptare.

Corelația dintre reinducerea uptake-ului de Iod-131 și statusul mutant al pacienților (BRAF, RAS, RET/PTC, TERT) este încă neclar și necesită investigare suplimentară.

### **5.5.3 Contraindicații (vezi capitolul Na<sup>131</sup>I)**

Contraindicații absolute:

Sarcina și alăptarea.

Contraindicațiile specifice medicamentoase trebuie luate în considerare pentru administrarea terapiei țintite.

### **5.5.4 Selecția pacienților**

Criteriile utilizate pentru selecția pacienților în studiile disponibile pe oameni urmează definiția standard a cancerului tiroidian refractar în acord cu ghidurile internaționale [130].

În cadrul terapeutic al metastazelor:

- Cancer tiroidian diferențiat (bine diferențiat și/sau slab diferențiat)
- Cel puțin o leziune metastatică care nu mai este avidă pentru Iod-131 pe scintigrafia corp întreg cu Iod-131
- Leziunile avide pentru Iod-131 sunt stabile sau progresive în ultimele 12-14 luni, conform criteriilor RECIST 1.1 în pofida tratamentelor cu Iod-131.
- Leziuni avide la <sup>18</sup>F-FDG la PET-CT.

În cadrul terapiei adjuvante:

- Pacienți cu risc înalt de recurență conform clasificării ATA (pT4, N1 cu mai mult de 5 ganglioni limfatici sau cel puțin un ganglion ≥ 1 cm).



Subsetul de pacienți care ar putea beneficia de această abordare este încă un subiect controversat. Opinia emergentă este că programul de rediferențiere nu este potrivit tuturor pacienților cu boală metastatică refractară și ar trebui orientat spre pacienții cu boală fără aviditate Iod-131 și cel mai probabil lent progresivă. Studiile suplimentare sunt necesare pentru confirmarea acestei ipoteze.

### **5.5.5 Procedură**

În trialurile MSKCC toți pacienții au efectuat o examinare PET-CT cu <sup>124</sup>I, după administrarea de rhTSH, pentru a evalua absența uptake-ului pentru Iod-131, apoi timp de 4 săptămâni pacienții au fost tratați cu terapie țintită. O a doua examinare PET-CT cu <sup>124</sup>I a fost apoi efectuată pentru a evalua refacerea uptake-ului pentru Iod-131 și pentru

a calcula dozimetria lezională. În cazul unei doze absorbite presupuse >2000 cGy în leziunile metastatice și în cazul unei MTA – activitate maximă tolerată < 300 mCi, pacienții au fost apoi tratați cu o activitate personalizată de Iod-131, după administrarea de rhTSH [119, 120]. Trialul efectuat de Rotenberg et al a propus un tratament de șase săptămâni cu dabrafenib, urmat apoi de o administrare empirică de 5.5 GBq Iod-131 [121]. Un trial de fază II, multicentric cu un singur braț, aflat în desfășurare în UK propune scintigrafia corp întreg cu Iod-131 pentru a evalua refacerea uptake-ului de Iod, după 4 săptămâni de tratament cu selumetinib și pentru determinarea dozimetriei lezionale. O activitate de 5.5 GBq după administrarea de rhTSH este apoi indicată ca și schemă de tratament [127]. Alte studii retrospective raportează o durată mult mai lungă a terapiei țintite, până la tratamentul cu Iod-131 [131].

Nu există încă dovezi referitoare la secvența terapeutică corectă, doza terapiei țintite sau durata ei și activitatea de Iod-131 care trebuie administrată.

### **5.5.6 Dozimetrie**

Dozimetria lezională este programată în trialurile clinice pentru a confirma indicația pentru tratamentul cu Iod-131 în cazul în care se obține un nivel suficient al dozei absorbite în leziuni. Rezultatele studiilor viitoare vor aduce date suplimentare asupra impactului strategiilor de rediferențiere pe organele normale și dozimetria lezională.

### **5.5.7 Criterii de interpretare și limite**

Metodele de evaluare ale refacerii uptake-ului de Iod-131, în studiile pe oameni citate, variază în materie de analiză vizuală sau schimbări procentuale ale uptake-ului de Iod-131, în cazul Na[<sup>131</sup>I]I folosit în scop diagnostic [scanare sau metode semicantitative în cazul PET-CT cu <sup>124</sup>I]. Criteriile RECIST 1.1 au fost de obicei utilizate pentru a analiza răspunsul morfologic la 3-6 luni după tratamentul cu Iod-131, conform diferitelor trialuri].

### **5.5.8 Efecte secundare**

Efectele secundare ale acestor strategii sunt legate de tratamentul clasic cu Iod-131, în asociere cu efectele secundare specifice posibile ale terapiilor țintite. Chiar dacă durata terapiilor țintite limitează o parte din efectele secundare, majoritatea efectelor de grad 1-2, pot apărea în primele 2-3 săptămâni de tratament.

### **5.5.9 Status**

Aflat în prezent în apanajul domeniului de cercetare.



## **6. Tumorile maligne de creste neurale (Neuroblastomul și Feocromocitomul)**

### **6.1. Indicații**

Neuroblastomul la copii și la tineri precum și tumorile neuroendocrine la adulți

### **6.2. [<sup>131</sup>I] meta-iodo-benzil-guanidina**

Radiofarmaceutic: [<sup>131</sup>I] meta-iodo-benzil-guanidina ([<sup>131</sup>I]-mIBG)

Radionuclid: Iod-131

Activitate administrată: Prima doză de administrare la copii și tineri pentru tratamentul neuroblastomului este distribuită în funcție de o prescripție bazată pe masa corporală- 444 Mbq/kg [132]. Spre deosebire de dozele pentru tratamentul neuroblastomului, dozele administrate pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine la adult nu sunt strict legate de masa corporală a pacientului, astfel că dozele variază între 3.7 GBq și 18.5 GBq. Administrare: intravenoasă

#### **6.2.1 Mecanismul de captare**

[<sup>131</sup>I]-mIBG este o arakyl guanidină care se aseamănă ca structură cu norepinefrina (numită și noradrenalină), o monoamină secretată de către medulosuprarenală. Astfel, tumorile care exprimă transporterul norepinefrinei vor avea capacitatea de captare a [<sup>131</sup>I]-mIBG.

#### **6.2.2 Criterii de selecție a pacientului**

Indicația o reprezintă tumorile cu o captare adecvată sau retenție a radiotrasorului [<sup>131</sup>I]-mIBG, aspect bazat pe un studiu preterapeutic al trasorului [45,133]. Deoarece încă nu există un consens privind ceea ce înseamnă o captare adecvată la nivel tumoral, decizia finală trebuie să se bazeze pe aspectul imagistic și pe considerațiile clinice ale cazului.

- Feocromocitomul inoperabil;
- Paragangliomul inoperabil;
- Tumorile carcinoide inoperabile;
- Stadiul II sau IV al neuroblastomului [133];
- Cancerul tiroidian medular metastatic sau recurent.

#### **6.2.3 Criterii de excludere**

Contraindicații absolute:

- Sarcina, alăptarea;
- Speranță de viață de sub 3 luni, cu excepția durerilor osoase atroce;
- Insuficiența renală cu necesitate de dializă pe termen scurt.

Contraindicații relative:

- Risc medical inacceptabil pentru izolare
- Incontinență urinară greu de gestionat
- Funcție renală cu deteriorare rapidă- rată de filtrare glomerulară (GFR) <30mL/min

- Mielosupresie
- Număr total de leucocite  $<3.0 \times 10^9/L$
- Trombocite  $<100 \times 10^9/L$

În cazul unui număr scăzut de leucocite, a unui număr scăzut de trombocite, a invaziei medulare și/sau a unei funcții renale alterate, activitatea administrată trebuie redusă și o monitorizare atentă este recomandată pentru a preveni apariția toxicității.

#### 6.2.4 Procedură

Pacienții trebuie să aibă o tumoră neuro-endocrină inoperabilă dovedită și să fi efectuat investigații imagistice pentru stadializare incluzând scintigrafia cu  $[^{123}\text{I}]-m\text{IBG}$ , imagistica anatomică (CT, RMN, ecografie) și analize biochimice care să includă markeri tumorali. Copiii supuși terapiei cu  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$  ar trebui să fie gestionați în comun de echipe multidisciplinare, inclusiv personal specializat în pediatrie [134].

Pacienții eligibili vor avea tumori  $m\text{IBG}$ -pozitive, astfel cum s-a documentat prin scintigrafia cu trăsori utilizând  $[^{123}\text{I}] m\text{IBG}$  (la adulți,  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$  poate fi, de asemenea, utilizat pentru imagistica tumorală).

Absorbția tiroidiană a  $^{131}\text{I}$  este prevenită folosind iod stabil per os (tabelul 2). Capsulele de iod oral sunt mai potrivite pentru copii datorită gustului lor neutru. Tratamentul trebuie să înceapă cu 48-24 de ore înainte de administrarea planificată a  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$  și să continue timp de 10-15 zile postterapie. Percloratul de potasiu, utilizat în mod normal singur înainte de scintigrafia cu  $[^{123}\text{I}] m\text{IBG}$ , este utilizat în general în combinație cu iod stabil pentru a facilita spălarea radio-iodului de la nivel tiroidian. Tratamentul hormonal cu tiroxină sau carbimazol nu este, în general, indicat.

Multe clase de medicamente pot interfera teoretic cu absorbția și depozitarea  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$  (Tabelul 3) [135]. În mod ideal, medicamentele care ar putea interfera cu absorbția și / sau retenția  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$  ar trebui scoase înainte de tratament, iar pacienții ar trebui să fie stabili pe medicamente alternative. Cu toate acestea, pacienții cu tumori secretante de catecolamine active din punct de vedere metabolic (adică feocromocitom, paragangliom) sunt adesea alfa și beta blocați prin tratament medicamentos înainte de administrarea  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$ . Un număr considerabil de astfel de pacienți cu tumori secretante de catecolamină sunt expuși riscului de apariție a simptomelor după scoaterea medicamentelor. Mai mult, hipertensiunea indusă de  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$  este întotdeauna posibilă, chiar dacă rară, la copii [136]. Prin urmare, recomandăm ca la acești pacienți, scintigrafia de diagnostic și administrarea terapeutică a  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$  să fie efectuată fără a schimba medicația luată, deși utilizarea blocanților beta sau a blocanților canalelor de calciu ar putea afecta eficacitatea procedurii. La ceilalți pacienți se recomandă o administrare lentă de  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$ , dar administrarea trebuie oprită dacă apare hipertensiunea.

Monitorizarea semnelor vitale este esențială, deoarece administrarea  $[^{131}\text{I}] m\text{IBG}$  poate duce la tensiune arterială fluctuantă. Semnele vitale trebuie verificate înainte și după perfuzie și cel puțin de două ori pe zi după procedură. Se recomandă o monitorizare mai frecventă în cazul tumorilor secretante de catecolamină. Blocantele alfa sau beta cu acțiune scurtă ar trebui să fie disponibile pentru utilizare de urgență în cazul creșterii

catecolaminei în timpul sau imediat după administrarea [<sup>131</sup>I] mIBG. În practică, hipertensiunea nestabilizată poate fi gestionată prin reducerea sau oprirea temporară a perfuziei cu [<sup>131</sup>I] mIBG. În unele cazuri, blocații alfa sau beta suplimentari sunt esențiali.

Se recomandă utilizarea anti-emeticii profilactic, care începe în ziua tratamentului și se continuă timp de 72 de ore. Pentru a evita o posibilă interacțiune medicamentoasă, Ondansetron este anti-emeticii potrivit. În această perioadă, pacienții ar trebui, de asemenea, încurajați să bea lichide pentru a limita doza de iradiere extra-tumorală, în special la nivelul vezicii urinare.

Excreția urinară de [<sup>131</sup>I] mIBG este crescută în primele 5 zile după administrare. Pacienții trebuie sfătuiți să respecte o igienă riguroasă pentru a evita contaminarea persoanelor care utilizează aceeași toaletă. Pacienții trebuie avertizați să evite murdărirea lenjeriei de corp sau a zonelor din jurul vaselor de toaletă pentru o săptămână după injectare. Îmbrăcămintea foarte murdară trebuie spălată separat. Se recomandă o spălare repetată a toaletei după urinare. Pacienții trebuie să se spele pe mâini după urinare.

Pacienții cu incontinență ar trebui să fie cateterizați înainte de administrarea [<sup>131</sup>I] mIBG. Cateterul trebuie să rămână în poziție timp de 3 până la 4 zile. Pungile de cateter trebuie golite frecvent. Mănușile trebuie purtate de personalul care îngrijește pacienții cateterizați (sau pentru orice procedură care implică contact).

Monitorizarea hematologică este esențială după terapie pentru a anticipa mielosupresia și pentru a planifica ciclurile de tratament ulterioare. Scintigrafia cantitativă post-terapie poate fi utilă pentru a clarifica extinderea tumorii și a efectua calcule de dozimetrie.

După tratament, pacienții trebuie să evite sarcina timp de cel puțin 6 luni. Pacienții de sex masculin ar trebui să ia în considerare prezervarea spermatozoizilor înainte de tratament și să respecte aceeași durată de 6 luni înainte de a concepe un copil.

Tabelul 2 Blocada tiroidiană

Compus	Adulți	Copii (15-50 kg)	Copii (5-15 kg)	Copii (<5 kg)
Capsule	mg/zi			
Iodat de potasiu (KIO <sub>3</sub> )	170	80	40	20
Iodură de potasiu (KI)	130	65	32	16
Soluție Lugol 1%	1 picătură/kg pe zi cu un maxim de 40 (20 de picături de 2 ori pe zi)			
Perclorat de potasiu (KClO <sub>4</sub> )	400	300	200	100

Tabelul 3 Interacțiuni medicamentoase cu [<sup>131</sup>I] mIBG

Grupa medicamentoasa	Denumire comercială	Durata de întrerupere recomandată	Mecanismul de acțiune <sup>a</sup>
Medicamente simpatomimetice și cardiovasculare			
Anti-aritmice pentru aritmii ventriculare	Amiodaronă	Nu se întrerupe în mod curent	<b>1,3</b>
Alfa și beta blocante	Labetalol	72h	<b>1,3</b>
Blocante neuronale adrenergice	Bretilliu	48 h	2,3
	Guafetidină	48h	2,3
	Rezerpină	48h	2,3
Alfa blocante	Fenoxibenzamină (doza doar i.v.)	15 zile	5
Blocante ale canalelor de calciu	Amlodipină	48h	4,5
	Diltiazem	24h	4,5
	Felodipină	48h	4,5
	Isradipină	48h	4,5
	Lacidipină	48h	4,5
	Lercanidipină	48h	4,5
	Nicardipină	48h	4,5
	Nifedipină	24h	4,5
	Nimodipină	24h	4,5
	Nisoldipină	48h	4,5
	Verapamil	48 h	4,5
Simpatomimetice inotrope	Dobutamină	24h	3
	Dopamină	24h	3
	Dopexamină	24h	3
Simpaticomimetice vasoconstrictoare	Efedrină	24h	1
	Metarminol	24h	3
	Norepinefrină	24h	3
	Fenilefrină	24h	3
Beta. Simpatomimetice	Salbutamol	24h	3
	Terbutalină	24h	3
	Eformoterol	24h	3
	Bambuterol	24h	3
	Fenoterol	24h	3
	Salmeterol	24h	3
Alți stimulanți ai receptorilor adrenergici	Orciprenalină	24h	3
Decongestionanți nazali sistemici și locali, compuși pentru tuse și preparate pentru viroze	Pseudoefedrină	48h	<b>3</b>
	Fenilefrină	48h	<b>3</b>
	Efedrină	24h	<b>1</b>
	Xylometazolină	24h	<b>3</b>
	Oxymetazolină	24h	<b>3</b>
Simpaticomimetice pentru glaucom	Brimonidină	48h	3
	Dipivefrină	48h	3

Medicamente neurologice			
Antipsihotice (neuroleptice)	Clorpromazină	24h	1
	Benperidol	48h	1
	Flupentixol	48h sau 1 lună	1
	Flufenazină	(depozit)	1
	Haloperidol	24h sau 1 lună	1
	Levomepromazină	(depozit)	1
	Periciazină	8h sau 1 lună	1
	Perfenazină	(depozit)	1
	Pimozidă	72h	1
	Pipotiazina	48h	1
	Proclorperazină	24h	1
	Promazină	72h	1
	Sulpiridă	1 lună pentru depozit	1
	Tioridazină	24h	1
	Trifluoperazină	24h	1
	Zuclopentixol	24h	1
	Amisulpiridă	48h	1
	Clozapină	24h	1
	Onlanzapină	48h	1
	Quetiapină	48h sau 1 lună	1
Risperidonă	(depozit)	1	
Sertindol	72h	1	
Zotepin	7 zile	1	
	7-10 zile		
	48h		
	5 zile sau 1 lună (depozit)		
	15zile		
	5 zile		
Antihistaminice sedative	Prometizină	24h	1
Analgezice opioide	Tramadol	24h	1
Antidepresive triciclice	Amitriptilină	48h	1
	Amoxapină	48h	1
	Clomipramină	24h	1
	Dosulepin (Dotiepin)	24h	1
	Doxepină	24h	1
	Imipramină	24h	1
	Lofepramină	48h	1
	Nortriptilină	24h	1
	Trimipramină	48h	1
			1
		1	
Alte antidepresive triciclice	Maprotilină	48h	1
	Mianserină	48h	1
	Trazolonă	48h	1
	Venlafaxină	48h	1
	Mirtazepină	8zile	1
	Reboxetină	3zile	1
		1	





Stimulenți al sistemului nervos central (SNC)	Amfetamină	48h	3
	Atomoxetina	5 zile	1
	Metifenidat	48h	5
	Modafinil	72h	5
	Cocaina	24h	1
	Cafeina	24h	5

Mecanism de interacțiune

1. Inhibarea sistemului de absorbție dependent de sodiu (1)
2. Interferența de transport-inhibarea absorbției prin transport activ în vezicule, ex. inhibarea absorbției granulare și competiția pentru transportul în vezicule, ex. competiția pentru absorbția granulară (2)
3. Epuizarea conținutului din vezicule/granule de stocare (3)
4. Mediat de calciu (4)
5. Alte mecanisme posibile, necunoscute (5)

(Adaptat din Protocolul de Radiofarmacie al Departamentului de Medicină Nucleară, Spitalul Queen Elizabeth, Birmingham, Marea Britanie).

Mecanismul teoretic al interacțiunii în *italic*, mecanismul de interacțiune cu semnificație ridicată în **bold**, mecanism probabil de interacțiune în font standard.

### 6.2.5. Dozimetrie

Dozimetria tumorală a fost efectuată atât cu imagistica SPECT, cât și cu cea planară și, ca și în cazul neuroblastomului, au fost raportate o gamă largă de doze absorbite, de la <5 Gy la> 300 Gy [137-140]. Sunt disponibile ghiduri cu proceduri de dozimetrie

recomandate pentru terapia cu <sup>131</sup>I mIBG a tumorilor neuroendocrine [37]. Tratamentele sunt adesea prescrise în funcție de doza absorbită de întregul corp. Un protocol din ce în ce mai frecvent este acela de a furniza o doză absorbită de întregul corp de 4 Gy în două administrări separate de 2 săptămâni urmate de o prelevare a celulelor stem. Prima administrare se efectuează conform unui protocol bazat pe masa corporală de 444 MBq / kg [132]. Dacă nu este disponibilă prelevarea celulelor stem, se poate efectua un studiu cu <sup>131</sup>I mIBG pentru a elibera o anumită doză absorbită la nivelul măduvei roșii sau a întregului corp. Până în prezent, nu există o anumită valoare indicată pentru doza absorbită de tumoră.

Având în vedere o limită de doză absorbită de 2 Gy pentru măduva roșie, s-ar putea efectua un studiu dozimetric cu un traser pentru a determina doza absorbită de măduvă roșie per activitate administrată. Folosind această valoare, activitatea [<sup>131</sup>I] mIBG poate fi prescrisă astfel încât să nu depășească toxicitatea măduvei roșii. Alternativ, tratamentul poate fi fracționat, iar activitatea în administrările ulterioare poate fi determinată din biokinetica primei administrări [141].

A fost raportată o corelație între doza absorbită de tumoră și răspunsul la tratament, unde boala progresivă a fost observată doar la acei pacienți ale căror tumori au primit mai puțin de 17 Gy, iar răspunsul parțial a fost mult mai mare la pacienții care au primit >70 Gy [142]. Un studiu a arătat că o doză absorbită mai mare de 150 Gy era necesară pentru a provoca efecte benefice în tratamentul feocromocitomului [139]. Mai mult,



s-a observat un răspuns mai bun cu activități administrate mai mari, ceea ce ar putea fi explicat sub ipoteza că s-au administrat doze mai mari cu absorbție tumorală [140]. În ceea ce privește toxicitatea, s-a demonstrat o corelație între doza absorbită de întregul corp și neutropenie [143].

### 6.2.6 Eficacitate

Eficacitatea [<sup>131</sup>I] mIBG în tratamentul tumorilor neuroendocrine la adulți a fost raportată în mai multe studii. În cazul feocromocitomului și paragangliomului, au fost raportate rate de răspuns între 30% și 47% pentru răspunsul morfologic și 75-90% pentru răspunsul simptomatic. Aproximativ 30% din metastaze au demonstrat răspuns obiectiv la terapie și în 40% dintre cazuri tumorile au rămas stabile. În cazul carcinomului tiroidian medular, a fost raportat un răspuns obiectiv de 30%, iar în cazul tumorilor carcinoide răspunsuri simptomatice în intervalul 50-75% [133].

Terapia cu [<sup>131</sup>I] mIBG este administrată de obicei copiilor cu stadii mai avansate de neuroblastom, iar eficacitatea sa a fost studiată. De exemplu, rezultate similare cu cele ale chimioterapiei la pacienții în stadiul III și în stadiul IV au fost găsite într-un studiu de fază I/II [144]. Mai recent, a fost raportată o rată de răspuns de 58% după terapia individualizată cu [<sup>131</sup>I] mIBG [137].

### 6.2.7 Efecte secundare

Efectele secundare precoce includ:

- Greața și vărsăturile temporare pot apărea în primele 2 zile după administrare.
- Mielosupresie temporară care apare de obicei la 4-6 săptămâni după terapie. Efectele hematologice sunt frecvente la copiii cu neuroblastom după chimioterapie (60%), predominant ca trombocitopenie izolată, dar sunt mai puțin frecvente la adulți.
- Depresia măduvei osoase este probabilă la pacienții cu afectare a măduvei osoase în momentul terapiei [<sup>131</sup>I] mIBG și, din cauza unei doze mari de radiații a întregului corp, la pacienții cu clearance-ul renal a [<sup>131</sup>I] mIBG întârziat.
- Terapia cu [<sup>131</sup>I] mIBG este asociată cu o toxicitate hematologică semnificativ mai mică la pacienții care nu au fost expuși înainte la chimioterapie.
- Rareori, se observă deteriorarea funcției renale la pacienții ai căror rinichi au fost compromiși prin pretratarea intensivă cu cisplatină și ifosfamidă.
- Rareori, la adulții cu feocromocitom sau paragangliom și la copiii cu neuroblastom, crizele hipertensive care necesită blocare alfa ar putea fi precedate de eliberarea de catecolamine. La pacienții cu carcinoid, roșeața poate apărea din cauza eliberării de serotonină.

Efectele posibile tardive pe termen lung includ cele cunoscute pentru terapia cu <sup>131</sup>I în general, cum ar fi:

- Hipotiroidism (după blocajul tiroidian inadecvat);
- Efecte hematologice persistente (trombocitopenie, mielosupresie);
- Există puține dovezi pentru inducerea leucemiei sau a tumorilor solide secundare, dar aceasta este o posibilitate rară, mai ales în asociere cu tratamentul cu chimioterapie (de lungă durată) [145].

### **6.2.8 Status**

[<sup>131</sup>I] meta-iodobenzilguanidina este aprobată ca agent terapeutic în feocromocitomul inoperabil, paragangliomul inoperabil, tumora carcinoidă inoperabilă, neuroblastomul în stadiul III sau IV și cancerul tiroidian medular metastatic sau recurent.

## 7. Tumorile Neuroendocrine

### 7.1. Indicație: tumori neuroendocrine

Pacienții cu receptori pentru somatostatina (sstr), în special subtipul 2 (sstr2), care exprimă tumori neuroendocrine ale tractului gastroenteropancreatic și bronșic, feocromocitom, paragangliom, neuroblastom sau carcinom tiroidian medular.

În general, pacienții ar trebui să aibă una din următoarele pentru a primi terapia cu radionuclizi a receptorilor peptidici (PRRT) [46;146]:

- O tumoră care progresează și este evaluată prin imagistică anatomică
- Boală extinsă progresivă în două sau mai multe organe și boală progresivă cu altă localizare care are probabilitatea să fie necontrolată
- Simptome clinice necontrolabile folosind cel mai bun standard de îngrijire
- Boala inoperabilă, deși intervenția chirurgicală poate fi luată în considerare după terapia PRRT cu succes

### 7.2. [<sup>177</sup>Lu]Lutețiu ([<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>) oxodotretoid

Radiofarmaceutic: Lutețiu-177 (<sup>177</sup>Lu-[DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]) oxodotretoid sau [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE

Nuclid: Lutețiu-177 este un emițător β de energie medie cu o energie maximă de 0.5 MeV, cu o penetranță maximă a țesutului de 2 mm și un timp de înjumătățire de 6.7 zile. Emite, de asemenea, raze γ cu energie scăzută de 208 și 113 keV cu abundență de 10% și 6%, lucru care permite efectuarea scintigrafiei și dozimetria ulterioară cu același compus terapeutic.

Activitate: 7.4 GBq per ciclu; patru cicluri la fiecare 8 săptămâni.

Administrare: i.v.

#### 7.2.1 Mecanismul captării / farmacocinetică

[<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE este un analog de somatostatina marcat radioactiv, dezvoltat pentru tratamentul pacienților cu tumori neuroendocrine sstr pozitive (NET). Ca atare, [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE este captat de zone cu densitate crescută de sstr-2.

#### 7.2.2 Selecția pacienților

Eligibilitatea și luarea deciziei clinice ar trebui să se bazeze pe discuții multidisciplinare. Criteriile de eligibilitate includ:

- Un raport al antecedentelor medicale de la medicul (trimițător) care conține un rezumat al tuturor tratamentelor anterioare (intervenții chirurgicale, ablație prin radiofrecvență (RFA), chimioterapie, radioterapie, medicamente curente etc.).
- Tumori neuroendocrine dovedite histopatologic (imunohistochimie).
- Captare tumorală prin imagistica pentru receptorii SST (analogi [<sup>68</sup>Ga] Ga-SST

PET/CT sau Octreoscan sau Tektrotyd) captarea ar trebui să fie cel puțin la fel de mare comparativ cu cea din ficat. Imagistica pentru receptorii SST nu trebuie să fie mai veche de 6 luni.

- Imagistică anatomică (de exemplu, tomografie computerizată (CT) și/sau imagistica prin rezonanță magnetică (RMN)) nu mai veche de 3 luni, de preferință mai puțin de 2 luni.
- Speranța de viață de cel puțin 3-6 luni.
- Scorul de performanță Karnofsky > 50% sau Scorul de performanță al Grupului Oncologic Cooperativ Estic (ECOG) <4.
- Consimțământ informat semnat.
- Funcții normale ale măduvei osoase, rinichilor și ficatului.

### 7.2.3 Criterii de excludere

- Sarcina
- Alăptarea este o contraindicație relativă din cauza expunerii la radiații a copilului. Captarea la nivelul sânilor poate fi observată în examinarea pre-tratament ([<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA- analogi SST PET/CT), iar dacă aceasta este prezentă, întreruperea alăptării este recomandată. Conservarea laptelui nu este o opțiune.
- Insuficiență renală (clearance-ul creatininei <50 mL/min, măsurat în urina colectată în 24 de ore).
- Funcția hematologică afectată, adică hemoglobina (Hb) <5 mmol / L; trombocite <75 x 10<sup>9</sup>/L; număr de leucocite <2 x 10<sup>9</sup>/L.
- Insuficiență hepatică severă, adică bilirubină totală > de 3 ori peste limita superioară a normalului sau albumină <30 g/L cu un timp de protrombină crescut.
- Insuficiență cardiacă severă (NYHA clasa III-IV)

### 7.2.4 Procedură

Protecția renală: deoarece rinichii sunt organe critice, aminoacizii încărcăți pozitiv, cum ar fi L-lizina (lizina) și/sau L-arginina (arginina) sunt co-infuzați pentru a inhiba competitiv reabsorbția tubulară proximală a radiopeptidului și, astfel, pentru a reduce retenția sa renală. O soluție de 25 g de lizină și 25 g de arginină într-un litru de ser fiziologic normal se infuzează timp de 4-6 ore și începe cu 30-60 minute înainte de PRRT.

Este necesară administrarea unui anti-emic potrivit.

Analogii de somatostatina trebuie întreruși înainte de PRRT, deoarece ar putea interfera cu direcționarea radiofarmaceuticului către receptor. Administrarea formulelor cu analogi de somatostatina cu acțiune îndelungată trebuie oprită cu 6 săptămâni înainte de PRRT, iar pacienții sindromici trebuie trecuți la formule cu acțiune scurtă cu până la 1 zi înainte de PRRT. Tratamentul cu analogi de somatostatina trebuie reluat la o zi după încheierea PRRT.

Administrarea trebuie efectuată printr-un cateter venos central pentru a evita extravazarea.

Trebuie realizate intervenții terapeutice pentru a trata efectele sindromului funcțional sau exacerbarea (de exemplu, sindromul carcinoid/hipotensiune arterială, hipoglicemie,



hipergastrinemie, hiper/hipotensiune arterială, sindrom WDHA (diaree apoasă, hipopotasemie și aclorhidrie), dezechilibru electrolitic).

### **7.2.5 Dozimetrie**

Tratamentele pot fi efectuate prin prescrierea unei doze maxime totale absorbite raportată la rinichi și măduva osoasă. Un studiu recent pe un lot de 15 pacienți a arătat că o activitate medie administrată de 63,8 GBq (interval 52-96,6 GBq), administrată într-o medie de 9 cicluri (interval 8-13 cicluri), a fost bine tolerată și a dus la un beneficiu de supraviețuire la pacienții cu recurență de tumori neuroendocrine [147]. În timp ce doza maximă absorbită pentru rinichi este stabilită în mod obișnuit la limitele utilizate în radioterapia cu fascicul extern (EBRT), doza-prag pentru toxicitatea renală tardivă pentru tratamentul cu [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE este incertă. Doza prag pentru toxicitatea hematologică este stabilită la 2 Gy pentru doza cumulativă absorbită.

Chiar dacă randamentul fotonului este relativ scăzut, cantitatea mare de activitate administrată face posibilă imagistica cu Lutețiu-177. S-a demonstrat că imagistica cu gamma camera este fezabilă și că activitatea poate fi cuantificată la o precizie de 20% în funcție de volumul scanat. Se recomandă colimatoare de uz general, cu energie medie, cu fereastra de energie centrată la 208 keV [36.148].

Deși dozimetria poate avea un beneficiu clinic, protocolul optim și metodele de dozimetrie standardizate nu sunt încă stabilite. Limitele dozei absorbite pentru țesutul normal și doza dorită să fie absorbită pentru tumoră trebuie încă determinate.

Un număr limitat de studii au investigat dozele absorbite măsurabile la nivelul metastazelor utilizând imagistica cu gamma cameră. Într-un studiu, o serie de doze absorbite au fost calculate, prin imagistica tomografiei computerizate cu emisie de foton unic (SPECT / CT) și au fost raportate între 10-340 Gy dintr-o administrare standard [149].

Primul studiu clinic de mari dimensiuni folosind [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE a fost raportat în 2005 și a utilizat 4 cicluri cu un interval de 6-10 săptămâni între ele [150]. Dozele ciclului au fost de 3,7 GBq (100 mCi) la șapte pacienți, 5,6 GBq (150 mCi) la 16 pacienți și 7,4 GBq (200 mCi) la restul de 108 pacienți. Nu a fost observată o toxicitate limitativă a dozei, iar programul este considerat atât sigur cât și eficient. Conform recentului studiu clinic de fază III, cel mai frecvent utilizat protocol de tratament se bazează pe 4 cicluri de terapie, fiecare cu o activitate de 7,4 GBq la fiecare 8 săptămâni și cu perfuzie concomitentă de aminoacizi pentru a reduce absorbția renală. Cu toate acestea, protocoalele care administrează cicluri de 7,4 GBq, până la atingerea unei doze maxime prescrise absorbite la rinichi și măduva osoasă, sunt, de asemenea, în curs de investigare [151].

### **7.2.6 Eficacitate**

Opțiunile terapeutice pentru NET includ intervenția chirurgicală, analogii de somatostatina, interferonul, chimioterapia, agenții cu țintă moleculară, terapiile locoregionale și PRRT. O intervenție chirurgicală cu intenție curativă trebuie efectuată ori de câte ori este posibil. În cazuri selectate și în cadrul unei abordări





multidisciplinare, PRRT poate fi benefică drept terapie neoadjuvantă pentru a face un pacient accesibil intervenției chirurgicale, cu toate acestea, majoritatea tumorilor neuroendocrine dezvoltând însă metastaze până la momentul diagnosticului.

Deoarece majoritatea NET supraexprimă receptorii somatostatinei, tratamentul medicamentos sub formă de analogi ai somatostatinei, cum ar fi octreotidul și lanreotidul, poate fi utilizat pentru ameliorarea simptomelor, precum și pentru efectul antiproliferativ asupra tumorilor neuroendocrine. Interferonul Alfa poate fi, de asemenea, utilizat pentru ameliorarea simptomelor. (Chemo)-embolizarea locală și ablatia prin radiofrecvență sunt utilizate pentru controlul metastazelor hepatice. Se obțin rate de răspuns simptomatice de 60-95% și rate de răspuns biochimice de 50-90%. Au fost raportate răspunsuri radiologice de 33-80%. Recent a fost introdusă radioterapia selectivă internă (SIRT), iar într-un singur studiu prospectiv cuprinzând 34 de pacienți, rata de răspuns obiectivă a fost de 50% [152].

Chimioterapia sistemică este eficientă la unii pacienți, în special la cei cu tumori neuroendocrine slab diferențiate, carcinom neuroendocrin sau tumori neuroendocrine progresive ale pancreasului. Cu toate acestea, în tumorile neuroendocrine bine diferențiate, ratele de răspuns la chimioterapie sunt scăzute (7-20%). Pentru carcinomul neuroendocrin, chimioterapia include de obicei (o combinație) de cisplatină, etopozid, irinotecan, 5-fluorouracil sau capecitabină și oxaliplatină. Pentru tumori neuroendocrine pancreatice, (o combinație de) streptozotocină, 5-fluorouracil și / sau doxorubicină poate fi luată în considerare.

Rezultatele unui studiu randomizat de fază III NETTER-I, la pacienții cu tumori neuroendocrine ce exprimă sstr pozitivi, au arătat că [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE a dus la o supraviețuire semnificativ mai lungă fără progresie și o rată de răspuns semnificativ mai mare în raport cu somatostatina [7].

O corelație clară între dozele absorbite la nivel tumoral și răspunsul la tratament a fost raportată în tumorile neuroendocrine pancreatice [149].

Terapiile moleculare au fost introduse recent, iar supraviețuirea fără progresie comparativ cu placebo, la pacienții cu tumori neuroendocrine pancreatice, a fost de 11,1 luni, față de 5,5 luni pentru sunitinib și 16,7 luni față de 9,7 luni pentru everolimus.

În prezent se desfășoară un studiu randomizat de fază III care investighează [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE la pacienții cu tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice avansate de gradul 2 și gradul 3 (NETTER-2). Acesta compară combinația de [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE cu octreotid cu acțiune îndelungată față de tratamentul cu octreotid cu acțiune lungă în doză mare (60 mg).

### 7.2.7 Efecte adverse

Doza absorbită în țesuturile normale a fost estimată în mai multe studii bazate pe imagistica cantitativă secvențială, prelevarea de sânge și într-un caz colectarea urinei [148, 153, 154]. Rinichii și (mai rar) măduva osoasă au fost raportate ca fiind organele

care limitează doza [155,156]. În aceste studii, s-a constatat că principala cale de excreție este prin rinichi. Aceste studii au arătat, de asemenea, că dozele captate de rinichi variază cu un ordin de mărime de la 0,2-2,0 Gy/GBq.

Nu a fost raportată toxicitate renală legată de tratament, în ciuda urmării pe termen lung a pacienților cărora li s-a administrat o doză renală de peste 28 Gy. Aceasta indică faptul că 28 Gy ar putea fi o limită de doză conservatoare [157].

[<sup>111</sup>In] -In-pentetroctetid a fost primul PRRT cu eficacitate clinică. Remisiile parțiale au fost rare cu acest agent, iar leucemia și sindroamele mielodisplazice au fost raportate la pacienții care au primit doze cumulative mari.

### 7.2.8 Status

În septembrie 2017, Comisia Europeană a aprobat autorizația de introducere pe piață a [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE (Lutathera®) pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice sstr pozitive nerezecabile sau metastatice, progresive, bine diferențiate (G1 și G2) la adulți. Produsul rămâne într-o fază de investigație pentru alte indicații.

### 7.3. [<sup>90</sup>Y]Ytriu ([<sup>90</sup>Y]Y-DOTA<sup>o</sup>, Tyr<sup>3</sup>) octreotid sau [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TOC

Radiofarmaceutic: [<sup>90</sup>Y]Ytriu ([<sup>90</sup>Y]Y-DOTA<sup>o</sup>, Tyr<sup>3</sup>) octreotid sau [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TOC

Nuclid: Ytriu-90 este un emițător pur de energie înaltă beta (energie medie 0,93 MeV), în timp ce o fracțiune mică (0,0032%) are o producție internă de perechi de fotoni la 511 keV. Imagistica cantitativă a Ytriului-90 este complexă, iar imagistica prospectivă cu markeri surogat s-ar putea abate de la biodistribuția reală.

Activitate: 1,85-3,7 GBq/m<sup>2</sup> per ciclu; patru cicluri la intervale de 6 până la 8

săptămâni Administrare: i.v.

#### 7.3.1 Mecanismul captării/farmacocinetică

[<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TOC a fost primul analog de somatostatina dezvoltat pentru tratamentul pacienților cu tumori neuroendocrine sstr pozitive. Un studiu clinic de fază I a evaluat prospectiv farmacocinetica și dozimetria [<sup>90</sup>Y]Y-DOTA-TOC utilizând imagistica cantitativă PET și a arătat că este necesară dozimetria individuală a pacientului, deoarece dozele absorbite atât de rinichi, cât și de tumoră au prezentat variabilitate extremă [158]. Nu s-a efectuat nicio dozimetrie în timpul studiului de fază II pentru acest compus, iar pacienților li s-a administrat fie o singură doză, fie mai multe, de 3,7 GBq/m<sup>2</sup> [12].

#### 7.3.2 Selecția pacienților

- Un raport cu antecedente medicale de la medicul (trimitător) care conține un rezumat al tuturor tratamentelor anterioare (intervenții chirurgicale, ablație prin radiofrecvență (RFA), chimioterapie, radioterapie, medicamente curente etc.).
- Tumori neuroendocrine dovedite histopatologic (imunohistochimie).

- Captare tumorală prin imagistica pentru receptorii SST (analogi [<sup>68</sup>Ga] Ga-SST PET/CT sau Octreoscan sau Tektrotyd) captarea ar trebui să fie cel puțin la fel de mare comparativ cu cea din ficat. Imagistica pentru receptorii SST nu trebuie să fie mai veche de 6 luni.
- Imagistică anatomică (de exemplu, tomografie computerizată (CT) și/sau imagistică prin rezonanță magnetică (RMN)), nu mai veche de 3 luni, de preferat mai puțin de 2 luni.
- Speranța de viață de cel puțin 3-6 luni.
- Scorul de performanță Karnofsky > 50% sau Scorul de performanță al Grupului Oncologic Cooperativ Estic (ECOG) <4.
- Consimțământ informat semnat.
- Funcții normale ale măduvei osoase, rinichilor și ficatului.

În prezent, [<sup>90</sup>Y] Y-DOTA-TOC este utilizat pentru PRRT pe lângă sau în combinație cu [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA-TATE în studiul clinic. Scintigrafia post-tratament după [<sup>90</sup>Y] Y-DOTA-TOC este îngreunată, deoarece numai radiația Bremsstrahlung poate fi detectată. Emisia directă de radiații gamma a Lutetiu-177, în schimb, oferă informații despre intensitatea absorbției și extinderea bolii și, prin urmare, poate fi utilizată pentru a evalua răspunsul la ciclurile de terapie anterioare.

### 7.3.3 Criterii de excludere

- Sarcina
- Alăptarea este o contraindicație relativă din cauza expunerii la radiații a copilului. Captarea la nivelul sânilor poate fi observată în examinarea pre-tratament ([<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA- analogi SST PET/CT), iar dacă aceasta este prezentă, întreruperea alăptării este recomandată. Conservarea laptelui nu este o opțiune.
- Insuficiență renală (adică, clearance-ul creatininei <50 mL/min., măsurat în urina colectată în 24 de ore).
- Funcția hematologică afectată, adică hemoglobina (Hb) <5 mmol/L; trombocite <75 x 10<sup>9</sup>/L; număr de leucocite <2 x 10<sup>9</sup>/L.
- Insuficiență hepatică severă, adică bilirubină totală > de 3 ori limita superioară a normalului sau albumină <30 g/L cu un timp de protrombină crescut.
- Insuficiență cardiacă severă (NYHA clasa III-IV)

### 7.3.4 Procedură

Deoarece Ytriu-90 este un beta emițător pur, imagistica directă a compusului terapeutic este posibilă utilizând spectrul său bremsstrahlung indus pentru achizițiile planare, de corp întreg sau SPECT [159]. Imagistica peri-terapeutică prin PET poate fi realizată, de asemenea, utilizând 0,003% / emisia de pozitroni prin descompunere din Ytriu-90, iar acest lucru s-a dovedit a fi fezabil pentru cuantificarea absorbției în cortexul renal [160]. Compuși teranostici insoțitori au fost utilizați pentru a cuantifica prospectiv biodistributia a [<sup>90</sup>Y] Y-DOTA-TOC utilizând fie emițătorul gamma [<sup>111</sup>In] In-DOTA-TATE, fie emițătorul PET [<sup>86</sup>Y] Y-DOTA-TATE [161,162]. Atunci când se folosește o peptidă surogat, este important să se utilizeze aceeași cantitate și tip de peptidă ca și cele utilizate în cadrul terapeutic, în caz contrar trebuind făcute corecții pentru diferențele de farmacocinetică și afinitate de legare [163].

### 7.3.5 Dozimetrie

Dozimetria tumorală este rareori efectuată pentru [<sup>90</sup>Y] Y-DOTA-TOC, cel mai probabil din cauza ratei înalte de metastazare a tumorilor. Cu toate acestea, a fost efectuată folosind [<sup>111</sup>In] In-DOTA-TOC ca diagnostic însoțitor și într-un studiu clinic de fază I folosind [<sup>86</sup>Y] Y-DOTA-TOC [164,165].

Protocoloalele de tratament se bazează în principal pe scheme de administrare care utilizează o activitate fixă sau activitatea pe suprafața corporală (de obicei la 1,85-3,7 GBq/m<sup>2</sup>) cu un interval de 6 până la 8 săptămâni între doze. Dozele ulterioare ale ciclului depind de răspuns și acestea sunt adesea adaptate la toxicitatea (măduvei osoase) din tratamentul anterior. În consecință, acest lucru duce la un interval larg, de la 1,1 la 26,5 GBq, în activitățile cumulate raportate [166].

Un studiu de dozimetrie efectuat la 18 pacienți folosind cuantificarea [<sup>86</sup>Y] Y-DOTA-TOC PET a arătat o variabilitate între pacienți a unui factor de 4, iar doza absorbită pe activitate a variat între 1,2 și 5,1 Gy/GBq (72). O variabilitate comparabilă de 1,3-4,9 Gy/GBq a fost observată pentru dozimetria prin [<sup>111</sup>In] In-DOTA-TOC [161].

Dozimetria măduvei osoase se efectuează mai rar, dar au fost folosite metode bazate pe imagini cu [<sup>86</sup>Y] Y-DOTA-TOC și s-a observat o corelație cu [<sup>111</sup>In] In-DTPA-Octreotide în ceea ce privește captarea la nivelul coloanei toracice [169]. La 21 de pacienți, doza absorbită de măduvă osoasă a variat între 0,3 și 1,7 Gy pentru terapia completă de 370 MBq.

### 7.3.6 Eficacitate

Într-un studiu clinic de fază II, într-un singur centru, 60% dintre pacienți au prezentat răspuns clinic, răspuns biochimic și/sau control al bolii morfologice după o singură administrare de 3,7 GBq/m<sup>2</sup> [<sup>90</sup>Y] Y-DOTA-TOC cu perfuzie cu aminoacizi [12].

Au fost efectuate mai multe studii pentru a compara peptidele sstr marcate cu Ytriu-90 singure cu o combinație de peptide sstr marcate cu Yttrium-90 și Lutetiu-177 [170,171]. Aceste terapii combinate s-au bazat pe o activitate administrată în mod egal a ambilor radionuclizi. În ceea ce privește dezintegrarea cumulativă, Ytriu-90 emite de 2,5 ori energia emisă de Lutetiu-177 [172].

Nu s-au efectuat studii comparative randomizate utilizând [<sup>90</sup>Y] Y-DOTA-TOC.

Reducerea volumului tumorii s-a dovedit a fi semnificativă la dozele de peste 200 Gy absorbite de tumori [173].

### 7.3.7 Efecte adverse

Atât terapia unică [<sup>90</sup>Y] Y-DOTA-TOC, cât și tratamentul combinat cu peptide sstr marcate cu Ytriu-90 și Lutetiu-177 au condus la toxicitate renală permanentă și uneori chiar fatală (gradul 4 și 5) [12,171]. Rinichiul este considerat a fi organul critic după terapie. Atunci când peptida este eliminată de elementele primare de filtrare renală (glomerulii), peptidele radiomarcate sunt reabsorbite și rămân în elementele de filtrare secundare (tubii proximali).

Urmărirea mai îndelungată a unui subgrup de pacienți tratați în Belgia a arătat o relație doză-răspuns între toxicitatea renală și doza eficientă din punct de vedere biologic (BED) atunci când se bazează pe volumul real al rinichilor în locul dimensiunii standard [174]. S-a observat că activitatea și, prin urmare, doza absorbită pe ciclul de tratament, au influențat semnificativ incidența toxicității renale [168]. S-a demonstrat că toxicitatea renală în stadiu tardiv, urmează o curbă clasică doză-efect în formă sigmoidală cu BED [31]. Pragul pentru toxicitatea renală târzie a fost găsit în jurul valorii de BED de 40 Gy la pacienții fără factori de risc suplimentari pentru boli renale, inclusiv hipertensiune arterială, diabet sau chimioterapie anterioară

### **7.3.8 Status**

[<sup>90</sup>Y] Y-DOTA-TOC este un compus terapeutic în curs de studiu.

## 8. Malignitățile hepatice primare și secundare

### 8.1. Indicații

Tumori hepatice primare și secundare

### 8.2. [<sup>90</sup>Y]Ytriu-microsfere sau [<sup>90</sup>Y]Y-microsfere

Radiofarmaceutic: [<sup>90</sup>Y]Y-microsfere [48].

Radionuclid: Ytriu-90 este un radionuclid emițător de radiații β cu energie de 2.2 MeV și timp de înjumătățire de 2.67 zile. Doza de radiații absorbită este de 28 mGy MBq<sup>-1</sup>.

Doza administrată: Individualizată în funcție de pacient.

Administrare: Injectare la nivelul arterei hepatice.

#### 8.2.1 Mecanismul de captare/farmacocinetică

Terapiile hepatice locoregionale intra-arteriale se bazează pe faptul că tumorile hepatice sunt alimentate în principal de flux sanguin arterial în timp ce vascularizația parenchimului hepatic normal este asigurată de sânge din vena portă.

Microsferele marcate cu [<sup>90</sup>Y] rămân blocate în capilarele hepatice, fiind distribuite prin intermediul vascularizației și blocate la nivelul arteriolelor tumorale și peritumorale.

Prin urmare, o doză mare de radiații este absorbită local, în timp ce parenchimul hepatic normal este neafectat.

#### 8.2.2 Selecția pacienților

- Tumori hepatice inoperabile, primare sau secundare.
- Ca tratament neoadjuvant înainte de rezecție sau de transplant hepatic.

#### 8.2.3 Criterii de excludere

Contraindicații absolute:

- Sarcină, alăptare;
- Speranța de viață mai mică de 1 lună. (Chiar și în cazurile de tratament paliativ, acest criteriu fiind considerat esențial din motive de radioprotecție.)

Contraindicații relative:

- Scor Child-Pugh mai mare de B7;
- Masă tumorală intrahepatică crescută (în acest caz există posibilitatea administrării terapiei în mai multe ședințe);
- Masă tumorală extrahepatică crescută;
- Insuficiență renală acută sau cronică severă (clearance la creatinină <30 mL/min);
- Boală pulmonară acută sau cronică severă;
- Contraindicații pentru cateterizarea arterei hepatice (tulburări de coagulare dificil de controlat, insuficiență renală, alergii la substanța de contrast, anomalii vasculare).
- Variante anatomiche ale vascularizației hepatice care ar putea determina reflux semnificativ de sânge arterial hepatic la nivelul stomacului, pancreasului sau intestinului (identificate de angiografia efectuată preterapeutic);

- Sunt hepato-pulmonar mai mare de 20% (măsurat prin scintigrafia efectuată preterapeutic după administrarea intra-arterială de [<sup>99m</sup>Tc]Tc-macroagregate de albumină umană ([<sup>99m</sup>Tc]Tc-MAA)
- Doza absorbită estimată la nivel pulmonar (determinată prin scintigrafia intra-arterială efectuată preterapeutic cu 99mTc-MAA) este mai mare de 30Gy (o singură ședință de tratament) și 50Gy (atunci când se ia în considerare doza cumulată absorbită în mai multe ședințe de tratament).

#### 8.2.4 Procedură

Radioembolizarea presupune efectuarea unei angiografii cu 1-2 săptămâni înainte de tratament. Pentru ambele proceduri, pacientul trebuie spitalizat cu o zi înainte de angiografie, fiind hidratat corespunzător, atât înainte, cât și după investigație. Această recomandare este utilă având în vedere tendința la insuficiență renală a pacientului cirotic cu circulație hiperdinamică, precum și cantitatea considerabilă de substanță de contrast ce ar putea fi administrată. Pacienții sunt externati la 24 ore după intervenție, dacă nu apar complicații.

În timpul procedurii pregătitoare, pacientul este supus unei angiografii a teritoriilor vasculare din abdomenul superior. Trunchiul celiac și artera mezenterică superioară trebuie vizualizate, urmând montarea de "coil-uri" pe vasele relevante (aberrante), în special pe ramurile trunchiului celiac ce irigă țesut extra-hepatic. După realizarea cu succes a angiografiei și a embolizării definitive a vaselor relevante utilizând "coil-uri", se fixează cateterul și se injectează în artera hepatică o doză test de 150 MBq[<sup>99m</sup>Tc]Tc-MAA (notă: în cazul unei abordări selective, activitatea poate fi împărțită). Imediat după procedură (până la 60 min de la administrare) se efectuează o examinare SPECT/CT pentru a determina distribuția radiotrasorului la nivelul plămânilor sau al altor organe non- țintă (fixări extra-hepatic). Se efectuează o achiziție planară de torace și abdomen, precum și o imagine SPECT/CT la nivel abdominal (cu un timp de achiziție de aproximativ 45 min).

La 1-2 săptămâni de la angiografia preterapeutică, pacienții vor primi doza recomandată de [<sup>90</sup>Y]Y-microsfere. Cateterul este poziționat exact în același loc ca în timpul angiografiei preterapeutice pentru a evita diferențele privind biodistribuția dozei între cea de test și cea terapeutică.

Administrarea profilactică a inhibitorilor de pompă de protoni (e.g. pantoprazol 40 mg) este recomandată, începând cu ziua în care s-a efectuat procedura pregătitoare, pe o perioadă de 6 săptămâni.

Când sunt observate fixări extra-hepatic în stomac, duoden sau pancreas, acestea trebuie monitorizate cu atenție în cursul investigațiilor de control.

#### 8.2.5 Dozimetrie

Dozele absorbite de tumoră pot varia foarte mult, fiind raportate doze de până la 1000 Gy[175]. Dozimetria este simplificată prin presupunerea că microsferile sunt blocate astfel încât are loc doar dezintegrare fizică.

În cazul carcinomului hepatocelular, metastazelor colorectale și colangiocarcinomului



hepatic au fost observate corelații între doza absorbită, toxicitate și răspuns [176-181]. Doza absorbită la nivelul tumorii, asociată cu rezultate îmbunătățite, depinde de sistemul folosit (microsfere de sticlă sau de rășină). De exemplu, s-a observat o creștere a supraviețuirii în HCC pentru o doză absorbită  $\geq 205$  Gy atunci când sunt folosite microsfere de sticlă  $^{90}\text{Y}$  și  $\geq 120$  Gy când sunt folosite cele bazate pe rășină [177, 182].

Cu recomandările actuale, dozimetria este deseori folosită pentru stabilirea planului de tratament, deși metodele de stabilire a dozelor variază. Toți furnizorii permit estimarea dozei terapeutice administrate în concordanță cu dozimetria predictivă bazată pe date obținute prin scanarea cu  $^{99}\text{Tc-MAA}$  SPECT/CT, presupunând că distribuția MAA în leziunea hepatică țintă este similară cu distribuția activității microsferelor marcate cu  $^{90}\text{Y}$ , administrate terapeutic.

Acuratețea cu care un studiu preterapeutic cu [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-MAA poate prezice doza absorbită, administrată în cursul terapiei, a fost raportată ca având rezultate contradictorii. Standardizarea imagisticii PET și în special a imagisticii SPECT bazată pe radiația bremsstrahlung (de frânare) este necesară așa cum este și standardizarea procedurilor de dozimetrie pentru a facilita comparațiile directe dintre rezultatele obținute în diferite centre. Rezultate recente, obținute din studiul prospectiv Dosisphere-01, au evidențiat rezultate promițătoare ale efectului dozei absorbite în relație cu eficacitatea tratamentului în HCC [183]. În plus, în HCC s-a constatat o creștere a supraviețuirii globale bazată pe dozimetria personalizată [184]. Într-adevar sunt necesare mai multe studii prospective multicentrice pentru a extinde dovezile privind beneficiile ce provin din personalizarea tratamentului bazată pe dozimetrie, în toate procedurile radioembolizante ale tumorilor maligne hepatice în care sunt folosite diferite tipuri de microsfere. O posibilă abordare pentru planificarea tratamentului constă în administrarea celei mai mari doze tolerate pentru un țesut sănătos, cu scopul de a maximiza eficacitatea tratamentului [185]. Ghidul EANM privind procedurile recomandate pentru dozimetria pre-terapeutică cu  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$  și post-terapeutică cu  $^{90}\text{Y}$  este în curs de evaluare.

### 8.2.6 Eficacitate

Mai multe studii au demonstrat deja rezultate bune ale radioembolizării transarteriale (TARE) în raport cu modalitățile convenționale de tratament, atât în stadiile intermediare și avansate ale carcinomului hepatocelular (HCC), cât și în cazul metastazelor [186, 187].

În prezent radioembolizarea cu Ytriu-90 (RE) este indicată ca terapie «de salvare», când celelalte tratamente (conform ghidurilor naționale) au eșuat. Alternativ, poate fi folosită înainte de transplantul hepatic sau ca tratament adjuvant înainte de o rezecție curativă (segmentectomie radiativă).

Tratamentul de primă linie în cazul pacienților cu metastaze hepatice ale unui carcinom colorectal este în prezent în curs de investigare.

### 8.2.7 Efecte adverse

Toxicitatea prezintă o importanță deosebită deoarece afectarea hepatică consecutivă tratamentului standard prin radioembolizarea poate merge până la insuficiență hepatică

și chiar la decesul pacientului. Dozimetria pentru parenchimul hepatic normal se realizează folosind analize cantitative ale imagisticii cu Technetium-99m, Yttrium-90 bremsstrahlung sau Yttrium-90 PET. Dozimetria pulmonară este de asemenea importantă deoarece și la acest nivel poate apărea toxicitate severă, aceasta putându-se, de asemenea cuantifica imagistic, cu corecții adecvate pentru atenuare.

Cele mai frecvente reacții adverse apărute după administrarea de microsferă radioactive la nivel hepatic sunt: febra, durerile abdominale, greața, voma și oboseala. Toate aceste reacții adverse fac parte din așa-zisul sindrom post-RE. Modificări ale testelor funcției hepatice pot apărea frecvent. Acestea pot ajunge până la gradul 3 sau 4 (CTCAE versiunea 4.03) în cazul AST/GOT și ALT/GPT, fără o importanță clinică directă. În general aceste efecte sunt tranzitorii. Frecvența hepatitei de iradiere sau a afectării hepatice induse de radioembolizare (REILD) este redusă (<5%) datorită distribuției neomogene a activității. Boala veno-ocluzivă poate apărea ca urmare a afectării determinate de iradierea venelor centrale. Aceasta este produsă de activarea cascadei coagulării, probabil prin lezarea endoteliului determinată de iradiere.

Medicația profilactică constă în hidratare pre și post-terapeutică, corticosteroizi (dexametazona 10 mg i.v. cu 1 oră înainte de angiografie), antiemetice (ondansetron 8 mg i.v. cu 1 oră înainte de angiografie).

Următoarele efecte sunt direct legate de depunerea inadecvată a microsferelor în alte organe decât ficatul și, prin urmare, ar trebui să fie clasificate ca fiind legate de tehnică. Dezvoltarea ulcerului peptic acut (<5%) este sugerată de prezența simptomelor ulcerului și diagnosticată prin intermediul endoscopiei. O achiziție SPECT/CT post-tratament va determina dacă sunt microsferă blocate la nivelul pancreasului sau a altor organe dar teste suplimentare, cum ar fi amilaza serică, sunt de asemenea indicate dacă este suspiciată o pancreatită (<1%). O valoare crescută a șuntului pulmonar poate determina pneumonită de iradiere (<1%). Aceasta poate fi suspectată dacă pacienții dezvoltă o tuse neproductivă la câteva zile sau săptămâni după implantarea microsferelor și poate fi diagnosticată prin teste funcționale și imagistice. O complicație rară este colecistita de iradiere (<1%). Această reacție adversă poate apărea la câteva săptămâni după intervenție.

### 8.2.8 Status

[<sup>90</sup>Y]Y- microsferă de sticlă și [<sup>90</sup>Y]- microsferă de rășină sunt aprobate în UE pentru tratamentul tumorilor hepatice primare și secundare.

### 8.3. [<sup>131</sup>I]Iod-Lipiodol sau [<sup>131</sup>I]I-Lipiodol

Radiofarmaceutic: [<sup>131</sup>I]I-Lipiodol

Nuclid: Iod-131

Activitate: Iod-131 este un radionuclid emițător de radiații beta cu un timp de înjumătățire fizic de 8,04 zile. Energiile maximă și medie ale particulelor β sunt de 0,61 MeV , respectiv 0,192 MeV. Iod-131 emite un foton γ principal de 364 keV (abundență 81%). Activitatea specifică este de 1,1 GBq/ml la momentul calibrării.

Administrare: [<sup>131</sup>I] I-Lipiodol este furnizat ca soluție pentru injecție intra-arterială hepatică.

### **8.3.1 Mecanismul absorbției / farmacocinetică**

După injectarea intra-arterială hepatică, [<sup>131</sup>I] I-Lipiodol urmează fluxul arterial către tumoră și este captat la nivelul microvaselor tumorale. Restul se distribuie în țesutul hepatic normal. După 24 h de la administrare, 75-90% din activitatea injectată este captată în ficat. Captarea pulmonară (10-25%) rezultă din existența șunturilor arterio-venoase. După 24 de ore, raportul dintre captarea în tumoră versus captarea în ficatul normal variază între 2,3 și 12. Nu există recirculare a radiotrasorului. Timpul de înjumătățire efectiv la nivel tumoral și în ficatul normal este de 5,5 și, respectiv, 3,5 zile. O ușoară creștere a activității pulmonare apare timp de 48 de ore după administrare, urmată de o scădere cu un timp de înjumătățire efectiv de 4-5 zile. Excreția este predominant renală (30-50% în decurs de 7 zile). Excreția prin fecale este scăzută (3% în 5 zile).

### **8.3.2 Selecția pacienților**

Carcinom hepatocelular primitiv (HCC) confirmat histologic, inoperabil.

### **8.3.3 Criterii de excludere**

Contraindicații absolute:

- Sarcina, alăptarea;
- Speranța de viață mai mică de 1 lună;
- Encefalopatie hepatică;
- Stadiul tumoral OKUDA III;
- Alergie la substanța de contrast.

Contraindicații relative:

- Risc medical inacceptabil pe parcursul izolării;
- Tulburări de coagulare greu de gestionat;
- Insuficiență renală cronică severă sau acută (clearance-ul creatininei <30 mL/min).

### **8.3.4 Procedură**

Facilitățile necesare vor depinde de legislația națională. Pacientul trebuie internat într-un serviciu dedicat, ce deține aprobările necesare, care cuprinde o cameră protejată corespunzător cu baie alăturată. Administrarea [<sup>131</sup>I] I-Lipiodolului trebuie efectuată de personal medical instruit corespunzător, cu suport asigurat de personal științific și de asistență medicală.

Pacienții luați în considerare pentru terapia cu [<sup>131</sup>I] I-Lipiodol vor fi cei neeligibili sau cu răspuns inadecvat la tratamentul convențional de primă linie. Este esențială evaluarea preterapeutică a volumului tumorii și a markerilor tumorali serici.

[<sup>131</sup>I] I-Lipiodol este furnizat în soluție pentru utilizare la temperatura camerei. Lipiodolul este o soluție uleioasă vâscoasă care determină o rezistență crescută la eliberarea din seringă și la injectarea prin cateter. Produsul radiofarmaceutic poate fi diluat cu 2-10 ml lipiodol nemarcat pentru a crește volumul total de injectat.

Datele de stabilitate demonstrează <5% iod radioactiv liber în decurs de o săptămână de la data calibrării, la temperatura camerei. Verificarea controlului calității nu este de obicei necesară înainte de terapie.

[<sup>131</sup>I] I-Lipiodolul trebuie preparat într-un cabinet ventilat corespunzător pentru a evita inhalarea aerosolilor de iod radioactiv. Este necesară precauție în utilizarea de seringi Luerlock și valve dintr-un material care nu se dizolvă în lipiodol.

Tratamentul trebuie administrat în condiții de asepsie adecvate injecției intra-arteriale în spații aprobate pentru terapia cu surse deschise. Cateterizarea arterei hepatice trebuie efectuată de specialistul de radiologie intervențională instruit corespunzător.

Radiofarmaceuticul este administrat lent prin injecție intra-arterială sub control fluoroscopic după arteriografie hepatică convențională. Cateterul este poziționat cu precizie în funcție de vascularizația și poziția tumorii țintă. Accesul vascular al tumorii trebuie realizat fără riscul de propagare sistemică excesivă prin malformații arteriovenoase sau vascularizație aberantă.

O activitate standard de 2,22 GBq (60 mCi) [<sup>131</sup>I] I-Lipiodol este injectată lent printr-un cateter introdus în artera hepatică printr-o seringă de sticlă sau de plastic protejată. Activitatea administrată poate fi modificată din motive medicale, cum ar fi încărcarea tumorală sau în conformitate cu legislația locală.

Medicul curant trebuie să sfătuiască pacientul cu privire la reducerea expunerii inutile la radiații a membrilor familiei și a populației generale.

După tratament, pacientele trebuie să evite sarcina timp de cel puțin 4 luni.

Pacienții trebuie informați cu privire la potențialele efecte secundare ale terapiei cu [<sup>131</sup>I] I-Lipiodol.

Se recomandă imagistica cantitativă whole-body la o săptămână după terapie pentru a confirma distribuția [<sup>131</sup>I] I-Lipiodolului. Activitatea locală și de la nivelul întregului corp poate fi exprimată ca procent din activitatea administrată și comparată cu un standard de Iod-<sup>131</sup> pentru calculele dozimetrice.

### 8.3.5 Dozimetrie

Estimările dozei absorbite (obținute de la un anumit grup de pacienți cu carcinom hepatocelular și, prin urmare, acestea pot varia în funcție de vârstă și comorbidități) pentru administrarea intra-arterială hepatică <sup>131</sup>I-Lipiodol sunt 43 +/- 22 mGy / MBq pentru tumora hepatică, 5 +/- 4 mGy / MBq pentru parenchimul hepatic, 3 +/- 1 mGy / MBq pentru plămâni, 0,5 mGy / MBq pentru gonade și 0,5 mGy / MBq pentru întregul corp [189].

Activitatea administrată trebuie verificată cu ajutorul unui calibrator de doze.

### 8.3.6 Eficacitate

Eficacitatea terapeutică a [<sup>131</sup>I] I-Lipiodol derivă exclusiv din iradiere, spre deosebire de ischemia asociată chemoembolizării. 90% din efectul radiobiologic rezultă din iradierea β care favorizează distrugerea celulelor tumorale din jurul microvaselor ce conțin o concentrație mare de [<sup>131</sup>I] I-Lipiodol.

### 8.3.7 Efecte secundare

Excreția urinară de <sup>131</sup>I este o preocupare importantă în primele 2 zile după administrare. Pacienții trebuie sfătuiți să respecte o igienă riguroasă pentru a evita contaminarea cu urină.

Precauțiile obișnuite privind arteriografia trebuie urmărite înainte și după procedură, inclusiv corectarea tulburărilor de coagulare și utilizarea unui tampon arterial sau a unui bandaj compresiv după îndepărtarea cateterului.

Efectele secundare precoce includ:

- Pirexie moderată (29%);
- Durere hepatică la injectare (12,5%);
- Simptome respiratorii (3%);
- Pneumonită acută (0,5%).

Efectele secundare la distanță includ:

- Leucopenie moderată, reversibilă (7%).

### **8.3.8 Status**

[<sup>131</sup>I] I-Lipiodol este aprobat pentru radioembolizare, deși a fost în mare parte înlocuit de microsferile cu Y [<sup>90</sup>Y].

## 9. Radioimunoterapia pentru Limfoamele Non-Hodgkin

### 9.1. Indicații

Limfomul non-Hodgkin cu celule B foliculare CD20+ recidivant sau refractar la tratamentul cu Rituximab.

### 9.2. [<sup>90</sup>Y] Ytriumibritumomab tiuxetan

*Radiofarmaceutic:* [<sup>90</sup>Y] Ytriumibritumomab tiuxetan (Zevalin®).

*Radionuclid:* Ytriu-<sup>90</sup> este un emițător β cu timp de înjumătățire fizic de 64.1 ore. Media dozei de expunere la radiații la 1m distanță de pacient, imediat după administrarea [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan este de 2.95 μSv/h (2.4-3.9 μSv/h).

*Activitate administrată:* uzual se administrează 11-14MBq/kg corp, în funcție de numărul de trombocite. Pentru tratamente standard activitatea administrată este limitată la maxim 1200 Mbq.

*Mod de administrare:* lent intravenos 1ml/min în decursul a 10 minute.

#### 9.2.1. Mecanism de captare/farmacocinetică

Anticorpii monoclonali (anticorpi de origine murină CD20 Ibritumomab tiuxetan) sunt marcați cu <sup>90</sup>Y și transportați extrem de selectiv către celulele maligne. Radiația β emisă de radionuclid distruge celulele maligne de care s-au legat anticorpii, precum și celulele maligne din vecinătate. În cea de-a doua situație, un anticorp nemarcat nu poate fi suficient de eficient din cauza circulației tumorale slabe sau din cauza dimensiunii tumorale.

Unul din motivele pentru care radioimunoterapia pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin folicular este o opțiune validă este faptul că celulele limfomatoase sunt sensibile la radiații. Boala este adesea într-un stadiu avansat (III/IV), moment în care iradierea întregului corp nu mai este o opțiune.

#### 9.2.2. Selecția pacienților

Pacienți adulți cu limfom non-Hodgkin cu celule B foliculare CD20+ recidivant sau refractar la tratamentul cu Rituximab.

#### 9.2.3. Criterii de excludere

[<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan nu ar trebui administrat la:

- pacienți cu risc vital de toxicitate hematologică;
- pacienți cu afectarea măduvei hematogene în proporție mai mare de 25%;
- pacienți cu istoric de radioterapie externă interesând peste 25% din măduva hematogenă activă;
- pacienți cu trombocite < 100x10<sup>9</sup>/l sau neutrofile granuloците <1,5x10<sup>9</sup>/ml;
- pacienți cu antecedente de transplant medular sau suport cu celule stem (contraindicație relativă)[190,191];
- copii sau adolescenți sub 18 ani (contraindicație relativă)[192].

Contraindicații absolute:

- hipersensibilitate la Ibritumomab tiuxetan, clorură de Ytriu, alte proteine de soarece sau la unul din excipienți;

- sarcina și alăptarea (trebuie excluse înainte de administrare deoarece ibritumomab este un anticorp monoclonal tip IgG care traversează placentă și se excretă în laptele matern);

#### 9.2.4. Procedură

Două tratamente neoadjuvante cu Rituximab (Mabthera®) 250mg/m<sup>2</sup> (în zilele 1 și 8) cu scopul de a elimina limfocitele B circulante, proces ce permite optimizarea biodistribuției [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan.

[<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan se administrează lent intravenos, timp de 10 minute în ziua 8, în decurs de 4 ore de la cea de-a doua administrare de Rituximab. După administrare linia venoasă trebuie spălată cu ser fiziologic. După un examen fizic pacientul poate fi externat.

Prin urmare, tratamentul cuprinde două administrări intravenoase de Rituximab (sub supravegherea hematologului) și o administrare de [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan (de către specialistul de medicină nucleară) în următoarea ordine:

- ziua 1, perfuzie intravenoasă cu Rituximab 250mg/m<sup>2</sup>;
- ziua 8 (ziua 7 sau 9 sunt, de asemenea acceptabile), perfuzie intravenoasă cu Rituximab 250mg/m<sup>2</sup>, urmată, la scurt timp după, de administrarea [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan.

Pacienții cărora li s-au administrat terapeutic proteine murine [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan au indicație de testare pentru anticorpi monoclonali anti-șoarece (HAMA). Pacienții care au dezvoltat HAMA pot avea reacții alergice sau de hipersensibilitate în timpul tratamentului cu [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan sau cu alte proteine murine.

#### 9.2.5. Dozimetrie

Radioactivitatea ce trebuie administrată ia în considerare greutatea corporală a pacientului și numărul de trombocite; nu se prescrie de rutină optimizarea dozei terapeutice pre-tratament [50].

Clearance-ul [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan din sânge este scăzut. Principala cale de eliminare este sistemul urinar; cu toate acestea, în primele 7 zile după administrare doar aproximativ 10% din activitatea administrată este excretată urinar.[51]

Dozimetria normală per organ pentru [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan a făcut obiectivul unui raport de estimare a dozelor MIRD[51]. Valorile medii ale dozei absorbite (mGy/MBq) au fost: în măduva hematogenă 2.73(±0.90), ficat 2.73(±0.90), rinichi 2.44(±0.61), splină 2.44(±0.61), plămâni 2.44(±0.61) și la nivelul corpului întreg 2.44(±0.61):

Acest raport a demonstrat că abordarea dozimetrică, estimările și alegerea parametrilor pot afecta în mod substanțial dozele absorbite calculate. Folosind un protocol SPECT/CT complet în locul scanărilor planare s-au observat doze absorbite sistematic mai mici pentru ficat și splină[194]. Un alt studiu a stabilit că modelele de dozimetrie a măduvei hematogene bazată pe imagini sunt predictorii mai buni ai mielotoxicității decât metodele bazate pe prelevări de sânge[195].

Conform experienței radioterapiei cu fascicul extern, este necesară o doză totală absorbită de 30-36Gy pentru eradicarea leziunilor limfomatoase. Cu toate acestea, protocoalele de intensitate redusă de 2x2Gy sunt utilizate cu succes în cazuri selectate de limfoame indolente. Intervalul de doză absorbită de tumoră prin radioimunoterapie a fost larg (5.8-67Gy), dar nu a fost dovedită nicio corelație clară între doza absorbită și răspunsul terapeutic[196]. Studiile inițiale au folosit o abordare bidimensională, astfel încât nu au putut fi luate în considerare modelele radiobiologice rafinate. Când acest lucru a fost făcut în tipuri similare de tratament, cum ar fi în cazul radioimunoterapiei cu anti CD20 [<sup>131</sup>I]-iodotositumomab (Bexxar®), s-a demonstrat o corelație îmbunătățită între doza absorbită-răspuns terapeutic[197]. O abordare tridimensională, dependentă de voxel, a radioimunoterapiei cu [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan trebuie încă optimizată[198].

Cel mai pertinent motiv pentru determinarea dozei efective pre-terapeutic este prevenirea toxicității neanticipate de-a lungul bolii la pacienții țarați sau când este prevăzută o abatere de la protocolul standard de administrare, cum ar fi protocoalele mieloablative. Imagistica pre-terapeutică cu [<sup>111</sup>In]-indiumibritumomab tiuxetan poate fi utilizată pentru planificarea tratamentului, care poate lua în considerare doza absorbită planificată către leziuni. Studiile pe terapii fracționate au determinat că dozele medii absorbite de organe au fost echivalente între fracțiuni, cu excepția splinei[195]. Studiile clinice care utilizează activități mieloablative necesită întotdeauna o planificare adecvată deoarece riscul toxicității non-hematologice nu poate fi neglijat. În acest caz, ficatul devine organ limitativ[199]. Până la 55.5MBq/kg corp au fost administrați în condiții de siguranță la pacienții cu transplant autolog de celule stem. Dozimetria s-a dovedit a fi utilă în cadrul transplantului autolog de celule stem prin determinarea momentului cel mai convenabil de reinfuzie pentru a minimiza iradierea celulelor stem reinfuzate, facilitând astfel grefarea[200].

#### **9.2.6. Eficacitate**

Un studiu randomizat al pacienților cu limfom non-Hodgkin a demonstrat că [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan este mai eficient decât Rituximab non-radiomarcant, mai exact 80% față de 56% (p=0.002) în răspunsul general și 30% versus 16% (p=0.04) ca răspuns complet[199]. Răspunsul general într-o sub-analiză a pacienților cu limfom non-Hodgkin a fost de 86% față de 55%(p<0.001). Timpul până la progresia bolii la pacienții cu limfom non-Hodgkin folicular a fost de 15 luni în grupul cu Rituximab și de 10.2 luni în grupul cu Rituximab. Subgrupul de pacienți care au obținut un răspuns complet neconfirmat a arătat un timp de 24.7 luni până la progresia bolii față de 13.2 luni, în favoarea [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan. Calitatea vieții s-a îmbunătățit semnificativ și la pacienții cărora li s-a administrat [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan (săptămâna 12 comparativ cu valoarea inițială; p=0.001). Nu a fost cazul în grupul cu Rituximab. Un studiu efectuat la pacienții cu limfom non-Hodgkin folicular refractar la Rituximab a arătat că 74% dintre pacienți au obținut în continuare un răspuns bun la tratamentul cu [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan (chiar și răspuns complet la 15% dintre pacienți).

În limfomul folicular, o singură perfuzie radioimunoterapeutică de primă linie arată o rată de răspuns global de 87% și o supraviețuire medie în remisie de 26 luni[201].



Când radioimunoterapia cu [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan a fost fracționată în două administrări, a prezentat o rată de răspuns global de 94.4%, cu un răspuns complet de 58,3%. La o urmărire medie de 3.1 ani, supraviețuirea estimată la 3 ani în remisie este de 58%, iar supraviețuirea totală de 95%[202].

### 9.2.7. Efecte secundare

Mielotoxicitatea tranzitorie și generală controlabilă este cel mai frecvent efect secundar al radioimunoterapiei. Studiile pilot au arătat că numai în circumstanțe excepționale administrarea [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan ar putea fi contraindicată din cauza dozelor absorbite excesive la nivelul organelor cu risc [196]. Cu toate acestea pot apărea îngrijorări cu privire la doza absorbită administrată la nivelul organelor cu risc în cazul pacienților tarați sau supuși anterior unor terapii agresive, precum și în cazul în care este planificată radioterapie cu fascicul extern suplimentară în cursul tratamentului.

Regimul de tratament cu [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan constă în administrarea de Rituximab și [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan; prin urmare, trebuie luate în considerare efectele secundare ale ambelor tratamente. În SmPC (“Sumarul caracteristicilor produsului” Zevalin®, prospectul științific), efectele secundare și frecvența acestora în timpul studiilor clinice sunt listate ca fiind foarte frecvente ( $\geq 10\%$ ), frecvente ( $\geq 1-10\%$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ). Cazualitatea nu a fost luată în considerare. Tabelele nu fac distincție între efectele secundare cauzate de [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan și efectele secundare cauzate de Rituximab.

O analiză integrată a efectelor secundare la 349 de pacienți tratați cu [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan oferă o prezentare generală a efectelor secundare care pot fi atribuite în principal Rituximabului și a celor ce pot fi atribuite [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan[203]:

- Efectele secundare legate de perfuzie (febră, frisoane etc.), de severitate ușoară până la moderată (gradul 1 și 2), sunt frecvente și se referă în principal la administrările de Rituximab ( $250\text{mg}/\text{m}^2$ ) în ziua 1 și în ziua 8. Efectele secundare pot necesita ajustarea vitezei perfuziei cu Rituximab, rezultând un timp de perfuzie mai mare de 5 ore. Efectele secundare legate de perfuzie ale Rituximabului sunt în general mult mai puțin severe în timpul perfuziei din ziua 8. Infuzia de Rituximab din ziua 8 necesită, în general, mai puțin timp (2-3 ore). Efectele secundare legate de perfuzie, timp de 10 minute, în administrarea [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan, sunt rare, dar nu imposibile, și mai puțin severe datorită dozei mai mici de Ibritumomab ( $< 2\text{mg}$ ) comparativ cu Rituximab ( $250\text{mg}/\text{m}^2$ );
- Au fost raportate reacții anafilactice și alte reacții de hipersensibilitate la mai puțin de 1% dintre pacienții cărora li s-au administrat proteine intravenos. Medicamentele pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate (Adrenalină, Antihistaminice și Corticosteroizi) ar trebui să fie disponibile pentru utilizare imediată în cazul unei reacții alergice în timpul administrării [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan;
- Trombocitopenia și neutropenia ușoară până la severă sunt foarte frecvente, în special în primele 12 săptămâni după administrarea [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan (mai puțin la 4-6 săptămâni după administrare) și sunt întotdeauna reversibile. Trombocitopenia de gradul 3 (53% din pacienți) sau gradul 4 (10% din pacienți) a

fost raportată cu un timp mediu de recuperare de 23 de zile; neutropenia de grad 3 (30% din pacienți) sau gradul 4 (30% din pacienți) a fost raportată cu un timp de recuperare de 28 de zile. Anemia este, de asemenea, foarte frecventă (>10% din pacienți). Scăderea hemoglobinei este însă mai ușor recuperabilă decât numărul scăzut al trombocitelor sau neutrofilelor granulocite;

- Spitalizarea din cauza unei infecții este destul de rară (7% din pacienți);
- Cinci pacienți (1%) din studiul de toxicitate integrată au fost raportați cu sindrom mielodisplazic(n=2), leucemie mieloidă acută(n=2) sau leucemie mieloidă acută după sindrom mielodisplazic(n=1). Toți pacienții au avut anterior tratament chimioterapic (alchilant). Sunt necesare mai multe date, în special date pe termen lung, pentru o concluzie definitivă;
- Au fost raportate reacții muco-cutanate, inclusiv sindrom Stevens-Johnson cu un rezultat letal (frecvența >1/10000 și <1/1000). Reacțiile muco-cutanate raportate au apărut după perfuzia cu [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan. Nu s-a putut stabili dacă reacțiile muco-cutanate rare au fost atribuite în mod specific Rituximabului sau [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan;
- [<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje deoarece amețeala este un efect secundar foarte frecvent (8%).

#### **9.2.8. Status**

[<sup>90</sup>Y]-ibritumomab tiuxetan a fost autorizat în Ianuarie 2004 pentru tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin cu celule B foliculare CD20+ recidivant sau refractar la tratamentul cu Rituximab.

## **10. Radioterapia internă țintită asupra PSMA (antigenul membranar specific prostatic)**

### **10.1. Indicații**

Pacienții eligibili pentru tratament sunt cei cu cancer prostatic metastatic, rezistent la castrare (mCRPC) și care au prezentat captare adecvată a liganzilor PSMA într-un studiu imagistic pre-terapeutic.

### **10.2. <sup>177</sup>Lu-PSMA**

Radiofarmaceutic: Inhibitori cu moleculă mică ai <sup>177</sup>Lu-PSMA (<sup>177</sup>Lu-PSMA-617([<sup>177</sup>Lu] Lu-PSMA-617), <sup>177</sup>Lu-DOTAGA-(l-y)fk(Sub-KuE) denumit și <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T.

Radionuclid: <sup>177</sup>Lu este un beta-emitător de energie medie cu o energie maximă de 0.5MeV, o penetrare maximă tisulară de 2mm și un timp de înjumătățire de 6,7 zile. <sup>177</sup>Lu emite, de asemenea, radiație gamma de energie joasă la 208 și 113 keV cu o abundență de 11% și respectiv 6,4%, iar acest lucru permite efectuarea scintigrafiei și dozimetriei ulterioare cu același compus terapeutic.

Activitate: Conform ghidurilor, activitatea administrată propusă pe ciclul de tratament este de 3,7-9,3 GBq pentru 2-6 cicluri la fiecare 6-8 săptămâni.

Administrare: intravenoasă (i.v.)

Ghidurile EANM pentru terapia radionuclidică cu liganzi PSMA marcați cu <sup>177</sup>Lu conțin recomandări pentru utilizarea sa clinică [52].

#### **10.2.1 Mecanismul de captare/ farmacocinetică**

Antigenul membranar specific prostatic (PSMA) (cunoscut și ca glutamat carboxipeptidaza II), este o glicoproteină transmembranară de tip II, care apare supraexprimată în cancerul de prostată și se corelează cu agresivitatea bolii, boala metastatică și recurența.

#### **10.2.2 Selecția pacienților**

Decizia clinică și eligibilitatea pacienților se vor baza pe analiza în cadrul unor echipe multidisciplinare.

Criteriile de eligibilitate includ:

- Pacienți cu cancer de prostată metastatic, rezistente la castrare (mCRPC) la care s-au epuizat alternativele terapeutice sau care nu sunt eligibili pentru alte metode de tratament aprobate.
- Istoricul medical efectuat de către medicul curant va conține un rezumat al tuturor schemelor terapeutice utilizate anterior.
- Investigații imagistice anterioare, de tipul CT (tomografie computerizată) și/sau IRM (imagistică prin rezonanță magnetică), nu mai vechi de 3 luni, preferabil în ultimele 2 luni.
- <sup>68</sup>Ga-PSMA11 sau <sup>18</sup>F-PSMA PET/CT cu o captare în leziunile metastatice superioară față de organele care captează în mod normal, cum ar fi ficatul (de ex. SUVmax în localizările dominante ale tumorii să fie de cel puțin 1,5 ori față de SUVmediu la nivelul ficatului)



- Speranța de viață > 6 luni
- Statusul de performanță ECOG ≤ 2

### 10.2.3 Criterii de excludere

- Insuficiența renală (clerance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Funcția hematologică afectată, respectiv hemoglobina (Hb) < 8 mmol/L, trombocitele <  $75 \times 10^9/L$ , leucocite <  $2,5 \times 10^9/L$
- Insuficiență hepatică severă, adică bilirubina totală > 3 ori față de limita superioară a normalului sau albumina < 30 g/L cu un timp de protrombină crescut și enzimele hepatice de 5 ori mai mari față de limita superioară a normalului
- Speranța de viață mai mică de 6 luni
- Statusul de performanță ECOG ≥ 2

### 10.2.4 Procedură

În general, tratamentul este precedat de o evaluare imagistică diagnostică utilizând un radionuclid PET, cum ar fi [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11.

Achiziția imagistică poate fi realizată, în esență, așa cum este descrisă pentru [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE, totuși, deoarece în acest caz există un nivel redus de radioactivitate, poate fi necesară prelungirea timpului de achiziție. Se recomandă scanarea multiplă SPECT/CT folosind colimatori de uz general de energie medie cu o fereastră de energie centrată la 208 keV. Pentru efectuarea dozimetriei optime se recomandă imagini planare și SPECT/CT la 4, 24, 48 și 120 ore [36].

### 10.2.5 Dozimetrie

În general, inhibitorii cu moleculă mică de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA se administrează într-o abordare fracționată de 2-9 GBq pe ciclu [204-206]. Două studii multicentrice de fază III sunt în desfășurare, Vision ClinicalTrials.gov (Identifer NCT03511664) și *TheraP* (ClinicalTrials.gov Identifer NCT03392428); ambele studii utilizează o abordare fracționată cu maximum 6 cicluri de 7,4-8,5 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617.

Un studiu a evaluat dozele absorbite de [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA I&T la nivelul metastazelor și a raportat un interval de 0,3-78 Gy/GBq, cu o valoare medie de 3,3 Gy/GBq [205].

Pentru tratamentul cu inhibitori cu moleculă mică de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, planificarea tratamentului bazată pe calcule dozimetrice ar putea ușura implementarea acestuia și ar oferi beneficii mari pacienților. Dozele absorbite de organele la risc ar putea fi semnificative pe parcursul ciclurilor de tratament, iar măsurarea prospectivă a dozelor absorbite s-ar putea dovedi importantă în determinarea numărului acceptabil de cicluri. Au fost investigate cantitățile administrate de radiotrasor [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 și dozimetria preterapeutică, iar autorii au ajuns la concluzia că variațiile individuale substanțiale impun o dozimetrie specifică pacientului [207]. O abordare mai practică ar putea fi realizarea planului de tratament bazată pe analiza cantitativă a imaginilor din ciclul anterior de tratament sau prin efectuarea unei evaluări diagnostice preterapeutice utilizând un ligand surogat.

Curbele doză-efect, cu limite de toleranță pentru țesutul normal și estimarea dozei absorbite în tumorile țintă, vor trebui să fie determinate empiric. Experiența altor

tipuri de radioterapie moleculară demonstrează că asumarea comună a unor limite de toleranță identice pentru MRT (Radioterapie moleculară) și EBRT (Radioterapie cu fascicul extern) pot duce adesea la o subdozare a radiofarmaceuticelor, deoarece limitele de toleranță actuale sunt mai mari. Acest lucru ar putea fi explicat prin diferite rate de doză, energii sau parcursul scurt al radiației beta, care necesită o investigație a dozimetriei la scară mică.

### 10.2.6 Eficacitate

Deși beneficiile de supraviețuire ale acestor tratamente nu au fost raportate în studii clinice randomizate, eficacitatea lor poate fi evaluată prin răspunsul biochimic, definit ca și reducerea valorii antigenului specific prostatic (PSA), prin răspunsul evaluat prin imagistica PET/CT, răspunsul radiologic, ameliorarea durerii sau creșterea calității vieții. Într-un studiu multicentric efectuat în Germania, 45% dintre pacienți au avut o scădere cu 50% a PSA după 1-4 cicluri de terapie cu  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617 [208]. Mai multe studii au raportat, de asemenea, o eficacitate ridicată a inhibitorilor cu moleculă mică la pacienții cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare [205,209,210]. Nu există încă un studiu care să fi comparat nivelul dozelor absorbite cu răspunsul sau toxicitatea tratamentului cu inhibitori cu moleculă mică  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA. S-a demonstrat că dozele absorbite de țesuturile normale nu diferă semnificativ între ciclurile de terapie, dar rămâne de investigat dacă valoarea Gy/GBq de la primul ciclu poate fi utilizată direct pentru ciclurile ulterioare [211]. Imagistica preterapeutică cu marker surrogat emițător de pozitroni s-ar putea abate de la biodistribuția reală. Alte posibilități de dezvoltare includ tratamente combinate.

Au fost efectuate, de asemenea, investigații ale radiofarmaceuticelor cuplate cu  $^{131}\text{I}$  și  $^{90}\text{Y}$ , dar accentul actual se pune pe  $^{177}\text{Lu}$ , și în special pe inhibitorii cu moleculă mică. Întrucât această metodă de radioterapie se află încă în studii clinice, nu au fost dezvoltate deocamdată scheme de tratament standard.

### 10.2.7 Efecte adverse

În studiile de dozimetrie bazate pe SPECT/CT pentru  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617, glandele salivare/parotide (1,2-1,4 Gy/GBq) și rinichii (0,6-1,0 Gy/GBq) au fost organele care au primit cea mai mare doză absorbită [207,210,211]. Dozele medii absorbite de măduva hematogenă au fost raportate între 12 și 48 Gy/GBq. Glandele lacrimale ar putea fi, de asemenea, un organ care ar limita doza [212]. Pentru  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA I&T, se observă doze similare absorbite: 1,3Gy/GBq pentru glandele parotide, 0,8 Gy/GBq pentru rinichi, 14 Gy/GBq pentru măduva hematogenă [205].

### 10.2.8 Status

Toți liganzii care au ca țintă PSMA și sunt marcați cu Lutețiu-177 sunt încă în faza de investigație în majoritatea țărilor ( $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617 a fost aprobat pentru utilizare clinică în Elveția încă din 2018 și se efectuează în prezent în afara unui studiu clinic).

## 10.3. Radioterapia internă țintită asupra PSMA cu particule Alfa [ $^{225}\text{Ac}$ ] Ac-PSMA-617

Radiofarmaceutic: [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-PSMA-617

Radionuclid:  $^{225}\text{Ac}$  are un timp de înjumătățire de 9,9 zile. Căile principale de

dezintegrare conduc la formarea a patru particule alfa cu energii ce variază între 5.8 și 8.4 MeV. Penetrabilitatea tisulară variază între 47 și 85  $\mu\text{m}$ . În plus, cascada dezintegrării implică două dezintegrări beta cu energii maxime între 1.8 și 0.6 MeV. De asemenea, co-emisiile gamma ce fac posibilă achiziția de imagini in vivo sunt generate de dezintegrarea  $^{221}\text{Fr}$  (cu energie de 218 keV și cu o probabilitate de emisie de 11.6%) și a  $^{213}\text{Bi}$  (cu energie de 440 keV și o probabilitate de emisie de 26.1%) [213].

Activitate: 100 kBq per kg corp/ciclu.

Administrare : intravenoasă (i.v.)

### 10.3.1 Mecanismul absorbției/ farmacocinetică

Antigenul membranar specific prostatic (PSMA) (cunoscut și ca glutamat carboxipeptidaza II), este o glicoproteină transmembranară de tip II, care apare supraexprimată în cancerul de prostată și se corelează cu agresivitatea bolii, boala metastatică și recurența [214].

### 10.3.2 Selecția pacienților

Adaptată conform ghidurilor terapeutice EANM pentru terapia radionuclidică cu liganzi PSMA marcați cu  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-ligands) [52].

Deciziile clinice și eligibilitatea pacienților vor avea la bază o discuție a comisiei multidisciplinare formată din medicul urolog, oncolog, radioterapeut și nuclearist.

Criteriile de eligibilitate includ:

- Pacienți cu cancer de prostată metastatic, rezistente la castrare (mCRPC) la care s-au epuizat alternativele terapeutice sau care nu sunt eligibili pentru alte metode de tratament aprobate.
- Istoricul medical efectuat de către medicul curant va conține un rezumat al tuturor schemelor terapeutice utilizate anterior.
- Investigații imagistice anterioare, de tipul CT (tomografie computerizată) și/sau IRM (imagistică prin rezonanță magnetică), nu mai vechi de 3 luni, preferabil în ultimele 2 luni.
- $^{68}\text{Ga}$ -PSMA11 sau  $^{18}\text{F}$ -PSMA PET/CT cu o captare în leziunile metastatice superioară față de organele care captează în mod normal, cum ar fi ficatul.
- Speranța de viață > 6 luni
- Statusul de performanță ECOG  $\leq 2$

O comparație prospectivă bazată pe dovezi între  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-ligands și  $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-PSMA-617 nu este încă disponibilă, dar este sugerat că pacienții cu determinări secundare în măduva osoasă ar putea beneficia în urma terapiei ce utilizează emisii alfa. De asemenea, cazuistica sugerează un posibil efect pozitiv al  $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-PSMA-617 pentru pacienții care nu au răspuns favorabil la  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 [215].

### 10.3.3 Criterii de excludere

- Obstrucția de tract urinar sau hidronefroza, dificil de manageriat; pentru pacienții diagnosticați sau care prezintă un risc mare de retenție urinară, scintigrafia renală cu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-MAG sau  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]Tc-DTPA trebuie luată în considerare ca fiind un examen de bază.





- Deteriorarea progresivă a funcției renale (GFR < 30 ml/min sau creatinina mai mare de 2 ori față de limita superioară a normalului) sau a funcției hepatice (enzime hepatice de 5 ori mai mari decât limita superioară a normalului)
- Mielosupresie:
  - o Totalul numărului de leucocite mai mic de  $2.5 \times 10^9/L$
  - o Numărul trombocitelor mai mic de  $75 \times 10^9/L$
- În situații urgente ce necesită intervenții prompte (intervenții chirurgicale, radioterapie) precum compresie medulară sau fracturi instabile, terapia cu radioligand PSMA poate fi efectuată ulterior. Cazurile borderline trebuie discutate în cadrul comisiei multidisciplinare pentru evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu.

### 10.3.4 Procedură

În general, tratamentul este precedat de o evaluare diagnostică prin intermediul PET/CT sau SPECT/CT cu radioligand PSMA.

De regulă, tratamentul este precedat de o evaluare diagnostică prin utilizarea unui ligand analog, împreună cu un radionuclid PET, precum [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11.

Achiziția imagistică postterapeutică poate fi realizată, în esență, așa cum este descrisă pentru [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, totuși, deoarece în acest caz există un nivel redus de radioactivitate, poate fi necesară prelungirea timpului de achiziție. Scanările folosind [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 pot fi efectuate cu ajutorul co-emisiei gamma a <sup>213</sup>Bi, <sup>221</sup>Fr (12%) și radiația de frânare a <sup>209</sup>Pb (bremsstrahlung) [215].

Sunt recomandate achiziții SPECT-CT multiple utilizând colimatori de energie înaltă sau foarte înaltă.

### 10.3.5 Dozimetrie

Metoda recomandată de administrare a [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 este cea fracționată de 100 kBq/kg/corp per ciclu repetată la fiecare 8 săptămâni. Într-un studiu preliminar, estimările dozimetrice au fost calculate prin extrapolarea datelor obținute la achiziția imaginilor cu <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 și presupunându-se că nu va exista o translocare a radionuclizilor derivați din procesul de dezintegrare a <sup>225</sup>Ac. Conform autorilor, glandele salivare (2.3 Gy/MBq considerând RBE de 5), rinichii (0.7 Gy/MBq considerând RBE de 5) și măduva osoasă (0.05 Gy/MBq considerând RBE de 5) sunt organele care pot limita doza de iradiere [216]. (RBE=eficacitate radiobiologică). Aceste estimări dozimetrice trebuie evaluate cu precauție și necesită confirmare prin intermediul altor studii.

În contrast, pentru un grup de pacienți care nu au fost tratați cu chimioterapice s-a recurs la metoda escaladării/descreșterii dozei. Pornind de la o activitate inițială de 8MBq s-a redus apoi la 7 MBq, 6 MBq sau 4 MBq în cazurile cu răspuns favorabil. Pentru pacienții neresponsivi, în schimb, doza s-a crescut până la 13 MBq [217].

Similar tratamentului cu [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA, un planning pentru [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 bazat pe dozimetrie i-ar facilita implementarea și ar putea aduce beneficii pacienților. De-a lungul ciclurilor de tratament, doza absorbită pentru organele la risc ar putea fi semnificativă, iar măsurătorile prospective ale dozelor absorbite ar putea avea o mare

importanță în estimarea numărului acceptabil de cicluri de tratament. O abordare mai practică ar putea consta în planificarea unei scheme terapeutice bazată pe studiul cantitativ al achizițiilor imagistice efectuate după ciclurile de tratament precedente sau prin efectuarea unei evaluări diagnostice preterapeutice folosind un ligand surogat.

### **10.3.6 Eficacitate**

Până în prezent, există date limitate în ceea ce privește eficacitatea tratamentului cu [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 [214].

Kratochwil și colab. au realizat un studiu pe un lot de 40 de pacienți cu mCRPC care au primit 3 cicluri de tratament cu 100 kBq/kg/ciclu de [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 la un interval de 2 luni [218]. S-a efectuat un control clinic la cel puțin 8 săptămâni după finalizarea terapiei, pentru 38 dintre pacienți. Dintre aceștia, 24 de pacienți (63%) au prezentat o reducere a nivelului PSA cu mai mult de 50%, iar 33 (87%) dintre pacienți au prezentat o reducere în grade diferite față de valorile inițiale ale PSA. Durata medie de control tumoral în urma terapiei cu [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 a fost de 9 luni. Astfel, datele furnizate au oferit o viziune promițătoare în ceea ce privește perioada de control tumoral, cu atât mai mult cu cât se cunoaște prognosticul nefavorabil al acestor pacienți cu stadii de boală avansată.

Sathekge și colab. au folosit terapia cu [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 la 17 pacienți cu mCRPC, care nu fuseseră chimiotratați în prealabil [217]. În rândul acestor pacienți s-a utilizat metoda descreșterii dozei. Rezultatele tratamentului au constat în scăderea cu ≥ 90% a nivelului seric al PSA la 82% din pacienți, iar 41% dintre pacienți au prezentat niveluri serice nedetectabile ale PSA, rămânând în remisie 12 luni post-terapie. Eficiența terapeutică remarcabilă la pacienții care nu efectuaseră chimioterapie necesită evaluări în continuare, în studii clinice mai largi.

### **10.3.7 Efecte secundare**

Din cauza numărului limitat de pacienți care au beneficiat de aceste mijloace terapeutice și studiile asupra efectelor secundare sunt de asemenea limitate. De aceea, pe lângă efectele secundare menționate în continuare, pot exista și alte reacții adverse pe termen lung, încă necunoscute, din cauza datelor insuficiente provenite din urmărirea acestor pacienți. Pe baza caracteristicilor radiotrasorului și a studiilor dozimetrice, după terapia cu [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 cele mai frecvente complicații care pot apărea sunt xerostomia, supresia măduvei osoase și afectarea funcției renale.

Kratochwil și colab. au raportat ca reacție adversă xerostomia după tratamentul cu o doză de 100 kBq/kg sau mai mult per ciclu de [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 [216]. S-au considerat intolerabile doze mai mari de 150 kBq/kg [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617. Utilizarea unor doze mai reduse, cu activitate de până la 50 kBq/kg [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-617 au fost considerate netoxice, însă nici nu au avut efecte anti-tumorale suficiente.

În studiul lui Sathekge și colab. toți pacienții au tolerat terapia, fără a se observa vreun caz de toxicitate acută [217]. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza efectelor adverse. Mai mult, nu au fost observate diferențe semnificative între valorile preterapeutice și cele postterapie ale nivelului leucocitelor, hemoglobinei, trombocitelor, creatininei sau albuminei serice. Totuși, toți pacienții au prezentat xerostomie de grad 1-2.



### **10.3.8 Status**

Toți liganzii țintă pentru PSMA și marcați cu  $^{225}\text{Ac}$  se află încă în stadii incipiente de studiu [218].

## **11. Medicina nucleară intervențională. Dezvoltarea rolului chirurgiei radioghidate în medicina nucleară intervențională.**

### **11.1. Introducere**

Principala aplicabilitate clinică prin care medicina nucleară și-a extins rapid impactul asupra îngrijirii pacienților se referă la utilizarea imagisticii moleculare. Acest impact a fost atins mai ales prin dezvoltarea identificării precoce a diferitelor afecțiuni. Un exemplu relevant în acest sens este utilizarea de rutină a [<sup>18</sup>F] FDG-PET și a [<sup>18</sup>F] PSMA-PET în diagnosticul și stadializarea cancerului. Având capacitatea de diagnosticare utilizând radiotrasori, medicina nucleară vine în susținerea specialităților clinice (oncologie, radioterapie, chirurgie) în procesul de decizie terapeutică. Dezvoltarea conceptului “theranostics” (terapie + diagnostic) și a clinicilor de tip ambulator în secțiile de medicină nucleară din Europa, subliniază faptul că impactul medicinei nucleare poate fi extins către administrarea de terapii țintite. Acest fapt deschide o serie de noi posibilități în specialitatea noastră. Privind la secțiile de radiologie din Europa, se poate concluziona că imagistica și-a demonstrat valoarea clinică prin ghidarea intervențiilor precum administrarea terapiei locale (de exemplu embolizarea hepatică), biopsiile tisulare sau așa numita radiologie intervențională. Având în vedere dorința tot mai mare de a efectua intervenții în stadii precoce ale afecțiunilor, se observă o cerere crescândă pentru procedurile de imagistică moleculară intervențională. Aceste aspecte au condus la apariția Medicinii Nucleare Intervenționale (MNI).

Disciplina de MNI se referă la utilizarea tehnicilor de medicina nucleară pentru ghidarea unor intervenții medicale, precum administrarea terapiei locale, biopsii “inteligente” sau intervenții chirurgicale ghidate imagistic. Din acești trei mari piloni ai MNI, primii doi se bazează pe o strânsă colaborare cu secțiile de radiologie intervențională. Al treilea, și anume chirurgia ghidată imagistic, necesită o colaborare directă cu secțiile de chirurgie. Chirurgia radioghidată, respectiv utilizarea acumulării de radiofarmaceutice pentru identificarea leziunilor își propune să susțină chirurgia de mare precizie, îmbunătățind acuratețea detecției și scăzând, în același timp, durata intervențiilor și a efectelor secundare. Totodată, promovează dezvoltarea procedurilor minim-invazive.

În acest capitol, dorim să prezentăm o actualizare asupra tehnicilor chirurgicale radioghidate din medicina nucleară intervențională și să obținem o imagine de ansamblu în comparație cu alte tehnici chirurgicale ghidate imagistic.

### **11.2. Caracteristici generale ale chirurgiei radioghidate**

Chirurgia radioghidată (RGS) a cunoscut o dezvoltare substanțială în ultimele decenii și constă într-o largă varietate de proceduri. Până în prezent, RGS a fost implementată cu succes într-o diversitate de indicații clinice, în mare parte de natură oncologică. Sunt utilizate trei metode distincte, toate bazate pe acumularea de radiotrasorului administrat la nivelul unor leziuni țintă [219]:

- Administrarea locală de radiotrasori la nivelul unei tumori solide epiteliale. Trisorul este difuzează activ în organism prin intermediul drenajului limfatic și este acumulat în ganglionii sentinelă (SLN = sentinel lymph nodes);



- Marcarea leziunilor oculte prin administrarea intraoperatorie a unui marker radioactiv ce este reținut la nivelul locului de injectare;
- Administrarea sistemică a unor radiofarmaceutice ce se vor acumula în leziunile țintă.

Capacitatea de a detecta și cuantifica radioactivitatea la nivelul țintei, în studiile preoperatorii, utilizând tehnici scintigrafice non-invazive precum SPECT sau PET, pe lângă identificarea intraoperatorie a leziunilor, constituie baza tuturor indicațiilor RGS. De fapt, s-ar putea afirma că penetrarea radiației prin țesuturi diferențiază RGS de alte proceduri de imagistică moleculară intervențională, precum chirurgia ghidată prin fluorescență. Acest aspect oferă chirurgilor o “hartă” a leziunilor de interes, în timp ce fluorescența poate fi aplicată doar pentru leziuni superficiale [220].

Când sunt utilizați radioizotopi gamma-emițători, precum  $^{99m}\text{Tc}$ , doza efectivă la pacient, precum și expunerea echipei intervenționale, pot fi considerate neglijabile. Expunerea la radiații crește, totuși, atunci când sunt utilizați alți radioizotopi, precum  $^{111}\text{In}$ . Când se folosesc izotopi cu emisie de pozitroni, expunerea profesională a echipei chirurgicale este un aspect ce trebuie luat în considerare [221].

### 11.2.1. Administrarea locală a radiotrasorilor

Principiul biopsiei SLN în tumorile solide se bazează pe conceptul diseminării limfatice precoce către ganglionii locoregionali. În ultimii 25 de ani, biopsia SLN s-a extins de la pacienții cu cancer mamar sau melanom cutanat către o sferă largă de alte malignități solide cu origine epiteliale, precum cancerul de cap și gât, cancerul ginecologic sau tumorile urologice.

În această tehnică sunt utilizate o varietate de nano-particule (7-200nm; 10-150 MBq) radiomarcate, în funcție de disponibilitate și de țară, ca de ex: nanocoloid, sulfocoloid, sulfid de Reniu sau particule de dextran [222]). Aceste particule sunt drenate de la locul injectării pe cale limfatică și sunt acumulate în ganglionii sentinela prin fagocitoza realizată de macrofage și/sau datorită retenției cauzate de dimensiuni. Limfoscintigrafia realizată după injectarea interstițială de coloid este esențială pentru vizualizarea dinamicii drenajului, pentru diferențierea precisă dintre SLN de ceilalți ganglioni de pe traseul limfatic și pentru a putea oferi echipei chirurgicale o “hartă” intraoperatorie cât mai exactă. Detecția intraoperatorie a SLN a fost îmbunătățită de disponibilitatea acestor noi modalități imagistice, precum sondele dedicate gamma (DROP-IN), gamma-camerele portabile și camerele SPECT “freehand” [223, 224].

Toate acestea au dus la o rată de succes a identificării SLN aproape de 100%. Totuși, rezultatele fals-negative ale acestor proceduri încă există și rămân dificil de indentificat. O analiză a rezultatelor fals-negative a identificat principalele erori: 1) Eșecul drenajului radiofarmaceuticului către toate potențialele bazine de drenaj, din cauza unor blocaje ale căilor limfatice după intervenții chirurgicale anterioare sau terapii neoadjuvante; 2) Erori de injectare ale trasorului; 3) Eșecul detectării unui SLN dintr- un bazin limfatic diferit de cel predictibil, care nu a fost inclus în câmpul vizualizat; 4) Incapacitatea de a identifica chirurgical leziunile vizualizate preoperator. Mai mult,

literatura de specialitate sugerează că rata rezultatelor fals-negative se corelează, cel puțin parțial, cu experiența echipei de clinicieni (medici de medicină nucleară, chirurgi, anatomopatologi), în timp ce rata de succes a biopsiei SLN crește pe măsura acumulării experienței [225].

Când utilizăm izotopi radioactivi pentru ghidarea intervențiilor chirurgicale, expunerea la radiații este adesea prezentată drept o limitare a tehnicii. Totuși, doza efectivă la pacient pentru [<sup>99m</sup>Tc]-nanocoloid este de 1.2-2.0 μSv/MBq, corespunzătoare a 0.04 mSv după injectarea a 20 MBq de nanocoloid de [<sup>99m</sup>Tc]. Estimările expunerii la radiații a echipei de chirurgi și anatomopatologi au fost raportate ca fiind încadrate între 0.37 to 0.56 mSv/an (la o cazuistică de 100 de pacienți/an) [226].

În ultimii ani, utilizarea imagisticii SPECT/CT pentru detecția de SLN a crescut, determinând astfel, expunerea suplimentară a pacienților la radiații. Doza efectivă la care pacientul este expus în mod adițional din cauza componentei CT a tehnicii SPECT/CT variază și depinde în mod special de caracteristicile scanării și de parametrii individuali ai pacientului (ex. greutate) [227]. Pentru o scanare CT “low dose”, efectuată pentru corecția de atenuare, s-a raportat o doză efectivă de maxim 2.4 mSv.

Inovațiile științifice referitoare la biopsia SLN se concentrează pe sporirea acurateții detecției pre și intraoperatorii. Aceasta a avut drept rezultat extinderea RGS către chirurgia ghidată prin fluorescență și a dus la utilizarea experimentală a radiocoloizilor PET pentru biopsiile de SLN [228,229]. Totuși, aceasta are un impact adițional asupra expunerii la radiații a pacienților și a echipei chirurgicale. Este interesant de observat că tehnicile dezvoltate pentru cartografierea limfatică au condus și la alte indicații ale RGS.

### 11.2.2. Marcarea locală a leziunilor

Localizarea radioghidată a leziunilor oculte (ROLL) a fost utilizată ca o alternativă la ghidajul cu fir pentru tumorile nepalpabile în cazul cancerului mamar, pulmonar și a altor leziuni izolate, vizibile la investigații morfologice precum mamografia, ecografia sau CT [230].

ROLL presupune injectarea intralezională a unor cantități mici de microsferă radioactive (ex. [<sup>99m</sup>Tc-] MAA; 2–15 MBq), de dimensiuni prea mari pentru a migra de la locul injectării. Ca alternativă, retenția locală a [<sup>99m</sup>Tc]- radiocoloid poate fi utilizată pentru delimitarea leziunii, în combinație cu procedurile SLN (SNOLL). Folosind aceleași metode bazate pe identificarea radiațiilor gamma ca în cazul procedurilor SLN, chirurghii pot localiza cu acuratețe leziunile țintă și le pot extirpa cu o minimă excizie a țesutului sănătos.

O alternativă practică la tehnica ROLL se bazează pe folosirea de “semințe” radioactive (capsule de titan de 4x0.8 mm <sup>1/2</sup> = 59.4 zile), așa numita “radioguided seed localization” (RSL) [231]. În general, “semințele” sunt plasate în centrul leziunii, utilizând un ac de 18G și ghidaj radiologic. Excizia leziunii este ghidată cu ajutorul unei sonde portabile gamma, modificată pentru a detecta cu mare sensibilitate fotonii de aproximativ 30 keV. Particular pentru tehnica RSL este faptul că poate fi de asemenea utilizată ca reper pentru leziunea inițială în cazul folosirii terapiei neoadjuvante.





### 11.2.3 Radiotrasorii țintiți

În era medicinei de înaltă precizie, cuvintele magice sunt “trasori țintiți”, și asta se aplică și în cazul RGS. În acest caz, trasorii utilizați pentru radioghidare se acumulează în mod activ la nivelul leziunilor, în urma unei administrări intravenoase. Deși radioghidarea poate fi realizată printr-o multitudine de izotopi gamma, cei mai frecvent folosiți sunt  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$  și  $^{123}\text{I}$ , datorită disponibilității lor, a emisiei de fotoni cu energie joasă sau medie, al timpului lor de înjumătățire relativ lung și a ușurinței cu care pot fi încorporați în radiotrasori. Dintre izotopi,  $^{99m}\text{Tc}$  este cel mai util și oferă cea mai scăzută expunere la radiații pacienților și echipei chirurgicale.

Au fost raportate diferite aplicații clinice în chirurgia paratiroidiei ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI), în captarea de radioiod în recidivele/metastazele de carcinom tiroidian diferențiat ( $^{123}\text{I}$ ), în absorbția mediată de receptori a agenților radiomarcați de către diverse tumori precum cele neuroendocrine sau paragangliomele ( $^{99m}\text{Tc}$  sau pentetretoid marcat cu  $^{111}\text{In}$ ), în acumularea diversilor agenți cu tropism osos pentru excizia radioghidată a metastazelor osoase izolate ( $^{99m}\text{Tc}$  HDP) sau în metastaze limfatice din cancerul de prostată ( $^{99m}\text{Tc}$  PSMA I&S) [232–236].

În ultimul timp, s-a pus accentul pe utilizarea emițătorilor beta, precum  $^{90}\text{Y}$  și trasorii tradiționali PET pentru ghidajul chirurgical, de ex.  $^{18}\text{F}$ -FDG (tumori active metabolic) sau  $^{68}\text{Ga}/[^{18}\text{F}]$ PSMA (cancer prostatic) [237–240].

În utilizarea trasorilor PET, tehnica de detecție devine o provocare, necesitând sonde gamma de energie înaltă, sonde beta sau chiar modalități de mare sensibilitate pentru detecția luminii [223,241].

O problemă majoră în dezvoltarea de noi proceduri RGS și în utilizarea radionuclizilor cu emisie beta este expunerea profesională a echipei chirurgicale (izotopii de energie înaltă pot reduce aplicațiile clinice din cauza limitelor de doză pentru expunerea profesională). Totuși, au fost raportate câteva cazuri ce s-au bazat pe detecția PET/CT și ghidaj cu sonda gama de energie înaltă (chirurgia NET cu analogi de somatostatina marcați cu  $^{68}\text{Ga}$ , leziuni tumorale avidă pentru  $^{18}\text{F}$  FDG) [242–244].

O altă potențială utilizare pentru trasorii PET este detectarea fotonilor optici Cerenkov, emiși de acei trasori cu camere optice dedicate, care pot fi utilizați intraoperator pentru a ghida intervenția chirurgicală în diferite afecțiuni maligne (de exemplu, evaluarea marginilor tumorale). Lumina Cerenkov poate oferi o rezoluție de <2mm, dar, din păcate, lumina suferă o degradare importantă din cauza atenuării induse de țesuturi. Acest aspect limitează penetrarea semnalului chiar și în cazurile apropiate de infraroșu <1cm (atenuarea semnalului in vivo prin fluorescență limitează sever sensibilitatea de detecție).

În final, abordările noi se bazează pe detecția PET/CT și pe asocierea cu trasori pentru SPECT/CT și detecție standard gamma ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 și  $^{99m}\text{Tc}$  sau  $^{111}\text{In}$  PSMA-I&S în cazul pacienților cu cancer de prostată, pentru rezecția ganglionilor regionali) [245].

### 11.3 Biopsia radioghidată

Avantajele RGS ce implică “harta” preoperatorie și penetrarea tisulară profundă a semnalului în timpul operației, oferă chirurgilor posibilitatea identificării exacte a



extensiei bolii și ar putea facilita alegerea unei tehnici mai puțin invazive. În ciuda avantajelor majore ale tehnicii RGS, este totuși evident că în cazul radiației gamma, semnalul de fond ar putea fi semnificativ și ar putea astfel împiedica chirurgul să identifice cu acuratețe leziunile de interes. O cale de a trece peste acest inconvenient este includerea unor tehnici complementare de ghidare în cadrul aceleiași proceduri.

Comparativ cu tehnicile radioghidate, ghidajul optic are o rezoluție spațială superioară și este detectabil până la niveluri microscopice. Marele avantaj al imagisticii prin fluorescență este capacitatea sa de a oferi chirurgului posibilitatea de a identifica optic leziunile în timp real.

Trasorii fluorescenți, precum fluoresceina și ICG (imagistica optică) pot oferi o astfel de vizualizare intraoperatorie, datorită faptului că semnalele fluorescente pot fi utilizate pentru a delimita cu acuratețe o leziune superficială. Datorită sensibilității complementare față de radiodetectie, și a faptului că echipa chirurgicală beneficiază de un feedback în timp real, fluorescența reprezintă o variantă logică pentru dezvoltarea în continuare a tehnicilor RGS [220, 246].

Evoluția actuală din domeniul imagisticii hibride și a radiotrasorilor țintiți deschide noi orizonturi în această specialitate. Conform studiilor clinice, avantajele abordărilor hibride se referă la faptul că un trasor hibrid (ex. nanocoloid ICG-[<sup>99m</sup>Tc]) oferă o imagine preoperatorie de calitate și un ghidaj intraoperator de mare acuratețe; conceptul de navigație chirurgicală hibridă a fost utilizat cu succes prin integrarea radioghidajului (folosind de ex. SPECT/CT sau SPECT-freehand ) cu ghidaj fluorescent in vivo [247].

Mai mult, semnalele luminescente rămân vizibile pe piesele chirurgicale la o rezoluție înaltă și pot fi astfel utilizate pentru a ajuta anatomopatologul în examinarea piesei [248].

#### **11.4. Concluzii**

Pe măsură ce domeniul medicinei nucleare intervenționale și chirurgia radioghidată se dezvoltă, inovațiile tehnologice joacă un rol important în progresul acestor eforturi. Disponibilitatea radiotrasorilor are o importanță crucială în dezvoltarea procedurilor existente deja și în extinderea aplicațiilor tehnicilor radioghidate. Se poate observa o preferință tot mai mare către crearea și utilizarea de radiotrasori hibridi, caz în care radiotrasorii, pe lângă radioizotop, conțin și un agent imagistic alternativ, cum ar fi de exemplu pentru imagistica prin fluorescență. Pe lângă noile radiofarmaceutice, s-a făcut pași semnificativi în domeniul hardware și software. Prin aceste eforturi din domeniul ingineriei, au devenit disponibile noi metode terapeutice, precum cele ce utilizează radionuclizi non-<sup>99m</sup>Tc (ex. <sup>90</sup>Y), sau proceduri chirurgicale noi, cum ar fi chirurgia robotică. În același timp, "hărțile" chirurgicale oferite de tehnicile de medicină nucleară sunt utilizate tot mai mult de chirurghi, putând fi vizualizate pe monitoare ce permit navigarea virtuală în timpul procedurilor chirurgicale radioghidate.

## **12. Autori și coordonatori ai variantei originale în limba engleză**

### **2020 Editorial Board Reviewers:**

Désirée Deandreis

John Prior

### **This section was originally based upon the following publications:**

- Flux G, Stokke C, et al. Internal Dosimetry Task Force Report on: Treatment Planning for Molecular Radiotherapy: Potential and Prospectus; European Association of Nuclear Medicine; [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/documents/EANM\\_2017\\_iDTF-Report\\_online.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/documents/EANM_2017_iDTF-Report_online.pdf); Last access: May 2018
- Esser J.P., van Dalen J, van den Heuvel J, Owers E, Procedure guidelines nuclear medicine: Dutch Society of nuclear medicine. Kloosterhof Neer BV. ISBN: 9078876093.

### **Authors and Contributors of the 2020 Edition:**

#### **1.1. The Theranostic Concept**

*Author*

Niklaus Schaefer

#### **1.2. EANM position paper on the Council Directive 2013/59/Euratom (BSS) for nuclear medicine therapy**

*Authors*

Mark Konijnenberg

Ken Herrmann

Carsten Kobe

Frederik Verburg

Cecilia Hindorf

Roland Hustinx

Michael Lassmann

#### **Acknowledgment**

The authors gratefully thank Katarina Sjögren-Gleisner and Søren Holm for their outstanding contributions and discussions leading to the final version of the manuscript.

#### **5.5. Redifferentiation strategies in <sup>131</sup>Iodine treatment for thyroid cancer**

*Author*

Désirée Deandreis

#### **10.3. PSMA Targeted Internal Radiotherapy with Alfa particles**

*Author*

Felix Motthagy

## **11. Interventional Nuclear Medicine**

### *Authors*

Sergi Vidal-Sicart  
Daphne Rietbergen  
Margret Schottelius  
Pedro Fragoso Costa  
Chiara Grana  
Fijs van Leeuwen

The following Committees were involved in the reviewing of this section:

- EANM Bone & Joint Committee
- EANM Dosimetry Committee
- EANM Oncology Committee
- EANM Physics Committee
- EANM Radiation Protection Committee
- EANM Radiopharmacy Committee
- EANM Technologist Committee
- EANM Thyroid Committee
- EANM Translational Molecular Imaging & Therapy
- UEMS/EBNM Education & Syllabus Committee

Special thanks for the outstanding contribution in reviewing the 2020 edition to:

- EANM Bone & Joint Committee
- EANM Dosimetry Committee
- EANM Oncology Committee
- EANM Physics Committee
- EANM Radiation Protection Committee
- EANM Radiopharmacy Committee
- EANM Technologist Committee
- EANM Translational Molecular Imaging & Therapy

### **Varianta tradusă în limba română**

1. Introduction (parte C) - Dr. Mirel Alexa
2. Palliation of Painful Bone Metastases - Dr. Tatiana Lucia Șuta
3. Treatment of Sclerotic Metastases - Dr. Laura Predescu
4. Radiosynoviorthesis - Dr. Dan Vasile Bucur
5. Thyroid Diseases - Dr. Rusu George-Ionuț și Doina Piciu
6. Malignant Neural Crest Tumors (Neuroblastoma and Pheochromocytoma) - Dr. Olariu Elena, Dr. Rusu George-Ionuț și Doina Piciu
7. Neuroendocrine Tumours - Dr. Liviu Hițu, Dr. Rusu George-Ionuț și Doina Piciu
8. Primary and Secondary Hepatic Malignancies - Dr. Paula Spiridon, Dr. Corina Chircă
9. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin Lymphoma - Dr. Elena Spînu
10. PSMA-Targeted Internal Radiotherapy - Dr. Carla Sterea, Dr. Diana Vasile
11. Interventional Nuclear Medicine - Dr. Daniel Cîrstoveanu

### **Coordonatori:**

Prof. Dr. Piciu Doina  
Șef Lucrări dr. Mirela Gherghe

### 13. Referințe bibliografice

- [1] Medicine I of. Emerging Safety Science: Workshop Summary. 2008. <https://doi.org/10.17226/11975>.
- [2] US Food & Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). FDA 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools> (accessed July 21, 2020).
- [3] Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Pace L, Salvatore M. Nuclear imaging in cancer theranostics. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007;51:152–63.
- [4] Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K, Xing S, Mazzaferri EL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339–45. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1358>.
- [5] Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:28S–37S.
- [6] Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2012;15:120–3.
- [7] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* 2017;376:125–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>.
- [8] Rahbar K, Bodei L, Morris MJ. Is the Vision of Radioligand Therapy for Prostate Cancer Becoming a Reality? An Overview of the Phase III VISION Trial and Its Importance for the Future of Theranostics. *J Nucl Med* 2019;60:1504–6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234054>.
- [9] Eberlein U, Cremonesi M, Lassmann M. Individualized Dosimetry for Theranostics: Necessary, Nice to Have, or Counterproductive? *J Nucl Med* 2017;58:97S–103S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186841>.
- [10] Garin E, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, Mesbah H, et al. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization. *Liver Int* 2017;37:101–10. <https://doi.org/10.1111/liv.13220>.
- [11] Hermann A-L, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with 90Y in the SARAH Study. *Radiology* 2020:191606. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191606>.

- [12] Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [90 Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:2416–2423. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.7873>.
- [13] Suman S, Parghane RV, Joshi A, Prabhash K, Bakshi G, Talole S, et al. Therapeutic efficacy, prognostic variables and clinical outcome of 177Lu-PSMA-617 PRLT in progressive mCRPC following multiple lines of treatment: prognostic implications of high FDG uptake on dual tracer PET-CT vis-à-vis Gleason score in such cohort. *Br J Radiol* 2019;92:20190380. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190380>.
- [14] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;372:2018–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>.
- [15] Zhang J, Shi Z, Xu X, Yu Z, Mi J. The influence of microenvironment on tumor immunotherapy. *The FEBS Journal* 2019;286:4160–75. <https://doi.org/10.1111/febs.15028>.
- [16] Van Overmeire E, Laoui D, Keirsse J, Van Ginderachter JA. Hypoxia and tumor-associated macrophages: A deadly alliance in support of tumor progression. *Oncoimmunology* 2014;3:e27561. <https://doi.org/10.4161/onci.27561>.
- [17] Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, Bahce I, Hoekstra OS, van Dongen GAMS, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Nature Communications* 2018;9:4664. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07131-y>.
- [18] Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, Jorritsma-Smit A, Boellaard R, Kok IC, et al. 89Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med* 2018;24:1852–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0255-8>.
- [19] Tang H, Qiao J, Fu Y-X. Immunotherapy and tumor microenvironment. *Cancer Lett* 2016;370:85–90. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.10.009>.
- [20] Sykiotis GP, Kalliolias GD, Papavassiliou AG. Pharmacogenetic principles in the Hippocratic writings. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1218–20. <https://doi.org/10.1177/0091270005281091>.
- [21] EUR-Lex - 32013L0059 - EN - EUR-Lex n.d. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj> (accessed July 21, 2020).
- [22] Sjögreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, Gabina PM, Cicone F, Stokke C, et al. Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey. *EJNMMI Phys* 2017;4:28. <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0193-4>.



- [23] Stokke C, Gabiña PM, Solný P, Cicone F, Sandström M, Gleisner KS, et al. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *EJNMMI Phys* 2017;4:27. <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0194-3>.
- [24] Chiesa C, Pacilio M, Strigari L, Bagni O, Goretti OSM, Maccauro M, et al. TERAPIA MEDICO NUCLEARE: OTTIMIZZAZIONE SU BASE DOSIMETRICA AI SENSI DELLA DIRETTIVA EUROPEA 2013/59/EURATOM n.d.:40.
- [25] Chiesa C, Sjogreen Gleisner K, Flux G, Gear J, Walrand S, Bacher K, et al. The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1783–6. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3707-3>.
- [26] Caruana CJ, Tsapaki V, Damilakis J, Brambilla M, Martín GM, Dimov A, et al. EFOMP policy statement 16: The role and competences of medical physicists and medical physics experts under 2013/59/EURATOM. *Phys Med* 2018;48:162–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.03.001>.
- [27] Strigari L, Konijnenberg M, Chiesa C, Bardies M, Du Y, Gleisner KS, et al. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1976–88. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2824-5>.
- [28] Wilke L, Andratschke N, Blanck O, Brunner TB, Combs SE, Grosu A-L, et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *Strahlenther Onkol* 2019;195:193–8. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1416-x>.
- [29] Lassmann M, Chiesa C, Flux G, Bardiès M, EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:192–200. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1549-3>.
- [30] Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999;40:37S-61S.
- [31] Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG, Breitz HB, Cremonesi M, Meredith RF, et al. MIRD Pamphlet No. 20: The Effect of Model Assumptions on Kidney Dosimetry and Response—Implications for Radionuclide Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 2008;49:1884–1899. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.053173>.
- [32] Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med* 2009;50:477–84. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>.

- [33] Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and Dosimetry of  $\alpha$ -Particle Emitters for Targeted Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2010;51:311–28. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.058651>.
- [34] Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2012;53:1310–25. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100123>.
- [35] Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, Zanzonico PB, Frey EC, SNMMI MIRD Committee SM, et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative  $^{131}\text{I}$  SPECT in dosimetry applications. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2013;54:2182–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.122390>.
- [36] Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjogreen-Gleisner K, et al. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative  $^{177}\text{Lu}$  SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:151–162. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.159012>.
- [37] Gear J, Chiesa C, Lassmann M, Gabiña PM, Tran-Gia J, Stokke C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for internal dosimetry for  $^{131}\text{I}$  mIBG treatment of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys* 2020;7:15. <https://doi.org/10.1186/s40658-020-0282-7>.
- [38] Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, et al. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases n.d.
- [39] Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Lindén O, Flux G. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1238–50. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1422-4>.
- [40] Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy 2008. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0761-x>.
- [41] Gear JI, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2456–74. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>.
- [42] Huq MS, Fraass BA, Dunscombe PB, Gibbons JP, Ibbott GS, Mundt AJ, et al. The report of Task Group 100 of the AAPM: Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management. *Med Phys* 2016;43:4209. <https://doi.org/10.1118/1.4947547>.

- [43] Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2218–28. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1536-8>.
- [44] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008;35:1941–1959. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1>.
- [45] Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-mIBG) therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008;35:1039–1047. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0715-3>.
- [46] Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O’Dorisio MS, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800–16. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2330-6>.
- [47] Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2018;45:824–845. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3900-4>.
- [48] Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1393–406. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1812-2>.
- [49] Clunie G, Fischer M, EANM. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:BP12–6.
- [50] Tennvall J, Fischer M, Bischof Delaloye A, Bombardieri E, Bodei L, Giammarile F, et al. EANM procedure guideline for radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with <sup>90</sup>Y-radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2007;34:616–622. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0372-y>.
- [51] Fisher DR, Shen S, Meredith RF. MIRD Dose Estimate Report No. 20: Radiation Absorbed-Dose Estimates for <sup>111</sup>In- and <sup>90</sup>Y-Ibritumomab Tiuxetan. *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50:644–652. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057331>.
- [52] Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2536–44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>.
- [53] Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *European Journal of Nuclear*

Medicine and Molecular Imaging 2008;35:1934–1940. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0841-y>.

[54] Blake GM, Zivanovic MA, Blaquièrè RM, Fine DR, McEwan AJ, Ackery DM. Strontium-89 therapy: measurement of absorbed dose to skeletal metastases. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1988;29:549–57.

[55] Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology* 2005;6:392–400. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70206-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70206-0).

[56] Breen SL, Powe JE, Porter AT. Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostatic carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1992;33:1316–23.

[57] ICRP. ICRP Publication 53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Annals ICRP* 1988;18.

[58] Vigna L, Matheoud R, Ridone S, Arginelli D, Della Monica P, Rudoni M, et al. Characterization of the [(153)Sm]Sm-EDTMP pharmacokinetics and estimation of radiation absorbed dose on an individual basis. *Phys Med* 2011;27:144–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2010.08.001>.

[59] Loeb DM, Hobbs RF, Okoli A, Chen AR, Cho S, Srinivasan S, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer* 2010;116:5470–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.25518>.

[60] Senthamizhchelvan S, Hobbs RF, Song H, Frey EC, Zhang Z, Armour E, et al. Tumor dosimetry and response for 153Sm-ethylenediamine tetramethylene phosphonic acid therapy of high-risk osteosarcoma. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2012;53:215–24. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.096677>.

[61] Eary JF, Collins C, Stabin M, Vernon C, Petersdorf S, Baker M, et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1993;34:1031–6.

[62] Sapienza MT, Ono CR, Guimarães MIC, Watanabe T, Costa PA, Buchpiguel CA. Retrospective evaluation of bone pain palliation after samarium-153-EDTMP therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59:321–8. <https://doi.org/10.1590/s0041-87812004000600003>.

[63] Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 leixidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1574–81. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1574>.

[64] Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-

refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63:940–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.01.034>.

[65] Pacilio M, Ventroni G, Basile C, Ialongo P, Becci D, Mango L. Improving the dose–myelotoxicity correlation in radiometabolic therapy of bone metastases with <sup>153</sup>Sm-EDTMP. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014;41:238–252. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2552-2>.

[66] Andreou M, Lagopati N, Lyra M. Re-186 and Sm-153 dosimetry based on scintigraphic imaging data in skeletal metastasis palliative treatment and Monte Carlo simulation. *J Phys: Conf Ser* 2011;317:012013. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/317/1/012013>.

[67] Denis-Bacelar AM, Chittenden SJ, Dearnaley DP, Divoli A, O’Sullivan JM, McCready VR, et al. Phase I/II trials of <sup>186</sup>Re-HEDP in metastatic castration-resistant prostate cancer: post-hoc analysis of the impact of administered activity and dosimetry on survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:620–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3543-x>.

[68] Palmedo H, Guhlke S, Bender H, Sartor J, Schoeneich G, Risse J, et al. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. *Eur J Nucl Med* 2000;27:123–30. <https://doi.org/10.1007/s002590050017>.

[69] Han SH, de Klerk JMH, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A, et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (<sup>186</sup>Re)-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002;43:1150–6.

[70] CHMP. Annex I Summary of Product Characteristics 2019. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002653/WC500156172.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf).

[71] Coleman R, Aksnes A-K, Naume B, Garcia C, Jerusalem G, Piccart M, et al. A phase IIa, nonrandomized study of radium-223 dichloride in advanced breast cancer patients with bone-dominant disease. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:411–8. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2939-1>.

[72] Ueno NT, Tahara RK, Fujii T, Reuben JM, Gao H, Saigal B, et al. Phase II study of Radium-223 dichloride combined with hormonal therapy for hormone receptor positive, bone-dominant metastatic breast cancer. *Cancer Med* 2019;9:1025–32. <https://doi.org/10.1002/cam4.2780>.

[73] Subbiah V, Anderson PM, Kairemo K, Hess KR, Huh WW, Ravi V, et al. Alpha particle Radium 223 dichloride in high-risk osteosarcoma: a phase I dose escalation trial. *Clin Cancer Res* 2019. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3964>.

[74] Hindorf C, Chittenden S, Aksnes A-K, Parker C, Flux GD. Quantitative imaging

of <sup>223</sup>Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nuclear Medicine Communications* 2012;33:726–732. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328353bb6e>.

[75] Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *The Lancet Oncology* 2014;15:1397–1406. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70474-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70474-7).

[76] Tombal BF, Lorient Y, Saad F, McDermott RS, Elliott T, Rodriguez-Vida A, et al. Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis. *JCO* 2019;37:5007–5007. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.5007](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5007).

[77] Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:207–212. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2265-y>.

[78] Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF, et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of <sup>223</sup>Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:1384–1393. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2427-6>.

[79] Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, et al. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *Journal of Nuclear Medicine* 2015;56:1304–1309. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157123>.

[80] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Foss\ a SD, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2013;369:213–223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>.

[81] Morris MJ, Lorient Y, Sweeney CJ, Fizazi K, Ryan CJ, Shevrin DH, et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1 dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer* 2019;114:107–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.007>.

[82] Sternberg CN, Saad F, Graff JN, Peer A, Vaishampayan UN, Leung E, et al. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31:257–65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.025>.

[83] Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-

resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *European Urology* 2017. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2017.06.021>.

[84] Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:408–19. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30860-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X).

[85] Van den Wyngaert T, Tombal B. The changing role of radium-223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer: has the EMA missed the mark with revising the label? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2019;63:170–82. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03205-9>.

[86] Bowring CS, Keeling DH. Absorbed radiation dose in radiation synovectomy. *Br J Radiol* 1978;51:836–7. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-51-610-836>.

[87] Knut L. Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis. *World J Nucl Med* 2015;14:10–5. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.150509>.

[88] Gratz S, Göbel D, Behr TM, Herrmann A, Becker W. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol* 1999;26:1242–9.

[89] Manil L, Voisin P, Aubert B, Guerreau D, Verrier P, Lebègue L, et al. Physical and biological dosimetry in patients undergoing radiosynoviorthesis with erbium-169 and rhenium-186. *Nucl Med Commun* 2001;22:405–16. <https://doi.org/10.1097/00006231-200104000-00009>.

[90] Kampen WU, Fischer M, editors. *Dosimetry and Radiation Exposure of Patients. Local Treatment of Inflammatory Joint Diseases: Benefits and Risks*, Springer International Publishing; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-16949-1>.

[91] Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SEM, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with <sup>131</sup>I 3.0. *Journal of Nuclear Medicine* 2012;53:1633–1651. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105148>.

[92] Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy* 1948;59:260–81.

[93] Salvatori M, Luster M. Radioiodine therapy dosimetry in benign thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:821–828. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1398-0>.

[94] Dunkelmann S, Neumann V, Staub U, Groth P, Künstner H, Schümichen C. Results of a risk adapted and functional radioiodine therapy in Graves' disease. *Nuklearmedizin Archive* 2005;44:238–242.

- [95] Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2002;29:1118–1124. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0877-3>.
- [96] Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlff I, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of <sup>131</sup>I? *Nuclear Medicine Communications* 2010;31:201–205. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328333d303>.
- [97] Reinhardt MJ, Biermann K, Wissmeyer M, Juengling FD, Brockmann H, von Mallek D, et al. Dose selection for radioiodine therapy of borderline hyperthyroid patients according to thyroid uptake of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate: applicability to unifocal thyroid autonomy? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2006;33:608–612. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-0051-9>.
- [98] Dunkelmann S, Endlicher D, Prillwitz A, Rudolph F, Groth P, Schümichen C. Results of TcTUs-optimized radioiodine therapy in multifocal and disseminated autonomy. *Nuklearmedizin Nuclear Medicine* 1999;38:131–9.
- [99] Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clinical Endocrinology* 2012;76:297–303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04204.x>.
- [100] Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlff I, Dietlein M, Schicha H, et al. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nuclear Medicine Communications* 2009;30:466–471. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832b5ccc>.
- [101] Strigari L, Sciuto R, Benassi M, Bergomi S, Nocentini S, Maini CL. A NTCP approach for estimating the outcome in radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Medical Physics* 2008;35:3903–3910. <https://doi.org/10.1118/1.2964089>.
- [102] Kobe C, Eschner W, Sudbrock F, Weber I, Marx K, Dietlein M, et al. Graves' disease and radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 2008;47:13–17. <https://doi.org/10.3413/nukmed-0087>.
- [103] Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, Vile RG, Morris JC. The Sodium Iodide Symporter and Its Potential Role in Cancer Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:3327–3335. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7641>.
- [104] Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, Borkar S, Chou JF, Gonen M, et al. The effect of posttherapy <sup>131</sup>I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2010;51:1361–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075960>.
- [105] Flux GD, Haq M, Chittenden SJ, Buckley S, Hindorf C, Newbold K, et al.



A dose-effect correlation for radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:270–275. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1261-3>.

[106] Lassmann M, Luster M, Hänscheid H, Reiners C. Impact of <sup>131</sup>I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2004;45:619–25.

[107] Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen I-W, Sperling MI, et al. Relation between Effective Radiation Dose and Outcome of Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine* 1983;309:937–941. <https://doi.org/10.1056/NEJM198310203091601>.

[108] Wierst R, Brans B, Havekes B, Kemerink GJ, Halders SG, Schaper NN, et al. Dose-Response Relationship in Differentiated Thyroid Cancer Patients Undergoing Radioiodine Treatment Assessed by Means of <sup>124</sup>I PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2016;57:1027–32. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168799>.

[109] Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:926–32. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1651>.

[110] Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663–73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108586>.

[111] Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109589>.

[112] Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ, Thomas D, Patel SG, Shaha AR, et al. Multi-organ distant metastases confer worse disease-specific survival in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24:1594–9. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0173>.

[113] Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, et al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of <sup>131</sup>I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3217–25. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0494>.

[114] Deandreis D, Rubino C, Tala H, Leboulleux S, Terroir M, Baudin E, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med* 2017;58:717–22. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.179606>.

[115] Sgouros G, Song H, Ladenson PW, Wahl RL. Lung toxicity in radioiodine

therapy of thyroid carcinoma: development of a dose-rate method and dosimetric implications of the 80-mCi rule. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2006;47:1977–84.

[116] Liou M-J, Tsang N-M, Hsueh C, Chao T-C, Lin J-D. Therapeutic Outcome of Second Primary Malignancies in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *International Journal of Endocrinology* 2016;2016:9570171. <https://doi.org/10.1155/2016/9570171>.

[117] Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>.

[118] Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao X-H, West BL, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest* 2011;121:4700–11. <https://doi.org/10.1172/JCI46382>.

[119] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368:623–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209288>.

[120] Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, Tchekmedyian V, Grewal RK, Larson SM, et al. Vemurafenib Redifferentiation of BRAF Mutant, RAI-Refractory Thyroid Cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1417–28. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01478>.

[121] Rothenberg SM, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of Iodine-Refractory BRAF V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib-Response. *Clin Cancer Res* 2015;21:5640–1. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2298>.

[122] Cheng W, Liu R, Zhu G, Wang H, Xing M. Robust Thyroid Gene Expression and Radioiodine Uptake Induced by Simultaneous Suppression of BRAF V600E and Histone Deacetylase in Thyroid Cancer Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:962–71. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3433>.

[123] Zhang H, Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and BRAF V600E with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in BRAF mutated papillary thyroid cancer cells. *Thyroid Res* 2018;11. <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0057-6>.

[124] Yu X-M, Jaskula-Sztul R, Ahmed K, Harrison AD, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Resveratrol induces differentiation markers expression in anaplastic thyroid carcinoma via activation of Notch1 signaling and suppresses cell growth. *Mol Cancer Ther* 2013;12:1276–87. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0841>.

[125] Fu H, Cheng L, Jin Y, Cheng L, Liu M, Chen L. MAPK Inhibitors Enhance HDAC Inhibitor-Induced Redifferentiation in Papillary Thyroid Cancer Cells Harboring BRAFV600E: An In Vitro Study. *Mol Ther Oncolytics* 2019;12:235–45. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.01.007>.

- [126] Song J, Qiu W, Deng X, Qiu Z, Fan Y, Yang Z. A somatic mutation of RasGRP3 decreases Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter expression in metastases of radioactive iodine-refractory thyroid cancer by stimulating the Akt signaling pathway. *Am J Cancer Res* 2018;8:1847–55.
- [127] Brown SR, Hall A, Buckley HL, Flanagan L, Gonzalez de Castro D, Farnell K, et al. Investigating the potential clinical benefit of Selumetinib in resensitising advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer to radioiodine therapy (SEL-I-METRY): protocol for a multicentre UK single arm phase II trial. *BMC Cancer* 2019;19:582. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5541-4>.
- [128] Leboulleux S, Dupuy C, Lacroix L, Attard M, Grimaldi S, Corre R, et al. Redifferentiation of a BRAF<sup>K601E</sup>-Mutated Poorly Differentiated Thyroid Cancer Patient with Dabrafenib and Trametinib Treatment. *Thyroid* 2019;29:735–42. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0457>.
- [129] Iravani A, Solomon B, Pattison DA, Jackson P, Ravi Kumar A, Kong G, et al. Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Inhibition for Redifferentiation of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: An Evolving Protocol. *Thyroid* 2019;29:1634–45. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0143>.
- [130] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
- [131] Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, Elbanan M, Vu T, Dadu R, et al. Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer to Resensitize Tumors to Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3698–705. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00612>.
- [132] Gaze MN, Chang Y-C, Flux GD, Mairs RJ, Saran FH, Meller ST. Feasibility of Dosimetry-Based High-Dose <sup>131</sup>I-Meta-Iodobenzylguanidine with Topotecan as a Radiosensitizer in Children with Metastatic Neuroblastoma. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2005;20:195–199. <https://doi.org/10.1089/cbr.2005.20.195>.
- [133] Vöö S, Bucnerius J, Mottaghy FM. I-131-MIBG therapies. *Methods* 2011;55:238–245. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2011.10.006>.
- [134] Schmidt M, Simon T, Hero B, Eschner W, Dietlein M, Sudbrock F, et al. Is there a benefit of <sup>131</sup>I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. *Nuklearmedizin Nuclear Medicine* 2006;45:145–51; quiz N39–40.
- [135] Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nuclear Medicine Communications* 1992;13:513–21.

- [136] Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, Hawkins R, Price D, Huberty J, et al. Phase II Study of High-Dose [131I]Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients With Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:4162–4168. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3496>.
- [137] George SL, Falzone N, Chittenden S, Kirk SJ, Lancaster D, Vaidya SJ, et al. Individualized 131I-MIBG therapy in the management of refractory and relapsed neuroblastoma. *Nuclear Medicine Communications* 2016;37:466–472. <https://doi.org/10.1097/MNM.000000000000470>.
- [138] Buckley SE, Saran FH, Gaze MN, Chittenden S, Partridge M, Lancaster D, et al. Dosimetry for Fractionated 131 I-MIBG Therapies in Patients with Primary Resistant High-Risk Neuroblastoma: Preliminary Results. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2007;22:105–112. <https://doi.org/10.1089/cbr.2007.301>.
- [139] Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, Glowniak JV, Nakajo M, Mangner TJ, et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 1984;25:197–206.
- [140] Sudbrock F, Schmidt M, Simon T, Eschner W, Berthold F, Schicha H. Dosimetry for 131I-MIBG therapies in metastatic neuroblastoma, phaeochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:1279–1290. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1391-7>.
- [141] Mínguez P, Flux G, Genollá J, Guayambuco S, Delgado A, Fombellida JC, et al. Dosimetric results in treatments of neuroblastoma and neuroendocrine tumors with 131I-metaiodobenzylguanidine with implications for the activity to administer. *Medical Physics* 2015;42:3969–3978. <https://doi.org/10.1118/1.4921807>.
- [142] Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR, et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131I)-MIBG. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2001;42:1713–21.
- [143] Buckley SE, Chittenden SJ, Saran FH, Meller ST, Flux GD. Whole-Body Dosimetry for Individualized Treatment Planning of 131I-MIBG Radionuclide Therapy for Neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50:1518–1524. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064469>.
- [144] Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, Flower MA, Meller S, Kemshead JT, et al. Phase I/II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:1889–1896. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.12.1889>.
- [145] Weiss B, Vora A, Huberty J, Hawkins RA, Matthay KK. Secondary Myelodysplastic Syndrome and Leukemia Following 131 I-Metaiodobenzylguanidine Therapy for Relapsed Neuroblastoma n.d.

- [146] Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudsk B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220–226. <https://doi.org/10.1159/000225951>.
- [147] Yordanova A, Mayer K, Brossart P, Gonzalez-Carmona MA, Strassburg CP, Essler M, et al. Safety of multiple repeated cycles of <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017;44:1207–1214. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3652-1>.
- [148] Sandström M, Garske U, Granberg D, Sundin A, Lundqvist H. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:212–225. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1216-8>.
- [149] Ilan E, Sandstrom M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Roman U, Eriksson B, et al. Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine* 2015;56:177–182. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.148437>.
- [150] Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled Somatostatin Analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0,Tyr 3]Octreotate in Patients With Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:2754–2762. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.066>.
- [151] Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, et al. Individualised <sup>177</sup>Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017;44:1480–1489. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3678-4>.
- [152] Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172–85. <https://doi.org/10.1159/000443167>.
- [153] Sandstrom M, Garske-Roman U, Granberg D, Johansson S, Widstrom C, Eriksson B, et al. Individualized Dosimetry of Kidney and Bone Marrow in Patients Undergoing <sup>177</sup>Lu-DOTA-Octreotate Treatment. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54:33–41. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.107524>.
- [154] Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. <sup>177</sup>Lu-[DOTA<sub>0</sub>,Tyr<sub>3</sub>] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 2010;116:1084–1092. <https://doi.org/10.1002/cncr.24796>.
- [155] Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, de Herder WW, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate:

prognostic factors, incidence and course. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016;43:453–463. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3193-4>.

[156] Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers MHGP, Konijnenberg M, Kam BLBLR, Teunissen JJM, et al. Persistent Hematologic Dysfunction after Peptide Receptor Radionuclide Therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: Incidence, Course, and Predicting Factors in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2018;59:452–458. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.189712>.

[157] Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, et al. Nephrotoxicity after PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016;43:1802–1811. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3382-9>.

[158] Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, et al. <sup>86</sup>Y-DOTA<sup>0</sup>-d-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide (SMT487)—a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:510–518. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1117-1>.

[159] Minarik D, Sjögreen-Gleisner K, Linden O, Wingårdh K, Tennvall J, Strand S-E, et al. <sup>90</sup>Y Bremsstrahlung imaging for absorbed-dose assessment in high-dose radioimmunotherapy. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2010;51:1974–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.079897>.

[160] Walrand S, Jamar F, Van Elmbt L, Lhommel R, Bidja Bekonde E, Pauwels S. 4-Step Renal Dosimetry Dependent on Cortex Geometry Applied to <sup>90</sup>Y Peptide Receptor Radiotherapy: Evaluation Using a Fillable Kidney Phantom Imaged by <sup>90</sup>Y PET. *J Nucl Med* 2010;51:1969–1973. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.080093>.

[161] Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847–56. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0778-1>.

[162] Walrand S, Jamar F, Mathieu I, Camps J, Lonneux M, Sibomana M, et al. Quantitation in PET using isotopes emitting prompt single gammas: application to yttrium-86. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:354–361. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-1068-y>.

[163] Kletting P, Müller B, Erentok B, Schmaljohann J, Behrendt FF, Reske SN, et al. Differences in predicted and actually absorbed doses in peptide receptor radionuclide therapy. *Medical Physics* 2012;39:5708–5717. <https://doi.org/10.1118/1.4747266>.

[164] Hindorf C, Chittenden S, Causer L, Lewington VJ, Mäcke HR, Flux GD. Dosimetry For <sup>90</sup>Y-DOTATOC Therapies in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2007;22:130–135. <https://doi.org/10.1089/cbr.2007.306>.

- [165] Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, Valkema R, Kvols LK, et al. Practical Dosimetry of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 90 Y-Labeled Somatostatin Analogs n.d.
- [166] Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015;42:5–19. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2893-5>.
- [167] Binnebeek SV, Baete K, Vanbilloen B, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Individualized dosimetry-based activity reduction of 90 Y-DOTATOC prevents severe and rapid kidney function deterioration from peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* n.d. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2670-x>.
- [168] Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(o),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(o), Tyr(3)-octreotate. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2005;46 Suppl 1:83S–91S.
- [169] Walrand S, Barone R, Pauwels S, Jamar F. Experimental facts supporting a red marrow uptake due to radiometal transchelation in 90Y-DOTATOC therapy and relationship to the decrease of platelet counts. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011;38:1270–1280. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1744-x>.
- [170] Villard L, Romer A, Marincek N, Brunner P, Koller MT, Schindler C, et al. Cohort Study of Somatostatin-Based Radiopeptide Therapy With [90 Y-DOTA]-TOC Versus [90 Y-DOTA]-TOC Plus [177 Lu-DOTA]-TOC in Neuroendocrine Cancers. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:1100–1106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.2151>.
- [171] Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikołajczak R, Sowa-Staszczak A, Pawlak D. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011;38:1788–1797. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1833-x>.
- [172] Eckerman, K, Menzel, H. In the book of life, the answers aren't in the back - Charlie Brown, fictional character of the Peanuts comic strip created by Charles Schulz: *Annals of the ICRP* 2008. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2009.02.001>.
- [173] Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, Valkema R, Kvols LK, et al. Practical Dosimetry of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 90Y-Labeled Somatostatin Analogs. *J Nucl Med* 2005;46:92S–98S.
- [174] Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *Journal of Nuclear*

Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine 2005;46 Suppl 1:99S–106S.

- [175] Riaz A, Gates VL, Atassi B, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. Radiation Segmentectomy: A Novel Approach to Increase Safety and Efficacy of Radioembolization. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics* 2011;79:163–171. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.062>.
- [176] Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Spreafico C, Romito R, Morosi C, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015;42:1718–1738. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3068-8>.
- [177] Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Porée P, et al. Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:1057–1068. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2395-x>.
- [178] Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, et al. Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with 90Y-SIR Spheres: Radiobiologic Considerations. *Journal of Nuclear Medicine* 2010;51:1377–1385. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075861>.
- [179] Flamen P, Vanderlinden B, Delatte P, Ghanem G, Ameye L, Van Den Eynde M, et al. Corrigendum: Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres (2008 Phys. Med. Biol. 53 6591–603). *Physics in Medicine and Biology* 2014;59:2549–2551. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/10/2549>.
- [180] van den Hoven AF, Rosenbaum CENM, Elias SG, de Jong HWAM, Koopman M, Verkooijen HM, et al. Insights into the Dose-Response Relationship of Radioembolization with Resin 90Y-Microspheres: A Prospective Cohort Study in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:1014–1019. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.166942>.
- [181] Manceau V, Palard X, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, et al. A MAA-based dosimetric study in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma treated with a combination of chemotherapy and 90Y-loaded glass microsphere selective internal radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1731–41. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3990-7>.
- [182] Lau WY, Leung WT, Ho S, Leung NW, Chan M, Lin J, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer* 1994;70:994–9. <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.436>.
- [183] Garin E, Tzelikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, De Baere T, et al. Major impact of personalized dosimetry using 90Y loaded glass microspheres SIRT in



HCC: Final overall survival analysis of a multicenter randomized phase II study (DOSISPHERE-01). *JCO* 2020;38:516–516. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4\\_suppl.516](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.516).

[184] Levillain H, Duran Derijckere I, Ameye L, Guiot T, Braat A, Meyer C, et al. Personalised radioembolization improves outcomes in refractory intra-hepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2270–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04427-z>.

[185] Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Silva Monteiro M, Bize P, et al. Partition Model-Based 99mTc-MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with 90Y TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:1672–1678. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173104>.

[186] Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology* 2013;58:2188–2197. <https://doi.org/10.1002/hep.26382>.

[187] Rosenbaum CENM, Verkooijen HM, Lam MGEH, Smits MLJ, Koopman M, van Seeters T, et al. Radioembolization for Treatment of Salvage Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases: A Systematic Review. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54:1890–1895. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.119545>.

[188] Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, Ferrari M, Botta F, Guerriero F, et al. Radioembolization of Hepatic Lesions from a Radiobiology and Dosimetric Perspective. *Frontiers in Oncology* 2014;4:210. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00210>.

[189] Monsieurs MA, Bacher K, Brans B, Vral A, Ridder L, Dierckx RA, et al. Patient dosimetry for 131I-lipiodol therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:554–561. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-1108-7>.

[190] Cicone F, Russo E, Carpaneto A, Prior JO, Delaloye AB, Scopinaro F, et al. Follicular lymphoma at relapse after rituximab containing regimens: comparison of time to event intervals prior to and after 90Y-ibritumomab-tiuxetan. *Hematological Oncology* 2011;29:131–8. <https://doi.org/10.1002/hon.968>.

[191] Buchegger F, Prior JO, Allenbach G, Baechler S, Kosinski M, Helg C, et al. Longer Intervals Between Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Subsequent 90Y-Ibritumomab Radioimmunotherapy May Correlate With Better Tolerance. *Clinical Nuclear Medicine* 2012;37:960–964. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318251e3af>.

[192] Cooney-Qualter E, Krailo M, Angiolillo A, Fawwaz RA, Wiseman G, Harrison L, et al. A phase I study of 90yttrium-ibritumomab-tiuxetan in children and adolescents with relapsed/refractory CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2007;13:5652s–60s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1060>.

- [193] Aricò D, Grana CM, Vanazzi A, Ferrari M, Mallia A, Sansovini M, et al. The role of dosimetry in the high activity 90Y-ibritumomab tiuxetan regimens: Two cases of abnormal biodistribution. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2009;24:271–5. <https://doi.org/10.1089/cbr.2008.0541>.
- [194] Assié K, Dieudonné A, Gardin I, Buvat I, Tilly H, Vera P. Comparison Between 2D and 3D Dosimetry Protocols in 90 Y-Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy of Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2008;23:53–64. <https://doi.org/10.1089/cbr.2007.372>.
- [195] Ferrer L, Malek E, Bodet-Milin C, Legouill S, Prangère T, Robu D, et al. Comparisons of dosimetric approaches for fractionated radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphoma. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging : Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society Of.* 2012;56:529–37.
- [196] Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff DA, Spies S, et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 2003;44:465–74.
- [197] Dewaraja YK, Schipper MJ, Shen J, Smith LB, Murgic J, Savas H, et al. Tumor-Absorbed Dose Predicts Progression-Free Survival Following 131I-Tositumomab Radioimmunotherapy. *Journal of Nuclear Medicine* 2014;55:1047–1053. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.136044>.
- [198] Cicone F, D'Arienzo M, Carpaneto A, Russo E, Coniglio A, Bischof Delaloye A, et al. Quantification of Dose Nonuniformities by Voxel-Based Dosimetry in Patients Receiving 90 Y-Ibritumomab-Tiuxetan. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2013;28:98–107. <https://doi.org/10.1089/cbr.2012.1299>.
- [199] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized Controlled Trial of Yttrium-90–Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:2453–2463. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.076>.
- [200] Cremonesi M, Ferrari M, Grana CM, Vanazzi A, Stabin M, Bartolomei M, et al. High-dose radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan: comparative dosimetric study for tailored treatment. *J Nucl Med* 2007;48:1871–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.044016>.
- [201] Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, Viardot A, Keller U, et al. 90 Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan as First-Line Treatment for Follicular Lymphoma: 30 Months of Follow-Up Data From an International Multicenter Phase II Clinical

Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:308–313. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.1553>.

[202] Illidge TM, Mayes S, Pettengell R, Bates AT, Bayne M, Radford JA, et al. Fractionated 90Y-Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy As an Initial Therapy of Follicular Lymphoma: An International Phase II Study in Patients Requiring Treatment According to GELF/BNLI Criteria. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:212–218. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.3110>.

[203] Witzig TE, White CA, Gordon LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:1263–70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.043>.

[204] Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7:12477–12488. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7245>.

[205] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:1006–1013. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168443>.

[206] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Bene ova M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *Journal of Nuclear Medicine* 2016;57:1170–1176. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171397>.

[207] Kabasakal L, AbuQbeitah M, Aygün A, Yeyin N, Ocak M, Demirci E, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of 177Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015;42:1976–1983. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3125-3>.

[208] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *Journal of Nuclear Medicine* 2017;58:85–90. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183194>.

[209] Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Böning G, Gildehaus FJ, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015;8:3581–3590. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12240>.

[210] Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. 177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017;44:81–91. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3481-7>.

- [211] Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegrab A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, et al. Dosimetry for <sup>177</sup>Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016;43:42–51. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7>.
- [212] Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, Dietlein M, Kobe C, Fischer T, et al. Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [<sup>177</sup>Lu]DKFZ-PSMA-617. *Molecular Imaging and Biology* 2016;18:437–445. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0942-0>.
- [213] Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with <sup>225</sup>Actinium and <sup>213</sup>Bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200–8. <https://doi.org/10.2174/1874471011666180502104524>.
- [214] Beheshti M, Heinzl A, von Mallek D, Filss C, Mottaghy FM. Prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2019;63:29–36. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03155-8>.
- [215] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2016;jnumed.116.178673. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178673>.
- [216] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, et al. Targeted  $\alpha$ -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med* 2017;58:1624–31. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191395>.
- [217] Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, Reyneke F, Lawal I, Lengana T, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:129–38. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4167-0>.
- [218] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, et al. Targeted  $\alpha$ -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med* 2018;59:795–802. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.203539>.
- [219] Valdés Olmos RA, Vidal-Sicart S, Manca G, Mariani G, León-Ramírez LF, Rubello D, et al. Advances in radioguided surgery in oncology. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2017;61:247–70. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.17.02995-8>.
- [220] Meershoek P, Buckle T, van Oosterom MN, KleinJan GH, van der Poel HG, van Leeuwen FWB. Can Intraoperative Fluorescence Imaging Identify All Lesions While the Road Map Created by Preoperative Nuclear Imaging Is Masked? *J Nucl Med* 2020;61:834–41. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.235234>.

- [221] Bunschoten, A, van den Berg, N, Valdés Olmos , R, Blockland, J, van Leeuwen, F. Tracers Applied in Radioguided surgery. *Current Applications and Innovative Directions in Clinical Practice*, Switzerland: Springer; 2016, p. 75–101.
- [222] Van Den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, Klop WM, Horenblas S, Van Der Poel HG, et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58:193–206.
- [223] Van Oosterom MN, Rietbergen DDD, Welling MM, Van Der Poel HG, Maurer T, Van Leeuwen FWB. Recent advances in nuclear and hybrid detection modalities for image-guided surgery. *Expert Rev Med Devices* 2019;16:711–34. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1642104>.
- [224] Povoski SP, Neff RL, Mojzisik CM, O'Malley DM, Hinkle GH, Hall NC, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. *World J Surg Oncol* 2009;7:11. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-7-11>.
- [225] Harrison C, Rodrigues JN, Cassell O. Inter-operator variability in the sensitivity of sentinel lymph node biopsy for melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018;71:1816–34. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.07.034>.
- [226] Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932–47. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2544-2>.
- [227] Law M, Ma W-H, Leung R, Li S, Wong K-K, Ho W-Y, et al. Evaluation of patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: A phantom study with SPECT/CT and ICRP-103 recommendations. *European Journal of Radiology* 2012;81:e717–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.01.035>.
- [228] KleinJan GH, Bunschoten A, van den Berg NS, Olmos RAV, Klop WMC, Horenblas S, et al. Fluorescence guided surgery and tracer-dose, fact or fiction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1857–67. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3372-y>.
- [229] Heuveling DA, Karagozoglu KH, Van Lingen A, Hoekstra OS, Van Dongen GAMS, De Bree R. Feasibility of intraoperative detection of sentinel lymph nodes with 89-zirconium-labelled nanocolloidal albumin PET-CT and a handheld high-energy gamma probe. *EJNMMI Res* 2018;8. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0368-6>.
- [230] Manca G, Mazzarri S, Rubello D, Tardelli E, Delgado-Bolton RC, Giammarile F, et al. Radioguided Occult Lesion Localization: Technical Procedures and Clinical Applications. *Clinical Nuclear Medicine* 2017;42:e498. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001858>.
- [231] Niinikoski L, Hukkinen K, Leidenius MHK, Vaara P, Voynov A, Heikkilä P, et al. Resection margins and local recurrences of impalpable breast cancer: Comparison between radioguided occult lesion localization (ROLL) and radioactive seed localization (RSL). *Breast* 2019;47:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.004>.

- [232] Buicko JL, Kichler KM, Amundson JR, Scurci S, Kozol RA. The Sestamibi Paradox: Improving Intraoperative Localization of Parathyroid Adenomas. *Am Surg* 2017;83:832–5. <https://doi.org/10.1177/000313481708300831>.
- [233] Urhan M, Dadparvar S, Mavi A, Houseni M, Chamroonrat W, Alavi A, et al. Iodine-123 as a diagnostic imaging agent in differentiated thyroid carcinoma: a comparison with iodine-131 post-treatment scanning and serum thyroglobulin measurement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1012–7. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0341-x>.
- [234] García-Talavera P, Ruano R, Rioja ME, Cordero JM, Razola P, Vidal-Sicart S. [Radioguided surgery in neuroendocrine tumors. A review of the literature]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33:358–65. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2014.07.004>.
- [235] Chiang J Tyng MFAA, Augusto AG Berg MSM. Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy in pancreatic tumor diagnosis. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21:3579–86. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3579>.
- [236] Horn T, Krönke M, Rauscher I, Haller B, Robu S, Wester H-J, et al. Single Lesion on Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron Emission Tomography and Low Prostate-specific Antigen Are Prognostic Factors for a Favorable Biochemical Response to Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:517–23. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.045>.
- [237] Kouri BE. Interventional Oncology: Optimizing Transarterial Therapies for the Treatment of Hepatic Malignancy. *Tech Vasc Interv Radiol* 2018;21:205–22. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2018.07.002>.
- [238] Cerci JJ, Tabacchi E, Bogoni M, Delbeke D, Pereira CC, Cerci RJ, et al. Comparison of CT and PET/CT for biopsy guidance in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1269–74. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3658-8>.
- [239] Cornelis F, Silk M, Schoder H, Takaki H, Durack JC, Erinjeri JP, et al. Performance of intra-procedural 18-fluorodeoxyglucose PET/CT-guided biopsies for lesions suspected of malignancy but poorly visualized with other modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2265–72. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2852-1>.
- [240] Telo S, Farolfi A, Castellucci P, Fanti S. 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in recurrent prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2019;8:772–4. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.07.13>.
- [241] Gulec SA, Daghighian F, Essner R. PET-Probe: Evaluation of Technical Performance and Clinical Utility of a Handheld High-Energy Gamma Probe in Oncologic Surgery. *Ann Surg Oncol* 2016;23:9020–7. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.05.047>.
- [242] El Lakis M, Gianakou A, Nockel P, Wiseman D, Tirosh A, Quezado MA, et al. Radioguided Surgery With Gallium 68 Dotatate for Patients With Neuroendocrine Tumors. *JAMA Surg* 2019;154:40–5. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.3475>.

- [243] Ryan ER, Thornton R, Sofocleous CT, Erinjeri JP, Hsu M, Quinn B, et al. PET/CT-guided interventions: personnel radiation dose. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:1063–7. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0515-9>.
- [244] Russomando A, Schiariti M, Bocci V, Colandrea M, Collamati F, Cremonesi M, et al. The  $\beta$ - radio-guided surgery: Method to estimate the minimum injectable activity from ex-vivo test. *Phys Med* 2019;58:114–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.02.004>.
- [245] Maurer T, Graefen M, Poel H van der, Hamdy F, Briganti A, Eiber M, et al. Prostate-specific membrane antigen guided surgery. *J Nucl Med* 2019;jnumed.119.232330. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.232330>.
- [246] van Leeuwen FWB, Schottelius M, Brouwer OR, Vidal-Sicart S, Achilefu S, Klode J, et al. Trending: Radioactive and Fluorescent Bimodal/Hybrid Tracers as Multiplexing Solutions for Surgical Guidance. *J Nucl Med* 2020;61:13–9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.228684>.
- [247] van Oosterom MN, Meershoek P, Welling MM, Pinto F, Matthies P, Simon H, et al. Extending the Hybrid Surgical Guidance Concept With Freehand Fluorescence Tomography. *IEEE Trans Med Imaging* 2020;39:226–35. <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2924254>.
- [248] Schottelius M, Wurzer A, Wissmiller K, Beck R, Koch M, Gorpas D, et al. Synthesis and Preclinical Characterization of the PSMA-Targeted Hybrid Tracer PSMA-I&F for Nuclear and Fluorescence Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2019;60:71–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.212720>.

Documentul Original  
al Acreditării Ghidului  
**EANM 2020**



## Accreditation – CME/CPD

Effective and efficient health systems, with the capacity to provide safe and high quality healthcare deeply depend on having a well-trained efficient health workforce with the right skills and competences.

Continuing medical education (CME) and continuing professional development (CPD) are the mainstay for ensuring physicians' competence and fitness to practice. As progress in medicine becomes ever faster, the necessity to up-date ones knowledge is even greater. It has been estimated that about half of all medical knowledge is out of date within five years.

CME is fundamental to good medical practice and for delivery of high-quality patient care. Based upon the European Union of Medical Specialists (UEMS) Charter on CME (1994, Chapter IV, art. 6), CME represents a moral and ethical commitment for each medical specialist to ensure that the clinical care they practice is safe and based on valid scientific evidence and can be defined as “educational activities serving to maintain, develop or increase knowledge, skills and professional performance and relationships used by physicians to provide services to patients, the public, and the profession.”

The term CPD better reflects where CME is heading and covers the continuum of life-long medical education, at all stages of a career. In its 2001 policy paper (the Basel Declaration on CPD) the UEMS defines CPD as “the educative means of updating, developing and enhancing how doctors apply their knowledge, skills and attitudes required in their working lives.” The goal of CPD is to improve all aspects of medical practitioners work performance.

The Chapter III of the European Directive on Professional Qualification released in November 2013 (EU Directive 2013/55/EU), clearly states that “EU Member States shall, in accordance with the procedures specific to each Member State, ensure by encouraging continuous professional development, that professionals are able to update their knowledge, skills and competencies in order to maintain a safe and effective practice and keep abreast of professional developments. CPD should cover technical, scientific, regulatory and ethical developments.”

The UEMS Section and European Board of Nuclear Medicine (UEMS/EBNM) established in 2000 the CME/CPD Accreditation Committee as the scientific and technical body of EBNM aimed to evaluate and accredit nuclear medicine CME/CPD activities in Europe; to provide high quality standards of scientific and educational content of CME/CPD activities in nuclear medicine; to ensure transparency and independence of CME/CPD programs from the influence of the healthcare industry and to assist national and international nuclear medicine societies in planning and implementing CME/CPD programs.

The EBNM CME Accreditation Committee is working under the umbrella of the UEMS/ European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME); a Council established by UEMS in 1999 with the aim of harmonizing achievement and

improving the quality of specialist medical care in Europe, and of promoting in both individuals and institutions the pursuit of the highest quality standards of CME and CPD.

The quality criteria and mechanisms for accreditation of both LEEs and e-learning materials have been extensively and clearly described in two documents approved by the EACCME namely “EACCME criteria for the accreditation of e-learning materials (ELM)” and “EACCME 2.0 criteria for the accreditation of live educational events (LEE).”

In this era of cross-border healthcare with a pan-European right to treatment for patients, competitive healthcare markets, cross-border mobility of medical specialists, increasing need to improve skills and competencies and to gain professional qualifications recognized throughout Europe and to ensure and harmonize CPD-lifelong learning programs is becoming more and more important. In this challenging scenario the UEMS/EBNM together with its accreditation committees and the European Association of Nuclear Medicine (EANM) with the European School of Multimodality Imaging & Therapy (ESMIT) are playing a leading role in defining post-graduate training and lifelong learning CPD requirements for maintenance of skills and competences in nuclear medicine (NM) as well as in accrediting NM departments and NM training centers in Europe.

## References

- Charter on Continuing Medical Education of Medical Specialists in the European Union. 1994
- Basel Declaration: UEMS Policy on Continuing Professional Development. 2001 <https://www.uems.eu/areas-of-expertise/cme-cpd>
- EACCME criteria for the accreditation of e-learning materials (ELM) <https://eaccme.uems.eu/elmcriteria.aspx?goto=b24>
- EACCME 2.0 criteria for the accreditation of live educational events (LEE) [https://www.uems.eu/data/assets/pdf\\_file/0016/40156/EACCME-2-0-CRITERIA-FOR-THE-ACCREDITATION-OF-LEE-Version-6-07-09-16.pdf](https://www.uems.eu/data/assets/pdf_file/0016/40156/EACCME-2-0-CRITERIA-FOR-THE-ACCREDITATION-OF-LEE-Version-6-07-09-16.pdf)
- “Directive 2013/55/EU amending Directive 2005/36/EC on the recognition of professional qualifications and Regulation (EU) No 1024/2012 on administrative cooperation through the Internal Market Information System”. <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/7508086d-76dc-11e3-b889-01aa75ed71a1/language-en>
- Teresio Varetto, Durval C Costa “The new UEMS-EACCME criteria for accreditation of live educational events (LEEs): another step forward to improve the quality of continuing medical education (CME) in Europe”. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2014;41:191-6.
- Teresio Varetto, Durval C Costa “Continuing Medical Education Committee and UEMS-EACCME”. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013;40:470-4, DOI:10.1007/s00259-012.

Teresio Varetto & Durval C. Costa “Ideas from the second UEMS conference on CME/CPD: new EU directives on a patients’ rights in cross-border healthcare and professional qualifications” *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2169-73, DOI 10.1007/s00259-014-2855-y.

*Author*  
Teresio Varetto

