

## Studio delle placche di amiloide mediante traccianti fluorurati

### Premessa:

Sono disponibili in Europa, e lo saranno nei prossimi mesi anche in Italia, diversi radiofarmaci fluorurati che hanno dimostrato buona affinità per la sostanza amiloide. Avendo l'utilizzo di questi traccianti una base comune e differenziandosi solo per alcune caratteristiche, si è preferito redigere queste linee guida procedurali con una parte in comune che verrà integrata con paragrafi specifici nel momento in cui i diversi traccianti saranno disponibili.

**Indicazioni:** Considerato l'elevato valore predittivo negativo dell'esame e che la presenza di "falsi" positivi aumenta con l'età (10-15% a 65 aa oltre il 35% a 80 aa.), l'indagine è indicata purchè siano contemporaneamente presenti **tutte e tre** le seguenti condizioni

- a) Il paziente deve avere un deficit cognitivo confermato obiettivamente per mezzo di una batteria neuropsicologica standardizzata con test che dispongano di valori normali di riferimento nella popolazione italiana.
- b) La causa della compromissione cognitiva rimanga incerta al termine di una estesa valutazione compiuta da un Esperto in Demenze e Disordini Cognitivi correlati (come quelli che operano nelle Unità di Valutazione Alzheimer, UVA, o meglio i nuovi Centri per le Demenze e i Disordini Cognitivi –CDCD- come previsti dal nuovo Piano Sanitario Nazionale), e la diagnosi differenziale preveda che la malattia di Alzheimer (AD) sia una possibile causa.
- c) Lo specialista ritenga che conoscere se vi sia o meno amiloidosi cerebrale aumenti la certezza diagnostica e modifichi in modo sostanziale la gestione clinico-terapeutica del paziente, per questo intendendo non soltanto le decisioni farmacologiche ma anche i vantaggi in termini di pianificazione dei supporti non farmacologici, globalmente intesi.

Nel caso siano presenti tali precondizioni l'indagine si ritiene appropriata nelle seguenti ipotesi

1. Soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI), definito secondo i criteri NIA-AA (Albert et al., 2011), persistente o progressivo in un lasso di tempo di almeno 6 mesi, quando la diagnosi dello specialista rimanga dubbia al termine della procedura diagnostica che comprenda neuroimmagini morfologiche\* ed eventualmente funzionali\*\*.
2. Soggetti con MCI se l'incertezza diagnostica persiste quando l'insorgenza clinica presenti caratteristiche atipiche o dubbie, quando la causa può essere potenzialmente mista a causa di patologia cerebrovascolare rilevante o quando sussistano circostanze

cliniche potenzialmente confondenti, effetti farmacologici, patologie sistemiche non adeguatamente controllate (i.e. diabete) .

3. Pazienti che soddisfino i criteri per 'AD possibile' secondo i criteri NIA-AA (McKhann et al., 2011) quando la diagnosi dell'esperto rimanga dubbia al termine della procedura diagnostica che comprenda neuroimmagini morfologiche\* ed eventualmente funzionali\*\* a causa di un quadro clinico non chiaro, inteso come i) decorso atipico, ii) decorso inusuale, iii) presentazione eziologicamente mista, iv) in presenza di condizioni di comorbidità che possono confondere l'interpretazione dei dati clinici e di neuroimmagine funzionale (*ad esempio malattia cerebrovascolare, iperglicemia grave, altre malattie neurologiche concomitanti, la depressione poco responsiva al trattamento, farmaci che alternino le funzioni cognitive o le attività di vita quotidiana, e in caso di atrofia molto marcata (sia superficiale che profonda)*).
4. Pazienti con decadimento cognitivo o demenza progressiva e un'età di esordio precoce ( $\leq 65$  anni) quando la diagnosi dell'esperto rimanga dubbia al termine della procedura diagnostica che comprenda neuroimmagini morfologiche\* ed eventualmente funzionali.
5. Pazienti con sindromi focali (ad esempio: afasie, agnosie e aprassie progressive; sindrome cortico-basale) quando la diagnosi dell'esperto rimanga dubbia dopo neuroimaging strutturale e funzionale si voglia escludere patologia AD.

L'uso di PET amiloide è inoltre ritenuto **non raccomandato** nelle seguenti condizioni:

- Pazienti che soddisfino i criteri per AD probabile (McKhann et al., 2011) e con tipica età d'esordio, DLB probabile, PDD probabile, angiopatia amiloide (in quanto la probabilità è già sufficientemente elevata –il dubbio è ritenuto marginale; nel caso di diagnosi differenziale tra queste forme, inoltre, la positività dell'esame PET amiloide non discrimina tra le specifiche patologie)
- Per la determinazione della severità e per il follow-up del disturbo cognitivo
- Per i soggetti asintomatici, anche se con familiarità per demenza e/o con presenza di uno o due alleli  $\epsilon 4$  dell'apolipoproteina E (ApoE)
- Per pazienti che lamentano disturbi cognitivi se questi non vengano confermati dalla valutazione neuropsicologica obiettiva
- Come alternativa alla tipizzazione genetica in sospetti portatori di mutazioni genetiche autosomiche dominanti che causano la AD
- Per uso non medico (legale, assicurativo, screening per assunzione al lavoro)

.(Per maggiori dettagli, si vedano le Raccomandazioni intersocietarie (AIMN, SINDEM, SIP) pubblicate su Neurological Sciences 2015 (PMID: 25616445), di cui uno stralcio saliente in italiano sarà pubblicato sul notiziario AIMN nel corso del 2015).

### **Controindicazioni:**

Gravidanza  
Allattamento

### **Procedure pre-esame**

È opportuno che la richiesta dell'indagine sia accompagnata da una relazione dello specialista che contenga le seguenti informazioni

- Data inizio sintomi
- Descrizione della sindrome clinica (decadimento cognitivo lieve o MCI o demenza, deficit preminente di tipo amnesico o non-amnesico, singolo dominio o multi-dominio)
- Punteggio MMSE /30 ;
- Descrizione delle comorbilità note;
- Elenco dei farmaci psicoattivi prescritti, se del caso;
- I risultati di imaging strutturale (RM o TC)
- Risultato di eventuale PET con FDG o SPECT di perfusione
- Risultato di eventuale SPECT con marcatore del DAT
- Risultato di eventuale scintigrafia cardiaca con MIBG
- Risultato di eventuale esame del liquor
- Risultato di eventuali altri esami ritenuti rilevanti per il caso (EEG,...)
- Risultati di test di laboratorio rilevanti (emocromo, profilo chimica, vit B12, TSH -ormoni tiroidei, etc);
- Descrizione dei motivi per cui la causa del deterioramento cognitivo rimane incerta dopo il completamento di una valutazione clinica standard e trattamento di patologie concomitanti

A tal fine è disponibile un modulo di richiesta sul sito AIMN

### **Fase Pre-iniezione**

Verificare il quesito clinico, la corretta comprensione da parte del paziente delle caratteristiche dell'esame che gli è stato richiesto e delle procedure a cui verrà sottoposto, firma del consenso informato.

### **Precauzioni**

Osservanza delle abituali norme e raccomandazioni radioprotezionistiche.

### **Dose**

La dose deve essere calibrata in funzione delle indicazioni del foglietto illustrativo, del tempo di acquisizione che si intende adottare e della strumentazione in uso, in modo da ottenere immagini di elevata qualità.

### **Acquisizione**

Se per l'acquisizione delle immagini è necessario sedare il paziente è bene che ciò avvenga nella fase post-iniettiva. Poiché lo scopo della sedazione è mantenere l'immobilità del paziente durante la fase dell'acquisizione delle immagini, la sedazione può essere eseguita poco prima della procedura di acquisizione.

Posizionare il paziente, utilizzando un baschetto di contenimento, nel gantry.

Utilizzare la linea orbito-meatale per standardizzare la posizione della testa.

Informare il paziente della necessità di evitare di muovere la testa.

Per sistemi ibridi PET/TC, la TC viene usata per la correzione per l'attenuazione. I parametri di scansione possono variare in funzione del tipo di scanner. Generalmente per la TC si utilizzano 140 kV, 60-100 mA. Tempo di scansione generalmente 10 sec.

Per la PET: Field of View di 30 cm, matrice almeno 256\*256 (pixel 1-2mm).

Algoritmo di ricostruzione: metodi iterativi (OSEM o simili con almeno 80 iterazioni\*subset) Filtro gaussiano FWHM 1-2mm. Se disponibili utilizzare protocolli di resolution recovery.

Nel caso, abbastanza frequente, di scarsa collaborazione del paziente può essere utile eseguire una acquisizione 'list-mode', ricostruire immagini di 1 min per selezionare il periodo di tempo in cui il paziente ha mantenuto l'immobilità e ricostruire quell'intervallo di tempo.

### **Elaborazione**

Orientare di routine l'intero volume usando dei Landmark interni (linea intercommesurale), quindi secondo un piano che unisce il ginocchio anteriore del corpo calloso al ginocchio posteriore dello stesso sul piano sagittale e trans assiale e secondo un piano che unisce lo spazio interemisferico al midollo allungato sul piano coronale

Ricostruire quindi le immagini sui tre piani con sezioni dello spessore di 2-3 mm

### **Analisi qualitativa**

Le immagini vanno esaminate per la presenza di artefatti di movimento. Particolare attenzione va posta alla corretta sovrapposizione CT/PET per evitare errori dovuti a non corretta correzione per l'attenuazione. Si consiglia fortemente di esaminare la qualità dell'esame immediatamente al termine dell'acquisizione perché la cinetica è tale da consentire la immediata ri-acquisizione nel caso la qualità sia tale da non rendere refertabile la prima acquisizione. In casi particolari è possibile ricorrere ad interventi farmacologici di sedazione prima di procedere alla seconda acquisizione.

### **Analisi semiquantitativa**

Nella maggior parte dei casi la lettura qualitativa consente una valutazione binaria (positivo/negativo) con sufficiente sicurezza. Tuttavia in un certo numero di casi "incerti" e per il lettore meno esperto i metodi di valutazione semiquantitativa possono rappresentare un valido ausilio. Inoltre tali metodi offrono il sicuro vantaggio di fornire un dato oggettivo e non operatore dipendente. Ovviamente se la qualità dell'immagine è scarsa ciò rappresenta un limite anche per i software di quantificazione.

Tali metodi basati su rapporti di concentrazione (SUVr) tra sostanza grigia cerebrale e sostanza grigia cerebellare o su metodi di valutazione del contrasto o altri in fase di validazione sono da considerarsi di ausilio alla refertazione.

### **Interpretazione**

Per valutare le immagini bisogna considerare:

Quesito clinico

Storia clinica

Protocollo di acquisizione e macchina utilizzata

Distribuzione fisiologica del tracciante

Localizzazione anatomica dell'alterata concentrazione

Analisi semiquantitativa se disponibile  
Correlazione con gli altri dati clinici e strumentali  
Cause che possono determinare falsi negativi  
Cause che possono determinare falsi positivi

## **Report Finale**

Il referto deve includere:

dati del paziente: data di nascita, peso e altezza, data di esecuzione e tipo di esame; radio  
farmaco utilizzato e la dose somministrata;

i parametri della TC (per i sistemi ibridi);

breve storia clinica e ben chiaro il motivo della richiesta dello studio. Nei casi in cui il quesito clinico non sia stato espresso con chiarezza, si suggerisce di contattare personalmente il clinico referente.

Descrivere: la procedura (protocollo di acquisizione, tomografo utilizzato, modalità 2D o 3D, descrizione dell'acquisizione delle immagini, procedure effettuate sul paziente come la sedazione, annotandone il momento dell'esecuzione)

i risultati (localizzazione anatomica dell'accumulo del tracciante, intensità di captazione , eventualmente se si sono ottenuti dati quantitativi o semiquantitativi)

limiti: identificare i fattori che possono aver influenzato la sensibilità o specificità dell'esame (artefatti da movimento, lesioni piccole, presenza di atrofia marcata)

## **Conclusioni**

Interpretazione di tutto il quadro esprimendosi sulla presenza o assenza di amilodosi cerebrale. In caso di negatività dell'esame è possibile commentare che l'assenza di accumulo del tracciante nella sostanza grigia renda assai improbabile la diagnosi di AD. E' previsto che un esame possa essere moderatamente positivo o fortemente positivo, il che può essere riportato nelle conclusioni. E' possibile che un esame sia borderline e anche questo può essere riportato nelle conclusioni.

## **Informazioni specifiche per i diversi radiofarmaci**

### **Florbetapir (Amyvid®)**

Disponibile in flacone multidose

### **Dose**

## **Acquisizione.**

Acquisire le immagini dopo 30-50 minuti. Il timing risulta particolarmente importante per la valutazione semiquantitativa dato il relativamente rapido wash-out del tracciante. In caso di necessità la scansione può essere effettuata anche a 60 min. aumentando il tempo di scansione. Il tempo di acquisizione può variare a seconda del sistema utilizzato e della dose somministrata (dati di riferimento: 10 minuti per dose standard di 370 MBq).

## **Analisi qualitativa**

Data la possibile presenza di accumuli parafisiologici intensi in sede extracerebrale (osso e tessuti molli) è necessario normalizzare l'intensità delle immagini (generalmente su talami o ponte). È consigliata una prima valutazione con scala di grigi lineare che consente una agevole rilevazione del grado di contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca, mentre per esaminare le immagini di fusione PET-CT si consiglia una scala di colori tipo "spectrum" che consenta una facile distinzione dei colori tra il 40 e il 70 % del massimo. Si consiglia di valutare inizialmente le sezioni trans assiali iniziando dal cervelletto usato come riferimento del contrasto tra sostanza bianca e grigia e risalendo verso il vertice.

## **Criteri di positività**

Deve essere valutato il contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca sulle singole sezioni; viene valutata positiva la perdita di contrasto che si estende su almeno una circonvoluzione ed è presente su almeno due lobi diversi nello stesso emisfero o in due emisferi (purchè non simmetriche), ad esempio: frontale destro e parietale destro o frontale destro e temporale sinistro. Una sola area di perdita di contrasto può essere sufficiente a definire una scansione positiva solamente se la captazione corticale è più elevata della captazione della sostanza bianca.

Si consiglia di verificare controllando sui tre piani e sulle immagini di fusione ponendo particolare attenzione alla presenza di atrofia visibile alla TC o a esame eseguito in precedenza TC o RM, purchè a breve distanza di tempo.

Particolare attenzione va posta all'analisi di alcune aree in quanto sede tipica di accumulo di sostanza amiloide nella AD: giro frontoorbitario, precuneo e cingolato posteriore, temporale laterale, parietale e nuclei caudati. È opportuno che queste aree vengano attentamente esaminate sui tre piani ortogonali.

Disponibile in flacone monodose

Dose media di riferimento: 300 MBq (Max 360 Min. 260) Tale dose può essere variata in funzione della strumentazione ed eventualmente del peso del paziente, anche se la casa farmaceutica non raccomanda aggiustamenti per il peso. La via di somministrazione è quella endovenosa. È consigliabile utilizzare una cannula e somministrare il radiofarmaco a bolo lento (circa 20 sec). Far seguire la somministrazione del radiofarmaco da un flush di soluzione fisiologica. Il farmaco è in soluzione alcoolica e aderisce facilmente alle pareti di plastica per cui è consigliabile preparare la dose subito prima della somministrazione.

### **Acquisizione.**

Acquisire le immagini dopo 90 minuti. Il timing risulta particolarmente importante per la valutazione semiquantitativa dato il relativamente rapido wash-out del tracciante. Il tempo di acquisizione può variare a seconda del sistema utilizzato e della dose somministrata (dati di riferimento: 20 minuti per dose standard di 300 MBq)

### **Analisi qualitativa**

Data la possibile presenza di accumuli parafisiologici intensi in sede extracerebrale (osso e tessuti molli) è necessario normalizzare l'intensità delle immagini (generalmente su talami o ponte). È consigliata una prima valutazione con scala di grigi lineare che consente una agevole rilevazione del grado di contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca, mentre per esaminare le immagini di fusione PET-CT si consiglia una scala di colori tipo "spectrum" che consenta una facile distinzione dei colori tra il 40 e il 70 % del massimo. Si consiglia di valutare inizialmente le sezioni trans assiali iniziando dal cervelletto usato come riferimento del contrasto tra sostanza bianca e grigia e risalendo verso il vertice.

### **Criteri di positività**

Deve essere valutato il contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca adiacente. Viene considerata moderatamente positiva una scansione che abbia una sola area o aree più piccole di captazione uguali o superiori rispetto alla sostanza bianca, coinvolgendo però la maggior parte delle sezioni all'interno della rispettiva regione. Viene considerata nettamente positiva una scansione che abbia una ampia area confluyente di captazione uguale o superiore a quella della sostanza bianca e che coinvolge l'intera regione, compresa la maggior parte delle sezioni all'interno della rispettiva regione.

Si consiglia di verificare controllando sui tre piani e sulle immagini di fusione ponendo particolare attenzione alla presenza di atrofia visibile alla TC o a esame eseguito in precedenza TC o RM, purchè a breve distanza di tempo.

Particolare attenzione va posta all'analisi di alcune aree in quanto sede tipica di accumulo di sostanza amiloide nella AD: giro frontoorbitario, precuneo e cingolato posteriore, temporale laterale, parietale e nuclei caudati. È opportuno che queste aree vengano attentamente esaminate sui tre piani ortogonali.

### **Flutemetamol (Vyzamil®)**

Disponibile in flacone monodose

Dose media di riferimento: 185 MBq. Tale dose può essere variata in funzione della strumentazione ed eventualmente del peso del paziente, anche se la casa farmaceutica non raccomanda aggiustamenti per il peso. La via di somministrazione è quella endovenosa. È consigliabile utilizzare una cannula e somministrare il radiofarmaco a bolo lento (circa 20 sec). Far seguire la somministrazione del radiofarmaco da un flush di sol. fisiologica. Il farmaco è in soluzione alcoolica e aderisce facilmente alle pareti di plastica per cui è consigliabile preparare la dose subito prima della somministrazione.

### **Acquisizione.**

Acquisire le immagini dopo 90 minuti. Il timing risulta particolarmente importante per la valutazione semiquantitativa dato il relativamente rapido wash-out del tracciante. Il tempo di acquisizione può variare a seconda del sistema utilizzato e della dose somministrata (dati di riferimento: 20 minuti per dose standard di 185 MBq)

### **Analisi qualitativa**

E' necessario normalizzare l'intensità delle immagini su ponte). È consigliata una prima valutazione con scala di colori tipo Sokoloff o "spectrum" che consenta una facile distinzione dei colori tra il 40 e il 70 % del massimo. Confrontare l'intensità del segnale della sostanza grigia corticale con il segnale di massima intensità della sostanza bianca. Le immagini devono essere visualizzate in maniera sistematica iniziando dal livello del ponte-cervelletto e scorrendo verso l'alto, prestando particolare attenzione ai lobi frontali e cingolato anteriore, ben evidenti in transassiale e coronale, cingolato posteriore e il precuneo, ben evidenti in sagittale e coronale, temporo-parietali e insula, in assiale e coronale, temporali laterali in transassiale e caudato in assiale.

## **Criteri di positività**

L'interpretazione delle immagini viene effettuata visivamente confrontando le attività della sostanza grigia della corteccia con quelle della sostanza bianca corticale adiacente.

- Una regione è considerata negativa (normale) se il segnale del tracciante nelle regioni corticali è chiaramente inferiore rispetto alla sostanza bianca adiacente e di intensità simile alle regioni del cervelletto ricche di sostanza grigia

- Una regione è considerata positiva (anomala) se il segnale del tracciante nelle regioni corticali appare della stessa intensità di segnale o di intensità maggiore rispetto alla sostanza bianca adiacente e maggiore delle regioni del cervelletto ricche di sostanza grigia

E' sufficiente che una delle regioni sovraelencate sia chiaramente positiva (anomala), perché l'indagine sia classificata come positiva (anomala). Altrimenti essa deve essere classificata come negativa (normale).

**Nota finale:** i foglietti illustrativi dei prodotti farmaceutici devono comunque essere consultati attentamente a complemento di queste linee guida per il corretto uso del radiofarmaco e della metodica.

La limitata esperienza nella PET con traccianti per l'amiloide sul territorio nazionale rende queste linee guida temporanee e perfezionabili. Esse saranno riviste ed aggiornate quando, dopo la commercializzazione dei radiofarmaci, sarà maturata una maggiore esperienza nelle fasi di acquisizione, elaborazione, lettura e semi-quantificazione dell'esame.