

Università degli Studi del Piemonte Orientale



**Scuola di Medicina
Novara**

**Scuola di Dottorato in Medicina Molecolare
Università degli Studi del Piemonte
Orientale "Amedeo Avogadro"**

via Solaroli 17
28100 Novara (ITALY)

Indirizzo di Dottorato	Medicina Molecolare
Titolo del Documento	Relazione sulle attività svolte nel primo anno di Dottorato
Autore	Andrea Skanjeti
Tutor	Prof. Umberto Dianzani
Data	30/09/2012

	Congressi, Seminari e Convegni frequentati	
Data	Titolo	Ore
1/6/2012-4/6/2012	Congresso Italiano di Radiologia Medica	10
21/5/2012-1/6/2012	Genetics and Molecular Medicine	20
16/05/2012	Resolvins and Omega-3 in inflammation	2
15/05/2012	Microparticles as novel effectors in inflammation	2

Progetto di ricerca

L'imaging molecolare nella gestione dei pazienti con sindrome parkinsoniana: fattibilità ed accuratezza dell'esame ^{123}I FP-CIT (DatSCAN®) analizzata con BasGan (V2) in un studio multicentrico.

Introduzione

Il morbo di Parkinson (MP) è la seconda più frequente malattia neurodegenerativa al mondo associata con un decadimento dei neuroni dopaminergici della via nigrostriatale. Le due strutture più danneggiate risultano essere i nuclei caudati e putamina dello striato. Il morbo di Parkinson condivide alcuni segni e sintomi con altre varie patologie come il tremore essenziale, la distonia, l'atrofia multi-sistemica, la paralisi sopranucleare, il Parkinson vascolare etc. Tuttavia, in alcuni casi la prognosi è sostanzialmente diversa ed in altri cambiano sia la terapia che la prognosi. Conseguentemente una corretta diagnosi nelle prime fasi della malattia è indispensabile, soprattutto attualmente che farmaci potenzialmente "disease-modifying" sono introdotti in commercio. L'imaging molecolare ha contribuito nella diagnosi e follow-up della malattia parkinsoniana soprattutto negli ultimi 20 anni. Inizialmente mediante radiofarmaci come ^{18}F -Fluoro DOPA e successivamente con ^{123}I - Beta CIT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ TRODAT, ^{123}I -IBZM per aumentare l'accuratezza diagnostica nel confronto con la clinica. Il radiofarmaco recentemente più usato in Europa ed anche in Italia risulta essere ^{123}I FP-CIT, un ligando dei recettori presinaptici della dopamina a livello dei nuclei della base (nome commerciale DaTSCAN®). Seppure l'esame presenta buona accuratezza diagnostica, nelle fasi iniziali del disturbo, l'esperienza del medico sembra essere importantissima nell'identificazione della malattia. Conseguentemente, vari sistemi di valutazione semi-quantitativa sono stati proposti negli anni, anche grazie allo stimolo delle associazioni scientifiche come quella europea ed italiana di medicina nucleare ed imaging molecolare (EANM e AIMN). Dimostrazione di questo fatto è la libera disponibilità in nel sito del'AIMN di un software, BASGAN v2, che si pone come obiettivo principale la valutazione semi-quantitativa della captazione del radiofarmaco da parte dei nuclei della base, oltre che un confronto con un database di esami eseguiti in soggetti normali oppure pazienti con accertato tremore essenziale. Il processo di ottimizzazione del database di soggetti normali continua oramai in un ambito europeo coinvolgendo 15 centri da 10 diversi paesi. Tuttavia, per quanto a nostra conoscenza, nessun studio multicentrico con una valutazione semi-quantitativa dell'esame DatSCAN è stato mai pubblicato. I pochi studi multicentrici che esistono in letteratura usano una valutazione qualitativa. Dall'altra parte la necessità di studi multicentrici con una valutazione semi quantitativa standardizzata si avverte ancora più insistente quando si considerano l'importante variabilità che esiste tra le apparecchiature in uso nei reparti di medicina nucleare, insieme alla diversità dei programmi di elaborazione dei vari studi scintigrafici.

Obiettivo di tale progetto di ricerca è stato quello di: 1) stimare la fattibilità e l'accuratezza dell'esame DaTSCAN analizzata con BASGAN v2 in almeno 4 diversi centri di medicina nucleare (l'Ospedale

Maggiore a Novara e gli Ospedali San Luigi Gonzaga, San Giovanni Battista Molinette, nonché Umberto I Mauriziano a Torino proprio perché nei reparti di medicina nucleare dei suddetti ospedali si opera con diverse gamma-camere, differenti collimatori e disomogenei programmi di elaborazione).

Un secondo obiettivo è stato quello di individuare, se necessario, tecniche di omogeneizzazione dei dati. Infine un ultimo scopo è stato quello dell'individuazione della soglia con la più adeguata sensibilità e specificità nell'economia globale del paziente con sindrome parkinsoniana;

La popolazione considerata è stata quella che ha eseguito tale esame negli anni 2006-2009 in modo da avere una diagnosi definitiva clinica relativamente indipendente dallo stesso esame.

Lavoro svolto durante l'anno

Più di 300 esami DatSCAN, eseguiti nei centri sopracitati, sono stati analizzati durante questo primo anno di dottorato. La diagnosi definitiva è stata raggiunta per un totale di 220 pazienti. Tutti gli esami SPECT con DatSCAN sono stati elaborati con BASGAN v2. Per tutti i pazienti è stato contattato il neurologo curante oppure il medico di medicina generale curante. Solo in pochi casi, nell'impossibilità di contattare i medici, si è optato a contattare la stessa famiglia del paziente per confermare la diagnosi.

Il centro di medicina nucleare, nel quale abbiamo iniziato lo studio, è stato quello dell'Ospedale San Luigi Gonzaga. In questo centro sono stati studiati 78 pazienti. A tutti i 78 pazienti è stata eseguita una SPECT con DATSCAN. La gamma camera utilizzata è stata una Philips Axis a doppia testata e dotata di collimatore LEHR a fori paralleli. Sono state ottenute 120 frame intervallate di 3°.

Inizialmente la "performance" di BASGAN è stata confrontata con quella di un software sviluppato in loco.

I risultati preliminari sono stati pubblicati nella rivista peer review dell'associazione europea di medicina nucleare "European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging" (vedi ultima pagina).

Successivamente è stata stimata sia la riproducibilità intra e inter operatore, che l'accuratezza della valutazione semiquantitativa dell'esame DaTSCAN mediante BASGAN v2 nonché il ruolo che potrebbe avere una valutazione standardizzata nei casi dubbi.

Riproducibilità intra ed inter-operatore

La riproducibilità intra-operatore dell'analisi semi-quantitativa con BASGAN è stata valutata con lo Spearman test: l'elaborazione dei dati è stata attuata da 3 operatori (tra cui anche chi scrive). Per ciascun nucleo della base il test ha dato valori da buoni fino ad eccellenti, ottenendo coefficienti di 0,95-0,99 , 0,85-0,95 e 0,97-0,98. Valutando invece la riproducibilità inter-operatore, valutata con l'ICC sempre sui dati

semi-quantitativi, il range è 0,87-0,94. Per tutti i risultati, riassunti nella seguente tabella si ha un *p-value* < 0,001.

	Cau Dx	Cau Sx	Put Dx	Put Sx
Op 1	0,948	0,966	0,985	0,98
Op 2	0,847	0,906	0,903	0,919
Op 3	0,967	0,982	0,984	0,974
ICC	0,871	0,894	0,941	0,943

Accuratezza di BasGan nell'analisi dei dati semi-quantitativi

I dati semi-quantitativi ottenuti dai 78 pazienti sono stati utilizzati per stabilire l'accuratezza di tale elaborazione. Da questi valori è stato possibile calcolare curva ROC e quindi stabilire l'accuratezza per la soglia ottimale: i valori ottenuti dimostrano dei buoni valori di accuratezza (sensibilità 85%, specificità 92%, accuratezza 87%, AUC=0.91, $p=0.0001$, miglior valore cut-off 3.3) e quindi l'efficacia di tale valutazione standardizzata.

Accuratezza della valutazione con BASGAN nella classificazione dei casi "dubbi"

Sull'analisi qualitativa sono stati definiti come "dubbi" (riferendosi alla classificazione qualitativa dell'esame) da tre medici nucleari 25 dei 78 pazienti analizzati. I dati semi-quantitativi di questo sotto gruppo ottenuti mediante BASGAN confermano l'accuratezza del software anche nei casi ritenuti "dubbi", offrendo in questo modo un valido aiuto al medico nucleare al momento della diagnosi. La curva ROC dimostra buona accuratezza (AUC 0,789, $p = 0,036$ e miglior valore di cut-off 3.3). Per calcolare sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo e negativo è stato usato lo stesso cut-off che nell'intera popolazione dei pazienti studiati; i valori sono rispettivamente 50%, 95%, 84%, 75% e 86%. Degno di nota, l'osservazione che la valutazione mediante BASGAN risulta. In questo sotto gruppo, significativamente più accurata della valutazione qualitativa di ciascuno dei tre medici sopra citati.

I risultati sopra presentati sono stati positivamente accolti per pubblicazione nella rivista peer review della Società di Neuroimaging "Journal of Neuroimaging" (vedi ultima pagina).

Accuratezza di BasGan nel quadro multicentrico

Parte fondamentale di questo studio è stata la verifica dell'accuratezza di BASGAN in un quadro multicentrico, e quindi la possibilità di avere omogeneità nella risposta del software indipendentemente dalla sede in cui i pazienti svolgono l'esame con DATSCAN. Oltre ai pazienti studianti nella medicina nucleare

dell’Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano, altri centri sono coinvolti in questo progetto.

Per l’Ospedale San Giovanni Battista Molinette sono stati considerati 71 pazienti. È stata eseguita loro una SPECT con DATSCAN. La gamma camera usata è una Millennium GE a doppia testata dotata di collimatore fan-beam. Sono stati ottenuti 120 frame spostati di 3° al fine di ottenere una rotazione completa a 360° con matrice 128 x 128 pixel. La durata dell’esame è stata di circa 30 min.

Nell’Ospedale Umberto I Mauriziano sono stati considerati ed analizzati tramite SPECT con DATSCAN 71 pazienti. La gamma camera usata è una E.CAM 2002 Siemens a doppia testata dotata di collimatore a fori paralleli. Sono state ottenute 120 frame intervallate di 3° ciascuna per una totalità di 360° e matrice di 128 x 128 pixel. La durata dell’esame è di circa 30 minuti.

In seguito vengono riportati i valori ottenuti dall’analisi dei dati semi-quantitativi analizzati con BASGAN e successivamente normalizzati per l’età. Si possono osservare le differenze statisticamente significative tra le medie dei tre diversi centri che dimostrano quindi di non essere tra loro sufficientemente omogenei, soprattutto i pazienti senza parkinsonismo.

Normali	Orbassano (24)		Molinette (27)		Mauriziano (31)	
	Media	95% CI	Media	95% CI	Media	95% CI
N put min	0.938	0.861-1.015	0.720	0.627-0.814	0.671	0.608-0.734

Normali	Orbassano		Molinette		Mauriziano	
	Media	95% CI	Media	95% CI	Media	95% CI
N cau min	0.974	0.892-1.056	1.007	0.917-1.097	0.831	0.767-0.895

Malati	Orbassano (54)		Molinette (44)		Mauriziano (40)	
	Media	95% CI	Media	95% CI	Media	95% CI
N put min	0.463	0.387-0.538	0.352	0.306-0.397	0.334	0.276-0.392

Malati	Orbassano		Molinette		Mauriziano	
	Media	95% CI	Media	95% CI	Media	95% CI
N cau min	0.652	0.582-0.722	0.678	0.612-0.744	0.610	0.546-0.674

Per porre rimedio a tale disomogeneità abbiamo ipotizzato due metodi. Il primo prevedrebbe l’uso di un

fantoccio con la successiva acquisizione di quest'ultimo in ciascuno dei centri coinvolti. Tuttavia, visto che il radiofarmaco viene prodotto esclusivamente da un'unica azienda, la quale però dispone di un limitato numero di fantocci da utilizzare in tutti i centri in cui il suddetto esame si esegue. Una richiesta è stata inoltrata alla suddetta ditta e siamo in fiduciosa attesa di una risposta affermativa. In assenza di un fantoccio si è pensato di fare una correzione non solo normalizzando i valori per il fattore età, ma anche per la media di caudato e putamen dei pazienti senza coinvolgimento della via nigrostriatale del corrispettivo centro. Quest'ultimo tipo di normalizzazione essendo obbligatoriamente frutto anche di elaborazioni parzialmente differenti da quelle finora utilizzate, appare, insieme all'ampliamento della popolazione studiata come prossimo traguardo per il secondo anno del progetto.

Se si dovessero confermare i risultati già acquisiti allo studio eseguito al San Luigi, e se si dovesse individuare un'adeguata soglia in BASGAN v2 la fase successiva sarebbe quella di implementare tale e software nei centri sopracitati e potenzialmente in tutti i centri di medicina nucleare in Italia e perché no in Europa.

Inoltre da alcuni anni la valutazione semiquantitativa eseguita mediante Statistical Parametric Mapping (SPM) è stata proposta e convalidata per vari esami di neuroimaging molecolare incluso l'esame con FP-CIT. Un confronto tra queste due tecniche radicalmente diverse e sulle loro rispettive capacità non è mai stato effettuato, per cui si potrebbe prevedere come incoronamento di questo progetto di ricerca.

Bibliografia

- 1) Calvini P, Rodriguez G, Inguglia F, Mignone A, Guerra UP, Nobili F. The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Aug;34(8):1240-53.
- 2) Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol*. 2007 Sep 1;7:27.
- 3) Marshall VL, Reininger CB, Marquardt M, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat 123I-FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009;24:500-508.
- 4) Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123 I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT SPECT study group. *Mov Disord* 2000;15:503-510.

Articoli pubblicati durante l'anno

FP-CIT SPECT evaluation: time to go beyond visual assessment!

Skanjeti A, Angusti T, Margheron M, Iudicello M, Podio V. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Apr;39(4):727-8

Assessing the accuracy and reproducibility of computer-assisted analysis of ¹²³I-FP-CIT SPECT using BasGan (V2)"

Skanjeti A, Angusti T, Iudicello M, F. Dazzara, G. M. Delgado Yabar, E. Trevisiol, Podio V. J. Neuroimaging in press

Evaluation of integrated positron emission tomography and computed tomography accuracy in detecting lymph node metastasis in patients with adenocarcinoma vs squamous cell carcinoma.

Billè A, Okiror L, **Skanjeti A**, Errico L, Arena V, Penna D, Ardisson F, Pelosi E.

Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jun 11.

The Prognostic Significance of Maximum Standardized Uptake Value of Primary Tumor in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Surgically Treated: Analysis of 413 Cases.

A Billè, L. Okiror, **A Skanjeti**, L Errico, V Arena, D Penna, F Ardisson, E Pelosi. Clinical Lung Cancer 2012 Jun 6. [Epub ahead of print]

Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer.

Mistrangelo M, Pelosi E, Bellò M, Ricardi U, Milanese E, Cassoni P, Baccega M, Filippini C, Racca P, Lesca A, Munoz FH, Fora G, **Skanjeti A**, Cravero F, Morino M.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Sep 1;84(1):66-72. Epub 2012 May 15.

Presentazioni orali e poster nei congressi internazionali e nazionali

Accuracy of FDG-PET/CT in lymphnode mediastinic staging of patients with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

A. Skanjeti; D. Penna, A. Billè; V. Arena; L. Errico; M. Mancini; E. Pelosi.

Presentazione orale durante il Congresso nazionale della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) Torino, Giugno 2012

Prognostic role of the SUVmax parameter in patients with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

A. Skanjeti; A. Billè; V. Arena; L. Errico; M. Mancini; E. Pelosi.

Poster elettronico durante il Congresso nazionale della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) Torino, Giugno 2012

Activity to be administered in hyperthyroidism treatment: differences among reference methods

A. Skanjeti, T. Angusti, M. Giors, M. Di Franco, E. Trevisiol, V. Podio.

Accettato come comunicazione orale al congresso dell' associazione europea di medicina nucleare ed imaging molecolare (EANM) 2012.

Accuracy and reproducibility of BasGan, in the evaluation of ¹²³I-FP-CIT-SPECT

A. Skanjeti, G. Delgado Yabar, F. Dazzara, T. Angusti, V. Podio et al.

Accettato come poster al congresso dell' EANM 2012.

Towards ¹²³I-FP-CIT-SPECT standardized evaluation: BasGan accuracy in a two-center study

A. Skanjeti, T. Angusti, G. Delgado Yabar, F. Dazzara, V. Podio et al. Accettato come poster al congresso dell' EANM 2012.

Accuracy of BasGan in the evaluation of doubtful ¹²³FP-CIT SPECTs

A. Skanjeti, T. Angusti, G. Delgado Yabar, F. Dazzara, V. Podio et al. Accettato come poster al congresso 2012 dell' EANM.

Accuracy and reproducibility of quantified salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjogren syndrome

A. Skanjeti, T. Angusti, S. Cauda, M. Manfredi, V. Podio et al Accettato come poster al congresso 2012 dell' EANM.

A full quality system with traceability of radiopharmaceutical preparations as key to improve quality in Nuclear Medicine: an Italian experience on radiopharmaceuticals from kit

Scotognella T., Di Franco M., Martinengo E., Boselli C., Angusti T., **Skanjeti A.**, Rabbia C., Podio V.

Accettato come poster al congresso 2012 dell' EANM.

