

Facciamo chiarezza sulla Pet-Psma

Quale, quando, a chi è indicata

Negli ultimi anni è stata sviluppata una tecnologia, la PET-PSMA, che permette di identificare le localizzazioni del tumore della prostata sfruttando una molecola presente sulle cellule tumorali chiamata PSMA. Questo esame permette di identificare con elevata accuratezza la presenza di eventuali cellule tumorali di origine prostatica all'interno dell'organismo del paziente.



Da sinistra, **il Prof. Stefano Fanti e il Dott. Andrea Farolfi** Servizio di Medicina Nucleare, Policlinico S. Orsola Malpighi, Università degli Studi di Bologna

Che cos'è la PET?

La PET, dall'inglese "Positron Emission Tomography", è una tecnica diagnostica di Medicina Nucleare che permette di ottenere delle immagini del paziente che mettono in evidenza alcuni processi fisiologici e patologici all'interno del corpo. Per poter raggiungere questo scopo è necessaria l'iniezione endovenosa di un radiofarmaco, cioè di un medicinale costituito da due parti: una molecola che vada a mappare il processo fisiologico o patologico che si vuole studiare (per questo anche chiamata *tracciante*) legata chimicamente a una particella radioattiva (chiamata *radio-isotopo*) che permette al tomografo, cioè il macchinario che registra le radiazioni emesse dal paziente, di seguire dall'esterno e identificare dove si accumula il tracciante. Attualmente esistono numerosi traccianti che possono essere impiegati in base alla patologia e al contesto clinico che si vuole indagare. Per esempio, per il metabolismo degli zuccheri si usa l'FDG (un analogo del glucosio), per quello degli acidi grassi la Colina, mentre, per alcuni tipi di tumori, si possono impiegare molecole che vengono riconosciute solo da quelle specifiche cellule tumorali. I traccianti, a loro volta possono essere legati a vari radio-isotopi con

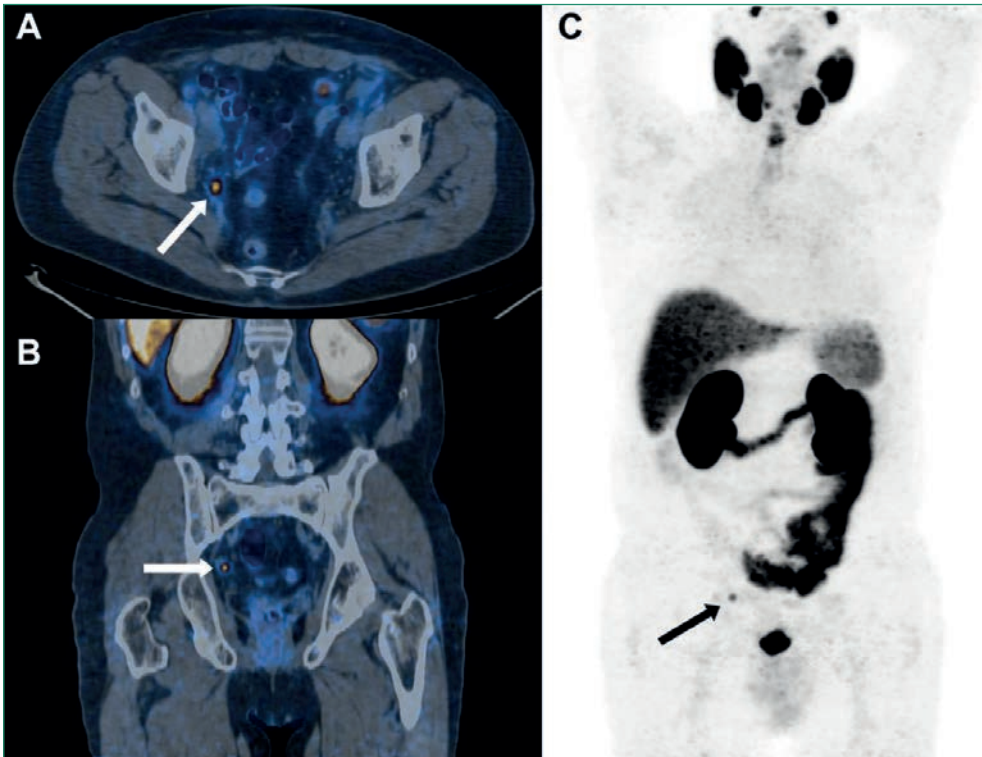
caratteristiche fisiche differenti tra loro (per esempio il Fluoro-18, il Gallio-68, il Carbonio-11, ecc.).

Che differenza c'è tra PET e PET/TC?

Oggi quasi tutti i tomografi PET sono associati a una TC (Tomografia Computerizzata) per permettere una migliore correlazione anatomica delle immagini, nonostante esistano anche alcuni nuovi tomografi associati a una RM (Risonanza Magnetica). Sono quindi indicati con la dicitura PET/TC (o PET/RM).

Come funziona un esame PET?

Dopo l'iniezione endovenosa del radiofarmaco, generalmente nell'avambraccio, bisogna attendere che si distribuisca all'interno dell'organismo. Il tempo di attesa dipende dal tipo di radiofarmaco utilizzato e dalla patologia che si vuole studiare: può variare da pochi minuti fino a 60-120 minuti da trascorrere in sale dedicate all'interno del reparto di Medicina Nucleare. L'esame è quindi eseguito facendo distendere il paziente sul letto del tomografo PET che registra le radiazioni che escono dal paziente in seguito all'iniezione del radiofarmaco. Le immagini PET e TC (o RM) sono acquisite in un'unica sessione di esame e in genere



Paziente di 77 anni, già trattato con chirurgia radicale. Dopo 12 mesi di benessere senza alcuna terapia, il PSA raggiunge un valore di 0,15 ng/mL per cui giunge alla nostra attenzione 3 mesi dopo per eseguire una PET-PSMA con un valore di PSA di 0,27 ng/mL. Le immagini acquisite mostrano un accumulo del radiofarmaco specifico per il PSMA a livello di un linfonodo all'interno della pelvi di 7 millimetri di diametro compatibile con una iniziale recidiva della patologia (A e B: immagini di fusione della PET con la TC in sezione assiale e coronale; C: immagine 3D PET).

includono tutto il corpo, dalle orbite degli occhi fino a includere parte delle cosce. Al termine dell'esame il paziente può riprendere le normali attività e abitudini.

Che cos'è il PSMA?

L'antigene di membrana specifico della prostata, abbreviato in inglese PSMA, è una proteina che si trova in quantità sulla superficie delle cellule tumorali del cancro della prostata. Questo rende il PSMA la proteina ideale per individuare le cellule cancerose con la PET e, negli ultimi anni, sono stati sviluppati dei radiofarmaci in grado di legarsi a questa molecola.

Ho sentito parlare di Gallio-68 e Fluoro-18 per eseguire la PET-PSMA, che differenza c'è?

I radiofarmaci specifici per il PSMA possono essere costituiti da diversi radio-isotopi e i più utilizzati attualmente sono il Gallio-68 e il Fluoro-18. Esistono piccole differenze da un punto di vista fisico tra di essi senza, tuttavia, significative

differenze riguardo alla qualità delle informazioni che permettono di fornire al medico nucleare. Attualmente non esistono studi pubblicati che confrontano direttamente questi radiofarmaci che differiscono tra loro dalla particella radioattiva, sebbene siano più numerosi gli studi scientifici col Gallio-68 e vi sia una maggiore diffusione nel mondo del relativo radiofarmaco. Per comodità, un esame PET che sfrutta la molecola PSMA, viene quindi genericamente definito sotto la dicitura PET-PSMA.

I radiofarmaci diretti contro il PSMA sono approvati dagli enti regolatori per l'impiego in PET?

No, a oggi non rientrano nel registro delle molecole approvate da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) o da altri enti internazionali per l'utilizzo negli esami PET, nonostante sia presente una mole di evidenza scientifica che prova l'efficienza della PET-PSMA, specie nell'identificazione di recidiva della malattia.

La monografia del Gallio-68 PSMA è in corso di pubblicazione su Pharmaeuropa e questo consentirà a breve l'impiego routinario della PET con Gallio-68 PSMA. Tuttavia esistono già protocolli sperimentali in vari centri italiani in cui è consentito utilizzare i radiofarmaci diretti contro il PSMA per le indagini PET nel tumore della prostata.

Quando è indicato eseguire una PET-PSMA?

La PET-PSMA in teoria può essere utilizzata in tutte le fasi del tumore prostatico essendo la proteina PSMA espressa in quantità aumentate quasi esclusivamente nelle cellule cancerose di origine prostatica. È necessario, tuttavia, fare chiarezza dividendo le fasi della patologia come segue.

Stadiazione

Tumore della prostata noto ma non ancora eseguita una terapia eradicante (chirurgia o radioterapia). In questa fase della malattia l'utilità della PET-PSMA non è ancora sta-

ta dimostrata e il numero di studi scientifici internazionali è ancora limitato. Attualmente, la letteratura considera la Risonanza Magnetica multiparametrica la più efficace metodica di diagnostica per immagini nella stadiazione del tumore della prostata, soprattutto in caso di forme neoplastiche aggressive (per maggiori dettagli sulla Risonanza Magnetica multiparametrica si rimanda all'articolo pubblicato sulla Rivista Europa Uomo n. 15, online sul Sito www.europauomo.it).

Ristadiazione

Aumento del valore del PSA in pazienti già trattati in passato con terapia eradicante (chirurgia o radioterapia).

Quando si registra un rialzo del PSA dopo una terapia eradicante vengono utilizzati dei nomogrammi, cioè delle combinazioni di parametri clinici e laboratoristici del paziente, che permettono di ottenere una stima della probabilità che la malattia sia limitata o diffusa nell'organismo. Tuttavia, non sono in grado di dirci dove sia localizzata la recidiva della malattia e qual è il numero esatto dei siti di recidiva. Per questo abbiamo bisogno di metodiche di diagnostica per immagini che, come in una fotografia, ci possano aiutare a identificare il numero e la sede delle precise localizzazioni del tumore della prostata in ogni paziente, per potergli suggerire una terapia mirata. Purtroppo, in questo momento, le metodiche cosiddette "convenzionali" e cioè l'ecografia, la TC, la Risonanza Magnetica e la scintigrafia ossea hanno dimostrato una bassa accuratezza nell'identificare le localizzazioni della malattia. La PET-Colina si è dimostrata essere un esame più accurato tuttavia con risultati ancora subottimali quando i valori del PSA sono bassi (ad esempio PSA < 1,0 ng/mL dopo prostatectomia). Poiché è

preferibile iniziare un trattamento quando i valori del PSA sono ancora bassi, è indispensabile avere a disposizione una metodica di diagnostica per immagini che ci permetta di "fotografare" la malattia nelle sue fasi di iniziale ripresa. La PET-PSMA ha dimostrato una maggiore accuratezza rispetto alla PET-Colina, soprattutto per valori di PSA bassi, rivelandosi così un utile strumento diagnostico in questa fase della malattia.

Monitoraggio di pazienti con tumore resistenti alla terapia ormonale

Nelle fasi più avanzate della malattia molti pazienti che inizialmente traggono beneficio dalla terapia ormonale sviluppano una resistenza a questi farmaci. Non sono ancora presenti dati sufficienti nella letteratura internazionale riguardo all'utilità della PET-PSMA in questo stadio della patologia. Tuttavia alcuni autori suggeriscono che la PET-PSMA può fornire utili informazioni riguardo alla risposta del paziente a determinate terapie farmacologiche e quindi potrebbe aiutare il medico nel decidere se continuare o sospendere il trattamento in corso.

Cosa mi devo aspettare dal referto di una PET-PSMA?

Il medico nucleare, attraverso il referto, può segnalare la presenza di una o più aree in cui il PSMA si accumula, come per esempio un linfonodo, la porzione di un osso, una parte della prostata (nel caso non sia stata asportata chirurgicamente), ecc., sospette per la presenza di cellule cancerose di origine prostatica. Sulla base del referto e di concerto con le informazioni cliniche del paziente, il medico specialista può proporre la terapia più indicata che sia diretta contro le aree segnalate alla PET-PSMA (radioterapia, terapia ormo-

nale, chirurgia, ecc.) oppure consigliare ulteriori accertamenti (RM della pelvi, biopsia di un linfonodo, ecc.). Il referto può anche non mettere in evidenza alcuna area di iperaccumulo del PSMA, in questo caso si parla di falso negativo, ed è da imputare a una limitazione della metodica stessa se il tumore è noto e il PSA è elevato.

La molecola PSMA potrebbe essere un bersaglio per alcune terapie?

Sì. Questi trattamenti vengono effettuati nei reparti di Medicina Nucleare e sono ancora in fase di sperimentazione. Il concetto alla base è semplice: si sostituisce la molecola radioattiva utilizzata per la PET (per esempio il Gallio-68) con una molecola che determini una radioattività in grado di danneggiare le cellule tumorali ma non gli organi sani circostanti (per esempio il Lutezio-177).

Chi valuta e decide se ho bisogno di eseguire una PET-PSMA?

Il medico specialista, in particolare urologo, radioterapista oppure oncologo, al corrente della storia clinica del paziente. La richiesta è quindi indirizzata al medico nucleare che decide se è indicato eseguire l'esame, ed eventualmente fissa l'appuntamento.

La PET-PSMA è pericolosa per il paziente?

La PET-PSMA non è pericolosa, la quantità di radioattività iniettata è esigua e la dose che riceve il paziente è paragonabile a quella di altri esami che utilizzano radiazioni come, per esempio, una TC. I composti radioattivi utilizzati negli esami PET sono eliminati rapidamente dall'organismo, generalmente in poche ore. Non sono mai state descritte fino ad ora intolleranze ai radiofarmaci specifici per il PSMA. ■