



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

**IMAGING PET-TC CON ^{18}F -PSMA NELLA DIAGNOSTICA DEL
CARCINOMA DELLA PROSTATA: OTTIMIZZAZIONE DEL
PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE**

Relatore: Chiar.ma
Brunella Rossi

Tesi di Laurea di:
Gabriella Di Vitantonio

A.A. 2020/2021

INDICE

Acronimi e abbreviazioni	5
Introduzione	7
1. La Medicina Nucleare	9
1.1. Imaging di Medicina Nucleare.....	9
1.2. Il ruolo del TSRM in Medicina Nucleare.....	13
2. LA PET-TC	16
2.1. Le basi fisiche della PET.....	18
2.1.1. Emissione del positrone.....	19
2.1.2. Annichilazione del positrone.....	20
2.1.3. Rivelazione dei raggi γ	21
2.2. Strumentazione PET.....	22
2.3. Time Of Flight (TOF).....	28
2.4. Modalità di acquisizione PET.....	29
2.5. Correzione per l'attenuazione basata sui dati CT.....	32
2.6. Lo Standardized Uptake Volume (SUV).....	33
3. I radiofarmaci	35
3.1. I radionuclidi nella Medicina Nucleare convenzionale.....	37
3.2. I radionuclidi in PET.....	38
3.3. Radiofarmaci Galenici.....	40
4. Tumore della prostata	42
4.1. Diffusione e Rischio.....	42
4.2. Sintomi.....	44
4.3. Evoluzione.....	44
4.4. Diagnosi.....	45
4.5. Radiofarmaci utilizzati nella diagnosi.....	46
4.5.1. $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina.....	46
4.5.2. PSMA.....	48

4.5.3. $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA.....	48
4.5.4. ^{18}F -PSMA-1007.....	49
4.6. Terapia.....	50
5. Studio PET/TC con ^{18}F-PSMA per l'ottimizzazione del protocollo di acquisizione per la diagnosi del tumore alla prostata.....	52
5.1. Materiali e metodi.....	52
5.1.1 Protocollo di studio PET/CT con doppia acquisizione.....	52
5.1.1.1. PET/CT-1: studio ^{18}F -PSMA PET/CT Whole Body a 90 minuti.....	54
5.1.1.2. PET/CT-2: ^{18}F -PSMA PET/CT a 120 minuti dell'addome inferiore e pelvi (acquisizione tardiva).....	55
5.1.2 Ricostruzione delle immagini e misura del SUV.....	55
5.2. Analisi dei dati e risultati.....	56
5.3. Discussione.....	67
5.4. Limiti dello studio.....	74
Conclusioni.....	75
Bibliografia.....	76

ACRONIMI ED ABBREVIAZIONI

PET: Positron Emission Tomography (*Tomografia ad Emissione di Positroni*);

¹⁸F: ¹⁸Fluoro;

FDG: FluoroDesossiGlucosio;

CT: Computed Tomography (*Tomografia Computerizzata*);

A.I.M.N.: Associazione Italiana di Medicina Nucleare;

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography (*Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotone Singolo*);

TSRM: Tecnico Sanitario di Radiologia Medica;

NBP: Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci;

LOR: Line Of Response (*Linea di Risposta*);

BGO: Germanato di Bismuto;

LSO: Orto Silicato di Lutezio;

GSO: Orto Silicato di Gadolinio;

PHA: Pulse height analyzer (discriminatore di ampiezza degli impulsi);

TOF: Time Of Flight (*Tempo di volo*);

FWHM: Full Weight High Maximum;

SUV: Standard Uptake Volume;

FOV: Field of View (*Campo di Vista*);

HU: Hounsfield;

E.A.N.M.: European Association of Nuclear Medicine;

ROI: Region Of Interest (*Regione di Interesse*);

RM: Risonanza Magnetica;

FDA: Food and Drug Administration.

INTRODUZIONE

Nella gestione e nella collocazione del paziente oncologico, la PET (tomografia ad emissione di positroni) con l'utilizzo dei diversi radiofarmaci, è considerata uno strumento diagnostico di grande importanza. Le sue applicazioni in ambito oncologico sono molteplici: può essere utilizzata per compiere diagnosi precoce, per valutare la diffusione della neoplasia, per monitorare l'efficacia della terapia oncologica e per prevenire lo sviluppo di recidive tumorali.

L'introduzione dei tomografi ibridi PET/TC, ha permesso di coniugare lo studio funzionale della PET con le immagini ad alta definizione della TC, permettendo una più precisa localizzazione spaziale e perciò una migliore caratterizzazione dell'uptake del radiofarmaco, aumentando quindi l'accuratezza e la specificità della PET, risultando così particolarmente utile nella diagnosi. Ad oggi, gli esami PET nel nostro Paese vengono svolti per la maggior parte in campo oncologico, ed il resto è dedicato alla neurologia non oncologica e alla cardiologia. La PET è impiegata per lo studio di tutti i tipi di neoplasie: dai tumori cerebrali, a quelli del distretto testa-collo e della tiroide, tumori polmonari, della mammella, del tratto gastro-enterico e del sistema genito-urinario, dei linfomi, dei mielomi, per melanoma, per neoplasie endocrine e neuroendocrine; infine, per ossa, muscoli e tessuti molli.

Nella presente tesi viene riportata l'esperienza effettuata con un tomografo ibrido PET/CT su 17 pazienti afferenti al Servizio PET/CT dell'Unità Operativa di Medicina Nucleare del Dipartimento di Diagnostica per Immagini dell'Area Vasta 5 (Ospedale C. e G. Mazzoni, Ascoli Piceno). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT, un farmaco di recente introduzione nella diagnostica PET/CT in campo oncologico, in particolare nella diagnostica dei tumori della prostata.

L'indagine è stata eseguita utilizzando un tomografo *Siemens Biograph mCT – S (40) 4R* e sottoponendo ogni paziente a due diverse acquisizioni: la prima (“Acquisizione Whole Body”) eseguita a 90 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco (^{18}F -PSMA-1007) e la seconda (“Acquisizione Tardiva”) eseguita, invece, dopo 120 minuti dalla somministrazione dello stesso.

L'obiettivo della tesi è stato l'ottimizzazione del protocollo di acquisizione della PET/CT, con ^{18}F -PSMA-1007, confrontando i parametri qualitativi e semiquantitativi di distribuzione del radiofarmaco ottenuti nelle due acquisizioni, al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica dell'esame nei pazienti con tumore della prostata.

1. LA MEDICINA NUCLEARE

1.1 Imaging di medicina nucleare

La Medicina Nucleare è una branca specialistica della medicina, che si avvale dell'utilizzo di radionuclidi artificiali legati in forma chimica a specifiche molecole che prendono il nome di “Radiofarmaci” a scopo diagnostico, terapeutico e di ricerca biomedica. La maggior parte delle procedure diagnostiche di medicina nucleare sono procedure non invasive. Dopo la somministrazione dei radiofarmaci, in genere, ma non solo, per via endovenosa, lo studio della loro distribuzione e localizzazione nell'organismo fornisce informazioni funzionali e/o metaboliche a livello di organi e/o tessuti difficilmente ottenibili con altre metodiche, contribuendo alla diagnosi delle malattie e conseguentemente alle scelte terapeutiche. Mentre nelle metodiche radiologiche l'informazione clinica è ottenuta dalla rivelazione della differente attenuazione da parte dei tessuti di un fascio di raggi X prodotto esternamente (imaging trasmissivo), le immagini nucleari sono ottenute dalla rivelazione delle radiazioni emesse dai radiotraccianti diversamente distribuiti all'interno dell'organismo (imaging emissivo). Un altro elemento di distinzione fra le due metodiche, è sicuramente rappresentata dal tipo di radiazione ionizzante utilizzata a scopo diagnostico: radiazioni “x” (originate dal mantello atomico) per la diagnostica radiologica e “raggi γ ” e “ β^+ o positroni” (originati dal nucleo atomico) per la diagnostica medico-nucleare.

L'emissione γ proveniente dai pazienti è rivelata da sistemi che si basano su scintillatori inorganici accoppiati a fotomoltiplicatori che trasformano la carica depositata in impulsi elettrici a loro volta convertiti attraverso specifici algoritmi in immagini scintigrafiche (Figura 1).

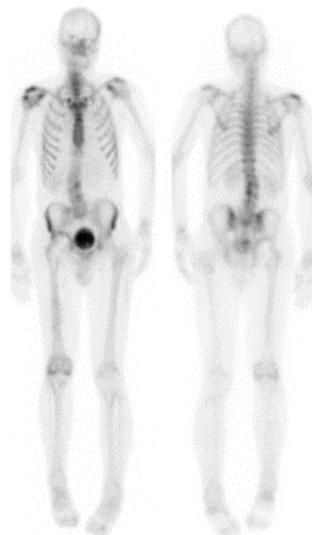


Figura 1. Immagine scintigrafica

I radiofarmaci o radiotraccianti introdotti nell'organismo vivente si differenziano per tessuto, organo o funzione biologica esaminati e la loro distribuzione dipende dalla loro capacità di attraversare le barriere biologiche, dalla via e dall'entità di somministrazione, dalle proprietà chimico-fisiche e dal metabolismo dell'organismo ricevente. Le immagini scintigrafiche forniscono una distribuzione spazio-temporale del radiofarmaco, dalla quale è possibile estrapolare valutazioni funzionali qualitative e quantitative. Infatti, affinché una sostanza radioattiva possa concentrarsi in un tessuto, è necessario che esso sia metabolicamente attivo; in altre parole il grado di captazione ne esprime il gradiente di funzionalità fisiologica o patologica.

Le due metodiche di imaging più utilizzate in medicina nucleare sono la SPECT e la PET:

- SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography): la Tomografia ad Emissione di Fotone Singolo utilizza una gamma camera per acquisire molteplici proiezioni 2D da diversi angoli. La metodica necessita della pregressa somministrazione di un radiofarmaco ad emissione di raggi “ γ ” o “ β ”. La distribuzione di questo radiofarmaco è variabile e si differenzia per tessuto, organo

o funzione biologica esaminata, in base alle condizioni fisiopatologiche del paziente, alle sue proprietà chimico-fisiche. I tradizionali sistemi SPECT rivelano l'emissione di singoli fotoni originati dai principali radionuclidi utilizzati in diagnostica (isotopi dello iodio, del tecnezio, del gallio, dell'indio) e acquisiscono singole immagini planari o serie di immagini planari ruotando la gamma camera intorno al paziente. In molti casi si esegue una rotazione di 360°, che permette di ottenere una ricostruzione 3D ottimale (Figura 2).

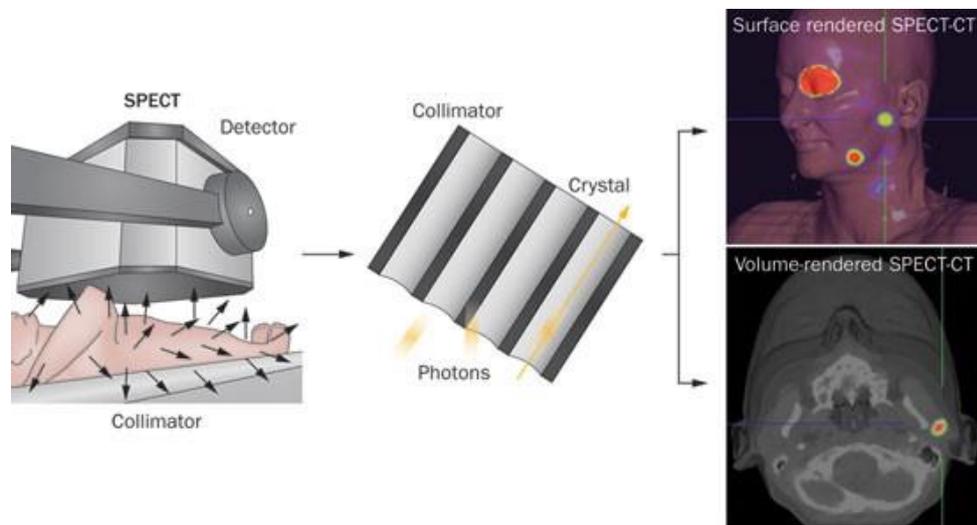


Figura 2. Schema funzionamento SPECT

Poiché nello spazio l'emissione dei fotoni (raggi γ) è isotropa, affinché sia possibile ricavare immagini utili alla ricostruzione della distribuzione corporea del radiofarmaco, è necessario eseguire una collimazione in grado di selezionare la sola parte di fascio contenente le informazioni associate alla singola proiezione geometrica planare, assorbendo la restante. I collimatori sono generalmente costituiti da materiale ad alta densità come il piombo. Queste apparecchiature sfruttano la scintillazione indotta dall'interazione dei fotoni generati dal radiofarmaco diffuso nell'organismo con specifici rivelatori realizzati con materiali scintillanti. Lo scintillatore adottato in

questi rivelatori è lo NaI(Tl), altamente igroscopico e, per questo, rivestito da una sottile lamina di alluminio a esclusione del lato accoppiato con i fotomoltiplicatori.

- PET: la tomografia ad emissione di positroni è una metodica basata sull'impiego di radionuclidi, con la quale è possibile ottenere immagini rappresentative di diversi processi biochimici e funzionali nel corpo umano. I radionuclidi più utilizzati nelle indagini PET sono prodotti mediante un ciclotrone, ma alcuni radionuclidi possono essere anche ottenuti mediante generatori. Il ciclotrone è uno strumento in cui un fascio di particelle cariche acquisisce un'energia molto elevata e viene diretto verso un materiale bersaglio. Gli elementi radioattivi vengono prodotti come conseguenza di cambiamenti che avvengono a seguito dell'interazione del fascio con il bersaglio. I sistemi PET rivelano coppie di fotoni generate dall'annichilazione dei positroni " β^+ ", fotoni in linea di principio emessi simultaneamente, nello stesso punto e in direzioni esattamente opposte. Le coppie di fotoni sono rivelate all'interno di una finestra temporale prefissata e lungo una linea retta che collega rivelatori opposti (collimazione elettronica). (Figura 3).

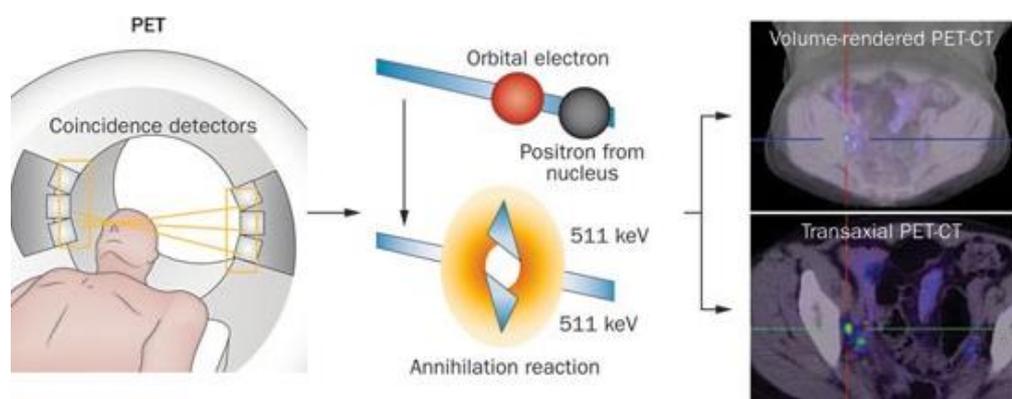


Figura 3. Schema funzionamento della PET

La maggiore energia dei fotoni impiegati in PET rispetto a quella usata nelle indagini medico-nucleari effettuate in SPECT (511 keV per il più

utilizzato ^{18}F contro i 140 keV del diffuso $^{99\text{m}}\text{Tc}$) richiede cristalli ad alta efficienza, quale ad esempio il BGO (ortogermanato di bismuto), Orto Silicato di Lutezio (LSO) o Orto Silicato di Gadolinio (GSO).

1.2. Il ruolo del TSRM in Medicina Nucleare

Il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) che svolge la propria attività nei reparti di Medicina Nucleare, è un professionista laureato in possesso delle competenze professionali necessarie per svolgere le diverse mansioni che vengono richieste per assicurare un'attività di elevata qualità.

La crescita professionale del TSRM capace di umanizzare, nel rapporto con il malato, l'alta competenza tecnologica, per una professione sempre più vicina ai problemi del cittadino e sempre più partecipe nel fornire risposte adeguate, può avvenire unicamente con una migliore formazione di base, in tutti i suoi percorsi didattici e permanenti, durante tutto l'arco lavorativo.

Il TSRM durante l'esecuzione tecnica dell'indagine diagnostica, garantisce il rispetto del principio di ottimizzazione, attraverso la corretta gestione delle procedure di preparazione ed il controllo delle dosi di radiofarmaco ed il corretto uso delle tecnologie diagnostiche da lui impiegate, oltre al corretto utilizzo di tutti i dispositivi di radioprotezione del paziente e del personale.

Deve inoltre rispettare il principio di giustificazione, facendo riferimento al Medico Nucleare e alle Linee Guida Nazionali o Interne alla struttura.

Inoltre, il TSRM:

1. Gestisce, in collaborazione con il Medico Nucleare, il corretto approvvigionamento del radiofarmaco, prendendo in consegna le sorgenti radioattive, curandone il loro carico e scarico, oltre che il loro regolare smaltimento;
2. Gestisce, in osservanza delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci (NBP), tutte le operazioni di camera calda:

- Corretta manutenzione e utilizzo dei locali;
 - Corretta manutenzione e utilizzo delle apparecchiature di stoccaggio;
 - Corretta manutenzione e utilizzo delle apparecchiature di manipolazione;
 - Corretta manutenzione e utilizzo delle apparecchiature di misurazione e di controllo;
3. Gestisce tutte le operazioni di preparazione dei radiofarmaci sia per la diagnostica convenzionale che PET (frazionamento delle attività da somministrare), delle marcature cellulari e dei trattamenti di terapia, operazioni strettamente connesse al principio di ottimizzazione;
 4. Rende tracciabili tutte le operazioni di camera calda, attraverso l'utilizzo di appositi strumenti, come previsto dalla normativa vigente;
 5. Assume ruoli di responsabilità nei programmi di Assicurazione della Qualità secondo quanto previsto dalla normativa. In particolare può eseguire le prove di costanza sulle apparecchiature;
 6. Collabora insieme ad altre figure professionali a tutti i processi di produzione di radionuclidi, compresa la fase di sintesi dei radiofarmaci;
 7. Collabora, con lo specialista in fisica medica, per le necessarie operazioni relative ai controlli di qualità delle apparecchiature;
 8. È responsabile del corretto utilizzo delle tecnologie diagnostiche e del corretto impiego di tutti i dispositivi idonei alla radioprotezione del paziente e degli operatori;
 9. Rende tracciabili tutte le operazioni che consentano la verifica dell'osservanza delle Linee Guida, dei principi di ottimizzazione e giustificazione;
 10. Prende in carico ed identifica il paziente all'atto dell'esecuzione dell'indagine medico-nucleare;

11. Prende visione delle congruità del quesito clinico e della richiesta del prescrittore, secondo le Linee Guida Nazionali o della struttura in cui opera, in relazione a quanto preventivamente previsto e concordato con il Responsabile dell'impianto radiologico e il Medico Nucleare;
12. Informa il paziente sulle modalità di esecuzione dell'esame e sui rischi inerenti all'esposizione di radiazioni ionizzanti;
13. Presta particolare attenzione a una corretta informazione circa i comportamenti del paziente, una volta eseguito l'esame, nei confronti della popolazione non esposta;
14. Conduce l'esame e l'elaborazione dei dati acquisiti, e quanto ad esso tecnicamente correlato, in autonomia professionale;
15. Effettua la valutazione tecnica dell'iconografia e se ne assume la responsabilità;
16. Si fa carico della procedura di memorizzazione ed archiviazione delle immagini degli esami di Diagnostica Medico Nucleare;
17. Collabora, insieme ad altre figure professionali, alla stesura di procedure e protocolli diagnostici;
18. È responsabile della propria formazione continua per migliorare le proprie abilità;
19. Partecipa e concorre direttamente alle attività didattiche di docenza, laboratorio e tutoraggio teorico-pratico nei Corsi di Laurea in "Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia".

2. LA PET-TC

Il tomografo ibrido PET/TC combina uno scanner PET con un sistema per Tomografia Computerizzata (TC). La combinazione delle due apparecchiature è estremamente vantaggiosa, per due motivi: il primo consiste nell'ottenere quasi simultaneamente immagini funzionali (dalla PET) e morfologiche (dalla TC). Combinando i due strumenti in un unico sistema è possibile ottenere queste informazioni senza muovere il paziente dalla sua posizione nel lettino. Le informazioni così ottenute sono sovrapponibili (fuse) e per ogni punto del corpo si possono acquisire immagini morfologico-funzionali. Per quanto riguarda le neoplasie, per esempio, l'informazione funzionale derivante dall'esame PET è in grado di caratterizzare una lesione poiché evidenzia l'elevata attività metabolica o proliferativa oppure l'iperpressione di determinati recettori, e al tempo stesso, l'immagine funzionale può beneficiare dell'informazione anatomico-topografica derivante dalla CT.

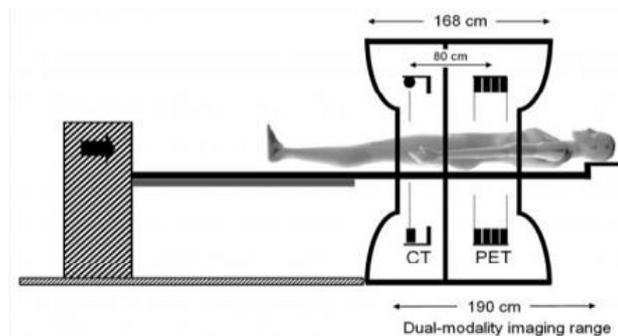


Figura 4. Sistema PET-TC

Il sistema PET-TC offre inoltre alcuni vantaggi fondamentali:

- Possibilità di effettuare la correzione per attenuazione in maniera più rapida e con un basso livello di rumore nelle immagini;

- La fusione delle immagini morfologiche ad alta risoluzione della TC con quelle PET aiuta la localizzazione spaziale delle immagini funzionali;
- Possibilità di utilizzare le informazioni TC per la correzione delle limitazioni della PET (ad esempio per la correzione dell'effetto di volume parziale).
- Pianificare i trattamenti radioterapici: integrandosi perfettamente con i sistemi di radioterapia oncologica, la PET/CT consente di predisporre tempestivamente piani di trattamento ottimizzati per irradiare selettivamente i tessuti tumorali metabolicamente attivi, risparmiando al massimo i tessuti sani.

Nonostante i tomografi ibridi PET/CT abbiano risolto alcune delle maggiori problematiche della PET è possibile che vi siano alcune situazioni che possono causare artefatti o false positività.

Due sono le cause principali degli artefatti:

- Movimento del paziente: gli artefatti da movimento sono legati al fatto che l'esame PET è sensibilmente più lungo rispetto all'esame CT (circa 20 minuti vs 50 secondi). È quindi possibile che si verifichino dei movimenti del paziente durante l'esame PET o tra CT e PET. I segmenti corporei maggiormente interessati da questo tipo di problema sono testa-collo e arti. Per questo motivo, ad esempio, in un esame PET/CT dove la sede principale di esplorazione è il collo, è consigliabile utilizzare un poggia testa e delle fasce per immobilizzare il capo. Un artefatto da movimento è anche quello legato all'eccessiva escursione respiratoria durante l'acquisizione PET. Nei casi di movimento del paziente il risultato è quello di un disallineamento tra CT e PET con conseguente errore nella correzione dell'attenuazione e, soprattutto della localizzazione anatomica dei reperti PET;

- Presenza di elementi metallici (protesi, pacemaker, ecc.): la maggior parte dei metalli sono caratterizzati dal produrre un'attenuazione notevolmente maggiore rispetto all'acqua soprattutto nel caso di fotoni a bassa energia. Questo fenomeno è causa in genere di un'errata sovrastima dei valori di attenuazione causando una sovraccorrezione per l'attenuazione dei dati PET e un conseguente apparente accumulo del radiofarmaco in prossimità dei dispositivi protesici. In questi casi, la disponibilità di immagini PET che non hanno subito la correzione per l'attenuazione è essenziale per la giusta differenziazione tra presenza di accumulo reale del radiofarmaco o accumulo causato dall'artefatto.

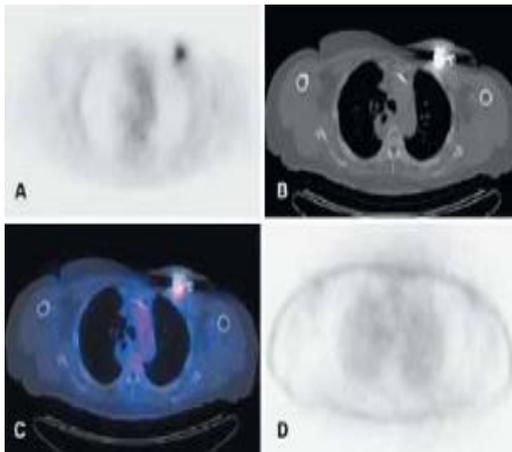


Figura 5. Artefatto da presenza di Pacemaker

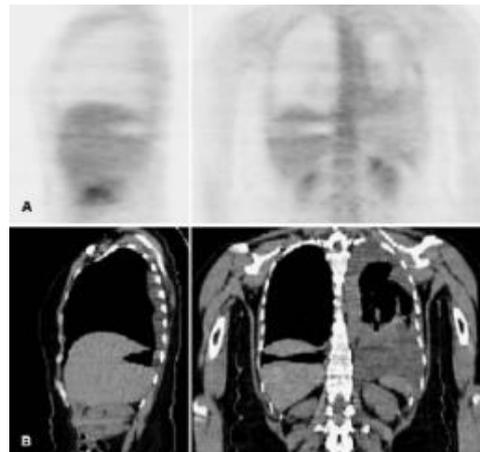


Figura 6. Artefatto da movimento dovuto al respiro

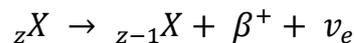
2.1. Le basi fisiche della PET

Il processo fisico utilizzato per ricavare le informazioni sulla distribuzione di attività può essere suddiviso in varie fasi distinte: l'emissione del positrone, la sua annichilazione, l'interazione dei raggi γ emessi con il tessuto biologico circostante, e la loro rivelazione.

2.1.1. Emissione del positrone

Il positrone è l'antiparticella dell'elettrone: queste due particelle sono identiche in tutte le loro caratteristiche e differiscono soltanto per il segno della carica elettrica. Il positrone è una particella di carica positiva e per questa ragione è indicato con il simbolo e^+ o, più frequentemente, con β^+ .

I positroni sono prodotti naturalmente tramite il decadimento di vari nuclei, la cui instabilità è causata dalla presenza di un numero eccessivo di protoni rispetto a quello di neutroni. Questi nuclei raggiungono uno stato più stabile trasmutando un protone in un neutrone attraverso un processo detto decadimento β^+ . In questa trasformazione un nucleo X caratterizzato da un numero Z di protoni e N di neutroni, si trasforma in un nucleo avente $Z-1$ protoni e $N+1$ neutroni, tramite l'emissione di un positrone, β^+ , e di un neutrino elettronico, ν_e , cioè:



In alcuni casi il nucleo figlio può rimanere in uno stato eccitato (indicato dall'asterisco nella precedente espressione); questo raggiunge la stabilità emettendo un ulteriore raggio γ . A causa della presenza del neutrino (una particella neutra e di massa nulla), il β^+ è un decadimento a tre corpi dove l'energia disponibile è quasi totalmente suddivisa tra le due particelle più leggere (positrone e neutrino). In particolare, il positrone verrà emesso con una distribuzione continua di energia da 0 fino a un valore massimo caratteristico E_{max} ; tale energia può variare da poche centinaia di keV fino a qualche MeV, a seconda del radioisotopo utilizzato. Il valore di E_{max} ha, come vedremo meglio in seguito, un ruolo importante nella limitazione delle prestazioni di un tomografo PET, in quanto è da questo valore che dipende il range, ovvero la distanza di allontanamento del positrone dal punto di emissione.

2.1.2. Annichilazione del positrone

Nell'attraversare il tessuto, il positrone perde la sua energia attraverso una serie di urti con gli elettroni. Poiché la massa del positrone è uguale a quella dell'elettrone, a ogni urto il positrone potrà subire grandi deviazioni nella direzione di volo. Ne consegue che il positrone, durante il suo rallentamento, compie una traiettoria tortuosa allontanandosi dal punto di emissione. Quando il positrone raggiunge un'energia sufficientemente bassa, interagisce con un elettrone formando uno stato legato detto positronio (solo il 2% delle annichilazioni avviene senza la formazione di positronio).

La distanza di allontanamento dal punto di emissione del positrone dipende dall'energia con la quale esso viene emesso, ma anche dalla densità elettronica del materiale circostante. In acqua, che è una buona approssimazione del tessuto biologico, la distanza media percorsa dal positrone emesso da un tipico radioisotopo utilizzato nella PET è circa 1-2 mm.

Il positronio è instabile e decade, tramite annichilazione, in una coppia di raggi γ . I due raggi γ avranno un'energia pari a 511 keV. Infatti, nell'annichilazione il positrone e l'elettrone trasformano la loro massa in energia che viene equamente divisa tra i due raggi γ , ovvero:

$$E_{\gamma} = \frac{(m_e c^2 + m_{\beta} c^2)}{2} = \frac{511keV + 511keV}{2} = 511keV$$

dove m_e e m_{β} sono rispettivamente la massa a riposo dell'elettrone e del positrone.

Nel sistema di riferimento del positrone, i due raggi γ vengono emessi lungo la stessa linea, ma in direzioni opposte (a 180° l'uno dall'altro).

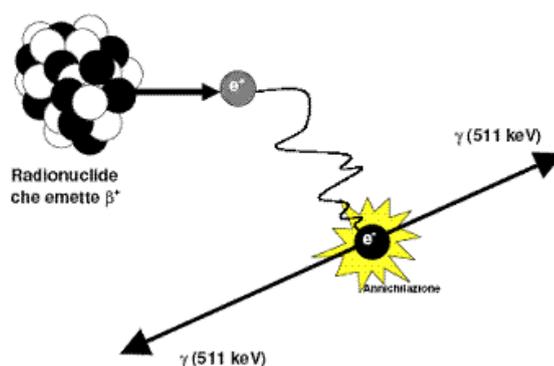


Figura 7. Rappresentazione grafica del decadimento β^+ di un isotopo radioattivo: si ha l'emissione di un positrone che annichilandosi con un elettrone presente nella materia dà luogo a due fotoni con lo stesso verso ma di direzione opposta e di intensità pari a 511 keV.

2.1.3. Rivelazione dei raggi γ

L'ultimo passo indispensabile per acquisire le informazioni necessarie alla ricostruzione della distribuzione di attività consiste nella rivelazione in coincidenza temporale dei 2 raggi γ di annichilazione.

In principio, tale sistema di rivelazione dovrebbe fornire la posizione nello spazio dei punti di interazione di entrambi i raggi γ , così da definire la *Line Of Response* (LOR). Nel caso in cui i raggi γ interagiscono più volte nel rivelatore, questo dovrebbe essere in grado, in principio, di fornire le coordinate della prima interazione. Tale rivelatore dovrebbe inoltre fornire informazioni sul valore dell'energia del raggio γ incidente.

I fotoni di annichilazione dopo aver interagito con i tessuti biologici del paziente, prima di uscire dallo stesso potrebbero andare incontro ad interazioni fotoelettriche e/o Compton, che vanno a ridurre la loro energia e che producono uno scatter che nelle immagini si manifesta come rumore di fondo. Nella PET, non essendoci collimatori, per eliminare queste radiazioni a bassa energia ed evitare una perdita di qualità dell'immagine sono state introdotte 3 discriminanti:

1. Cristalli ortogonali;
2. Finestra temporale;
3. Finestra energetica.

Per cui per essere considerati e registrati come eventi veri i fotoni devono incidere su due rivelatori opposti l'uno all'altro, in un range temporale di massimo di 6-12 nanosecondi e avere una certa energia ($\pm 511\text{keV}$).

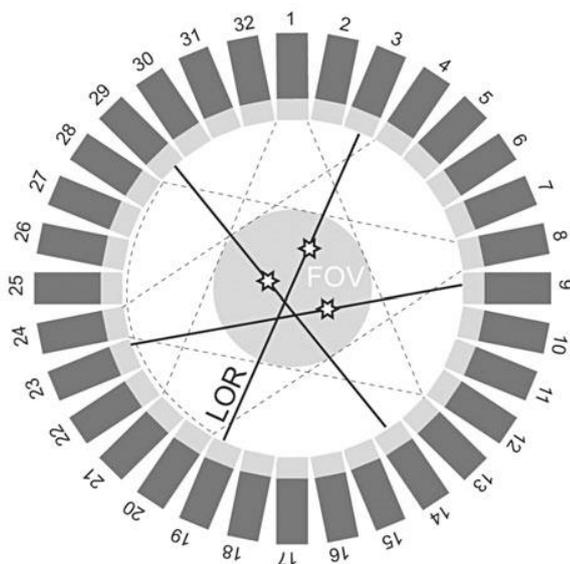


Figura 8. Schematizzazione di una PET ad anello. In questo caso sono disegnati 32 rivelatori. Nella figura sono disegnate le LOR. In grigio è evidenziato il FOV definito dall'intersezione degli archi che sono a loro volta definiti dalla coincidenza tra un rivelatore e i nove rivelatori che giacciono sull'arco opposto. Ad esempio, il rivelatore 8 è in coincidenza con i rivelatori dal 20 al 28.

2.2. Strumentazione PET

Il cuore del sistema PET è costituito da un insieme di rivelatori che circondano il paziente. Dovendo acquisire eventi costituiti da una coppia di raggi γ emessi con un angolo di 180° tra loro, un sistema PET deve prevedere almeno una coppia di rivelatori disposti in posizioni diametralmente opposte rispetto a quella del punto di annichilazione (ovvero del paziente). L'acquisizione tomografica si ottiene registrando le LOR a vari angoli. Analogamente al caso della SPECT, per ottenere informazioni tomografiche tali rivelatori dovrebbero ruotare attorno al paziente. Questa geometria è detta a "rivelatori rotanti" ed era utilizzata nelle prime PET. Oggi tutti i sistemi PET clinici sono costituiti da uno o più (multi-ring) anelli di rivelatori posti

attorno all'oggetto da osservare. Ogni rivelatore è messo in coincidenza con quelli che giacciono su un arco di circonferenza diametralmente opposto. L'intersezione tra tutti i settori così determinati definisce il campo di vista (FOV) del tomografo. In questo caso si ottiene una copertura angolare completa, e i dati a vari angoli sono acquisiti contemporaneamente senza dover applicare alcuna rotazione. Tale geometria è detta "ad anello".

I fotoni sono rilevati da cristalli scintillatori che possono essere costituiti da Germanato di Bismuto (BGO), Orto Silicato di Lutezio (LSO) o Orto Silicato di Gadolinio (GSO), che vengono utilizzati per via delle loro caratteristiche chimiche e fisiche che permettono un'elevata efficienza di rivelazione (interagiscono con il fotone restituendolo sotto forma di fotone luminoso). I rivelatori a scintillazione per la PET sono 32 piccoli rivelatori disposti su un'unica fila o su più file (multi-ring) contenenti 8 x 8 sottocristalli per aumentare il potere di risoluzione spaziale del rivelatore. Lo scintillatore è poi fissato a 4 fotomoltiplicatori a sezione quadrata.

Le caratteristiche di un rivelatore ideale per sistemi PET sono:

- Facilità di produzione, conservazione ed impiego;
- Tempo di decadimento della luce emessa sufficientemente breve, per un basso tempo morto del sistema e quindi buone prestazioni in termini di frequenza di conteggio;
- Elevata efficienza di scintillazione, ovvero un alto fattore di conversione in luce dell'energia dissipata in esso dalla radiazione ionizzante, per un'elevata discriminazione energetica ed una stretta finestra temporale;
- Elevato potere di trasmissione della luce;
- Elevato numero atomico ed alta densità per garantire un elevato potere di frenamento alla radiazione di 511 keV.

Tra i diversi cristalli-rivelatori precedentemente elencati quelli che presentano queste caratteristiche sono l'LSO e l'GSO.

I rivelatori sono accoppiati a dei fotomoltiplicatori a sezione quadrata, i quali hanno il compito di convertire la scintillazione emessa dai cristalli in segnale elettrico. Tale segnale viene amplificato e trasmesso ad un discriminatore di ampiezza degli impulsi (PHA, *Pulse Height Analyzer*) che rivela se i fotoni ricevuti appartengono alla finestra energetica scelta per l'acquisizione. Più tale finestra è grande, minore è il numero di eventi che il PHA rigetta e viceversa.

Il PHA è collegato ad un circuito di coincidenza temporale che consente di classificare gli eventi accettati, all'interno della finestra energetica selezionata, come eventi singoli o coincidenze. Una volta che il PHA ha accettato il singolo evento, se il sistema ne registra un altro all'interno della finestra temporale, di ampiezza di qualche nanosecondo, questi sono classificati come coincidenza, in caso contrario l'evento viene classificato come singolo. Agli eventi rivelati come coincidenza viene assegnata una LOR ovvero una linea che congiunge i due scintillatori interessati dalla coincidenza rivelata.

La condizione di simultaneità è più accurata quando la finestra temporale è più stretta, ma, allo stesso tempo, un'eccessiva riduzione dell'ampiezza della finestra temporale causa una riduzione dell'efficienza del sistema. Gli eventi vengono accettati entro tale intervallo temporale per prendere in considerazione il tempo di volo dei due fotoni di annichilazione, il tempo di raccolta del segnale e il tempo impiegato dall'elettronica.

Esistono diversi tipi di coincidenze che un tomografo PET può rivelare:

- Coincidenze vere: sono le coppie di fotoni provenienti da un vero evento di annichilazione e che vengono rivelate senza subire nessuna interazione con il corpo del paziente. In questo caso, a meno di problemi di non linearità, la LOR rivelata coincide con la reale linea di annichilazione;
- Coincidenze di scatter: sono costituite da coppie di fotoni provenienti dallo stesso evento di annichilazione, in cui almeno uno dei fotoni ha

subito diffusione Compton con il corpo del paziente prima di essere rivelato. La LOR registrata non coincide con l'iniziale linea di annichilazione, producendo il tipico effetto blurring delle immagini di scatter. Le coincidenze di scatter vengono registrate e non distinte dal sistema in quanto la degradazione dell'energia entro certi angoli di diffusione non è sufficiente ad essere discriminata dal PHA ed i fotoni diffusi raggiungono i rivelatori all'interno dell'intervallo temporale utile per la coincidenza;

- Coincidenze random: dette anche coincidenze casuali, sono quelle coppie rivelate in coincidenza temporale, in cui la coppia di fotoni registrati non appartiene allo stesso evento di annichilazione. Sono queste le coincidenze più difficili da trattare in quanto la LOR registrata è del tutto casuale, così come casuale è la degradazione dell'immagine che si ottiene. Le coincidenze random sono dovute alla simultaneità di formazione di diverse coppie di coincidenza. I fotoni di una coppia di coincidenza random in realtà provengono da due eventi di annichilazione differenti. Il sistema non è in grado di distinguere questi fotoni da quelli appartenenti ad una vera coppia di annichilazione in quanto possiedono l'energia di 511 keV e vengono rivelati all'interno della finestra temporale impostata;
- Coincidenze multiple: si hanno quando il sistema registra sull'arco di rivelatori contrapposti più fotoni in coincidenza temporale con il primo. È questo il caso più semplice in quanto il sistema non potendo scegliere li scarta entrambi.

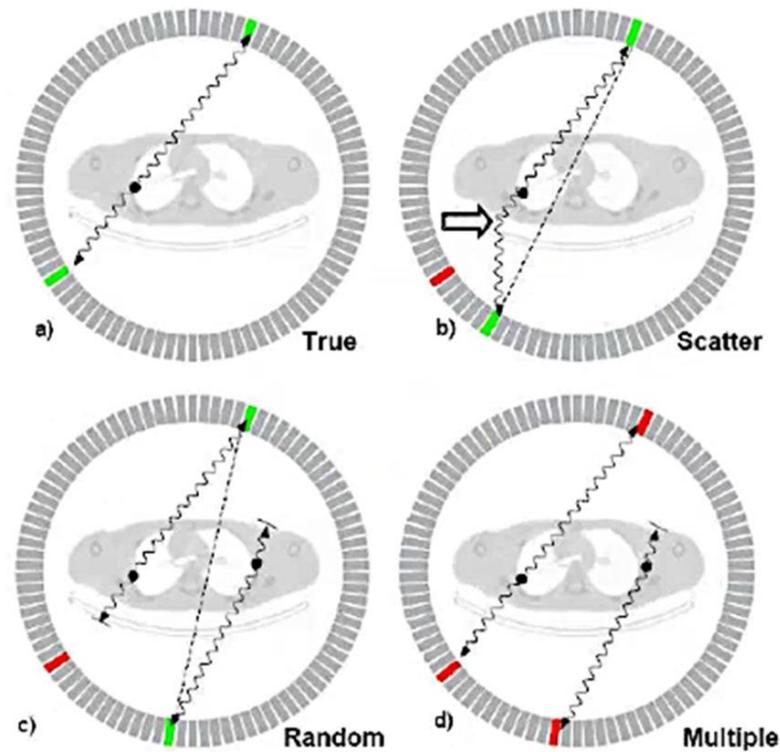


Figura 9. a) coincidenze vere; b) coincidenze di scatter; c) coincidenze random; d) coincidenze multiple

È evidente che il numero di coincidenze random e di coincidenze multiple aumenta all'aumentare dell'attività somministrata al paziente in quanto aumentano le coppie di annichilazione e quindi la probabilità che si registrino coincidenze casuali.

Per eliminare tutti gli eventi falsi l'elettronica del sistema PET provvede a far seguire al segnale proveniente da ogni rivelatore due percorsi distinti: uno di misura del segnale e uno di temporizzazione.

Nella sezione di temporizzazione il segnale attraversa dei discriminatori che generano segnali temporali contenenti l'informazione sul tempo di arrivo del fotone. Corrispondentemente, viene aperta una finestra temporale di circa 10 ns. Se durante questo intervallo un secondo fotone colpisce un rivelatore opposto, viene registrata una coincidenza e il sistema acquisisce l'evento.

Nella stessa sezione dell'elettronica un opportuno discriminatore di ampiezza inibisce l'acquisizione nel caso venga misurata un'energia troppo piccola.

Nel percorso di misura, quando un evento è coinvolto in una coincidenza, il segnale proveniente da ciascun fotomoltiplicatore viene misurato e digitalizzato. Questa procedura richiede un certo tempo. Durante questo intervallo il rivelatore si trova in uno stato di cosiddetto "tempo morto" durante il quale lo stesso rivelatore non può accettare altri eventi. Questo fatto provoca la perdita di una certa frazione degli eventi che dovrà essere opportunamente corretta (correzione per tempo morto). Tale effetto determina, inoltre, una limitazione sul massimo rateo misurabile del sistema PET (e dunque sulla massima attività utilizzabile).

Nei sistemi PET moderni tale limitazione dovrebbe essere comunque secondaria rispetto agli effetti dovuti alle coincidenze accidentali.

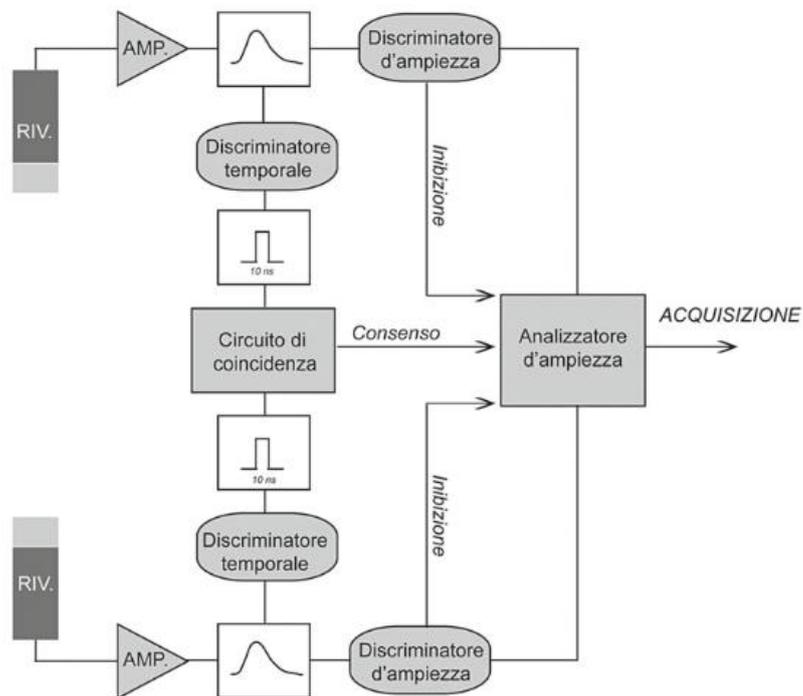


Figura 10. Schema dell'elettronica di acquisizione di un sistema PET, ridotto a due rivelatori

2.3. Time of Flight (TOF)

Nelle PET convenzionali è possibile solo conoscere la linea lungo la quale è avvenuta l'annichilazione (LOR), ma non l'esatto punto in cui questa è avvenuta. Ogni punto della LOR avrà dunque uguale probabilità di aver generato tale evento. Un possibile modo per conoscere con maggiore precisione la posizione del punto di annichilazione è quello di misurare la differenza temporale tra l'avvenuta rivelazione dei due γ nei rispettivi rivelatori. Infatti, i raggi γ si muovono alla velocità della luce, ovvero 3×10^8 m/s o 30 cm/ns. Ad esempio, mentre per un'annichilazione che avviene al centro di un tomografo i due γ sono rivelati simultaneamente, per una che avviene a 15 cm di distanza dal centro si verifica una differenza temporale tra le due rivelazioni di 1 ns. Quindi, potendo misurare con una precisione migliore del nanosecondo il tempo che intercorre tra le due interazioni, sarebbe possibile limitare la lunghezza della corda lungo la quale può essere avvenuta l'annichilazione di una quantità proporzionale alla precisione con la quale si riesce a quantificare tale differenza temporale. In generale, l'incertezza Δs (misurata come FWHM della sua distribuzione) sulla determinazione del punto di annichilazione è data dalla metà dello spazio che la luce percorre durante l'intervallo di tempo Δt , pari all'incertezza della misura temporale (sempre misurata come FWHM della sua distribuzione), cioè:

$$\Delta s = \frac{c \times \Delta t}{2}$$

Ciò che si ricava è in realtà una distribuzione di probabilità (gaussiana) della posizione del punto di emissione avente una FWHM data da Δs .

Ad esempio, con una risoluzione temporale di 500 picosecondi (ps) (FWHM) sarebbe possibile misurare il punto di annichilazione del positrone con una precisione di 7,5 cm (FWHM). Tale tecnica è detta PET "a tempo di volo" o più comunemente time-of-flight PET o TOF-PET. Nelle PET standard tale

differenza temporale è solitamente risolta con una precisione di qualche nanosecondo, non sufficiente a effettuare la misura del tempo di volo. In alcune PET più recenti, con l'uso di scintillatori di breve tempo di decadimento (come LSO, LYSO o LaBr3) e attraverso un'accurata progettazione dell'elettronica di processamento e acquisizione, è invece possibile raggiungere le precisioni richieste per la TOF-PET. Con l'utilizzo della tecnica TOF-PET, più che un miglioramento della risoluzione spaziale, comunque apprezzabile, l'effetto sulla qualità dell'immagine è rappresentato da una diminuzione della varianza del fondo e, quindi, dal miglioramento del rapporto segnale-rumore. Di fatto, ciò risulta equivalente a un aumento della sensibilità dello strumento.

2.4. Modalità di acquisizione PET

La PET offre la possibilità di utilizzare diverse modalità di acquisizione effettuate sulla base del quesito clinico e dei parametri che si desiderano ottenere, compatibilmente con la dotazione hardware e software del tomografo. Tutte le modalità di acquisizione, hanno in comune alcune fasi precedenti o che fanno parte dell'impostazione dell'acquisizione, che vengono svolte dal Tecnico Sanitario di Radiologia Medica:

- inserimento dei dati identificativi del paziente e dell'esame;
- impostazione dei dati relativi alla posizione del paziente sul lettino di esame (se supina o prona, se testa o piedi sono rivolti verso il gantry), necessaria per ottenere un corretto orientamento delle immagini ricostruite;
- posizionamento del paziente sul lettino del tomografo. La scelta della posizione del corpo del paziente, delle braccia (iper-abdotte sopra la testa o addotte lungo il corpo) e dell'eventuale utilizzo di un poggiatesta per limitare i movimenti del capo varia a seconda del segmento corporeo da esaminare;

– il piano d’esame è messo in posizione di scansione facendo in modo che le luci di allineamento laser del tomografo siano centrate sulla posizione di inizio scansione;

– impostazione dei parametri dell’acquisizione scout, TC e PET.

Le varie modalità di acquisizione si possono così schematizzare:

- **Acquisizione segmentaria** (o “statica”): è utilizzata per studiare uno segmento corporeo o uno specifico organo, in quanto caratterizzata da una singola acquisizione per un tempo predeterminato, questa modalità è anche definita “statica”. In fase di impostazione dell’acquisizione devono essere inseriti i dati relativi alla somministrazione del radiofarmaco (attività somministrata e relativo orario della misura, orario della somministrazione del radiofarmaco al paziente, attività residua nella siringa dopo l’iniezione e relativo orario della misura), perché solo in questo modo è possibile calcolare il parametro SUV (Standardized Uptake Value) sulle immagini PET ricostruite. Lo scopo di questa modalità di acquisizione è quello di ottenere un’immagine della qualità migliore possibile, si rende pertanto necessario limitare i tempi di acquisizione, che variano in genere empiricamente tra i 10 e i 15 minuti in funzione del distretto corporeo esaminato, del tipo e della quantità di radiofarmaco iniettato, e della corporatura del paziente (peso e altezza), questa modalità di acquisizione è utilizzata frequentemente in ambito cardiologico e neurologico; tuttavia, l’acquisizione statica di un segmento corporeo può essere effettuata anche a completamento di uno studio total body oncologico: ad esempio, acquisizione statica tardiva del fegato in uno studio con [^{18}F]FDG;
- **Acquisizione dinamica**: tale modalità di acquisizione si sviluppa temporalmente (perciò è anche definita 4D) per la durata del processo fisiologico o biologico in studio. Il protocollo di acquisizione è

costituito da una sequenza di frame con frequenza temporale variabile, definita con temporizzazione idonea a descrivere la distribuzione del tracciante a carico del tessuto/organo che si vuole prendere in esame. Il fine principale di tale acquisizione è quello di calcolare parametri quantitativi relativi al metabolismo di un determinato substrato, oppure la perfusione, o infine, la densità recettoriale di un determinato organo o tessuto. L'acquisizione dinamica per ottenere dati quantitativi assoluti è eseguita di norma in ambito sperimentale, meno frequentemente nella routine clinica. Un utilizzo clinico dell'acquisizione dinamica si ritrova, ad esempio, nella PET con [^{11}C]Colina per la stadiazione e ristadiazione di pazienti con carcinoma prostatico; lo studio dinamico della pelvi, costituito da pochi frame della durata di 1 minuto, avviene immediatamente dopo l'iniezione del radiofarmaco per distinguere (basandosi sulla differente cinetica del radiofarmaco) tra accumulo aspecifico a livello delle vie urinarie (tratto distale degli ureteri) e accumulo focale dovuto a recidiva di malattia.

- **Acquisizione total body:** questa modalità di acquisizione trova impiego in quelle applicazioni cliniche (in ambito oncologico), dove si richiedono campi di esplorazione più lunghi, che vadano a coprire il corpo intero. Durante l'acquisizione PET, il lettino sul quale è posizionato il paziente scorre in senso assiale per steps successivi; a ogni step viene acquisita una porzione del campo d'indagine corrispondente al FOV assiale ("beds" o "lettini") e l'esame si conclude con l'acquisizione di tutti i bed necessari a coprire l'intero campo d'indagine. La durata dell'esame è data dalla somma dei tempi di acquisizione di ogni singolo lettino. Nell'impiego di tale modalità bisogna far attenzione a due aspetti fondamentali: il primo è legato al fatto che ogni posizione acquisita ha una lunghezza predefinita, coincidente con la lunghezza del FOV assiale; pertanto, per essere

sicuri di coprire interamente il campo di indagine è necessario che la somma di tutti i lettini acquisiti abbia una lunghezza uguale o superiore; il secondo aspetto, è legato alla necessità di correggere gli artefatti che si verificano nei piani esterni a causa delle radiazioni provenienti dalle strutture corporee al di fuori del FOV. La correzione è realizzata mediante la sovrapposizione dei piani esterni di due bed adiacenti.

- **Acquisizione gated:** è utilizzata per studiare in maniera più accurata e senza artefatti gli organi interni in movimento. Le metodiche gating utilizzate in PET sono principalmente 2:
 1. Gating respiratorio: le acquisizioni sono sincronizzate con appositi sensori che rilevano il movimento respiratorio;
 2. Gating cardiaco: le acquisizioni sono sincronizzate mediante l'elettrocardiogramma per lo studio del cuore.
- **List mode:** indica più che altro un modo particolare di trattare i dati che vengono acquisiti. Con questa modalità le Linee di coincidenza (LOR) accettate sono memorizzate in una matrice chiamata sinogramma. È possibile però salvare tutte le informazioni relative alla rivelazione di ogni fotone γ prima di effettuare l'analisi delle LOR. Tale metodica, permette di ricostruire un'acquisizione di "n" minuti sia come segmentaria che come dinamica, indifferentemente. Il problema principale di tale acquisizione, è che richiede una notevole quantità di memoria necessaria per gestire i dati.

2.5. Correzione per l'attenuazione basata sui dati CT

La procedura di correzione per attenuazione basata sulla TC prevede una scansione che, una volta ricostruita, fornisca la distribuzione dei coefficienti di attenuazione ottenuti con un certo spettro caratteristico dei raggi X. Tale

distribuzione è solitamente rappresentata nella scala dei numeri di Hounsfield (HU da Hounsfield Unit) definiti come:

$$HU = 1000 (\mu/\mu_{H_2O} - 1)$$

Il valore di μ può dunque essere ricavato come:

$$\mu = \mu_{H_2O} (HU/1000 + 1)$$

Tale normalizzazione dei γ basata sul coefficiente di attenuazione lineare dell'acqua (μ_{H_2O}) per quella data energia rende la scala in HU indipendente dall'energia e dallo spettro dei raggi X utilizzati nella misura, almeno per le misture di aria e acqua e, dunque, per i tessuti biologici di interesse. Con il fine di correggere per l'attenuazione il dato PET, è necessario trasformare l'immagine CT in una mappa di $\mu(E\gamma)$, dove $E\gamma = 511$ keV che possa essere proiettata in avanti lungo qualsiasi LOR desiderata così da poter calcolare la densità risultante e il suo effetto sui fotoni di annichilazione. Il principale svantaggio è quindi il fatto di utilizzare un fascio di raggi X di energia molto diversa da quella di interesse (120-140 kVp vs 511 keV) e policromatico. In questo caso, l'errore può verificarsi durante il processo di conversione dei coefficienti di attenuazione ottenuti in tomografi a raggi X in quelli estrapolati a un valore di 511 keV.

Il progressivo affinamento delle curve di conversione tra i valori di μ forniti dal dato CT ed i rispettivi $\mu(E\gamma)$ secondo modelli bi-lineari e tri-lineari permette ad oggi di ottenere valide mappe di attenuazione in tempi di acquisizione estremamente limitati.

2.6. Lo Standardized Uptake Volume (SUV)

Lo Standardized Uptake Volume (SUV), è un parametro semi-quantitativo adimensionale che rappresenta una soluzione facilmente applicabile per quantificare l'entità della captazione di una lesione.

Il calcolo di tale parametro è effettuato in base alla seguente formula:

$$SUV = \frac{\text{Attività rilevata (Bq)/gr di tessuto}}{\text{Attività iniettata(Bq)/peso corporeo (gr)}}$$

In pratica, questo valore esprime il rapporto fra quantità di radiofarmaco accumulata in una certa lesione e quantità di tracciante che sarebbe ipoteticamente presente in una regione di ugual volume se il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto il corpo. Pertanto, un valore SUV, se superiore a 1, indica accumulo preferenziale in una determinata lesione, se inferiore a 1, al contrario significa ridotto accumulo rispetto a quello che potremmo considerare una concentrazione radioattiva di fondo.

Per valutare il SUV è necessario tracciare sull'immagine PET una regione di interesse (ROI) che contenga il reperto di cui si vuole misurare il SUV. Sebbene non possa essere ritenuto un parametro di valutazione assoluto per la definizione patologica di un'area di iperaccumulo del radiofarmaco, il valore del SUV può essere efficacemente utilizzato per seguire l'andamento dell'attività metabolica delle lesioni in particolare nel follow-up dei pazienti oncologici. L'andamento del SUV in lesioni note può essere indice di risposta o refrattarietà ad una determinata terapia anche in assenza di variazioni dimensionali delle lesioni considerate, qualora i valori registrati tra le diverse indagini acquisite mostrino variazioni significative (>25%) ad andamento costante. Può inoltre essere un indicatore di riduzione della malattia in presenza di immagini CT patologiche, quando queste mostrano un ridotto uptake di tracciante alla PET. Non esistono attualmente criteri univoci per definire quale sia il migliore parametro in base al quale stabilire la presenza di risposta favorevole al trattamento. In genere, le variazioni del SUV in termini percentuali sono preferite rispetto a quelle in termini assoluti per stimare se la terapia ha conseguito una risposta (totale o parziale) o se la malattia è stabile oppure, infine, se la malattia è in fase di progressione nonostante la terapia. Una riduzione del SUV post-terapia superiore al 20%

rispetto al valore pre-terapia è stata proposta come soglia di valutazione, considerando che la riproducibilità nel calcolo di tale parametro può presentare un errore metodologico nell'ordine del 10%; pertanto, una variazione almeno doppia rispetto a tale valore non dovrebbe dipendere da possibili errori metodologici. Tuttavia, nella maggior parte degli studi clinici le riduzioni post-terapia di SUV che si associano a una migliore prognosi a lungo termine sono quelle che superano la soglia del 30-35%.

3. I RADIOFARMACI

Con il termine radiofarmaco si intende “qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più radionuclidi incorporati per uso sanitario”. In Europa i radiofarmaci sono considerati farmaci a tutti gli effetti dal 1989 (Direttiva 89/343/EC) e dal 1991 anche in Italia (D.L.vo n. 178/91). Un radiofarmaco è costituito dalla combinazione di un radionuclide (responsabile del segnale rilevabile dall'esterno del corpo) con un composto (farmaco o “carrier” non radioattivo) che determina le proprietà biologiche della molecola e definisce la distribuzione selettiva del radiofarmaco stesso nei vari distretti del corpo umano. Considerando che i radiofarmaci, nella maggior parte dei casi sono prodotti “in situ”, a causa della breve emivita del radionuclide, sono sottoposti a stringenti norme a garanzia della loro qualità. Il quadro normativo di riferimento è rappresentato dalle “Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare”, contenute nel I Supplemento nella XI Edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, approvato con Decreto del 30 marzo 2005 (NBP-MN, Gazzetta Ufficiale n.168 del 21/07/2005). Tali norme sono entrate in vigore dal 1° luglio 2011. La loro conformità alle specifiche ministeriali deve essere garantita da un Sistema di Assicurazione della Qualità che prevede

l'esecuzione di controlli di qualità dei radiofarmaci. Essendo destinati all'impiego clinico queste sostanze devono essere sottoposte a trattamenti e controlli tali da poter garantire un uso sicuro nell'uomo. Pertanto nella loro preparazione devono essere tenute in debita considerazione la sterilità, la apirogenicità, la atossicità e l'eventuale presenza di contaminanti sia stabili che radioattivi. Il radiofarmaco non ha generalmente attività farmacologica ma ha uno scopo diagnostico, infatti il principio attivo è costituito dal radioisotopo, che emette radiazioni ionizzanti, e non dalla molecola carrier. Altra caratteristica è rappresentata dall'impiego in quantità di gran lunga inferiori (si tratta spesso di frazioni di milligrammo) rispetto ai comuni farmaci e ai mezzi utilizzati normalmente in radiodiagnostica, ciò permette di non creare alcuna alterazione biologica dell'organismo.

I radioisotopi, quindi, sono dei nuclidi instabili che decadono spontaneamente emettendo energia sotto forma di radiazioni ionizzanti, trasformandosi nel nucleo di un altro elemento con stato energetico minore ("stabile").

Esistono diverse tipologie di decadimenti, distinti in base al tipo di radiazione emessa:

- Emissione di onde elettromagnetiche;
- Emissione di elettroni (β^-) o positroni (β^+);
- Emissione di particelle α ;
- Cattura elettronica.

Caratteristica di ciascun radioisotopo è il tempo di decadimento (cioè il tempo che una certa sostanza radioattiva impiega per ridurre a metà il numero dei nuclei radioattivi) che influisce sull'utilizzo diagnostico del radiofarmaco; il decadimento radioattivo avviene secondo la seguente legge:

$$N_t = N_0 e^{-\lambda t}$$

Dove:

- N_t , è il numero di atomi al tempo t ;

- N_0 , è il numero di atomi al tempo 0;
- e , è la base dei logaritmi naturali;
- - (meno), indica che il numero di atomi è decrescente;
- λ (lambda), è la costante di decadimento specifica per ogni sostanza;
- t , è il tempo trascorso.

Un radionuclide destinato alla preparazione di un radiofarmaco deve rispettare delle caratteristiche che possono essere così riassunte:

- Tempo di dimezzamento relativamente breve;
- Trasformazione in un nuclide stabile;
- Elevata attività specifica;
- Pronta disponibilità;
- Basso costo di produzione;
- Proprietà chimiche che permettono di legarsi facilmente a molecole di interesse biologico.

3.1. I radionuclidi nella Medicina Nucleare convenzionale

La maggior parte dei radionuclidi impiegati in medicina nucleare sono gamma-emittenti e il loro uso permette di produrre immagini scintigrafiche planari o SPECT. I principali radionuclidi per applicazioni diagnostiche sono gli isotopi dello iodio, del tecnezio, dell'indio, del gallio e del tallio.

Le caratteristiche fisiche più rilevanti dei radionuclidi più frequentemente impiegati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale sono riassunte nella seguente tabella.

Radionuclide	Natura chimica	$T_{1/2}$	Energia γ (keV)	Note
$^{123}\text{I}^*$	Alogeno	12,8 ore	159	Emissione anche di β^- a bassa energia (elettroni di Auger)
^{131}I	Alogeno	8,04 giorni	284.364.637	Emissione anche di β^- con energia 606 keV

¹²⁵ I*	Alogeno	60 giorni	35	Emissione anche di β^- a bassa energia (elettroni di Auger)
^{99m} Tc	Metallo di transizione	6 ore	140	Elevata reattività chimica
¹¹¹ In*	Metalloide	2,83 giorni	171.245	Emissione anche di β^- a bassa energia (elettroni di Auger)
⁶⁷ Ga*	Metalloide	3,261 giorni	93.184.300	
²⁰¹ Tl*	Metalloide	3,042 giorni	72.135.166.167	

* Decadimento anche per cattura elettronica, con emissione secondaria di un raggio X caratteristico

Tabella 1. Principali caratteristiche fisiche dei principali radionuclidi più frequentemente utilizzati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale

3.2. I radionuclidi in PET

Oltre a radionuclidi gamma-emittenti, sono utilizzati per uso diagnostico anche composti che decadono mediante emissione di positroni (β^+) dal nucleo. La peculiarità cui è legato l'impiego in medicina nucleare di questi nuclei radioattivi è costituita dalla radiazione che origina dall'evento di annichilazione fra particella β^+ e particella β^- , che avviene dopo un certo percorso nella materia (denominato positron range), rispetto al punto esatto di emissione del β^+ stesso. Questa radiazione comporta l'emissione contemporanea di due raggi γ ad alta energia (511 keV) che si dipartono dal punto di annichilazione con un angolo di circa 180° , caratteristica che costituisce la base del principio fisico della rivelazione adottata in tomografia mediante emissione di positroni (PET).

In generale, sono emettitori di positroni i nuclidi caratterizzati da un basso numero di neutroni (quindi con un eccesso relativo di protoni) nella composizione nucleare degli elementi leggeri, ad esempio isotopi del carbonio (¹¹C, con $t_{1/2} = 20,38$ minuti), dell'ossigeno (¹⁵O, $t_{1/2} = 2,03$ minuti), dell'azoto (¹³N, $t_{1/2} = 9,96$ minuti) e del fluoro (¹⁸F, $t_{1/2} = 109,72$ minuti), tutti con un neutrone in meno rispetto all'isotopo stabile più comune. Dal punto di vista biochimico, i radiofarmaci marcati con questi radionuclidi emettenti di β^+ possono presentare caratteristiche ottimali, poiché

l'incorporazione di atomo di Carbonio-11, Azoto-13 e Ossigeno-15, in sostituzione degli analoghi isotopi stabili, rende tali radiofarmaci chimicamente indistinguibili e quindi biologicamente identici rispetto alla loro forma nativa (“traccianti” biologici veri). Tra i radioisotopi utilizzati in PET i più utilizzati sono il ^{18}F , il ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e il ^{68}Ga , che trovano ampio utilizzo in campo oncologico, cardiologico e neurologico. La seguente tabella riassume le caratteristiche fisiche dei principali radioisotopi emettitori di positroni utilizzati per la diagnostica PET.

Isotopo	$T_{1/2}$	Attività specifica max (Ci/ μmol)	Emissione β^+ (%)	Energia max β^+ (MeV)	Produzione	Max percorso in H_2O (mm)
^{18}F	18,3 ore	1.710	96,7	0,6335	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	2,4
^{11}C	20,4 min	9.220	99,7	0,96	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	4,1
^{15}O	2,03 min	91.730	100	1,7	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	8
^{13}N	9,98 min	18.900	100	1,19	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	5,4
^{68}Ga	1,13 ore	2.766	87,7	1,899	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	9
^{82}Rb	1,25 min	150.400	95,5	3,36	$^{86}\text{Sr}/^{82}\text{Ru}$	14,1
^{86}Y	14,73 ore	213	34,0	3,2	$^{82}\text{Sr}(\text{p},\text{n})^{86}\text{Y}$	5,2
^{124}I	4,18 giorni	31	23,3	2,13	$^{124}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$	10,2

Tabella 2. Principali caratteristiche fisiche dei principali radioisotopi emettitori di positroni più frequentemente utilizzati per la diagnostica PET

I radiofarmaci utilizzati nella PET differiscono da quelli della Medicina Nucleare convenzionale per tre importanti caratteristiche:

1. L'elevata radioattività: è conseguenza del decadimento β^+ che si verifica quando alcuni radionuclidi, come il ^{18}F , dopo aver percorso un breve tratto nella materia reagendo con un elettrone orbitale si annichilano; ciò porta all'emissione di due fotoni γ . Questi fotoni hanno un'energia maggiore rispetto a quelli che vengono rilevati dalle gamma camere della Medicina Nucleare convenzionale;
2. L'emivita dei radioisotopi: è più breve di quella dei radioisotopi impiegati nella Medicina Nucleare convenzionale. Tale caratteristica rappresenta un aspetto chiave sia dal punto di vista tecnologico che metodologico. Infatti, se da un lato impone tempi di sintesi brevi e

procedure di preparazione ottimizzate, questo rapido tempo di decadimento implica anche una riduzione della dosimetria al paziente che esegue l'esame.

3. La produzione: i radionuclidi utilizzati in PET non si ottengono in camera calda come quelli utilizzati in Medicina Nucleare convenzionale, ma si ottengono grazie all'utilizzo di un ciclotrone. Il meccanismo di funzionamento di un ciclotrone è basato sull'accelerazione ripetuta, attraverso voltaggi di corrente intermedi, di particelle cariche, fino a quando queste ultime non acquisiscono un'energia elevata.

3.3. Radiofarmaci Galenici

I "farmaci galenici" sono medicinali a tutti gli effetti che vengono preparati su richiesta da un farmacista autorizzato in un apposito laboratorio (che si trova in farmacia) seguendo le indicazioni presenti su una prescrizione medica destinata ad un paziente in particolare, sono farmaci che vengono realizzati, per così dire, "su misura".

L'estensione della disciplina giuridica relativa ai prodotti medicinali (Decreto legislativo 178/1991) alle preparazioni radiofarmaceutiche ha come scopo l'accertamento e la valutazione della loro qualità, efficacia e sicurezza prima dell'uso nella normale pratica clinica, nell'interesse di tutelare la salute dei pazienti. Per i medicinali di origine industriale la rispondenza alle specifiche di qualità è garantita dall'Autorizzazione alla Produzione (A.P.) e dall'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C.).

Per esigenze che non possono essere soddisfatte tramite medicinali reperibili commercialmente come prodotti in A.I.C. o mediante l'allestimento nelle radiofarmacie ospedaliere, è possibile richiedere all'industria farmaceutica la produzione di "radiofarmaci galenici magistrali/officinali" (D.Lgs. 219/2006

art. 5): la produzione è subordinata alla richiesta scritta e non sollecitata da parte del medico nucleare, il quale si impegna ad utilizzare il radiofarmaco su un determinato paziente, sotto la sua diretta responsabilità, previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso (art.5 della L. n. 94/1998).

La richiesta dovrà riportare dichiarazione del medico nucleare che specifica le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea e un riferimento alfanumerico che consenta, in caso di richiesta da parte dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente trattato. I produttori devono essere in possesso di idonea Autorizzazione alla Produzione, rilasciata da AIFA, che attesti l'autorizzazione a fabbricare lo specifico radiofarmaco galenico prescritto dal medico.

Il ^{18}F -PSMA-1007, radiofarmaco utilizzato per il nostro studio, rientra nei radiofarmaci galenici preparati dall'industria (o officina autorizzata esterna alla radiofarmacia ospedaliera e/o dalla radiofarmacia ospedaliera dotata di ciclotrone) sulla base di una monografia pubblicata nel Supplemento 10.5 della 10a Edizione della Farmacopea Europea (Monografia preparazioni radiofarmaceutiche e materie prime per preparazioni radiofarmaceutiche: "PSMA-1007 (^{18}F) preparazione iniettabile n. 3116"). Il testo è stato approvato dal Decreto del Ministero della Salute del 27.07.2021, entrato in vigore con la sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale n. 196, del 17 Agosto 2021.

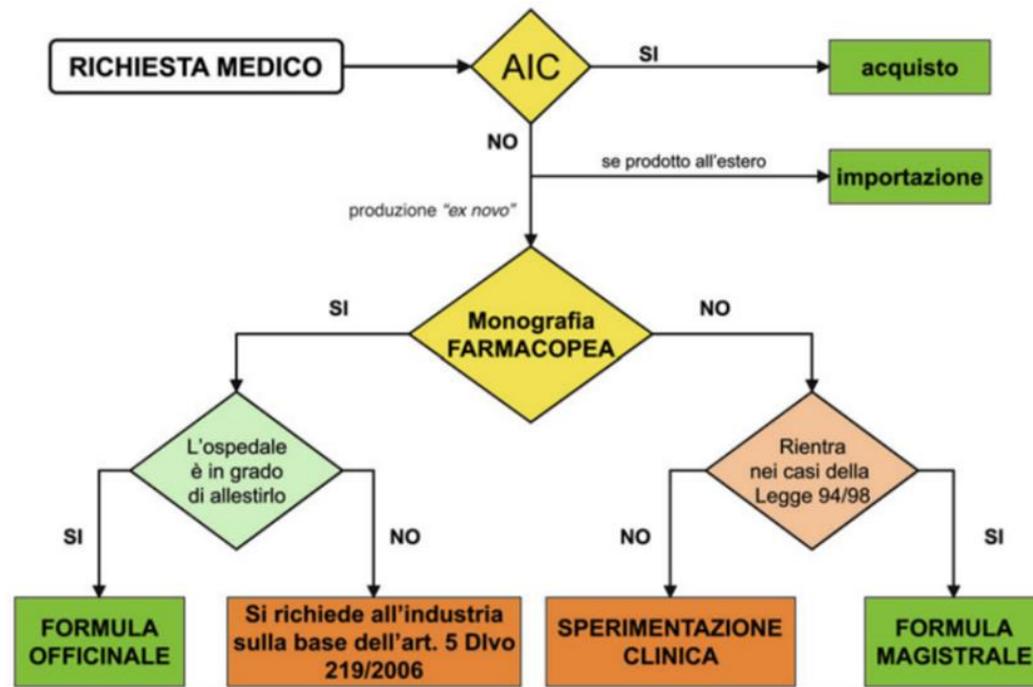


Figura 11. Modalità di produzione dei radiofarmaci: diagramma di flusso a partire dalla richiesta del medico nucleare

4. TUMORE DELLA PROSTATA

Il tumore della prostata ha origine dalle cellule presenti all'interno di una ghiandola, ovvero la prostata, che cominciano a crescere in maniera incontrollata. La prostata è presente solo negli uomini, è posizionata di fronte al retto e produce una parte del liquido seminale rilasciato durante l'eiaculazione. In condizioni normali ha le dimensioni di una noce, ma con il passare degli anni o a causa di alcune patologie può ingrossarsi fino a dare disturbi soprattutto di tipo urinario. Questa ghiandola è molto sensibile all'azione degli ormoni, in particolare di quelli maschili, come il testosterone, che ne influenzano la crescita.

4.1 Diffusione e Rischio

Il cancro della prostata è il tumore più diffuso nella popolazione maschile nei paesi occidentali. In Italia è attualmente la neoplasia più frequente tra i

maschi rappresentando oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età. Stando ai dati più recenti, circa un uomo su 8 nel nostro Paese ha probabilità di ammalarsi di tumore della prostata nel corso della vita. L'incidenza, cioè il numero di nuovi casi registrati in un dato periodo di tempo, è cresciuta in concomitanza della maggiore diffusione del test PSA (antigene prostatico specifico, in inglese: "Prostate Specific Antigene") quale strumento per la diagnosi precoce e successivamente ha iniziato a diminuire. Uno dei principali fattori di rischio per il tumore della prostata è l'età: le possibilità di ammalarsi sono molto scarse prima dei 40 anni, ma aumentano sensibilmente dopo i 50 anni e circa due tumori su tre sono diagnosticati in persone con più di 65 anni. I ricercatori hanno dimostrato che circa il 70% degli uomini over 80 ha un tumore della prostata, anche se nella maggior parte dei casi la malattia non dà segni di sé e viene trovata solo in caso di autopsia dopo la morte. Quando si parla di tumore della prostata un altro fattore non trascurabile è senza dubbio la familiarità: il rischio di ammalarsi è pari al doppio per chi ha un parente consanguineo (padre, fratello, eccetera) con la malattia rispetto a chi non ha nessun caso in famiglia. Anche la presenza di mutazioni in alcuni geni come BRCA1 e BRCA2, già coinvolti nell'insorgenza di tumori di seno e ovaio, o del gene HPC1, può aumentare il rischio di cancro alla prostata. La probabilità di ammalarsi potrebbe essere legata anche ad alti livelli di ormoni come il testosterone, che favorisce la crescita delle cellule prostatiche, e l'ormone IGF1, simile all'insulina, ma che lavora sulla crescita delle cellule e non sul metabolismo degli zuccheri. Non meno importanti sono i fattori di rischio legati allo stile di vita: dieta ricca di grassi saturi, obesità, mancanza di esercizio fisico sono solo alcune delle caratteristiche e delle abitudini poco salubri, sempre più diffuse nel mondo occidentale, che possono favorire lo sviluppo e la crescita del tumore della prostata.

4.2 Sintomi

Nelle fasi iniziali il tumore della prostata è asintomatico. Viene diagnosticato in seguito alla visita urologica, che comporta esplorazione rettale o controllo del PSA, con un prelievo del sangue. Quando la massa tumorale cresce, dà origine a sintomi urinari: difficoltà a urinare (in particolare a iniziare) o bisogno di urinare spesso, dolore quando si urina, sangue nelle urine o nello sperma, sensazione di non riuscire a urinare in modo completo. Spesso i sintomi urinari possono essere legati a problemi prostatici di tipo benigno come l'ipertrofia: in ogni caso è utile rivolgersi al proprio medico o allo specialista urologo che sarà in grado di decidere se sono necessari ulteriori esami di approfondimento.

4.3 Evoluzione

Il tumore della prostata viene classificato in base al grado, che indica l'aggressività della malattia, e allo stadio, che indica invece lo stato della malattia. In aggiunta all'esplorazione rettale, possono essere impiegate altre metodiche nella valutazione dello stadio di una neoplasia prostatica: Ecografia Prostatica Transrettale (TRUS), TC (tomografia computerizzata) dell'addome superiore ed inferiore, Risonanza Magnetica. Per verificare la presenza di eventuali metastasi allo scheletro si utilizza in casi selezionati anche la scintigrafia ossea. Il patologo che analizza il tessuto prelevato con la biopsia assegna al tumore il cosiddetto grado di Gleason, cioè un numero compreso tra 1 e 5 che indica quanto l'aspetto delle ghiandole tumorali sia simile o diverso da quello delle ghiandole normali: più simili sono, più basso sarà il grado di Gleason. I tumori con grado di Gleason minore o uguale a 6 sono considerati di basso grado, quelli con 7 di grado intermedio, mentre quelli tra 8 e 10 di alto grado. Questi ultimi hanno un maggior rischio di progredire e diffondersi in altri organi. Più recentemente è stato introdotto un

nuovo sistema di classificazione il quale stratifica la neoplasia prostatica in cinque gradi in base al potenziale maligno e all'aggressività.

Per definire invece lo stadio al tumore si utilizza in genere il sistema TNM (T =tumore), dove N indica lo stato dei linfonodi (N: 0 se non intaccati, 1 se intaccati) e M la presenza di metastasi (M: 0 se assenti, 1 se presenti). Per una caratterizzazione completa dello stadio della malattia, a questi tre parametri si associano anche il grado di Gleason e il livello di PSA alla diagnosi. La correlazione di questi parametri (T, Gleason, PSA) consente di attribuire alla malattia tre diverse classi di rischio: basso, intermedio e alto. In genere nel caso di un basso rischio (cioè di una malattia che difficilmente si diffonderà e darà luogo a metastasi) si può anche decidere di non procedere alla rimozione chirurgica della ghiandola, ma di limitarsi a monitorare l'eventuale evoluzione della patologia.

4.4 Diagnosi

Il numero di diagnosi di tumore della prostata è aumentato progressivamente da quando, negli anni Novanta, l'esame per la misurazione del PSA è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana. Sul suo reale valore ai fini della diagnosi di un tumore, però, il dibattito è aperto in quanto spesso i valori sono alterati per la presenza di una iperplasia benigna o di un'infezione. Per questa ragione negli ultimi anni si è osservata una riduzione dell'uso di tale test. In particolare la misurazione sierica del PSA va valutata attentamente in base all'età del paziente, la familiarità, l'esposizione a eventuali fattori di rischio e la storia clinica.

I sintomi urinari del tumore della prostata compaiono solo nelle fasi più avanzate della malattia e comunque possono indicare anche la presenza di patologie diverse dal tumore. È quindi molto importante che la diagnosi sia eseguita da un medico specialista che prenda in considerazione diversi fattori prima di decidere come procedere. Nella valutazione dello stato della

prostata, il medico può decidere di eseguire il test del PSA e l'esplorazione rettale, che si esegue nell'ambulatorio del medico di base o dell'urologo, e permette a volte di identificare al tatto la presenza di eventuali noduli a livello della prostata. L'unico esame in grado di identificare con certezza la presenza di cellule tumorali nel tessuto prostatico è la biopsia prostatica. La risonanza magnetica multiparametrica è diventata fondamentale per decidere se e come sottoporre il paziente a tale biopsia, che viene eseguita in anestesia locale, ambulatorialmente o in day hospital, e dura pochi minuti. La biopsia prostatica può essere anche eseguita in maniera mirata sotto la guida della risonanza magnetica multiparametrica effettuata in precedenza.

4.5 Radiofarmaci utilizzati nella diagnosi

Negli anni sono stati diversi i radiofarmaci utilizzati per l'esecuzione degli esami PET-TC nella diagnosi del tumore alla prostata. I primi radiofarmaci utilizzati sono stati: ^{11}C -Colina e la ^{18}F -Colina. Con il tempo poi, è stato introdotto un nuovo agente, il PSMA, a sua volta legato sia al ^{68}Ga , sia al ^{18}F (^{68}Ga -PSMA-11; ^{18}F -PSMA-1007).

4.5.1 ^{11}C -Colina e ^{18}F -Colina

In condizioni normali, le cellule utilizzano la colina quale precursore per la sintesi dei fosfolipidi di membrana. Dopo il suo ingresso nelle cellule (mediato da trasportatori sodio-indipendenti a bassa affinità), la colina può essere fosforilata, ossidata, o acetilata. La fosforilazione è catalizzata dall'enzima colina-chinasi: tale reazione permette la sua incorporazione nella membrana cellulare come lecitina. Nelle cellule neoplastiche si verifica un aumento dell'attività della colina-chinasi, in quanto la rapida proliferazione cellulare induce un aumentato fabbisogno di fosfolipidi, particolarmente durante la fase S del ciclo mitotico (tanto che le cellule con scarsi livelli di colina subiscono un

arresto maturativo durante la fase G1). La captazione di ^{11}C -Colina riflette quindi l'entità della proliferazione cellulare e consente la stima dell'entità della sintesi dei lipidi di membrana. Nel 1997 la ^{11}C -Colina è stata introdotta come tracciante PET nello studio delle neoplasie cerebrali e del carcinoma prostatico.

Per ovviare ai problemi legati alla logistica di produzione di un radiofarmaco marcato con ^{11}C (con emivita fisica di soli 20 minuti), sono stati sviluppati anche analoghi della colina marcati con ^{18}F (^{18}F -fluorocolina e ^{18}F -fluoroetilcolina); questi analoghi conservano la caratteristica di essere substrato per la colina-chinasi, ma non per gli enzimi dell'ossidazione. Pur presentando una biodistribuzione simile a quella della ^{11}C -Colina, ne differiscono per una maggiore escrezione urinaria, fattore che ne limita l'impiego clinico per l'esplorazione della pelvi. La PET con ^{11}C -Colina ha elevata sensibilità e accuratezza nella ristadiatione del paziente che presenta recidiva biochimica (aumento del PSA sierico) dopo trattamento di carcinoma prostatico.

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) per una migliore valutazione dei linfonodi loco-regionali e delle eventuali metastasi a distanza, al fine di una corretta impostazione del piano terapeutico.

4.5.2 PSMA

Il Glutammato carbossipeptidasi II o PSMA (Prostate-specific membrane antigen) 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 antiandrogenica. Questo rende il PSMA, un target ideale per individuare le cellule cancerose con metodica PET.

4.5.3 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 radiofarmaci diretti contro l'antigene di membrana specifico della prostata o PSMA, radiomarcanti sia con ⁶⁸Ga che con ¹⁸F. Le linee guida procedurali sull'utilizzo della ⁶⁸Ga-PSMA PET della società europea di medicina nucleare (EANM), della società americana di Medicina Nucleare (SNMMI) (Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1014–1024) e le linee guida dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN - versione 01/2021) forniscono le informazioni per l'utilizzo di tale metodica per:

1. Ristadiazione per comprovata ripresa biochimica di carcinoma prostatico, dopo prostatectomia radicale, se PSA > 0.2 ng/mL e se il risultato dell'indagine può influenzare le successive decisioni terapeutiche.

2. Ristadiazione per comprovata ripresa biochimica di carcinoma prostatico, dopo radioterapia a intento radicale, se PSA >2 ng/mL al di sopra del PSA nadir post-radioterapia (criterio di Phoenix) e se il risultato dell'indagine può influenzare le successive decisioni terapeutiche.
3. Ristadiazione in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) in cui le diagnostiche convenzionali (TC e/o scintigrafia ossea) sono risultate negative (nmCRPC)

Molti studi hanno dimostrato la superiorità della ^{68}Ga -PSMA PET/CT rispetto alla TC, RM, scintigrafia ossea e con ^{11}C -Colina nell'individuazione delle metastasi in particolare a livello scheletrico in stadiazione.

4.5.4. ^{18}F -PSMA-1007

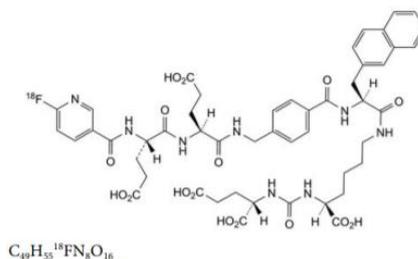


Figura 12. Struttura chimica del ^{18}F -PSMA-1007

Il nostro studio è stato eseguito utilizzando un radiofarmaco di recente introduzione nella diagnostica del tumore prostatico, il ^{18}F -PSMA-1007. Come già anticipato, il PSMA è un antigene presente in abbondanza sulla superficie delle cellule tumorali, e rappresenta il bersaglio di diversi agenti di imaging di medicina nucleare per il cancro alla prostata. Secondo recenti studi, il tracciante ^{68}Ga -PSMA-11, il quale sembrava mostrare grandi promesse nella rilevazione del cancro alla prostata, ha evidenziato rispetto al radiofarmaco marcato con ^{18}F , alcune limitazioni come radiomarcatore, in

particolare la breve emivita (68 minuti rispetto ai 110 minuti del ^{18}F), le energie non ideali allo studio PET (1,90 MeV rispetto a 0,65 MeV del ^{18}F). Inoltre esso viene rapidamente escreto attraverso le vie urinarie, con conseguente intenso accumulo nella vescica, andando quindi ad oscurare la prostata o possibili recidive in sede pelvica; ciò ha quindi indotto alla considerazione di analoghi marcati con ^{18}F .

Il 18-F-PSMA-1007 è stato selezionato tra i diversi composti, poiché ha dimostrato un'elevata resa di marcatura, un'elevata affinità e alto tasso di internalizzazione che si traduce in una elevata captazione nel tessuto tumorale; rispetto al ^{68}Ga -PSMA-11 mostra una rapida eliminazione di fondo non urinaria.

4.6 Terapia

Oggi sono disponibili molti tipi di trattamento per il tumore della prostata ciascuno dei quali presenta benefici ed effetti collaterali specifici. Solo un'attenta analisi delle caratteristiche del paziente (età, aspettativa di vita, eccetera) e della malattia (basso, intermedio o alto rischio) permetterà allo specialista urologo di consigliare la strategia più adatta e personalizzata e di concordare la terapia anche in base alle preferenze di chi si deve sottoporre alle cure. In alcuni casi, soprattutto per pazienti anziani o con altre malattie gravi, si può scegliere di non attuare alcun tipo di terapia ed "aspettare": è quello che gli anglosassoni chiamano "watchful waiting", ovvero una "vigile attesa" che non prevede trattamenti sino alla comparsa di sintomi. In pazienti che presentino caratteristiche della malattia a basso rischio esistono opzioni terapeutiche che consentono di posticipare il trattamento nel momento in cui la malattia diventi " clinicamente significativa", effettuando inizialmente solo controlli abbastanza frequenti (PSA, esame rettale, biopsia) che permettono di controllare l'evoluzione della malattia e verificare eventuali cambiamenti che meritano un intervento ("sorveglianza attiva").

Quando si parla di terapia attiva, invece, la scelta spesso ricade sulla chirurgia radicale. La prostatectomia radicale - la rimozione dell'intera ghiandola prostatica e dei linfonodi della regione vicina al tumore - viene considerata un intervento curativo, se la malattia risulta confinata nella prostata. Per i tumori in stadi avanzati, il bisturi da solo spesso non riesce a curare la malattia e vi è quindi la necessità di associare trattamenti come la radioterapia o la ormonoterapia.

Oggi, tuttavia, è possibile la cosiddetta “medicina personalizzata” nel trattamento del tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione, attraverso la terapia radiometabolica mediante l'utilizzo del PSMA (anch'esso di recente introduzione) legato al Lutezio (^{177}Lu -PSMA-167). Si tratta di una terapia sperimentale che, se aggiunta al trattamento standard, permette di migliorare in modo significativo sia la sopravvivenza libera da progressione che la sopravvivenza globale nei pazienti con tumore metastatico resistente alla castrazione (dimostrato da studi di fase III presentati al Congresso Annuale dell'American Society of Clinical Oncology - ASCO 2021).

5. STUDIO PET/TC CON ¹⁸F-PSMA-1007: OTTIMIZZAZIONE DEL PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE

5.1 Materiali e metodi

In questo studio sono stati inclusi 17 pazienti con un'età media di 71 anni \pm 7.25, sottoposti ad un esame PET/CT Dual Time Point, con ¹⁸F-PSMA-1007 con doppia acquisizione (la prima a 90 minuti e la seconda a 120 minuti). Per tutti i pazienti è stato richiesto ed acquisito il consenso informato in forma scritta. I pazienti affetti da carcinoma della prostata, selezionati in base alla verifica dell'appropriatezza dell'indicazione clinica, afferivano al servizio di diagnostica PET/CT per una ristadiatione della neoplasia primitiva in seguito ad interventi chirurgici, terapie, oppure in seguito a recidiva biochimica (alterazione dei valori di marcatori tumorali - PSA).

5.1.1. Protocollo di studio PET/CT con doppia acquisizione

Lo studio è stato effettuato con un tomografo ibrido PET/CT Siemens, Biograph mCT – S(40) 4R. Tale sistema combina uno scanner CT con 40 file di detettori con un tomografo PET con 32448 cristalli di LSO disposti in 4 anelli (Figura 13).



Figura 13. PET/TC Siemens Biograph mCT, presente nella SOD di Medicina Nucleare dell’Ospedale G. Mazzoni di ad Ascoli Piceno.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT (osservando le Linee Guida A.I.M.N.) con tecnica Dual Time Point (doppio tempo di acquisizione). Tale tecnica prevede un esame PET/CT Whole Body (PET/CT-1), acquisito 90 minuti dopo l’iniezione del radiofarmaco ed un secondo esame PET/CT addome inferiore (PET/CT-2) acquisito 2 ore dopo l’iniezione. Prima della somministrazione del radiofarmaco, tutti i pazienti hanno mantenuto un digiuno di almeno 4 ore. L’esame è stato effettuato dopo la somministrazione endovenosa, attraverso un catetere a permanenza inserito in una vena antecubitale, di ^{18}F -PSMA-1007; il radiofarmaco nella dose media di $339 \text{ MBq} \pm 44,79$ (4 MBq/Kg) è stato somministrato mediante infusione lenta (15-20 secondi), 90 minuti prima dell’inizio dell’esame. Nell’attesa il paziente è stato tenuto in un ambiente tranquillo. Immediatamente prima dell’acquisizione PET/TC, tutti i pazienti sono stati invitati a svuotare la vescica, per diminuire la presenza di radioattività nell’area pelvica e consentire un esame più accurato.

Per l'esecuzione dell'esame il paziente è stato posizionato sul lettino portapaziente all'interno del gantry in decubito supino, con le braccia alzate, raccomandando al paziente di mantenere la posizione più ferma possibile per tutta la durata dell'esame.

5.1.1.1. PET/CT-1: studio ¹⁸F-PSMA PET/CT Whole Body a 90 minuti

Il protocollo di acquisizione "Whole Body" prevede l'esecuzione di uno scanogramma (scout view, ovvero una proiezione CT bidimensionale del paziente), utilizzato per definire l'intervallo di scansione sul quale acquisire i dati CT e PET. Quest'intervallo è definito a partire dal vertice del cranio fino al terzo medio delle diafisi femorali.

Viene quindi acquisita una CT con tecnica a spirale, durante la normale attività respiratoria, a basso amperaggio, necessaria per la localizzazione anatomica e per la correzione dell'attenuazione dello studio, utilizzando i seguenti parametri:

- 120 kV; mAs: automatico (CARE Dose4D);
- spessore dello strato CT: 5 mm (retrocostruibile a 1,5 mm);
- velocità di rotazione: 0,5 s;
- pitch: 0,9;
- direzione di scansione: cranio-caudale

Terminata la CT la posizione del lettino viene traslata all'interno del campo di vista PET per l'acquisizione delle immagini emissive. I dati emissivi vengono acquisiti in modalità 3D-ToF (Time of Flight) in direzione caudo-craniale, per un totale di 7-8 lettini con durata di 3 minuti ognuno.

Le immagini vengono poi ricostruite con un algoritmo TrueX + TOF (ultraHD-PET); durata media dell'indagine pari a 20-25 minuti circa.

5.1.1.2. PET/CT-2: ^{18}F -PSMA PET/CT a 120 minuti dell'addome inferiore e pelvi (acquisizione tardiva)

Il protocollo di acquisizione della PET/CT-2 inizia con uno scanogramma per definire l'estensione assiale a livello della quale acquisire le immagini PET e CT. Una volta definito l'intervallo di scansione, viene eseguita la scansione CT, a respiro libero, in modo da comprendere tutto l'area addomino-pelvica con i seguenti parametri:

120 kV; mAs: automatico (CARE Dose4D); spessore dello strato CT: 5 mm (retrocostruibile a 1,5 mm); velocità di rotazione: 0,5 s; pitch: 0,9; direzione di scansione: cranio-caudale.

Terminata la CT la posizione del lettino viene traslata all'interno del campo di vista PET per l'acquisizione delle immagini emmissive. I dati emissivi PET vengono acquisiti in modalità 3D in direzione caudo-craniale, con acquisizione di circa 4-5 lettini della durata di 3-4 minuti ognuno.

Anche in questo caso la ricostruzione delle immagini è ottenuta con algoritmo di ricostruzione TrueX + TOF (ultraHD-PET), per una durata media dell'indagine pari a 15-20 minuti circa.

5.1.2. Ricostruzione delle immagini e misura del SUV

Gli studi PET/CT-1 e PET/CT-2, acquisiti e registrati, sono stati inviati ad una workstation dedicata - "Workstation *Siemens, modello Syngo MMWP*", normalmente impiegata nella U.O. di Medicina Nucleare per la elaborazione e la refertazione degli studi PET/CT; successivamente sono stati anonimizzati per il loro utilizzo nel presente studio. Sono state quindi effettuate le ricostruzioni di entrambi i dataset PET/CT utilizzando l'applicazione "*Syngo TrueD*", ottenendo la visualizzazione delle sezioni assiali, sagittali e coronali della PET (corrette per l'attenuazione), della CT e della PET/CT di fusione, ed un riquadro di visualizzazione "3DMIP" (*Maximum Intensity Projection, MIP*) della PET.

Con la medesima applicazione si è proceduto alla misura dell'indice di attività metabolica (SUV_{max}) delle lesioni focali prostatiche, evidenziate con l'analisi visiva e mediante l'apposizione di ROI da parte del TSRM assistito dal medico nucleare, e delle aree di uptake di pertinenza linfonodale, sia nella PET/CT-1 che nella PET/CT-2. Per ottenere il valore del SUV_{max} delle lesioni prostatiche e delle aree linfonodali, si è proceduto al tracciamento di ROI di dimensioni adeguate alla corretta misura delle aree di interesse, uguali per la stessa lesione sui diversi dataset, registrando il valore del SUV_{max} , a monitor. Da queste ROI è stato calcolato il corrispondente valore di captazione standard (SUV_{max}) applicando la formula:

$$\frac{\text{Attività media della ROI (MBq)/g}}{\text{Attività iniettata(MBq)/peso corporeo (g)}}$$

dove g = grammi

5.2 Analisi dei dati e risultati

Sono stati analizzati 17 pazienti, così suddivisi, in base al quesito clinico:

1. Ristadiazione:
 - ristadiazione per recidiva biochimica in paziente con neoplasia della prostata sottoposta a resezione endoscopica (TURP): 3
 - ristadiazione per recidiva biochimica in paziente con neoplasia della prostata sottoposta a prostatectomia radicale: 11
 - ristadiazione per recidiva biochimica in paziente con neoplasia della prostata sottoposta a trattamento radioterapico: 2
2. Stadiazione pre-chirurgica: 1

Entrambi gli studi (PET/CT-1 e PET/CT-2) sono stati valutati qualitativamente e semiquantitativamente attraverso il calcolo del SUV_{max} .

Per ciascun paziente abbiamo esaminato le aree di uptake del radiofarmaco nei distretti corporei esaminati:

- **Loggia Prostatica:** 15 aree evidenziate, di cui 14 riferibili a localizzazioni della patologia eteroformativa prostatica di base, mentre 1 riferibile a processo di natura flogistica, senza tuttavia poter escludere con certezza la concomitante presenza di ripresa di malattia;
- **Linfonodi asse Aorto-Iliaco:** 30 aree evidenziate, la maggior parte delle quali associata a localizzazioni della patologia eteroformativa prostatica di base;
- **Coste:** 12 aree evidenziate, tuttavia soltanto 1 di esse è associata ad una positività, tutte le altre erano da riferire ad alterazioni osteostrutturali aspecifiche e/o fratture.

La prima valutazione delle lesioni focali prostatiche e dei linfonodi addomino-pelvici (entrambi evidenziati come aree di focale aumento dell'attività metabolica all'interno della sede pelvica), è stata effettuata con metodo "qualitativo" ed ha evidenziato che la maggior parte delle lesioni mostravano un aumento dell'uptake del ^{18}F -PSMA-1007 nelle immagini della PET/CT-2 rispetto alle immagini della PET/CT-1.

La seconda valutazione è stata eseguita con metodo "semi-quantitativo" attraverso la misurazione del SUVmax. Nella PET/CT-1 la valutazione semiquantitativa ha evidenziato nelle lesioni pelviche e nei linfonodi delle stazioni aorto-iliache valori di SUVmax ≥ 2.5 (nel particolare tessuto prostatico: valori di SUVmax compreso tra 4.3 – 19.5 e nei linfonodi dell'asse aorto-iliaco valori di SUVmax compreso tra 3.0 – 30.5). Nella PET/CT-2 per le stesse lesioni, i valori di SUVmax risultavano moderatamente aumentati (SUVmax ≥ 3.6).

Le aree di iperaccumulo evidenziate in ambito scheletrico (coste, cingolo pelvico, vertebre) mostravano nella PET/CT-1 un valore del SUVmax variabile (in particolare le coste: SUVmax compreso tra 2.3 – 8.0) con un

decremento nei valori misurati alla PET/CT-2 rispetto alla PET/CT-1 (SUVmax ≤ 7.5).

Sono riportati di seguito alcuni esempi relativi ai pazienti esaminati:

- CASO CLINICO 1:

Paziente di 60 anni, con neoplasia prostatica (GS 4+5) operata mediante prostatectomia e linfadenectomia. PSA postoperatorio 0.56 ng/ml.

PET/CT-1: Acquisizione Whole Body a 90 minuti

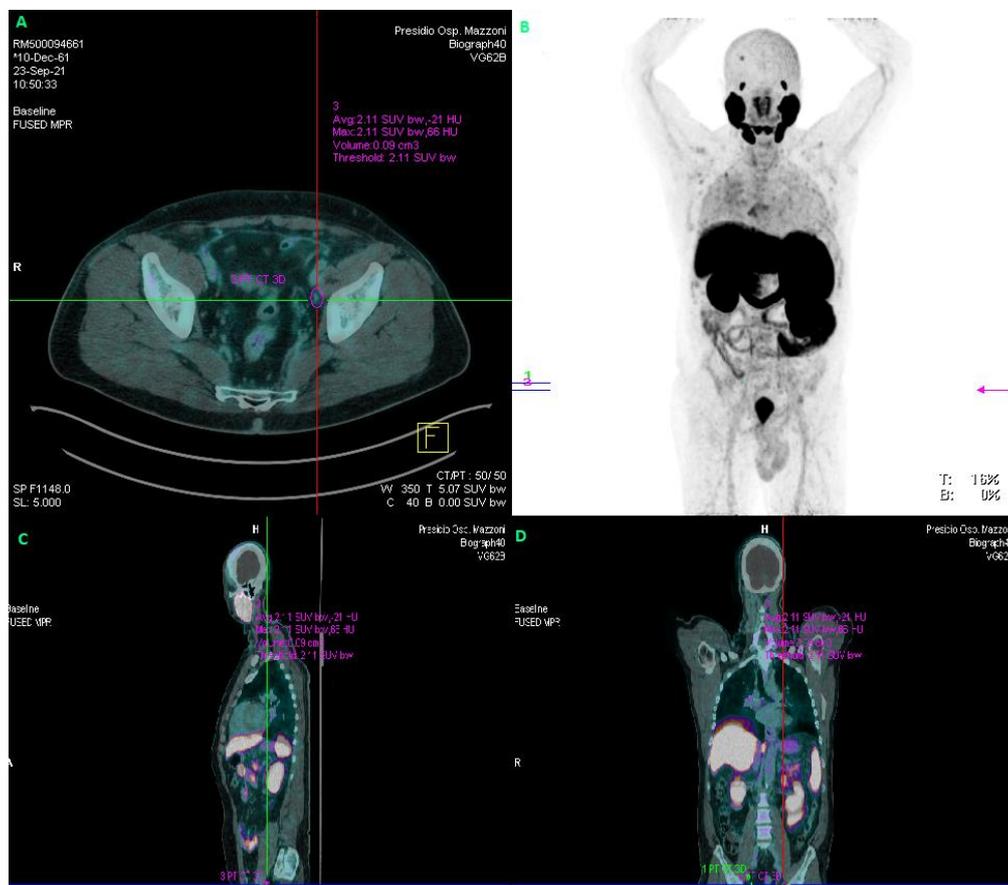


Figura 14: CASO CLINICO 1. Ricostruzioni della PET/CT-1. A) Assiale; C) Sagittale; D) Coronale. B) MIP.

Nella 3D MIP appaiono evidenti, al passare dei 90 minuti, le sedi di fisiologica biodistribuzione: fegato, milza e reni, ghiandole salivari e lacrimali. Le immagini, documentano la presenza di focale accumulo del

radiocomposto selettivo per il PSMA, in corrispondenza di una minima formazione di pertinenza linfonodale in sede iliaca esterna sinistra. Per il calcolo del SUVmax di tale area, che presentava un aumentato uptake, è stata tracciata una ROI (Region of Interest) circolare (di misura pari a quella dell'area di interesse). Il SUVmax è pari a 2.1.

PET/CT-2: Acquisizione Tardiva a 120 minuti

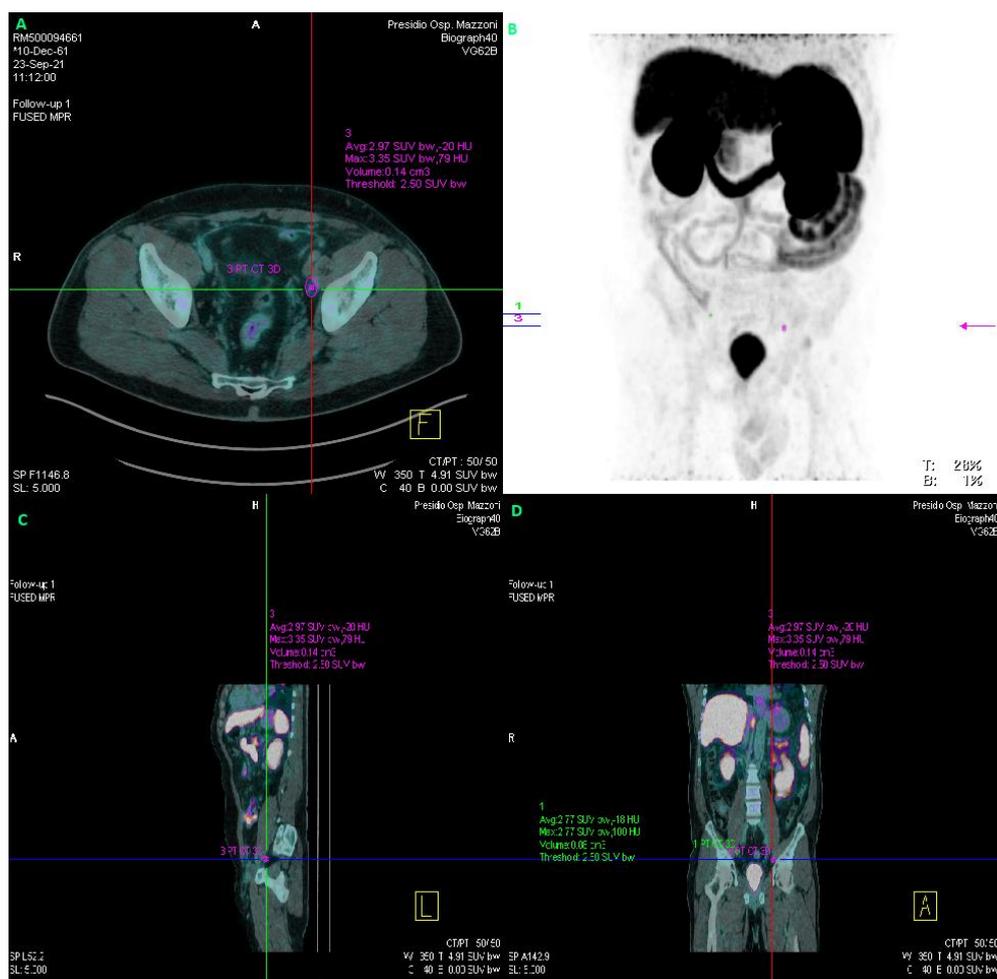


Figura 15: CASO CLINICO 1. Riquadri A (assiale), C(sagittale), D(coronale) rappresentano le ricostruzioni FUSED MPR della PET/CT-2; B) 3D MIP della PET/CT-2

In questa seconda immagine, che rappresenta l'acquisizione tardiva a 120 minuti, rimane ancora evidente (come nella prima immagine), l'area di iperaccumulo in sede iliaca esterna sinistra, che si ripresenta incrementata per entità di captazione. Il SUVmax, nell'acquisizione tardiva, è pari a 3.4, che

suggerisce la presenza di una localizzazione secondaria della patologia prostatica di base.

- CASO CLINICO 2:

Ristadiazione in paziente di 62 anni, con neoplasia della prostata (GS 4+5) sottoposta a resezione endoscopica. PSA più recente 0.94 ng/ml.

PET/CT-1 Acquisizione Whole Body a 90 minuti

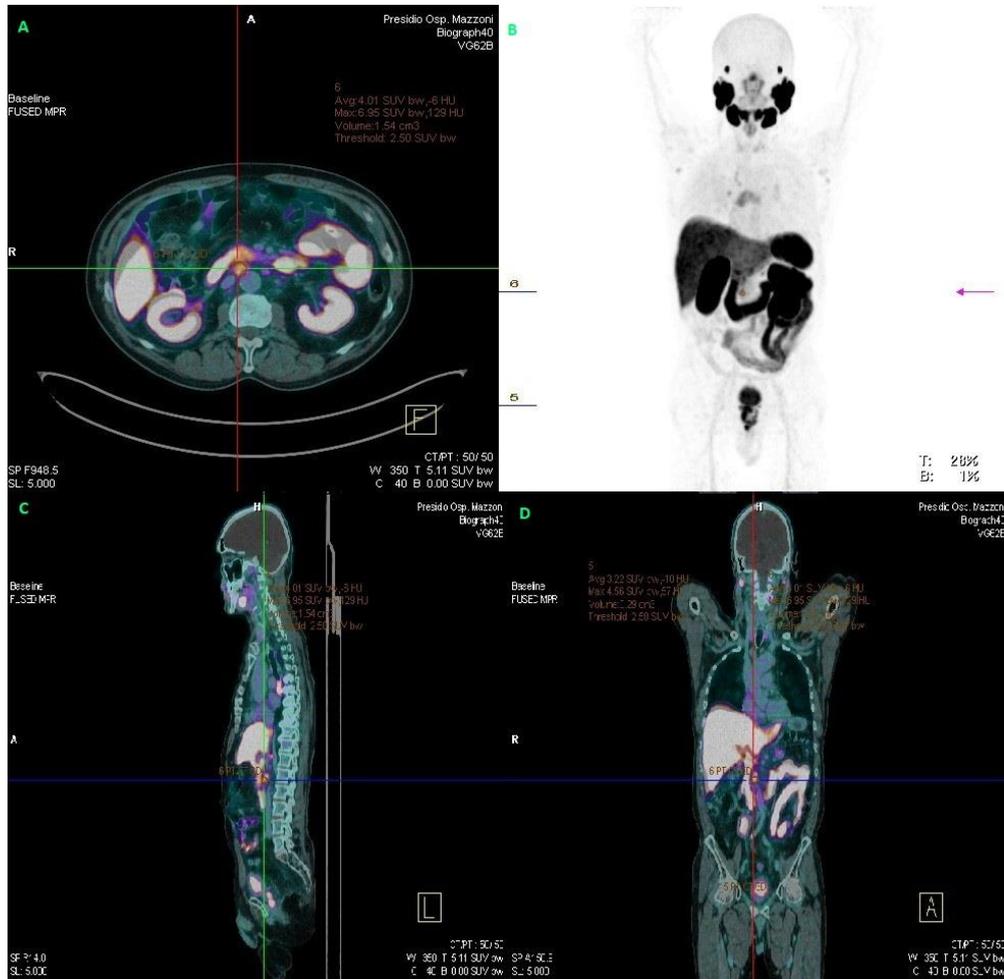


Figura 16: CASO CLINICO 2. Riquadri A (assiale), C (sagittale), D (coronale) relativi alla FUSED MPR della PET/CT-1; B) 3D MIP della PET/CT-1.

Nell'immagine sovrastante si segnala la presenza di una piccola area di captazione del radiofarmaco recettoriale localizzata in sede lomboaortica all'altezza dei reni, con SUVmax pari a 6.9.

PET/CT-2 Acquisizione Tardiva a 120 minuti

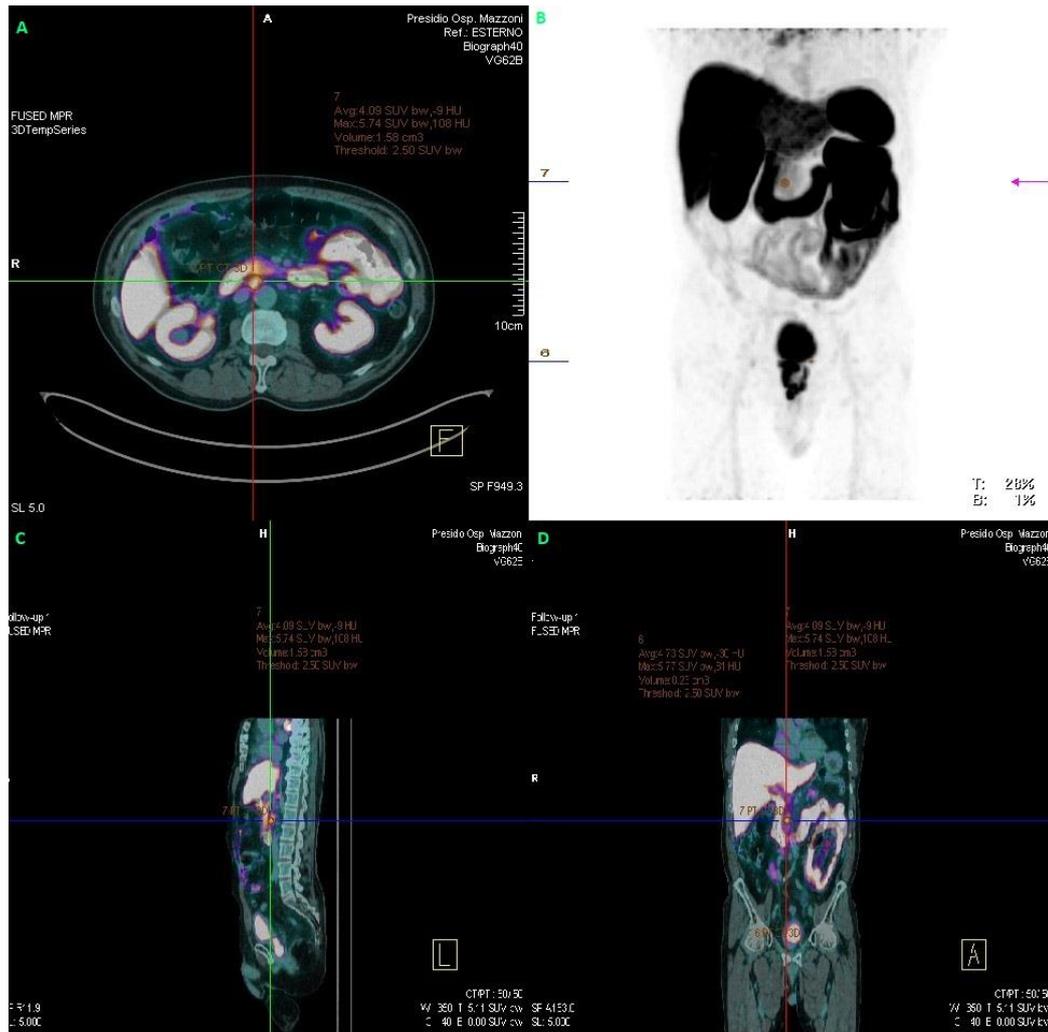


Figura 17: CASO CLINICO 2. Immagini A (assiale), C (sagittale), D (coronale) FUSED MPR relative alla PET/CT-2; immagine B) 3D MIP della PET/CT-2.

La misura del SUVmax nell'acquisizione tardiva evidenzia (Figura 17) in questo caso un decremento (valore di SUVmax 5.7) rispetto al valore misurato nella PET/CT-1; questo dato è stato integrato con l'analisi

morfologica delle sezioni TC di coregistrazione, ed ha identificato la lesione come benigna (struttura gangliare).

Proseguendo nell'analisi delle immagini relative al CASO CLINICO 2, si è riscontrata un'ulteriore area di anomalo uptake del radiofarmaco persistente nelle due diverse acquisizioni Whole Body (90 minuti) e tardiva (120), localizzata in sede paravescicale sinistra, in proiezione, come evidenziato dalle immagini di coregistrazione TC, di una minuta struttura linfonodale.

PET/CT-1 Acquisizione Whole Body a 90 minuti

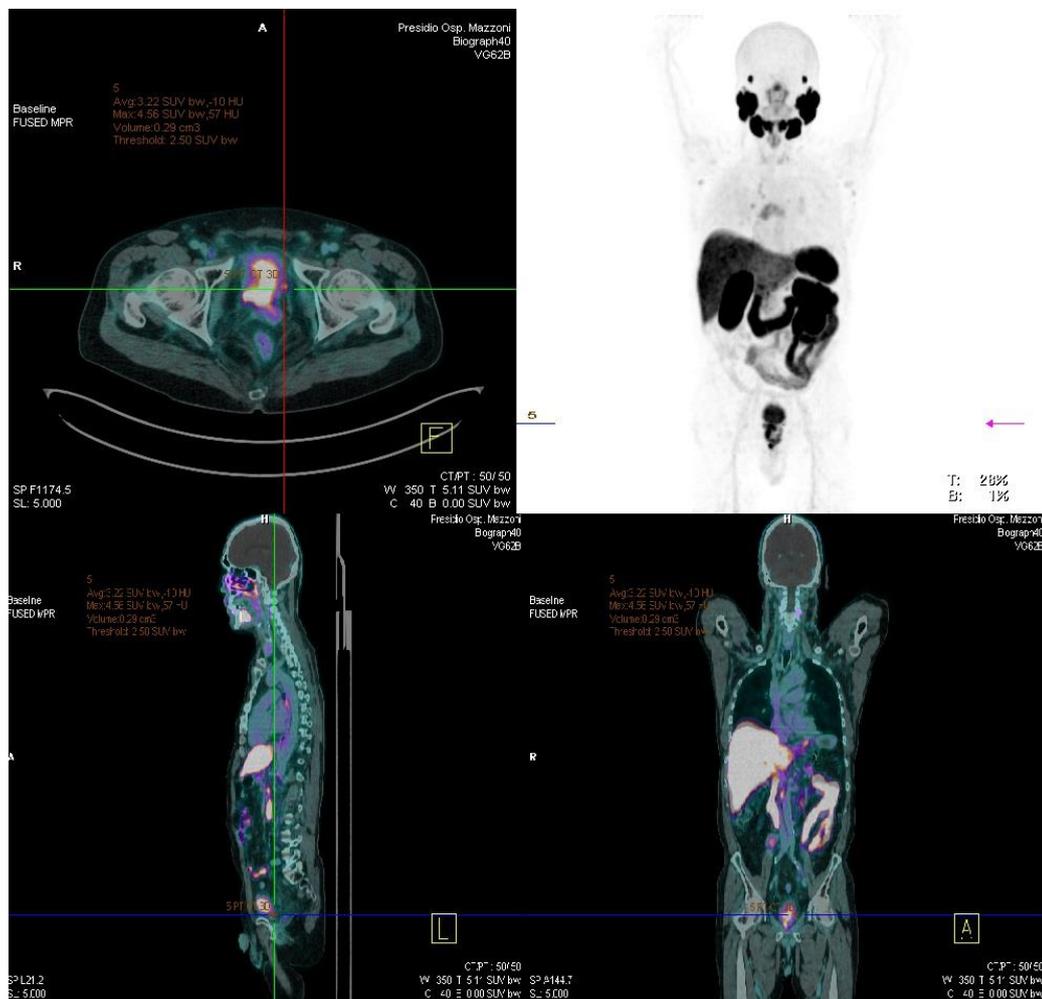


Figura 18: CASO CLINICO 2. Immagini A (assiale), C (sagittale), D (coronale) relative alla ricostruzione FUSED MPR della PET/CT-1; immagine B) 3D MIP della PET/CT-1.

L'analisi semiquantitativa mostra valore di SUVmax pari 4.6 nelle sezioni PET a 90 minuti (Fig. 18: PET/CT-1) che incrementa nelle sezioni corrispondenti della PET/CT-2 (Fig. 19): SUVmax 5.7.

PET/CT-2 Acquisizione Tardiva a 120 minuti

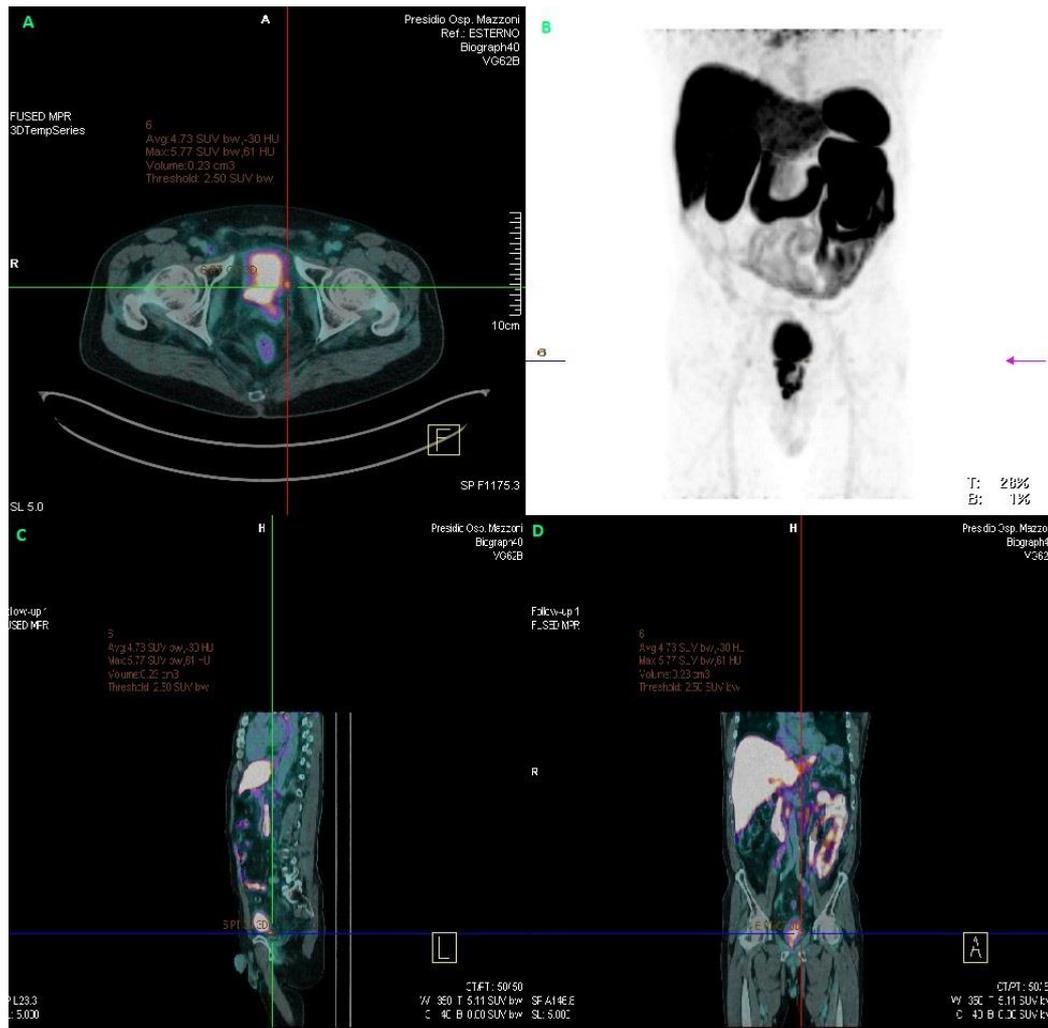


Figura 19: CASO CLINICO 2. Riquadri A (assiale), C (sagittale), D (coronale) relativi alle ricostruzioni FUSED MPR della PET/CT-2; B) 3D MIP della PET/CT-2.

Tale reperto si conferma come localizzazione della patologia eteroformativa di base.

- CASO CLINICO 3:

Rivalutazione in paziente operato di 74 anni. PSA più recente 0.06 ng/ml.

PET/CT-1: Acquisizione Whole Body a 90 minuti

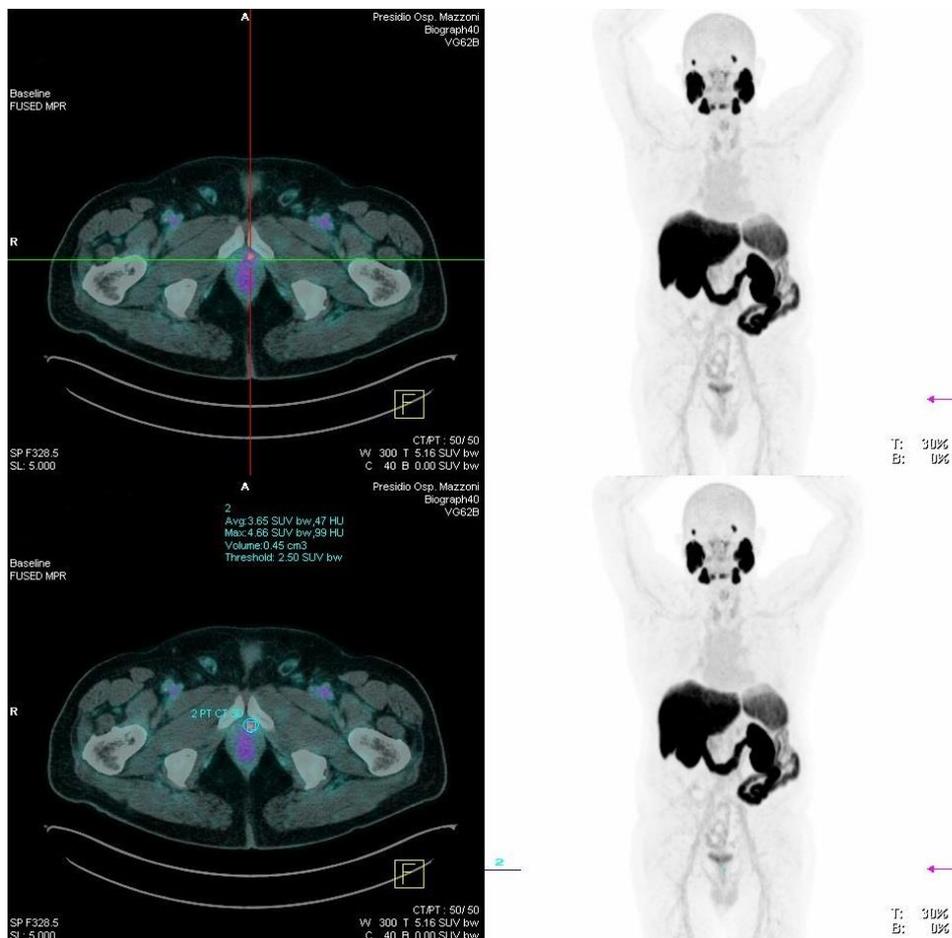


Figura 20: CASO CLINICO 3. Riquadri A e C (assiali) ricostruzioni FUSED MPR della PET/CT-1; Riquadri B e D, ricostruzione 3D MPR della PET/CT-1.

Le immagini documentano la presenza di focale accumulo del radiocomposto selettivo per il PSMA, in prossimità dell'anastomosi vescico-uretrale in sede paramediana sinistra di SUVmax pari a 4.7, di incerta interpretazione per la posizione e la mancanza di una visibile alterazione della densità tessutale nelle sezioni TC coregistrate.

PET/CT-2 Acquisizione Tardiva a 120 minuti

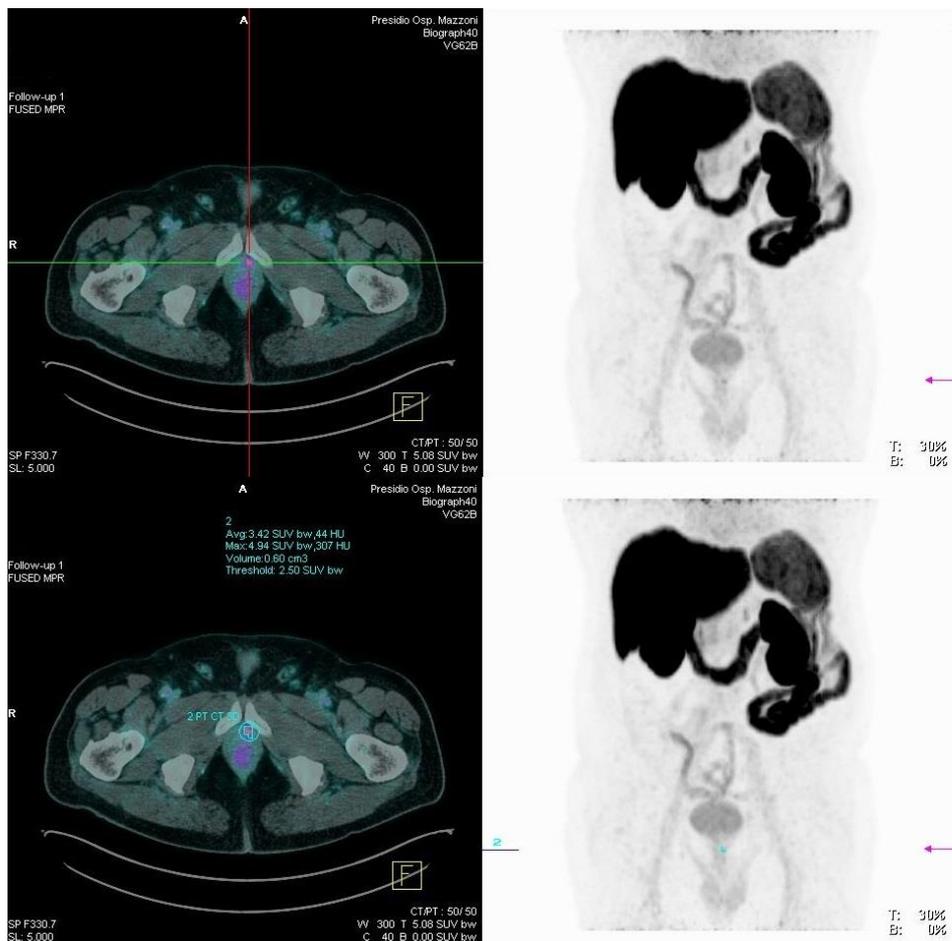


Figura 21: CASO CLINICO 3. Riquadri A e C (assiali) ricostruzioni FUSED MPR della PET/CT-2; B e D ricostruzioni 3D MIP della PET/CT-2.

Nelle immagini acquisite tardivamente (PET/CT-2 a 120 minuti) l'area di interesse indica un valore di SUVmax pari a 4.9. L'incremento di uptake non risulta significativo; rimane infatti invariata la considerazione su tale area (reperito dubbio), si consiglia pertanto una rivalutazione con altra metodica, in particolare con esame RM.

La rivalutazione con esame RM della regione prostatica è stata eseguita a distanza di circa 2 mesi, senza evidenza di lesioni riconducibili a presenza di recidiva di neoplasia prostatica. In accordo con i dati della letteratura si indica

un controllo a distanza di 6/8 mesi, monitorando in particolare il valore del PSA sierico.

- CASO CLINICO 4:

Paziente di 72 anni con recidiva biochimica di K prostata diagnosticato e trattato mediante prostatectomia radicale. PSA più recente 0.2 ng/ml.

PET/CT-1 Acquisizione Whole Body a 90 minuti



Figura 22: immagine FUSED MPR dell'acquisizione Whole Body a 90 minuti della PET/CT-1

Nell'immagine sovrastante, è evidenziato un focale accumulo del radiofarmaco, che si proietta nella loggia prostatica in sede paramediana sinistra, di SUVmax pari a 10.9; tale reperto appare riferibile alla localizzazione della patologia prostatica di base.

PET/CT-2 Acquisizione Tardiva 120 minuti

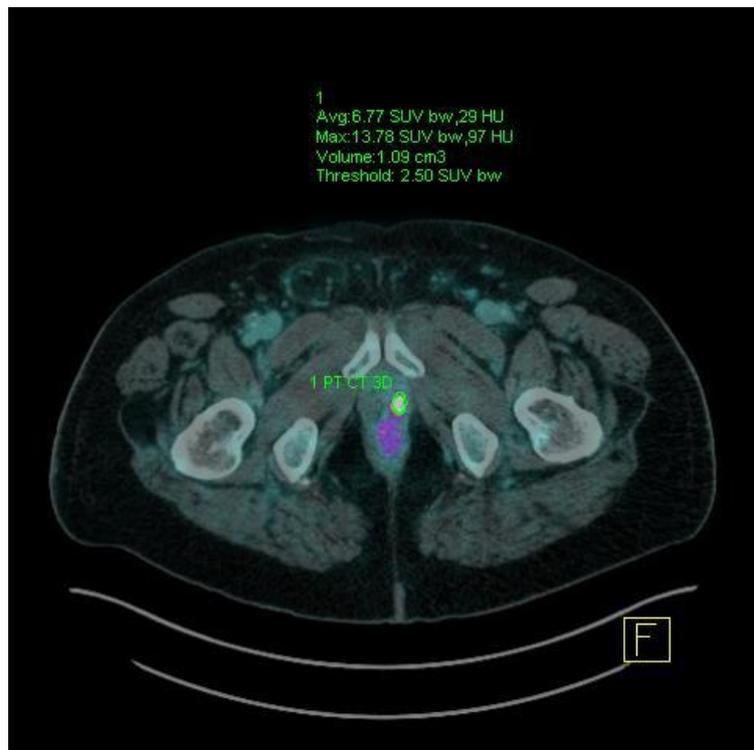


Figura 23: A) immagine FUSED MPR dell'acquisizione tardiva a 120 minuti della PET/CT-2

In quest'immagine, relativa alla PET/CT-2, è possibile notare l'aumento del valore del SUVmax (13.8) confermando un quadro di ripresa della malattia.

5.3 Discussione

Il tumore della prostata è uno dei tumori più diffusi nella popolazione maschile. Il numero di diagnosi di tumore della prostata è aumentato progressivamente da quando l'esame per la misurazione del PSA è stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration Americana). I valori del PSA sono tuttavia influenzati da molteplici fattori e possono risultare alterati anche per la presenza di una iperplasia prostatica benigna o di infezioni locali. Per questa ragione, negli ultimi anni, si tende a considerare più importante, dal punto di vista diagnostico, l'andamento del PSA nel

tempo e del PSA doubling time, piuttosto che una singola misurazione elevata. Le attuali indicazioni cliniche all'esecuzione della PSMA-PET, riconosciute dalle linee guida procedurali più aggiornate rilasciate dalla European Association of Urology (EAU), della Società Italiana di Urologia (SIU) e della Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), sono:

- Ristadiazione per comprovata ripresa biochimica di carcinoma prostatico, dopo prostatectomia radicale, se PSA > 0.2 ng/mL e se il risultato dell'indagine può influenzare le successive decisioni terapeutiche.
- Ristadiazione per comprovata ripresa biochimica di carcinoma prostatico, dopo radioterapia a intento radicale, se PSA >2 ng/mL al di sopra del PSA post-radioterapia.
- Ristadiazione in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) in cui le diagnostiche convenzionali (TC e/o scintigrafia ossea) sono risultate negative.

Ulteriori indicazioni cliniche che, al momento, non raggiungono un livello di raccomandazione significativo nelle linee guida EAU e SIU, ma per le quali sono disponibili comprovate evidenze in letteratura in studi di fase III:

- Stadiazione pre-chirurgica del paziente con carcinoma prostatico ad alto rischio (PSA \geq 20).

La PET con PSMA ha dimostrato maggiore sensibilità ed accuratezza rispetto alle tecniche convenzionali nel localizzare e soprattutto determinare la progressione della malattia. Riguardo le indicazioni per l'esecuzione dell'esame diagnostico, il ^{18}F -PSMA infatti, rispetto alla ^{18}F -COLINA, necessita di valori di PSA molto meno elevati, riuscendo prima e meglio ad evidenziare le recidive biochimiche, rendendosi difatti il radiofarmaco più adatto per questa tipologia di studio. I dati presenti in letteratura, ormai

consistenti hanno permesso di conoscere ed evidenziare la biodistribuzione del ^{18}F -PSMA-1007 (Figura 24):

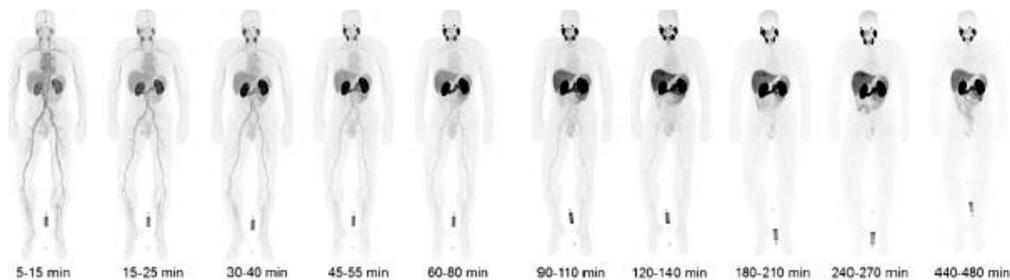


Figura 24. MIP (Maximum Intensity Projections) di 10 scansioni ^{18}F -PSMA-1007 eseguite in serie (5 minuti – 8 ore), su un volontario sano.

L'immagine rappresenta i diversi uptake negli organi (ghiandole lacrimali, ghiandole salivari, fegato, milza, intestino tenue e reni) su 10 scansioni eseguite in serie (da 5 minuti fino ad 8 ore) su un volontario sano. Appare evidente dall'immagine, che le migliori tempistiche a livello di captazione le ritroviamo nell'arco di tempo che va dai 90 ai 120 minuti. Basandoci su questo studio, nella valutazione dell'uptake del radiofarmaco abbiamo scelto per il nostro studio questo intervallo, proponendo un protocollo di studio su due diverse acquisizioni PET/TC, una a 90 minuti (Whole Body) e la seconda a 120 minuti (Tardiva).

Nel nostro studio abbiamo considerato le aree di uptake del radiofarmaco distribuite in tre distretti corporei (Loggia Prostatica, Linfonodi delle stazioni linfonodali aorto-iliache, Osso/Coste) ed abbiamo misurato il dato semi-quantitativo di SUVmax nelle aree di captazione del radiofarmaco. La maggior parte delle lesioni riscontrate nella loggia prostatica ed i linfonodi appartenenti alle stazioni linfonodali aortiche ed iliache, hanno mostrato valori di SUVmax moderati/elevati ed un incremento del valore di SUVmax tra la prima acquisizione e la seconda acquisizione, anche per lesioni di

piccole dimensioni ed in associazione a valori di PSA sierico bassi, in accordo con quanto segnalato in letteratura da alcuni autori.

La conoscenza della fisiologica distribuzione del ^{18}F -PSMA descritta da alcuni autori nelle Linee Guida di recente pubblicazione (“E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA”, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 2021, vol. 48. 1626-1638) è di fondamentale importanza nella pratica clinica per l’interpretazione degli studi PET/TC.

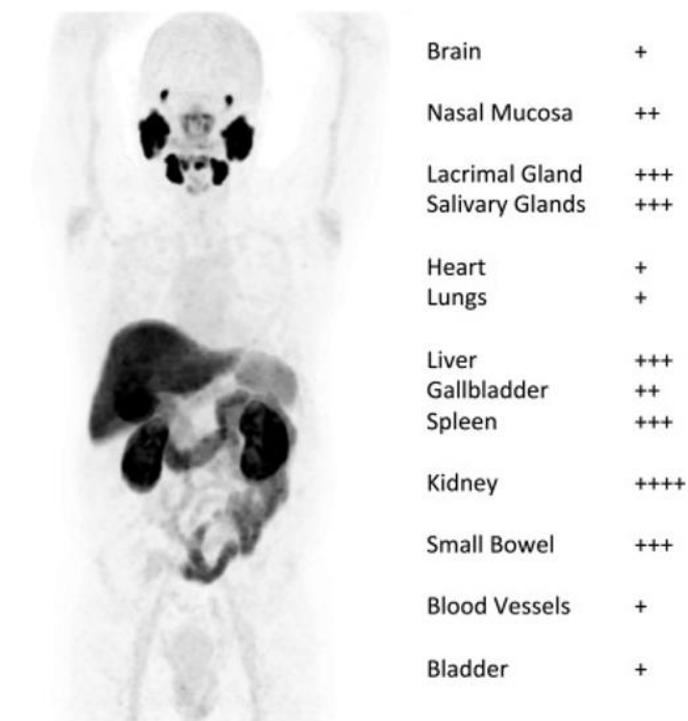


Figura 25. L’immagine rappresenta la distribuzione fisiologica del ^{18}F -PSMA-1007 all’interno del corpo.

Nell’immagine sopra riportata, osserviamo la distribuzione fisiologica del ^{18}F -PSMA-1007 all’interno del corpo. Un’area di aumentata fissazione del radiofarmaco deve essere considerata come sospetta per lesione maligna di origine prostatica se:

- risulta maggiore rispetto al background circostante.

- non riconducibile a fisiologico uptake.
- situata in corrispondenza di distretti anatomici compatibili con localizzazioni di carcinoma prostatico.

Accanto alla descrizione della fisiologica distribuzione del radiofarmaco, gli autori riportano nelle stesse Linee Guida, anche le possibili sorgenti di errore (pitfalls), aree cioè di fissazione del radiofarmaco di riscontro nei pazienti con carcinoma della prostata, da correlare con l'espressione del PSMA in neoplasie benigne o in neoplasie maligne di altra natura, che possono influenzare il medico nella interpretazione delle immagini e ridurre l'accuratezza diagnostica dell'esame.

1. I Falsi positivi possono essere così elencati:

- processi flogistici (es patologia infiammatoria cronica o acuta).
- neoplasie benigne (es. Schwannoma, Paget disease).
- neoplasie maligne (es. carcinoma polmonare, carcinoma mammario, gliomi, tumori renali a cellule chiare, carcinomi della vescica).
- fisiologica fissazione a carico dei gangli (es. cervicale, celiaco, sacrale che possono mimare la presenza di localizzazioni di malattia a livello linfonodale). (Figura 27)
- alterazioni vascolari: emangioma vertebrale, splenico, epatico. - traumi recenti.

2. I Falsi negativi possono essere così elencati:

- lesioni di dimensioni più piccole di due volte la risoluzione spaziale del sistema PET di rilevazione.
- lesioni a bassa espressione recettori per il PSMA.

- lesioni localizzate in sede di fisiologica captazione o eliminazione del radiofarmaco (es. piccole lesioni para-vescicali).

In accordo con la presenza di queste possibili sorgenti di errore, le aree di elevata captazione relative allo scheletro, nel particolare alle coste, sono state nella maggior parte dei casi considerate di dubbia interpretazione, orientandoci per una diagnosi di patologia flogistica e quindi di patologia benigna. Tale osservazione è stata supportata anche dal riscontro di una riduzione dei valori del SUVmax tra l'acquisizione a 90 minuti e quella a 120 minuti e dalla mancata evidenza di alterazioni osteostrutturali significative nell'imaging TC ottenuto per la correzione dell'attenuazione delle immagini PET in coregistrazione (figura 26).

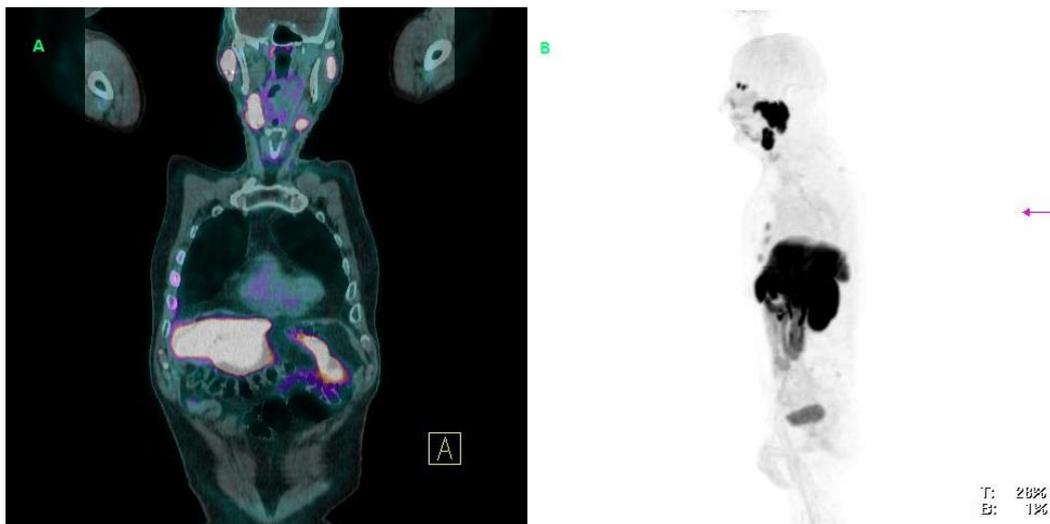


Figura 26: A) Ricostruzione FUSED MPR, B) ricostruzione 3D MIP. In entrambe le immagini si osservano le tre aree di captazione a livello costale (IV, V, VI costa), le quali rappresentano gli esiti di un precedente traumatismo.

La stessa correlazione TC, come indicato dagli autori, permette anche una diagnosi differenziale tra possibile localizzazione linfonodale paravertebrale

e i gangli costituiti da tessuto nervoso disposti lungo il decorso dei nervi spinali (figura 27).

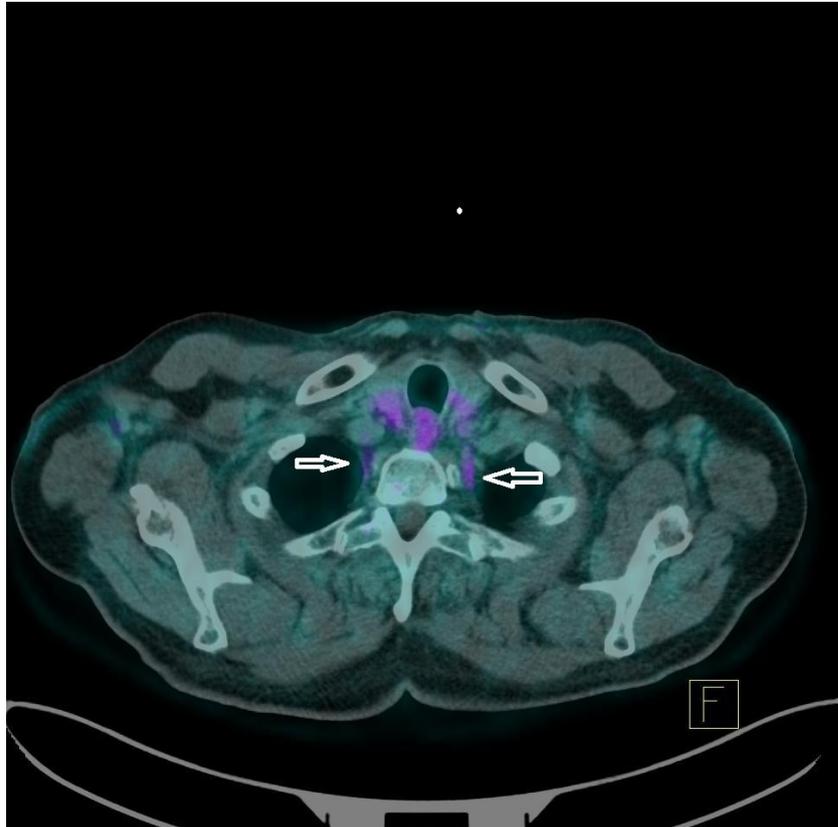


Figura 27: Gangli paravertebrali all'altezza di D2 bilateralmente.

Dobbiamo ricordare, inoltre che lo studio è stato condotto nel periodo di pandemia da COVID-19 e, anche nell'utilizzo di questo radiofarmaco così come per gli studi PET/TC con ^{18}F -FDG nei pazienti oncologici, il riscontro di linfonodi ipercaptanti a carico dei cavi ascellari (in relazione alla sede di vaccinazione) è stato un reperto possibile (figura 28).

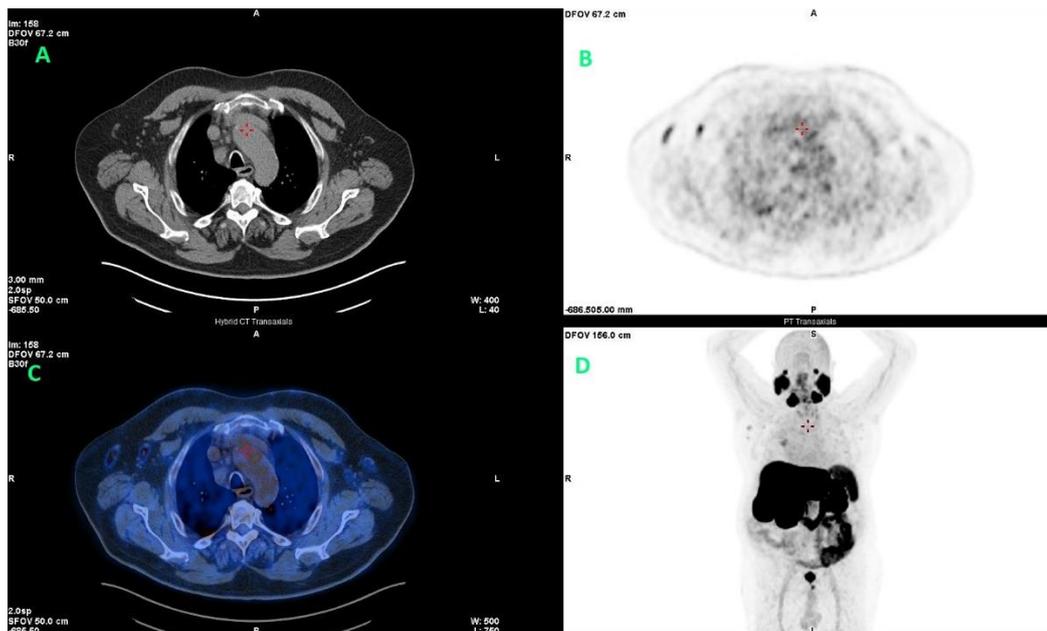


Figura 28: A) immagine TC, B) immagine PET, C) immagine di FUSIONE, D) immagine 3D MIP. Si osservano i linfonodi flogistici in sede ascellare bilaterale.

5.4 Limiti dello studio

I limiti principali del nostro studio sono stati:

1. Il ridotto numero dei soggetti. Trattandosi di un radiofarmaco di recente introduzione, non è stato possibile arruolare un numero maggiore di pazienti nei tempi previsti per l'esecuzione dello studio. Il lavoro tuttavia prosegue.
2. La mancanza di una conferma come lesioni maligne delle aree di aumentato uptake a carico della loggia prostatica e dei linfonodi delle stazioni aortiche ed iliache attraverso l'utilizzo di altre metodiche di imaging radiologico (TC, RM) e/o funzionale (un'ulteriore indagine PET/TC con ^{18}F -PSMA-1007 a distanza di tempo) e del follow-up clinico.

CONCLUSIONI

Nonostante i limiti sopra esposti, i nostri risultati, in accordo con i risultati di altri studi presenti in letteratura, suggeriscono che l'utilizzo della metodica di acquisizione Dual Time Point ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT possa contribuire a migliorare l'accuratezza diagnostica dell'imaging PET/CT nella rilevazione del tumore alla prostata.

La differenza della misura del SUVmax tra l'acquisizione a 90 minuti e quella a 120 minuti può contribuire a differenziare il tessuto benigno da quello maligno, agevolando l'interpretazione dell'indagine diagnostica in caso di dubbio.

Il PSMA rappresenta un'innovazione nel campo della teragnostica: è un eccellente antigene bersaglio per il cancro della prostata, altamente e specificamente espresso sulla superficie delle cellule tumorali della prostata; la stessa molecola può essere utilizzata con un altro radionuclide, il Lutezio177, che è capace di distruggere la cellula cancerosa dall'interno attraverso le radiazioni: diversi test hanno dimostrato che la terapia Lu-177-PSMA può ridurre la massa tumorale ed alleviare il dolore. I pazienti che non hanno altre possibilità di terapia, e le cui cellule cancerose hanno mostrato di essere attive nei confronti del radiofarmaco ^{18}F -PSMA, hanno quindi forti probabilità di trarre beneficio dalle potenzialità diagnostiche e terapeutiche dell'imaging e della terapia con PSMA.

BIBLIOGRAFIA

1. Volterrani D, Erba PA, Mariani G. *Fondamenti di Medicina Nucleare*. Springer 2010.
2. Fanti S, Lopci E, Monetti N. *Compendio di diagnostica Medico Nucleare*, Società Editrice Esculapio, 2013
3. Lucignani G. *PET-TC nella pratica clinica*. Springer, 2008.
4. Maffioli L, Mazzuca N, Rota G et al. *LINEE GUIDA per il miglioramento della qualità nelle strutture di Medicina Nucleare*, 2004
5. *Precisazioni su approvvigionamento, preparazione ed impiego di radiofarmaci*, 2021:
https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/radiofarmacia/Nota_radiofarmaci_galenici_08_03_2021_MS.pdf
6. European Pharmacopoeia 10.5: PSMA-1007 (^{18}F) injection, 07/2021:3116
7. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Anno 162° - Numero 196, 17 Agosto 2021
8. F. L Giesel, K. Knorr, F Spohn et al. *Detection Efficacy of ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*, J Nucl Med. 2019 Mar; 60(3):362-368
9. I. Rauscher, M Kronke, M. Konig et al. *Matched-Pair Comparison of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT and ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*, J Nucl Med. 2020 Jan; 61(1):51-57

10. Frederik L Giesel, B Hadaschik, J Cardinale et al. *F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients*, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Apr; 44(4):678-688
11. *Linee Guida per l'applicazione delle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci in Medicina Nucleare*, suppl. ord. GURI 274 del 23/11/20210.
12. ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. *La Diagnostica PET nel carcinoma della prostata*, 6 giugno 2019.
13. Agenzia Zoe. *AIRC: Guida ai tumori - Tumore della prostata*, 2018:
<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-prostata>
14. L. Wallitt, S.R. Khan, S. Dubash et al. *Clinical PET Imaging in Prostate Cancer*, RadioGraphics 2017; 37:1512–1536
15. V. Di Iorio, S. Boschi, A. Sarnelli et al. *[¹⁸F]F-PSMA-1007 Radiolabelling without an On-Site Cyclotron: A Quality Issue*, Pharmaceuticals 2021, 14, 599.
16. A. Heinzell, D. Boghos, Felix M. Mottaghy et al. *⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2019) 46:1054–1062.
17. S. Piron, K. De Man, V. Schelfhout et al. *Optimization of PET protocol and interrater reliability of ¹⁸F-PSMA-11 imaging of prostate cancer*, EJNMMI Research (2020) 10:14

18. K. Rahbar, A. Afshar-Oromieh, M. Bögemann et al. *¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer: biodistribution, tumour detection and activity kinetics*, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2018) 45:1329–1334
19. K. Sprute, V. Kramer, S. A. Koerber et al. *Diagnostic Accuracy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence*, J Nucl Med. 2021 Feb; 62(2):208-213
20. Gruppo di Studio Oncologia (Andrea Bianchi et al). *Raccomandazioni procedurali per l'imaging PET/TC con ⁶⁸Ga-PSMA-11 o ¹⁸F-PSMA-1007*, 2021:
https://www.aimn.it/documenti/lineeguida/Linee_guida_AIMN_PSMA.pdf
21. A. Iravani, J. Violet, A. Azad et al. *Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies*, Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020 Mar;23(1):38-52
22. IEO (Istituto Europeo di Oncologia). *Tumore della prostata: allo IEO novità per diagnosi e cura dalla medicina nucleare - Moltiplicate le possibilità di diagnosi e cura del tumore prostatico, grazie all' introduzione della nuova PET con PSMA*, 2021: <https://www.ieo.it/it/SCIENCE-IN-SOCIETY/Press-room/Comunicati-stampa/psma/>