

METASTASI APPENDICOLARI

Ruolo della MN nella diagnosi

Dott.ssa Viviana Garbaccio
Dott.ssa Emanuela Pilati
Dott.ssa Marilena Bellò

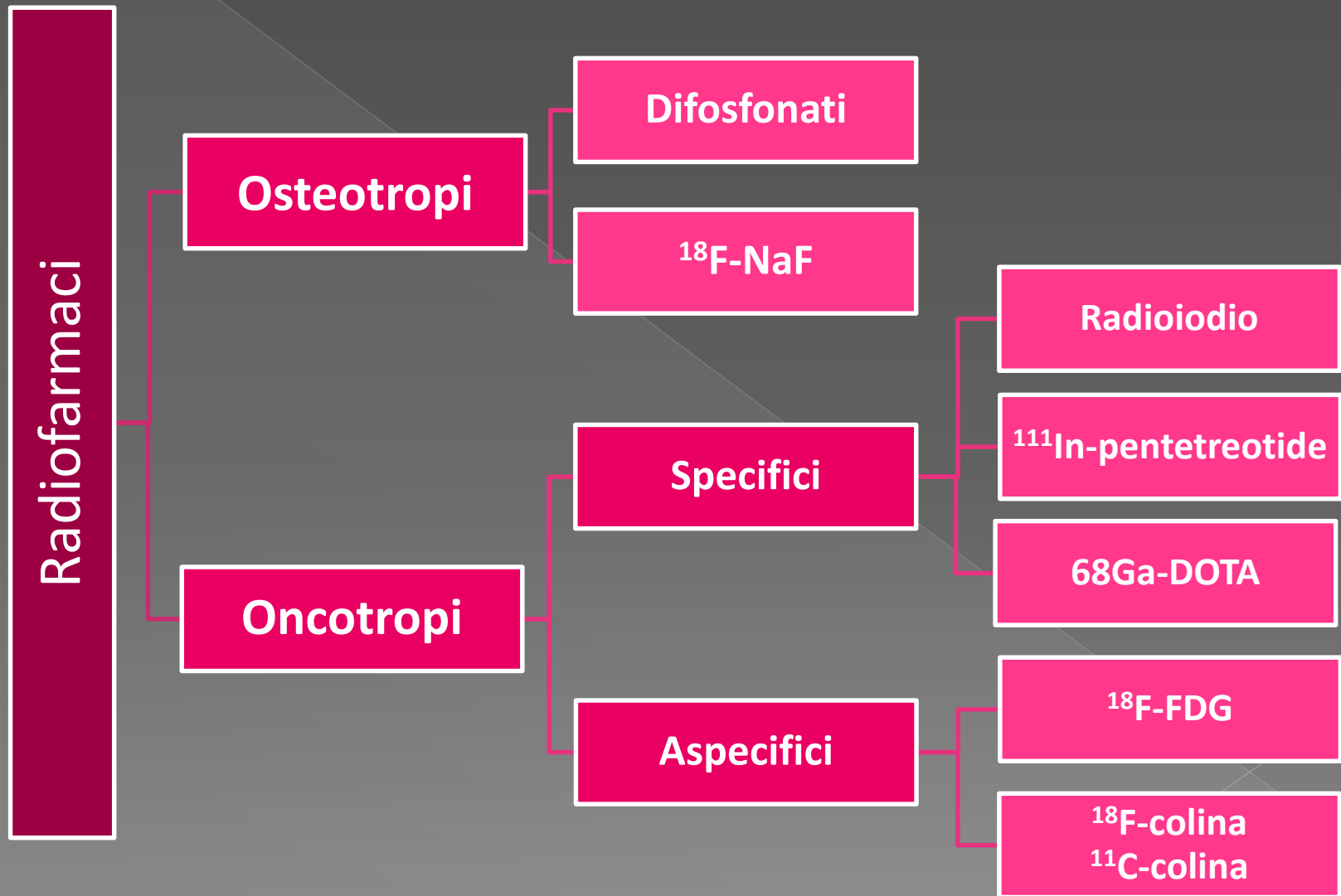
Medicina Nucleare Universitaria, A.O.U. «S. Giovanni Battista», Città della
Salute e della Scienza, Torino

INTRODUZIONE

- ◉ Lo scheletro rappresenta la III sede più comune di metastasi; I = 35000/aa (Italia);
- ◉ Ca mammella, Ca prostata (Ca polmone, Ca rene, Ca tiroide);
- ◉ Vertebre, coste e bacino i siti più frequentemente coinvolti, seguiti da cranio ed estremità prossimali degli arti.

- ◉ **OBIETTIVI DELL'IMAGING:**
 - > identificare **precocemente** il coinvolgimento osseo;
 - > determinare l'**estensione** della malattia scheletrica;
 - > identificare la presenza delle eventuali **complicanze associate** (e prevenzione);
 - > valutare la **risposta** alla terapia.

Imaging in Medicina Nucleare



SCINTIGRAFIA OSSEA

- ⊙ Difosfonati radiomarcanti → imaging del **rimodellamento osseo**
- ⊙ Indicazioni:
 - > Stadiazione pre-terapeutica;
 - > Ristadiazione (es. in presenza di dolore o di incremento dei markers sierici);
 - > Valutazione della risposta alla terapia;
 - > Candidabilità alla terapia radiometabolica con farmaci osteotropi.

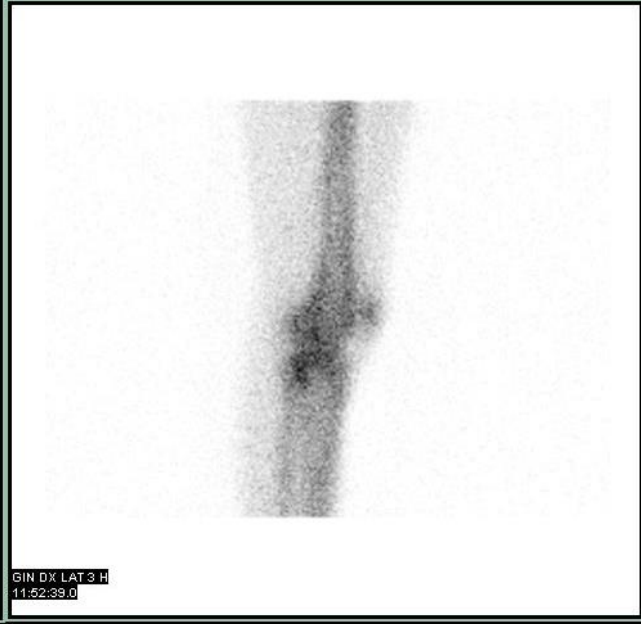
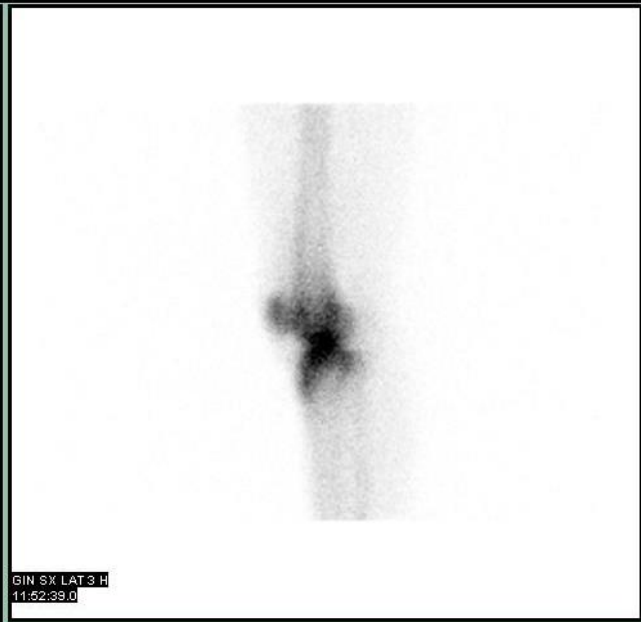
SCINTIGRAFIA OSSEA

- ◉ Elevata sensibilità per le metastasi **osteoblastiche** e **miste** → individuazione più precoce rispetto alle metodiche morfologiche;
 - > N.B.: la sensibilità si riduce nelle forme **litiche** (es: carcinoma renale) e nella ricerca di localizzazioni ossee da malattie linfoproliferative (es: mieloma multiplo).
- ◉ Studio total-body → può rilevare metastasi appendicolari inaspettate.
- ◉ La **specificità** migliora considerando:
 - **Storia clinica ed anamnesi del paziente;**
 - Dato morfologico (TC, RM);
 - Acquisizione tomografica (SPECT, SPECT/TC).

SPECT con ^{99m}Tc -difosfonati

- SPECT = tomografia a emissione di fotone singolo
- Rispetto all'acquisizione planare → maggiore sensibilità; migliore risoluzione spaziale e rapporto target-fondo.
- **SPECT/TC:**
 - > Associazione delle immagini **morfologiche** con quelle **funzionali**;
 - > Precisa localizzazione anatomica delle aree di anomala ipercaptazione → incremento di specificità e accuratezza diagnostica;
 - > Maggior sensibilità per le lesioni a scarso turnover osseo (es. metastasi litiche) grazie al correlato TC!

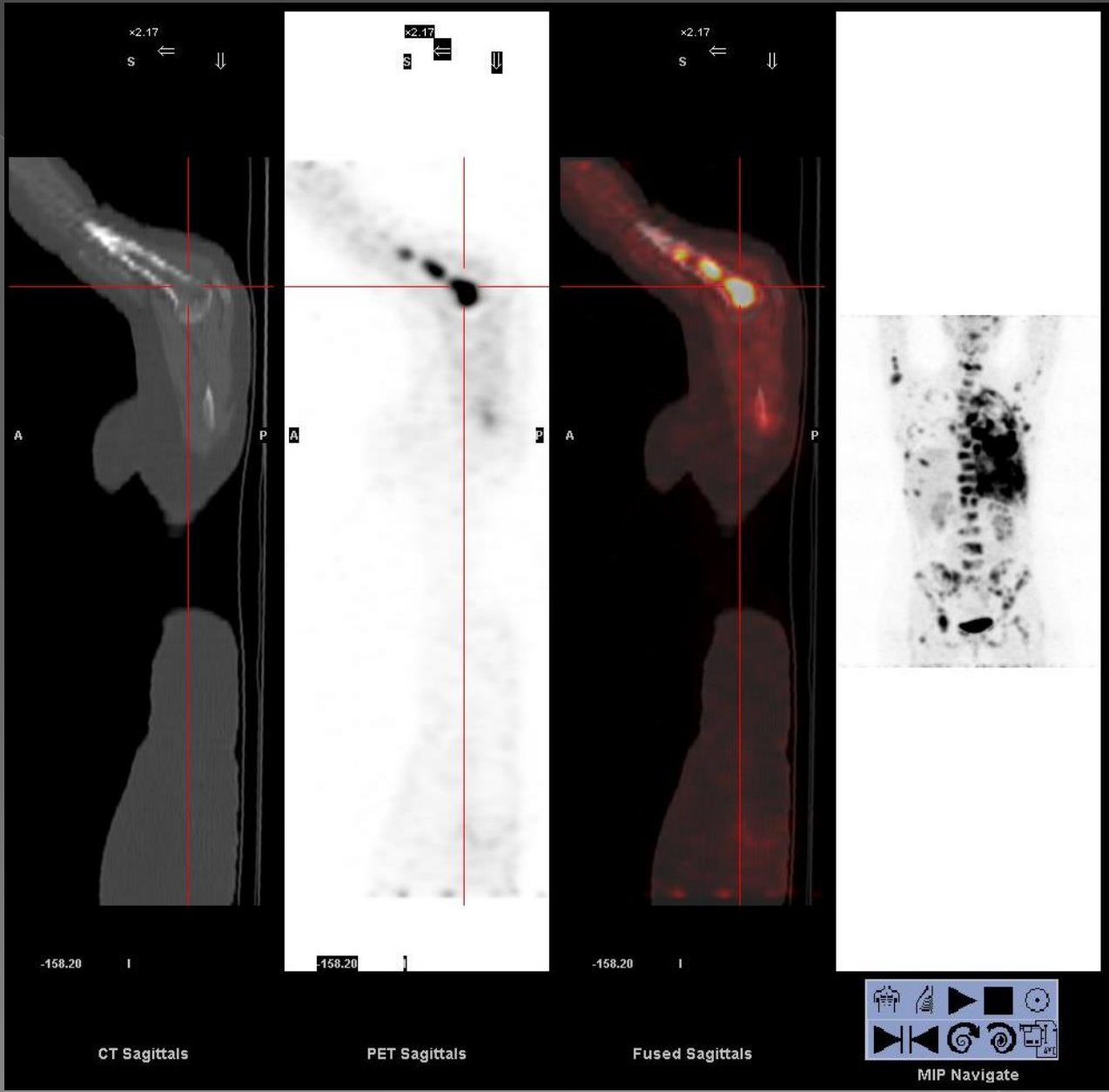






18FDG-PET/TC

- ◎ Tracciante **oncotropo** → sfrutta l'elevato metabolismo glicidico delle cellule tumorali (*NB isotipi FDG-avid!*) :
 - > Possibilità di rilevare il precoce coinvolgimento del midollo osseo che precede la risposta osteoblastica;
 - > Maggior sensibilità rispetto alla scintigrafia ossea per le metastasi prevalentemente **osteolitiche**;
 - > Valutazione in un unico esame anche delle localizzazioni extrascheletriche di malattia;
 - > Ampia diffusione dei macchinari ibridi PET/TC → correlazione tra alterazioni **metaboliche** e **morfologiche**.

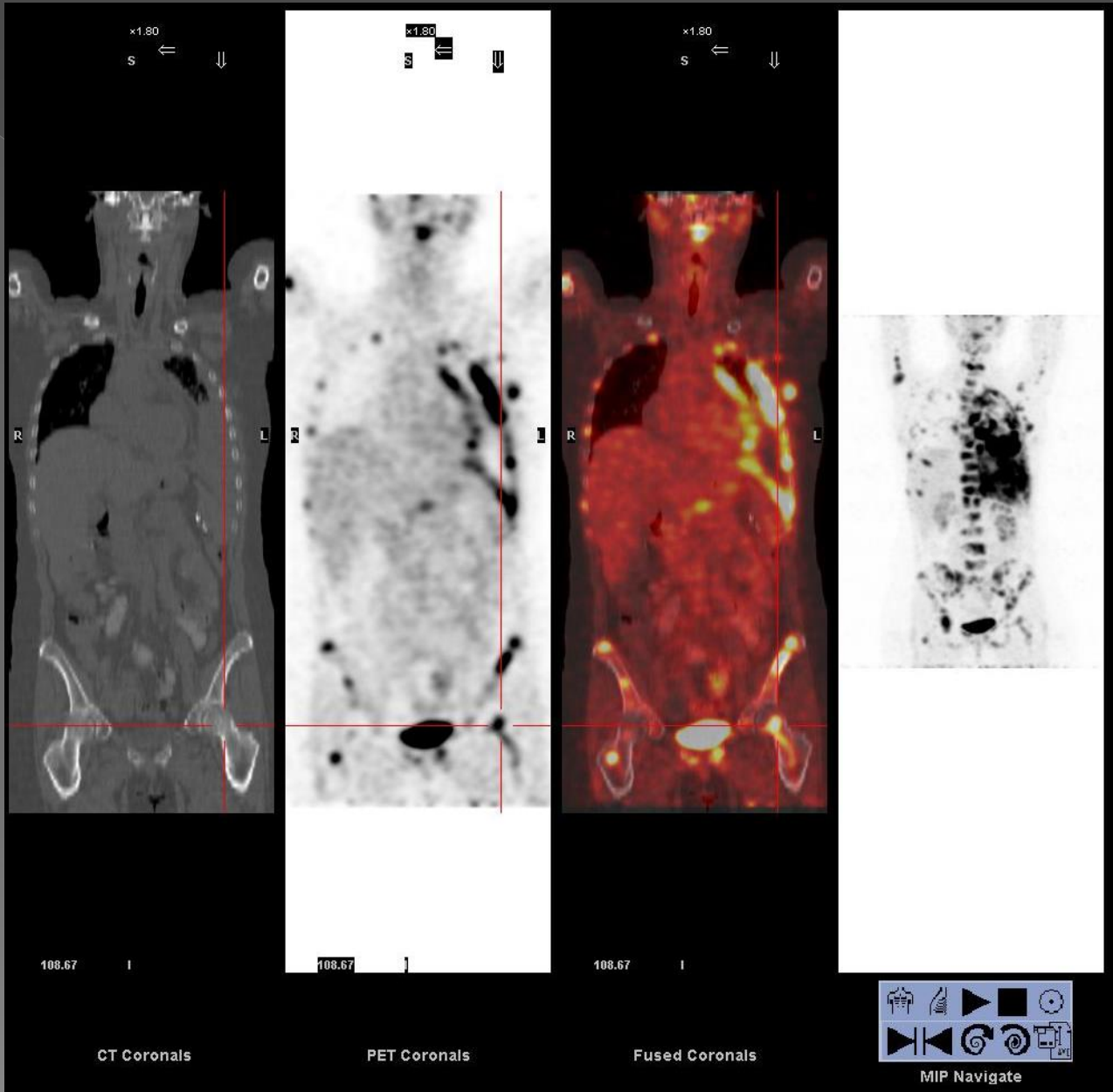


CT Sagittals

PET Sagittals

Fused Sagittals

MIP Navigate

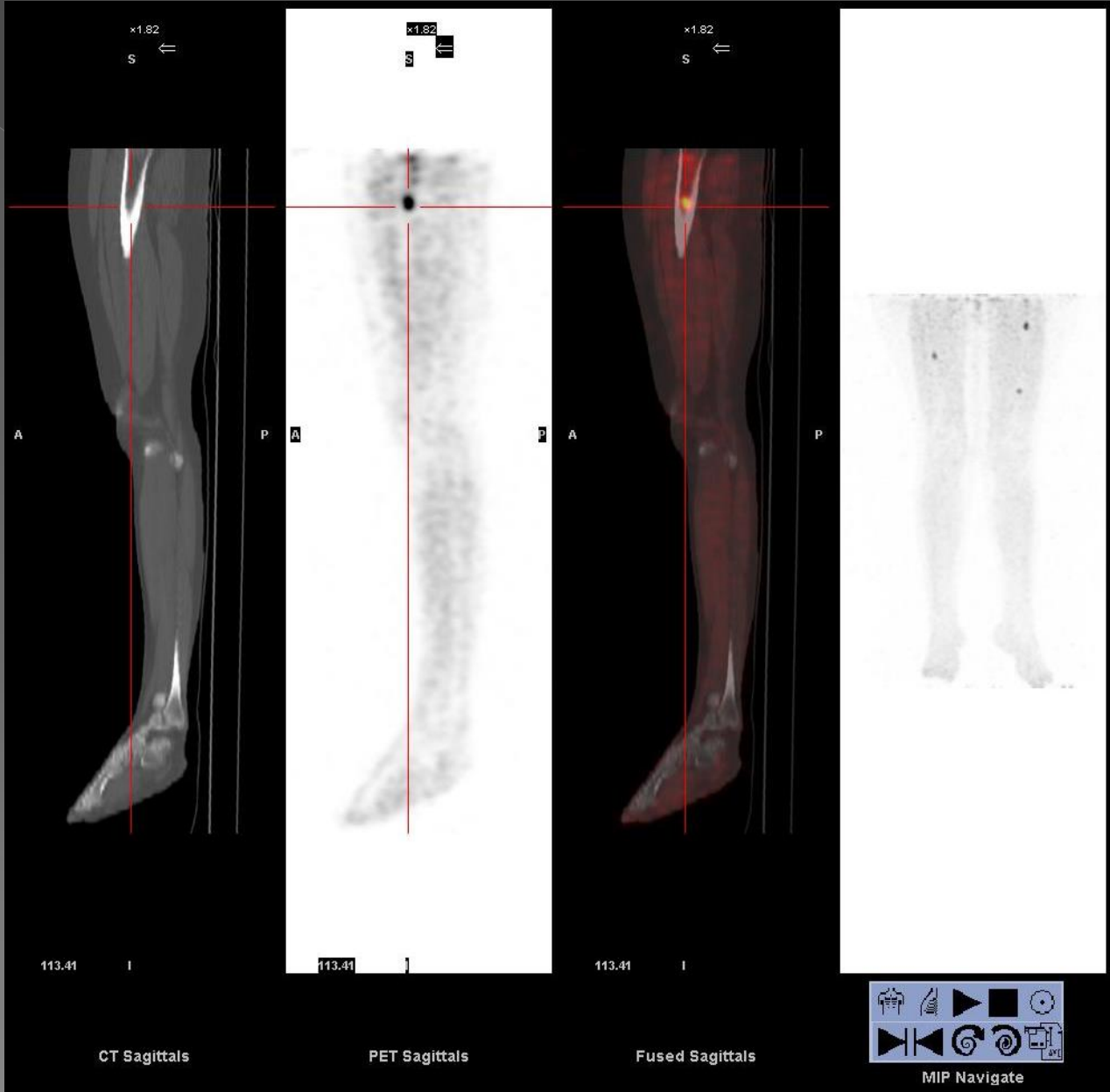


CT Coronals

PET Coronals

Fused Coronals

MIP Navigate



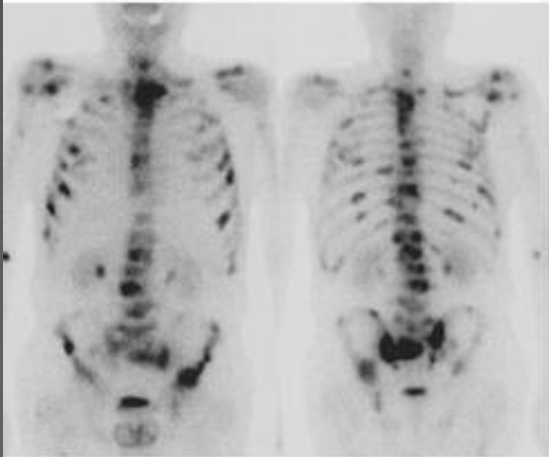
18FDG-PET/TC

○ Situazioni particolari:

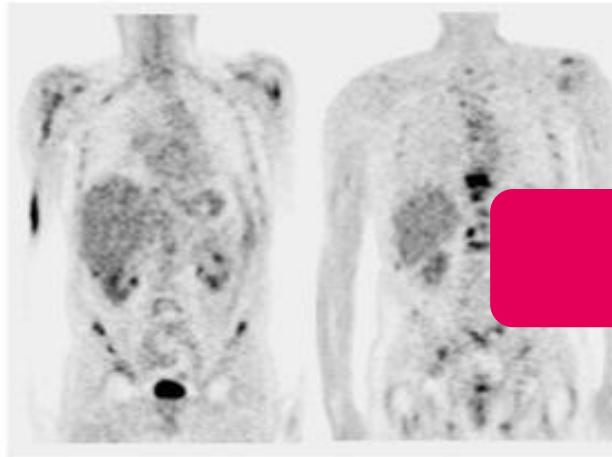
- > Neoplasie a scarsa avidità di FDG (istotipi mucinosi, adenoca prostatico, ca mammario lobulare, ...) → in genere non indicazione, se non in **casi selezionati** e *da discutere col Medico Nucleare!*
- > Metastasi prevalentemente **osteoaddensanti** → preferibile la scintigrafia ossea (es. adenoca prostatico)
- > fattori di crescita midollari → possono mascherare o simulare un coinvolgimento osseo patologico.

Complementare alla SOTB nella valutazione delle metastasi ossee miste litiche-addensanti (es. mammella, polmone).

A **Sclerotic lesions** → **Prostate cancer**



Bone Scan

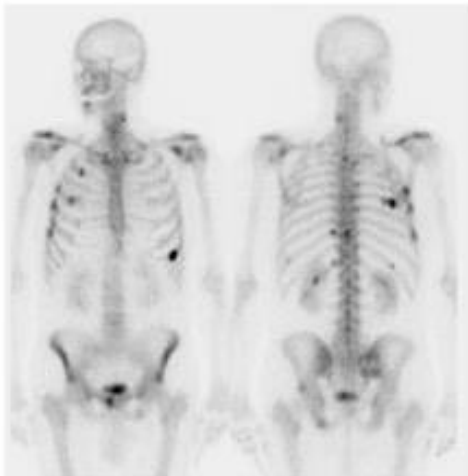


PET

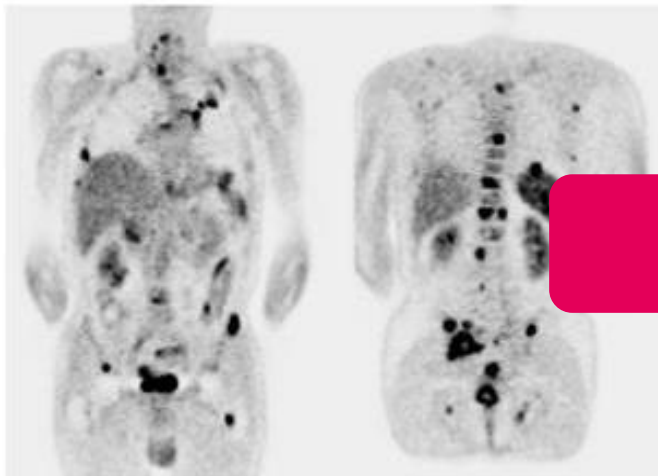
Bone Scan > PET

Addensanti → SOTB

B **Lytic lesions** → **Lung cancer**



Bone Scan



PET

PET > Bone Scan

Litiche → PET ¹⁸F-FDG

18F NaF-PET/TC

◎ Il 18F-fluoruro:

- > Tracciante osteotropo, simile ai difosfonati, ma con uptake doppio rispetto ad essi;
- > Rapido accumulo nel compartimento osseo e rapida clearance ematica → immagini di alto livello qualitativo in tempi brevi;
- > Elevata sensibilità → individua un maggior numero di lesioni scheletriche rispetto al 99mTc-MDP soprattutto se localizzate nello scheletro assiale;
- > Miglior specificità e accuratezza diagnostica rispetto alla SOTB (meno reperti dubbi grazie alla TC co-registrata)

◎ Ma...

- > Costi elevati, difficoltà di produzione e distribuzione su larga scala.

18F colina-PET/TC

- Pazienti affetti da **adenocarcinoma prostatico**;
- Indicazioni:
 - > **Stadiazione** nei pazienti ad **alto rischio** (PSA >20 ng/ml, Gleason score 8-10, stadio clinico T3a);
 - > **Ristadiazione** in pazienti con **ricidiva biochimica** (PSA > 0.2 ng/mL dopo prostatectomia radicale, PSA > 2 ng/mL rispetto al nadir dopo radioterapia);
- Precoce evidenza delle lesioni **midollari**;
- Scarso uptake in corrispondenza di lesioni addensanti visibili alla TC co-registrata → indicato approfondimento con SOTB!

RF ONCOTROPI SPECIFICI

- **Radioiodio ^{131}I** : carcinoma tiroideo differenziato
- **^{111}In - pentetreotide (Octreoscan):** NET differenziati
- **^{68}Ga -DOTA-TOC, -NOC, -TATE:** NET differenziati
- **Meta-Iodo-Benzil-Guanidina (MIBG)** marcata con ^{131}I o ^{123}I :
tumori di origine neuroectodermica

METASTASI APPENDICOLARI

Terapia Radiometabolica (TRM)

La TRM palliativa nelle mts ossee

Indicazioni:

- Pazienti con malattia ossea diffusa dimostrata ad una scintigrafia ossea recente (<4 sett.), non controllabile con RT o chirurgia
- Sintomatologia dolorosa importante, di difficile controllo con gli analgesici
- Pazienti resistenti/intolleranti ai trattamenti convenzionali

Somministrazione precoce = aumento dell'efficacia

Vantaggi:

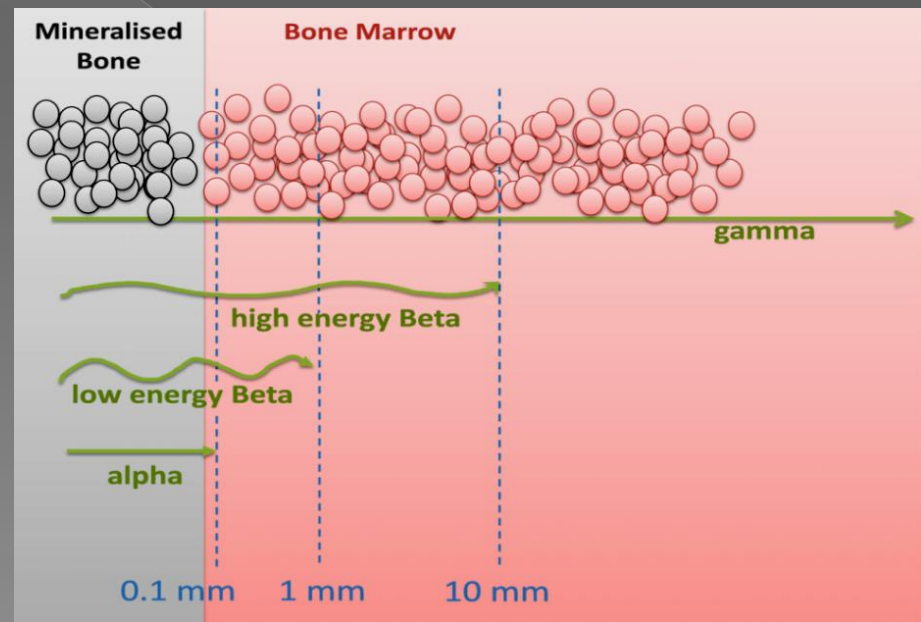
- sistemica
- facilità di somministrazione
- ripetibile
- associazione con altre terapie
- ridotto effetto mielotossico

La TRM palliativa nelle mts ossee

- A cosa serve: **palliazione** del dolore da metastasi ossee **osteoblastiche** o miste che interessano **segmenti multipli** dello scheletro;
- Cosa usa: **molecole osteotrope** che si localizzano nelle sedi di rimaneggiamento osseo, dove espletano un effetto antalgico ed un'azione diretta antitumorale;
- Come funziona: riduzione liberazione di sostanze algogene (IL, PG, altre citochine), riduzione dell'edema periostale.

irradiazione selettiva

dose ai tessuti sani limitata
(radionuclidi β -emittenti \rightarrow
range di qualche mm)



CONTROINDICAZIONI

- **Pancitopenia : Hb < 9 mg/dL; WBC < 3500/ μ L; pltls < 100.000/ μ L;**
- **Compressione del midollo spinale o frattura patologica;**
- **Singola localizzazione ossea candidabile alla RT o alla chirurgia;**
- **CT mielosoppressiva nelle 4 settimane precedenti;**
- **RT nelle 12 settimane precedenti;**
- gravidanza ed allattamento;
- ipersensibilità ai componenti del radiofarmaco;
- quadro scintigrafico di “superscan»;
- insufficienza renale acuta o cronica (GFR < 30 mL/min);
- Coagulazione Intravascolare Disseminata;
- aspettativa di vita < 4 settimane.

RADIOFARMACI

- ^{89}Sr Cloruro *Metastron* 150 MBq (4 mCi) → approvato solo per metastasi ossee da ca prostata; stesso gruppo chimico del calcio.
- ^{153}Sm -EDTMP *Lexidronam, Quadramet* 37 MBq/Kg (1 mCi/Kg) → approvato per metastasi osteoaddensanti positive alla SOTB; difosfonato.

Radiofarmaco	Emivita fisica (gg)	E massima (MeV)	E γ kEv (%)	Range max mm (media)
^{89}Sr Cloruro	50,5	1,46 (β)	910 (0.01%)	6 (2.4)
^{153}Sm -EDTMP	1,9	0,81 (β)	103 (28%)	2,5 (0,6)

EFFETTI COLLATERALI

- ⊙ **mielosoppressione** (trombocitopenia e leucopenia):
 - > nadir dopo 3-5 settimane per $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ e dopo 12-16 settimane per ^{89}Sr Cloruro;
 - > Accurata valutazione della riserva midollare del paziente pre-trattamento e monitoraggio dopo la somministrazione.
 - > ***NB: mielotossicità relativa e controllabile, se valori ematici pre-terapia entro i limiti indicati!***
- ⊙ aumento transitorio e controllabile del dolore (“**flare phenomena**”) entro 72 h dalla somministrazione della terapia (10-15%) → prognosticamente favorevole;
- ⊙ possibile compressione del midollo spinale post-terapia in presenza di metastasi cervicale → profilassi con corticosteroidi.

EFFICACIA

- Risposta più rapida ma meno duratura per $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ che ha emivita più breve; viceversa per $^{89}\text{Sr Cloruro}$.

Radiofarmaco	Istologia	tempo di risposta	durata della risposta
$^{89}\text{Sr Cloruro}$	prostata	2-4 settimane	3-6 mesi
$^{153}\text{Sm-EDTMP}$	Tutti (blastiche)	2-7 giorni	2-4 mesi

- Dati di letteratura:
 - > non sono state evidenziate differenze significative tra i due radiofarmaci;
 - > risposte globali di **miglioramento della qualità della vita** nel **65%-75%** dei casi;
 - > risposte complete: scomparsa del dolore nel 25-35% dei casi;
 - > risposte parziali: riduzione del dolore nel 40-50% dei casi.

RITRATTAMENTO

- Nei pazienti che rispondono favorevolmente al 1° trattamento è possibile ripetere la terapia, dopo aver verificato che sussistano le stesse indicazioni.
- Intervallo di tempo per la ripetizione → 6-8 settimane per il $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ e 12 settimane per lo $^{89}\text{Sr Cloruro}$.
- La risposta al secondo trattamento tende ad essere simile al primo, anche se, in alcuni casi, con efficacia inferiore sia per intensità che per durata.

ASSOCIAZIONI TERAPEUTICHE

- ◉ **Terapia ormonale** → non controindicata la sua prosecuzione, anche se l'indicazione all'impiego dei RF si pone spesso quando il tumore diventa ormono-refrattario.
- ◉ **Difosfonati:**
 - > No interferenza reciproca; anzi associazione utile nella fase di consolidamento osseo.
 - > Se i bifosfonati sono stati somministrati entro due settimane dalla TRM necessaria, prima dell'esecuzione della terapia, la ripetizione della scintigrafia ossea.
- ◉ **Radioterapia e chemioterapia:**
 - > Dimostrata **sinergia** fra TRM e EBRT nel ridurre la sintomatologia algica e la comparsa di nuovi siti di dolore osseo;
 - > NB rispettare le corrette tempistiche per evitare la potenziale somministrazione della mielotossicità → CT e RT vanno interrotte rispettivamente prima di 4-12 settimane dall'inizio della TRM e vanno iniziate non prima di 8-12 settimane dall'esecuzione della trattamento.

²²³Ra Radio (Xofigo)

- **Calcio mimetico α -emittente:**
 - > Breve range <100 μm (**scarsa mielotossicità**), alto LET
 - > Si deposita selettivamente nelle aree ad aumentato turnover osseo
- Approvato per il trattamento di pazienti con carcinoma prostatico ormono-resistente e secondarietà solo scheletriche, sintomatiche (uso quotidiano di analgesici/EBRT nelle ultime 12 settimane)
- 50 KBq/Kg **ogni 4 sett. per 6 cicli** (non più di 8 sett. tra un ciclo e l'altro)

Possibile effetto curativo e non solo di palliazione del dolore!

Radiofarmaco	Emivita (giorni)	E massima (MeV)	E γ kEv (%)	Range max mm (media)
²²³ Ra (Xofigo)	11,4	5,72 (α)	154	0,05-0.08

²²³Radio (Xofigo)

- Effetti collaterali (*da monitorare dopo ogni somministrazione*):
 - > Effetti collaterali GI modesti e transitori (nausea, vomito, stipsi/diarrea);
 - > Scarsa incidenza di mielotossicità → *pazienti con buona riserva midollare pre-terapia, indipendentemente dalla precedente esposizione a CT e RT.*
- Efficacia:
 - > **prolungamento OS** → riduzione del rischio di morte del 30% vs placebo (ALSYMPCA trial);
 - > minor rischio di frattura patologica o compressione del midollo spinale;
 - > minor ricorso a oppioidi o EBRT per il dolore osseo.
 - > **Miglior outcome nei pazienti paucisintomatici** → **maggiori possibilità di completare il ciclo terapeutico e di associare altre terapie!**

²²³Radio (Xofigo)

○ Associazioni terapeutiche:

- > Buona tollerabilità e possibile effetto sinergico in associazione con **abiraterone, enzalutamide o denosumab**;
- > **Bifosfonati** → associazione non controindicata ma non dimostrato nessun beneficio aggiuntivo;
- > La **EBRT concomitante** non ha effetti sull'incidenza o sulla gravità degli effetti collaterali;
- > **Docetaxel** :
 - **Pre-TRM** → prima iniezione di Ra almeno dopo 4 sett. dall'ultimo ciclo
 - **Concomitante** → buona tollerabilità evidenziata in risultati preliminari da studi di fase 1/2a

TAKE HOME MESSAGES

- **SOTB:**
 - Metastasi osteoaddensanti e/o miste;
 - Elevata sensibilità;
 - Basso costo, studio total-body, metodica ampiamente diffusa.
- **PET ^{18}F -FDG:**
 - Metastasi litiche e/o miste;
 - Istotipi FDG-avidi.
- **PET ^{18}F -colina (carcinoma prostatico):**
 - Stadiazione nei pazienti ad alto rischio;
 - Ristadiazione per recidiva biochimica.

**INDIVIDUAZIONE
PRECOCE DI LESIONI
OSTEOMIDOLLARI**

TAKE HOME MESSAGES

La terapia radiometabolica delle mts ossee:

- è efficace nel ridurre il dolore;
- è sicura e generalmente ben tollerata;
- non interferisce con le altre terapie antalgiche/chemioterapiche;
- potenziale effetto curativo oltre che antalgico (^{223}Ra)

E...

non va considerata un'ultima linea di terapia!

