

UTILIZZO DELLA PET/CT NEL NSCLC: APPLICAZIONI CLINICHE CONSOLIDATE E

NUOVE PROSPETTIVE

Dott.ssa Cinzia Crivellaro
U. O. DI MEDICINA NUCLEARE—CENTRO DI BIOIMMAGINI MOLECOLARI
A. O. SAN GERARDO—MONZA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

Principi biologici della PET

La PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) è una metodica diagnostica medico-nucleare che consente di ottenere immagini funzionali relative alla fisiologia e alla biologia dei tessuti viventi utilizzando radiocomposti emettitori di positroni. Questo è possibile grazie all'utilizzo di traccianti marcati con radioisotopi di elementi presenti in natura, normali costituenti della materia vivente, come l'Ossigeno 15, il Carbonio 11, l'Azoto 13 e il Fluoro 18; quest'ultimo, ampiamente utilizzato nella routine clinica, può essere facilmente sostituito ad un atomo di idrogeno (*Ak I et al. 2000; Pauwels EKJ et al. 2000*). Numerosi studi sono stati svolti con vari traccianti, in diverse patologie tumorali ed in differenti stadi clinici, tuttavia il radiofarmaco che ha trovato maggior applicazione in campo oncologico è il Fluoro-Desossi-Glucosio (FDG) marcato con Fluoro 18 (^{18}F). Il ^{18}F -FDG, analogo del glucosio, viene trasportato all'interno della cellula attraverso i trasportatori della serie GLUT, per essere fosforilato a ^{18}F -FDG-6-P da una esochinasi; dopo questo primo passaggio metabolico, rimane all'interno della cellula in quanto né la glucosio-6-P deidrogenasi, né la glucosio-6-P isomerasi sono in grado di agire su questo substrato. Il razionale dell'impiego di tale tracciante in ambito oncologico risiede nella caratteristica del tessuto tumorale di presentare una glicolisi aumentata, per la prima volta dimostrata nel 1930 (*Warburg et al. 1930*). Warburg scoprì che le cellule tumorali esibiscono un elevato indice di "glicolisi aerobia" (degradazione di glucosio ad acido lattico in presenza di ossigeno). Questo fenomeno è legato sia ad un aumento del trasporto di glucosio attraverso la membrana per un aumento dell'espressione delle molecole trasportatrici di glucosio localizzate sulle cellule tumorali (GLUT1, GLUT5), sia ad un aumento dell'attività dei principali enzimi della via glicolitica (*Pauwels et al. 2000, Nishiota T et al. 1992; Monakhov NK et al. 1978*).

Cenni Metodologici e tomografi

L'esame PET viene eseguito a digiuno da almeno sei ore; il paziente è sottoposto a somministrazione per via endovenosa di 3,7 MBq/Kg del tracciante [^{18}F]FDG, previo dosaggio della glicemia (< 140mg/dl). Prima dell'acquisizione vi è un tempo di attesa di 45-60 minuti, necessario per una corretta distribuzione intratissutale di FDG, durante il

quale il paziente deve idratarsi (circa 500 ml di acqua per os).. I positroni generati dal decadimento del radionuclide interagiscono con gli elettroni degli atomi della materia (annichilazione) emettendo in opposte direzioni due fotoni da 511keV che vengono rilevati dai rilevatori del tomografo PET che sono appositamente disposti in anelli per registrare in coincidenza le coppie di fotoni di annichilazione. Il sistema elettronico, mediante complessi algoritmi di ricostruzione, fornisce l'informazione relativa alla localizzazione spaziale dell'evento di annichilazione: si ottiene così l'immagine PET.

Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica una nuova metodica diagnostica costituita dall'integrazione dei sistemi PET e TC. La PET/CT consente l'acquisizione sequenziale delle immagini PET e TC che risultano in questo modo direttamente coregistrate, così da consentire una miglior localizzazione anatomica delle captazioni di FDG.

La PET/CT ha aperto importanti prospettive della diagnostica oncologica. Per la prima volta è infatti possibile combinare in modo diretto le immagini strutturali, che caratterizzano gli aspetti morfologici di organi e lesioni, a corrispondenti immagini funzionali, che ne caratterizzano gli aspetti biologici.

Applicazioni Cliniche della PET nello studio del tumore del polmone

I numerosi studi pubblicati nella letteratura scientifica hanno dimostrato il valore diagnostico della 18F-FDG-PET nella valutazione non invasiva del tumore polmonare. Di seguito sono riportate le principali e consolidate indicazioni cliniche all'utilizzo di tale indagine.

1. CARATTERIZZAZIONE DI LESIONI POLMONARI (Nodulo Solitario Polmonare)

Il riscontro di un nodulo solitario del polmone (NSP) è un'evento frequentemente occasionale. Con le attuali campagne di sensibilizzazione nella prevenzione delle neoplasie polmonari e di screening nella popolazione a rischio (forti fumatori con età > a 50 aa), l'incidenza di diagnosi (generalmente TC) di nodulo polmonare di natura non determinata è incrementata raggiungendo picchi del 23% (studio ELCAP Early Lung Cancer Action Project).

Molti Autori hanno dimostrato l'utilità della PET con 18F-FDG nel dimostrare la malignità o la benignità di NSP, sia utilizzando metodi qualitativi basati sull'analisi visiva della captazione del tracciante nei confronti dell'attività del mediastino (background), che metodi semiquantitativi mediante la valutazione del S.U.V. (Standardized Uptake Value). Il S.U.V. è metodo di quantificazione che valuta la concentrazione del tracciante a livello della lesione in rapporto alla dose radioattiva

somministrata e al peso del paziente. Il cut-off di SUV abitualmente utilizzato per definire la sospetta malignità di un nodulo che presenta captazione del radiofarmaco è 2,5. Per entrambi i metodi sono stati riscontrati valori di sensibilità del 90-100% e di specificità del 69-95%. È necessario tuttavia sottolineare che la sensibilità e la specificità della metodica variano sensibilmente in base alla presenza di diversi fattori responsabili di risultati falsi negativi e falsi positivi. Infatti, la sensibilità si riduce proporzionalmente alle dimensioni del nodulo diminuendo per noduli inferiori al cm; in uno studio recente la sensibilità è risultata pari al 95% per noduli di dimensioni superiori a 10 mm, mentre si riduceva al 69% per noduli di dimensioni comprese tra 5 e 10 mm (*Bastarrika et al. 2005*). Gli stessi Autori hanno osservato che l'apparente captazione del nodulo si riduce quando il diametro dello stesso è minore di due volte la risoluzione spaziale della PET; se consideriamo che la risoluzione degli attuali tomografi PET è di 5-6 mm, la sensibilità della metodica potrà risultare insoddisfacente per noduli con diametro massimo inferiore al centimetro. Una minor sensibilità della PET è stata anche dimostrata per tumori con ridotta attività metabolica glucidica, come il carcinoide polmonare ed il carcinoma bronchioloalveolare; in particolare, per le forme bronchioloalveolari (pure o miste) sono spesso falsamente negative e la sensibilità della PET in tali casi non supera il 50% (*Heyneman LE et al 2002; Erasmus JJ et al. 1998*).

Al contrario, risultati falsamente positivi si possono riscontrare in caso di patologie infettive quali polmoniti batteriche o funginee (criptococcosi, aspergillosi), tubercolosi, patologie granulomatose croniche come nella granulomatosi di Wegner, nella sarcoidosi, nell'amiloidosi e nella silicosi. Altre cause di falsa positività si possono osservare in occasione di recenti biopsie, mediastinoscopie o pleurodesi (talcaggi). (*Bunyaviroch T, Coleman R.E 2002*) L'aumentata captazione di 18F-FDG nei suddetti casi è ascrivibile all'elevato metabolismo glucidico di macrofagi e linfociti impegnati nei processi flogistici.

In considerazione di quanto sinora esposto, è possibile affermare che la PET è sicuramente un esame non invasivo che consente di differenziare tra noduli polmonari non captanti (frequentemente benigni) e captanti (frequentemente maligni); queste informazioni consentono di percorrere due iter diagnostico-terapeutici diveris in funzione del risultato PET e di ridurre il numero di procedure diagnostiche invasive (agobiopsie TC guidate; Toracoscopie Videoassistite – VATS).

2) STADIAZIONE DI NEOPLASIA POLMONARE

La scelta terapeutica per il paziente affetto da tumore del polmone dipende essenzialmente dallo stadio della malattia. Diventa quindi mandatorio effettuare una corretta stadiazione per evitare di sottoporre a chirurgia, non scevra da complicanze, pazienti che non avrebbero beneficio da tale tipo di trattamento.

La stadiazione di malattia viene classicamente effettuata secondo i criteri TNM dell'AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Il parametro **T** (estensione locale della neoplasia primitiva) viene adeguatamente valutato dalla CT con mezzo di contrasto che fornisce informazioni riguardo la dimensione della lesione, l'eventuale infiltrazione di strutture viciniori (pleura, parete toracica, strutture mediastiniche). Alcuni Autori hanno dimostrato l'utilità della PET nella valutazione del versamento pleurico; come noto infatti la CT non è in grado di distinguerne la natura maligna o benigna e l'esame citologico fornisce risultati falsamente negativi nel 30-40% dei casi (*Light LW et al. 1998*). Alcuni Studi hanno riportato i seguenti valori: sensibilità 92-100%, specificità 67-71%, VPN 100%, e VPP 79%. (*Gupta et al. 2002; Erasmus JJ et al. 2000*).

La valutazione del parametro **N** è il secondo punto di fondamentale importanza nella stadiazione della neoplasia polmonare; come noto l'interessamento dei linfonodi N3 (linfonodi mediastinici controlaterali o ilari controlaterali alla lesione e linfonodi scalenici) porta il paziente in stadio IIIB di malattia ed esclude il paziente da un trattamento chirurgico con criteri di radicalità. Lo studio dei linfonodi mediante TC con mdc consente di definire la presenza di linfonodi patologici in funzione di un criterio dimensionale (diametro trasverso del linfonodo sulle scansioni assiali maggiore di 1 cm). Tale criterio tuttavia, si è dimostrato non sufficientemente adeguato, in quanto altre affezioni patologiche non neoplastiche possono causare un ingrandimento linfonodale, soprattutto in pazienti con BPCO, così come linfonodi di diametro inferiore al centimetro possono essere già sede di impianto metastatico. I dati in letteratura confermano quanto ora esposto: la valutazione della malattia linfonodale mediante TC presenta sensibilità e specificità estremamente variabili e che oscillano tra 57% e 75% (*McLoud TC et al. 1992*), con risultati falsamente negativi nel 7-39% e falsamente positivi nel 20-45% dei casi (*Lee JKT et al. 1998*). La metodica pertanto non fornisce risultati soddisfacenti nella valutazione del parametro N.

La PET nella stadiazione N del tumore polmonare ha fornito dati estremamente interessanti. Le caratteristiche metaboliche dei linfonodi metastatici sono equiparabili a quelle del tumore primitivo e di conseguenza la PET consente di identificare correttamente anche linfonodi metastatici, ma con dimensioni ancora nei limiti. Bisogna tuttavia considerare che il limite di risoluzione spaziale della metodica PET (circa 6

mm) non consente di ottenere informazioni su focolai di malattia ai limiti della risoluzione della metodica. Nonostante questo limite, in uno studio su oltre 100 pazienti, la sensibilità e specificità della PET per i linfonodi mediastinici è risultata rispettivamente del 91% e del 86%, valori superiori a quanto ottenibile con TC (*Pieterman RM et al. 1998*). Tale dato è stato confermato anche da numerosi altri studi, dove la PET nella stadiazione mediastinica ha dimostrato un valore predittivo negativo superiore al 95% (*Antoch G, et al 2003, Halpern BS et al. 2005*), consentendo quindi di evitare ulteriori accertamenti più invasivi (mediastinoscopia). Anche in questo caso, tuttavia, occorre ricordare i fattori limitanti enunciati precedentemente, responsabili di risultati falsamente negativi (linfonodi metastatici con dimensioni inferiori a 8 mm e, tipo istologico della neoplasia primitiva) o falsamente positivi (processi granulomatosi, infiammatori o infettivi). Diversi studi hanno documentato un valore predittivo positivo della PET variabile dal 74% al 93% nella stadiazione del mediastino (*Vansteenkiste JF et al. 1998*). In uno studio condotto su oltre 200 pazienti con lo scopo di comparare la PET e la mediastinoscopia, il valore predittivo positivo della PET era solo del 45% (*Gonzalez-Stawinski GV et al. 2003*) dimostrando la necessità della conferma istologica dei linfonodi risultati positivi alla PET prima di escludere un eventuale trattamento chirurgico (*Takamochi K et al. 2005*). In questo caso tuttavia, il beneficio fornito dalla PET nella stadiazione mediastinica consiste nell'individuare quali linfonodi sottoporre a biopsia durante mediastinoscopia e di contribuire a scegliere metodi invasivi addizionali per linfonodi inaccessibili alla mediastinoscopia. È importante ricordare che diversi studi hanno dimostrato che l'abbinamento del criterio morfologico e funzionale è in grado di aumentare l'accuratezza nell'individuare il coinvolgimento neoplastico linfonodale. Una recente metanalisi ha riportato valori di sensibilità e specificità della PET rispettivamente di 82% (65%-100%) e 93% (92%-100%) in caso di pazienti senza aumento delle dimensioni linfonodali; tali valori sono invece risultati di 100% (90-100%) e 78% (68-100%) in pazienti con linfadenopatie evidenziate alla TC (*Gould et al. 2003*). Un'altra metanalisi ha riportato un valore predittivo positivo e negativo della metodica PET rispettivamente del 62% e 95% in caso di linfonodi di 10-15mm e del 90% e 80% in caso di linfonodi con dimensioni > 20mm (*deLangen et al 2006*).

L'ultimo parametro nella stadiazione della malattia neoplastica polmonare è costituito dalle metastasi a distanza (M). Come noto, nel tumore del polmone, le sedi più frequenti di metastasi sono rappresentate dalle ghiandole surrenaliche, dal fegato, dallo scheletro e dall'encefalo. In tal senso la PET presenta sicuramente un vantaggio rispetto ad altre metodiche di imaging in quanto lo studio tomoscintigrafico oncologico

viene eseguito sempre con scansione *total body* (dalla base cranica al terzo prossimale del femore), e consente quindi una valutazione anche di tutti i distretti corporei, ad eccezione dell'encefalo, per la ricerca di localizzazioni a distanza della malattia (stadiazione **M**). Diversi studi hanno dimostrato la capacità della PET di identificare metastasi a distanza con elevata specificità, superiore a quanto ottenibile con *imaging* convenzionale, inclusa la TC (*Baum RP et al. 2004*). La metodica PET ha dimostrato di differenziare lesioni surrenaliche benigne (adenomi) e maligne (localizzazioni secondarie), spesso di dubbio significato alla CT e MRI, con sensibilità del 94%-100% e specificità del 81%-100%, riducendo il numero di biopsie non necessarie per la caratterizzazione della lesione (*Marom EM et al. 1999, Erasmus JJ et al 1997*). Bisogna tuttavia considerare che nella ricerca di lesioni epatiche CT e US rimangono le metodiche di riferimento sia per il limite di risoluzione spaziale della metodica tomoscintigrafica, che per l'elevata attività di fondo del fegato che tende a mascherare le lesioni di piccole dimensioni. Invece, per quanto riguarda invece le localizzazioni scheletriche, la PET, ha dimostrato ottimi valori di sensibilità (>90%), paragonabile a quella della scintigrafia ossea, e di specificità (>98%), dove invece la scintigrafia ossea, mostra i propri limiti (60%). Bisogna infine ricordare che la PET non può valutare adeguatamente l'encefalo, dove la captazione del glucosio resta fisiologicamente sempre molto elevata, pertanto CT e MRI rimangono le metodiche di riferimento (*Schrevels L et al. 2004*)

In conclusione possiamo affermare che la PET non si sostituisce alle metodiche attualmente utilizzate per la stadiazione delle neoplasie polmonari, ma viene quindi utilizzata in modo complementare all'*imaging* convenzionale; alcuni Autori hanno mostrato che in pazienti con *imaging* convenzionale negativo, la PET ha riscontrato metastasi occulte nel 5-29% dei casi.

L'impatto diagnostico della metodica si ripercuote a cascata sulla gestione del paziente: molti studi hanno dimostrato la capacità della PET di modificare lo stadio di malattia nel 27%-62% dei casi e conseguentemente la gestione del paziente in percentuali variabili tra il 25% e il 50 % circa soprattutto nella scelta del tipo di trattamento (curativo vs palliativo) (*Schrevels L et al. 2004*).

Un altro aspetto di fondamentale importanza è quello relativo ai costi, soprattutto in un momento dove le risorse per la sanità appaiono piuttosto limitate. Lo studio PLUS (PET in Lung Staging) ha reclutato 188 pazienti con sospetto NSCLC e ha confrontato economicamente l'iter diagnostico convenzionale e iter convenzionale con in aggiunta l'esecuzione della PET. Nel gruppo dei pazienti sottoposti alla PET, si sono ridotti del 51% interventi che sarebbero stati eseguiti con stadiazione convenzionale (toracotomie non indicate) e sono stati esclusi dalla chirurgia circa il 20% dei pazienti; nonostante il

costo aggiuntivo della PET, l'ottimizzazione della scelta terapeutica ha consentito anche un risparmio in termini economici (*RE Coleman 2006*).

Alcuni autori hanno dimostrato il valore prognostico della PET; è stato riscontrato che ad un maggiore valore del SUV, corrisponde una prognosi peggiore e un'aumentata probabilità di recidiva di malattia, probabilmente correlabile all'aumento della proliferazione cellulare legata all'incremento di uptake di glucosio (*Higashi et al. 2002*). Inoltre, un recente studio effettuato su 266 pazienti ha dimostrato che la stadiazione PET si rivela un fattore prognostico di sopravvivenza statisticamente più significativo rispetto alla stadiazione standard clinico strumentale (esami di laboratorio, Rx, broncoscopia, CT) (*Kramer et al. 2006*), legato ad una più accurata stadiazione.

3) VALUTAZIONE DELL'EFFETTO DELLA TERAPIA

L'utilizzo della PET nella valutazione dell'effetto della terapia è uno degli aspetti più interessanti in oncologia, anche se le casistiche degli studi pubblicati non sono ancora sufficientemente numerose. In generale, una risposta morfologica TC alla terapia instaurata compare dopo mesi dal trattamento. Di conseguenza, pazienti con neoplasie non responsive alla terapia vengono trattati senza un reale beneficio, con esposizione a tossicità da chemio-radioterapia e con utilizzo non adeguato delle risorse. Inoltre, la rivalutazione morfologica non può essere accurata a seguito di persistenza, al termine del trattamento, di tessuto fibrotico o necrosi ed edema che può mascherare una reale regressione del tumore (*Weber WA et al. 2005*).

Nella rivalutazione del paziente dopo terapia neoadiuvante è stato indagato l'eventuale beneficio della PET nella retrostadiazione (*down-staging*) mediastinica con risultati ancora non conclusivi in termini di accuratezza diagnostica (*Detterbeck FC et al. 2004*). Alcuni studi incentrati sulla valutazione di residuo di malattia linfonodale dopo chemioterapia neoadiuvante, hanno rilevato una sensibilità della PET del 58%-71% e una specificità dell'88%-93%: benchè tali valori risultino minori rispetto a quelli riscontrati in soggetti non sottoposti a terapia, la PET ha dimostrato tuttavia un elevato valore prognostico confronti della TC.

Un'elevata accuratezza della PET invece, è stata osservata nella valutazione precoce della risposta alla terapia, dimostrando una stretta correlazione tra riduzione dell'attività metabolica della neoplasia misurata dopo un ciclo di terapia e il decorso clinico del paziente al termine dei cicli previsti. La risposta metabolica precoce, con riduzione significativa della captazione del tracciante rispetto allo studio basale prima della terapia, risulta essere predittiva di prognosi favorevole mentre una risposta scarsa o assente è predittiva di una mancata risposta o progressione della malattia. In uno

studio effettuato in 57 pazienti con malattia localmente avanzata, sottoposti a terapia, la riduzione del SUV del 20% dopo solo un ciclo di chemioterapia è risultato essere miglior predittore di sopravvivenza a lungo termine (*Weber WA et al. 2003*).

La ristadiazione con PET al termine del trattamento consente inoltre, di differenziare con buona accuratezza la persistenza di malattia dalla presenza di tessuto fibrotico in pazienti che presentano residui tissutali dubbi e non caratterizzabili all' *imaging* morfologico TC (*Baum RP et al. 2004*). Alcuni Autori hanno valutato la capacità della PET di confermare o escludere la presenza di recidiva a livello di lesioni dubbie alla TC con sensibilità del 97-100%, specificità del 62-100% e accuratezza del 78%-98% (*Hicks RJ et al. 2001, Bury T et al. 1999*). Alcuni risultati falsi positivi si possono riscontrare nel caso in cui l'esame PET venga eseguito in un tempo troppo ravvicinato al termine della radioterapia o all'intervento; pertanto si raccomanda un tempo di attesa di almeno 3 mesi dopo il termine del trattamento.

Per quanto riguarda la risposta alla terapia, si ricorda l'importanza di avere uno studio basale che permetta di effettuare un confronto qualitativo e semiquantitativo tra le immagini pre e post-terapia.

In uno studio di confronto tra la risposta alla terapia secondo i criteri radiologici dimensionale e la risposta secondo i criteri PET (definita come riduzione di più del 50% del valore di SUV e assenza di captazioni patologiche a livello mediastinico), si è osservato che la risposta PET è meglio correlabile ad un outcome favorevole (sopravvivenza a 2 anni del 67% dei PET-responders vs 17% dei non responders; 53% dei CT-responders vs 22% dei CT responders). In uno studio in cui 73 pazienti sono stati sottoposti sia a CT sia a PET dopo chemio o radioterapia si è evidenziato un maggior numero di pazienti giudicati "complete responders" alla PET (n=34) rispetto alla TC (n=10); è stato calcolato che entrambe le metodiche si correlano in modo significativo alla sopravvivenza, ma la PET ha un maggior valore prognostico (*MacManus MP et al. 2003*).

Infine, l'identificazione di persistenza di malattia o la comparsa di recidiva o il riscontro di un aumento dei marcatori tumorali a fronte di una negatività degli accertamenti strumentali di *routine* è un ulteriore aspetto molto importante nella gestione del paziente con storia di neoplasia polmonare; anche in questo caso la PET può efficacemente risolvere dubbi interpretativi in caso di riscontro di tessuto non altrimenti caratterizzabile con le sole indagini morfologiche in sede di pregresso intervento chirurgico.

4) APPLICAZIONI IN RADIOTERAPIA

La PET presenta applicazioni anche in radioterapia, offrendo la possibilità di:

a) selezionare i pazienti candidati a radioterapia curativa. In base alla miglior accuratezza nell'identificare localizzazioni metastatiche a distanza, non documentate con l'*imaging* convenzionale, la PET contribuisce ad una accurata selezione dei pazienti candidati a trattamento radiante radicale (*Schmucking M et al 2003*), modificando l'atteggiamento terapeutico in caso di riscontro di ulteriori lesioni metastatiche a distanza.

b) contribuire alla definizione del piano di trattamento. Nella definizione del piano di trattamento radioterapico, la TC rappresenta l'esame di prima scelta per una delimitazione del volume da sottoporre a trattamento RT; a livello toracico tuttavia, la stretta adiacenza di strutture vitali alle porte di accesso radioterapico rende particolarmente critica la definizione del piano di trattamento; inoltre, non sempre è possibile discriminare con accuratezza il tessuto tumorale dai tessuti sani circostanti in particolare in presenza di atelettasia oppure individuare o escludere metastasi linfonodali quando i linfonodi non siano ingranditi. La PET, valutando l'aspetto funzionale della neoplasia, cioè la presenza di tessuto neoplastico vitale, si presta a contribuire in modo significativo alla ridefinizione del volume radioterapico per delineare in modo più fine e preciso il bersaglio da irradiare, con lo scopo di limitare la dose ai tessuti sani e consentire un aumento di dose al volume bersaglio (69,70). In numerosi studi si è osservato che la PET modifica il piano di trattamento definito dalla TC in una percentuale variabile tra il 30 ed il 60% dei casi a seconda degli studi, grazie alla sua capacità di meglio differenziare il tessuto metabolicamente attivo dalle strutture adiacenti e per la sua migliore sensibilità nell'individuare localizzazioni linfonodali di malattia (*Greco C et al. 2007*).

5) PROSPETTIVE

Alcuni autori hanno valutato l'impiego della PET con F-18 fluorotimidina, un tracciante che si lega al nucleo della cellula in fase di proliferazione; questo tracciante, ancora in fase sperimentale, potrebbe risultare utile per cercare di ridurre i casi di falsa positività 18-F FDG PET legati ai processi infettivi e infiammatori. Un altro tracciante impiegato è la 11C-Colina, che è un marcatore di sintesi di membrana cellulare: quest'ultimo si è dimostrato più sensibile e specifico del 18-F FDG nell'individuazione di carcinomi con ridotta attività metabolica come il carcinoma bronchiolo-alveolare e nell'adenocarcinoma a basso grado.

Da qualche anno si è puntato l'interesse sull'impiego di traccianti specifici di ipossia tissutale (F-MISO e Cu-ATSM) che dovrebbero essere in grado di identificare quelle neoplasie con componente cellulare ipossica, che come noto, presenta particolare aggressività e resistenza ai trattamenti. In tal caso potrebbe essere utile identificare le aree ipossiche della neoplasia da sottoporre a trattamento radioterapico più aggressivo (dose aggiuntiva).

Quanto esposto è ancora in fase di sperimentazione clinica, ma consente di ben sperare per il futuro.

BIBLIOGRAFIA

- Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with FDG in oncology: the clinical value in detecting and staging primary tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126:560-574
- Antoch G, Stattaus J, Nemat AT et al. Non-small cell lung cancer: dualmodality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003; 229:526-533
- Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1378-1383

- Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 2004; 48:119-142
- Bunyaviroch T, Coleman R.E. PET Evaluation in Lung Cancer ; JNM 2005 ;47(3) : 451-469
- Bury T, Corhay JL, Duysinx et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. Eur Respir J. 1999 Dec;14(6):1376-80.
- deLangen A, Raijmakers P, Riphagen I The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis EJ Cardio-thoracic Surgery 29 (2006):26-29
- Detterbeck FC, Vansteenkiste JF, Morris DE, Doms CA, Khandani AH, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 3: emerging applications of positron emission tomography imaging in the management of patients with lung cancer. Chest 2004; 126:1656-1666
- Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using positron emission tomography with 18-F-fluorodeoxyglucose. AJR 1998; 170:1369-1373
- Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE et al. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer et al. 2000; 175 :245-249.
- Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography AJR 1997:168:1357-60
- Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1900-1905
- [Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al](#) Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2003 Dec 2;139(11):879-92.
- [Greco C, Rosenzweig K, Cascini GL, Tamburrini O](#) Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). [Lung Cancer](#). 2007 Aug;57(2):125-34.
- Gupta NC., Rogers JS, Graeber GM et al Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant effusion. Chest 2002;122 :1918-1924

- Halpern BS, Schiepers C, Weber WA et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128:2289-2297
- Heyneman LE, Patz EF. PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 38:261-266
- Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP et al The utility of (18)F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med.* 2001 Nov;42(11):1605-13.
- [Higashi K](#), [Ueda Y](#), [Arisaka Y](#), [Sakuma T](#), [Nambu Y](#), [Oguchi M](#), [Seki H](#), [Taki S](#), [Tonami H](#), [Yamamoto I](#). 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. [J Nucl Med.](#) 2002 Jan;43(1):39-45
- Kramer H, Post WJ, Pruijm J, Groen HJ. The prognostic value of positron emission tomography in non-small cell lung cancer: analysis of 266 cases. *Lung Cancer* 2006; 52:213-217.
- Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP. *Computed Body Tomography with MRI Correlation*. 3rd ed. Philadelphia , PA : Lippincott Williams & Wilkins; 1998
- Light RW, Erozan YS, Ball WC, Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1998 11:1392-1404
- MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF Jr, Swensen SJ ; Fleischner Society . Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237(2):395-400
- MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *JCO* 2003;21:1285-92.
- Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212:803-809.
- McCloud TC, Bourgouin Pm, Greenberg RW et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182:319-323
- Monakhov NK, Neistad EL Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase for normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst* 1978;64:27-34
- Nishiota T, Oda Y et al. Distribution of the glucose transporters in human brain tumors. *Cancer Res* 1992;52:3972-79

- [Pastorino U](#), [Bellomi M](#), [Landoni C](#) et al Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. [Lancet](#). 2003 Aug 23;362(9384):593-7.
- Pauwels EKJ, Sturm EJC, Bombardieri E Positron emission tomography with 18-f-fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemecal uptake mechanism and its implication for clinical studies. *J Cancer Res Oncol* 2000;126: 549-59
- Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254-261
- R. Edward Coleman Value of FDG-PET scanning in management of lung cancer. *The Lancet*, Volume 359, Issue 9315, Pages 1361-1362 R. Edward Coleman
- Schmucking M, Baum RP, Griesinger F et al. Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162:195-202
- Schrevens L, Lorent N, Dooms C et al The role of PET scan in diagnosis, staging and management of non-small cell lung cancer; *The Oncologist*; 2004;9:633-643
- Shin L, Katz D, Yung E. Hypermetabolism on F-18 FDG PET of multiple pulmonary nodules resulting from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Nucl Med* 2004; 29:654-656
- Takamochi K, Yoshida J, Murakami K et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005; 47:235-242
- Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:2142-2149
- Weber WA . Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med* 2005; 46:983-995
- Weber WA, Petersen V, Schmidt B et al. Positron emission tomography in nonsmall-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol* 2003; 21:2651-2657