



Struttura Complessa: **MEDICINA NUCLEARE**
Direttore: Dr Claudio ROSSETTI

Milano, 6 giugno 2019

Numero di telefono 1: **02 6444.2798**
Numero di telefono 2: **02 6444.4492**
Fax: **02 6444.2012**

www.ospedaleniguarda.it

LA DIAGNOSTICA PET NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Il tumore della prostata è il tumore non cutaneo più diagnosticato ed il secondo per mortalità negli uomini dei paesi occidentali (Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018). Le metodiche di imaging convenzionale per la valutazione del paziente con tumore prostatico comunemente utilizzati nella stadiazione, ristadiazione dopo recidiva biochimica e valutazione della risposta alla terapia hanno dei limiti. Per la valutazione della patologia intraprostatica la RM multiparametrica è la metodica più accurata sebbene la PET si è dimostrata superiore nella valutazione della malattia extraprostatica.

Negli ultimi due decenni stanno avendo sempre maggior rilevanza le metodiche di imaging molecolare ed in particolare la metodica PET per la stadiazione, ristadiazione dopo recidiva biochimica e la risposta al trattamento grazie anche alla capacità di studiare diverse caratteristiche biologiche del tumore in vivo. Alcuni radiofarmaci PET clinicamente disponibili o oggetto di studio e con comprovata utilità nel tumore prostatico sono ad esempio: 11C/18F-Colina, 68Ga/18F-PSMA, 18F-Fluciclovina, 18F-NaF, 68Ga/18F-Bombesina.

11C/18F-Colina

La colina radiomarcata è un tracciante PET di uso ormai consolidato nell'ambito della patologia prostatica. Essa è un componente dei fosfolipidi di membrana; una volta iniettata per via endovenosa attraversa le membrane cellulari mediante uno specifico trasportatore, viene fosforilata a fosfatidilcolina dall'enzima colina-chinasi e come tale viene incorporata nelle membrane cellulari. Causa di accumulo patologico di colina radiomarcata è dunque l'aumento della proliferazione cellulare che porta all'incremento della sintesi delle membrane cellulari, con conseguente up-regulation sia del trasportatore di membrana che della colina-chinasi e successivo accumulo nelle membrane cellulari.

La colina può essere marcata sia con il Carbonio 11 (carbocolina) che con il Fluoro 18 (fluorocolina), con risultati simili per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica (European Urology 2011; 59: 51) e l'interpretazione delle immagini.

Entrambi i traccianti sono caratterizzati da un accumulo fisiologico a livello delle ghiandole esocrine e degli organi dell'addome superiore, da una variabile captazione intestinale e da una fisiologica captazione a livello della ghiandola prostatica.

I vantaggi della carbocolina sono la bassa escrezione urinaria che rende il distretto pelvico meglio valutabile; per contro la breve emivita del carbonio 11 (20 minuti circa) limita l'utilizzo di questo tracciante nei soli centri che dispongono di un ciclotrone in situ.

L'emivita del Fluoro 18 (110 minuti circa) permette che la fluorocolina possa essere acquistata e utilizzata anche da Centri privi di ciclotrone; d'altra parte la fluorocolina è gravata di una più rilevante eliminazione urinaria che può rendere difficoltosa la lettura delle immagini del distretto pelvico. Questo problema tuttavia trova attualmente una valida soluzione nell'impiego dei tomografi ibridi PET/CT che nella maggior parte dei casi consentono una discriminazione anatomica dell'accumulo sospetto per patologia (attività urinaria vescicale vs loggia prostatica); in questo senso anche un'acquisizione dinamica in fase precoce (5 frames da un minuto ciascuno appena iniettato il tracciante) può essere di aiuto nel discriminare accumuli patologici a livello della loggia prostatica (evidenti già nelle fasi precoci)

da attività urinaria aspecifica (apprezzabile solo successivamente).

Il ruolo consolidato della PET con carbo/fluorocolina nell'ambito della neoplasia prostatica è la ristadiatione nei pazienti sottoposti a prostatectomia o radioterapia radicale con ripresa biochimica di malattia. Poiché è ormai noto che il detection rate di malattia aumenta con l'incremento dei valori di PSA, la PET/CT con colina radiomarcata è generalmente indicata per valori di PSA > 1 ng/ml; l'esame può essere tuttavia appropriato anche con PSA inferiore a 1 se il PSA doubling time è inferiore a 6 mesi, in caso di tumori ad alto rischio all'esordio (pT3/pT4, pN1) oppure di nuova ripresa biochimica in pazienti già trattati con RT di salvataggio per recidiva.

La PET/CT con colina radiomarcata non è invece attualmente indicata come approccio di routine nella stadiazione pre trattamento dei pazienti con tumore prostatico; in questo ambito essa può essere utile solo in casi selezionati (pazienti ad alto rischio: PSA >20, Gleason 8-10, cT3-T4) per una migliore valutazione dei linfonodi loco-regionali e delle eventuali metastasi a distanza, al fine di una corretta impostazione del piano terapeutico (cambio strategia terapeutica fino al 20% - BJU Int 2012; 110: 1501, Ann Nucl Med 2013; 27: 581).

68Ga/18F PSMA-PET

In virtù dei limiti degli esami di diagnostica convenzionale ed alcuni limiti della PET con colina, negli ultimi anni sempre maggior interesse stanno avendo i radiotraccianti diretti contro l'antigene di membrana specifico della prostata o PSMA, radiomarcati sia con 68Gallio che con 18Fluoro. Tale proteina è una glicoproteina di membrana espressa 100-1000 volte in più dalle cellule del carcinoma prostatico rispetto agli altri tessuti, compreso il tessuto prostatico benigno, e la sua espressione aumenta con l'aumentare dello stadio ed il grading tumorale e nei tumori resistenti alla terapia ormonale anti-androgenica (CRPC) (RadioGraphics 2017; 37:1512–1536).

Questo rende il PSMA, un target ideale per individuare le cellule cancerose con metodica PET. Attualmente in Europa tali radiofarmaci non rientrano nel registro delle molecole approvate da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) o da altri enti internazionali per l'utilizzo negli esami PET, nonostante sia presente una mole di evidenza scientifica che prova l'efficienza della PET-PSMA, in particolare nell'identificazione di recidiva della malattia. La monografia del Gallio-68 PSMA è in corso di pubblicazione e questo potrebbe consentire l'impiego routinario della PET con Gallio-68 PSMA. Tuttavia esistono già protocolli sperimentali in vari centri italiani in cui è consentito utilizzare i radiofarmaci diretti contro il PSMA per le indagini PET nel tumore della prostata.

Le linee guida procedurali sull'utilizzo della 68Ga-PSMA PET della società europea di medicina nucleare (EANM) e della società americana di Medicina Nucleare (SNMMI) (Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1014–1024) descrivono l'utilizzo di tale metodica nella stadiazione iniziale, della rivalutazione dopo recidiva biochimica e nella valutazione della risposta al trattamento nella localizzazione di tessuto tumorale nella recidiva del tumore prostatico. Molti studi, principalmente retrospettivi, sono disponibili sull'uso della 68Ga-PSMA PET/CT per la localizzazione del tumore prostatico nel contesto della recidiva biochimica. In tale contesto tale metodica è indicata anche in pazienti con bassi livelli di PSA (valori tra 0.2 e 10 ng/mL) per identificare il sito di recidiva e potenzialmente guidare una terapia di salvataggio. Una sensibilità maggiore è riscontrata in pazienti con valori di PSA doubling time più brevi e con iniziale Gleason score maggiore.

Nella stadiazione prechirurgica o pre-radioterapia della malattia a rischio elevato (Gleason Score >7, PSA >20 ng/mL, stadio clinico T2c-3a) la probabilità di localizzazioni linfonodali e metastatiche scheletriche è incrementata. Molti studi hanno dimostrato la superiorità della 68Ga-PSMA PET/CT rispetto alla TC, RM, scintigrafia ossea e con 11C-Colina nell'individuazione delle metastasi in particolare a livello scheletrico in stadiazione (J Urol. 2016;195:1436–43; Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:2114–21; Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:92–101.) . Si rammenta tuttavia la possibilità di falsi negativi per bassa espressione di PSMA in Pazienti con carcinoma prostatico in circa il 5% (Arch Biochem Biophys. 2005;435:1–14.). Inoltre il ruolo preciso di tale metodica come indicatore di efficacia



nella valutazione della risposta al trattamento deve essere ancora stabilita. Particolare attenzione va posta nell'interpretazione di tali esami nella valutazione di foci tumorali che non esprimono PSMA o di lesioni in organi con elevata fisiologica espressione di tale molecola (ad esempio il fegato), l'espressione di PSMA in relazione alla terapia antiandrogenica (Am J Clin Exp Urol. 2014;2: 273–85 ; Endocr Relat Cancer. 2007;14:531–47; Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:9578–82; Future Oncol 2016;12:2393–6; J Nucl Med 2017;58:81–4) e l'espressione di PSMA in altri istotipi tumorali (come ad esempio nei tumori polmonari o renali) ed in patologie benigne come la malattia di Paget e gli emangiomi (Tomography 2015;1:81–4; PET Clin 2017;12:219–34.).

In prospettiva, inoltre, un importante impiego della $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA PET è la valutazione dell'espressione di tale target nei pazienti con carcinoma prostatico, in ottica di una eventuale successiva radioterapia radionuclidica con $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -PSMA.