

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE**

Ciclo XXIX

Settore Concorsuale di afferenza: 06/E2

Settore Scientifico disciplinare: MED/24

**Il ruolo della TC/PET con anti-3-18F-FACBC nella stadiazione dei
pazienti affetti da neoplasia prostatica ad alto rischio e nella
ristadiazione dei pazienti con ripresa biochimica dopo trattamento
radicale**

Presentata da:

Dott. Cristian Vincenzo Pultrone

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Prof. Riccardo Schiavina

Esame finale anno 2017

Indice

Introduzione	2
La stadiazione pre-operatoria nel tumore della prostata	5
• La classificazione in classi di rischio	5
• La stadiazione con le tecniche di imaging convenzionale	7
• La linfadenectomia pelvica: <i>gold standard</i> della stadiazione linfonodale	8
• I nomogrammi	10
• La TC/PET nella stadiazione pre-operatoria	10
La ristadiazione nei pazienti con recidiva biochimica dopo trattamento radicale	14
• La recidiva biochimica	14
• La ristadiazione della recidiva biochimica	15
<i>Il ruolo della TC/PET con anti-3-18F-FACBC nella stadiazione dei pazienti affetti da neoplasia prostatica ad alto rischio e nella ristadiazione dei pazienti con ripresa biochimica dopo trattamento radicale</i>	22
Materiali e Metodi	22
Risultati	26
Discussione	32
Conclusioni	34
Bibliografia	35

Introduzione

Il tumore della prostata è la quinta neoplasia più frequente a livello mondiale e la seconda più frequente negli uomini, ammontando a 11.7% dei nuovi casi totali di tumore, 19% nei paesi industrializzati e 5.3% in paesi in via di sviluppo. È una malattia molto eterogenea, che può variare da forme indolenti e asintomatiche a forme molto aggressive con metastasi precoci. Il tasso d'incidenza del tumore prostatico è aumentato negli ultimi anni, ed è ora la seconda causa di morte dovuta a tumore negli uomini maggiori di 50 anni. Nell'Unione Europea, il tasso d'incidenza è di 78.9 per 100,000 abitanti all'anno, e il tasso di mortalità è di 30.6 per 100,000 abitanti all'anno [1]. Dagli anni '80, lo screening dell'antigene prostatico specifico (PSA) e l'esplorazione digito-rettale hanno reso possibile la diagnosi del tumore prostatico in uno stadio precoce. L'incidenza di tumori localizzati è di conseguenza aumentata, mentre l'incidenza di metastasi è diminuita. La sopravvivenza specifica per il tumore della prostata a 5 e 10 anni è in totale di 99% e 91% rispettivamente [1].

Nonostante i passi avanti fatti nella diagnosi precoce del tumore prostatico e i progressi tecnici della prostatectomia radicale, la *stadiazione* pre-operatoria e la *ristadiazione* in caso di recidiva di tumore prostatico dopo trattamento radicale rappresentano ancora un problema comune.

Il carcinoma della prostata è usualmente caratterizzato da una crescita lenta, tanto da rimanere in alcuni casi totalmente asintomatico per anni. I meccanismi di sviluppo della neoplasia tuttavia possono essere assolutamente incostanti: il carcinoma prostatico talvolta può imprevedibilmente risultare molto aggressivo e diffondersi rapidamente ad altri organi e tessuti (in particolare a livello linfonodale ed osseo). Prima di un eventuale trattamento è necessario un corretto inquadramento diagnostico che valuti l'estensione locale del tumore (organo-confinato o ad estensione extraprostatica) ed eventuali localizzazioni secondarie (linfonodali o extralinfonodali). L'incidenza di metastasi linfonodali varia tra l'1 e il 26% a seconda della categoria di rischio di appartenenza, dell'estensione della linfoadenectomia e dell'analisi istologica. La TC e la RMN presentano ancora una sensibilità bassa (<30%). La PET con 11C-Colina ha dimostrato

risultati migliori ma con sensibilità ancora insufficiente (<60%). Attualmente la stadiazione linfonodale si basa sulla linfadenectomia pelvica.

Analogamente alla stadiazione pre-operatoria anche la ristadiatione in caso di recidiva dopo trattamento radicale rappresenta un problema ancora irrisolto. Attualmente il fallimento terapeutico si definisce come incrementi dei valori sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA) e si riscontra in circa il 40% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, con il 95% dei casi nei primi 5 anni [2.]. La localizzazione della recidiva di tumore prostatico è di fondamentale importanza per impostare una corretta strategia terapeutica e nella gestione del paziente. Di solito, i pazienti con recidiva locale vengono trattati con radioterapia di salvataggio, mentre i pazienti con sospetta malattia metastatica ricevono la terapia ormonale (terapia di deprivazione androgenica). La sensibilità e specificità delle tecniche di imaging disponibili è aumentata negli ultimi anni. In particolare, la risonanza magnetica (MRI) con spettroscopia o con tensore di diffusione si è rilevata utile nella diagnosi di recidive locali e come guida per la biopsia transrettale ecoguidata. Tuttavia, per la rilevazione di metastasi a distanza, le diverse modalità di imaging attualmente disponibili come la scintigrafia ossea e la tomografia computerizzata non sono sufficientemente sensibili, soprattutto se i valori di PSA sono bassi [3]. Alcune caratteristiche patologiche, come il Gleason score, i margini chirurgici e il coinvolgimento delle vescicole seminali o dei linfonodi, possono essere utilizzate per predire un eventuale recidiva locale o sistemica: l'estensione extraprostatica del tumore primario, la presenza di margini chirurgici positivi e un Gleason score ≤ 7 sono fattori spesso associati ad una recidiva localizzata, mentre l'invasione delle vescicole seminali, il coinvolgimento linfonodale e un Gleason score ≥ 8 sono correlati con una recidiva sistemica [4.]. Attualmente, la TC/PET con ^{11}C -colina è considerata la tecnica di imaging total-body non invasiva più sensibile nel rilevare recidive di tumore prostatico tra quelle disponibili. La performance della TC/PET con ^{11}C -colina viene considerata sufficiente per la ristadiatione del tumore prostatico in pazienti con recidiva biochimica, anche se la detection rate (DR) è subottimale. Una possibile spiegazione è il basso tasso di proliferazione delle cellule di tumore prostatico, che determina un lento metabolismo di membrana e quindi una bassa captazione della colina [5].

Alcuni nuovi traccianti PET sono stati testati in maniera preliminare nell'ambito della stadiazione e della ristadiatione del carcinoma prostatico.

Tra gli altri l'anti-1-amino-3-fluorine 18-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (anti-3-18F-FACBC) si è mostrato sensibile per la stadiazione e ristadiatione della malattia. L'uptake dell'anti-3-18F-FACBC è molto probabilmente mediato da un trasportatore di aminoacidi di membrana (o da una combinazione di trasportatori di membrana). Una volta nel comparto intracellulare il radiofarmaco non viene ulteriormente metabolizzato e rimane immutato marcando le cellule caratterizzate da un pronunciato uptake. La biodistribuzione normale dell'anti-3-18F-FACBC prevede un uptake relativamente intenso nel pancreas e nel fegato, un minimo uptake cerebrale ed una minima escrezione per via renale. Inoltre questo radio-tracciante ha un'emivita più lunga consentendone l'uso anche in Centri non dotati di ciclotrone.

Lo scopo di questo studio prospettico è valutare l'efficacia della TC/PET con anti-3-18F-FACBC PET nella ristadiatione nei pazienti che presentino ripresa biochimica dopo trattamento radicale (Fase I) e nella stadiazione dei pazienti affetti da carcinoma prostatico (Fase II).

La stadiazione pre-operatoria nel tumore della prostata

La classificazione in classi di rischio

La stratificazione in classi di rischio rappresenta un momento fondamentale nella gestione clinica dei pazienti affetti da carcinoma prostatico non metastatico: l'identificazione di tali classi consente infatti di programmare il più idoneo percorso diagnostico-terapeutico per ogni paziente.

I sistemi di classificazione in classi di rischio sono basati sul ben documentato ruolo prognostico (in termini di outcomes e di sopravvivenza) di tre parametri clinici: stadio clinico della neoplasia (cT), Gleason score e PSA. Le principali società scientifiche uro-oncologiche internazionali hanno adottato il sistema classificativo proposto da D'Amico [6] e inserito nelle proprie linee guida tali sistemi di stratificazione dei pazienti ai fini del management diagnostico-terapeutico del paziente.

In particolare le linee guida europee (European Association of Urology) e USA (National Comprehensive Cancer Network) identificano le seguenti categorie di rischio:

Low Risk Sono definiti pazienti affetti da neoplasia prostatica a basso rischio di recidiva di malattia e di progressione. Devono essere contemporaneamente presenti i seguenti parametri: stadio clinico T1-T2a; Gleason score biottico ≤ 6 ; PSA inferiore a 10 ng/ml. Nei pazienti inclusi in questa classe di rischio, i trattamenti raccomandati comprendono la chirurgia, la radioterapia oppure, in casi selezionati, la sorveglianza attiva [7,14]. Le linee guida americane NCCN [14] identificano una ulteriore categoria, a rischio significativamente più basso di aggressività e progressione di malattia, denominata **Very Low Risk**. In tale classe, oltre ad un Gleason score biottico ≤ 6 ed un PSA inferiore a 10 ng/ml, sono inclusi solo i pazienti in stadio clinico T1c (e non T2a), con al massimo 3 prelievi biottici positivi, dei quali non più del 50% della lunghezza totale del frustolo può essere interessata da neoplasia. L'identificazione di questa nuova classe a rischio molto basso, deriva dalle sempre più significative evidenze di letteratura in merito all'over-treatment del carcinoma prostatico e agli effetti "collaterali" dei trattamenti radicali. In tale gruppo infatti, la sorveglianza attiva consente nella maggior parte dei pazienti di differire o di evitare qualsiasi trattamento della patologia, senza compromettere la sopravvivenza del paziente. Le Linee Guida NCCN raccomandano

per i pazienti che rientrano nella classe Very Low Risk la sorveglianza attiva come esclusivo trattamento, specie in coloro che hanno una aspettativa di vita < 20 anni [7,14].

Intermediate Risk Identifica una classe di pazienti affetti da: carcinoma prostatico clinicamente localizzato (T2b secondo l'EAU, T2b-T2c secondo NCCN) e/o Gleason score uguale a 7 e/o PSA compreso tra 10 e 20 ng/ml. In questo gruppo di pazienti, con malattia più aggressiva rispetto alle classi di rischio molto basso e basso, le Linee Guida internazionali raccomandano un trattamento radicale (prostatectomia radicale o radioterapia), specie nei pazienti con una aspettativa di vita superiore a 10 anni.

High Risk Sono inseriti in questa classe pazienti affetti da neoplasia prostatica ad alto rischio di recidiva e di progressione, cioè da una malattia ad elevata aggressività e, in alcuni casi, localmente avanzata. Deve essere presente almeno uno di questi parametri: stadio clinico \geq T2c (EAU) o \geq T3a (NCCN); Gleason score bioptico compreso fra 8 e 10 PSA superiore a 20 ng/ml. Alla luce dell'elevato rischio di recidiva e di progressione locale e sistemica, i pazienti inclusi in questo gruppo debbono essere trattati con l'obiettivo di ottenere un ottimale controllo locale della malattia e prevenire localizzazioni secondarie. La chirurgia radicale con una linfadenctomia pelvica estesa o super-estesa (nelle mani di chirurghi esperti) offre outcomes di sopravvivenza comparabili a quelli ottenuti con radioterapia esterna ad alte dosi associata a terapia androgeno-soppressiva (con agonisti dell'LHRH o antagonisti del GnRH).

Le linee guida NCCN, a differenza di quelle europee, identificano una ulteriore classe di rischio: la **Very High Risk**. In questa classe sono inclusi pazienti con malattia localmente avanzata (T3b-T4, N+), sebbene possano essere inclusi anche coloro in cui siano presenti due o più parametri che soddisfano la classe high risk. In tali pazienti le opzioni terapeutiche includono la radioterapia ad alte dosi associata alla terapia androgeno-soppressiva a lungo termine, la chirurgia radicale con linfadenectomia pelvica estesa (solo se la malattia non è fissa, con estesa infiltrazione degli organi limitrofi, specie il retto) e la terapia androgeno-soppressiva in monoterapia (con agonisti dell'LHRH o antagonisti del GnRH) in pazienti non candidabili a trattamenti radicali.

La stadiazione con le tecniche di imaging convenzionale

Una corretta stadiazione, cioè una definizione dell'estensione di malattia, rappresenta dunque il punto di partenza per stabilire quale sia la migliore strategia terapeutica,

ottenere informazioni riguardo alla prognosi e confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche. Il mezzo di stadiazione ideale dovrebbe possedere un elevato grado di predittività sia per la valutazione dell'estensione locale sia per la valutazione dell'estensione linfonodale e a distanza della neoplasia.

Va comunque sottolineato come, a tutt'oggi, la stadiazione clinica risulti poco accurata, con una sotto-stadiazione, rispetto alla stadiazione post-chirurgica, che va dal 50% al 68% secondo vari autori.

Tra le tecniche di immagini notoriamente utilizzate in fase di stadiazione nel carcinoma prostatico ricordiamo l'ecografia, la TC e la RM. L'impiego dell'ecografia prostatica trans-rettale nella stadiazione è sicuramente discutibile e poco accurata, nonostante i notevoli miglioramenti tecnici delle indagini ultrasonografiche e l'introduzione nella pratica clinica, seppure a livello ancora sperimentale, dei mezzi di contrasto ecografici (15).

La Tomografia Computerizzata (TC) non ha un ruolo significativo nella valutazione dell'estensione locale di malattia, ma consente di identificare, benché con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale, l'interessamento linfonodale locoregionale (16,18). Essa inoltre ha elevate sensibilità e specificità nella diagnosi delle localizzazioni ossee di malattia, che aumentano se effettuata in associazione all'esame scintigrafico.

L'Imaging a Risonanza Magnetica (MRI) consente di valutare l'infiltrazione capsulare, l'interessamento delle vescichette seminali, dei peduncoli vascolari e dell'apice prostatico. Grazie soprattutto alle immagini di RM multiparametrica che combina sequenze anatomiche T2 pesate, sequenze con contrasto (DCE-MRI), sequenze pesate in diffusione (DWI) ed imaging spettroscopico (MRSI), attualmente la RM rappresenta la metodica di imaging migliore per la valutazione del parametro T (19). Inoltre l'uso di bobine endorettali o phased array aumenta ulteriormente la risoluzione di contrasto e la risoluzione spaziale (20-21). Più controversi in letteratura appaiono i risultati relativi all'accuratezza della RMI sulla valutazione del parametro N (22-23).

Le metastasi linfonodali pelviche sono nella maggioranza dei casi asintomatiche, microscopiche (micrometastasi) e sia la TC che la RMI presentano entrambe bassi valori di sensibilità e specificità nella valutazione delle metastasi linfonodali (24).

Indubbiamente negli algoritmi diagnostici e curativi dei pazienti con carcinoma prostatico la **scintigrafia ossea** con la sua elevata accuratezza diagnostica rientra come metodica gold standard nella identificazione delle metastasi ossee in fase di stadiazione. Falsi negativi si presentano in meno dell'1% dei casi e la sensibilità si avvicina al 100%

nella rilevazione di metastasi, in confronto al 68% della radiografia ossea. In generale nel corso della stadiazione, l'esecuzione della scintigrafia ossea è indicata nelle seguenti situazioni cliniche: T1 e PSA > 20ng/ml; T2 e PSA > 10ng/ml; T3 o T4; presenza di sintomi legati alla neoplasia.

La linfadenectomia pelvica: *gold standard* della stadiazione linfonodale

Le metastasi linfonodali rappresentano un importante fattore prognostico nei pazienti affetti da carcinoma prostatico [25]. È, invece, ancora dibattuto il beneficio ottenuto in termini di sopravvivenza cancro-specifica e globale, offerto dalla linfadenectomia pelvica (PLND), sia in pazienti con metastasi linfonodali documentabili, sia in pazienti con linfonodi indenni [26, 27]. Nonostante ciò, la PLND rappresenta la procedura di staging più accurata ed affidabile per la diagnosi di invasione linfonodale nel CaP [EAU Guidelines]. Sfortunatamente, le procedure di imaging come la TC e la MRI hanno un'abilità ridotta nel diagnosticare l'invasione linfonodale [28-30]. I linfonodi loco-regionali della ghiandola prostatica sono i linfonodi pelvici al di sotto della biforcazione delle arterie iliache comuni. I vasi linfatici della pelvi seguono le arterie e ogni gruppo di linfonodi che le accompagna viene chiamato allo stesso modo: iliaco interno, iliaco esterno ed iliaco comune. *La PLND standard*, o limitata, consiste nella rimozione dei linfonodi della fossa otturatoria e dell'iliaca esterna, o solo quelli della fossa otturatoria. *Una linfadenectomia estesa* consiste nella rimozione dei linfonodi nella fossa otturatoria, e a livello dei vasi iliaci esterni, interni e comuni fino al punto in cui l'iliaca incrocia l'uretere. Nella *linfadenectomia super-estesa* vengono rimossi anche i pre-sacrali fino ai mesenterici inferiori.

L'American Urologic Association (AUA), nel suo Prostate Specific Antigen (PSA) Best Practice Statement: 2009 Update, ha stabilito che quei pazienti con un livello di PSA inferiore a 10 ng/mL e Gleason score ≤ 6 potrebbero non trarre beneficio dalla PLND. Inoltre, ha determinato che, mentre la PLND estesa potrebbe portare benefici in termini di recidiva e sopravvivenza nei pazienti a rischio intermedio ed alto, questa deve essere bilanciata verso i potenziali aumenti di morbidità [31].

La linfadenectomia pelvica in corso di prostatectomia radicale per carcinoma prostatico mostra una percentuale relativamente bassa di complicanze che, tuttavia, quando presenti sono correlate ad una morbidità significativa. Le principali complicanze della linfadenectomia pelvica sono di seguito riportate:

Linfocele: fu descritto per la prima volta in letteratura da Mori [32] nel 1955. È comunemente definito come una raccolta di liquido linfatico privo di rivestimento epiteliale distinto, risultante dalla sezione dei vasi linfatici afferenti [33]. Le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili. Nella maggior parte dei casi i linfoceci possono essere del tutto asintomatici (intorno al 50 [34]. I pazienti sintomatici si possono presentare con ileite, dolore, febbre, edema alle estremità inferiori, disturbi urinari [35]. In letteratura è riportata un'incidenza di linfocele compresa tra 0.8% e 9% nei pazienti sottoposti a PLND limitata [36-38]. Molti studi hanno dimostrato incremento doppio o triplo di incidenza di linfocele nei pazienti trattati con una linfoadenectomia pelvica estesa [37,38, 39].

Complicanze tromboemboliche: includono la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP). Fortunatamente, questi eventi sono rari in associazione alla PLND, anche se rappresentano spesso una causa significativa di mortalità operatoria e perioperatoria [33]. Molti studi ampi hanno mostrato l'influenza della PLND sulle complicanze tromboemboliche, evidenziando delle percentuali dallo 0.2% all'8% [37, 40]. Musch e colleghi [37] hanno dimostrato una incidenza dell'8% di TVP e del 3% di EP negli uomini che hanno sviluppato un linfocele associato a PLND. Gli uomini di questo studio senza linfocele presentavano un rischio significativamente ridotto di sviluppare complicanze tromboemboliche.

Lesioni neurologiche: come in tutti i tipi di chirurgia della pelvi, la PLND comporta un piccolo, ma significativo rischio di lesione alle strutture nervose all'interno della pelvi. I nervi che possono essere lesi durante la linfoadenectomia pelvica sono l'otturatorio, il genitofemorale e, raramente, il femorale. Le lesioni al nervo otturatorio sono le lesioni nervose più frequenti associate alla PLND [35]. Le lesioni nervose possono arrivare fino al 3.2% nei vari studi sulla PLND [38, 41,42].

Lesioni Ureterali: rappresentano una rara ma documentata complicanza della PLND per carcinoma prostatico. La percentuale di lesioni ureterali è inferiore all'1% negli studi ampi sulla linfoadenectomia pelvica [36-38].

Edema agli Arti Inferiori: è una complicanza rara. In letteratura è riportata una incidenza del 4%, valore che può aumentare nei pazienti sottoposti a PLND estesa [36].

I nomogrammi

È stato già discusso come la linfadenectomia pelvica, pur rappresentando il gold standard per la stadiazione linfonodale, non sia scevra di complicanze correlate ad una morbilità significativa. Per tale motivo sono stati creati alcuni nomogrammi finalizzati a predire la probabilità di coinvolgimento linfonodale e limitare l'indicazione alla linfadenectomia.

Le tabelle di Partin sono un esempio esauriente di tali algoritmi, perché rivelano la probabilità percentuale di avere un determinato stadio patologico finale, inclusa l'invasione linfonodale, sulla base di analisi di regressione logistica del Gleason score, dei livelli di PSA e dello stadio clinico [43]. Dopo che Makarov et al. [44] hanno aggiornato la tabella di Partin con un'ulteriore stratificazione delle informazioni di base, portando l'accuratezza predittiva all'88%. Dato che nella maggior parte dei modelli predittivi i nomogrammi sono stati convalidati in pazienti trattati con PLND limitata o standard, Briganti et al. [45] hanno sviluppato e convalidato il primo nomogramma prognostico dopo aver effettuato una PLND estesa su 602 pazienti. Hanno mostrato che l'invasione linfonodale è stata ritrovata in 66 pazienti (11.0%) con più di 10 linfonodi rimossi per paziente (media 17.1) e che un nomogramma basato sullo stadio clinico, sul PSA e sul Gleason score della biopsia porta ad un'accuratezza predittiva del 76%.

I nomogrammi, che forniscono un pronostico altamente accurato sulla probabilità di invasione linfonodale durante prostatectomia radicale, sembrano essere strumenti utili nell'identificazione di pazienti ai quali può essere risparmiata in maniera sicura la PLND. In ogni modo, non c'è una risposta esatta alla domanda su quale sia il livello in cui si può evitare la PLND in maniera sicura. Cagiannos et al. [46] hanno riportato che è appropriato non effettuare la linfadenectomia quando il nomogramma predice una probabilità del 1.5-3% o meno. Secondo le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la PLND può essere evitata nei pazienti con una probabilità < 2% di metastasi linfonodali, predetta dai nomogrammi [14].

La TC/PET nella stadiazione pre-operatoria

Anche se la MRI, la CT e la Scintigrafia Ossea vengono ancora frequentemente impiegate nella stadiazione e ristadiazione del Pca, la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con ¹¹C-Colina o la ¹⁸F-Colina rappresenta la metodica di riferimento e maggiormente studiata, grazie ad una migliore sensibilità rispetto alle metodiche

tradizionali. La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di imaging di medicina nucleare non invasiva che rileva raggi gamma provenienti da isotopi che emettono positroni, e permette di valutare l'organismo da un punto di vista funzionale. È molto sensibile e precisa, basata sulla biologia molecolare. Permette la valutazione funzionale di processi biochimici di alcuni tessuti che sono alterati nelle fasi precoci di una malattia neoplastica. Queste alterazioni metaboliche precedono le alterazioni morfologiche visibili con altre tecniche di imaging (CT, MRI). La sensibilità e specificità potenzialmente elevata della PET dipendono dalla sensibilità dei radioisotopi e dal profilo biologico dei traccianti, che sono radiofarmaci selettivi a livello molecolare. Quando un tracciante viene somministrato ai pazienti, il nucleo emette un positrone che dopo uno spostamento di qualche millimetro entra in collisione con un elettrone del tessuto, risultandone la annichilazione di entrambe le particelle. Questa annichilazione produce due fotoni emessi in senso opposto, e le radiazioni gamma vengono percepite dal sistema PET e trasformate in immagini [47]. La PET non possiede però la risoluzione spaziale che possiedono altre tecniche di imaging, per questo sono state sviluppate procedure computerizzate che permettono la fusione delle immagini funzionali della PET con le immagini morfologiche della CT. Per evitare problemi di congruenza tra le immagini, è stato disegnato uno scanner TC/PET che permette l'acquisizione di immagini anatomiche e funzionali in una sola ripresa. Anche se dall'esterno sembra un solo strumento, all'interno non c'è integrazione meccanica tra il sistema PET e quello CT. Le immagini CT vengono acquisite prima, e vengono utilizzate per generare fattori di correzione che vengono applicate alle informazioni rilevate dal sistema PET. Alla fine della scansione sono disponibili le immagini PET e CT, sia separate che sovrapposte. L'approccio combinato della TC/PET si è dimostrato un passo avanti nella diagnosi di tumori primari, metastasi e recidiva dopo terapia, ma anche per la stadiazione, ristadiazione e il monitoraggio della risposta alla terapia in diversi tipi di tumore.

Mentre molti aspetti della TC/PET sono superiori a quelli della PET, uno dei più favorevoli è stato la riduzione complessiva nel tempo di imaging. Oltre ai progressi nella tecnologia PET attraverso l'introduzione di scintillatori più veloci e di superiore prestazione, l'uso di una correzione dell'attenuazione basata sulla CT ha eliminato il requisito di una scansione separata PET. Nelle scansioni TC/PET tempi di esame di 5-10 minuti sono facilmente raggiungibili, rispetto ai 45 minuti delle scansioni PET standard [47].

TC/PET con ¹⁸F-FDG

La capacità della TC/PET ¹⁸F-FDG di rilevare tessuto tumorale si basa su un aumentato metabolismo glucidico nelle cellule maligne in confronto con le cellule benigne (effetto Warburg) come risultato di un'aumentata espressione dei trasportatori di membrana del glucosio (principalmente GLUT1) e dell'attività enzimatica dell'esochinasi II. L'espressione del gene GLUT1 è correlata con il grado di differenziazione del tumore. Il ¹⁸F-FDG ha un uso limitato nella diagnosi di recidiva di tumore prostatico, soprattutto di recidiva localizzata, perché il suo accumulo in vescica determina un alto numero di falsi negativi. Inoltre, il ¹⁸F-FDG può dare anche falsi positivi perché viene captato da tessuto infiammato o tessuto normale.

TC/PET con ¹¹C-colina

La Colina è un precursore nella biosintesi della fosfatidilcolina e dei fosfolipidi di membrana e i suoi livelli sono aumentati in molte cellule tumorali tra cui il PCa, nel quale invece è ridotto il metabolismo glucidico che rende il ¹⁸F-Fluorodesossiglucosio scarsamente utile in ambito prostatico. Siccome l'escrezione per via renale è molto lenta, permette di acquisire immagini chiare della zona pelvica.

Le principali differenze tra la ¹⁸F e la ¹¹C Colina riguardano la maggiore escrezione urinaria della ¹⁸F Colina e l'emivita che è significativamente inferiore per la ¹¹C Colina (20 min) rispetto alla ¹⁸F Colina (110 min) per cui la ¹¹C Colina è utilizzabile solo nei centri che possiedono il ciclotrone.

In letteratura il ruolo della TC/PET con Colina nella stadiazione e ristadiazione dopo trattamento per PCa è stato ampiamente dibattuto con risultati contrastanti. Una recente revisione e metanalisi ha dimostrato che la TC/PET con Colina ha un'accuratezza elevata nella ristadiazione e può guidare ulteriori decisioni terapeutiche, mentre non ha una reale applicabilità nella stadiazione pretrattamento a causa della bassa sensibilità dovuta alla limitata risoluzione spaziale (circa 5 mm) della metodica [48]. Come le metodiche d'imaging tradizionali (CT e MRI) nella stadiazione linfonodale, le dimensioni delle metastasi rappresentano il principale fattore limitante e per questo la linfadenectomia pelvica è ancora oggi la più accurata metodica di stadiazione linfonodale [49]. Infatti numerosi studi hanno valutato il ruolo della PET Colina nella stadiazione delle metastasi linfonodali nei pazienti a intermedio e alto rischio, con risultati alquanto eterogenei riportando un range di sensibilità e specificità del 60-100%

e 66-98% rispettivamente [50-51]. Evangelista et al. nel 2013 [52] in una revisione sistematica ha riportato una sensibilità e specificità globale del 50% e 95% rispettivamente, così come altri autori hanno riportato una sensibilità del 60% sempre nella stadiazione linfonodale [50], globalmente abbastanza bassa; pertanto le attuali evidenze non supportano l'utilizzo routinario della PET Colina in stadiazione se non in casi altamente selezionati, come i pazienti "very high risk" [53].

TC/PET con ^{18}F -FACBC

^{18}F -FACBC (anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutyl-1-carboxylic acid) è stato recentemente proposto come tracciante PET grazie ad una distribuzione nell'organismo più favorevole della colina, alla trascurabile escrezione renale, all'assenza di attività a livello urinario, una maggior emivita (109 min vs 20 min) ed una miglior definizione delle immagini di captazione. È un analogo sintetico dell'L-leucina utilizzato come tracciante TC/PET, che si accumula con un'alta specificità in cellule tumorali di glioblastoma multiforme, carcinoma papillare del rene e adenocarcinoma della prostata. Una delle sue proprietà principali è la lenta eliminazione renale, il che lo rende ideale nello studio del tumore della prostata [54].

L'accumulo del FACBC nelle cellule tumorali è correlato all'espressione di trasportatori aminoacidici sodio-dipendenti (sistema ACS) e sodio-indipendenti (LAT1). Non viene metabolizzato né escreto nelle urine, permettendo una maggior visibilità di eventuali ricadute locali in un paziente trattato con una prostatectomia radicale. Okudaira et al. hanno studiato questi meccanismi, osservando che la captazione di FACBC in cellule in ambiente privo di sodio si riduceva al 20%. Poi, attraverso analisi di espressione dell'mRNA hanno riscontrato un importante ruolo di ASCT2 e SNAT2 nel trasporto di FACBC, in modo simile al trasporto dell'L-alanina [2]. I sistemi di trasporto L sono invece importanti nel trasporto sodio-indipendente dell'FACBC. Il sottotipo LAT1 del sistema L funziona come un trasportatore di aminoacidi neutri con catene laterali ramificate, lunghe o aromatiche (e.g. leucina e fenilalanina). L'espressione di LAT1 è aumentata nelle cellule di tumore prostatico. Una volta all'interno della cellula, il ^{18}F -FACBC non viene incorporato alle proteine e rimane intatto dentro la cellula, proprietà importante nello studio TC/PET, perché l'incorporazione del ^{18}F -FACBC in enzimi e proteine potrebbe determinare reazioni avverse importanti.

L'utilizzo di questo radiotracciante nella fase di ristadiazione, dopo ripresa biochimica nei pazienti già trattati per neoplasia prostatica, è stato oggetto di alcuni recenti studi

con risultati favorevoli. Sono pochi invece gli studi che hanno valutato la sua applicazione durante la stadiazione pre-operatoria.

La ristadiatione nei pazienti con recidiva biochimica dopo trattamento radicale

La recidiva biochimica

L'antigene prostatico specifico (PSA) è un marker sensibile e specifico di tessuto prostatico, ed è elevato nel 95% dei pazienti con tumore in stadio avanzato. Vista la sua sensibilità come marker per tumore della prostata, vengono utilizzate misure in serie e di routine di PSA per diagnosticare precocemente la recidiva del tumore in pazienti sottoposti a trattamenti primari per la malattia localizzata. Il monitoraggio del PSA dopo il trattamento del tumore della prostata localizzato porta all'identificazione di pazienti con solo recidiva biochimica, in assenza di manifestazioni cliniche o all'imaging di ripresa di malattia locale o a distanza. Molti di questi pazienti sono relativamente giovani ed altrimenti sani, per questo c'è interesse nel loro trattamento, compresa la mortalità e l'impatto della terapia nella loro qualità di vita.

La prostatectomia radicale fornisce un buon controllo del tumore nella maggioranza dei pazienti con tumore localizzato. Il PSA ha un'emivita di 3.15 giorni e dovrebbe diventare non rilevabile 21-30 giorni dopo la prostatectomia radicale. Tuttavia, circa il 40% dei pazienti andrà in contro ad un aumento del PSA entro 10 anni dall'intervento [55]. La probabilità di una recidiva biochimica dipende dalla stadiazione clinica, Gleason score, PSA pre-operatorio e stadiazione patologica. Sono state proposte molte definizioni di recidiva biochimica, ma quella più utilizzata è quella dell'American Urological Association (AUA): valori sierici di PSA ≥ 0.2 ng/mL, confermati da una seconda determinazione con PSA ≥ 0.2 ng/mL [55]. La storia clinica dei pazienti con recidiva biochimica è molto eterogenea. La sopravvivenza tumore-specifica dopo 10 e 15 anni dall'intervento è di 94% e 91% rispettivamente. In uno studio realizzato su 1997 pazienti, le probabilità di sviluppare metastasi dopo 15 anni era del 18%. Tra i pazienti con recidiva biochimica, si sono riscontrate metastasi a distanza in 34% dei pazienti. È importante dire che nessun paziente ha avuto una ripresa di malattia locale o metastatica senza avere avuto prima una recidiva biochimica [56].

La definizione di recidiva biochimica è più complicata dopo radioterapia esterna. Una parte di tessuto prostatico normale rimane indenne, ed è improbabile che i valori del PSA cadano sotto la soglia di rilievo (0,2 ng/mL). La riduzione dei valori di PSA dopo RT è graduale, e il tempo medio per il raggiungimento del nadir del PSA è di 18 mesi o di più [57]. Il nadir del PSA (la concentrazione sierica più bassa che raggiunge) è un indicatore del successo del trattamento dopo RT. Anche se valori più bassi di nadir del PSA si associano a migliori risultati terapeutici, nessun valore assoluto può distinguere tra successo o fallimento terapeutico. L'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) consiglia che il nadir del PSA venga considerato come un fattore prognostico in modo simile a variabili pre-trattamento, come il PSA sierico, il Gleason score e lo stadio T clinico del tumore. Per standardizzare il rilievo del PSA per valutare il successo della terapia, una commissione dell'ASTRO ha definito come recidiva biochimica l'aumento di tre valori consecutivi di PSA dopo il raggiungimento di un nadir. Questi criteri sono stati poi modificati con i criteri di Phoenix nel 2005, secondo cui si considera come recidiva biochimica un aumento di 2 ng/mL o più sopra il nadir del PSA dopo RT [57].

La ristadiatione della recidiva biochimica

PSA e i suoi derivati

In pazienti sottoposti ad un trattamento locale per un tumore clinicamente localizzato, l'innalzamento dei valori del PSA dopo il trattamento precede di molti anni lo sviluppo di metastasi clinicamente evidenti o la presenza di manifestazioni cliniche di una recidiva localizzata [56]. Anche se le caratteristiche patologiche e il PSA preoperatorio possono influenzare il rischio di recidiva biochimica, la tempistica e il pattern con cui si presenta l'aumento del PSA nella recidiva sono le variabili cliniche più importanti nel cercare di distinguere tra recidiva locale e sistemica. Alcuni studi dimostrano che un intervallo breve tra l'intervento e la recidiva biochimica è indice di metastasi non rilevate con le tecniche di imaging, mentre se la recidiva biochimica avviene 1-2 anni dopo la prostatectomia radicale, è più probabile che la recidiva sia locale [56]. La recidiva locale è anche più probabile quando la velocità di aumento del PSA (PSA velocity) è inferiore a 0.75 ng/mL/anno e il tempo di raddoppio del PSA (PSAdt) è maggiore di 12 mesi. Come regola generale, i pazienti con tumore ad alto grado, coinvolgimento delle vescicole seminali, PSAdt < 6 mesi e PSA rilevabile entro 12 mesi

dall'intervento hanno un rischio maggiore di sviluppare metastasi, mentre i pazienti con tumori di grado basso o intermedio, senza coinvolgimento delle vescicole seminali, margini chirurgici positivi, PSA_{dt} > 6 mesi e PSA rilevabile almeno 1 anno dopo l'intervento hanno più probabilità di avere una recidiva locale [56]. Tuttavia, queste variabili, sia quando usate singolarmente che quando usate in combinazione, non sono totalmente affidabili nel predire il pattern di recidiva. Queste variabili possono essere usate per guidare l'utilizzo di tecniche di imaging e biopsie per stabilire il sito di recidiva.

Ecografia transrettale con biopsia dell'anastomosi vescico-uretrale

L'ecografia transrettale (TRUS) con biopsia dell'anastomosi vescico-uretrale è una procedura diagnostica utile per valutare l'anatomia della loggia prostatica ma è poco sensibile per valori di PSA bassi. Diversi studi dimostrano che la sensibilità di questa tecnica si aggira intorno al 50%, molto dipendente dei valori di PSA post-trattamento [58,59]. Un limite della TRUS con biopsia dell'anastomosi vescico-uretrale è l'incapacità di rilevare una recidiva locale per PSA < 1 ng/mL, e la necessità di ulteriori innalzamenti dei valori di PSA per ottenere una conferma istologica di recidiva locale prima di procedere con la radioterapia di salvataggio [58]. Lesioni patologiche si presentano spesso come aree ipoecogene in posizione perianastomotica, in vicinanza al collo vescicale o posteriormente al trigono vescicale. Altri criteri suggestivi di una recidiva locale sono l'ispessimento asimmetrico dell'anastomosi vescico-urinaria o la perdita dell'integrità del piano retroanastomotico. Il sito di riscontro di recidiva tumorale è l'anastomosi vescico-uretrale, con biopsie positive in un 62% dei casi. Altri siti comuni di recidiva sono il collo vescicale e lo spazio retrovescicale. In uno studio di Leventis et al [58], una serie di pazienti con TRUS nella norma hanno avuto una biopsia positiva solo nel 20% dei casi, mentre il 62% dei pazienti con lesioni sospette hanno presentato biopsie positive. I valori di PSA sono significativamente più alti in pazienti con biopsie positive rispetto ai pazienti con biopsie negative. Solo il 25% dei pazienti con PSA ≤ 1 ng/mL presenta biopsie positive, mentre il 71% dei pazienti con PSA > 1 ng/mL ha una recidiva locale confermata dalla biopsia [59]. Alcuni autori consigliano l'uso della TRUS con biopsia solo per valori di PSA > 0.5 ng/mL [58], mentre altri consigliano il prelievo di biopsie già per valori di PSA > 0.2 ng/mL, perché si è confermato un miglioramento della sopravvivenza senza recidiva biochimica se la radioterapia di salvataggio viene iniziata quando i valori di PSA sono ≤ 1 ng/mL [59].

Scintigrafia ossea

La diagnosi precoce di un eventuale coinvolgimento osseo in un paziente con tumore prostatico è fondamentale per un'appropriate gestione del paziente, in particolare per la scelta terapeutica, follow-up e prevenzione di fratture patologiche. La scintigrafia ossea è una tecnica di imaging total-body usata in pratica clinica per rilevare lesioni ossee di vario tipo, che consiste nella somministrazione di una molecola affine al tessuto osseo, come i bifosfonati (MDP, DPD), marcata con il radionuclide ^{99m}Tc e la conseguente acquisizione delle immagini con una gamma camera. Un suo limite è la bassa specificità, dovuto al fatto che il radiofarmaco tende ad accumularsi anche nelle alterazioni degenerative ed infiammatorie. Anche se alcune caratteristiche della ricaptazione possono indirizzare nella differenziazione tra una lesione maligna e una benigna (per esempio, una lesione spinale simmetrica è probabilmente una lesione degenerativa), è spesso difficile differenziare alterazioni degenerative da metastasi [60]. Le metastasi ossee rappresentano la principale manifestazione clinica per molti pazienti con tumore prostatico, e spesso sono la prima causa di mortalità e morbidità. La detection rate della scintigrafia ossea è di solo 1-13% in pazienti con PSA < 20 ng/mL e Gleason score < 8 [61]. Secondo alcuni autori, pazienti con valori di PSA relativamente bassi, assenza di sintomatologia ossea, basso stadio T e basso Gleason score non hanno un'indicazione alla scintigrafia ossea [60,61]. Per valori di PSA tra 1,4 ng/mL e 20.0 ng/mL, la scintigrafia ossea ha una minore sensibilità rispetto la TC/PET con ^{11}C -colina [60]. Questo si spiega col fatto che il radiofarmaco utilizzato nella scintigrafia ossea (per esempio, il ^{99m}Tc -DPD) viene captato in presenza di lesioni osteoblastiche, quindi è un segno indiretto di lesione metastatica, mentre la colina viene captata direttamente dalle cellule tumorali [61].

Immunoscintigrafia con ^{111}In -capromab pendetide

L'immunoscintigrafia con ^{111}In -capromab pendetide (ProstaScint®) è una tecnica di imaging approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti basata sull'utilizzo di IgG monoclonali murine che si legano direttamente all'antigene di membrana prostatico-specifico (PSMA) nelle cellule epiteliali prostatiche. Il PSMA è una glicoproteina transmembrana espressa in maggior quantità in cellule tumorali rispetto a cellule epiteliali normali [62]. Le prime indicazioni per l'utilizzo dell'immunoscintigrafia furono di usarla solo in pazienti con rischio moderato-alto di

malattia extra-prostatica, determinato dal valore del PSA preoperatorio, Gleason score ≥ 7 e dalla stadiazione clinica e patologica. La tendenza generale di identificare recidive tumorali in uno stadio precoce dopo la prostatectomia radicale ha portato all'uso dell'immunoscintigrafia per differenziare una recidiva locale da una a distanza, con il fine di selezionare meglio i pazienti per una possibile radioterapia di salvataggio ed evitare radiazioni innecessarie in pazienti con malattia metastatica. Schuster e i suoi collaboratori hanno confrontato l'immunoscintigrafia con ^{111}In -capromab pendetide con la TC/PET con ^{18}F -FACBC per la diagnosi di recidiva di tumore prostatico [62]. La sensibilità e la specificità dell'immunoscintigrafia sono risultate rispettivamente del 62% e 72%, con molta variabilità osservatore-dipendente. La fusione con CT o MR migliora la precisione della tecnica. Nella casistica dei suddetti autori, la sensibilità per recidive locali è stata del 69%, mentre la sensibilità per lesioni extra-prostatiche è stata del 10%. In conclusione, la TC/PET con ^{18}F -FACBC si è dimostrata superiore sia nella diagnosi di recidive nella loggia prostatica che nella diagnosi di metastasi a distanza [62].

Tomografia computerizzata

La sensibilità della tomografia computerizzata (TC) di addome e pelvi è limitata per le lesioni recidive di piccolo volume, particolarmente quando i valori di PSA sono bassi. Alcuni studi dimostrano che la TC è positiva solo nell'11%-14% dei pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale [63]. Il valore di PSA medio associato ad una TC positiva è stato 12.4 ng/mL e la PSA velocity media 30.6 ng/mL/anno. Uno dei problemi della TC è la presenza di tessuto cicatriziale per gli esiti operatori nella regione pelvica, particolarmente intorno la loggia prostatica e le vescicole seminali, che può essere confuso con una recidiva locale [63]. Anche in presenza di conferma istologica di recidiva locale, la sensibilità della TC rimane bassa: in un gruppo di 22 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale con recidiva biochimica e diagnosi confermata da TRUS e biopsia, la sensibilità della TC è stata del 36% [64].

Riassumendo, la tomografia computerizzata è di poco aiuto nel rilevare recidive locali, visto che studi precedenti dimostrano che la TC può essere positiva solo in presenza di valori alti di PSA (PSA medio di 27,4 ng/mL) [65], riuscendo a rilevare le recidive locali solo quando sono maggiori di 2 cm. Tuttavia, la TC può essere utile nel determinare il coinvolgimento linfonodale. La sensibilità per la stadiazione linfonodale è del 27-75%, e la specificità del 66-100% [65]. La capacità della TC di rilevare metastasi linfonodali

si basa solo sulle dimensioni dei linfonodi, quindi potenzialmente mancando linfonodi inferiori a 1 cm. La TC può essere anche utilizzata nella pianificazione del trattamento radioterapeutico per definire i volumi target.

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica multimodale con bobina endorettale si è rivelata utile nella diagnosi di recidiva locale. I focolai di recidiva si riscontrano come aree isointense nelle immagini pesate in T1 e come aree iperintense nelle aree pesate in T2 in confronto con il tessuto muscolare adiacente [63]. Un altro ruolo che la risonanza magnetica può ricoprire è la definizione dei volumi target per la radioterapia di salvataggio in pazienti con recidiva locale. In un numero considerevole dei casi, si possono identificare residui delle vescicole seminali. Sella et al. riportano che i residui delle vescicole seminali si riscontrano nel 20% delle risonanze magnetiche effettuate dopo prostatectomia [66]. Questi residui, così come ogni residuo di tessuto prostatico dopo la prostatectomia, devono essere inclusi nel volume da irradiare. L'utilità della risonanza magnetica può essere migliorata utilizzando metodi di acquisizione dell'immagine alternativi. La dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) permette la valutazione dei parametri vascolari (flusso e permeabilità) utilizzando un contrasto in infusione in un determinato periodo di tempo. Questa tecnica è più sensibile della risonanza magnetica convenzionale pesata in T2 nella diagnosi di tumore prostatico e nella valutazione dei pazienti con recidiva biochimica [63]. In un gruppo di pazienti ad alto rischio di sviluppare una recidiva dopo la prostatectomia radicale, la DCE-MRI ha avuto una sensibilità del 71% e una specificità del 94% nel predire la recidiva locale [67].

Una tecnica più veloce che non richiede l'infusione di un contrasto è la risonanza magnetica con tensore di diffusione (diffuse-weighted magnetic resonance imaging, DW-MRI). La DW-MRI si basa sulla mobilità molecolare dell'acqua, determinata dall'interazione dell'acqua con elementi intracellulari, macromolecole, membrana cellulare ed elementi dell'organizzazione microstrutturale. I processi patologici che alterano l'omeostasi intracellulare dell'acqua, la densità cellulare e la citoarchitettura alterano la mobilità dell'acqua. Questi effetti possono essere quantificati con la diffusion-weighted MRI [63]. La diffusion-weighted MRI è più sensibile nel rilevare tessuto tumorale rispetto alla risonanza magnetica pesata in T2 da sola, migliorando la sensibilità da 54% a 81%, con una lieve perdita di specificità, da 91% a 84% [60]. L'utilizzo di nanoparticelle superparamagnetiche di ossido di ferro migliora la

sensibilità della risonanza magnetica nella rilevazione di metastasi linfonodali, che da 35.4% passa a 90.5% [61]. Anche per la diagnosi di metastasi ossee, la diffusion-weighted MRI si è dimostrata ugualmente efficace alla TC/PET con ^{11}C -colina [63].

TC/PET

La TC/PET ha dimostrato di essere una tecnica più sensibile (88%-100%) e specifica (75% -100%) rispetto la CT (sensibilità, 38%-90%, specificità, 38%-85%) per la rivelazione di recidive di malattia o malattia residua nel sito primario, nonché l'individuazione di recidiva linfonodale [68]. Più del 90% delle PET effettuate in ambito oncologico utilizzano il fluoro-desossi-glucosio (FDG) come tracciante, e questo si spiega con l'aumentato metabolismo glucidico delle cellule tumorali. Nella stadiazione del tumore della prostata, la FDG-TC/PET ha un ruolo limitato per l'accumulo di tracciante nel tessuto maligno e benigno. Inoltre, l'escrezione renale e il conseguente accumulo in vescica determina una difficoltà maggiore nella valutazione di lesioni localizzate nella loggia prostatica o nei tessuti adiacenti. Oltre l'aumentato uptake di glucosio, nelle cellule tumorali si riscontra anche un aumentato fabbisogno di fosfolipidi di membrana e un'aumentata sintesi proteica. Questo è il razionale per l'utilizzo della colina e di analoghi di aminoacidi come nuovi radiofarmaci.

TC/PET con ^{11}C -colina è stata studiata per la rilevazione di ricadute locali, linfonodali e metastatiche di tumore della prostata. Siccome l'escrezione per via renale è molto lenta, permette di acquisire immagini chiare della zona pelvica. Secondo alcuni studi, recidive locali o metastasi a distanza vengono rilevate dalla TC/PET con colina con una sensibilità del 95% e valore predittivo positivo dell'86%. La specificità è del 40%, con un valore predittivo negativo del 67% [69]. Alcuni autori suggeriscono l'utilizzo della TC/PET con ^{11}C -colina a partire di valori di PSA $\geq 2,5$ ng/mL. Oltre questo cut-off, la sensibilità di questa procedura diagnostica è 91%, mentre la specificità è 50%. [69].

La TC/PET con ^{11}C -colina si è dimostrata superiore alla scintigrafia ossea nella diagnosi di metastasi ossee, con buoni valori di sensibilità, specificità e precisione (79%, 97% e 84% rispettivamente). Il radiofarmaco utilizzato nella scintigrafia ossea ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD) viene captato in presenza di lesioni osteoblastiche, quindi è un segno indiretto di lesione metastatica, mentre la colina viene captata direttamente dalle cellule tumorali [20]. Inoltre è stato ipotizzato che lo sviluppo delle metastasi ossee abbia inizio con il solo coinvolgimento del midollo osseo [70,71]. Un altro vantaggio della TC/PET con ^{11}C -colina è la capacità di esaminare tutti i distretti anatomici in un singolo esame,

diversamente dalla scintigrafia. Fuccio et al. hanno osservato con la TC/PET con ^{11}C -colina, la presenza di recidive locali, metastasi polmonari e metastasi linfonodali in 32 su 42 pazienti, indipendentemente dal coinvolgimento scheletrico [72].

TC/PET con ^{18}F -FACBC Lorenzo Oltre alla Colina sono recentemente apparsi altri traccianti di notevole interesse clinico: un nuovo analogo dell'amminoacido leucina definito FACBC (anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) è stato recentemente proposto come tracciante PET grazie ad una distribuzione nell'organismo più favorevole della colina, alla trascurabile escrezione renale, all'assenza di attività a livello urinario, una maggior emivita (109 min vs 20 min) ed una miglior definizione delle immagini di captazione come già descritto nei precedenti capitoli. I primi studi con l'utilizzo del FACBC hanno dimostrato risultati promettenti e riproducibili con un aumento del detection rate rispetto ad altre metodiche di circa il 20-30% [73]. Nel 2013 è stato pubblicato il primo studio di confronto tra la colina e il FACBC in 15 pazienti con recidiva biochimica dopo trattamento radicale, dimostrando una detection rate del 20% per la colina e del 40% per il FACBC. [5] Nel 2014 Schuster et al. ha confrontato la TC/PET con FACBC con SPECT/CT con ^{111}In -Capromab su 93 pazienti con recidiva biochimica dopo trattamento radicale, dimostrando per le recidive locali una sensibilità e specificità del 90.2% e del 40%, rispettivamente per il FACBC, e una sensibilità e specificità del 67% e 56% rispettivamente per la SPECT/CT con ^{111}In -Capromab; per le recidive linfonodali e sistemiche la sensibilità e specificità per il FACBC era pari al 55% e 97%, e per la SPECT/CT con ^{111}In -Capromab era pari al 10% e 86%, rispettivamente [74].

Il ruolo della TC/PET con anti-3-18F-FACBC nella stadiazione dei pazienti affetti da neoplasia prostatica ad alto rischio e nella ristadiatione dei pazienti con ripresa biochimica dopo trattamento radicale

Materiali e metodi

Lo studio è stato suddiviso in due fasi separate di arruolamento dei pazienti. Nella prima fase (“FASE I”) abbiamo arruolato i pazienti con ripresa biochimica dopo trattamento radicale. Nella seconda (“FASE II”) sono stati arruolati i pazienti con carcinoma prostatico candidabili a chirurgia.

FASE I

In questo studio sono stati arruolati 100 pazienti con recidiva biochimica dopo trattamento radicale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una TC/PET con anti-3-¹⁸F-FACBC TC/PET e una con ¹¹C-Colina per valutare il sito di recidiva. Tutti i pazienti hanno effettuato le scansioni PET presso la U.O. di Medicina Nucleare dell’Ospedale Sant’Orsola-Malpighi. Il presente è uno studio monocentrico comparativo, approvato dal Comitato Etico dell’Ospedale Sant’Orsola-Malpighi e realizzato d’accordo con i principi della Dichiarazioni di Helsinki e con regolazioni nazionali. Il consenso informato è stato chiesto ed ottenuto da tutti i pazienti arruolati. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla TC/PET con anti-3-¹⁸F-FACBC entro una settimana dopo la TC/PET con ¹¹C-colina. I criteri di inclusione sono:

- Prostatectomia radicale come trattamento primario per il tumore prostatico;
- Recidiva biochimica, con valori di PSA > 0.2 ng/mL confermato da una seconda misurazione;

Tutti i pazienti sono stati seguiti con un follow-up medio di 1 anno (6-24 mesi) dopo aver eseguito la PET con ¹⁸F-FACBC. Durante il follow-up sono stati eseguiti dosaggi seriati del PSA ed ulteriori esami di imaging (ecografia transrettale, RM, TC, biopsie). Lo standard di riferimento si è basato sulla storia clinica dei pazienti e sugli esami di imaging. Tali dati sono stati presi in considerazione per categorizzare i risultati delle TC/PET di entrambi i traccianti come veri positivi (TP), veri negativi (TN), falsi positivi (FP) o falsi negativi (FN).

FASE II

In questo studio prospettico sono stati arruolati 94 pazienti affetti da carcinoma prostatico a rischio intermedio/alto, candidabili ad intervento di prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC/PET con ^{11}C -colina e TC/PET con ^{18}F -FACBC. I criteri di inclusione sono stati:

- Adenocarcinoma prostatico ad intermedio o alto rischio secondo la classificazione di D'Amico;
- Esami di stadiazione pre-operatoria come previsto nel normale percorso assistenziale;
- TC/PET con ^{11}C -colina negativa per metastasi ossee;
- Assenza di terapie ormonosoppressive in corso;

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica con le diverse metodiche attualmente disponibili (prostatectomia radicale robot assistita, laparoscopica e retropubica “a cielo aperto”).

Tutti i linfonodi asportati e la prostata sono stati analizzati. I risultati dell'esame eseguito con ^{18}F -FACBC sono stati confrontati con i dati derivanti dalle altre indagini biochimiche, cliniche e strumentali eseguite nell'ambito del normale percorso assistenziale, compreso il risultato dell'esame istopatologico previsto sui linfonodi escissi (esame di riferimento).

Interpretazione delle immagini

Due medici nucleari con ampia esperienza nel campo del tumore della prostata hanno esaminato tutte le scansioni TC/PET. Nei casi in cui ci fosse stata una discordanza tra i due esaminatori, le immagini sono state esaminate una seconda volta e si è trovato un consenso. I criteri per definire la positività TC/PET includono la presenza di aree focali ad aumentata captazione del tracciante (aree più intense rispetto il background), escludendo processi articolari e le aree di uptake fisiologico, con o senza una lesione sottostante identificata dalla CT. Criteri semi-quantitativi basati sul valore standardizzato di uptake massimo (SUVmax), come il rapporto tra il SUVmax della lesione e il SUVmax del background, sono stati usati per aiutare l'analisi visiva. Se un focolaio di leggera aumentata captazione veniva rilevato, un rapporto SUVmax lesione / SUVmax background ≥ 1.5 viene considerato significativo. I valori Target to Background (TBR)

per il ^{18}F -FACBC e i TBR per ^{11}C -colina sono stati riportati per ogni singola lesione, così come il SUVmax, per comparare il grado di captazione di entrambi i traccianti. La General Electric (Xeleris, GE Medical Systems, Waukesha, WI, Stati Uniti) ha provveduto per la stazione di lavoro utilizzata per la valutazione delle immagini e la semi-quantificazione. Le immagini PET, CT e la fusione delle immagini TC/PET sono state utilizzate per valutare le scansioni da un punto di vista assiale, sagittale e coronale.

Sintesi dei radiotraccianti

Il ^{18}F -Fluoride, necessario per marcare il tracciante, è stato prodotto dal ciclotrone del Ospedale Sant'Orsola-Malpighi. Il ^{18}F -FACBC è stato preparato nella radiofarmacia dell'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, basandosi su un modulo di sintesi già caricato su una cassetta dalla GE Healthcare (General Electric), e d'accordo con un metodo precedentemente riportato [75]. L' ^{11}C -colina è stata sintetizzata utilizzando un metodo di fase solida descritto da Pascali et al. [76], utilizzando un modulo di sintesi commerciale (TracerLab, GE Medical Systems, Waukesha, WI).

Protocollo di rilevazione delle immagini TC/PET

Le acquisizioni delle immagini TC/PET con ^{18}F -FACBC e con ^{11}C -colina sono state effettuate in modo simili. Brevemente, circa 370 MBq di tracciante sono stati iniettati. Non c'è stato bisogno di digiuno per la TC/PET con ^{11}C -colina, mentre un digiuno di 4 ore è stato necessario per la TC/PET con ^{18}F -FACBC. Il tempo di uptake è stato di 3 minuti per entrambi i traccianti. Le immagini sono state acquisite da un tomografo 3D (Discovery STE, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) per 2 minuti/posizione del letto. Il campo di esame incluso si estende dal cranio alla metà dei femori. Una CT a bassa dose (120 kV, 80 mA) senza mezzi di contrasto è stata effettuata sia per la correzione dell'attenuazione che come mappa anatomica. Le informazioni ricevute sono state corrette per fenomeni di diffusione, eventi casuali coincidenti e tempo morto del sistema utilizzando il software del sistema. Una ricostruzione iterativa (massimizzazione dei subsets-ordinati con 2 iterazioni, seguite da un attenuamento con un filtro gaussiano 3D di 6mm) e un attenuamento basato sulla CT sono stati utilizzati per ottimizzare le immagini PET.

Analisi statistica

I risultati sono riportati come valore medio \pm deviazione standard, mediana, range ed intervalli interquantili. Sono stati calcolati: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV), valore predittivo negativo (NPV), accuratezza e detection rate.

Risultati

FASE I

Dei 100 pazienti arruolati 11 sono stati esclusi per fallimento durante lo screening o il follow-up. Pertanto la popolazione studiata comprende 89 pazienti (età media 69, 55-83 aa). La tabella 1 mostra le caratteristiche cliniche e patologiche della popolazione arruolata. Non si sono evidenziate reazioni indesiderate per il ^{18}F -FACBC né per l' ^{11}C -colina.

In un'analisi basata sui pazienti, la TC/PET con ^{11}C -colina ha avuto una detection rate del 33.7%, essendo stata positiva in 30 pazienti e negativa in 59.

La TC/PET con ^{18}F -FACBC è stata positiva in 33 pazienti e negativa in 56, con una detection rate del 37,1%, come riportato nella tabella 2.

In 51 pazienti (57%) nessuno dei due traccianti ha consentito di individuare la sede della ripresa di malattia. In 25 pazienti (28%) con entrambi i traccianti sono risultati positivi. In 8 pazienti (9%) in cui la TC/PET con ^{18}F -FACBC è risultata positiva la TC/PET con ^{11}C -colina non ha individuato lesioni; viceversa in 5 pazienti (6%) la TC/PET con ^{11}C -colina è risultata positiva in assenza di reperti patologici alla TC/PET con ^{18}F -FACBC.

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti

Characteristic	Value
No. of patients	
Enrolled	100
Included	89
Age (years)	
Mean	69
Range	55 – 83
Trigger PSA level (ng/ml)	
Mean	6.99
Median	3.35
Standard deviation	17.5
Range	0.20 – 20.72
Gleason score, <i>n</i>	
≤6	12
7	33
8 – 10	32
Not specified/not available	12
T stage, <i>n</i>	
1c	1
2	17
3	59
Not specified/not available	12
N stage, <i>n</i>	
0	27
1	39
x	11
Not specified/not available	12
Postsurgical treatment, <i>n</i> (%)	
Radiotherapy + hormonal therapy	28 (31)
Radiotherapy only	12 (13)
Hormonal therapy only	23 (26)
None	26 (29)
Interval between radical prostatectomy and PET (months)	
Mean	79
Median	75
Standard deviation	57
Range	3 – 228
Interval between radical prostatectomy and PET, <i>n</i> (%)	
<6 months	6 (7)
6 – ≤24 months	15 (17)
Interval between PET and last follow-up (months)	
Mean	16
Median	14
Standard deviation	7
Range	6 – 29

^{18}F -FACBC	^{11}C -Choline		Total
	Negative	Positive	
Negative	51	5 (2 lymph node, 1 bone, 1 local relapse)	56
Positive	8 (5 lymph node, 1 bone, 1 local relapse)	25 ^a	33
Total	59	30	89

Tabella 2 Corrispondenza fra la TC/PET con ^{11}C -colina e la TC/PET con ^{18}F -FACBC in un'analisi per paziente

Dai dati di follow-up è emerso che le lesioni segnalate alla TC/PET con ¹⁸F-FACBC sono risultate: TP in 32 pazienti, TN in 2, FN in 54 e FP in 3 con valori calcolati di sensibilità, specificità, PPV, NPV e accuratezza di 37%, 67%, 97%, 4% e 38% rispettivamente. Analogamente le lesioni individuate dalla TC/PET con ¹¹C-colina sono risultate: TP in 27 pazienti, TN in 2, FN in 57 e FP in 3 con valori di sensibilità, specificità, PPV, NPV e accuratezza di 32%, 40%, 90%, 3% e 32% rispettivamente (Tabella 3). Dalle analisi di tali dati è risultata una differenza statisticamente significativa fra i due traccianti in termini di TP, TN, FP e FN a favore del ¹⁸F-FACBC (p<0,0001)

Tabella 3: Performance globale della TC/PET con ¹¹C-colina e della TC/PET con ¹⁸F-FACBC

	True-positive (n)	True-negative (n)	False-positive (n)	False-negative (n)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Accuracy (%)
¹¹ C-Choline	27	2	3	57	32	40	90	3	32
¹⁸ F-FACBC	32	2	1	54	37	67	97	4	38

Suddividendo i pazienti per valori di PSA la sensibilità della TC/PET con ¹¹C-colina è risultata lievemente più bassa rispetto alla TC/PET con ¹⁸F-FACBC con una differenza statisticamente significativa per valori di PSA ≥ 1 (p=0,0001) (Tabella 4; Figura 1).

Tabella 4: Performance della TC/PET con ¹¹C-colina e della TC/PET con ¹⁸F-FACBC suddivisa per valori di PSA

Trigger PSA (ng/ml)	Sensitivity (%)		Detection rate (%)	
	¹¹ C-Choline	¹⁸ F-FACBC	¹¹ C-Choline	¹⁸ F-FACBC
<1	14	21	14	21
1 - <2	29	29	29	45
2 - <3	36	45	45	45
≥ 3	50	59	59	59

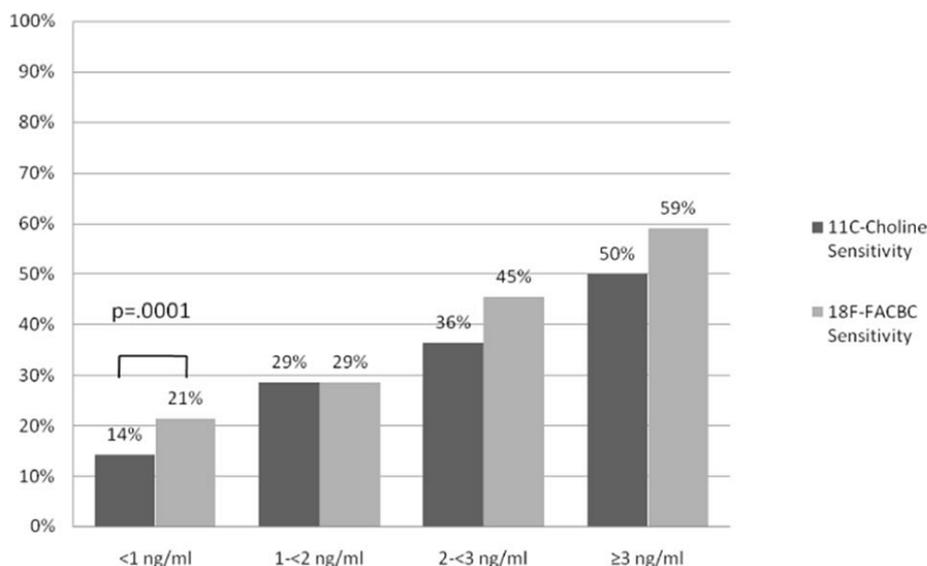


Figura 1 Confronto della sensibilità della TC/PET con ¹¹C-colina e della TC/PET con ¹⁸F-FACBC suddivisa per valori di PSA

Suddividendo i pazienti per sede sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Recidiva locale: 13 pazienti sono risultati positivi con almeno uno dei due traccianti in corrispondenza della loggia prostatica. Di questi, 10 sono risultati positivi nella stessa sede con entrambi i traccianti, 1 positivo alla TC/PET con ^{11}C -colina ma negativo alla TC/PET con ^{18}F -FACBC e 2 negativi alla TC/PET con ^{11}C -colina e positivi alla TC/PET con ^{18}F -FACBC. Nel follow-up i 10 pazienti risultati positivi con entrambi i traccianti sono stati confermati (TP). Dei 3 pazienti discordanti sono stati confermati solo i due positivi alla TC/PET con ^{18}F -FACBC.

Localizzazione linfonodale: 26 pazienti sono risultati positivi per localizzazione linfonodale con almeno uno dei due traccianti. Di questi, 13 sono risultati positivi per entrambi i traccianti e durante il follow-up 12 sono stati confermati (12 TP e 1 FP); 9 negativi alla TC/PET con ^{11}C -colina (8 FN, 1 TN) e positivi alla TC/PET con ^{18}F -FACBC (8 TP e 1 FP) e 4 positivi alla TC/PET con ^{11}C -colina TC/PET (2 TP, 2 FP) con ^{18}F -FACBC.

Localizzazione ossea: 7 pazienti sono risultati positivi per lesioni scheletriche con almeno uno dei due traccianti. Di questi, 4 sono risultati positivi con entrambi i traccianti, 2 positivi alla TC/PET con ^{11}C -colina (1 FP, 1 TP) e negativi alla TC/PET con ^{18}F -FACBC (1 TN, 1 FN) e 1 negativo alla TC/PET con ^{11}C -colina (1 FN) e positivo alla TC/PET con ^{18}F -FACBC (1 TP).

In generale il valore predittivo positivo della TC/PET con ^{18}F -FACBC nella identificazione delle recidive locali, e delle localizzazioni ossee e linfonodali è risultato più alto rispetto alla TC/PET con ^{11}C -colina (Tabella 5)

Tabella 5: Valore predittivo positivo dei due traccianti suddiviso per sede

Site	Positive predictive value (%)	
	^{11}C -Choline	^{18}F -FACBC
Local	91	100
Lymph nodes	82	91
Bone	83	100

La figura 2 mostra due lesioni ossee pelviche rilevate dalla scansione TC/PET con ^{18}F -FACBC e totalmente negative con ^{11}C -colina in un paziente con PSA = 1.2 ng/mL, 3 anni dopo prostatectomia radicale.

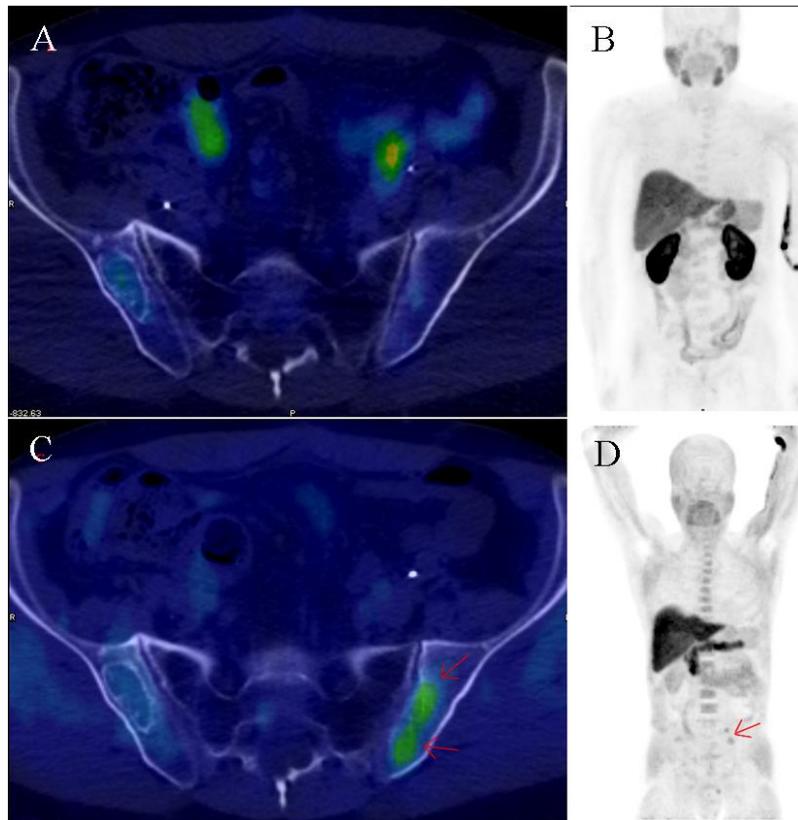


Figura 2 paziente sottoposto a prostatectomia radicale, senza radioterapia né terapia di deprivazione androgenica ed aumento del PSA (1.2 ng/mL). La TC/PET con ^{11}C -colina risulta completamente negativa, mentre quella con ^{18}F -FACBC rileva due lesioni ossee pelviche

Per quanto riguarda i falsi positivi, con entrambi i traccianti è stato riscontrato un caso di un paziente affetto da un osteoma osteoide della parte sinistra parietale della pelvi, già presente 5 anni prima della prostatectomia radicale. Un paziente con angiomatosi epatica già diagnosticata è stato falsamente positivo con ^{11}C -colina e veramente negativo con il ^{18}F -FACBC. Anche diversi linfonodi inguinali infiammatori sono risultati positivi con ^{11}C -colina e negativi con il ^{18}F -FACBC. Un paziente con linfoma a basso grado è risultato negativo ad entrambi i traccianti.

FASE II

Dei 94 pazienti arruolati 14 sono stati esclusi per variazione dell'indicazione terapeutica (radioterapia, terapia ormonale), per riscontro di secondarismi ossei e per linfoadenectomia insufficiente (per problemi intraoperatori). Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella (Tabella 6). Tutti i pazienti inclusi (80) sono stati sottoposti ad intervento di prostatectomia radicale con linfoadenectomia pelvica bilaterale secondo le seguenti tecniche: video laparo robot assistita (65 pazienti); retropubica "a cielo aperto" (13 pazienti); laparoscopica (2 pazienti).

Sono stati rimossi in media 23 linfonodi per paziente (mediana: 19) con riscontro di metastasi linfonodali in 19 pazienti (23.8%). Sulla base dell'esame istologico il carcinoma prostatico è risultato di stadio pT2 in 16 casi (20%), pT3a in 42 casi (52,5%) e pT3b/pT4 in 22 casi (27,5%) con Gs ≤ 7 in 22 pazienti (27,5) e 8-10 in 58 casi (72,5%).

In un'analisi per paziente la TC/PET con ^{11}C -colina è risultata positiva per secondarismi linfonodali in 30 pazienti mentre la TC/PET con ^{18}F -FACBC è risultata positiva in 19 pazienti (Tabella 7).

Tabella 6 Caratteristiche dei pazienti

Variables	Overall
No. of patients (%)	94
Age	
Median	66
IQR	63-70
PSA (ng/ml)	
Median	7.16
IQR	5.25-10.93
Biopsy Gleason Score (%)	
<7	1 (1.1)
7	12 (12.8)
8-10	81 (86.2)
Clinical stage (%)	
T1a-T1b-T1c	12 (12.8)
T2a-T2b-T2c	64 (68.1)
T3a-T3b-T4	18 (19.1)
D'Amico risk group (%)	
Low	0 (0)
Intermediate	4 (4.3)
High risk	90 (95.7)
Drop out patients (%)	14 (14.9)
Surgical technique (%)	
Retropubic	13 (16.5)
Laparoscopic	2 (2.5)
Robot-assisted	65 (81.3)
Pathologic Gleason Score (%)	
≤ 7	22 (27.5)
8-10	58 (72.5)
Pathologic stage (%)	
pT2	16 (20)
pT3a	42 (52.5)
pT3b-pT4	22 (27.5)
pN1 (%)	
No	61 (76.3)
Yes	19 (23.8)
Number LNs removed	
Median	19
IQR	15-30
Number positive LNs (pN1)	
Median	2
IQR	1-2

Tabella 7: Corrispondenza fra la TC/PET con ^{11}C -colina e la TC/PET con ^{18}F -FACBC in un'analisi per paziente

^{18}F -FACBC	^{11}C -Choline		Total
	Neg	Pos	
Neg	48	13	61
Pos	2	17	19
Total	50	30	80

In 15 pazienti c'è stata discordanza tra i due esami PET: in 13 casi in cui la TC/PET con ^{11}C -colina ha evidenziato delle metastasi linfonodali la TC/PET con ^{18}F -FACBC è risultata negativa. Quest'ultima è stata confermata all'esame istologico in 11 casi (^{18}F -FACBC: 11 TN; 2 FN). In 2 pazienti in cui la TC/PET con ^{18}F -FACBC è risultata positiva la TC/PET con ^{11}C -colina non ha evidenziato metastasi. In questo caso l'esame istologico ha confermato la presenza di secondarismi in un solo caso (^{18}F -FACBC: 1 TN; 1 FN); (Tabella 8).

Tabella 8: Casi discordanti confrontati con l'istologia

Globalmente dalle analisi eseguite per paziente sulla base dell'esame istologico definitivo i risultati

Hyst	^{18}F -FACBC + ^{11}C -Choline -	^{18}F -FACBC - ^{11}C -Choline +	Total
Pos	11	1	12
Neg	2	1	3
Total	13	2	15

ottenuti con la TC/PET con ^{18}F -FACBC vs TC/PET con ^{11}C -colina in termini di sensibilità, specificità, PPV, NPV e accuratezza sono rispettivamente 52.6% vs 57.9%; 85.2% vs 68.9 %; 52,6% vs 36,7%; 85.2% vs 84%; 77.5% vs 66.2%. (Tabella 9)

Tabella 9: Performance globale della TC/PET con ^{11}C -colina e della TC/PET con ^{18}F -FACBC

	True positive (%)	True negative (%)	False positive (%)	False negative (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
^{11}C -Choline	11 (13.8)	42 (52.5)	19 (23.8)	8 (10)	57.9	68.9	36.7	84	66.2
^{18}F -FACBC	10 (12.5)	52 (65)	9 (11.3)	9 (11.3)	52.6	85.2	52.6	85.2	77.5

Discussione

FASE I

L'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci per il tumore della prostata e la tendenza ad eseguire anche trattamenti mirati nella malattia oligometastatica (radioterapia e chirurgia di salvataggio) ha evidenziato ancora di più la necessità di trovare delle nuove e più accurate tecniche di imaging per la ricerca della sede delle metastasi.

In questo studio prospettico abbiamo analizzato una popolazione di pazienti con ripresa biochimica dopo trattamento radicale (prostatectomia radicale, radioterapia) confrontando i risultati della TC/PET con ^{18}F -FACBC quelli della TC/PET con ^{11}C -colina. La detection rate della TC/PET con ^{18}F -FACBC è risultata migliore rispetto alla ^{11}C -colina sia globalmente che suddividendo i risultati per sede della lesione (recidiva locale, secondarismi ossei, linfonodali). A differenza dei lavori già presentati in letteratura sulla TC/PET con ^{18}F -FACBC dove vengono riportati principalmente risultati in termini di DR (presupponendo che tutte le lesioni evidenziate fossero realmente positive) nel nostro studio abbiamo anche analizzato la sensibilità e la specificità. Questi limiti sono giustificati se si considera che il tumore della prostata ha una velocità di progressione lenta per cui spesso la terapia di salvataggio viene avviata prima che si possa avere una conferma dei risultati ottenuti. Inoltre il tumore della prostata tende a metastatizzare in sedi difficilmente raggiungibili per eseguire delle biopsie (ossa, linfonodi). Nel nostro studio abbiamo cercato di superare questo limite valutando i risultati della TC/PET sulla base dei dati istologici (nei pochi casi in cui erano disponibili) e sulla base del follow-up (andamento del PSA, risposta ad eventuali terapie mirate). La TC/PET con ^{18}F -FACBC ha mostrato risultati superiori anche in termini di sensibilità e specificità rispetto alla ^{11}C -colina (37% e 67 % contro 32% e 40%); tale differenza è risultata statisticamente significativa per valori di PSA < 1 ng/mL. Ciò risulta particolarmente importante se si considera che è fondamentale riuscire a fare una diagnosi di ripresa della malattia finché il paziente si trova nella "finestra terapeutica": la diagnosi "precoce" di recidiva è finalizzata ad instaurare una terapia mirata posticipando eventuali trattamenti sistemici.

I valori ancora relativamente bassi della sensibilità dei due radiotraccianti sono dovuti alla bassa risoluzione spaziale della PET (< 5mm) che non le consente di diagnosticare

le micrometastasi. La maggior parte dei pazienti analizzati avevano valori di PSA < 2 ng/mL (dei quali la metà presentavano un PSA < 1 ng/mL); per tale motivo abbiamo ottenuto valori di DR relativamente più bassi.

In conclusione in questa iniziale esperienza la TC/PET con ¹⁸F-FACBC ha mostrato risultati lievemente superiori rispetto alla TC/PET con ¹¹C-colina per la ristadiatione nei pazienti con ripresa biochimica.

FASE II

L'utilizzo della PET nella fase di stadiazione pre-operatoria per il carcinoma della prostata è molto discusso a causa dei bassi valori di accuratezza diagnostica. Attualmente infatti la stadiazione linfonodale si basa sulla linfadenectomia di staging che come è noto si può associare ad alcune complicanze perioperatorie ed in alcuni casi può sottostimare le metastasi. Per tale motivo non viene eseguita su tutti i pazienti ma solo su quelli a rischio di coinvolgimento linfonodale secondo i nomogrammi attualmente disponibili. L'utilizzo dell'imaging convenzionale (TC e RMN) è indicato, secondo le Linee Guida dell'EAU, solo nei pazienti ad alto rischio. La diagnosi di metastasi linfonodali eseguita con queste metodiche, infatti, si basa sulle dimensioni e dei linfonodi e della morfologia. Ciò non consente di individuare le micrometastasi e di distinguere i linfonodi aumentati di volume su base flogistica. Questo limite giustifica la scarsa accuratezza della TC e della RMN (sensibilità < 40%) [29,77].

Gli studi eseguiti sulla TC/PET con ¹¹C-colina in stadiazione hanno evidenziato una specificità migliore rispetto all'imaging convenzionale pur mantenendo valori di sensibilità ancora bassi (10-73%) [78,79]

Sulla base dei risultati confortanti della TC/PET con ¹⁸F-FACBC, ottenuti nella fase di ristadiatione dei pazienti con ripresa biochimica, abbiamo voluto testare questo radiotracciante anche nella fase di stadiazione con uno studio prospettico.

Contrariamente alle aspettative i risultati ottenuti hanno confermato che anche la TC/PET con ¹⁸F-FACBC presenta una scarsa sensibilità nella stadiazione linfonodale preoperatoria. Nella nostra casistica infatti la sensibilità è risultata lievemente inferiore alla TC/PET con ¹¹C-colina (52.6% vs 57.9%). Tuttavia il nuovo radiotracciante ha dimostrato una specificità superiore rispetto alla ¹¹C-colina (85.2% vs 68.9%: 9 FP vs 19 FP) con un'accuratezza diagnostica del 77.5% vs 66.2%.

Tali dati confermano che, allo stato attuale, la TC/PET non può essere considerata un esame di routine da eseguire nella fase preoperatoria a causa dell'ancora scarsa sensibilità. Tuttavia la TC/PET potrebbe avere un ruolo nella stadiazione dei pazienti "very high risk" dove è fondamentale distinguere eventuali pazienti oligometastatici da quelli plurimetastatici. I primi, infatti, potrebbero trarre beneficio da un trattamento multimodale mentre i secondi sono destinati ad un trattamento sistemico. Attualmente sono in corso studi su nuovi radiotraccianti (^{68}Ga -PSMA) che hanno dimostrato risultati preliminari confortanti in termini di accuratezza diagnostica.

Infine bisogna sottolineare alcuni vantaggi tecnici del nuovo radiotracciante:

- la distribuzione del ^{18}F -FACBC è particolarmente favorevole perché l'escrezione renale è trascurabile, con assenza di attività nel tratto urinario ed in vescica, permettendo una miglior visualizzazione della loggia prostatica. Inoltre, la captazione del midollo osseo è diffusa e regolare, facilitando la visualizzazione di metastasi ossee.
- un altro vantaggio in termini di gestione del paziente deriva dall'emivita più lunga del ^{18}F -FACBC rispetto all' ^{11}C -colina. Ciò consente di studiare più pazienti per singola sintesi e di eseguire l'esame anche in Centri che non sono dotati di ciclotrone.

Conclusioni

Questo studio, condotto in due fasi, ha valutato l'accuratezza diagnostica della TC/PET con ^{18}F -FACBC nella stadiazione del tumore della prostata e nella ristadiatione dopo ripresa biochimica confrontando i risultati con quelli della TC/PET con ^{11}C -colina.

Dalle analisi dei risultati è emerso che il nuovo radiotracciante, usato per la ristadiatione dopo ripresa biochimica, presenta una performance diagnostica migliore rispetto alla ^{11}C -colina soprattutto per valori di PSA <1 ng/mL.

Nella stadiazione pre-operatoria, invece, i risultati sono stati più scarsi in termini di sensibilità pur mantenendo valori superiori di specificità rispetto alla TC/PET con ^{11}C -colina. Data la carenza di lavori scientifici sulla efficacia della TC/PET con ^{18}F -FACBC in stadiazione pre-operatoria sono necessari ulteriori studi per confermare i nostri dati.

In conclusione il nuovo radiotracciante può essere considerato una valida alternativa alla ^{11}C -colina sia in fase di ristadiatione che in fase di stadiazione nel carcinoma prostatico. Esso inoltre offre il vantaggio di poter essere utilizzato anche nei Centri non dotati di ciclotrone grazie alla emivita più lunga.

Bibliografia

1. Parkin DM et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
2. Scattoni V et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJUI* 2004 Mar;93(5):680-8.
3. Choueiri TK et al. A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy. *J Urol* 2008;179:906-10.
4. Jhaveri FM et al. How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol* 1999 Aug;17(3):130-4.
5. Nanni C et al. Comparison of 18F-FACBC and 11C-choline TC/PET in patients with radically treated prostate cancer and biochemical relapse: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Apr.
6. D'Amico AV et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2185-8
7. Arnold M et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013 Oct 8. pii: S0959-8049(13)00842-3. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.002.
8. Schröder FH et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15; 366(11):981-90.
9. Bul M et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):597-603.
10. Ko C, Chaudhry S. The need for a multidisciplinary approach to cancer care. *J Surg Res* 2002;105(1):53.
11. Ruhstaller T et al. The multidisciplinary meeting: an indispensable aid to communication between different specialities. *Eur J Cancer* 2006;42(15):2459–62.
12. Fleissig A et al. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol* 2006;7(11):935–43.
13. Rapporto AIRTUM 2012

14. Mohler JL et al. NCCN guidelines Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 May;12(5):686-718.
15. Rorvik J et al. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *BR J Urol* 1994; 48: 428-432.
16. Flanigan RC et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996; 48: 428-432.
17. Briganti A et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2012; 61: 1132-8.
18. Stattaus J, Forsting M. Relevance of radiological imaging for lymph node surgery of urological tumors. *Urologe A* 2009; 48: 12-18.
19. Chen M et al. Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging and the three technics combined. *Acta Radiol* 2008; 49: 602-610.
20. Barentsz JO et al. ; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22: 746-757.
21. Sciarra A et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59: 962-77.
22. Heidenreich A. Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *Eur Urol* 2011; 59: 495-7.
23. Hövels AM et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63: 387-95.
24. Budiharto T et al. Prospective evaluation of 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* 2011; 60: 125-30.
25. Cheng L et al Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*. 2001;91:66–73

26. Messing EM et al Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 341:1781–1788
27. Schumacher MC et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;54:344–52.
28. Tempany CM, McNeil BJ. Advances in biomedical imaging. *JAMA* 2001;285:562–7.
29. Harisinghani MG et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491–9.
30. Bellin MF et al. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles—initial clinical experience. *Radiology* 1998;207:799–808.
31. Greene K.L. et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol.* 2009;182:2232–41
32. Mori N. Clinical and experimental studies on the so-called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of the uterine cervix. *J Jpn Obstet Gyencol Soc.* 1955;2:178.
33. Patel A. Complications of lymphadenectomy. In: Taneja SS, Smith RB, Ehrlich RM, editors. *Complications of urologic surgery- prevention and management 3 rd Edition.* Philadelphia: Saunders; 2001. p. 370–85.
34. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, et al. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37:218–21.
35. Loeb S, Partin AW, Schaeffer EM. Complications of pelvic lymphadenectomy: do the risks outweigh the benefits? *Rev Urol.* 2010;12:20–4.
36. Clark T et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:145–7.
37. Musch et al. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J Urol.* 2008;179:923–8.

38. Heidenreich A et al. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002;167:1681–6.
39. Briganti A et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2006;50:1006–13. 39
40. Zorn KC et al. Pelvic lymphadenectomy during robot assisted radical prostatectomy: Assessing nodal yield, perioperative outcomes, and complications. *Urol.* 2009;74:296–302.
41. Lein M et al. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic trans- peritoneal radical prostatectomies- Experience at the Charite' hospital Berlin, campus Mitte. *Eur Urol.* 2006;50:1278–84.
42. Katz DJ et al. Lymph node dissection during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: comparison of lymph node yield and clinical outcomes when including common iliac nodes with standard template dissection. *BJU Int.* 2010; 106:391–6. 42
43. Partin AW et al Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 277:1445–1451
44. Makarov DV et al Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007 69:1095–1101
45. Briganti A et al Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006 49:1019–1026 (discussion 1017–1026)
46. Cagiannos I et al A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003 170:1798–1803
47. Blodgett TM et al. TC/PET: Form and Function. *Radiology* 2007 Feb;242:360-86.

48. Umbehr MH1 et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013; 64: 106-117.
49. Schiavina R et al. Nodal Occult Metastases in Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer Patients Detected Using Serial Section, Immunohistochemistry, and Real-Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: Prospective Evaluation With Matched-Pair Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Aug 9.
50. Schiavina R et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol* 2008 ; 54: 392-401.
51. Scattoni V et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 423–429.
52. Evangelista L et al. Utility of Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Lymph Node Involvement Identification in Intermediate- to High-Risk Prostate Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2013, 63: 1040-1048.
53. Picchio M et al. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2011; 21: 230-236
54. Okudaira H et al. Putative Transport Mechanism and Intracellular Fate of Trans-1-Amino-3-18F-Fluorocyclobutanecarboxylic Acid in Human Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2011 May;52(5):822-9.
55. Heidenreich A et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;59(1):61-71.
56. Pound C et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May 5;281(17):1591-7.
57. Cookson MS et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes.

58. Leventis AK et al. Local recurrence after radical prostatectomy. Correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001;219:432-9.
59. Saleem MD et al. Factors predicting cancer detection in biopsy of the prostatic fossa after radical prostatectomy. *Urology* 1998;51:283-6.
60. Haider MA et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localisation of prostate cancer. *Am J Radiol* 2007;189:323-328.
61. Harisinghani MG et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348(25):2491-2499.
62. Schuster DM et al. Detection of recurrent prostate carcinoma with anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT and 111In-capromab pendetide SPECT/CT. *Radiology* 2011 Jun;259:852-9.
63. Beresford MJ et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncology* 2010;22:46-55.
64. Kramer S et al. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 1997;70:995-999.
65. Passoni NM et al. Clinical and diagnostic assesment for therapeutic decisions in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:321-30.
66. Sella T et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231(2):379-385.
67. Sciarra A et al. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54(3):589-600.
68. Blodgett TM et al. PET/CT: Form and Function. *Radiology* 2007 Feb;242:360-86.
69. Jadvar H. Prostate Cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-Acetate, and 18F- or 11C-Choline. *J Nucl Med* 2011 Jan;52(1):81-89.
70. Picchio M et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Jan;39(1):13-26.

71. Fuccio C et al. Role of ¹¹C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol* 2012 Aug;81(8):893-6.
72. Beheshti et al. The use of ¹⁸F-choline PET/CT in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol* 2010;12:98-107.
73. Schuster DM, Savir-Baruch D, Nieh P et al. Detection of recurrent prostate carcinoma with Anti-3-¹⁸F-Fluorocyclobutane-1-Carboxylic Acid PET/CT and ¹¹¹In-Capromab Pendetide SPECT/CT. *Radiology* 2011; 259: 852-861
74. Schuster DM1, Nieh PT2, Jani AB et al. Anti-3-[(¹⁸F)]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and (¹¹¹)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2014 May;191(5):1446-53.
75. McConathy J et al. Improved synthesis of anti- [¹⁸ F]FACBC: improved ³⁵ preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis. *Appl Radiat Isot* 2003;58(6):657–666.
76. Pascali C et al. [¹¹C]Methylation on a C18 Sep-Pak cartridge: a convenient way to produce N-methyl-¹¹Ccholine. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2000;49:195–203.
77. Hövels AM et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387-95.
78. Brogsitter C et al. ¹⁸F-Choline, ¹¹C-choline and ¹¹C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul;40 Suppl 1:S18-27. ;
79. Poulsen MH et al. [¹⁸F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1666-71