



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche**  
**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN**  
**MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**

**«Definizione di uno score predittivo per l'interpretazione  
delle captazioni scheletriche focali nei pazienti sottoposti  
a PET PSMA per adenocarcinoma prostatico»**

**Relatore**

Chiar.mo Prof. Matteo Bauckneht

**Candidata**

Camilla Cabrini

*anno accademico 2023/2024*

*A Lorenzo,  
se sarai qui non lo saprò, ma se sarai tu lo sentirò.*

# Sommario

<b>1. CARCINOMA PROSTATICO: CENNI CLINICI E RUOLO DELL'IMAGING...</b>	<b>5</b>
<b>1.1 EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 EZIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 CLINICA</b> .....	<b>8</b>
<b>1.4 ANATOMIA PATOLOGICA</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4.1 Sede primitiva</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4.2 Linfonodi</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4.3 Classificazione TNM</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4.3.1 Classificazione clinica</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4.3.2 Classificazione patologica</b> .....	<b>13</b>
<b>1.4.3.3 Suddivisione in stadi</b> .....	<b>13</b>
<b>1.4.4 Classificazione istologica WHO</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4.5 Grado istologico: Gleason Score</b> .....	<b>15</b>
<b>1.5 DIAGNOSI</b> .....	<b>18</b>
<b>1.5.1 Esplorazione rettale</b> .....	<b>18</b>
<b>1.5.2 Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)</b> .....	<b>19</b>
<b>1.5.3 Tecniche di Imaging</b> .....	<b>22</b>
<b>1.5.3.1 Ecografia transrettale (TRUS)</b> .....	<b>22</b>
<b>1.5.3.2 Tomografia computerizzata (TC)</b> .....	<b>23</b>
<b>1.5.3.3 Risonanza magnetica nucleare (RMN)</b> .....	<b>23</b>
<b>1.5.4 Agobiopsia prostatica</b> .....	<b>25</b>
<b>1.6 STADIAZIONE</b> .....	<b>27</b>
<b>1.6.1 Ruolo dell'esplorazione rettale</b> .....	<b>28</b>
<b>1.6.2 Ruolo della linfadenectomia di staging</b> .....	<b>28</b>
<b>1.6.2 Tecniche di imaging</b> .....	<b>31</b>
<b>1.6.2.1 Ecografia transrettale (TRUS)</b> .....	<b>31</b>
<b>1.6.2.2 Tomografia Computerizzata (TC)</b> .....	<b>31</b>
<b>1.6.2.3 Risonanza Magnetica (RM)</b> .....	<b>32</b>
<b>1.6.2.4 Scintigrafia Ossea con Radiofarmaci Osteotropi</b> .....	<b>34</b>

<b>2. IMAGING PET/TC NEL CARCINOMA PROSTATICO</b> .....	35
<b>2.1 PET/TC: generalità</b> .....	35
<b>2.2 PET/TC: i radiofarmaci</b> .....	40
<b>2.2.1 PET/TC con <sup>18</sup>F-NaF</b> .....	43
<b>2.2.2 PET/TC con <sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F-Colina</b> .....	44
<b>2.2.3 PET/TC con FDG</b> .....	47
<b>2.2.4 PET/TC con Fluciclovina</b> .....	47
<b>3. PET/TC CON LIGANDI DEL PSMA</b> .....	49
<b>3.1 APPLICAZIONI CLINICHE</b> .....	50
<b>3.2 IL PROBLEMA DELLA MIGRAZIONE DI STADIO</b> .....	54
<b>4. LE CAPTAZIONI SCHELETRICHE ASPECIFICHE (UBU)</b> .....	60
<b>5. STUDIO SPERIMENTALE</b> .....	68
<b>5.1 INTRODUZIONE</b> .....	68
<b>5.2 MATERIALI E METODI</b> .....	69
<b>5.2.1 Studio di popolazione</b> .....	69
<b>5.2.2 Procedura di imaging, analisi e raccolta dei dati</b> .....	70
<b>5.2.3 Definizione standard di riferimento</b> .....	72
<b>5.2.4 Analisi statistica e sviluppo dello score composito</b> .....	72
<b>5.3 RISULTATI</b> .....	73
<b>5.3.1 Studio di coorte</b> .....	73
<b>5.3.2 Determinanti del BUMP score</b> .....	75
<b>5.3.3 Analisi della curva decisionale</b> .....	81
<b>5.4 DISCUSSIONE</b> .....	81
<b>5.5 CONCLUSIONE</b> .....	85
Bibliografia.....	86

# 1

## **CARCINOMA PROSTATICO: CENNI CLINICI E RUOLO DELL'IMAGING**

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA**

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile in più della metà dei Paesi; rappresenta infatti il 19,8% di tutti i tumori maschili (1).

Relativamente all'incidenza, in Italia, nel 2022, sono state stimate circa 40.500 nuove diagnosi. Mentre per quanto riguarda la prevalenza, sempre in Italia, si stimano circa 564.000 uomini con una diagnosi di tumore della prostata (1).

Si registra inoltre un gradiente Nord-Sud: rispetto ai 144.4 casi x 100.000/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro fanno registrare un 140 casi x 100.000/anno, vale a dire un delta del -3% e quelle del Sud addirittura un 109 casi x 100.000/anno, ovvero un delta del -25%.

Questa disomogeneità è probabilmente imputabile alla differente incidenza di possibili fattori di suscettibilità, quali la dieta e il minore introito di fattori di tipo protettivo come gli antiossidanti; oltre al diverso impiego delle metodiche di screening precoce, che sicuramente hanno contribuito all'aumento del numero dei casi diagnosticati (2).

Dal punto di vista prognostico vi è una sopravvivenza netta del 97% a 5 anni dalla diagnosi per i carcinomi localizzati contro un 30% a 5 anni per i carcinomi metastatizzati (1).

Per quanto riguarda la mortalità, pur risultando al primo posto in termini di diagnosi, in Italia il tumore della prostata occupa solo il terzo posto come causa di mortalità per neoplasie, interessando, nella quasi totalità dei casi, uomini con età superiore ai 70 anni (2). Nel 2021, si sono stimati 7.200 decessi per tumore della prostata (1).

## 1.2 EZIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI

L'eziologia del carcinoma prostatico è rappresentata da una complessa interazione tra fattori di rischio genetici ed ambientali (2).

**I fattori di rischio non modificabili** sono:

➤ Età

L'incidenza del tumore aumenta con l'aumentare dell'età ed ha un picco di incidenza intorno ai settant'anni. È un fattore di rischio con evidenza forte (3).

➤ Etnia

Le etnie più a rischio sono l'etnia Ebraica Askenazita (2) e l'etnia nera; quest'ultima è più a rischio per i più elevati livelli circolanti di androgeni, di DHT e di 5-alfa reduttasi (3). L'etnia è un fattore di rischio con evidenza forte (3).

➤ Alterazioni genetiche

Meno del 15% dei pazienti affetti da carcinoma della prostata ha una patologia su base ereditaria. Le patologie ereditarie a cui può essere associato il carcinoma della prostata sono la Sindrome HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) e la Sindrome di Lynch, entrambe legate a mutazioni germinali dei geni coinvolti nella riparazione del DNA (2).

Tra le varianti patogenetiche riscontrate a carico di uno dei 16 geni coinvolti nei deficit di riparazione del DNA (DNA Damage Response-DDR) analizzati, si sono ritrovate più frequentemente quelle a carico di BRCA2, con una percentuale progressivamente maggiore in relazione allo stadio e alla fase di evoluzione della malattia (2).

Altre varianti patogenetiche correlate ad un aumentato rischio di tumore prostatico, coinvolgono i geni ATM, PALB2 e CHEK2 (2).

Anche le alterazioni genetiche sono un fattore di rischio con evidenza forte (3).

➤ Familiarità

Nel caso in cui un familiare di primo grado risulti affetto da questa neoplasia, il rischio è almeno raddoppiato. Nel caso in cui, invece, vi siano due o più parenti di primo grado affetti, il rischio aumenta di 5-11 volte (2).

La familiarità è un fattore di rischio con evidenza forte (2).

Tra i criteri di ereditarietà vi sono la presenza di tre o più familiari affetti, o di almeno due familiari che abbiano sviluppato la malattia prima dei 55 anni (3).

Il carcinoma eredo-familiare di solito viene diagnosticato più precocemente rispetto al carcinoma sporadico (3).

➤ Fattori ormonali

Elevati livelli circolanti di testosterone e di IGF-1 predispongono all'insorgenza della neoplasia (3).

**I fattori di rischio modificabili**, legati dunque allo stile di vita sono:

➤ Dieta

Sembra esservi un rischio correlato a diete ipercaloriche, a diete con eccesso di grassi, al consumo di prodotti caseari e all'introito di calcio (3). Un potenziale meccanismo di associazione tra elevata assunzione di calcio e incidenza del carcinoma prostatico, potrebbero essere un aumento di IGF12 e la soppressione dei livelli circolanti di di-idrossi-vitamina D, la quale rientra invece tra i fattori protettivi. Tuttavia, riguardo ai prodotti caseari e all'introito di calcio, vi è un'evidenza piuttosto debole (2).

➤ Obesità

Nei casi di obesità è stata dimostrato un aumentato rischio di letalità del carcinoma prostatico. D'altronde l'obesità è implicata nella disregolazione di vari pathways ormonali che possono avere un ruolo patogenetico nella cancerogenesi prostatica, in particolare si possono evidenziare aumentati livelli di insulina, estradiolo e citochine di tipo infiammatorio (3).

➤ Altezza

Il livello di evidenza legato all'altezza è debole rispetto al rischio globale di carcinoma prostatico, ma risulta elevato in relazione alle neoplasie in stadi più avanzati e alle forme più letali (3).

➤ Fumo

Il fumo è un fattore di rischio con un'evidenza piuttosto debole (2).

➤ Consumo di alcool (3)

➤ Comportamento sessuale (3)

- Infiemmazione cronica (3)
- Esposizione professionale (3)

Riguardo a questi ultimi quattro fattori di rischio i risultati sono contrastanti (3).

Esistono inoltre dei **fattori protettivi**, tra questi troviamo:

- Attività fisica (3)
- Consumo di caffè (3)
- Consumo di pomodori (3)
- Consumo di pesce (3)
- Vitamina D (3)
- Uso di statine (3)

In generale, l'evidenza relativa ai possibili fattori protettivi è bassa, tranne che per l'attività fisica, che tuttavia sembrerebbe maggiormente collegata al rischio di mortalità per tutte le cause nei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico (3).

Inoltre, sembrerebbero solidi i dati a favore dell'effetto protettivo legato al consumo di pesce, di caffè e all'uso di statine.

Tendenzialmente dal punto di vista eziopatogenetico si tende ad attribuire maggiore rilevanza alla ridotta esposizione a possibili fattori protettivi come le Vitamine C e D, gli oligoelementi e gli antiossidanti (3).

### 1.3 CLINICA

La neoplasia prostatica risulta essere asintomatica fino alle fasi tardive della malattia; questo è dovuto al fatto che il tumore tende a crescere nella zona periferica della ghiandola. Oltre a ciò, tende ad avere una cinetica di crescita lenta (4).

I sintomi che, nelle fasi tardive, costellano il quadro clinico sono (4):

- Disuria
- Pollachiuria
- Ematuria
- Ematospermia; quest'ultima è rara ed è causata dall'erosione dei dotti eiaculatori.

- Disfunzione erettile; quest'ultima è data dall'estensione extraprostatica posterolaterale del carcinoma con interessamento dei fasci neurovascolari adiacenti.

Questi sintomi non sono specifici del cancro, ma imitano quelli dell'iperplasia prostatica benigna, la forma più comune di ingrossamento della prostata (4).

Invasione rettale, priapismo e uremia (data dall'insufficienza renale secondaria ad ostruzione ureterale) sono rare manifestazioni tardive di malattia localmente avanzata (4).

I primi sintomi del carcinoma prostatico possono essere causati da metastasi. I linfonodi pelvici regionali e le ossa sono i siti anatomici più comunemente coinvolti dalla diffusione metastatica, ma solo il coinvolgimento osseo produce sintomi significativi (4).

Pertanto, se vi è coinvolgimento della colonna vertebrale, i pazienti possono presentare dolore a livello lombare, toracico e/o cervicale.

Altri siti che possono essere interessati sono: bacino, femore e cingolo scapolare. Raramente si verificano fratture patologiche come conseguenza della diffusione metastatica ossea (4).

Le alterazioni ematologiche associate al carcinoma prostatico metastatico sono rare e includono anemia e coagulopatia intravascolare disseminata (4).

## **1.4 ANATOMIA PATOLOGICA**

### **1.4.1 Sede primitiva**

In circa il 70% dei casi l'adenocarcinoma prostatico origina a livello della porzione periferica della ghiandola e per questo motivo è spesso apprezzabile all'esplorazione rettale.

In circa il 20% dei casi ha partenza dalla porzione antero-mediale dell'organo, ovvero la zona di transizione, la quale è distante dalla parete rettale ed è sede tipica dell'ipertrofia prostatica benigna.

In circa il 5% dei casi interessa invece la zona centrale, che rappresenta la parte prevalente della base della prostata; in questi casi si tratta generalmente di tumori di

grosse dimensioni insorti dalle porzioni limitrofe dell'organo. Bisogna sottolineare che questa zona è più tipicamente sede dell'ipertrofia prostatica benigna.

I carcinomi prostatici sono per lo più multifocali ed eterogenei per grado e aspetto istologico. (5)

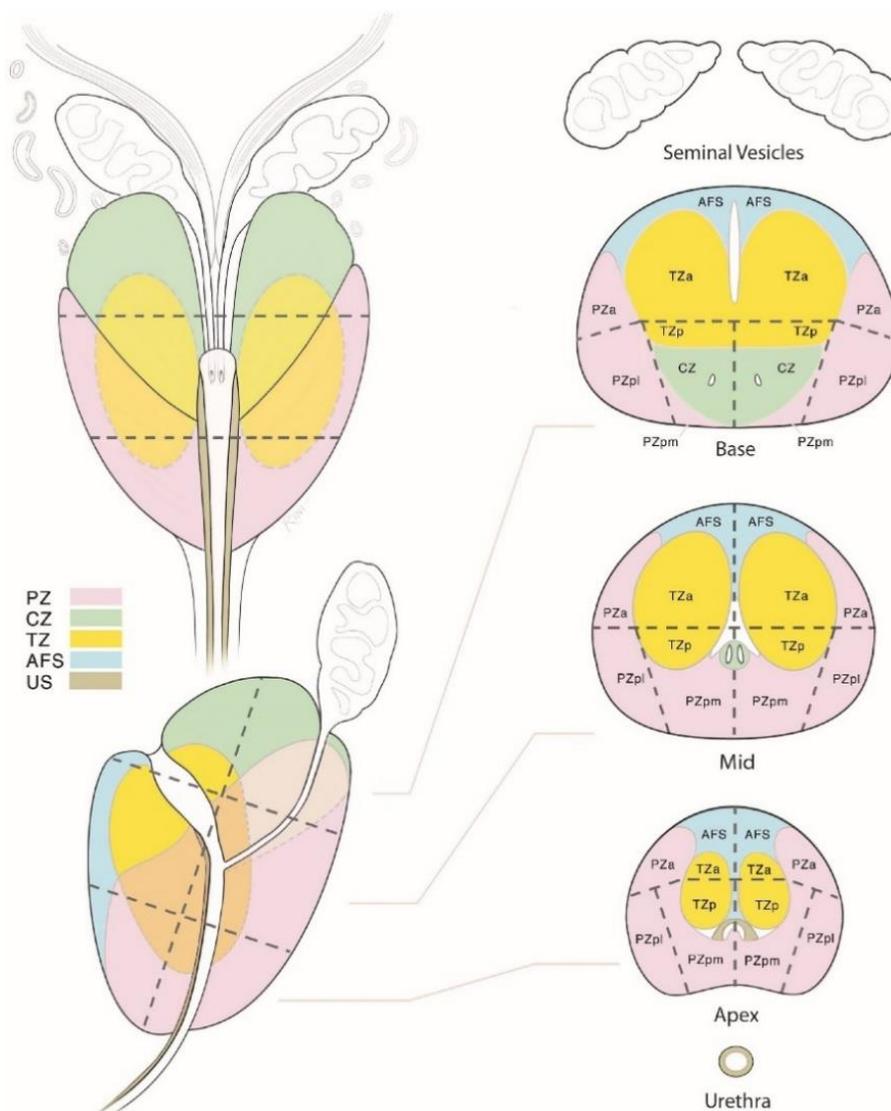


Figura 1; (6)

### 1.4.2 Linfonodi

Si considerano linfonodi regionali per il carcinoma prostatico i seguenti gruppi:

- Pelvici, NAS
- Ipogastrici
- Otturatorii
- Iliaci (interni, esterni o NAS)

- Sacrali (laterali, presacrali o NAS)

L'interessamento di uno o entrambi i lati non condiziona la classificazione N1,2. (7)

I linfonodi extraregionali, invece, sono situati oltre la piccola pelvi. Le metastasi nei linfonodi extraregionali si classificano come M1a.

I linfonodi a distanza sono:

- Aortici (para-aortici lombari)
- Iliaci comuni
- Inguinali profondi
- Inguinali superficiali (femorali)
- Sopraclavicolari
- Cervicali
- Scaleni
- Retroperitoneali, NAS

(7)

### 1.4.3 Classificazione TNM

#### 1.4.3.1 Classificazione clinica

L'estensione e le localizzazioni del tumore sono categorizzate clinicamente secondo la classificazione cTNM (UICC 2017). (8)

<b>Tumore primitivo (T)</b>	<b>TX:</b> il tumore primitivo non può essere definito (categorizzato)	
	<b>T0:</b> non evidenza del tumore primitivo	
	<b>T1:</b> tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con le immagini	<b>T1a:</b> tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia
		<b>T1b:</b> tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia
		<b>T1c:</b> tumore diagnosticato mediante agobiopsia (ad esempio a causa del riscontro di PSA elevato)

	<b>T2:</b> tumore limitato alla prostata	<b>T2a:</b> tumore che interessa la metà o meno di un lobo
		<b>T2b:</b> tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi
		<b>T2c:</b> tumore che interessa entrambi i lobi
	<b>T3:</b> tumore che si estende al di fuori della prostata	<b>T3a:</b> estensione extraprostatica, unilaterale o bilaterale, compresa l'invasione del collo vescicale
		<b>T3b:</b> tumore che invade la/e vescichetta/e seminale/i
	<b>T4:</b> il tumore è fisso o invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica.	
<b>Metastasi ai linfonodi regionali (N)</b>	<b>NX:</b> i linfonodi regionali non sono stati valutati clinicamente	
	<b>N0:</b> non metastasi clinicamente evidenziabili nei linfonodi regionali	
	<b>N1:</b> metastasi clinicamente evidenziabili in linfonodo/i regionale/i	
<b>Metastasi a distanza (M)</b>	<b>M0:</b> assenza di metastasi a distanza	
	<b>M1:</b> presenza di metastasi a distanza	<b>M1a:</b> metastasi in linfonodo/i extraregionale/i
		<b>M1b:</b> metastasi ossee
		<b>M1c:</b> metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee <i>Nota: La presenza di più metastasi a distanza viene categorizzata 1C indipendentemente dalla sede.</i>

Tabella 1; (3)

### 1.4.3.2 Classificazione patologica

La classificazione patologica (pTNM) ricalca quella clinica. Tuttavia nella classificazione patologica è stata eliminata dalla UICC la sottostadiazione delle neoplasie T2, pertanto tutti i tumori confinati alla prostata vengono categorizzati come pT2. (3)

*Esempi:*

*es.1* Un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile né visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c.

*es.2* L'invasione dell'apice prostatico o della capsula prostatica (senza il superamento della stessa) non è classificata come T3 ma come T2.

*es.3* Una micrometastasi linfonodale in un solo linfonodo può essere categorizzata come pNmi. (3)

### 1.4.3.3 Suddivisione in stadi

Con stadiazione si intende una definizione accurata dell'estensione della malattia; la stadiazione rappresenta il punto di partenza per impostare il corretto iter terapeutico.

Secondo il TNM, possiamo così definire gli stadi del carcinoma della prostata:

Stadio I	T1a	N0	M0	G1
Stadio II	T1a	N0	M0	G2, G3-4
	T1b	N0	M0	ogni G
	T1c	N0	M0	ogni G
	T1	N0	M0	ogni G
Stadio III	T2	N0	M0	ogni G
	T3	N0	M0	ogni G
Stadio IV	T4	N0	M0	ogni G
	ogni T	N1	M0	ogni G
	ogni T	ogni N	M1	ogni G

Tabella 2; (7)

Lo stadio 1 si riferisce alle neoplasie diagnosticate incidentalmente dopo una TURP eseguita in seguito ad anamnesi risultata positiva per sintomi di iperplasia prostatica benigna (T1a o T1b in relazione all'estensione e al grado) o dopo un'agobiopsia eseguita conseguentemente al riscontro di un elevato livello sierico di antigene prostatico specifico (prostate-specific antigen, PSA) (stadio T1c).

Lo stadio 2 rappresenta una neoplasia confinata alla prostata.

Gli stadi T3a e T3b indicano un'estensione extraprostatica rispettivamente senza o con invasione delle vescicole seminali.

Lo stadio T4, infine, riflette l'invasione diretta di organi contigui.

Le metastasi linfonodali, qualunque sia l'estensione della neoplasia, possono associarsi a un decorso fatale e per questo motivo la stadiazione deve comprendere assolutamente la valutazione della presenza o dell'assenza di questo reperto (NO/N1). (9)

#### **1.4.4 Classificazione istologica WHO**

La classificazione di riferimento per individuare gli istotipi di neoplasia della prostata è quella indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2016:

- Neoplasie di tipo ghiandolare, tra cui la neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado, il carcinoma intraduttale e l'adenocarcinoma di tipo acinare.
- Neoplasie squamose, tra cui il carcinoma adenosquamoso e il carcinoma squamoso.
- Tumori neuroendocrini, tra cui l'adenocarcinoma acinare con differenziazione neuroendocrina, il tumore neuroendocrino ben differenziato, il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule e il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule.
- Carcinoma a cellule transizionali
- Tumori dello stroma prostatico
- Tumori mesenchimali

(10)

Relativamente alla neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN), si sottolinea che si tratta di una lesione precancerosa costituita da una proliferazione cellulare all'interno dei dotti e degli acini della prostata.

La probabilità di riscontro di tumore dopo diagnosi di un singolo focolaio di HG-PIN è del 20% e quindi simile a quello della prostata normale, mentre sale al 30% in caso di focolai multipli. Inoltre la maggior parte dei tumori insorti dopo diagnosi di

HG-PIN ricade nel gruppo a basso rischio. Ne deriva che in caso di un singolo focolaio di HG-PIN diagnosticato su biopsia non sia necessario ripetere le biopsie, mentre in caso di focolai multipli siano indicati un monitoraggio clinico e radiologico. (10)

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma di tipo acinare, si ricorda che rappresenta il 95% dei tumori prostatici e che ne esistono diversi istotipi, tra cui atrofico, pseudoiperplastico, microcistico, a cellule schiumose, mucinoso (colloide), a cellule ad anello con castone, pleomorfo a cellule giganti, sarcomatoide, cribriforme e duttale. (10)

### **1.4.5 Grado istologico: Gleason Score**

Il Gleason Score è il sistema utilizzato per il determinare il grado del tumore della prostata e risulta perciò particolarmente importante in quanto il grado, insieme allo stadio, rappresentano i migliori fattori prognostici del carcinoma prostatico.

Il Gleason Score stratifica la neoplasia in 5 gradi in base al livello di differenziazione citoarchitetturale delle ghiandole prostatiche e in base ai rapporti della neoplasia con lo stroma, ovvero il tipo di infiltrazione.

Nel Gleason Score il grado 1 rappresenta i tumori più differenziati, in cui le ghiandole neoplastiche hanno un aspetto uniforme e tondeggianti e formano noduli ben definiti, mentre il grado 5 si presenta completamente sdifferenziato con cellule neoplastiche che tendono ad infiltrare lo stroma sotto forma di cordoni, lamine e/o nidi.

Nel caso in cui un tumore contenesse diversi tipi di pattern ghiandolare, come succede nella maggior parte dei casi, si va ad assegnare il grado primario al pattern dominante e il grado secondario al secondo pattern più rappresentativo (almeno >5%) o al più alto tra i meno rappresentati; i due valori vengono quindi sommati per ottenere il valore di Gleason combinato o "score". *Per esempio:* un tumore di grado dominante 3 e secondario 4, ha un Gleason score di 7.

Nel caso in cui un tumore fosse monomorfo, quindi con un unico pattern, i due gradi dominante e secondario sono gli stessi e dunque il numero di gradazione viene raddoppiato.

Eccezionalmente può capitare di avere tre pattern alla biopsia, in questo caso il pattern più comune e quello di grado più elevato vengono sommati per determinare lo score. (9)

Di conseguenza con questo sistema, i tumori ben differenziati avranno un punteggio pari a 2 (1+1) e i meno differenziati pari a 10 (5+5).

I punteggi vengono raggruppati in base allo stesso comportamento biologico, ovvero:

- dal grado 2 al 6 rappresentano tumori con prognosi eccellente;
- 3 + 4 = 7 sono tumori moderatamente differenziati;
- 4 + 3 = 7 si tratta tumori moderatamente o scarsamente differenziati;
- dall'8 al 10 sono tumori poco o per nulla differenziati con biologia aggressiva.

(9)

Nel 2005 e nel 2014, il sistema originale di gradazione di Gleason (da 1 a 5 gradi) e lo score di Gleason (con punteggio da 2 a 10), sono stati aggiornati dalla International Society of Urological Pathology (ISUP).

Sempre nel 2014, con il 90% del consenso, viene introdotto da parte dall'International Society of Urological Pathology (ISUP) un nuovo sistema di classificazione del carcinoma della prostata, ovvero il sistema dei gruppi di grado.

Questo ha portato a tutta una serie di conseguenze positive:

- si è riusciti ad allineare la gradazione del carcinoma prostatico a quella di altri tumori;
- ha permesso una migliore distinzione tra le neoplasie con score di Gleason 3+4 e 4+3 che in precedenza dividevano il medesimo score, ovvero 7;
- si sono eliminati i gradi 1 e 2 e gli score da 2 a 5. Dopo tale aggiornamento lo score minimo diagnosticabile è divenuto 3+3=6.

(11)

I gruppi di grado (Grade Group, GG) secondo ISUP, sono i seguenti:

- Gruppo di Grado 1 (ex score di Gleason 3+3=6 e inferiori): gli acini neoplastici sono ben distinti tra loro.

- Gruppo di Grado 2 (ex score di Gleason 3+4=7): presenza di acini neoplastici ben distinti con una quota di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato o cribriformi <50%.
- Gruppo di Grado 3 (ex score di Gleason 4+3=7): presenza di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato o glomeruloidi o cribriformi >50%.
- Gruppo di Grado 4 (ex score di Gleason 4+4=8 e 3+5=8): presenza esclusiva di ghiandole microacinarie confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato o glomeruloidi o cribriformi oppure combinazione di acini bene distinti e di una popolazione di cellule singole o solida o con necrosi comedonica.
- Gruppo di Grado 5 (ex score di Gleason 4+5=9, 5+4=9 e 5+5=10): presenza di una commistione variabile di ghiandole micro-acinarie confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato o cribriformi e di una popolazione di cellule singole o solida o con necrosi comedonica.

(3)

Gruppo di rischio	Gruppo ISUP	Punteggio Gleason
Basso	Gruppo 1	Punteggio di Gleason $\leq 6$
Intermedio – più probabilmente favorevole	Gruppo 2	Punteggio di Gleason 7 (3+4)
Intermedio – più probabilmente sfavorevole	Gruppo 3	Punteggio di Gleason 7 (4+3)
Alto	Gruppo 4	Punteggio di Gleason 8
Alto	Gruppo 5	Punteggio di Gleason 9-10

Tabella 3; (3)

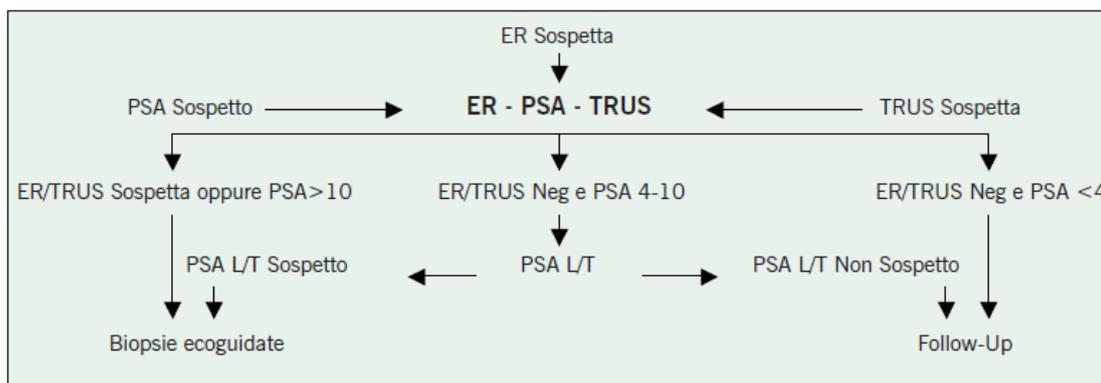
Il valore prognostico di questa classificazione è tale per cui nel libro blu della WHO del 2016 viene raccomandato di riportare sempre il gruppo di grado (in inglese Grade Group) in associazione al grado di Gleason modificato secondo ISUP 2014.

(3)

## 1.5 DIAGNOSI

L'algoritmo diagnostico per il carcinoma della prostata prevede l'utilizzo dei seguenti esami:

- Per l'aspetto clinico: esplorazione rettale
- Per l'aspetto biochimico: dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)
- Per l'aspetto di radiologico:
  - Ecografia transrettale (TRUS)
  - Tomografia computerizzata (TC)
  - Risonanza magnetica (RM)
- Per l'aspetto istologico: agobiopsia prostatica



Legenda: E.R. = Esplorazione rettale

PSA = Antigene Prostatico Specifico

TRUS = Ecografia trans-rettale (Trans-Rectal Ultra Sound)

Valore sospetto del PSA = valore che per età, storia clinica, rapporto PSA libero/totale, velocity può essere associato ad un rischio aumentato di neoplasia prostatica (nei soggetti più giovani il limite di 4 ng/ml può essere abbassato a 2,5 ng/ml).

Figura 2; (7)

### 1.5.1 Esplorazione rettale

Il ruolo dell'esplorazione rettale prostatica è stato dimostrato nel 1940 grazie alla pubblicazione dell'autobiografia di Hugh H. Young. È dunque da tempo un importante strumento clinico per la rilevazione del carcinoma prostatico, ne rappresenta infatti il primo approccio diagnostico. (12)

È possibile detectare un nodulo carcinomatoso tramite l'esplorazione rettale poiché la prostata si trova anteriormente al retto e la maggior parte dei carcinomi prostatici cresce nella zona periferica della ghiandola e dunque risultano essere palpabili all'esplorazione digitale. (13)

L'esame deve essere accurato e deve evidenziare le dimensioni della ghiandola, le dimensioni dell'area nodulare con consistenza aumentata e la presenza o l'assenza di malattia periprostatica. (12)

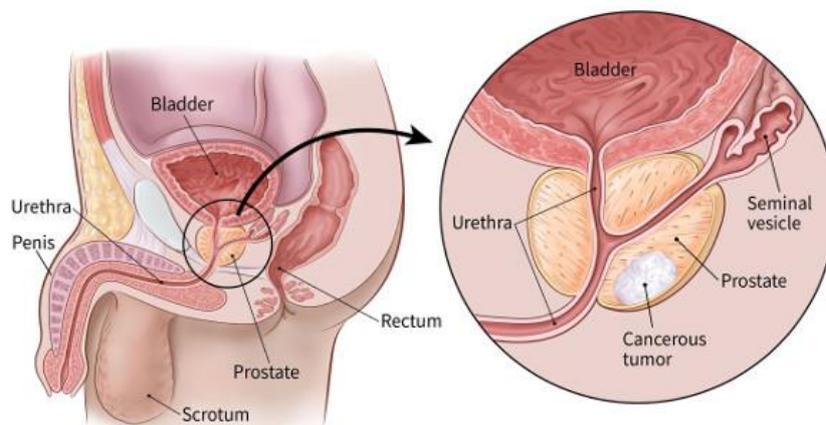


Figura 3; (13)

È un esame con un basso valore predittivo positivo; quest'ultimo dipende dal livello di PSA, dall'etnia e dall'età. A questo proposito, in uno studio della Mayo Clinic è stato dimostrato che solo il 50% dei noduli detectati con l'esplorazione rettale risulta poi positivo alla biopsia. (12)

È necessario, inoltre, ricordare che l'esplorazione rettale è un esame operatore-dipendente.

I carcinomi prostatici che vengono rilevati all'esplorazione rettale sono spesso in stadio avanzato. (13)

### 1.5.2 Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)

La misurazione dei livelli sierici di PSA è il test più utilizzato per la diagnosi, per la successiva impostazione di un iter terapeutico e il susseguente follow-up. Il PSA è una sieroproteasi, che viene prodotta dall'epitelio prostatico su stimolo androgenico e normalmente secreta nel liquido seminale, con lo scopo di aumentarne la fluidità. Nel soggetto sano solo un'esigua quantità di PSA circola nel sangue. Mentre, nelle situazioni in cui vi è un'alterazione dell'architettura prostatica, sia in caso di patologie benigne che maligne, si osserva un aumento dei livelli ematici di PSA. Pertanto, il PSA risulta essere un marcatore utile per la valutazione delle patologie prostatiche.

L'uso del PSA come test di screening per il carcinoma prostatico resta tuttavia controverso, in quanto non è né sensibile né specifico. È importante sottolineare che il PSA è un marcatore organo-specifico e non tumore-specifico e che i livelli sierici di PSA possono risultare aumentati, seppure in minor misura, anche nell'iperplasia prostatica benigna, nella prostatite acuta, nell'ischemia prostatica o anche a seguito di esami strumentali della prostata o ancora con l'attività fisica intensa o l'eiaculazione.

<b>FATTORI CHE INFLUENZANO I LIVELLI DI PSA</b>	
<i>Fattori che determinano aumento di PSA</i>	<i>Fattori che determinano riduzione di PSA</i>
<b>PATOLOGIE PROSTATICHE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Cancro</li> <li>➤ Neoplasia prostatica interstiziale</li> <li>➤ Iperplasia prostatica benigna</li> <li>➤ Prostatite</li> <li>➤ Ischemia prostatica</li> </ul>	<b>TERAPIE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Terapia anti-androgenica</li> <li>➤ Castrazione</li> <li>➤ Prostatectomia</li> <li>➤ Radioterapia</li> </ul>
<b>FONTI EXTRA-PROSTATICHE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Parotide</li> <li>➤ Ghiandole periuretrali</li> </ul>	<b>ALTRE CONDIZIONI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ospedalizzazione</li> <li>➤ Eiaculazione</li> </ul>
<b>ALTRE PATOLOGIE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Insufficienza renale acuta</li> <li>➤ Intervento di bypass</li> </ul>	<b>ASPETTO ANALITICO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Effetto Hook</li> <li>➤ Campione raccolto in modo errato</li> </ul>
<b>MANIPOLAZIONI CLINICHE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Esplorazione rettale digitale</li> <li>➤ Ecografia trans-rettale</li> <li>➤ Biopsia prostatica</li> </ul>	
<b>TERAPIE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Chirurgia prostatica</li> <li>➤ Radioterapia</li> </ul>	
<b>ALTRO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Interferenze (cross-reattività anticorpale, anticorpi eterofili, callicreina)</li> <li>➤ Età del paziente, dimensioni prostatiche</li> <li>➤ Testosterone, altri androgeni</li> </ul>	

Tabella 4; (14)

Nella maggior parte dei laboratori si considera come cut-off tra valori fisiologici e patologici un livello sierico di 4 ng/mL, che tuttavia potrebbe essere troppo elevato in quanto il 20-40% dei pazienti con cancro confinato alla prostata ha un valore di PSA pari o inferiore a 4 ng/mL, che dunque non viene individuato dal suddetto test di screening. Pertanto, alcune linee guida considerano come sospetti valori superiori a 2,5 ng/mL.

Sono stati introdotti dei parametri con lo scopo di migliorare la valutazione e l'interpretazione dei livelli di PSA. Tra questi vi sono:

- densità del PSA, ovvero il rapporto tra il valore del PSA e il volume della ghiandola prostatica, determinato mediante ecografia transrettale. La misurazione della densità del PSA garantisce una maggiore precisione dei dati, annullando l'influenza dell'iperplasia prostatica benigna sui livelli di marcatore.
- Velocità del PSA, ovvero la curva di variazione del PSA nel tempo. L'incremento del PSA che permette di distinguere una situazione fisiologica da una situazione con presenza di neoplasia è del 0,75 ng/mL all'anno. Per ritenere valida tale misurazione, devono essere disponibili almeno tre valori del PSA in un periodo di tempo di 1,5-2 anni, poiché esiste una significativa variabilità (circa il 20%) tra misurazioni ripetute del PSA.
- Specifici valori di riferimento legati all'età. La prostata tende ad aumentare di dimensioni con il processo di invecchiamento. Da ciò deriva il fatto che gli anziani abbiano valori di PSA indubbiamente più alti. Il limite superiore del PSA corretto per l'età è di 2,5ng/mL per uomini di età compresa tra i 40 e i 49 anni, 3,5 ng/mL tra i 50 e i 59 anni, 4,5ng/mL tra i 60 e i 69 anni e 6,5ng/mL tra i 70 e i 79 anni.
- Il rapporto tra PSA libero e PSA totale moltiplicato per 100 è più basso negli uomini con carcinoma prostatico rispetto a quelli con patologie prostatiche benigne.

Diversamente dal loro ruolo nello screening, il valore delle misurazioni ravvicinate del PSA per valutare la risposta alla terapia non è controverso. Infatti, un aumento

del PSA dopo prostatectomia radicale o radioterapia effettuate per una neoplasia localizzata è indicativo di una recidiva di malattia localizzata o disseminata. La localizzazione immunocistochemica del PSA su sezioni di tessuto può aiutare il patologo a determinare se una metastasi ha origine prostatica.

[ (9) + (14) ]

### **1.5.3 Tecniche di Imaging**

#### ***1.5.3.1 Ecografia transrettale (TRUS)***

L'ecografia transrettale consente una valutazione approfondita della prostata e per questo rappresenta uno strumento di notevole utilità, in grado di aumentare la sensibilità diagnostica, sia in associazione con il PSA che con l'esplorazione rettale.

[ (7) + (15) ]

In uno studio del British Journal of Radiology è stato concluso che la TRUS aumenta la sensibilità dell'esplorazione rettale se entrambi sono positivi. Quando c'è una discrepanza fra i due esami, la predittività della biopsia è bassa; al contrario, quando entrambi sono positivi, la predittività sarà elevata. Dunque l'ecografia transrettale risulta essere un complemento importante all'esplorazione rettale nella diagnosi di cancro alla prostata. (15)

I limiti di tale tecnica sono legati al fatto che, sebbene la maggior parte dei carcinomi prostatici si configuri come una lesione ipoecogena, non si può trascurare la possibile iperecogenicità di alcune forme di carcinoma della prostata e che circa il 40% dei carcinomi sono di aspetto isoecogeno, anche se localizzati nella parte periferica.

L'utilizzo del Color Doppler può aumentare la specificità dell'ecografia, dimostrando la presenza di aree di ipervascolarizzazione, ma, di fatto, una lesione sospetta alla TRUS viene biopsiata indipendentemente dal segnale Doppler.

La TRUS risulta inoltre indispensabile nella guida della biopsia prostatica e trova anche altre applicazioni, quali:

- lo studio dell'interessamento capsulare, anche se con sensibilità inferiore rispetto alla RMN transrettale;

- nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della densità del PSA;
- nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per il rilevamento di un'eventuale recidiva in loggia prostatica o in sede perianastomotica.

(7)

### ***1.5.3.2 Tomografia computerizzata (TC)***

La Tomografia computerizzata (TC) non è una tecnica adeguata alla diagnosi di carcinoma prostatico. L'anatomia della ghiandola non è riconoscibile e inoltre non vi è differenza fra tessuto neoplastico e tessuto sano, in termini di densità radiologica. (7)

### ***1.5.3.3 Risonanza magnetica nucleare (RMN)***

La Risonanza magnetica nucleare (RMN), grazie alla notevole risoluzione di contrasto dell'immagine, risulta essere la tecnica maggiormente accurata per lo studio della malattia prostatica locale e dell'invasività regionale. Contrariamente alla TC, è in grado di distinguere il tessuto prostatico sano da quello neoplastico poiché presentano segnali intrinseci differenti.

L'impiego di bobine endorettali aumenta ulteriormente la risoluzione di contrasto e la risoluzione spaziale, così come l'utilizzo di mezzo di contrasto aumenta la sensibilità.

La RMN permette inoltre un miglior riconoscimento anche di tutte le restanti strutture pelviche, quali vescica, retto, strutture muscolari, scheletriche e vasi, con l'aggiunta di una più precisa definizione dei rapporti reciproci.

Queste caratteristiche la rendono proponibile ai fini della stadiazione.

[ (7) + (16) ]

Nel 2012 è stato introdotto il sistema di classificazione PI-RADS. Il PI-RADS ha rivoluzionato l'imaging della prostata poiché ha garantito la standardizzazione delle modalità di acquisizione dell'esame e della sua interpretazione, oltre a rendere più

agevole ed ottimale la comunicazione con i clinici. Esso si basa sulle migliori prove disponibili e sull'opinione degli esperti. È un sistema di classificazione ancora in evoluzione, infatti è stato rivisto e semplificato nel 2015 (PI-RADS versione 2) e successivamente nel 2019 (PI-RADS versione 2.1 2019), basandosi sull'analisi dei dati relativi alla risonanza magnetica multiparametrica (RMmp) della prostata. Tale sistema, sulla base dei dati emersi dalla RMmp, determina la probabilità che sia presente un carcinoma prostatico clinicamente significativo. (17)

La valutazione PI-RADS v2 utilizza una scala a 5 punti basata sulla probabilità che determinate combinazioni di reperti, ottenute dalle immagini acquisite tramite RMmp e più nel dettaglio nelle sequenze T2W, DWI e DCE, siano correlate alla presenza o meno di una lesione neoplastica clinicamente significativa. (17)

Categorie di valutazione PI-RADS v2:

- **PI-RADS 1** – rischio molto basso (è altamente improbabile che sia presente una lesione neoplastica clinicamente significativa).
- **PI-RADS 2** – rischio basso (è improbabile che sia presente una lesione neoplastica clinicamente significativa).
- **PI-RADS 3** – rischio intermedio (la presenza di una lesione neoplastica clinicamente significativa è equivoca, incerta).
- **PI-RADS 4** – rischio alto (è probabile che sia presente una lesione neoplastica clinicamente significativa).
- **PI-RADS 5** – rischio molto alto (è molto probabile che sia presente una lesione neoplastica clinicamente significativa).

(17)

Tabella 5 – Categorie secondo cui descrivere le immagini della zona periferica della prostata, determinate secondo i criteri PI-RADS; (17)

DWI	T2W	DCE	PI-RADS
1	Qualsiasi	Qualsiasi	1
2	Qualsiasi	Qualsiasi	2
3	Qualsiasi	-	3
3	Qualsiasi	+	4
4	Qualsiasi	Qualsiasi	4
5	Qualsiasi	Qualsiasi	5

**LEGENDA:** “Qualsiasi” indica 1-5; **DWI** indica Diffusion Weighted Imaging (Imaging a diffusione pesata); **T2W** indica T2-Weighted Imaging (Imaging pesata T2); **DCE** indica Dynamic Contrast-Enhanced Imaging (Imaging dinamica con contrasto); **PI-RADS** indica Prostate Imaging Reporting and Data System (Sistema di segnalazione e dati per l'imaging della prostata).

Questa tabella è usata per categorizzare le immagini della zona periferica della prostata in base ai criteri del sistema PI-RADS.

Tabella 6 - Categorie secondo cui descrivere le immagini della zona di transizione della prostata, determinate secondo i criteri PI-RADS; (17)

T2W	DWI	DCE	PI-RADS
1	Qualsiasi	Qualsiasi	1
2	Qualsiasi	Qualsiasi	2
3	≤ 4	Qualsiasi	3
4	5	Qualsiasi	4
5	Qualsiasi	Qualsiasi	5

**LEGENDA:** “Qualsiasi” indica 1-5; **T2W** indica T2-Weighted Imaging (Imaging pesata T2); **DWI** indica Diffusion Weighted Imaging (Imaging a diffusione pesata); **DCE** indica Dynamic Contrast-Enhanced Imaging (Imaging dinamica con contrasto); **PI-RADS** indica Prostate Imaging Reporting and Data System (Sistema di segnalazione e dati per l'imaging della prostata).

Questa tabella è usata per categorizzare le immagini della zona di transizione della prostata in base ai criteri del sistema PI-RADS.

### 1.5.4 Agobiopsia prostatica

La biopsia prostatica eco-guidata è attualmente il gold standard diagnostico e viene eseguita mediante un approccio transrettale o transperineale.

Uno studio pubblicato nel 2019 su “Journal of Urology” ha dimostrato che il tasso di rilevazione di eventuali lesioni neoplastiche tramite biopsia transperineale risulta essere del 49,8%. Il carcinoma prostatico clinicamente significativo è stato rilevato

in 385 pazienti e 62 (9,7%) presentavano lesioni neoplastiche che interessavano esclusivamente la zona anteriore. (18)

L'indicazione all'esecuzione dell'agobiopsia prostatica per la diagnosi mediante esame istopatologico viene formulata sulla base del sospetto clinico e/o laboratoristico (alterazioni patologiche dei biomarcatori) e/o radiologico (RM).

Il valore soglia di PSA al di sopra del quale dovrebbe essere eseguita la biopsia prostatica, in assenza di ulteriori reperti, è tutt'ora oggetto di discussione. Indicativamente, concentrazioni sieriche del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono ulteriori approfondimenti. Per valori compresi tra 2.5 e 10 ng/ml dovranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, il rapporto tra PSA libero e PSA totale, la densità del PSA e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità di incremento del PSA. Inoltre sarà necessario ripetere il dosaggio del PSA a distanza di circa un mese, prima di procedere ad ulteriori approfondimenti. (3)

È importante sottolineare che prima di sottoporre un paziente a biopsia prostatica è sempre utile valutare l'età del paziente, la presenza di eventuali comorbidità e le possibili conseguenze che la diagnosi stessa potrebbe comportare in funzione delle effettive risorse terapeutiche disponibili. (3)

Come riportato sopra, la biopsia può essere eseguita per via transrettale o transperitoneale, secondo un meta-analisi pubblicata nel 2017 su "Oncotarget", i pazienti che ricevevano la biopsia per via transperitoneale (TP) non avevano alcun miglioramento significativo nel tasso di rilevamento del carcinoma prostatico, rispetto al gruppo che eseguiva biopsia per via transrettale (TR). Inoltre, confrontando i risultati degli studi su TR e TP, non sono state riscontrate differenze significative se messi in relazione agli esiti dell'esplorazione rettale, alla misurazione del livello sierico di PSA, al punteggio di Gleason o al volume della prostata. Inoltre, questa meta-analisi non ha mostrato differenze evidenti tra i due approcci in termini di complicanze. Tuttavia, per quanto riguarda il sollievo dal dolore e l'anestesia aggiuntiva, l'approccio TR era relativamente preferibile, rispetto all'approccio TP. (19)

Nei pazienti con risonanza magnetica positiva, la biopsia prostatica può essere eseguita con tre diversi approcci: cognitiva, biopsia fusion eco-RM guidata o in bore RM-guidata. Tuttavia l'approccio mediante biopsia cognitiva, la quale viene eseguita sotto guida ecografica sulla base delle immagini RM, senza fusione digitale di immagini, risulta superato.

È sempre consigliabile eseguire un minimo di 3 prelievi per ogni area sospetta. Inoltre, nei pazienti sottoposti a biopsie prostatiche mirate sulla base dei reperti sospetti riscontrati alle immagini RM, è raccomandabile effettuare anche una mappatura tramite biopsie standardizzate a livello delle altre regioni della ghiandola prostatica. (20)

Per l'esecuzione di una biopsia prostatica trans-rettale viene raccomandato l'utilizzo di una profilassi antibiotica. L'esecuzione di un tampone rettale con esame colturale prima dell'esecuzione delle biopsie trans-rettali permette una migliore profilassi. Allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio di una complicanza infettiva si è dimostrata utile, come profilassi aggiuntiva da affiancare all'antibiotico, una preparazione endorettale a base di iodopovidone.

Per quanto concerne le biopsie trans-perineali, è raccomandabile l'utilizzo di una singola dose di cefalexina o di cefazolina. Per i pazienti allergici alle penicilline, è consigliabile utilizzare sulfametossazolo.

In merito all'anestesia, per l'esecuzione della biopsia prostatica si raccomanda il blocco periprostatico eco-guidato. (3)

## **1.6 STADIAZIONE**

L'algoritmo stadiativo per il carcinoma della prostata prevede l'utilizzo dei seguenti esami:

- Esplorazione rettale
- Linfadenectomia di staging
- Tecniche di imaging:
  - Ecografia transrettale (TRUS)
  - Tomografia computerizzata (TC)

- Risonanza magnetica (RM)
- Scintigrafia Ossea con Radiofarmaci Osteotropi

Va sottolineato come la stadiazione clinica risulti poco accurata rispetto alla stadiazione postchirurgica. (3)

### **1.6.1 Ruolo dell'esplorazione rettale**

La più antica e meno costosa metodica di stadiazione è rappresentata dall'esplorazione rettale, la quale permette di valutare il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica. (3)

L'esplorazione rettale non è però un esame clinico accurato per definire la posizione e l'estensione del carcinoma prostatico poiché tende a sottostadiarlo. Infatti, come si può apprendere da uno studio pubblicato su "Journal of Urology", per pazienti in cui venivano eseguite, secondo il risultato dell'esplorazione rettale, biopsia e successivamente prostatectomia totale, la valutazione patologica finale sui campioni biopsiati rilevava il tumore nel lato positivo della biopsia<sup>1</sup> nel 95% dei casi, tumore limitato al lobo ipsilaterale in solo il 26%, malattia bilaterale nel 69% e tumore limitato al lobo controlaterale nel 5% dei casi. Inoltre, l'estensione extracapsulare del tumore e un margine chirurgico positivo sono stati osservati sul lato negativo della biopsia<sup>2</sup> nel 31% dei pazienti. (21)

Sensibilità e specificità dell'esplorazione rettale aumentano in maniera direttamente proporzionale all'estensione locale della malattia. (3)

### **1.6.2 Ruolo della linfadenectomia di staging**

La stadiazione linfonodale ha un importante ruolo nel delineamento dell'iter terapeutico del carcinoma prostatico. Ad oggi la procedura più accurata per la stadiazione dei linfonodi regionali nei pazienti candidati a prostatectomia radicale è rappresentata dalla linfadenectomia (3), nonostante risulti essere una tecnica

---

<sup>1</sup> "Lato positivo" della biopsia può riferirsi a risultati che indicano la presenza di tessuto patologico nei campioni biopsici analizzati.

<sup>2</sup> "Lato negativo" della biopsia si riferisce invece a risultati che non rilevano tessuto patologico nei campioni biopsici analizzati.

invasiva. Attualmente gli approcci non invasivi per la stadiazione dei linfonodi sono limitati. Le metodiche di imaging convenzionali si basano su dimensioni e morfologia dei linfonodi e hanno notoriamente una bassa sensibilità per la rilevazione di aspetti di malignità dei linfonodi. Le nuove tecniche di imaging come la tomografia a emissione di positroni e la risonanza magnetica con particelle di ossido di ferro sembrano essere promettenti per la stadiazione linfonodale del carcinoma prostatico. (22)

Negli anni sono stati sviluppati nomogrammi con lo scopo di stabilire il rischio per un paziente di avere linfonodi positivi per localizzazione metastatica e dunque per identificare coloro che beneficerebbero di linfoadenectomia pelvica. Negli anni sono stati messi a punto diversi nomogrammi, tra cui quello dell'Università di Torino in cui vengono considerati come parametri per il calcolo del rischio della presenza di linfonodi positivi, l'antigene prostatico specifico, lo stadio clinico, il gruppo di grado Gleason e la percentuale di frustoli biotipici positivi per carcinoma prostatico. Rispetto ai nomogrammi del Briganti e del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, questo nuovo nomogramma ha dimostrato una maggiore capacità di predittività e ha concluso che la linfoadenectomia dovrebbe essere evitata nei pazienti con un rischio di coinvolgimento linfonodale inferiore al 7%. Questo ha portato ad una riduzione significativa del numero di dissezioni linfonodali pelviche non necessarie, con rischio di misconoscere solo l'1,5% dei pazienti con linfonodi positivi. (23) Il suddetto nomogramma è stato poi reso maggiormente sensibile aggiungendo tra i parametri anche i risultati della RM multiparametrica. (24)

Il valore soglia in base al quale omettere la linfoadenectomia (5-7% secondo la letteratura), andrebbe comunque discusso con il paziente sulla base dei rischi e dei benefici; infatti omettendo la linfoadenectomia si evitano le complicanze, con il rischio però di lasciare in sede uno o più linfonodi metastatici, la cui rimozione non è correlata con certezza ad un aumento di sopravvivenza globale, ma influisce certamente sulla scelta di un'eventuale terapia adiuvante e sul successivo follow-up. (3)

Ulteriore aspetto da valutare è come eseguire la linfoadenectomia, ovvero se “limitata” e quindi comprendente la sola fossa otturatoria (la quale è la prima sede di metastatizzazione in circa il 50% dei casi), o se “estesa” e quindi comprendente linfonodi otturatori, iliaci esterni ed iliaci interni. (3)

È stato effettuato uno studio che ha dimostrato che la linfoadenectomia estesa presenta un maggior detection rate a livello linfonodale rispetto alla linfoadenectomia limitata, si parla di un 3,2% vs 1,1% e che a 5 anni i pazienti senza ricorrenza biochimica di malattia erano 43% vs 11% della linfoadenectomia limitata. Lo studio conclude però che sarebbe necessario un follow-up più lungo per dimostrare l’effettivo beneficio della linfoadenectomia estesa. (25)

In un altro studio è stato dimostrato che la linfoadenectomia estesa determina una maggiore sopravvivenza, soprattutto in quei pazienti che hanno un alto rischio pre-operatorio. Inoltre in questo studio è stato identificato il cut-off di 14 linfonodi da rimuovere per migliorare l’outcome dei pazienti affetti da carcinoma della prostata. (26)

La migliore modalità di esecuzione della linfoadenectomia per il carcinoma della prostata è tuttavia ancora controverso e se è unanimemente riconosciuta l’importanza della rimozione dei linfonodi iliaci interni, si discute ancora se estendere la rimozione anche ai linfonodi iliaci comuni, almeno fino all’incrocio con l’uretere e ai linfonodi presacrali. Secondo alcuni autori rimuovendo anche tali linfonodi il rischio di sottostadiazione linfonodale viene ridotto al minimo. L’estensione dei limiti della linfoadenectomia comporta però un incremento dei tempi operatori, delle perdite ematiche e del tasso di complicanze postoperatorie, quali linfocele e linfoedema, a fronte di un incerto beneficio terapeutico in tutti i pazienti. Da qui i tentativi di esplorare, anche nel carcinoma della prostata, la rimozione primaria del linfonodo sentinella<sup>3</sup> con l’obiettivo di ridurre la morbilità associata alla linfoadenectomia estesa, preservando la massima accuratezza diagnostica. Diverse sono le metodiche descritte, ma al momento attuale esse sono da ritenersi ancora in fase di studio e validazione. (3)

---

<sup>3</sup> Il linfonodo sentinella è il primo linfonodo che riceve linfa dalla prostata e quindi è il primo in cui arrivano le cellule metastatiche dal sito tumorale.

In conclusione, si sottolinea che nella pratica comune la linfadenectomia di staging è riservata ai pazienti considerati a rischio intermedio, alto o molto alto, preferibilmente utilizzando gli appositi nomogrammi che possono aiutare a valutare il rischio di invasione linfonodale. Tuttavia, bisogna anche ricordare che i nomogrammi potrebbero sottostimare il rischio reale di invasione linfonodale, per tale motivo sono auspicabili nuovi e più accurati sistemi di determinazione del rischio di estensione linfonodale della malattia. (3)

## **1.6.2 Tecniche di imaging**

### ***1.6.2.1 Ecografia transrettale (TRUS)***

Riguardo all'impiego dell'ecografia prostatica transrettale (TRUS), è stato eseguito uno studio che ha dimostrato che essa rappresenta un fattore prognostico indipendente statisticamente significativo, ma a confronto con altri fattori prognostici validati, come il Gleason Score, il PSA e l'esplorazione rettale, perde di significato. (27)

Un altro studio ha dimostrato l'importanza pre-operatoria della TRUS poiché la conoscenza anatomica delle strutture fasciali intorno alla prostata è necessaria per eseguire una prostatectomia radicale nerve-sparing, evitando un eccessivo sanguinamento, la positività iatrogena dei margini chirurgici e le complicanze post-operatorie. (28)

In conclusione, le linee guida dell'AIOM sul carcinoma della prostata sottolineano che nella stadiazione del carcinoma prostatico l'uso della TRUS è discutibile, nonostante i notevoli miglioramenti tecnici delle indagini ultrasonografiche e l'introduzione nella pratica clinica, seppure a livello ancora sperimentale, di mezzi di contrasto ecografici. (3)

### ***1.6.2.2 Tomografia Computerizzata (TC)***

La 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'eventuale interessamento linfonodale locoregionale. Essa, inoltre, ha un'elevata sensibilità e specificità nella diagnosi delle

localizzazioni ossee di malattia (M-staging); sensibilità e specificità aumentano se la TC viene effettuata in associazione all'esame scintigrafico. (3)

### ***1.6.2.3 Risonanza Magnetica (RM)***

La Risonanza Magnetica possiede una notevole risoluzione spaziale e di contrasto dell'immagine e perciò può essere utilizzata per la stadiazione del tumore primario (T-staging), poiché consente di dimostrare l'anatomia zonale della ghiandola e di distinguere il tessuto sano da quello neoplastico poiché presentano segnali intrinseci differenti.

Inoltre, per le stesse ragioni, consente di rilevare l'estensione extra-prostatica (EPE) e l'invasione delle vescichette seminali (SVI), oltre al coinvolgimento del peduncolo neurovascolare e tutte le restanti strutture pelviche, quali vescica, retto, strutture muscolari, scheletriche, vasi. Queste caratteristiche rendono ormai indispensabile l'impiego della RMmp anche ai fini della stadiazione.

Esistono dei segni che risultano essere altamente predittivi per EPE; questi segni sono: la rottura della capsula, invasione del grasso peri-prostatico, perdita dell'angolo tra retto e prostata, rigonfiamento o irregolarità della 'pseudo-capsula' e asimmetria del fascio neurovascolare. { (3), (29)}

La Risonanza Magnetica presenta una specificità di circa il 90% e una sensibilità di circa il 60%, da questo si può dedurre che la sensibilità rappresenta il principale limite della RM. (30) Proprio per questo, sono stati effettuati degli studi con lo scopo di comprendere come aumentare la sensibilità della RM. In particolare, si è dimostrato che:

- l'utilizzo di sequenze DWI o DCE-MRI migliora la valutazione dimensionale e la localizzazione della lesione indice.
- L'uso di macchine RM a 3T permette di ottenere immagini con una migliore risoluzione spaziale e di qualità superiore.
- L'uso della bobina endorettale su macchine RM a 1,5T può migliorare la risoluzione spaziale e la qualità dell'immagine.

- Le sequenze in turbo spin echo aumentano l'accuratezza della RM nella stadiazione del carcinoma della prostata.

{ (3), (31)}

In conclusione, si può riassumere, in accordo con le Linee Guida ESUR 6, che il protocollo stadiativo specifico per la valutazione dell'estensione locale (T-staging) deve includere le sequenze pesate in T2, in diffusione (DWI) e perfusione (DCE-MRI).

La valutazione dell'estensione extracapsulare si basa principalmente su immagini T2-pesate per l'elevata definizione anatomica, ma è strettamente dipendente dall'entità dell'invasione.

Inoltre la RM consente lo studio dell'eventuale coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (N-staging). Secondo l'anatomia, si ricordi che il drenaggio linfatico della prostata è diretto ai linfonodi iliaci comuni (primari), otturatorii (secondari), iliaci esterni (terziari) e presacrali (quaternari). (3)

È stato dimostrato che la RM multiparametrica è in grado di distinguere la malattia ben differenziata e localizzata (stadio < T2) dalla malattia localmente avanzata (stadio > T3) poiché ha elevata sensibilità e specificità nell'individuare l'invasione delle vescichette seminali e l'estensione extra-prostatica. Da ricordare che esiste il rischio che vi siano strutture anatomiche fisiologiche o entità benigne che mimano il carcinoma della prostata e dunque possono portare a falsi positivi. (32)

L'utilità della RM a fini stadiativi cambia in funzione dello stadio clinico di malattia e della conseguente categoria di rischio: nei pazienti a basso rischio è un utile ausilio nella decisione di effettuare eventuali interventi di chirurgia nerve-sparing, nei pazienti a rischio intermedio ed elevato permette l'individuazione di minimi sconfinamenti extracapsulari di malattia e l'identificazione della malattia linfonodale. Nel carcinoma prostatico in stadio avanzato, la RM trova indicazione per la valutazione diretta della malattia a livello scheletrico. (3)

#### ***1.6.2.4 Scintigrafia Ossea con Radiofarmaci Osteotropi***

Nei pazienti con carcinoma prostatico vi è un'elevata incidenza di metastasi scheletriche, talvolta anche all'esordio della malattia; tali metastasi risultano essere frequentemente asintomatiche.

La scintigrafia ossea total-body con  $^{99m}\text{Tc}$ -bifosfonati ha una sensibilità diagnostica di circa il 90-95% e una specificità di circa il 60-80% nel rilevamento delle metastasi scheletriche. La sua sensibilità è superiore a quella della radiografia convenzionale e al dosaggio delle fosfatasi alcalina e acida e permette inoltre di anticipare di circa 6 mesi la diagnosi della malattia scheletrica.

Gli eventuali dubbi interpretativi derivanti da questa metodica possono essere superati ricorrendo alla strumentazione ibrida (SPECT/CT), la quale ha dato la possibilità di ridurre la quota dei falsi positivi.

In conclusione, nella pratica clinica, la scintigrafia ossea a scopo stadiale viene utilizzata nelle seguenti situazioni:

- T1 clinico e PSA > 20 ng/ml;
- T2 clinico e PSA > 10 ng/ml, oppure Gleason score  $\geq 8$ ;
- T3 o T4 clinico;
- presenza di sintomi scheletrici associabili alla neoplasia.

(3)

## 2

# IMAGING PET/TC NEL CARCINOMA PROSTATICO

## 2.1 PET/TC: generalità

La PET, ovvero Positron Emission Tomography (=tomografia ad emissione di positroni) è una metodica di imaging funzionale e molecolare, utilizzata nell'ambito della Medicina Nucleare. (33)

Il primo a introdurre il concetto di imaging molecolare fu Weissleder della Harvard University, nel 1999.

Lo scopo principale della PET è quello di riflettere in maniera specifica la funzione e lo stato metabolico di un organo, comprendere la sua localizzazione, morfologia, dimensione ed evidenziare altre eventuali strutture anatomiche. Le informazioni che si possono ricavare derivano da:

- trasduzione del segnale intracellulare
- espressione genica
- metabolismo biochimico
- informazioni riguardo ad una patologia, antecedentemente ai cambiamenti morfologici e strutturali e quindi dà la possibilità di fare diagnosi precoce
- Più specificatamente in ambito oncologico può determinare la benignità o malignità di un tumore, lo stadio e il grado, gli effetti e la pianificazione del trattamento e la prognosi.

(34)

La PET si basa sull'impiego di emettitori di positroni<sup>4</sup> come ad esempio <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C, <sup>68</sup>Ga, i quali permettono di studiare uno specifico processo molecolare relativo ad una malattia o ad un organo di interesse. La possibilità di studiare uno specifico processo molecolare deriva dal fatto che questi emettitori di positroni vengono legati a molecole che hanno come target il processo molecolare specifico oggetto di studio, come ad esempio l'aumento del metabolismo nella maggior parte dei tessuti

---

<sup>4</sup> Il positrone è una particella che ha stessa massa e spin dell'elettrone ma carica opposta: viene emesso dal nucleo con energie variabili da zero fino all'energia massima (E<sub>max</sub>) caratteristica di ciascun nucleo.

tumoriali, in questo caso si utilizzerà il fluorodesossiglucosio, che è un analogo del glucosio oppure nel caso di aumentato utilizzo di colina viene utilizzata la colina, in caso invece di aumentato utilizzo di aminoacidi, viene impiegata la fluciclovina. I suddetti emettitori di positroni possono anche essere legati a molecole che hanno come target la sovraespressione di un antigene specifico della malattia o dell'organo di interesse; nel caso della prostata, ad esempio, sarà l'antigene di membrana specifico della prostata, ovvero il PSMA. (33)

Per l'esecuzione della PET il radiotracciante viene iniettato endovena, viene poi assorbito dall'organismo ed infine si accumula nei tessuti di interesse; dopo un determinato tempo di attesa, pari al tempo di accumulo del tracciante, il soggetto viene posizionato nello scanner. Quando il radiotracciante decade, emette un positrone, il quale ha inizialmente un'energia nell'ordine dei MeV che cede gradualmente interagendo con i tessuti, fin quando, data l'alta densità di elettroni nell'organismo, subisce l'annichilazione collidendo per l'appunto con un elettrone presente nel tessuto circostante e generando due fotoni gamma da 511 keV. Tipicamente l'evento di annichilazione ha luogo a non più di 5 mm di distanza dal punto di emissione del positrone iniziale. I due fotoni gamma sono collineari, ovvero uno di fronte all'altro (fotoni "back to back"). Questi raggi gamma vengono rilevati da un anello di rilevatori posizionato nel gantry che circonda il paziente. È fondamentale che le coppie di fotoni gamma vengano rilevate simultaneamente, tale processo è detto "in coincidenza". I fotoni gamma che non raggiungono il rilevatore in coppia, entro un intervallo di tempo inferiore a 10 nanosecondi, non vengono rilevati. Misurando la posizione in cui i fotoni gamma colpiscono il rilevatore, si può ricostruire l'ipotetica posizione del tessuto da cui sono stati emessi, permettendo così la determinazione dell'attività o dell'utilizzo chimico della molecola attiva iniettata, all'interno delle regioni corporee investigate.

Si presuppone che il positrone incontri l'elettrone a un certo punto, lungo la "linea di risposta", la quale è definita dalla rivelazione dei due fotoni gamma in coincidenza in rivelatori diversi posti attorno al paziente. Milioni di queste linee di risposta vengono registrate durante una scansione PET e quindi in seguito ricostruite per mappare la distribuzione tridimensionale del radionuclide all'interno

dell'organismo. Questo processo è chiamato "rilevamento della coincidenza di annichilazione", che rappresenta la base per la costruzione dell'immagine PET. Il rilevamento della coincidenza di annichilazione aumenta significativamente la sensibilità della PET rispetto alla SPECT convenzionale. La risoluzione spaziale della PET è di circa 5-8 mm rispetto ai circa 8-12 mm della SPECT. (35)

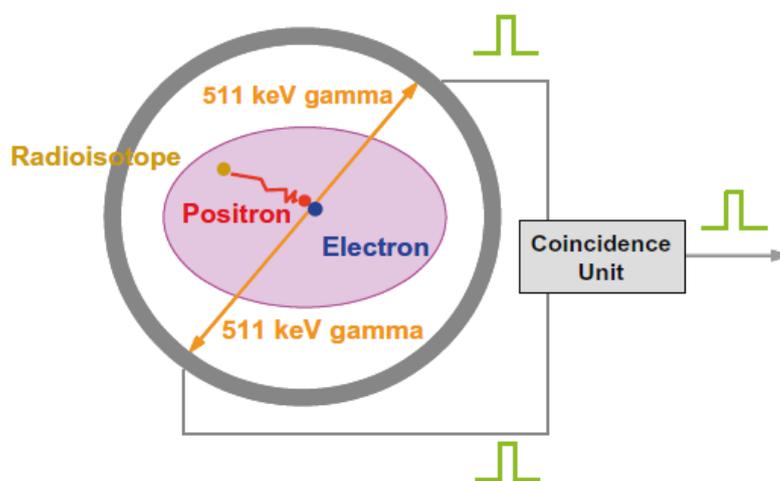


Figura 4 – Processi di annichilazione e di coincidenza (35)

Riassumendo, l'immagine restituita consente di valutare in che modo si distribuiscono questi traccianti all'interno di un organo o di un determinato tessuto biologico, fornendo delle mappe relative ai processi funzionali all'interno del corpo. Dunque, da tutto questo si può dedurre che, a differenza delle tecniche di imaging convenzionali, come la TC o la risonanza magnetica, che si basano principalmente su dati morfologici, la PET si basa su alterazioni a livello molecolare, avendo così un vantaggio distintivo rispetto all'imaging convenzionale. (33)

La PET permette di visualizzare, caratterizzare e quantificare numerosi processi biologici. (36)

Nella pratica clinica, l'analisi visiva delle immagini PET è il cardine dell'interpretazione delle immagini. La misurazione quantitativa delle immagini PET è spesso utilizzata per fornire una valutazione più obiettiva e accurata, ad esempio, della risposta al trattamento o della prognosi, riducendo al minimo la variabilità inter-osservatore. Diverse misure quantitative sono state ottenute da studi eseguiti sulla PET 18F-FDG.

Il valore di captazione standardizzato (SUV, in inglese: standardized uptake value) è una misura semiquantitativa della captazione del tracciante in una determinata regione di interesse, che viene normalizzato per la quantità iniettata e il peso corporeo del paziente.

$$\text{SUV} = \frac{\frac{\text{attività target}}{\text{massa target}}}{\frac{\text{attività somministrata}}{\text{massa corporea}}}$$

Figura 5 – Formula per il calcolo di SUV

Questo rapporto mostra quante volte l'area di interesse capta in più o in meno rispetto a quanto capterebbe un'area di uguali dimensioni.

In 18F-FDG PET, l'attività di una lesione è spesso espressa nei termini di SUV<sub>max</sub>, ovvero il più alto valore di SUV rilevato a livello delle lesioni studiate, quindi il valore del pixel più intenso nella regione di interesse.

Il SUV può essere utilizzato per aiutare la differenziazione dei processi benigni da quelli maligni e la valutazione dei cambiamenti tumorali nelle scansioni seriali. Tuttavia, occorre prestare attenzione quando si interpretano i SUV e altre misure simili da scansioni PET. Tali misure sono molto meno accurate per le piccole lesioni, in particolare quelle <8 mm di diametro, e sono influenzate anche da come l'immagine viene acquisita, ricostruita e analizzata. (35)

Ad oggi la PET da sola è stata quasi totalmente sostituita dagli scanner ibridi PET/TC. L'unione di PET e TC in un unico gantry consente di ottenere un'accurata combinazione di informazioni funzionali, provenienti dalla PET e di informazioni strutturali, appannaggio della TC. L'imaging PET/TC può differenziare con precisione le aree di assorbimento fisiologico da quelle di tipo patologico, aumentando così l'accuratezza diagnostica. Le immagini TC vengono utilizzate per compensare i limiti dell'imaging PET, quali attenuazione<sup>5</sup> e scatter<sup>6</sup>. (35)

---

<sup>5</sup> L'attenuazione è la perdita di segnale che si verifica quando i fotoni emessi dal tracciante radioattivo passano attraverso i tessuti corporei e vengono assorbiti o deviati. Più precisamente il raggio  $\gamma$ , inizialmente emesso con una direzione perpendicolare al rivelatore, viene fermato o deviato all'interno del paziente.



*Figura 6 - Un moderno scanner PET/TC (35)*

La PET combinata con la risonanza magnetica (PET/RM) è una tecnologia emergente. La PET/RM offre un contrasto superiore a livello dei tessuti molli e una superiore acquisizione simultanea dei dati, permettendo di ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Tuttavia, la sua applicazione nella pratica clinica è ancora limitata a causa dei costi elevati. (35)

Relativamente al campo dei disturbi urologici, una delle sfide della PET/TC sono la biodistribuzione e l'escrezione urinaria fisiologica della maggior parte dei traccianti PET, questo infatti può ridurre la sensibilità nella rilevazione di patologie a carico o in prossimità delle vie urinarie. Nonostante questa limitazione, la PET/TC sta diventando sempre più indispensabile nella gestione del carcinoma prostatico: grazie all'emergenza di nuovi radiotraccianti, la PET/TC è divenuta infatti uno strumento importante per la valutazione del carcinoma prostatico, per la stadiazione delle metastasi locoregionali e a distanza, per individuare eventuali ricadute, per la valutazione della risposta al trattamento e anche come indicatore prognostico.

Inoltre, la PET/TC sta diventando sempre più uno strumento indispensabile nell'ambito della teranostica. I teranostici sono agenti che consentono sia l'imaging diagnostico che la terapia utilizzando lo stesso bersaglio molecolare specifico. La PET/TC viene utilizzata per identificare target molecolari, guidare la terapia con

---

<sup>6</sup> Lo scatter si riferisce alla dispersione dei fotoni emessi dal tracciante radioattivo all'interno del corpo del paziente. Più precisamente il raggio  $\gamma$ , inizialmente emesso con una direzione non perpendicolare al rivelatore, viene deviato per effetto Compton all'interno del paziente, perdendo parte della sua energia iniziale, dopodiché passa attraverso il collimatore e viene rivelato.

target molecolari tramite radionuclidi mirati e valutare la risposta al trattamento. Un esempio è l'utilizzo di  $^{18}\text{F}$ -PSMA PET/TC o  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/TC come imaging pre-terapia e post-terapia per la terapia con radionuclidi  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA in pazienti con cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione. (35)

In conclusione, in ambito oncologico, la PET/TC risulta avere le seguenti indicazioni:

- stadiazione e ristadiatione a fine terapia;
- monitoraggio delle terapie antineoplastiche;
- diagnosi differenziale fra benignità o malignità delle lesioni;
- ricerca di tumori primitivi occulti;
- ricerca del miglior punto di una lesione da cui effettuare una biopsia;
- caratterizzazione metabolica delle lesioni neoplastiche;
- pianificazione di trattamenti radioterapici.

## **2.2 PET/TC: i radiofarmaci**

La medicina nucleare ricorre a traccianti radioattivi per valutare la funzione degli organi. Questi traccianti sono i cosiddetti radiofarmaci, differenti radiofarmaci vengono impiegati per studiare differenti organi o sistemi.

Ogni radiofarmaco è costituito dalla parte farmacologica e dalla parte radioattiva (il radionuclide, ovvero un atomo in forma radioattiva).

Le proprietà di un radiofarmaco ideale sono:

- il radionuclide dovrebbe restare legato al farmaco in vivo.
- Il farmaco dovrebbe concentrarsi solo nell'organo preso in esame.
- Il segnale proveniente dal resto dell'organismo dovrebbe essere basso.
- Non dovrebbe essere tossico per il paziente e non dovrebbe interferire con il processo in esame.
- Idealmente, il radionuclide dovrebbe emettere solo raggi gamma; non alfa o beta perché sono troppo facilmente assorbiti dall'organismo.

- Il radionuclide dovrebbe emettere positroni a bassa energia in modo che viaggino solo a breve distanza nel paziente, prima di annichilarsi con un elettrone per generare una coppia di raggi gamma di 511 keV.
- Il radionuclide dovrebbe avere un'emivita<sup>7</sup> adeguata. Nella maggior parte delle applicazioni, un'emivita di poche ore permette di avere abbastanza tempo per preparare il radiofarmaco e completare l'esame.
- Dovrebbe essere economico e facilmente disponibile.

I radiofarmaci vengono forniti ai dipartimenti di medicina nucleare da parte delle radiofarmacie vicine. *Ad esempio:*

- il <sup>99m</sup>Tc, nella radiofarmacia, viene estratto da un generatore <sup>99</sup>Mo mediante un processo chiamato eluizione<sup>8</sup>, viene poi aggiunto a una fiala sterile contenente il farmaco liofilizzato e utilizzato entro poche ore. La maggior parte delle radiofarmacie ha accesso a un generatore <sup>99</sup>Mo, quindi i radiofarmaci <sup>99m</sup>Tc sono ampiamente disponibili.
- Il Gallio-68 (<sup>68</sup>Ga) può essere estratto da un generatore in modo simile al <sup>99m</sup>Tc, ma è molto più costoso e ha una minor disponibilità.
- Il Carbonio-11 (<sup>11</sup>C) può essere prodotto solo in un ciclotrone e ha un'emivita molto breve, quindi è disponibile solo in quei pochi centri che hanno un ciclotrone in loco.
- Anche il fluoro-18 (<sup>18</sup>F) è prodotto in un ciclotrone, ma ha un'emivita più lunga, quindi può essere fornito direttamente da una radiofarmacia vicina.

Dal momento che questi radiofarmaci vengono facilmente rilevati, è possibile somministrare una dose limitata di farmaco, nell'ordine dei microgrammi o, talvolta, anche meno. La possibilità di somministrare una dose ridotta consente di non avere interazioni e quindi di non correre il rischio di alterare le normali funzioni dell'organo o del sistema in esame. Questo è noto come il “principio del tracciante”.

---

<sup>7</sup> L'emivita è il tempo necessario per dimezzare la radioattività.

<sup>8</sup> Il processo di eluizione implica il passaggio di una soluzione salina attraverso la colonna contenente il <sup>99</sup>Mo. La soluzione salina mobilizza il <sup>99m</sup>Tc generato e lo porta fuori dalla colonna. Il <sup>99</sup>Mo rimane legato alla matrice, mentre il <sup>99m</sup>Tc viene raccolto nella soluzione eluente.

Sulla base della dose di radiotracciante somministrato si calcola la dose di radiazioni da somministrare al paziente. L'unità di misura delle radiazioni è il MegaBequerels (MBq). (37)

Nell'ambito del carcinoma della prostata, oltre al largamente utilizzato  $^{18}\text{F}$ -FDG, i traccianti di cui ci si avvale sono  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{18}\text{F}$ -colina,  $^{18}\text{F}$ -Fluciclovina,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA e  $^{18}\text{F}$ -PSMA. (38)

Radiofarmaco PET	Target	Utilizzo nel carcinoma della prostata
<b><math>^{18}\text{F}</math>-FDG</b> ( $^{18}\text{F}$ Fluoro – fluorodesossiglucosio)	Metabolismo del glucosio	Limitato
<b><math>^{18}\text{F}</math>-NaF</b> ( $^{18}\text{F}$ Fluoro – sodio fluoruro)	Attività osteoblastica	Identificare metastasi ossee
<b><math>^{11}\text{C}</math>-colina / <math>^{18}\text{F}</math>-colina</b> ( $^{11}\text{C}$ Carbonio – colina / $^{18}\text{F}$ Fluoro – colina)	Sintesi della membrana cellulare	Stadiazione del carcinoma ad alto rischio
		Ristadiazione nei pazienti con ricaduta biochimica con elevati livelli di PSA
<b><math>^{68}\text{Ga}</math>-PSMA / <math>^{18}\text{F}</math>-PSMA</b> ( $^{68}\text{Ga}$ Gallio – PSMA / $^{18}\text{F}$ Fluoro – PSMA)	PSMA (prostate-specific membrane antigen = antigene prostatico specifico di membrana)	Stadiazione del carcinoma ad alto rischio
		Ristadiazione nei pazienti con ricaduta biochimica
		Eleggibilità alla teranostica con radioligandi con target PSMA, quali $^{177}\text{Lu}$ -PSMA o $^{224}\text{Ac}$ -PSMA ( $^{177}\text{Lu}$ Lutezio – PSMA / $^{224}\text{Ac}$ Attinio – PSMA)
<b><math>^{18}\text{F}</math>-Fluciclovina</b> ( $^{18}\text{F}$ Fluoro – Fluciclovina)	Aminoacidi	Ristadiazione nei pazienti con ricaduta biochimica

Tabella 7 – Radiotraccianti PET comunemente utilizzati nella pratica clinica per l'imaging del carcinoma prostatico; (38)

Negli ultimi anni sono emersi diversi nuovi traccianti PET che offrono una maggiore precisione diagnostica. Attualmente sono in fase di studio per stabilire il possibile ruolo che potrebbero ricoprire nell'algoritmo diagnostico standard nei pazienti con carcinoma prostatico. (33)

### **2.2.1 PET/TC con $^{18}\text{F-NaF}$**

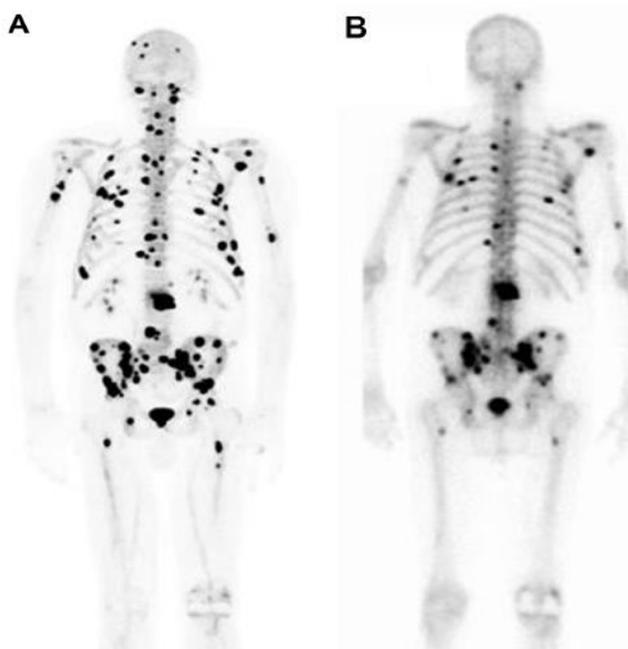
$^{18}\text{F-NaF}$  è un radiofarmaco PET impiegato nella valutazione delle metastasi ossee di tipo osteoblastico. Il suo funzionamento si esplica tramite chemisorbimento di fluorina presente sulla superficie della matrice ossea, con conversione di idrossiapatite in fluorapatite.  $^{18}\text{F-NaF}$  PET/TC risulta essere più vantaggioso rispetto alla scintigrafia ossea  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , infatti presenta:

- maggiore risoluzione spaziale;
- maggiore qualità di immagine;
- maggiore target/background ratio;
- maggiore accuratezza diagnostica;
- tempi di scansione brevi.

Per queste ragioni  $^{18}\text{F-NaF}$  PET/TC è più sensibile rispetto ai traccianti SPECT nella valutazione delle metastasi ossee. (38)

Presenta tuttavia dei limiti, ovvero:

- troppo sensibile alle minime variazioni degenerative;
- costi maggiori;
- dose maggiore;
- impatto clinico incerto;
- fenomeno del “tumor flare”;
- non presenta un uso routinario in tutti i centri.



*Figura 7 -  $^{18}\text{F}$ -NaF PET e scintigrafia ossea dello stesso paziente nell'arco di un intervallo di 10 giorni  
A:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP scintigrafia ossea; B:  $^{18}\text{F}$ -NaF PET*

### **2.2.2 PET/TC con $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina**

L'impiego della PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina, nell'ambito della diagnostica del carcinoma prostatico, aveva dimostrato in diversi vecchi studi di avere una sensibilità elevata (fino al 100%), ma in studi più recenti, è stata descritta una sensibilità minore, di circa il 66%-86,5%.

Per quanto riguarda la specificità, quest'ultima risulta limitata per via del fatto che la  $^{11}\text{C}$ -colina presenta un'elevata captazione a livello della ghiandola prostatica in caso di iperplasia prostatica benigna e di prostatite. In alcuni studi è stato appurato che non vi è differenza significativa tra il SUVmax delle captazioni delle alterazioni prostatiche maligne e il SUVmax delle captazioni delle alterazioni prostatiche benigne. Questi risultati sono stati confermati da Grosu et al., i quali hanno dimostrato che la corretta differenziazione del tessuto prostatico maligno dal tessuto prostatico benigno con PET/TC con  $^{11}\text{C}$ -colina non è possibile.

In sintesi, PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina ha un ruolo limitato nella rilevazione del carcinoma prostatico primitivo poiché ha sensibilità e specificità limitate nella differenziazione delle alterazioni prostatiche benigne da quelle maligne; questo è imputabile anche all'interferenza dell'attività vescicale.

Nell'ambito della stadiazione, PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina risulta avere un impiego limitato nella descrizione del T del TNM, ovvero nella stadiazione locale.

Per quanto riguarda la N del TNM, ovvero la stadiazione linfonodale, il ruolo della PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina è stato esaminato in diverse metanalisi. In base ai risultati degli studi, il range della sensibilità appare ampio, ovvero tra il 40,7% e l'84%, mentre la specificità presenta un range più ristretto, tra il 79% e il 98%. La sensibilità della PET/TC con  $^{11}\text{C}$ -colina è significativamente più alta rispetto a quella della PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -colina (58% vs 40%).

Nei pazienti con carcinoma prostatico ad alto rischio, la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina potrebbe potenzialmente fornire informazioni significative sulla presenza di metastasi linfonodali, influenzando così la pianificazione del trattamento; tuttavia, non è in grado di rilevare singole metastasi linfonodali. Come appurato nella maggior parte degli studi infatti non è riuscita a rilevare metastasi linfonodali < 5 mm.

In sintesi, l'uso della PET/TC con  $^{11}\text{C}$ - o  $^{18}\text{F}$ -colina per la stadiazione linfonodale del carcinoma della prostata ad alto rischio è oggetto di dibattito; il suo utilizzo routinario nella pratica clinica non può essere raccomandato a causa della sua sensibilità limitata, soprattutto nella rilevazione di micrometastasi.

Infine, relativamente alla M del TNM, ovvero la rilevazione di metastasi a distanza, il possibile ruolo di PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina è stato indagato in diversi studi. Si ricordi che le metastasi ossee sono la seconda sede di metastasi più comune nel carcinoma della prostata e sono per l'80% osteoblastiche, per il 15% osteolitiche e per il 5% di tipo misto. La presenza di metastasi ossee determina un peggioramento della prognosi e una morbilità e mortalità significativamente più elevate. Pertanto, la rilevazione delle metastasi ossee è cruciale.

La scintigrafia ossea è lo strumento di imaging utilizzato routinariamente per rilevare le metastasi ossee.

Gli studi eseguiti sulla PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina hanno riportato una sensibilità complessiva di circa il 75-80% e una specificità complessiva di circa il 97-99% nella rilevazione delle metastasi ossee. Si è dimostrato che la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina è in grado di rilevare lesioni ossee maligne non rivelate dalla scintigrafia

ossea; infatti sia la sensibilità che la specificità sono più elevate per la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina rispetto alla scintigrafia ossea (100% vs 90% e 86,4% vs 77,2%). Più nel dettaglio la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina ha una maggiore sensibilità durante la fase precoce di progressione delle metastasi ossee, quando ancora sono localizzate nel midollo osseo. Nel corso della progressione della malattia, la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina e la scintigrafia ossea potrebbero avere prestazioni simili; in seguito, la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina sembra essere più specifica, mostrando un'aumentata captazione solo a livello delle metastasi vitali. Oltre a ciò, la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina ha dimostrato di essere in grado di cambiare lo stadio nel 33,3% dei pazienti e nel 20% dei pazienti il trattamento è stato modificato sulla base dei risultati della PET/TC. Gli autori hanno concluso che la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina potrebbe fornire informazioni aggiuntive nella stadiazione in pazienti risultati negativi alla scintigrafia ossea.

In sintesi, la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina potrebbe essere raccomandata come alternativa alla scintigrafia ossea nei pazienti con carcinoma prostatico ad alto rischio, con conseguente possibile impatto sul trattamento. Grazie alla possibilità di rilevare metastasi midollari nelle prime fasi della malattia e alla sua maggiore specificità, la PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina è superiore alla scintigrafia ossea. Tuttavia, la scintigrafia ossea è più conveniente in termini di costi. (39)

La PET/TC con  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina risulta avere un ruolo anche nell'ambito delle ricadute biochimiche del carcinoma prostatico. La probabilità pre-test, quindi la sua capacità di detectare eventuali recidive, dipende dal PSA, in particolare la PET/TC  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Colina dovrebbe essere eseguita se:

- Livello di PSA > 1 ng/ml
- Velocità di PSA > 1 ng/ml/anno
- Tempo di raddoppiamento di PSA < 6 mesi

(40)

### **2.2.3 PET/TC con FDG**

Il  $^{18}\text{F}$ -FDG è un analogo del glucosio e viene captato avidamente dalle cellule che presentano un'aumentata attivazione della via glicolitica, ad esempio nel contesto di neoplasie o nell'ambito dell'inflammazione.

L'utilità della PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG nel carcinoma prostatico è limitata. Vi è un livello variabile di captazione di FDG nei tumori prostatici, con significativa sovrapposizione tra tessuti benigni e maligni; tuttavia è noto che i tumori prostatici aggressivi (score di Gleason >7) spesso mostrano un'aumentata captazione di FDG. La sua utilità nella valutazione dei tumori prostatici rispetto alle tecniche di imaging convenzionali è stata superata dai nuovi radiotraccianti specifici per la prostata. (38)

### **2.2.4 PET/TC con Fluciclovina**

Diversi studi hanno indagato il possibile ruolo della PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina nel contesto della diagnosi del carcinoma prostatico primario e hanno concluso che la PET con  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina non dovrebbe essere utilizzata da sola per caratterizzare le lesioni primarie.

La PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina ha una sensibilità del 81,3% - 92,5% e una specificità che va dal 50,0% al 90,1% per il rilevamento della malattia primaria.

A prova di ciò si è visto che il SUVmax medio risulta essere significativamente più elevato nel tessuto prostatico tumorale rispetto al tessuto prostatico sano, ma si è visto anche che vi è sovrapposizione tra il SUVmax medio del tessuto prostatico tumorale e quello dell'iperplasia prostatica benigna. (41)

Nell'ambito del processo di stadiazione sono stati effettuati studi sulla stadiazione linfonodale e si è concluso che ha una sensibilità del 64,5% circa e specificità del 99,6%, le quali aumentano in caso di malattia linfonodale > 1cm. Pertanto, nell'ambito del carcinoma prostatico primario,  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina PET non sostituisce la dissezione linfonodale e la conferma istopatologica, ma può essere utile per guidare la biopsia.

Dal punto di vista dell'identificazione delle metastasi a distanza, in particolare delle metastasi ossee, è stato dimostrato che la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina si accumula a livello delle

lesioni osteolitiche e osteoblastiche, comprese le lesioni metastatiche ossee osteoblastiche in stadio precoce che presentano abbondanti componenti cellulari. Inoltre, è stato dimostrato che la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina si accumula a livello delle lesioni ossee prima ancora che possano essere rilevati cambiamenti morfologici alla TC. Tipicamente, la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina mostra un'intensa captazione focale a livello di lesioni metastatiche osteolitiche, una captazione moderata in lesioni sclerotiche miste e una captazione debole o nulla in lesioni sclerotiche dense. Poiché può esserci poca o nessuna attività di  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina in lesioni sclerotiche dense, in questi casi si raccomanda di eseguire imaging specifico dello scheletro da integrare alla PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina. Rispetto alla scintigrafia ossea standard, la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina ha dimostrato risultati equivalenti, pertanto, al momento, non è raccomandato sostituire la scintigrafia ossea dedicata con la PET con  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina. (41)

Infine nell'identificazione delle ricadute, la PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -fluciclovina ha dimostrato un'elevata sensibilità e una bassa specificità. (41)

### 3

## **PET/TC CON LIGANDI DEL PSMA**

Il PSMA, ovvero l'antigene prostatico specifico di membrana, è una proteina transmembrana ed è espresso appunto sulla membrana delle cellule epiteliali prostatiche. La sovraespressione di PSMA a livello delle cellule prostatiche tumorali, da 100 a 1000 volte in più rispetto al tessuto sano, rende auspicabile l'uso di PSMA come tracciante. La sua espressione è associata ad alti punteggi di Gleason e a carcinomi ormono-resistenti.

Il PSMA può essere marcato con Fluoro-18 ( $^{18}\text{F}$ -PSMA) o Gallio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA). Nonostante il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA offra possibilità di produrre il radiofarmaco in loco, il  $^{18}\text{F}$ -PSMA mostra una minore escrezione urinaria, il che lo rende più vantaggioso nella valutazione delle lesioni a carico delle strutture circostanti le vie urinarie.

Il PSMA si accumula fisiologicamente nelle ghiandole lacrimali e salivari, nel fegato, nella milza, nei reni e nell'intestino.

Un'importante insidia dell'imaging PET con PSMA è la fisiologica captazione a livello dei linfonodi, che può essere erroneamente interpretata come metastasi linfonodale. (38)

È in fase di studio un sistema standardizzato per l'interpretazione delle immagini PSMA-PET, il PSMA-RADS, ideato sulla linea del PI-RADS usato nella RMmp. Il PSMA-RADS è organizzato in una scala a 5 punti, dove i punteggi più alti indicano una maggiore probabilità di detectare il carcinoma.

Altro sistema in fase di studio è il miPSMA; quest'ultimo è una scala con punteggi da 0 a 4 assegnati in base all'attività di fondo di sangue, fegato e parotide per ogni regione di interesse. Il punteggio più alto è correlato a un livello più alto di espressione di PSMA. In questo sistema viene poi incorporata la stadiazione TNM. (35)

La capacità della PSMA-PET combinata con RMN di fornire informazioni anatomiche, funzionali e molecolari combinate potrebbe essere la chiave di volta della diagnostica per immagini nel paziente con carcinoma della prostata. (35)

La PET con PSMA è superiore ad altri traccianti radiologici quali colina e fluociclovina. (38)

### **3.1 APPLICAZIONI CLINICHE**

L'uso della PSMA-PET è stato una pietra miliare nella diagnostica delle recidive biochimiche del carcinoma prostatico, mentre ad oggi sta guadagnando importanza anche nella diagnostica primaria, fornendo un metodo diagnostico altamente specifico e sensibile in varie situazioni cliniche. Tuttavia, l'applicazione clinica di questo metodo richiede una conoscenza approfondita dei suoi vantaggi e svantaggi, potenziali insidie ed eventuali fattori interferenti.

L'importanza della PET/TC con PSMA sia nella diagnostica primaria che nella recidiva del carcinoma della prostata è cresciuta costantemente fin dalla sua introduzione, più di un decennio fa. Negli ultimi anni è stata pubblicata una vasta quantità di dati riguardanti l'accuratezza diagnostica e l'impatto della PET/TC con PSMA nella gestione dei pazienti. Tuttavia, l'enorme eterogeneità tra i risultati degli studi ha reso difficile raggiungere un consenso tra gli esperti. (42)

Quindi, attualmente la PET/TC con ligandi del PSMA è lo standard di riferimento nei pazienti con recidiva biochimica del carcinoma prostatico, questo per due motivi principali:

- la PSMA PET/TC può localizzare con precisione la malattia nei pazienti con recidiva biochimica del carcinoma prostatico.

Uno studio multicentrico prospettico ha rivelato un valore predittivo positivo dell'84% e una sensibilità del 92% di PET con <sup>68</sup>Ga-PSMA nella rilevazione della recidiva – dati ottenuti mediante validazione istopatologica.

- La PSMA PET/TC guida con successo il trattamento nei pazienti con recidiva biochimica del carcinoma prostatico.

La PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, usata come guida per la terapia focale, da sola porta a una diminuzione del PSA del 50% o più nell'80% dei pazienti. (43)

Sia il  $^{18}\text{F}$ -PSMA che il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA hanno tassi di rilevamento comparabili nei pazienti con recidiva biochimica e hanno un valore predittivo positivo rispettivamente del 92% e dell'87%. (38)

La PSMA-PET non è ancora stata adottata come metodica di imaging di prima linea nella stadiazione primaria del carcinoma prostatico a rischio intermedio e alto secondo le linee guida dell'EAU (European Association of Urology / Associazione Europea di Urologia), a causa della mancanza di studi prospettici che dimostrino un beneficio in termini di sopravvivenza. Nonostante ciò sono stati effettuati diversi studi che hanno indagato l'impatto della PSMA-PET nella stadiazione primaria del carcinoma prostatico e quindi nella successiva gestione dei pazienti. Gli studi svolti a questo proposito hanno dimostrato che:

- relativamente al T, in confronto alla RMmp, la PET con PSMA ha:
  - un tasso di falsi negativi significativamente più basso, 20% - 30% vs 35-40%;
  - un tasso di rilevamento della lesione indice del 100% vs 94%. A questo proposito, va notato anche che può esserci una mancanza di espressione di PSMA nel 5% - 10% dei pazienti con carcinoma prostatico, il che può influenzare negativamente il tasso di rilevamento della PET con PSMA delle eventuali lesioni intra-prostatiche.
  - un tasso di rilevamento delle lesioni secondarie del 94% vs 55%;
  - una maggiore sensibilità per la localizzazione della lesione indice, 81% vs 65%.

Tuttavia, la specificità è più bassa per la PSMA-PET combinata con RMN rispetto alla RMmp, rispettivamente 90% vs 94%.

Da ciò si deduce che la PET/RM con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA migliora la sensibilità della RMmp nella localizzazione della lesione, a discapito di una specificità leggermente ridotta. Si noti comunque che attualmente la delineazione delle lesioni per la radioterapia primaria è basata esclusivamente sulla RMmp. (43)

I ligandi del PSMA marcati con fluoro-18 generalmente hanno un tasso di rilevamento della lesione indice più alto, questo perché il fluoro-18 ha una migliore risoluzione spaziale dell'immagine. È stato studiato quindi il ruolo della PET con  $^{18}\text{F}$ -PSMA nella rilevazione della malattia confinata all'organo (T2) e della crescita extra-prostatica (T3-T4) e si è concluso che è caratterizzata da un'elevata specificità (95% circa), tuttavia la sensibilità è piuttosto limitata (30% circa). (43)

In sintesi, sembra che al momento la PET con PSMA non superi la RMmp nella rilevazione della crescita extra-prostatica del carcinoma della prostata. Tuttavia, combinandole si potrebbe ottenere un effetto sinergico. (43)

➤ Relativamente a N:

→ il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET è più sensibile nell'identificazione di metastasi linfonodali e di metastasi a distanza rispetto all'imaging convenzionale (TC e scintigrafia ossea). Il tasso di rilevamento aumenta con l'aumentare del PSA sierico. (38)

PSA sierico	$^{68}\text{Ga}$ – PSMA (%)	$^{18}\text{F}$ – PSMA (%)
0,2 – 0,49	45	62
0,5 – 0,99	59	75
1 – 1,99	75	91
> 2	95	94

Tabella 8 - Tasso di rilevazione delle lesioni neoplastiche  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA vs  $^{18}\text{F}$ -PSMA in relazione al PSA. (38)

→ L'identificazione di metastasi linfonodali <8 mm è possibile con l'imaging PET con PSMA. (38) Tuttavia è necessario specificare che la sensibilità si riduce nettamente considerando come cut-off 10mm, tantoché risulta essere del 59% quando le metastasi linfonodali sono > 10mm, mentre scende al 29% se < 10mm. (43)

→ Altro punto da analizzare è il potenziale impatto che PSMA potrebbe avere nell'ambito della chirurgia oncologica, migliorando il rilevamento intraoperatorio delle metastasi linfonodali in pazienti con carcinoma prostatico primario o ricorrente. In particolare, la chirurgia radioguidata con PSMA potrebbe essere vantaggiosa per ridurre il

tasso di fallimento nel trattamento dei pazienti con metastasi linfonodali di piccole dimensioni o non rilevabili alla PET con PSMA. (43)

➤ Relativamente a M:

→ la PET con PSMA ha dimostrato un'accuratezza maggiore (95%) rispetto all'imaging convenzionale (74%) nella rilevazione delle metastasi a distanza. Ha infatti una sensibilità del 92% e una specificità del 99% nella rilevazione delle metastasi a distanza, superando dunque l'imaging convenzionale. Nonostante ciò, si è notato un aumentato assorbimento non specifico a livello osseo e perciò la presenza di falsi positivi. (43)

In conclusione, nonostante la chiara superiorità della PET con PSMA rispetto all'imaging convenzionale dimostrata con questi studi, si conferma quanto affermato sopra, ovvero che nell'ambito della stadiazione primaria del carcinoma prostatico a rischio intermedio e alto, la PET con PSMA non è attualmente identificata come modalità di imaging di riferimento dalle linee guida dell'EAU, a causa del fatto che al momento non sono disponibili studi prospettici che ne dimostrino un beneficio in termini di sopravvivenza. (43)

Un altro ambito in cui è possibile sfruttare i vantaggi della PET con PSMA è l'ambito della teranostica. La teranostica, come spiegato nel *capitolo 2*, è una pratica emergente e consente sia la diagnosi che il trattamento di una specifica patologia mediante l'utilizzo di un isotopo radioattivo. I pazienti vengono sottoposti come prima cosa ad imaging PET con PSMA per garantire un adeguato uptake di ligandi del PSMA, dopodiché viene effettuata la terapia guidata da radioligandi, la PSMA – RLT; come ligando può essere utilizzato ad esempio il  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Ciò ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza complessiva dei pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione e offre quindi una nuova via di trattamento per queste neoplasie.

Ad esempio, il  $^{68}\text{Ga}$  e il  $^{18}\text{F}$  sono radioisotopi ad emissione positronica utilizzati per la diagnostica. Tuttavia, questi possono essere sostituiti con radioisotopi terapeutici come il beta-emettente Lutezio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ), l'alfa-emettente Attinio-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) e il Bismuto-213 ( $^{213}\text{Bi}$ ). (38)

### **3.2 IL PROBLEMA DELLA MIGRAZIONE DI STADIO**

Sovente, quando le nuove metodiche di imaging diagnostico si dimostrano più accurate rispetto ai metodi di imaging convenzionali precedentemente utilizzati, vengono inserite negli iter di gestione dei pazienti oncologici; questo porta spesso ad una migrazione di stadio e a cambiamenti nella gestione del trattamento, ma non necessariamente ad un miglioramento nei risultati clinici. Innanzitutto, prima di adottare nuove metodiche di imaging, sarebbe opportuno svolgere uno studio randomizzato con cui dimostrare l'effettiva superiorità della nuova metodica nell'ottenere risultati significativi per la qualità di vita dei pazienti. I motivi per cui alzare la soglia di evidenza, prima di adottare una nuova metodica di imaging come standard di cura, non hanno nulla a che fare con un'avversione luddista ai progressi della tecnologia, ma piuttosto si pongono nell'ottica di raggiungere l'obiettivo di generare dati di alta qualità per garantire che i progressi tecnologici migliorino effettivamente la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti.

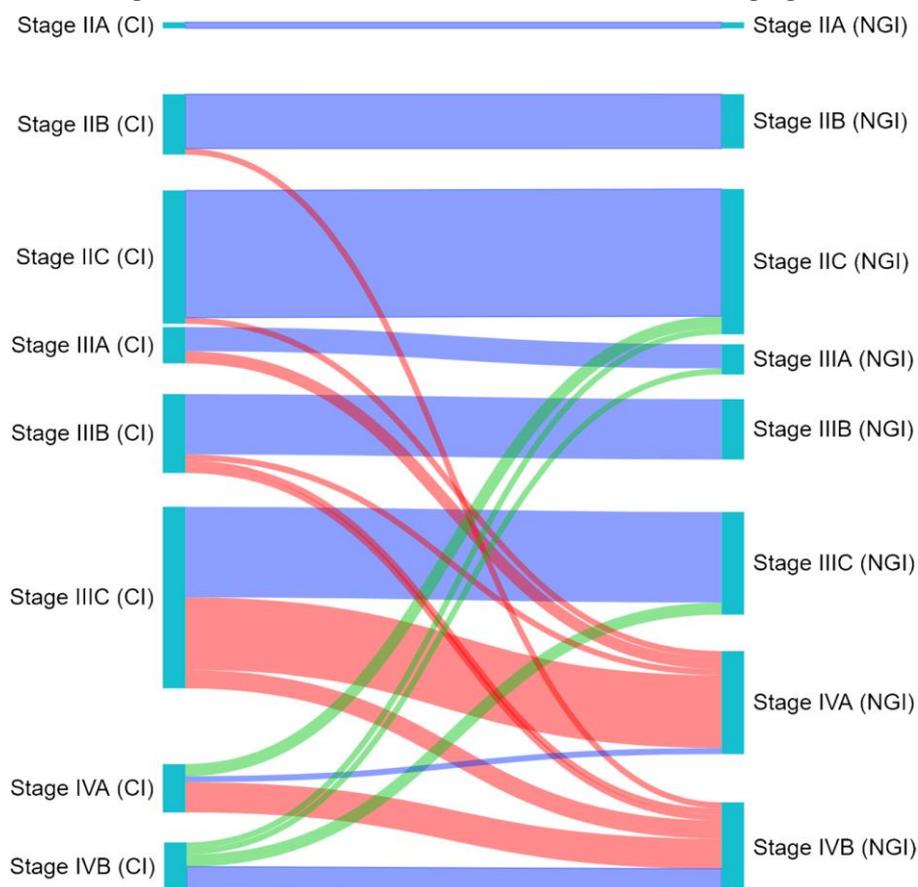
A proposito di PET con PSMA, è stato eseguito un trial (*proPSMA*) che si poneva l'obiettivo di dimostrare l'accuratezza diagnostica della PET/TC con PSMA vs l'imaging convenzionale (TC e scintigrafia ossea). Sono stati presi in analisi 302 pazienti con carcinoma prostatico ad alto rischio e i risultati ottenuti hanno suggerito una maggiore accuratezza diagnostica di PET/TC con PSMA e di conseguenza dei cambiamenti nella gestione dei pazienti. Sulla base di questi risultati, gli autori sostengono che la stadiazione con PSMA-PET/TC in questo gruppo di pazienti dovrebbe diventare lo "standard di cura".

Analizzando l'aspetto dell'accuratezza diagnostica, non vi è dubbio che la PSMA-PET/TC sia più accurata dell'imaging convenzionale, tuttavia, probabilmente, i risultati sarebbero stati meno significativi se fosse stata utilizzata la stadiazione chirurgica, come dimostrato da due studi recenti che hanno evidenziato una sensibilità soltanto del 40%, decisamente inferiore rispetto all'85% osservato nel *trial proPSMA*. Inoltre, nel *trial proPSMA*, solo il 23% dei pazienti con lesioni PSMA positive è stato studiato utilizzando criteri rigorosi, rendendo quindi difficile l'interpretazione del tasso di falsi positivi.

In definitiva, considerando che il tasso di accuratezza riportato nel *trial proPSMA* è veritiero, la domanda fondamentale da porsi e a cui non c'è ancora risposta, è se con tale accuratezza sia possibile migliorare i risultati clinici nei pazienti con carcinoma prostatico.

Altro concetto da considerare è che utilizzando una metodica più sensibile, un paziente con malattia non metastatica all'imaging convenzionale, potrebbe invece risultare metastatico all'imaging PET con PSMA e quindi la sua malattia rientrerà in uno stadio più avanzato. A causa di questa migrazione di stadio, la nuova popolazione metastatica, stadiata sulla base della PSMA-PET/TC sarà intrinsecamente diversa dalla vecchia popolazione metastatica, stadiata sulla base dell'imaging convenzionale; conseguenza di ciò è il cosiddetto effetto Will Rogers, ovvero la prognosi dei singoli gruppi migliorerà, ma quella dell'intero gruppo resterà immutata. (44)

Figura 8 - La migrazione di stadio: uso di PSMA PET/TC vs uso di imaging convenzionale.



**LEGENDA:** Il colore verde evidenzia un passaggio a uno stadio inferiore; il colore rosso evidenzia un passaggio a uno stadio superiore; il colore blu indica nessuna modifica.

La figura mostra il diagramma a flusso di Sankey che illustra le differenze tra gli stadi AJCC/TNM in base all'imaging adottato: tomografia computerizzata con contrasto e scintigrafia ossea (Imaging Convenzionale, CI, lato sinistro) vs PET/TC con PSMA (imaging di prossima generazione, NGI, lato destro). (45)

Nell'ambito dello studio da cui è stato ricavato il diagramma a flusso (*figura 8*), il 26.8% dei pazienti rientrava in uno stadio più avanzato con la PET/TC con PSMA rispetto all'imaging convenzionale, mentre il 6.1% dei pazienti rientrava in uno stadio meno avanzato. (45)

Analizzando ora l'aspetto dei cambiamenti nell'iter terapeutico dei pazienti, nel *trial proPSMA* più di un quarto dei pazienti, che sono stati sottoposti ad imaging con PSMA-PET/TC, sono andati incontro ad un cambiamento dell'iter terapeutico. La domanda da porsi a questo proposito è se sia corretto presumere che questo cambiamento nell'iter terapeutico porti necessariamente a migliori risultati per i

pazienti e quanto si possa essere sicuri che le lesioni captanti alla PSMA-PET/TC siano effettivamente di metastasi?

In merito a ciò, considerando quei pazienti con diagnosi di malattia localmente avanzata all'imaging convenzionale, questi pazienti risultano essere candidabili a un trattamento radicale con radioterapia mirata alla prostata e alla pelvi combinata con terapia di deprivazione androgenica (ADT). Quello che accade è che questi pazienti, se sottoposti ad imaging PSMA-PET, potrebbero andare incontro ad un cambiamento di strategia terapeutica, ovvero potrebbero essere candidati ad una terapia con intento palliativo e quindi un trattamento meno radicale, tutto sulla base di piccole metastasi a distanza presenti nelle immagini PET. Inoltre, considerato che l'importanza biologica e clinica di una piccola metastasi a distanza PSMA positiva rimane sconosciuta e vista la sopravvivenza a lungo termine in questo gruppo di pazienti sottoposti a trattamento radicale, potrebbe essere che l'ADT adiuvante standard in combinazione con la radioterapia radicale del tumore primario siano sufficienti per eradicare queste micro-metastasi. Molti studi di fase 3 hanno documentato il chiaro beneficio sulla sopravvivenza derivante dalla combinazione di ADT e radioterapia rispetto a ciascun trattamento utilizzato da solo. Negare ai pazienti questo trattamento radicale e passare alla terapia palliativa potrebbe significare negare loro una possibilità di guarigione.

Allo stesso modo, i pazienti con malattia metastatica a basso volume all'imaging convenzionale, se vengono stadiati come malattia metastatica ad alto volume sulla base della PSMA-PET/TC, potrebbero essere privati della radioterapia locale prostatica, che si è dimostrata essere benefica sul prolungamento della vita.

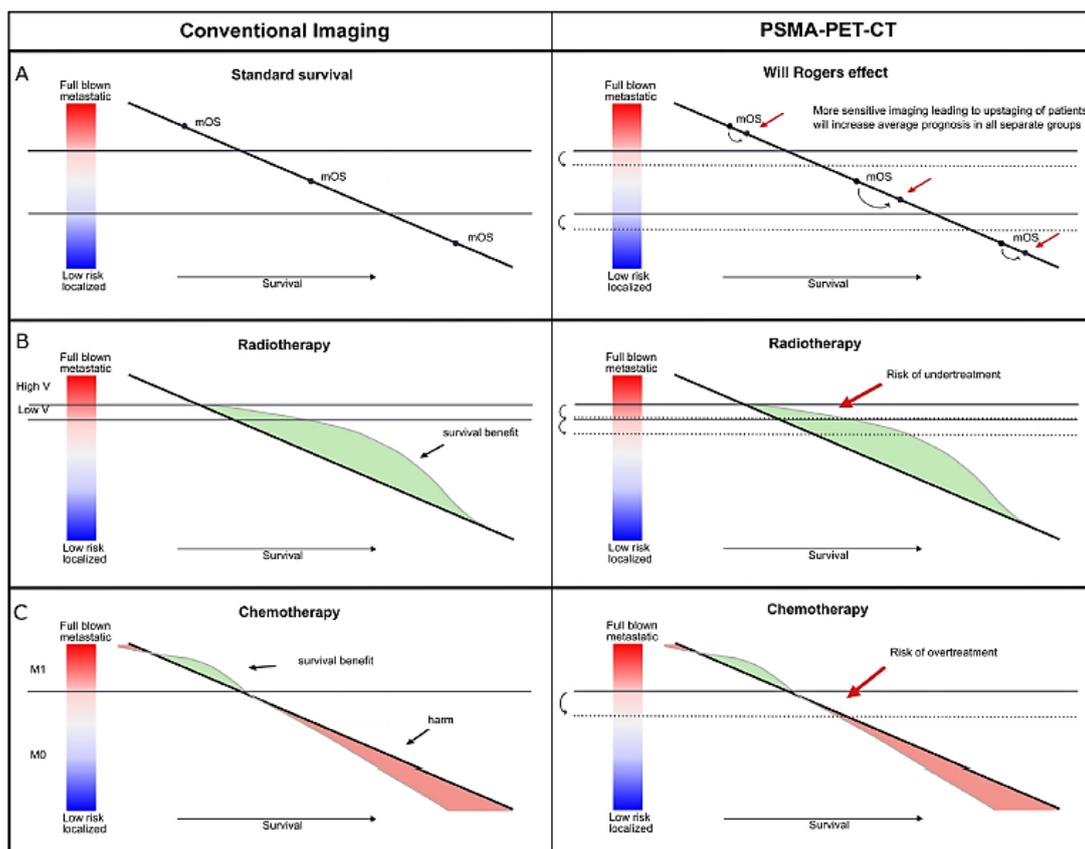
Oltre a ciò, la chemioterapia migliora la sopravvivenza dei pazienti con malattia metastatica all'imaging convenzionale, mentre non lo fa nei pazienti ad alto rischio senza malattia metastatica all'imaging convenzionale. Tuttavia, questi ultimi sono anche i pazienti che più probabilmente risulteranno avere malattia metastatica all'imaging con PSMA-PET/TC. Dunque, stadiando i pazienti con PSMA-PET/TC e applicando regimi di trattamento standardizzati secondo l'imaging convenzionale, questi pazienti potrebbero essere sovra-trattati, rischiando una tossicità non necessaria. (44)

Sembrirebbe tuttavia che la PET/TC con PSMA possa identificare meglio i pazienti che potrebbero trarre beneficio dai trattamenti locali rispetto a quelli che potrebbero ottenere migliori risultati oncologici attraverso il trattamento sistemico. (45)

Considerando anche altri tipi di neoplasie, numerosi studi indicano che la gestione dei pazienti tramite le nuove metodiche di imaging spesso non migliora la sopravvivenza e potenzialmente può compromettere la qualità della vita. Un esempio è il follow-up del carcinoma colon-rettale ad alto rischio che, se eseguito con FDG-PET/TC, invece che con l'imaging convenzionale, non porta a miglioramenti nei tassi di successo del trattamento o nei tassi di sopravvivenza. Risultati simili sono stati osservati anche per i programmi di follow-up dei pazienti con carcinoma della mammella e del tratto gastrointestinale superiore. (44)

In conclusione, nonostante l'imaging PET/TC con PSMA sembri essere molto promettente nella stadiazione e nella ristadiazione dei pazienti con carcinoma prostatico, soprattutto nei pazienti con ricaduta biochimica e sebbene sembri essere più efficace rispetto ad altre modalità di imaging, come la scintigrafia ossea, la PET/TC con F-FDG o la PET/TC con F-colina (46), è necessario eseguire ulteriori studi per poter sostituire l'imaging convenzionale con la PSMA-PET/TC nell'ambito della stadiazione e della gestione clinica dei pazienti con carcinoma prostatico. Uno studio controllato randomizzato che confronti l'imaging convenzionale e la PSMA-PET/TC consentirebbe di determinare il valore predittivo e il beneficio clinico della PSMA-PET/TC e di conseguenza la possibilità di adottarla negli iter di gestione dei pazienti. (44)

Figura 9 - Diagramma schematico del potenziale impatto della PSMA-PET/TC vs l'imaging convenzionale nel contesto del carcinoma prostatico. (44)



**LEGENDA:** La linea diagonale nera rappresenta la prognosi dei pazienti, a seconda del loro rischio. Le linee nere orizzontali indicano la divisione nei diversi gruppi di rischio, basati sull'imaging convenzionale. Le linee nere tratteggiate indicano lo spostamento dal gruppo di rischio, conseguente all'uso di un nuovo imaging. Le aree rosse e verdi rappresentano l'impatto positivo (verde) o negativo (rosso) di una determinata terapia sulla sopravvivenza dei pazienti, a seconda del loro gruppo di rischio. mOS = sopravvivenza complessiva media.

**RIQUADRO A:** Utilizzando metodiche di imaging innovative e più sensibili, come la PSMA-PET/TC, i pazienti vengono inseriti in stadi più avanzati e le caratteristiche dei gruppi di rischio cambiano. Questo porta all'effetto Will Rogers, per cui la prognosi media di ciascun gruppo migliora, ma la prognosi dell'intera popolazione rimane invariata.

**RIQUADRO B:** I pazienti con malattia metastatica a basso volume traggono beneficio dalla radioterapia prostatica locale, ciò non è vero per i pazienti con malattia metastatica ad alto volume no. Se i pazienti vengono inseriti in stadi più avanzati, per via dell'uso della PSMA-PET/TC, ciò può portare a un trattamento insufficiente.

**RIQUADRO C:** I pazienti con malattia metastatica all'imaging convenzionale traggono beneficio dalla chemioterapia, contrariamente ai pazienti con malattia non metastatica. Utilizzando la PSMA-PET/TC, i pazienti vengono inseriti in stadi più avanzati e quindi sottoposti a chemioterapia, ciò porta ad un over-treatment, da cui non traggono alcun beneficio. (44)

## 4

### LE CAPTAZIONI SCHELETRICHE ASPECIFICHE (UBU)

Negli ultimi anni, la gestione del carcinoma prostatico è senza dubbio cambiata grazie all'introduzione della PET con PSMA e dunque grazie ai vantaggi derivati da quest'ultima, rispetto alle tecniche di imaging convenzionale, tra cui la possibilità di utilizzare i radiotraccianti come agenti teranostici. (47)

I pazienti con carcinoma di recente diagnosi generalmente vanno incontro, come trattamento iniziale, a radioterapia o prostatectomia radicale. Tuttavia, fino al 60% di questi pazienti potrebbe sperimentare una recidiva biochimica entro un periodo di follow-up di 10 anni. Una rilevazione tempestiva delle localizzazioni di malattia può consentire di sottoporre il paziente ad una terapia di salvataggio locale, nei casi di ricaduta locale oppure ad una terapia di ablazione metastatica totale, nei casi di carcinoma prostatico oligometastatico. In questo modo si riesce ad offrire, quantomeno potenzialmente, una possibilità di cura al paziente, anziché il dover ricorrere alla terapia palliativa con deprivazione androgenica.

Considerando l'elevata espressione di PSMA sulla membrana delle cellule di carcinoma prostatico e basandosi sui primi composti a base di urea progettati nel 2001 da Kozikowski e colleghi, sono stati sviluppati diversi ligandi di PSMA radiomarcanti a basso peso molecolare per migliorare le prestazioni diagnostiche dell'imaging nucleare del carcinoma prostatico. Attualmente, il radiotracciante con target PSMA più comunemente utilizzato a livello mondiale è il [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11, anche conosciuto come [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DKFZ-PSMA-11 o [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-HBED-CC. Questo radioligando consiste in <<Glu-urea-Lys>>, un ligando inibitore mirato all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA), il quale è coniugato a <<HBED-CC>>, un chelante aciclico specifico per il Gallio, che dimostra una maggiore affinità e internalizzazione nelle cellule carcinoma prostatico rispetto all'analogo DOTA corrispondente.

Per quanto riguarda i radiofarmaci basati sull'HBED, è necessario sottolineare che questi sono così composti:

- un chelante, che ha una struttura HBED
- un radiometallo coniugato con il chelante
- un ligando o farmacoforo coniugato a sua volta con il chelante (come un peptide o un anticorpo).

Uno dei chelanti HBED più utilizzati è l'HBED-CC. Questo chelante può creare complessi stabili con il Gallio trivalente a temperature normali e si lega alle molecole bioattive attraverso le sue porzioni di acido propionico. (48)

Lo scopo è avere un ligando che abbia come target il PSMA, il quale diriga in modo specifico l'agente di imaging radiomarcato verso le lesioni neoplastiche della prostata. (49)

I risultati positivi emersi dagli studi iniziali su [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 hanno rapidamente portato allo sviluppo di alternative terapeutiche come [<sup>177</sup>Lu]-PSMA I&T e [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617; utilizzando rispettivamente come chelanti DOTA, un chelante ottadentato, ovvero una struttura ottimale in grado di coordinarsi agli ioni metallici (50) e DOTAGA, un chelante molto simile al DOTA, che presenta i quattro bracci dell'acido carbossilico, usati per chelare gli ioni metallici e un gruppo dell'acido propionico, sfruttato per il ligando { (51), (52)}.

Più di recente, sono stati utilizzati nella pratica clinica, radiotraccianti con target PSMA marcati con [<sup>18</sup>F]F, quali [<sup>18</sup>F]DCFPyL e [<sup>18</sup>F]PSMA-1007. A differenza di altri radioligandi PSMA, [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 è maggiormente lipofilo ed è principalmente eliminato dal fegato. Questa caratteristica può ridurre l'attività non specifica a livello di uretere e di vescica nelle immagini PET, mitigando così i problemi associati all'escrezione urinaria. (53) Teoricamente, i composti marcati con [<sup>18</sup>F]F offrono vantaggi rispetto ai radiotraccianti mirati a PSMA marcati con [<sup>68</sup>Ga]Ga poiché consentono una sintesi su larga scala basata su ciclotrone a costi ridotti e possibilità di commercializzazione, oltre ad immagini di migliore qualità ottenute grazie all'energia positronica inferiore di [<sup>18</sup>F]F.

Con l'aumento progressivo, in tutto il mondo, del numero di strutture che effettuano PET con PSMA e con l'espansione della letteratura scientifica, è emerso un limite di questa tecnica diagnostica, ovvero in molti individui sono state individuate delle captazioni ossea aspecifiche, in inglese *unspecific bone uptakes* (UBU). A questo, ovviamente, consegue la problematica dei falsi positivi, che se interpretati erroneamente, possono potenzialmente portare alla sovra-stadiazione dei pazienti con carcinoma prostatico e, successivamente, a decisioni terapeutiche inadeguate, come ad esempio intraprendere la strada delle cure palliative invece che della terapia radicale.

Diversi studi recenti hanno analizzato, in diversi contesti clinici, l'incidenza delle UBU tra i pazienti con carcinoma prostatico indagati tramite l'utilizzo di PET con PSMA. Tra questi studi, quelli esaminati per questa trattazione, sono caratterizzati da:

- il numero di partecipanti variava da 10 a 792.
- L'età media era compresa tra 67 e 72,1 anni.
- in alcuni studi, la PET con PSMA veniva utilizzata per la ristadiazione dei pazienti con carcinoma prostatico, mentre in altri per la stadiazione iniziale, in altri ancora veniva utilizzato l'imaging PET con PSMA con entrambe le funzioni.
- Per valutare l'eziologia delle UBU, alcuni studi eseguivano biopsia ossea in almeno un paziente, altri utilizzavano follow-up mediante imaging o laboratorio, con o senza biopsia.
- Alcuni studi utilizzavano [<sup>18</sup>F]PSMA-1007, altri [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 e uno soltanto [<sup>18</sup>F]DCFPyL. Altri ancora confrontavano [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 o [<sup>18</sup>F]rhPSMA-7 con [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 oppure ancora [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 con vari radioligandi PSMA idrofili, in particolare con [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, [<sup>18</sup>F]DCFPyL e [<sup>18</sup>F]-JK-PSMA-7.
- In tutti gli studi si sono valutate qualitativamente le UBU, alcuni hanno condotto un'analisi semiquantitativa per estrarre i valori di captazione standardizzati (SUV).

Dunque, qual è l'incidenza delle UBU nelle immagini PSMA-PET dei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico? Prima di rispondere a questa domanda è necessario considerare i seguenti punti:

- considerando le caratteristiche dei pazienti:
  - pazienti con diversa età hanno la stessa incidenza di UBU (54).
- Considerando le caratteristiche cliniche relative al carcinoma prostatico:
  - pazienti con diversi punteggi di Gleason hanno la stessa incidenza di UBU;
  - pazienti con diversi valori di PSA hanno la stessa incidenza di UBU
  - pazienti con carcinoma di diverse dimensioni hanno la stessa incidenza di UBU (54).
- Considerando le proprietà dell'imaging:
  - vi è una diversa frequenza delle UBU tra i diversi radiotraccianti;
  - vi è un impatto della tecnologia, ovvero PET analogica vs digitale;
  - anche l'assorbimento temporale incide sulla frequenza delle UBU;
  - non vi è differenza nella frequenza delle UBU in relazione alla dose iniettata di [<sup>18</sup>F]-PSMA-1007 (54).
- Considerando i possibili fattori di rischio per le UBU:
  - leucociti elevati possono essere associati alla presenza di UBU.

Questo probabilmente è legato al fatto che il PSMA, come dimostrato da studi di immunoistochimica, non è espresso solo nei tessuti prostatici, ma è presente anche nel microambiente di tessuti infiammati e con neovascolarizzazione. I granulociti attivati nel midollo osseo potrebbero portare ad un assorbimento focale anche a livello del midollo osseo stesso; quindi, le isole di midollo osseo, soprattutto nelle coste e negli arti, potrebbero essere una causa di assorbimento focale. Inoltre, altri cambiamenti ossei come la displasia fibrosa o la malattia di Paget sono stati individuati come motivo di assorbimento osseo focale. (54)
  - la densità dell'osso (espressa in HU) può essere associata alla presenza di UBU.

➤ Considerando le caratteristiche delle UBU all'imaging:

→ le UBU hanno in media una minore entità di captazione rispetto alle metastasi;

→ sono tipicamente presenti a livello di coste e bacino.

A questo proposito, Wang et al. hanno analizzato la distribuzione delle metastasi ossee del carcinoma prostatico in una grande coorte di pazienti, basandosi sui risultati della scintigrafia ossea, e hanno scoperto che i pazienti con un basso numero di lesioni avevano maggiori probabilità di avere metastasi a livello della colonna vertebrale o delle ossa del bacino. Allo stesso tempo hanno visto anche che solo l'1% dei pazienti aveva metastasi ossee senza avere anche metastasi in quei siti. Ciò rafforza l'ipotesi che le UBU singole o multiple a livello delle coste, senza concomitanti lesioni sospette della colonna vertebrale o del bacino, siano probabilmente benigne. Tuttavia, anche se improbabile, ci sono casi di pazienti con metastasi ossee solitarie a livello dello sterno o delle coste. (54)

Ciò che si deduce dagli studi analizzati (55), è che il [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 risulta essere il tracciante associato alla percentuale significativamente più elevata di falsi positivi, specialmente a livello delle coste. Tutto ciò è di crescente rilevanza, poiché l'uso clinico di [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 sta aumentando per diversi motivi, *come anticipato all'inizio del capitolo 4*, tra cui la produzione basata su ciclotrone, che consente di sintetizzare quantità maggiori di PSMA rispetto ai generatori [<sup>68</sup>Ga]Ga, l'emivita più lunga, il raggio positronico più basso e il rapporto segnale-rumore più alto. (56)

I meccanismi fisiopatologici esatti dietro le UBU rimangono in gran parte ignoti. L'ipotesi iniziale dell'implicazione del fluoro libero è stata messa in discussione (57). Un'affinità data dalla composizione chimica potrebbe essere parzialmente responsabile (58). Tuttavia, i radioligandi PSMA con composizioni idrofile mostrano comunque numerosi falsi positivi ossei, suggerendo che questo fenomeno non sia esclusivo di [<sup>18</sup>F]PSMA-1007. { (55), (56), (59), (60)} Inoltre, il midollo

osseo sano manca di positività immunoistochimica per PSMA, contribuendo ad aggiungere ulteriori limiti alla comprensione dei meccanismi biologici dietro alle UBU. (61) Talvolta anche a livello delle ghiandole salivari si può verificare assorbimento aspecifico di PSMA. Tuttavia, almeno in alcuni casi, sembra possibile affidarsi ad una correlazione morfologica, dato che le UBU possono persistere nelle scansioni PET successive e spesso essere presenti in combinazione con anomalie morfologiche, come lesioni di sclerosi o processi di rigenerazione ossea (54). Tutte queste considerazioni pongono le basi per ulteriori studi con lo scopo di chiarire la natura delle captazioni aspecifiche di PSMA.

Come osservato da Alberts et al. (62) e Grunig et al. (54), il passaggio tecnologico verso dispositivi PET digitali introduce un bias nella valutazione dell'eventuale aumento di falsi positivi. In particolare, confrontando gli scanner PET/RM digitali con gli scanner PET/TC analogici, la differenza nel numero di falsi positivi non è stata osservata, forse a causa della sensibilità leggermente ridotta dei rilevatori PET digitali negli scanner RM per via delle bobine e del campo magnetico. (63) Il panorama tecnologico in evoluzione richiede quindi conoscenza e consapevolezza dei compromessi tra sensibilità e specificità. L'analisi della trama delle lesioni emerge come potenziale elemento rivoluzionario per la diagnosi differenziale, anche se la sua applicazione pratica richiede un insieme di dati sostanziali:

- la corrispondenza tra l'assorbimento diagnostico del composto radiomarcato per il carcinoma prostatico e le regioni ossee non diagnostiche all'interno della stessa scansione suggerisce che il fenomeno sia causato da processi che non sono specifici per la presenza di malattia metastatica.
- La correlazione dell'attività di captazione ossea con la densità ossea e con il conteggio delle cellule nella biopsia ossea ha suggerito la presenza di ligandi non patologici nella parte spugnosa dell'osso come possibile causa di falsi positivi.

Questi dati insieme suggeriscono che la fisiopatologia sottostante alle UBU è sicuramente complessa e probabilmente multifattoriale.

Dal punto di vista clinico, la valutazione dei falsi positivi dell'assorbimento osseo è complicata dalla mancanza di un gold standard definitivo e dal fatto che la biopsia ossea è solitamente poco pratica per via della sua natura invasiva e del rischio di

complicanze. Inoltre, il concetto stesso di UBU è una diagnosi di esclusione, che si basa sull'assenza di cambiamenti morfologici ossei all'imaging convenzionale, RM o scintigrafia ossea, che potrebbero rappresentare una spiegazione alternativa. Tuttavia, ciò si traduce in una mancanza di standardizzazione nell'impostazione degli studi e nell'interpretazione dei risultati. Di conseguenza, dei reperti riconosciuti come UBU in uno studio potrebbero essere diagnosticati come metastasi in un altro, aumentando così la variabilità inter-osservatore e la possibilità di sovra- o mis-diagnosi. Per di più questo potrebbe potenzialmente portare a decisioni terapeutiche inadeguate, stringendo ulteriormente il dibattito attuale intorno al fenomeno della migrazione di stadio { (45), (64)}. Tutto ciò dunque rende particolarmente complessa la distinzione chiara delle metastasi ossee, soprattutto nelle coorti di pazienti in cui le metastasi ossee hanno una bassa prevalenza, come negli uomini con carcinoma prostatico con ricorrenza biochimica ad un basso livello di PSA. A tal proposito, gli studi che identificano i fattori di rischio per le UBU potenzialmente metastatiche sottolineano l'importanza di considerare anche il contesto clinico rispetto al solo imaging, evidenziando il ruolo cruciale, nella decisione clinica, dei livelli di PSA, dell'istologia, del SUVmax e persino dei parametri ematologici non correlati alla neoplasia come il valore dei leucociti. (65) Altro aspetto da considerare è che diversi studi hanno riportato un'associazione significativa tra l'uso della PET analogica e un'incidenza più alta di UBU rispetto alla PET digitale. Questo fenomeno potrebbe essere attribuito alla migliore risoluzione spaziale e temporale offerta dalle scansioni PET digitali, che potrebbero facilitare la distinzione tra UBU e metastasi. Tuttavia, la coorte di pazienti dello studio di riferimento era piuttosto piccola e ulteriori ricerche sono necessarie per confermare questi risultati preliminari.

Un ulteriore punto da analizzare è che, *come anticipato sopra e come dimostrato da Wang et al.*, tenere conto delle differenze tra la topografia delle UBU e la tipica diffusione metastatica ossea del cancro alla prostata, potrebbe portare ad un'implementazione dell'interpretazione corretta dei risultati. (66)

Questi dati suggeriscono che i medici nucleari debbano adattare i loro stili di refertazione in base al radiofarmaco utilizzato, dando priorità alla correlazione

clinica. Data la tipicamente lenta progressione della malattia in esame, una valutazione longitudinale delle lesioni, eventualmente incorporando molteplici modalità di imaging, potrebbe essere cruciale anche per una diagnosi differenziale accurata. Questo approccio sfumato sottolinea la necessità di una maggiore vigilanza clinica e di adattabilità nell'interpretazione delle scansioni PSMA PET/TC.

Infine soltanto pochi studi hanno valutato specificatamente l'associazione tra UBU e le caratteristiche cliniche dei pazienti con carcinoma prostatico, come il follow-up dei risultati PET/TC, la progressione della malattia o la sopravvivenza generale. Sono necessari studi futuri per affrontare queste lacune nella ricerca e contribuire a una migliore comprensione di questo fenomeno e al suo impatto nella gestione dei pazienti.

## STUDIO SPERIMENTALE

### 5.1 INTRODUZIONE

La PET/TC, ovvero tomografia ad emissione di positroni con antigene prostatico specifico di membrana (PSMA) combinata con tomografia computerizzata rappresenta una metodica di imaging all'avanguardia, la quale ha dimostrato di saper offrire una maggiore precisione diagnostica rispetto alle metodiche di imaging convenzionali, in tutte le fasi della storia naturale del carcinoma prostatico. (67) Dopo che è stato ottenuto un sostanziale numero di risultati relativamente a [68Ga]Ga-PSMA-11 { (67), (68)}, recenti progressi logistici e una maggiore disponibilità di [18F]PSMA-1007 hanno ampliato significativamente il suo utilizzo nell'imaging PET con PSMA per il carcinoma prostatico. Per di più, [18F]PSMA-1007 beneficia di un'eliminazione prevalentemente non urinaria, il che può migliorare la visualizzazione di eventuali localizzazioni neoplastiche a livello pelvico. { (69), (70)}

Tuttavia, la sua propensione all'accumulo a livello del tessuto osseo non neoplastico, più evidente rispetto a [68Ga]Ga-PSMA e [18F]DCFPyL, pone una sfida, portando spesso a risultati di imaging ambigui. Sebbene il meccanismo preciso dietro questo fenomeno rimanga poco chiaro, { (54), (55), (57), (58), (59), (61), (65), (71), (72), (73)} gli uptake ossei non specifici (UBU) sono stati osservati in circa il 72% dei pazienti (59), il che complica l'interpretazione delle immagini ottenute dalla scansione PET.

Nella pratica clinica, l'erronea interpretazione delle UBU come lesione metastatica potrebbe portare a una sovrastima della malattia, causando una perdita di potenziali opzioni terapeutiche curative o un'escalation terapeutica non necessaria. { (45), (64), (68), (74)} Questa problematica sottolinea la necessità di dover trovare strumenti accurati per poter differenziare le lesioni ossee maligne dalle captazioni ossee aspecifiche nei pazienti con carcinoma prostatico sottoposti a PET/TC con [18F]PSMA-1007.

Intraprendendo questa sfida, abbiamo ipotizzato che, nelle scansioni PET/TC con [18F]PSMA-1007, la probabilità di identificare correttamente gli uptake ossei focali come dovuti a siti metastatici, potesse essere predetta analizzando un insieme completo di fattori. Questi fattori comprendono:

- la storia clinica del paziente
- i marcatori biochimici
- le caratteristiche specifiche degli uptake ossei, come evidenziato dalle scansioni.

Abbiamo quindi sviluppato e convalidato un modello predittivo completo. Questo strumento è stato progettato con lo scopo di supportare i clinici nel distinguere con precisione le UBU dalle vere metastasi ossee, migliorando così la precisione diagnostica e potenzialmente le strategie di gestione del paziente.

## **5.2 MATERIALI E METODI**

### **5.2.1 Studio di popolazione**

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva in un setting reale su pazienti con una comprovata storia di carcinoma prostatico ormono-sensibile, i quali sono stati sottoposti ad imaging con PET/TC con [18F]PSMA-1007 presso tre centri oncologici di terzo livello, tra luglio 2020 e maggio 2023.

L'unico criterio di inclusione nello studio era l'identificazione di almeno una captazione ossea focale, discernibile in tre piani ortogonali e caratterizzata da una maggiore intensità rispetto al tessuto osseo circostante. Le captazioni ossee focali sono state incluse indipendentemente dalla presenza di un correlato TC corrispondente. Sono stati esclusi i pazienti con neoplasie sincrone, con disturbi ossei conosciuti e/o processi infiammatori attivi e con carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) (*vedi paragrafo di discussione per i dettagli su questa scelta*).

Nell'immagine sottostante (*figura 10*) è illustrato il processo di selezione dei pazienti.

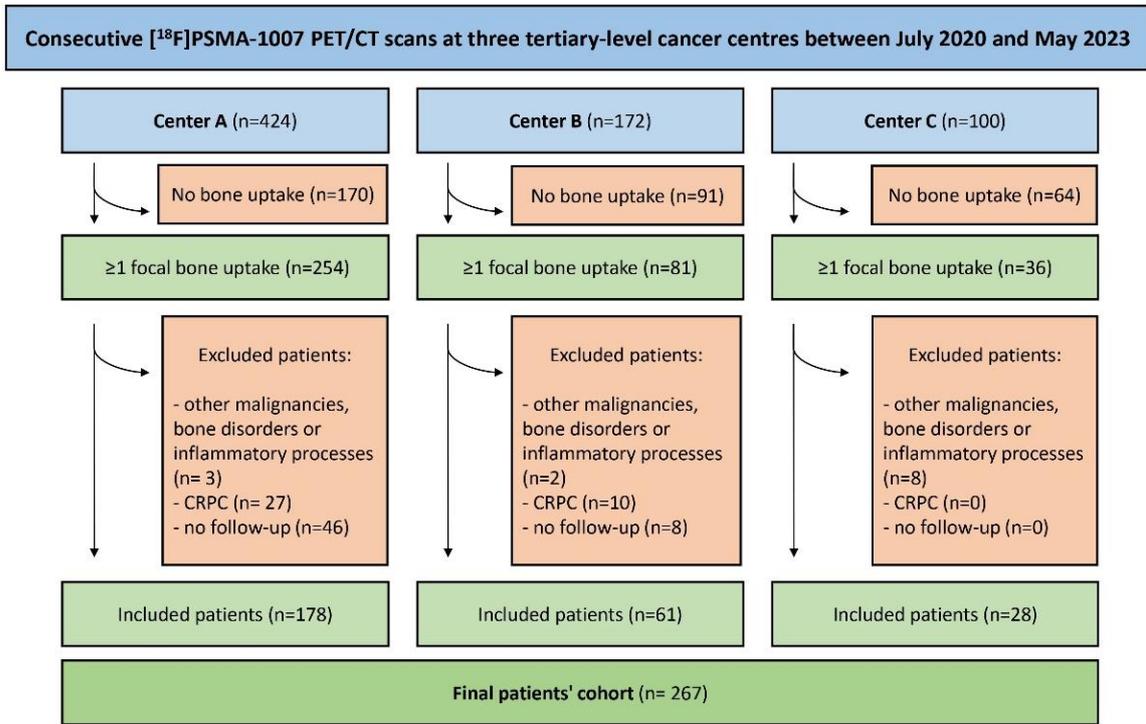


Figura 10 - Processo di selezione di pazienti. Il diagramma a flusso mostra la selezione dei pazienti. I pazienti sono stati reclutati presso l'Università di Genova, Italia (Centro A), l'Università di Brescia, Italia (Centro B) e l'Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia (Centro C).

CRPC = Cancro alla prostata resistente alla castrazione.

Lo studio ha rispettato le linee guida della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal comitato etico locale (numero di registrazione 5/2023 - ID DB 12914), che ha rinunciato al consenso del paziente per via dell'approccio non interventistico e dell'uso di dati di pazienti de-identificati.

### 5.2.2 Procedura di imaging, analisi e raccolta dei dati

Le immagini PET/TC sono state acquisite dopo una mediana di 95 minuti (IQR: 90-117), successivamente alla somministrazione di una dose mediana di 311 MBq (IQR: 277-342) di [<sup>18</sup>F]PSMA-1007, secondo le linee guida congiunte dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare e della Società di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare (EANM/SNMMI). (75) Tutti gli studi sono stati eseguiti utilizzando scanner PET/TC all'avanguardia:

- Biograph Hirez 16, Siemens Medical Solutions, Germania
- Biograph MCT Flow, Siemens Medical Solutions, Germania
- Discovery 690 e ST, GE Healthcare, Milwaukee, USA

- Sistema PET/TC 3D TOF Ingenuity TF, Philips, Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA

Indipendentemente dallo scanner impiegato, le immagini TC sono state acquisite secondo i seguenti parametri di acquisizione: 120 Kv, 30-400 smart mA e pitch 0.984:1/39.37.

La presenza o l'assenza e le caratteristiche delle captazioni ossee focali di [18F]PSMA-1007 è stata indagata visivamente da tre medici specialisti in medicina nucleare, uno per ogni centro (M.Bau., D.A. e M.Bal., ciascuno con oltre 10 anni di esperienza). Hanno revisionato retrospettivamente e in modo indipendente le scansioni; in particolare i dati che sono stati registrati, relativamente alle captazioni ossee focali, sono i seguenti:

- presenza / assenza
- se presenti, in quale numero
- se presenti, in quali siti:
  - cranio
  - colonna cervico-toraco-lombare
  - pelvi, compreso l'osso sacro
  - coste
  - sterno
  - cingolo scapolare
  - arti superiori ed inferiori

Le immagini sono state interpretate secondo le linee guida standardizzate per la segnalazione E-PSMA. (76)

I valori di SUVmax (valore massimo di captazione standardizzato) sono stati determinati posizionando un volume di interesse (VOI) che comprendesse la lesione target. In particolare il punto di massima captazione del tracciante (identificato appunto misurando il SUVmax) è stato selezionato come centro di un VOI, disegnato mediante il metodo a soglia o metodo threshold (45%SUVmax). (77) In altre parole è stato disegnato un volume di interesse (VOI) utilizzando un metodo a soglia (40%) per estrarre SUVmax, SUVmedio, volume tumorale PSMA (PSMA-

TV) e PSMA totale della lesione (PSMA-TL). Lo stesso VOI è stato poi applicato alle immagini TC per calcolare le unità di Hounsfield medie e massime (HU).

È stato registrato anche il PSMA visual score. (76)

I dati clinici e di laboratorio al momento della [18F]PSMA-1007 PET/TC sono stati raccolti dal registro medico elettronico.

È stato utilizzato uno standard di riferimento composito, che include il follow-up i) istopatologico, ii) biochimico e iii) dati di imaging, per distinguere tra metastasi ossee del carcinoma prostatico e UBU (condizioni benigno-reattive non tumorali).

### **5.2.3 Definizione standard di riferimento**

È stato utilizzato uno standard di riferimento composito, basato sul follow-up clinico, biochimico e radiologico, *come precedentemente descritto*. (78) In breve, la conferma delle metastasi ossee si basava su cambiamenti dimensionali, scomparsa spontanea o comparsa di un correlato TC al follow-up senza che il paziente fosse stato sottoposto a terapia o da una riduzione del PSA di almeno il 50% dopo terapia diretta alle metastasi. I tre specialisti coinvolti nello studio hanno interpretato lo standard di riferimento composito dopo aver minuziosamente esaminato i dati di follow-up. Per questo studio, le lesioni classificate come incerte sono state considerate come non metastatiche. L'istopatologia era disponibile per un sottogruppo di lesioni ed è stata considerata lo standard di riferimento in questi casi.

### **5.2.4 Analisi statistica e sviluppo dello score composito**

Le caratteristiche dei pazienti sono state presentate utilizzando frequenza assoluta e percentuale per le variabili categoriali e mediana e intervallo interquartile (IQR) per le variabili quantitative. Le differenze sono state considerate statisticamente significative a un valore di  $(p) < 0,05$ . Per identificare i predittori indipendenti, sono stati elaborati modelli di regressione logistica uni- e multivariati tra ogni parametro clinico, di laboratorio o di imaging delle metastasi ossee, come definito dallo standard di riferimento in un'analisi basata sulle lesioni, considerando nel frattempo anche le correlazioni intra-paziente. I risultati sono stati espressi come odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%). Per lo sviluppo dello score

composito, denominato Bone Uptake Metastatic Probability score, BUMP score, le variabili incluse nelle analisi multivariate sono state selezionate utilizzando la selezione di tipo stepwise, ovvero graduale, tra tutti i fattori con un  $p < 0,10$  nell'analisi univariata, tranne che per HUmax e PSA iniziale a causa di problemi di multicollinearità, e il centro è stato impostato come variabile offset. È stato quindi eseguito un modello Lasso utilizzando la cross-validazione e i coefficienti penalizzati sono stati utilizzati per derivare lo score. Per analizzare lo score, abbiamo derivato l'area sotto la curva ROC (la curva caratteristica operativa del ricevitore) cross-validata (AUC), il punteggio Brier e i grafici di calibrazione e di curva decisionale. Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando Stata v.18 (StataCorp 2019).

## 5.3 RISULTATI

### 5.3.1 Studio di coorte

Sono state identificate 448 captazioni ossee focali di [18F]PSMA-1007 in 267 pazienti con carcinoma prostatico. In 10 casi, l'istopatologia è stata utilizzata come riferimento standard, mentre, per i restanti, è stato applicato un riferimento composito standard. Secondo lo standard di riferimento, 188 di queste captazioni (41,9%) sono state confermate essere metastasi del carcinoma prostatico. Tra le restanti 260 captazioni, 201 sono stati classificate come non metastatiche (rappresentando il 44,9% del totale), mentre 59 erano incerte al follow-up (corrispondente al 13,2%). Tuttavia, come specificato nella *sezione 5.2 Materiali e metodi*, queste captazioni incerte sono state successivamente considerate non metastatiche.

Le caratteristiche cliniche e di imaging di ogni captazione ossea di [18F]PSMA-1007 sono riassunte nella seguente tabella (*tabella 9*).

Tabella 9

	<b>Overall (n=448)</b>
<b>Setting clinico</b>	
<i>Primario</i>	255 (56.9%)
<i>Ristadiazione</i>	193 (43.1%)
<b>PSA iniziale (ng/mL), mediana (IQR)</b>	10.2 (6.3-22.9)
<b>Gruppo di grado ISUP</b>	
<i>1</i>	25 (5.6%)
<i>2</i>	99 (22.1%)
<i>3</i>	114 (25.5%)
<i>4</i>	112 (25.0%)
<i>5</i>	66 (14.7%)
<i>Mancante</i>	32 (7.1%)
<b>PSA alla PET/CT (ng/mL), mediana (IQR)</b>	6.3 (1.5-16.4)
<b>ADT alla PET/CT, n (%)</b>	
<i>No</i>	343 (76.6%)
<i>Si</i>	104 (23.2%)
<i>Non noto</i>	1 (0.2%)
<b>Dose somministrata di PSMA (MBq), mediana (IQR)</b>	311 (277-342)
<b>Tempo di uptake (min), mediana (IQR)</b>	95.0 (90.0-117.0)
<b>Siti di uptake ossei</b>	
<i>Coste</i>	145 (32.4%)
<i>Vertebre</i>	120 (26.7%)
<i>Pelvi</i>	132 (29.5%)
<i>Altri siti</i>	51 (11.4%)
<b>HU<sub>mean</sub>, mediana (IQR)</b>	192.4 (131-277.4)
<b>HU<sub>max</sub>, mediana (IQR)</b>	663 (455-837)
<b>SUV<sub>max</sub>, mediana (IQR)</b>	5.2 (4.0-9.7)
<b>PSMA visual score, mediana (IQR)</b>	1.0 (1.0-2.0)
<b>PSMA-TV (mL), mediana (IQR)</b>	1.8 (1-3.3)
<b>TL-PSMA, mediana (IQR)</b>	6.6 (3.8-14.4)

**LEGENDA:** *ADT*: Androgen Deprivation Therapy (Terapia di deprivazione androgenica); *HU*: Hounsfield Units (Unità di Hounsfield); *ISUP*: International Society of Urological Pathology (Società Internazionale di

Patologia Urologica); **IQR**: Interquartile Range (Intervallo interquartile); **PET/CT**: Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Tomografia ad emissione di positroni/Tomografia computerizzata); **PSA**: Prostate Specific Antigen (Antigene Prostatico Specifico); **PSMA**: Prostate Specific Membrane Antigen (Antigene Prostatico Specifico di Membrana); **PSMA-TV**: PSMA Tumor Volume (PSMA - Volume Tumorale); **TL-PSMA**: Total Lesion-PSMA (Lesione totale – PSMA); **SUVmax**: Maximum Standardized Uptake Value (Valore massimo di captazione standardizzato)

### 5.3.2 Determinanti del BUMP score

Tabella 10 - Analisi uni- e multivariata per identificare i determinanti del BUMP score

	Non metastatico (n = 260)	Metastatico (n = 188)	Analisi univariata		Analisi multivariata	
			OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
<b>Setting clinico</b>						
<i>Stadiazione primaria</i>	167 (65.5%)	88 (34.5%)	1.00 (Ref)			
<i>Ristadiazione</i>	93 (48.2%)	100 (51.8%)	2.04 (1.18-3.52)	<b>0.010</b>	-	ns
<b>PSA iniziale (ng/mL), mediana (IQR)</b>	8.7 (6.0-16.5)	14.0 (7.7-33.0)	1.48 (1.16-1.88)	<b>0.001</b>	-	ns
<b>Gruppo di grado ISUP</b>						
<i>1</i>	17 (68.0%)	8 (32.0%)	1.00 (Ref)			
<i>2</i>	77 (77.8%)	22 (22.2%)	0.61 (0.18-2.08)			
<i>3</i>	70 (61.4%)	44 (38.6%)	1.34 (0.41-4.32)			
<i>4</i>	53 (47.3%)	59 (52.7%)	2.37 (0.71-7.92)			
<i>5</i>	31 (47.0%)	35 (53.0%)	2.40 (0.70-8.26)	<b>0.009</b>	-	ns
<i>Mancante</i>	12 (37.5%)	20 (62.5%)	-	-		
<b>PSA alla PET/CT (ng/mL), mediana(IQR)</b>	6.2 (1.1-13.0)	6.8 (3.0-27.0)	1.19 (1.02-1.38)	<b>0.027</b>	-	ns
<b>ADT alla PET/CT, n (%)</b>						
<i>No</i>	230 (67.1%)	113 (32.9%)	1.00 (Ref)		1.00 (Ref)	
<i>Si</i>	30 (28.8%)	74 (71.2%)	5.02 (2.62-9.63)	<b>&lt; 0.001</b>	4.06 (1.91-8.67)	<b>&lt; 0.001</b>
<i>Non noto</i>	0 (0%)	1 (100%)	-	-		

<b>Dose somministrata di PSMA (MBq), mediana (IQR)</b>	309.0 (277.0-339.5)	312.0 (281.0-343.0)	1.03 (0.98-1.08)	0.277		
<b>Tempo di uptake (min), mediana (IQR)</b>	96.0 (90.0-116.0)	95.0 (90.0-117.0)	1.01 (0.88-1.16)	0.902		
<b>Sito di uptake osseo</b>						
<i>Coste</i>	104 (71.7%)	41 (28.3%)	1.00 (Ref)			
<i>Vertebre</i>	70 (58.3%)	50 (41.7%)	1.81 (1.19-2.76)			
<i>Pelvi</i>	66 (50.0%)	66 (50.0%)	2.54 (1.61-3.99)			
<i>Altri siti</i>	20 (39.2%)	31 (60.8%)	3.93 (1.96-7.89)	<b>&lt;0.001</b>	-	ns
<b>HU<sub>mean</sub> mediana (IQR)</b>	180.6 (118.3-247.0)	211.4 (150.9-320.5)	1.03 (1.01-1.05)	<b>0.001</b>	1.04 (1.02-1.06)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>HU<sub>max</sub> mediana (IQR)</b>	592.0 (420.0-790.0)	744.5 (541.0-926.0)	1.02 (1.01-1.02)	<b>&lt; 0.001</b>	-	ns
<b>SUV<sub>max</sub> mediana (IQR)</b>	4.5 (3.7-5.6)	10.2 (5.2-21.9)	1.35 (1.25-1.46)	<b>&lt; 0.001</b>	1.39 (1.27-1.52)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>PSMA visual score mediana (IQR)</b>	1.0 (1.0-1.0)	2.0 (1.0-3.0)	2.38 (1.79-3.17)	<b>&lt; 0.001</b>	-	ns
<b>PSMA-TV (mL) mediana (IQR)*</b>	1.8 (1.1-3.0)	1.8 (0.9-3.7)	1.00 (0.96-1.05)	<b>0.947</b>		
<b>TL-PSMA mediana (IQR)*</b>	5.0 (3.4-9.2)	11.1 (5.0-30.0)	1.02 (1.01-1.04)	<b>0.012</b>	-	ns

\*queste variabili sono state studiate indipendentemente nell'analisi multivariata per evitare l'instabilità della collinearità.

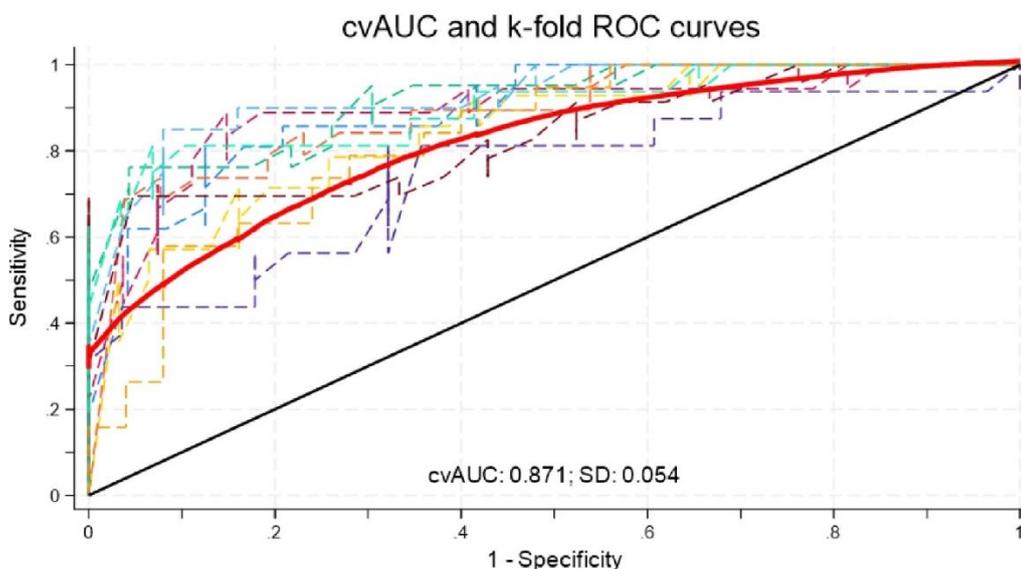
**LEGENDA:** *ADT*: Androgen Deprivation Therapy (Terapia di deprivazione androgenica); *HU*: Hounsfield Units (Unità di Hounsfield); *ISUP*: International Society of Urological Pathology (Società Internazionale di Patologia Urologica); *IQR*: Interquartile Range (Intervallo interquartile); *OR*: Odds Ratio; *PET/CT*: Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Tomografia ad emissione di positroni/Tomografia computerizzata); *PSA*: Prostate Specific Antigen (Antigene Prostatico Specifico); *PSMA*: Prostate Specific Membrane Antigen (Antigene Prostatico di Membrana Specifico); *PSMA-TV*: PSMA Tumor Volume (PSMA - Volume Tumorale); *TL-PSMA*: Total Lesion-PSMA (Lesione totale – PSMA); *SUVmax*: Maximum Standardized Uptake Value (Valore massimo di captazione standardizzato); **95%CI**: 95% Confidence Intervals (Intervallo di confidenza)

Come specificato nella *tabella 10*, nell'analisi univariata per-lesione, i parametri che erano associati alla presenza di metastasi del carcinoma prostatico erano:

- l'indicazione PET/TC (stadiazione primaria vs ristadiazione)
- l'antigene prostatico specifico (PSA) al momento della diagnosi iniziale e al momento della PET/TC
- il grado ISUP iniziale
- la terapia di deprivazione androgenica (ADT) in corso al momento della PET/TC
- il sito osseo di captazione del tracciante
- SUVmax
- TL-PSMA
- HU medio e massimo

Nell'analisi multivariata, invece, sempre come specificato nella *tabella 10*, sono risultati come predittori indipendenti di metastasi ossee, la ADT in corso al momento della PET/TC, SUVmax e HU medio.

Lo score basato sui coefficienti penalizzati di Lasso che combinano questi parametri ha raggiunto un'AUC di 0,8656. La AUC è stata convalidata attraverso una cross-validazione interna a 10 fold, ottenendo un'AUC pari a 0,8707 (IC al 95%: 0,8326-0,9030) (*figura 11*, Brier score: 0,1405).



*Figura 11 - Modello di discriminazione.*

La curva caratteristica operativa del ricevitore (ROC: linea rossa) mostra l'area media sotto la curva (AUC) ottenuta dopo la cross-validazione a 10 fold (linee tratteggiate). SD = Deviazione Standard.

Non è stata rigettata l'ipotesi di una buona calibrazione ( $p=0,073$ ) e, coerentemente a ciò, le fasce di calibrazione al 95% ed al 99% comprendevano il bisettore su tutta la gamma delle probabilità predette, suggerendo che la calibrazione interna del modello fosse accettabile. (figura 12)

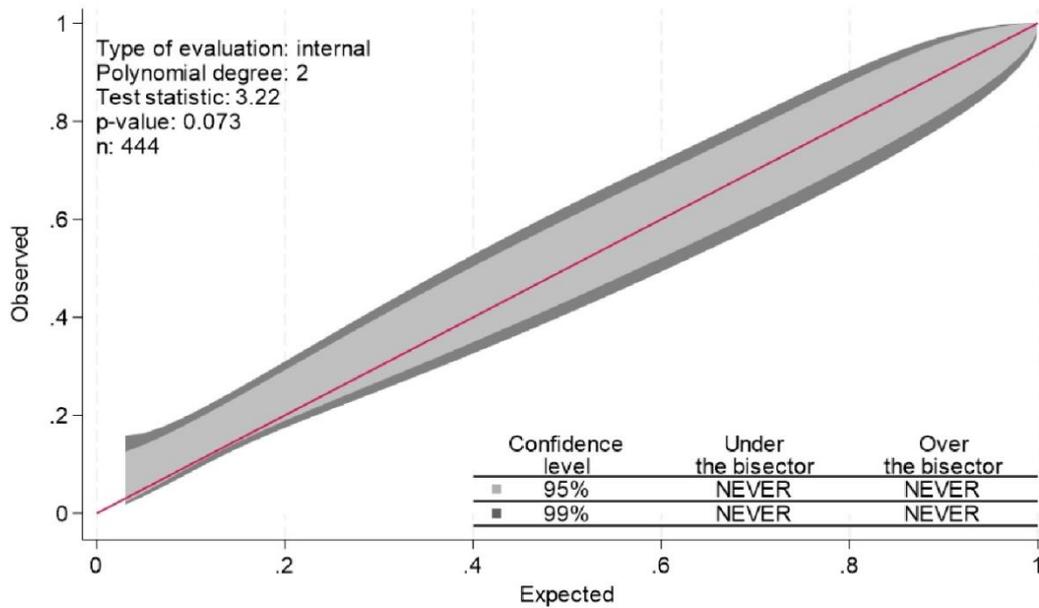


Figura 12 - Grafico di calibrazione interna.

Grafico di calibrazione che mostra la deviazione dalla 45<sup>a</sup> linea di un adattamento perfetto all'intervallo di confidenza del 95% (grigio chiaro) e del 99% (grigio scuro).

Tabella 11 - Coefficienti penalizzati dopo la cross-validazione a 10 fold con regressione Lasso.

	<b>Modello derivato utilizzando i coefficienti di regressione penalizzati ottenuti tramite la regressione di Lasso</b>
<b>Intercetta</b>	-4.660246
<b>ADT al momento della PET/CT</b>	1.690656
<b>HU<sub>mean</sub></b>	0.0043016
<b>SUV<sub>max</sub></b>	0.317027

**LEGENDA:** **ADT:** Androgen Deprivation Therapy (Terapia di deprivazione androgenica); **HU:** Hounsfield Units (Unità di Hounsfield); **PET/CT:** Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Tomografia ad emissione di positroni/Tomografia computerizzata); **SUV<sub>max</sub>:** Maximum Standardized Uptake Value (Valore massimo di captazione standardizzato)

Utilizzando i coefficienti dei predittori mantenuti nel modello *di cui sopra - tabella II* la probabilità che la captazione ossea sia una vera metastasi è pari all'inverso di un'equazione di regressione logistica come segue:

$$\textit{Probabilità individuale di metastasi ossea} = \frac{1}{(1 + e^{-\textit{BUMP SCORE}})}$$

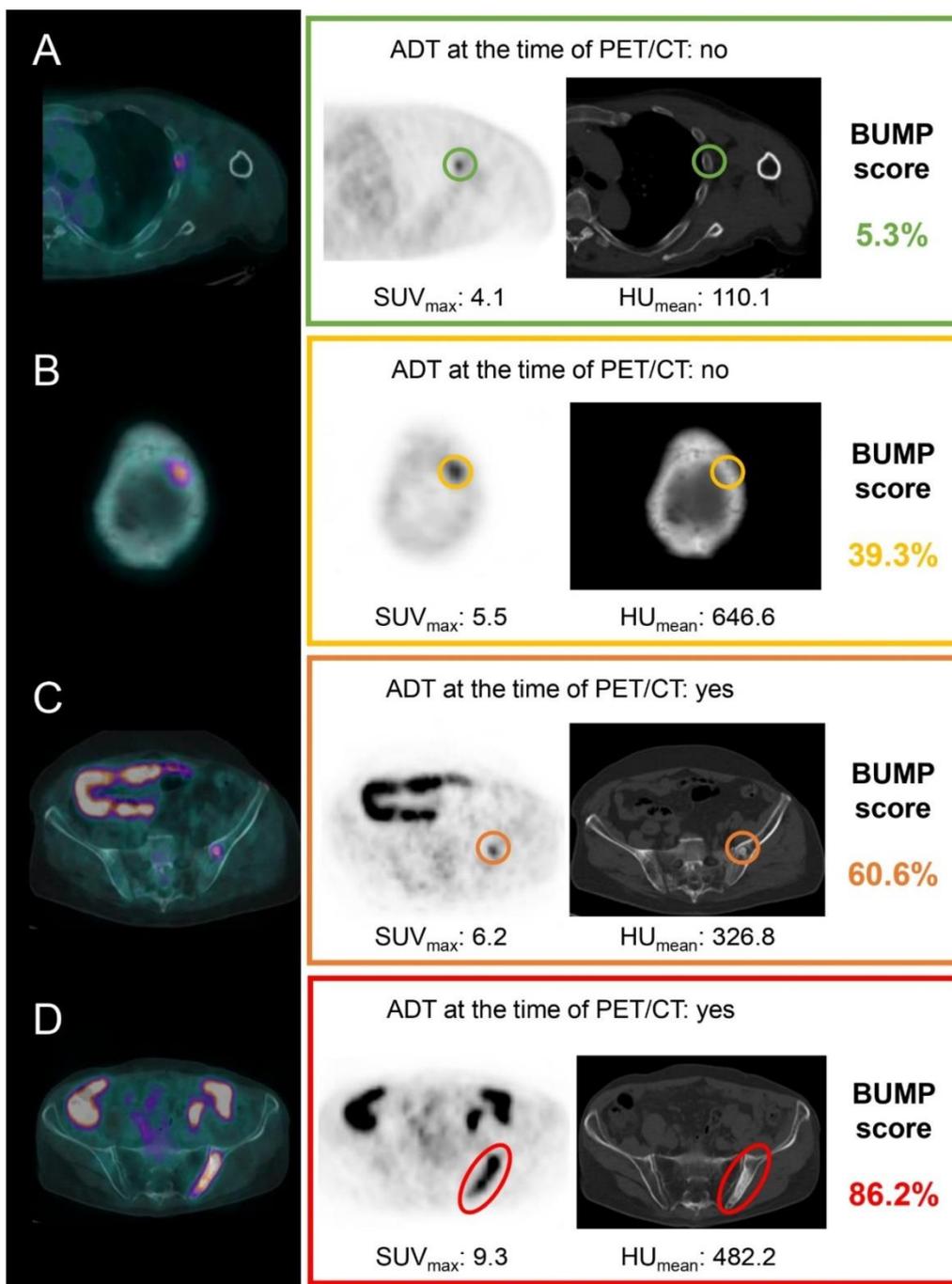
dove il **BUMP score** è calcolato come:

$$\begin{aligned} & -4,660246 + 1,690656 \text{ (se ADT alla PET)} + 0,0043016 \times HU_{mean} \\ & + 0,317027 \times SUV_{max} \end{aligned}$$

Un sito web che offre il calcolatore del BUMP score è accessibile al seguente link:

<https://scorecalc.shinyapps.io/BUMP>

La seguente figura (*figura 13*) rappresenta casi emblematici di captazioni ossee di [18F]PSMA-1007, le quali sono caratterizzate da BUMP score differenti e quindi associate a differenti probabilità di essere metastasi ossee.



*Figura 13 - Esempi emblematici di captazioni ossee di [18F]PSMA-1007, le quali hanno probabilità differenti di essere metastasi ossee in base ai risultati del BUMP score.*

**LEGENDA:** dal pannello superiore al pannello inferiore, sono rappresentati quattro casi con probabilità crescenti che si tratti di metastasi ossee secondo i risultati del BUMP score.

**ADT:** Androgen Deprivation Therapy (Terapia di deprivazione androgenica); **HU:** Hounsfield Units (Unità di Hounsfield); **PET/CT:** Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Tomografia ad emissione di positroni/Tomografia computerizzata); **SUV<sub>max</sub>:** Maximum Standardized Uptake Value (Valore massimo di captazione standardizzato)

### 5.3.3 Analisi della curva decisionale

L'analisi della curva decisionale, rappresentata nel grafico sottostante (figura 14), ha mostrato che, tranne che per un ristretto range di basse probabilità soglia (intervallo 0-0.05), intervenire sui pazienti basandosi sullo score porta a un beneficio nettamente maggiore rispetto all'intervento per tutti o per nessuno.

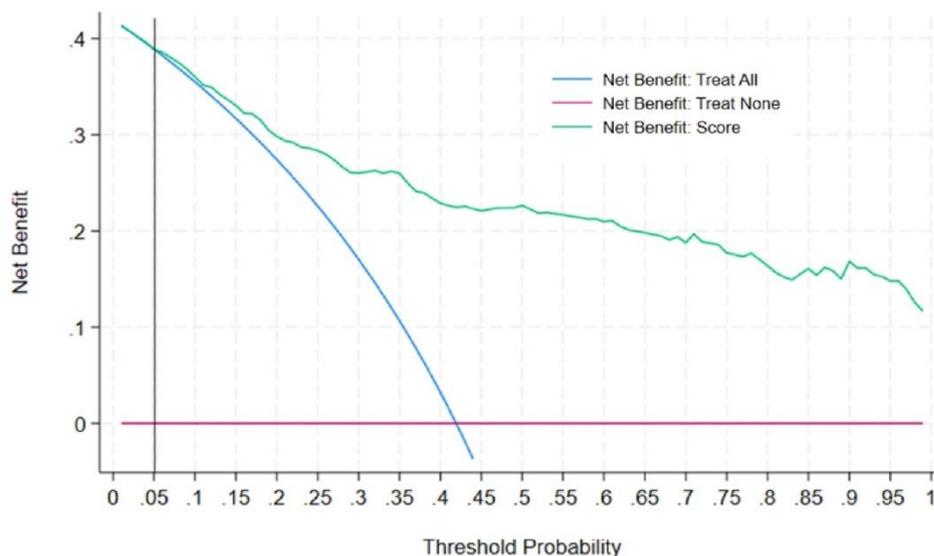


Figura 14 - Analisi della curva decisionale

L'analisi della curva decisionale dimostra il netto beneficio clinico rispetto alla probabilità soglia associato all'utilizzo del BUMP score per interpretare le captazioni ossee focali nei pazienti con carcinoma prostatico ormono-sensibile, sottoposti ad imaging con [18F]PSMA-1007 PET/TC.

## 5.4 DISCUSSIONE

Il [18F]PSMA-1007 ha ampliato significativamente l'uso dell'imaging PET nella gestione del carcinoma prostatico, ma la sua tendenza a dare captazioni ossee focali pone un'importante sfida clinica. In questo studio, abbiamo sviluppato uno score predittivo composito ad alta precisione con lo scopo di poter distinguere le metastasi ossee dalle captazioni ossee aspecifiche (UBU, unspecific bone uptakes) nei pazienti con carcinoma prostatico con uptake osseo focale. Il BUMP score potrebbe assistere i clinici nell'interpretazione delle immagini risultanti dalle scansioni PET, riducendo così il rischio di sovra-stadiazione dei pazienti. Questo strumento potrebbe essere particolarmente vantaggioso per i lettori PET meno esperti, poiché è stato dimostrato che raramente l'alto tasso di uptake del

[18F]PSMA-1007 porta a una diagnosi di metastasi ossee quando interpretato da lettori esperti. (55)

I determinanti del BUMP score, ovvero SUVmax, HUmean e ADT al momento della PET/TC, sono stati selezionati in base al fatto che, nell'analisi multivariata, è risultata significativa la loro associazione con la presenza di metastasi ossee.

SUVmax è una misura diretta dell'intensità di uptake del radiofarmaco, la quale è correlata al livello di espressione di PSMA. Il potere predittivo di questa variabile deriva dunque dalla sua capacità di quantificare l'intensità di espressione di PSMA nelle lesioni ossee, distinguendo efficacemente malattia metastatica aggressiva da condizioni benigne, le quali sono caratterizzate da una minore espressione di PSMA. In linea con i nostri risultati, studi precedenti { (55), (71)} hanno proposto diversi valori di cut-off di SUVmax per poter interpretare gli uptake ossei di [18F]PSMA-1007 nella pratica clinica. Tuttavia, la misurazione precisa di SUVmax può variare tra diverse acquisizioni e protocolli PET/TC { (56), (79)}, rendendo quindi una sfida applicare i cut-off di SUVmax in modo uniforme nell'ambito clinico. Per mitigare l'impatto della variabilità tra scanner, abbiamo incorporato SUVmax come variabile continua nel nostro modello predittivo, migliorandone l'applicabilità e riducendone la dipendenza da valori soglia specifici.

HUmean indica la densità della lesione ossea e fornisce informazioni sulla natura della lesione. Valori di HUmean più alti predicono in maniera indipendente metastasi ossee sclerotiche, probabilmente a causa di una reazione ossea più densa intorno alle lesioni metastatiche rispetto alle condizioni benigne. Tuttavia, HUmean potrebbe non servire esclusivamente come marcatore di imaging delle metastasi ossee. Infatti ricerche precedenti di Ninatti et al. (65) hanno evidenziato un HUmean più basso nei pazienti con UBU rispetto ai pazienti senza reperti ossei, indicando una ridotta densità minerale ossea e l'osteoporosi come possibili cause sottostanti alle captazioni aspecifiche. Tuttavia, i risultati del nostro studio non possono essere confrontati direttamente a causa dei diversi metodi di valutazione di HU. Questo sottolinea la necessità di adottare metodi standardizzati di valutazione di HU per confrontare e interpretare accuratamente i risultati degli studi. Il futuro della ricerca dovrebbe concentrarsi sulla formulazione di protocolli uniformi per

misurare HUmean, il che potrebbe migliorare l'utilità diagnostica di questa misura nell'identificare e comprendere le patologie ossee.

La potenza predittiva della contemporaneità tra somministrazione di ADT ed esecuzione dell'imaging potrebbe sembrare meno intuitiva. Anche se la comprensione della base fisiopatologica di questa correlazione richiede ulteriori indagini, ipotizziamo che l'associazione positiva indichi che i pazienti in terapia con ADT al momento dell'imaging siano probabilmente in stadi più avanzati della malattia e che quindi abbiano una maggiore probabilità di avere lesioni ossee metastatiche. In uno studio precedente, Bidakhvidi et al. (80) hanno indagato le variabili che predicono il tipo e il numero di lesioni rilevate con [18F]PSMA-1007 PET/TC in 175 pazienti con recidiva biochimica di carcinoma prostatico dopo la terapia primaria. Gli autori hanno identificato l'ADT precedente e in corso come predittore clinico di lesioni ossee nell'analisi univariata e l'ADT precedente come predittore indipendente nell'analisi multivariata. Tuttavia, la loro valutazione si limitava a parametri biochimici e clinici, escludendo quindi sia le caratteristiche di imaging quantitative sia la conferma istopatologica o la conferma di follow-up. Nonostante queste considerazioni, il valore predittivo di questa variabile clinica sottolinea l'importanza di integrare parametri clinici alle caratteristiche di imaging nell'interpretazione delle immagini [18F]PSMA-1007 PET/TC.

In uno studio simile, Luo et al. (81) hanno recentemente condotto una valutazione retrospettiva per determinare se le caratteristiche osservate nelle scansioni [18F]PSMA-1007 PET/TC potessero essere utilizzate per interpretare le UBU, basandosi sulle informazioni raccolte con il follow-up clinico e di imaging. Nella loro piccola coorte monocentrica di 105 pazienti con carcinoma prostatico e 158 lesioni ossee, l'analisi di regressione ha rivelato che le metastasi linfonodali, il SUVmax e la localizzazione delle UBU potevano essere utilizzati come predittori nell'interpretazione delle lesioni ossee. È importante notare che, nel loro studio, una considerevole percentuale di lesioni (43,7%) è stata classificata come equivoca e non maligna, suggerendo un'alterazione della solidità dei risultati rispetto al nostro studio.

L'analisi dell'utilità clinica del BUMP score offre importanti spunti, supportando la sua applicazione nel prendere decisioni cliniche tra un'ampia gamma di soglie decisionali. Tuttavia, vi è un'eccezione per una stretta fascia di basse probabilità di soglia (0-5%). In particolare, la soglia del 5% indica che non fare diagnosi di metastasi ossea in un caso è 19 volte peggiore che effettuare interventi non necessari (ad esempio, raccomandando ulteriori valutazioni diagnostiche). Questo risultato sottolinea che l'utilizzo del BUMP score per guidare gli interventi clinici risulta essere più vantaggioso rispetto alla strategia generale di intervenire in tutti i pazienti o di astenersi dagli interventi sopra la soglia del 5%. Ciò evidenzia il significativo valore pratico dello score e la sua capacità di migliorare la gestione dei pazienti.

Sono comunque presenti alcuni limiti che richiedono attenzione. La limitazione principale di questa analisi retrospettiva è la mancanza della conferma istopatologica della maggior parte delle lesioni ossee. Tuttavia, considerazioni etiche riguardanti dolore aggiuntivo e difficoltà nell'eseguire biopsie guidate da PET/TC, non giustificherebbero una grande coorte con metastasi confermate da biopsia. Anche se un lettore esperto presso ciascun centro partecipante ha identificato visivamente gli uptake ossei focali, l'assenza di un processo di revisione centralizzato potrebbe aver introdotto un bias di selezione dovuto alla variabilità inter-osservatore nell'interpretazione dell'immagine. Progettato per riflettere la pratica clinica reale, questo approccio sottolinea la necessità di un processo di revisione centralizzato in futuri studi per ridurre la variabilità tra osservatori e migliorare la riproducibilità dei risultati. Inoltre, fare affidamento sull'identificazione visiva degli uptake ossei focali senza impostare soglie di intensità di uptake quantitative era essenziale per esplorare il potenziale ruolo di SUVmax nella valutazione del rischio di metastasi ossee. In linea con i risultati di studi precedenti (Alberts et al. (62) e Grunig et al. (54)), abbiamo osservato una significativa variabilità della frequenza di UBU tra i centri. Questa variabilità, probabilmente attribuibile alle differenti sensibilità degli scanner (54), è stata considerata includendo il centro come variabile di offset nel nostro modello multivariato. Infine, dobbiamo riconoscere come potenziale fonte di eterogeneità,

nella nostra coorte, la terapia in corso, la quale potrebbe influenzare l'espressione del PSMA. (82) Tuttavia, l'impatto di questo bias è in parte mitigato poiché lo studio si è concentrato sui pazienti con carcinoma prostatico ormono-sensibile. Infatti, abbiamo escluso i pazienti con CRPC, poiché i trattamenti comunemente somministrati in questi pazienti, come gli agenti che mirano all'osso e la radioterapia scheletrica palliativa, potrebbero influenzare la distribuzione del tracciante e la morfologia osservata nelle immagini TC. Abbiamo considerato questa decisione non dannosa per la rilevanza dello studio, poiché le sfide cliniche poste dalle UBU sono più significative nelle fasi precoci della storia naturale della malattia.

## **5.5 CONCLUSIONE**

Il BUMP score ha dimostrato di poter distinguere le UBU dalle metastasi ossee nei pazienti con carcinoma prostatico con captazioni ossee focali di [18F]PSMA-1007. Il suo utilizzo potrebbe supportare i clinici nell'interpretazione delle immagini ottenute dalle scansioni PET/TC con [18F]PSMA-1007, riducendo potenzialmente il rischio di sovra-stadiazione dei pazienti.

## Bibliografia

1. **AIOM-AIRTUM.** *I numeri del cancro in Italia nel 2022.* Brescia : Intermedia Editore, 2022. 1.
2. **AIOM.** *Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi mutazionale BRCA nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico.* Febbraio 2021. 2.
3. **AIOM.** *Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA.* Roma. 2021.
4. **Humphrey PA, Andriole GL.** *Prostate cancer diagnosis: Mo Med,* 2010 Mar-Apr. 107(2):107-12. PMID: 20446517; PMCID: PMC6188279.
5. **Young RH, Srigley JR, Amin MB, et al.** *Atlas of Tumor Pathology: Tumor of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra, and Penis: Armed Forces Institute of Pathology,* 2000. Vol. 3rd series, Fascicle 28.
6. **Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al.** *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.* Eur Urol. 2019 Sep;76(3):340-351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898406. .
7. **F. Boccardo, estensori e revisori.** *Carcinoma della prostata, aggiornamento linee guida.*
8. **Brierley JD, Gospodariwicz M, Wittekind C.** *TNM classification of malignant tumors: UICC International Union Against Cancer,* 2017. Vol. In: Wiley-Blackwell. Vol. In: Wiley-Blackwell, ed 8th ed.
9. **Robbins, Cotran.** *Le basi patologiche delle malattie.* Trento : Edra S.p.A., 2019. IX edizione, II volume, capitolo 21.
10. **Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, et al.** *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours.* Eur Urol 2016; 70(1): 106-19.
11. **Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al.** *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System.* Am J Surg Pathol., 2016 Feb. 40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.
12. **Phillips TH, Thompson IM.** Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. Urol Clin North Am: 1991 Aug. 18(3):459-65. PMID: 1877107.
13. **The American Cancer Society medical and editorial content team.** Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. cancer.org : 2023 Nov.
14. **PS, Bunting.** A guide to the interpretation of serum prostate specific antigen levels. Clin Biochem : 1995 Jun. 28(3):221-41. doi: 10.1016/0009-9120(95)91342-z. PMID: 7554241.
15. **Shapiro A, Lebensart PD, Pode D, Bloom RA.** The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. Br J Radiol : 1994 Jul. 67(799):668-71. doi: 10.1259/0007-1285-67-799-668. PMID: 8062008.
16. **SD, Heenan.** Magnetic resonance imaging in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis : 2004. 7(4):282-8. doi: 10.1038/sj.pcan.4500767. PMID: 15592440.
17. **Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL et al.** PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol : 2016 Jan. 69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26427566; PMCID: PMC6467207.

18. **Stefanova V, Buckley R, Flax S, et al.** Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol* : 2019 Jun. 201(6):1121-1126. doi: 10.1097/JU.000000000000156. PMID: 30835607.
19. **Xue J, Qin Z, Cai H, et al.** Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* : 2017 Apr. 4;8(14):23322-23336. doi: 10.18632/oncotarget.15056. PMID: 28177897; PMCID: PMC5410307.
20. **Watts KL, Frechette L, Muller B, et al.** Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol* : 2020 Sep. 38(9):734.e19-734.e25. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.03.020. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32321689.
21. **Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA.** Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* : 1986 Dec. 136(6):1228-30. doi: 10.1016/s0022-5347(17)45292-x. PMID: 3773095.
22. **Sankineni S, Brown AM, Fascelli M, et al.** Lymph node staging in prostate cancer. *Curr Urol Rep* : 2015 May. 16(5):30. doi: 10.1007/s11934-015-0505-y. PMID: 25773350; PMCID: PMC6330104.
23. **Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al.** Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol* : 2017 Oct. 72(4):632-640. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.049. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412062.
24. **Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al.** A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol* : 2019 Mar. 75(3):506-514. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.012. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342844.
25. **Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, et al.** Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* : 2004 Nov. 172(5 Pt 1):1840-4. doi: 10.1097/01.ju.0000140912.45821.1d. PMID: 15540734.
26. **Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al.** More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* : 2015 Feb. 67(2):212-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.011. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24882672.
27. **Yoon F, Rodrigues G, D'Souza D, et al.** Assessing the prognostic significance of transrectal ultrasound extracapsular extension in prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* : 2006 Mar. 18(2):117-24. doi: 10.1016/j.clon.2005.10.003. PMID: 16523811.
28. **L., Dell'Atti.** Role of transrectal ultrasound in the diagnosis of extracapsular prostate cancer. *J Ultrasound* : 2014 Jan 30. 17(1):47-51. doi: 10.1007/s40477-014-0070-0. PMID: 24616751; PMCID: PMC3945199.
29. **Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, et al.** The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int* : 2013 Nov. 112 Suppl 2:6-20. doi: 10.1111/bju.12381. PMID: 24127671.
30. **De Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al.** Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol* : 2016 Aug. 70(2):233-45. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.029. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26215604.
31. **Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, et al.** Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* : 2002 Sep. 12(9):2294-302. doi: 10.1007/s00330-002-1389-z. Epub 2002 Apr 19. PMID: 12195484.

32. **Duvnjak P, Schulman AA, Holtz JN, et al.** Multiparametric Prostate MR Imaging: Impact on Clinical Staging and Decision Making. *Urol Clin North Am* : 2018 Aug. 45(3):455-466. doi: 10.1016/j.ucl.2018.03.010. PMID: 30031465.
33. **M. A. Orvieto, A. Kumar, S. Yadav, et al.** Current Imaging Modalities to Assess Prostate Cancer. *in Robotic Urologic Surgery*: a cura di P. Wiklund, A. Mottrie, M. S Gundeti, V. Patel Editors, Springer Nature Switzerland AG, 2022. Vol. III edizione, parte II, capitolo 5.
34. **H. Wang, Q. Wang, Y. Qin, et al.** Functional and Molecular Imaging Techniques. *in Radiology of Infectious and Inflammatory Diseases*.: a cura di H. Li, J. Wang, X. Zhang Editors, Science Press, 2023. Vol. volume 1, capitolo 2.
35. **P. Shan Chuah, S. Nagabhushan.** Principles of Positron Emission Tomography (PET) Scanning. *in Imaging and Technology in Urology*.: a cura di S. Tolofari, D. Moon, B. Starmer, S. Payne Editors, Springer Nature Switzerland AG, 2023. Vol. II edizione, capitolo 20.
36. **S. Harsini, F. Bénard.** PET Imaging in Clinical Oncology. 2023. In: Rezaei, N. (eds) Handbook of Cancer and Immunology. Springer, Cham.
37. **Lawson, M. Memmott and R.** Radionuclides and Their Uses in Urology. *in: Imaging and Technology in Urology*: a cura di S. Tolofari, D. Moon, B. Starmer, S. Payne Editors, Springer Nature Switzerland AG, 2023. Vol. II edizione, capitolo 18.
38. **S. Nagabhushan, P. S. Chuah.** PET-CT Imaging in Prostate Cancer. *in: Imaging and Technology in Urology*: a cura di S. Tolofari, D. Moon, B. Starmer, S. Payne Editors, Springer Nature Switzerland AG, 2023. Vol. II edizione, capitolo 21.
39. **Nitsch S, Hakenberg OW, Heuschkel M.** Evaluation of Prostate Cancer with 11C- and 18F-Choline PET/CT: Diagnosis and Initial Staging. *J Nucl Med* : 2016 Oct. 57(Suppl 3):38S-42S. doi: 10.2967/jnumed.115.169748. PMID: 27694169.
40. **Mapelli P, Incerti E, Ceci F.** 11C- or 18F-Choline PET/CT for Imaging Evaluation of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med* : 2016 Oct. 57(Suppl 3):43S-48S. doi: 10.2967/jnumed.115.169755. PMID: 27694171.
41. **Parent EE, Schuster DM.** Update on 18F-Fluciclovine PET for Prostate Cancer Imaging. *J Nucl Med* : 2018 May. 59(5):733-739. doi: 10.2967/jnumed.117.204032. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29523631; PMCID: PMC6910635.
42. **Lisney AR, Leitsmann C, Strauß A, et al.** The Role of PSMA PET/CT in the Primary Diagnosis and Follow-Up of Prostate Cancer-A Practical Clinical Review. *Cancers (Basel)* : 2022 Jul. 26;14(15):3638. doi: 10.3390/cancers14153638. PMID: 35892897; PMCID: PMC9367536.
43. **Claes, P., Ahmadi Bidakhvidi, N., Giesen, A. et al.** PSMA PET/CT and PET/MRI in primary staging of prostate cancer and its effect on patient management. *Clin Transl Imaging* : 2024. 12, 31–54. <https://doi.org/10.1007/s40336-023-00582-4>.
44. **Nora Sundahl, Silke Gillessen, Christopher Sweeney, Piet Ost.** *When What You See Is Not Always What You Get: Raising the Bar of Evidence for New Diagnostic Imaging Modalities.* *Eur Urol*. Maggio 2021;79(5):565-567. doi: 10.1016/j.eururo.2020.07.029. Epub Agosto 2020. PMID: 32847699..
45. **Bauckneht M, Checcucci E, Cisero E, et al.** *The prognostic role of next-generation imaging-driven upstaging in newly diagnosed prostate cancer patients.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024 Feb;51(3):864-870. doi: 10.1007/s00259-023-06490-z. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37935995..

46. **Nikoletta K. Pianou MD, Petros Z. Stavrou MD, Evangelia Vlontzou MD et al.** *More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using 18F-PSMA PET/CT.* Hell J Nucl Med. 2019 Jan-Apr;22(1):6-9. doi: 10.1967/s002449910952. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30843003..
47. **Bauckneht M, Ciccarese C, Laudicella R.** Theranostics revolution in prostate cancer: Basics, clinical applications, open issues and future perspectives. *Cancer Treat Rev*: 2024 Feb. 11;124:102698. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102698. Epub ahead of print. PMID: 38359590.
48. **A. Makarem, M. K. Sarvestani, K. D. Klika, K. Kopka.** A Multifunctional HBED-Type Chelator with Dual Conjugation Capabilities for Radiopharmaceutical Development. New York : Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2019. *Synlett*. 30 (15): 1795–1798. doi:10.1055/s-0039-1690194. S2CID 202871507.
49. **FDA.gov.** FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. *in: FDA NEWS RELEASE*. 2020 Dec. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>.
50. **Maecke HR, Riesen A, Ritter W.** The molecular structure of indium-DTPA. *J Nucl Med* : 1989 Jul. 30(7):1235-9. PMID: 2738704.
51. **Carrasquillo JA, White JD, Paik CH, et al.** Similarities and differences in 111In- and 90Y-labeled 1B4M-DTPA antiTac monoclonal antibody distribution. *J Nucl Med* : 1999 Feb. 40(2):268-76. PMID: 10025834.
52. **Chappell LL, Dadachova E, Milenic DE, et al.** Synthesis, characterization, and evaluation of a novel bifunctional chelating agent for the lead isotopes 203Pb and 212Pb. *Nucl Med Biol* : 2000 Jan. 27(1):93-100. doi: 10.1016/s0969-8051(99)00086-4. PMID: 10755652.
53. **Capitanio S, Piva R, Laudicella R.** Combined forced diuresis and late acquisition on [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for biochemical recurrent prostate cancer: a clinical practice-oriented study. *Eur Radiol* : 2023 May. 33(5):3343-3353. doi: 10.1007/s00330-023-09516-0. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36892650; PMCID: PMC10121525.
54. **Grünig H, Maurer A, Thali Y, et al.** Focal unspecific bone uptake on [18F]-PSMA-1007 PET: a multicenter retrospective evaluation of the distribution, frequency, and quantitative parameters of a potential pitfall in prostate cancer imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* : 2021 Dec. 48(13):4483-4494. doi: 10.1007/s00259-021-05424-x. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34120201; PMCID: PMC8566387.
55. **Seifert R, Telli T, Opitz M, et al.** Unspecific 18F-PSMA-1007 Bone Uptake Evaluated Through PSMA-11 PET, Bone Scanning, and MRI Triple Validation in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med* : 2023 May. 64(5):738-743. doi: 10.2967/jnumed.118.215434. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36460340.
56. **Rauscher I, Krönke M, König M, et al.** Matched-Pair Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* : 2020 Jan. 61(1):51-57. doi: 10.2967/jnumed.119.229187. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31253741; PMCID: PMC6954457.
57. **Hammes J, Hohberg M, Täger P, et al.** Uptake in non-affected bone tissue does not differ between [18F]-DCFPyL and [68Ga]-HBED-CC PSMA PET/CT. *PLoS One*. Public Library of Science : 2018. 13:e0209613.
58. **Maisto C, Aurilio M, Morisco A, et al.** Analysis of pros and cons in using [68Ga]Ga-PSMA-11 and [18F]PSMA-1007: production, costs, and PET/CT applications in patients with prostate cancer. *Molecules* : 2022. 27(12):3862.

59. **Hoberück S, Löck S, Borkowetz A, et al.** Intraindividual comparison of [68 Ga]-Ga-PSMA-11 and [18F]-F-PSMA-1007 in prostate cancer patients: a retrospective single-center analysis. *EJNMMI Res* : 2021 Oct. 19;11(1):109. doi: 10.1186/s13550-021-00845-z. PMID: 34665337; PMCID: PMC8526666.
60. **Kroenke M, Mirzoyan L, Horn T, et al.** Matched-Pair Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-rhPSMA-7 PET/CT in Patients with Primary and Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Frequency of Non-Tumor-Related Uptake and Tumor Positivity. *J Nucl Med* : 2021 Aug. 1;62(8):1082-1088. doi: 10.2967/jnumed.120.251447. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33277394.
61. **Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al.** Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* : 1997. 3(1):1–5.
62. **Alberts I, Prenosil G, Sachpekidis C, et al.** Digital versus analogue PET in [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for recurrent prostate cancer: a matched-pair comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* : 2020 Mar. 47(3):614-623. doi: 10.1007/s00259-019-04630-y. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31792572.
63. **Wollenweber SD, Delso G, Deller T, et al.** Characterization of the impact to PET quantification and image quality of an anterior array surface coil for PET/MR imaging. *MAGMA* : 2014 Apr. 27(2):149-59. doi: 10.1007/s10334-013-0388-1. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23800803. .
64. **Sundahl N, Gillessen S, Sweeney C, Ost P.** When what you see is not always what you get: raising the bar of evidence for new. *Eur Urol* : 2021. 79:565–7.
65. **Ninatti G, Pini C, Gelardi F, et al.** The potential role of osteoporosis in unspecific [18F]PSMA-1007 bone uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* : 2023 Dec. 51(1):304-311. doi: 10.1007/s00259-023-06424-9. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37698646.
66. **Wang C, Shen Y.** Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer . *Nucl Med Commun* : 2012 Apr. 33(4):379-83. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283504528. PMID: 22293499.
67. **EAU Guidelines.** Edn. presented at the EAU Annual Congress. Milan : 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
68. **Oprea-Lager DE, MacLennan S, Bjartell A, et al.** European Association of Nuclear Medicine Focus 5: Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Prostate Cancer.: *Eur Urol*, 2024. 85:49-60.
69. **Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al.** F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients : *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. 44:678-688.
70. **Evangelista L, Maurer T, van der Poel H, et al.** [68Ga]Ga-PSMA Versus [18F]PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Primary and Recurrent Prostate Cancer. A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Onco*, 2022. 5:273-282.
71. **Arnfield EG, Thomas PA, Roberts MJ, et al.** Clinical insignificance of [18F]PSMA-1007 avid non-specific bone lesions: a retrospective evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 48:4495-4507.
72. **Ioppolo JA, Nezich RA, Richardson KL et al.** Direct in vivo comparison of [18F]PSMA-1007 with [68Ga]Ga-PSMA-11 and [18F]AlF-PSMA-11 in mice bearing PSMA-expressing xenografts. *Appl Radiat Isot*, 2020. 161:109164.
73. **Piron S, Verhoeven J, Descamps B, et al.** Intra-individual dynamic comparison of 18F-PSMA-11 and 68Ga-PSMA-11 in LNCaP xenograft bearing mice. *Sci Rep*, 2020. 10:21068.

74. **Bukavina L, Luckenbaugh AN, Hofman MS, et al.** Incorporating Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Management Decisions for Men with Newly Diagnosed or Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2023. 83:521-533.
75. **Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al.** PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023. 50:1466-1486.
76. **Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, et al.** E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. 48:1626-1638.
77. **Seifert R, Rasul S, Seitzer K, et al.** A Prognostic Risk Score for Prostate Cancer Based on PSMA PET-derived Organ-specific Tumor Volumes. *Radiology*, 2023. 307:e222010.
78. **Bauckneht M, Miceli A, Signori A, et al.** Combined forced diuresis and late acquisition on [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for biochemical recurrent prostate cancer: a clinical practice-oriented study. *Eur Radiol*, 2023. 33:3343-3353.
79. **Jr., Keyes JW.** SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med*, 1995. 36:1836-9.
80. **Ahmadi Bidakhvidi N, Laenen A, Jentjens S, et al.** Parameters predicting [18F]PSMA-1007 scan positivity and type and number of detected lesions in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *EJNMMI Res*, 2021. 30;11:41.
81. **Luo L, Wang Z, Wang X, et al.** Fluorine-18 prostate-specific membrane antigen-1007-avid indeterminate bone lesions in prostate cancer: clinical and PET/CT features to predict outcomes and prognosis. *Clin Radiol*, 2024. 4:S0009-9260(24)00001-.
82. **Laudicella R, Bauckneht M, Maurer A, et al.** Can We Predict Skeletal Lesion on Bone Scan Based on Quantitative PSMA PET/CT Features? *Cancers (Basel)*. 2023. 19:5471.

## Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il mio relatore, il Professor Bauckneht per avermi accolta nella sua squadra e avermi coinvolta in uno studio così stimolante e importante. La ringrazio per la sua grande competenza, pazienza e disponibilità, che sono state fondamentali per il completamento di questo lavoro. Grazie anche alla Dottoressa D'Amico per essere stata il mio punto di riferimento nel reparto di medicina nucleare e un costante supporto.

Vorrei ringraziare le amiche e gli amici, che anche da lontano, sono stati capaci di essermi vicini.

Chiara, con cui condivido l'amore per la medicina, so che voltandomi troverò sempre la tua dolce mano tesa verso la mia, sento profondamente il bene che ci lega, ci siamo conosciute a 14 anni, ci siamo state testimoni quando potevamo ancora essere tutto, ci siamo viste crescere e diventare donne, condividere con te questo traguardo di cui sognavamo tra i polverosi banchi del nostro liceo è commovente. Chicuz, ci conosciamo da quando abbiamo 6 mesi, si perché siamo anche state battezzate insieme. Chissà se quelle due bimbe che correvano sull'insidiosa ghiaia della scuola elementare di Marmirolo, che scarabocchiavano su un candido foglio di carta i loro fantasiosi sogni, che credevano fermamente che i regali che coloravano le algide mattine del 13 dicembre fossero veramente portati da Santa Lucia, chissà se lo sapevano, chissà cosa direbbero ora. Sono grata di averti qui accanto a me oggi, hai sempre avuto un ruolo importante nella mia vita, sei stata la mia compagna di giochi, di compleanni, di compiti, di nuoto, di chitarra, la mia prima confidente, la mia migliore amica, grazie per aver capito i mesi di reclusione durante la sessione, la stanchezza e i bisogni di pace. Sono amicizie per cui vale la pena lottare.

Seba, grazie per avermi regalato sempre momenti di spensieratezza e risate. Sei un amico, prima di essere mio cugino di non ho ancora capito quale grado.

Gaia e Alessia, grazie per essere qui oggi. Riempie il cuore avere la famiglia vicina in questi giorni importanti.

Vorrei ringraziare le preziose amiche che ho trovato lungo questo lungo percorso.

Elona, una delle mie prime amiche qui, un'amica complice e premurosa, che anche da lontano è sempre capace di farmi sentire la sua vicinanza e il suo affetto. Sara C, compagna di tirocinio, di neuro e disperazioni varie. Ari, la mia compagna di Svizzera e passeggiate con le caprette tra i monti.

Il mitico gruppetto di "non ti inibire", Ali, Fede, Giuly, Greta, Marty, Sara, Vale. Sono così grata di avervi incontrate e piano piano conosciute, sono così felice di essere in un gruppo di amiche come voi, dove poter essere sempre me stessa. Mi avete regalato un'immensa spensieratezza, avete illuminato i giorni passati insieme con il suono delle nostre risate, un soffio di leggerezza tra i banchetti del Saiwa, un supporto durante i tirocini che abbiamo condiviso, uno sguardo pieno di incoraggiamento prima di ogni esame superato insieme. Per me siete la leggerezza fiabesca di una notte di mezza estate. So che rimarrete dei fermi punti di riferimento nel mio futuro.

Ora, qualche parola per Vale, non abbiamo ancora capito se ci siamo conosciute all'esame di fisio 2 o sul famigerato regionale per Milano, ma non importa. Importa il tempo, sempre di qualità, trascorso insieme, le ore passate a parlare saltando allegramente tra mille

argomenti, i pre-esame, non te l'ho mai detto Vale, ma quando ci sentivamo o vedevamo prima di un esame eri sempre capace di trasmettermi sicurezza e speranza. Sei arrivata in un periodo di riorganizzazione degli scaffali della mia vita e hai subito trovato il tuo posto, in uno di quelli appena riverniciati e profumati, in uno di quelli più importanti. Sei un'amica, una custode di risate e di confidenze. Ti voglio bene.

Poi c'è Sara, con cui ho condiviso dal primo all'ultimo giorno di questo viaggio. Avete presente quelle persone con cui fin da subito si crea un'intesa? Con te fin da subito ho scoperto di avere molte corde che suonavano alla stessa frequenza. Con te posso parlare di qualsiasi cosa, in qualsiasi modo, senza paura di essere giudicata. Non devo mai sforzarmi per pensare a cosa dire. Eppure dopo sei anni mi chiedo come sia possibile che abbiamo sempre così tante cose da dirci. Ho trovato in te una collega leale in questi anni, un aiuto reciproco, un costante sostegno, un abbraccio al bisogno, un post-it di conforto in ogni momento, la miglior coinquilina che potrò mai avere, ma soprattutto una persona di valore e un'amica speciale. Grazie perché ci sei sempre, soprattutto quest'anno, nel momento del bisogno, mi sono voltata e ti ho trovata con le braccia spalancate, nella mia mente sono ancora vivide le tue parole, quando le tue preghiere per l'esame sono andate tutte a me, nonostante te e non penso esista gesto di vera amicizia più grande. Abbiamo condiviso le fatiche di questi anni, la sempre verde ansia, gli occhi gonfi di pianto, ma ci siamo anche tanto divertite insieme. Troppe parole ancora vorrei usare per parlare del legame che ci unisce, ma trovo che la parola vera amicizia possa riassumerlo in maniera perfetta. Sono fortunata ad averti accanto.

Grazie alle persone che fanno parte della mia famiglia.

Grazie Bea perché ci sei sempre stata in ogni momento della mia vita, sei stata una presenza costante e preziosa nella mia vita, un punto di riferimento sicuro e affettuoso, mi hai saputo offrire parole di incoraggiamento e per me sei sempre stata come una zia. La tua amicizia con mia mamma è una delle cose più belle che ho visto crescere e rafforzarsi nel tempo. Sono contenta che tu abbia trovato Andrea, un complice in ogni momento. Ti voglio tanto bene.

Grazie Nicola. Hai da sempre un impatto incalcolabile nella mia vita. Sei mio fratello, siamo cresciuti insieme, abbiamo condiviso ogni passo di questo viaggio, abbiamo imparato a sciare insieme, abbiamo viaggiato in ogni angolo del mondo insieme, abbiamo giocato così tanto tra le mura delle nostre case, abbiamo condiviso dal nostro primo viaggio studio all'ONU, dalle pizzate il sabato sera alle domeniche al cinema, abbiamo sempre festeggiato l'uno i traguardi dell'altro, abbiamo così tanti ricordi insieme. Hai sempre avuto la straordinaria capacità di farmi ridere anche nei momenti più difficili. Le nostre esistenze sono intrecciate da nodi robustissimi. Con te mi sento sempre a casa. Sei e sarai per sempre uno dei pilastri fondamentali della mia vita. Ti voglio bene.

Grazie Lorenzo, a te dedico la mia tesi. Non sai quanto vorrei abbracciarti oggi, ma so che tu ci sei, so che sei qui che festeggi insieme a noi, anche se la tua mancanza in questo giorno così importante, in cui le persone che hai più care ti stanno accanto, si sente tremendamente. La vita scorre, ma senza un pezzo fondamentale del mio cuore. E tu Lory, continui a vivere nella luce e nel calore che hai saputo regalare, nei luoghi che abbiamo condiviso, nei ricordi che abbiamo creato, che sono così tanti. "Se sarai qui, non lo saprò, ma se sarai tu lo sentirò". Mi manchi.

Grazie a Zia Agnese per essere stata sempre così presente nella mia vita, mi ha riempito di amore, saggezza e preziosi ricordi. Porto nel cuore le estati che hai passato a Marengo, le ricordo tra i momenti più felici della mia infanzia. Il tuo affetto e il tuo sostegno accompagnano la mia vita da sempre. Ti voglio bene.

Volevo ringraziare le mie nonne. Nonna Olga, sempre pronta a ricevere la mia chiamata dopo un esame, sempre pronta a fare il tifo per me, a vedermi sempre bravissima con i suoi occhi, a non farmi mai pesare il fatto che ci vediamo così poco, facendomi arrivare sempre il suo costante sostegno. Grazie Nonna per volermi così bene, spero di esserne all'altezza. Nonna Alda, la mia seconda mamma, mi hai tenuta con te e mi hai insegnato che tutti sono degni di ricevere amore, mi hai insegnato che a volerci bene dobbiamo essere per primi noi stessi, mi hai insegnato quanto sia importante avere la propria indipendenza, la bellezza di stupirsi dei regali che la natura ci fa ogni giorno e l'ammirazione per l'arte. Grazie nonna per tutto il bene che mi vuoi, cerco ogni giorno di esserne degna.

Grazie anche ai miei nonni, Aldo e Raffaello, anche se non sono più qui con noi, so che hanno vegliato da lassù su di me e spero che in questo momento siano fieri ed orgogliosi della loro nipotina. Mi mancate.

Grazie a mia sorella Matilde, per me sei un esempio di disciplina, fermezza e determinazione. Avere una sorella come te è un'esperienza forte, impagabile ed insostituibile. E io sono così onorata ad averti come sorella, una persona così speciale. Sei la mia So, non è semplice starti accanto, sei la persona che più mi giudica nell'intero universo, che mette sempre in discussione tutto, che vuole sempre avere ragione, la persona più forte che conosca, ma anche la persona che tifa sempre per me, che mi difende a spada tratta, che gioisce per i miei successi come fossero suoi. La persona che più mi fa arrabbiare al mondo, ma quella che mi regala il divertimento più genuino perché è sempre bello tornare bambine insieme. A volte ti guardo e vorrei prendere su di me tutte le cose che ti affliggono, a volte ti guardo e vorrei regalarti tutta la felicità del mondo perché meriti il mondo intero. Grazie per essermi stata accanto nei momenti più ardui di questo percorso, per aver saltato i pranzi e le cene insieme, per esserci appoggiate l'una sull'altra durante le 14 ore di studio giornaliera, "se tu studi, studio anch'io", "oggi avevamo detto che non si studiava", aver condiviso giornate intere a studiare con te accanto mi ha dato una forza e una spinta che non so se sarei riuscita ad avere da sola, grazie per il nostro umorismo "sorerno" e grazie perché so che sarai l'amica che mi starà accanto tutta la vita.

Grazie Mamma e Papà. Siete il mio esempio. Grazie perché senza di voi tutto questo non sarebbe stato possibile, per tutti i sacrifici che fate per noi, per essere sempre così presenti, orgogliosi e felici, per dedicare così tanto della vostra vita alla nostra, grazie perché so che voi ci sarete sempre per me e mia sorella.

Papà, ti guardo da lontano e ammiro la tua lungimiranza, la tua capacità di metterti sempre in gioco, ogni tanto vorrei entrare nella tua testa per capire cosa pensi. Grazie perché credi sempre in me, ancora prima che lo faccia io, per supportarmi sempre. Ogni risata, anche se una volta ci ho rimesso i denti, ogni tuo abbraccio, ovviamente non spontaneo, in cui mi sento sempre al sicuro, ogni canzone ballata o urlata a squarciagola in macchina, ogni panino che mi hai preparato prima di prendere il treno, ogni parola di conforto nei momenti

di pianto disperato prima di ogni esame sono tesori preziosi che custodirò per sempre nel mio cuore. Grazie perché non mi dici mai di no, da quando alle elementari ti chiedevo di colorarmi i compiti di religione a quando hai ascoltato tutte le registrazioni di semeiotica per trascrivermi le domande, quando ti devi alzare alle 5 per portarmi a prendere il treno o venire in stazione alle 11 di sera. Perché quando ti vedevo lavorare fino a tardi mi davi la spinta per continuare, perché mi sentivo così stupida a lamentarmi perché non avevo la forza mentale di finire il programma giornaliero di fronte ai tuoi sacrifici.

Mamma, sei la donna che aspiro di essere un giorno. Grazie per avermi aiutato a combattere contro il mostro dell'ansia, per essermi stata accanto in ogni singolo momento di questi 6 anni, quando al secondo anno io fisiologia I non lo volevo dare o quando il giorno prima dell'esame di infettive ti sei messa accanto a me e mi hai aiutata a trovare un senso a quel mese e mezzo di studio, perché le mie emozioni diventano le tue, perché quando sono felice mi trovo sempre davanti una madre felice il doppio di me. Sei una donna così forte, in gamba, ma anche dolce e premurosa, con uno sguardo sempre rivolto agli altri e una mano sempre pronta ad aiutare chi ha bisogno, una mamma in cui ho trovato da sempre la mia migliore amica. Grazie mamma per spingermi ogni giorno ad essere sicura di me stessa, ad aver fiducia nelle mie capacità e a credere nel fatto che sia all'altezza di quello che faccio.

Volevo verso la fine di questi infiniti, ma dovuti ringraziamenti, nominare Aki, Alaska, Athena, Birba, Dafne, Gravity, Hera, Lady, Mia, Penelope, Zeus, Margherita, Violo-Max, Limo e Cini perché sono stati i miei più fedeli compagni di studio in questo viaggio, il mio sprazzo di gioia immensa, il mio stacco dalla realtà, l'amore più puro che ci sia. Siete la gioia più grande della mia vita. Alcuni di voi mi hanno dolorosamente abbandonata in questi anni, ma sappiate che la gioia e l'amore che mi avete donato continua ad essere con me, continuate a vivere nei posti più preziosi del mio cuore e nei vivaci colori che avete regalato al mio mondo.

Grazie a tutte le donne che hanno lottato per avere una voce, dei diritti, perché io, come tante altre ragazze, potessimo ricevere un'istruzione, perché oggi non sarei qui, altrimenti.

Infine volevo chiedere scusa a me stessa e a quella piccola bimba che sognava di fare la dottoressa che fa nascere i bambini, per tutte le volte in cui non mi sono sentita abbastanza, all'altezza o troppo poco per un compito e una responsabilità così grande. Grazie perché so tutto quello che hai dedicato per raggiungere questo traguardo e guardandomi indietro posso dirmi fiera di me stessa. Grazie per non aver mollato perché da qui il panorama è bellissimo. Hai visto bimba? Ce l'ho fatta. Ora sono pronta per iniziare la seconda parte del mio viaggio, con ancora tante insicurezze, ma sicura della tenacia e la forza di volontà che da sempre mi hanno permesso di fare cose che non pensavo sarei riuscita a fare. Brava perché non me lo dico mai.