

ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Corso di laurea in
Tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia

***Valutazione dell'efficacia della terapia radiometabolica con
177Lu-PSMA nel carcinoma prostatico tramite imaging PET/CT:
studio retrospettivo su un campione di pazienti***

Tesi di laurea in Tecniche in Medicina Nucleare PET-TC

Relatore

Prof.ssa Francesca d'Assisi Sorrentino

Laureanda

Camilla Bisacchi

Correlatore

TSRM Valentina Mautone

I Sessione

Anno Accademico 2024/2025

Il presente elaborato finale dal titolo “*Valutazione dell'efficacia della terapia radiometabolica con ^{177}Lu -PSMA nel carcinoma prostatico tramite imaging PET/CT: studio retrospettivo su un campione di pazienti*”, ha finalità didattica.

Indice

-INTRODUZIONE.....	6
-MATERIALI E METODI.....	7
Capitolo 1:Il Carcinoma della prostata.....	7
1.1 Definizione, epidemiologia e semeiotica del carcinoma della prostata.....	7
1.2 Eziologia e fattori di rischio.....	9
1.3 Diagnosi precoce.....	9
1.4 Classificazione istologica e stadiazione del tumore.....	12
1.4.1 Il ruolo della PET-CT: PET-CT COLINA e PET-CT PSMA.....	13
Capitolo 2: Trattamenti convenzionali.....	18
2.1 Sorveglianza attiva.....	18
2.2 Terapia locale.....	18
2.2.1 Chirurgia.....	19
2.2.2 Radioterapia.....	20
2.2.3 Crioterapia.....	21
2.3 Terapia sistemica.....	22
2.3.1 Ormonoterapia.....	22
2.3.2 Chemioterapia.....	23
2.3.3 Terapia mirata.....	24
2.3.4 Immunoterapia.....	25
Capitolo 3: Terapia Radiometabolica nel tumore della prostata.....	26
3.1 Concetto di teranostica e definizione di terapia radiometabolica.....	26
3.2 Meccanismi d'azione della terapia radiometabolica.....	27
3.3 La terapia radiometabolica nel carcinoma prostatico: indicazioni e radioligandi caratteristici.....	27
3.4 Biodistribuzione dei radiofarmaci e selettività per le cellule tumorali.....	28
3.4.1 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.....	28

Capitolo 4: Dosimetria e radioprotezione nella terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA.....	29
4.1 Fondamenti di dosimetria in medicina nucleare terapeutica.....	29
4.2 Stima della dose assorbita.....	30
4.3 Principi di radioprotezione per il personale sanitario e la comunità.....	31
4.4 Il ruolo del TSRM nella sicurezza e nella gestione della dose.....	32
Capitolo 5: Procedure cliniche e organizzazione del percorso terapeutico nella terapia radiometabolica.....	33
5.1 Valutazione iniziale del paziente candidato.....	33
5.2 Preparazione pre-trattamento: esami diagnostici e consenso informato.....	34
5.3 Programmazione, pianificazione e procedura del trattamento.....	35
5.4 Follow-up e visite di controllo.....	38
Capitolo 6: Apparecchiature e protocolli tecnici utilizzati.....	40
6.1 PET/CT Siemens Biograph mCT Flow.....	40
6.2 Scintigrafia post-terapia radiometabolica con gamma camera.....	42
6.3 Standardizzazione delle acquisizioni PET/CT e scintigrafiche.....	43
Capitolo 7: Il ruolo del TSRM nella diagnostica oncologica con PET/CT e Gamma Camera.....	44
7.1 Inquadramento professionale del TSRM	44
7.2 Compiti tecnici e responsabilità operative.....	45
7.2.1 Parametri tecnici PET/CT.....	46
7.2.2 Parametri tecnici Gamma Camera.....	46
7.3 Criticità operative.....	47
-RISULTATI.....	48
Capitolo 8: Raccolta dati.....	48
Descrizione del campione studiato.....	48
Risultati delle PET/CT post-trattamento.....	50
Risposta terapeutica radiometabolica.....	52
Valutazione terapeutica PSA-referto.....	52

Eventuali effetti collaterali osservati.....	54
8.1 Descrizione dei casi clinici selezionati.....	55
8.2 Discussione dei risultati.....	63
-CONCLUSIONI.....	64
SITOGRAFIA.....	65

-INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico è la neoplasia più diffusa nel sesso maschile, caratterizzata da un'alta incidenza ma da un basso tasso di mortalità. In Italia, rappresenta circa il 18-20% di tutti i tumori diagnosticati in pazienti over 50, con un tasso di sopravvivenza superiore al 90% a cinque anni dalla diagnosi.

Grazie ai programmi di screening e ai progressi della medicina, oggi è possibile diagnosticarlo in fase iniziale, quando il trattamento ha maggiori probabilità di successo. Tuttavia, nei casi più avanzati o recidivanti, è fondamentale disporre di strumenti precisi per monitorare l'evoluzione della malattia e guidare le scelte terapeutiche.

Negli ultimi anni, le tecnologie di imaging hanno registrato progressi significativi. In particolare, l'introduzione della PET/CT con traccianti recettoriali specifici, come quelli diretti contro l'antigene PSMA, ha migliorato in modo significativo la capacità di localizzare le lesioni tumorali, anche di piccole dimensioni. Questi traccianti, oltre ad avere un ruolo diagnostico, sono utilizzati anche a scopo terapeutico, aprendo la strada a un approccio innovativo chiamato teranostica.

Uno dei trattamenti più promettenti in questo ambito è la terapia radiometabolica con ^{177}Lu -PSMA-617 che offre un'opzione meno invasiva, con effetti collaterali ridotti rispetto alle terapie tradizionali. Il radiofarmaco agisce legandosi alle cellule tumorali che esprimono il PSMA e rilascia radiazioni beta in grado di distruggere le cellule maligne, risparmiando il più possibile i tessuti sani. Valutare l'efficacia di questa terapia è essenziale per comprenderne il valore clinico e migliorarne l'applicazione.

Questa tesi si propone di studiare l'effetto del trattamento con ^{177}Lu -PSMA-617 in pazienti con carcinoma prostatico avanzato. Lo studio prevede l'analisi di immagini PET/CT acquisite prima e dopo il trattamento, oltre alla valutazione delle scintigrafie eseguite dopo ogni seduta terapeutica. Attraverso l'osservazione dei cambiamenti nella distribuzione del radiofarmaco e dei parametri metabolici, si cercherà di comprendere l'andamento della risposta tumorale nel tempo.

-MATERIALI E METODI

Capitolo 1: Il Carcinoma della prostata

1.1 Definizione, epidemiologia e semeiotica del carcinoma della prostata

La prostata è una ghiandola dell'apparato genitale maschile, costituita da tessuto fibroso e muscolare, la cui funzione è quella di secernere e immagazzinare il liquido seminale, rilasciato durante l'eiaculazione.

È posizionata davanti al retto, subito al di sotto della vescica (*Figura 1.1*).

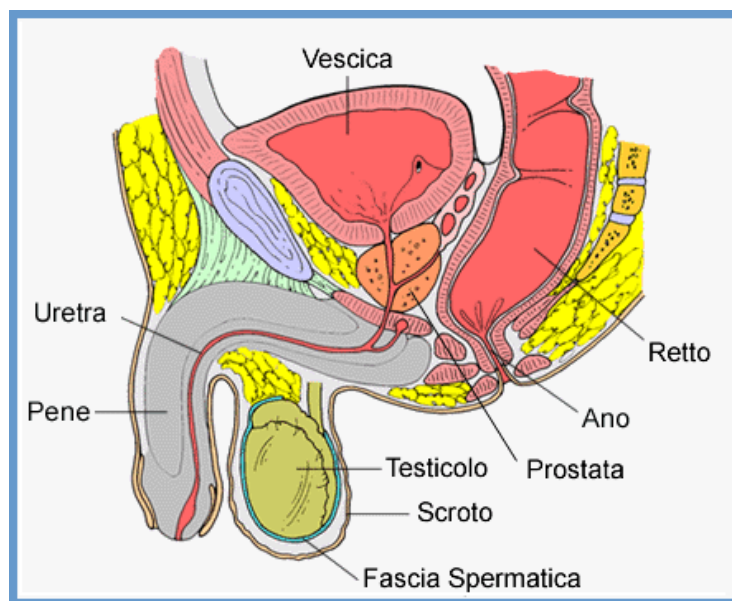


Figura 1.1: Rapporti anatomici della prostata

Macroscopicamente, è costituita da due zone principali: la zona centrale, identificata come “zona di transizione” e la zona periferica. La zona di transizione è la porzione della ghiandola che circonda l'uretra; la zona periferica si estende intorno alla zona centrale, sviluppandosi tra questa e la capsula prostatica.

E' una ghiandola esocrina molto sensibile all'azione degli ormoni androgeni, tra cui testosterone e diidrotestosterone (DHT), i quali possono determinare un cambiamento nella sua crescita e funzioni.

In particolare può: aumentare di volume, provocando disturbi minzionali; infiammarsi causando dolore e fastidio; oppure degenerare dando origine a tumori benigni o maligni.

Il carcinoma prostatico, o adenocarcinoma prostatico, è un tipo di neoplasia che origina dalle cellule della ghiandola prostatica. Si tratta del secondo tumore più diagnosticato nella popolazione maschile.

Si sviluppa più frequentemente nella zona periferica della ghiandola ed è caratterizzato da un'incidenza che aumenta con l'età, con un picco tra i 65 e i 75 anni. Secondo i dati più recenti, la sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi è attualmente pari al 92%, ma è in costante aumento grazie ai continui progressi nella ricerca e nella diagnosi precoce.

Oltre all'adenocarcinoma prostatico, si possono riscontrare altri tipi di patologie tumorali, tra le quali: carcinomi a cellule di transizione, sarcomi o carcinomi a piccole cellule.

Esistono, anche, altre patologie a carattere benigno come l'iperplasia prostatica benigna (IPB), che trova origine nella zona di transizione della prostata e accompagna il normale processo di invecchiamento. Questa patologia risulta essere caratterizzata dall'ingrossamento della porzione centrale della ghiandola, determinando la compressione dell'uretra. L' IPB può presentare una sintomatologia simile a quella del carcinoma prostatico, rendendo talvolta difficile la distinzione tra le due condizioni. I sintomi più comuni includono: disturbi urinari, come difficoltà nella minzione; aumento della frequenza e urgenza urinaria; senso di svuotamento incompleto della vescica e, in alcuni casi, la presenza di sangue nelle urine. Nei casi più avanzati, possono manifestarsi anche dolori localizzati nella regione pelvica o lombare.

1.2 Eziologia e fattori di rischio

Il carcinoma prostatico si sviluppa quando alcune cellule della prostata subiscono alterazioni nel loro materiale genetico. Questi cambiamenti, chiamati mutazioni, possono portare le cellule a crescere e a dividersi in modo incontrollato, formando un tumore. Le cause precise non sono ancora completamente conosciute, ma si ritiene che l'origine della malattia sia legata a una combinazione di fattori ormonali, genetici e legati allo stile di vita.

Tra i principali fattori che possono favorire l'insorgenza di queste mutazioni troviamo gli ormoni, in particolare il testosterone e il suo derivato, il diidrotestosterone. Essi stimolano la crescita delle cellule prostatiche e, se presenti in quantità elevate, possono aumentare il rischio che alcune di esse diventino tumorali.

Anche la genetica ha un ruolo importante. In alcuni casi, il tumore alla prostata può svilupparsi in persone che ereditano alcune mutazioni che aumentano il rischio di contrarre malattia. Questo rischio è più alto se in famiglia ci sono stati altri casi di carcinoma prostatico, soprattutto se diagnosticati in età precoce, ma può essere aumentato anche dalla presenza di tumori al seno o al colon in familiari stretti. Alcuni geni specifici, come BRCA1, BRCA2, sono associati a una maggiore probabilità di sviluppare forme più aggressive della malattia.

Infine, anche l'età avanzata, la statura, le abitudini alimentari, lo stile di vita e l'esposizione a sostanze ambientali possono influenzare il rischio di sviluppare il carcinoma prostatico, contribuendo nel tempo all'accumulo di alterazioni cellulari..

1.3 Diagnosi precoce

La diagnosi precoce del carcinoma prostatico è fondamentale per migliorare le possibilità di trattamento e la sopravvivenza. Per questo motivo, è consigliata una visita urologica a partire dai cinquant'anni.

Sebbene spesso il tumore cresca lentamente e rimanga localizzato, può anche presentarsi in forme aggressive che richiedono una valutazione accurata per scegliere la terapia più adeguata.

Il percorso diagnostico si basa sulla raccolta della storia clinica, seguita dall'esplorazione rettale digitale, eseguita dall'urologo per valutare consistenza, dimensioni e presenza di noduli nella prostata. In presenza di tumore, la ghiandola appare dura e irregolare, mentre nell'iperplasia prostatica benigna è liscia e ingrossata.

Il test principale per la diagnosi è il dosaggio dell' Antigene Prostatico Specifico (PSA), che misura nel sangue la quantità di questa glicoproteina prodotta dalla prostata. Un aumento del PSA può indicare diverse condizioni, tra cui infiammazioni, iperplasia benigna o carcinoma ma, da solo, non consente di identificare la patologia o la sua gravità. Per questo i risultati devono essere interpretati insieme alla storia clinica del paziente e ad altri esami.

Tradizionalmente, il valore soglia del PSA per indicare la presenza di patologia è fissato a 4 ng/ml. Tuttavia questo limite ha un basso valore predittivo: molti pazienti con tumore presentano valori inferiori, mentre molti con iperplasia mostrano valori superiori alla soglia. È quindi importante effettuare un'analisi complessiva per definire il percorso diagnostico più appropriato.

Per diagnosticare correttamente il carcinoma prostatico, è importante considerare anche la biopsia prostatica guidata. Questa procedura, che viene eseguita in ambulatorio con anestesia locale, consiste nel prelievo di piccoli campioni di tessuto dalla prostata, analizzati poi al microscopio dall'anatomopatologo. La biopsia può essere eseguita in due modi: attraverso il retto o tramite l'area tra i testicoli e l'ano, detta zona perineale. Nel primo caso, l'urologo introduce un ago delicatamente nel retto fino a raggiungere la prostata; nel secondo, l'ago viene inserito nel perineo. Prima dell'intervento, è importante la somministrazione di antibiotici per prevenire infezioni. La procedura può risultare leggermente fastidiosa, ma di solito l'unico effetto collaterale è un leggero sanguinamento nelle urine o nello sperma durante i giorni successivi.

Negli ultimi anni, grazie alle nuove tecnologie, è stata introdotta una tecnica chiamata biopsia FUSION (*Figura 1.2*). Questa permette di prelevare i campioni in modo più preciso e meno invasivo, sfruttando la sovrapposizione delle immagini ecografiche con quelle della risonanza magnetica già eseguita. In questo modo si ottiene come risultato, una mappa tridimensionale che guida il medico durante il prelievo.

Ciò rappresenta un grande vantaggio rispetto alla biopsia tradizionale, dove i campioni vengono prelevati in modo casuale, poiché le immagini ecografiche da sole non evidenziano chiaramente le aree sospette. Con la tecnica FUSION, invece, si possono identificare e prelevare solo le aree che sembrano anomale, anche se molto piccole. Questo migliora la diagnosi, velocizza i tempi, riduce la necessità di ripetere la biopsia e aumenta la possibilità di scoprire tumori aggressivi, evitando, invece, di sovrastimare quelli a lenta crescita.

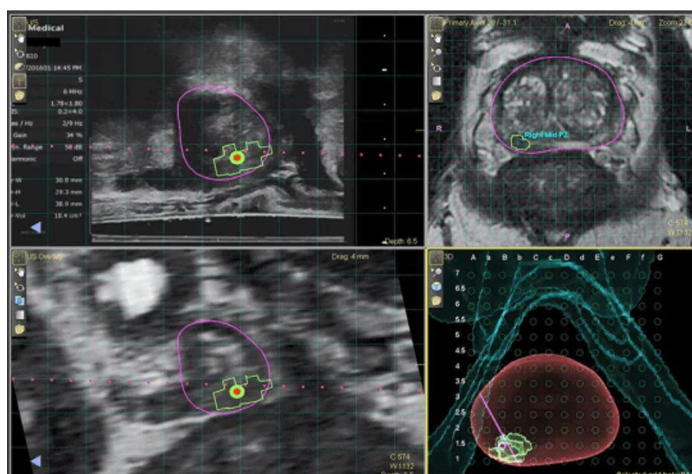


Figura 1.2: Biopsia prostatica FUSION

Un altro strumento importante per una diagnosi accurata è rappresentato dalle tecniche di imaging, come l’ecografia transrettale, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI).

L’ecografia transrettale utilizza ultrasuoni per visualizzare la prostata: una piccola sonda viene inserita nel retto e invia onde sonore che il computer trasforma in immagini. Valuta le dimensioni della prostata e guida la biopsia.

La TC è utile per rilevare la presenza di tumori e metastasi in varie parti del corpo, creando immagini dettagliate, spesso con l’aiuto di un mezzo di contrasto iniettato per via endovenosa.

La risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) è invece la tecnica più avanzata e considerata il “gold standard” per l’individuazione del carcinoma prostatico. Fornisce immagini molto precise e dettagliate, grazie a diverse sequenze che mostrano aspetti anatomici, biologici e funzionali della prostata e ad un elevato campo magnetico, di almeno

1.5 Tesla. Per garantire qualità e uniformità all'esame, sono state definite linee guida internazionali chiamate PI-RADS, che aiutano i medici a interpretare le immagini (*Figura 1.3*). Questo sistema assegna un punteggio da 1 a 5 alle lesioni sospette, indicando la probabilità che si tratti di un tumore aggressivo: punteggi bassi corrispondono ad un rischio minimo, mentre quelli alti segnalano una forte possibilità di cancro prostatico aggressivo.



Figura 1.3: Linee Guida PI-RADS

1.4 Classificazione istologica e stadiazione del tumore

Le Linee Guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) per la classificazione delle neoplasie prostatiche fanno riferimento alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2016. Questa distingue le neoplasie in base al tipo istologico.

Le più comuni sono le neoplasie ghiandolari, tra cui l'adenocarcinoma acinare, che può presentarsi in varianti come atrofico, mucinoso, a cellule schiumose o pleomorfo. Oltre a queste, esistono forme meno frequenti come il carcinoma duttale, il carcinoma squamoso, i tumori neuroendocrini (ad esempio il carcinoma a piccole o grandi cellule) e i tumori stromali o mesenchimali.

La valutazione della gravità del tumore avviene tramite il punteggio di Gleason, che analizza quanto il tessuto tumorale si discosti da quello prostatico normale. Viene assegnato un valore da 1 a 5 a ciascuna delle due aree tumorali più rappresentate: il primo valore si riferisce all'area predominante, il secondo alla meno estesa. La somma dei due fornisce un punteggio complessivo da 2 a 10. Un punteggio più alto indica una maggiore aggressività del tumore.

La stadiazione clinica del carcinoma prostatico si basa sulla classificazione TNM, che valuta l'estensione locale (T), il coinvolgimento linfonodale (N) e la presenza di metastasi a distanza (M).

Il parametro T viene valutato tramite esplorazione rettale digitale e risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI). Quest'ultima, grazie alle sequenze T2 ad alta risoluzione, permette di analizzare in dettaglio strutture come la capsula prostatica, l'apice, le vescichette seminali e i fasci neurovascolari. L'integrazione con sequenze di diffusione (DWI) e di perfusione (DCE-MRI) ne aumenta ulteriormente la precisione diagnostica. Nei pazienti a basso rischio, la risonanza magnetica può aiutare a pianificare un intervento chirurgico che preservi i nervi responsabili della funzione erettile (chirurgia nerve-sparing). Nei casi a rischio intermedio o alto, è utile per individuare eventuali infiltrazioni oltre la capsula prostatica e per valutare il coinvolgimento linfonodale.

Per la valutazione del parametro N, che indica il coinvolgimento linfonodale, si utilizzano principalmente la risonanza magnetica multiparametrica (mpMRI) e la tomografia computerizzata (TC). Tuttavia, entrambe queste metodiche hanno una sensibilità limitata, soprattutto per i linfonodi di piccole dimensioni. L'introduzione della PET/CT con traccianti PSMA ha migliorato significativamente l'accuratezza nella rilevazione di linfonodi metastatici, anche di dimensioni ridotte, risultando particolarmente utile nei pazienti con rischio intermedio-alto.

Per la valutazione di eventuali metastasi ossee (M), si utilizza la scintigrafia total-body con ^{99m}Tc -fosfonati. Tuttavia, la sua specificità è limitata, poiché può evidenziare anche alterazioni dovute ad altre patologie dello scheletro. Per questo motivo, non è indicata nei pazienti a basso rischio, con PSA <10 ng/ml, punteggio di Gleason ≤ 6 e in assenza di segni clinici sospetti. Un esito positivo, infatti, non implica necessariamente la presenza di metastasi tumorali.

1.4.1 Il ruolo della PET-CT: PET-CT COLINA e PET-CT PSMA

Oltre alla scintigrafia ossea, tra le principali tecniche di Medicina Nucleare utilizzate per la stadiazione del carcinoma prostatico rientra la PET/CT (Tomografia a Emissione di Positroni integrata con Tomografia Computerizzata). Questa tecnologia ibrida consente di ottenere immagini che combinano informazioni metabolico-funzionali e morfologiche, risultando sempre più utile in ambito oncologico.

Tra i radiofarmaci utilizzati per la localizzazione del carcinoma prostatico, i più efficaci e comunemente impiegati sono la colina (radiomarcata con ^{11}C o ^{18}F) e il PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen), marcato con ^{18}F o ^{68}Ga . Sebbene siano disponibili anche altri traccianti, come la fluciclovina (^{18}F -FACBC) e il fluorodesossiglucosio (^{18}F -FDG), colina e PSMA si confermano i più affidabili per accuratezza e specificità diagnostica.

PET-CT COLINA

La PET/CT con ^{18}F -Colina si basa sul principio che le cellule tumorali prostatiche, a causa dell'elevata proliferazione, aumentano la sintesi di fosfolipidi e quindi l'utilizzo della colina. La marcatura con ^{18}F è preferita rispetto a quella con ^{11}C per motivi logistici e di maggiore stabilità.

Questa metodica è indicata nei pazienti ad alto rischio per individuare linfonodi loco-regionali e metastasi ossee, oppure per la ristadiatione in caso di recidiva biochimica dopo trattamenti primari, come chirurgia, radioterapia o ormonoterapia.

Tuttavia, la sensibilità dell'esame può essere limitata nei pazienti con valori di PSA molto bassi o con una cinetica del PSA particolarmente lenta. È fondamentale raccogliere accuratamente i dati clinici e anamnestici del paziente, inclusi i valori recenti di PSA, i trattamenti già effettuati e lo stato clinico generale.

Dopo la somministrazione endovenosa del radiofarmaco, è previsto un periodo di attesa tra i 45 e i 90 minuti in un ambiente tranquillo. Successivamente si procede all'acquisizione delle immagini, generalmente estesa dal vertice cranico fino alle ginocchia. La dose da somministrare ha un valore fisso pari a 2.5 MBq/kg. L'interpretazione delle immagini si basa sia su analisi qualitative, osservando la distribuzione del tracciante, sia su analisi semi-quantitative, tramite il valore SUV (Standardized Uptake Value), che rapporta l'attività metabolica dell'area di interesse all'attività somministrata.

È necessario prestare attenzione a possibili fonti di errore. I falsi positivi possono essere causati da iperplasie, infiammazioni, captazione normale del tracciante da parte di alcuni tessuti o da terapie farmacologiche recenti. I falsi negativi, invece, possono verificarsi quando le lesioni sono molto piccole, nel caso di metastasi ossee molto blastiche o a seguito di trattamenti oncologici recenti che riducono temporaneamente l'attività metabolica del tumore.

Tra gli artefatti che possono influenzare la qualità delle immagini rientrano i movimenti del paziente durante l'esame, i disallineamenti tra le immagini PET e TC, errori nella correzione dell'attenuazione e la presenza di materiali metallici all'interno del corpo.

PET/CT PSMA

La PET/CT con PSMA si basa sull'utilizzo di un antigene espresso in modo selettivo e in elevate quantità dalle cellule tumorali prostatiche, rendendolo un bersaglio altamente specifico. Questo tipo di esame ha dimostrato un'accuratezza diagnostica superiore rispetto alla PET con colina, anche in presenza di livelli molto bassi di PSA.

È particolarmente indicato nei pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia o radioterapia, nei casi di carcinoma prostatico resistente alla castrazione con imaging convenzionale negativo e nella stadiazione preoperatoria dei tumori ad alto rischio ($\text{PSA} \geq 20$ ng/ml o Gleason Score ≥ 8), sebbene quest'ultima indicazione non sia ancora supportata da una raccomandazione ufficiale.

Prima dell'esame è essenziale raccogliere informazioni cliniche dettagliate, tra cui i valori attuali e recenti di PSA, i trattamenti già effettuati, l'eventuale terapia ormonale in corso e i risultati di altri esami di imaging.

Non è richiesto il digiuno, ma si raccomanda una buona idratazione. Se il radiofarmaco utilizzato è il ^{68}Ga -PSMA, alcuni centri utilizzano furosemide per favorire l'eliminazione urinaria del tracciante e ridurre l'interferenza a livello pelvico.

Le dosi somministrate nei protocolli PET/CT variano in base al tipo di radioisotopo utilizzato per la marcatura del PSMA. Nella nostra pratica clinica, per il PSMA-1007, marcato con Fluoro-18, la dose somministrata varia tra 150 e 250 MBq, in base al peso corporeo del paziente. Per il PSMA-DCFPyL, sempre marcato con Fluoro-18, si utilizza invece una dose fissa di 190 MBq, indipendentemente dal peso. I tempi di acquisizione risultano piuttosto dilatati e variano generalmente tra 90 e 120 minuti post-iniezione, con differenze legate al tipo di tracciante.

In particolare, il PSMA-1007 ha mostrato un ottimo rapporto segnale/rumore già a partire da 60 minuti dall'iniezione, ed è particolarmente vantaggioso per l'imaging pelvico grazie alla

via di escrezione biliare, che riduce l'interferenza del segnale a livello delle vie urinarie. Al contrario, il PSMA-DCFPyL presenta una via di escrezione renale, simile a quella osservata con il ^{68}Ga -PSMA.

L'organo maggiormente esposto alla radioattività è il rene, seguito dalle ghiandole salivari e parotidi. L'acquisizione delle immagini inizia dopo lo svuotamento della vescica e la durata dell'esame può variare in funzione della dose somministrata e della corporatura del paziente.

L'interpretazione delle immagini prevede sia una valutazione qualitativa, confrontando l'uptake delle lesioni con quello di organi di riferimento (come fegato, milza o sangue mediastinico), sia un'analisi semi-quantitativa tramite SUV. Le linee guida europee (EANM) suggeriscono l'utilizzo di uno score standardizzato per classificare l'intensità di captazione del tracciante in relazione a organi di riferimento. In particolare, un'area con captazione superiore al background, non attribuibile a captazione fisiologica e situata in sedi compatibili con il carcinoma prostatico, deve essere considerata sospetta.

La refertazione deve seguire la classificazione TNM adattata alla medicina nucleare. Le lesioni vengono quindi descritte come localizzate (miT), linfonodali pelviche (miN) o metastatiche a distanza (miM), specificando la sede coinvolta (*Figura 1.4*). Anche in questo caso è essenziale considerare eventuali errori di interpretazione: i falsi positivi possono essere causati da infiammazioni, tumori benigni o traumi recenti; i falsi negativi da lesioni piccole, a bassa espressione di PSMA o localizzate in aree di intensa captazione fisiologica. Gli artefatti tecnici sono simili a quelli descritti per la PET/CT con colina.

<u>Recidiva Locale (T)</u>	
miT0	Assenza di patologia neoplastica locale
miT2	Tumore limitato alla ghiandola prostatica
miT3b	Tumore con estensione extracapsulare (invasione vescicole seminali)
miT4	Tumore con estensione extracapsulare (retto/vescica)
miTr	Ripresa locale di malattia dopo prostatectomia radicale
<u>Linfonodi Pelvici (N)</u>	
miN0	Assenza di linfonodi pelvici positivi
miN1	Presenza di linfonodi pelvici positivi
<u>Metastasi a Distanza (M)</u>	
miM0	Assenza di metastasi a distanza
miM1a	Presenza di metastasi linfonodali extrapelviche
miM1b	Metastasi ossee
miM1c	Metastasi viscerali

Figura 1.4: Classificazione TNM

Capitolo 2: Trattamenti convenzionali

Il trattamento del carcinoma prostatico viene scelto in base a diversi fattori, tra cui: i livelli dell'antigene prostatico specifico (PSA), il grado e lo stadio del tumore, l'età del paziente, la presenza di altre malattie e le aspettative di vita. L'obiettivo della terapia può variare: in alcuni casi mira a curare il tumore, in altri a monitorarlo attentamente o a controllarne la diffusione.

2.1 Sorveglianza attiva

La sorveglianza attiva è una strategia terapeutica che prevede il monitoraggio regolare del tumore senza avviare subito un trattamento. È indicata per pazienti con carcinoma prostatico a basso rischio, generalmente asintomatici, nei quali un intervento immediato potrebbe non essere necessario per evitare effetti collaterali quali incontinenza urinaria e disfunzione erettile, che compromettono la qualità della vita.

Il controllo periodico include il dosaggio del PSA, l'esplorazione rettale e, se necessario, biopsie ripetute per rilevare eventuali segni di progressione tumorale che richiedano un trattamento.

Questo approccio non provoca effetti collaterali immediati né influisce sulla vita quotidiana del paziente, ma comporta alcuni svantaggi: le biopsie possono causare fastidi o complicazioni temporanee, il tumore potrebbe progredire più rapidamente del previsto e la convivenza con una malattia non trattata può generare ansia e preoccupazione.

È fondamentale una rigorosa selezione dei pazienti e un attento programma di follow-up per garantire la sicurezza e l'efficacia della sorveglianza attiva.

2.2 Terapia locale

La terapia locale ha l'obiettivo di curare il carcinoma prostatico ed è per questo considerata una terapia curativa. Comprende diverse opzioni, come la prostatectomia radicale, la radioterapia e la crioterapia. La scelta del trattamento più adatto dipende da una valutazione

approfondita che considera i rischi, i benefici e le caratteristiche specifiche del paziente, tra cui età, tipo di tumore e condizioni generali di salute.

2.2.1 Chirurgia

La prostatectomia radicale è un intervento chirurgico che prevede l'asportazione completa della prostata, delle vescicole seminali e, in alcuni casi, dei linfonodi regionali (*Figura 2.1*). L'intervento si conclude con la realizzazione di un' anastomosi vescico-uretrale, ovvero una connessione chirurgica tra la vescica e l'uretra. Viene eseguita in anestesia generale ed è indicata soprattutto per pazienti con tumore prostatico localizzato, età inferiore ai 75 anni e un'aspettativa di vita superiore a 10-15 anni.

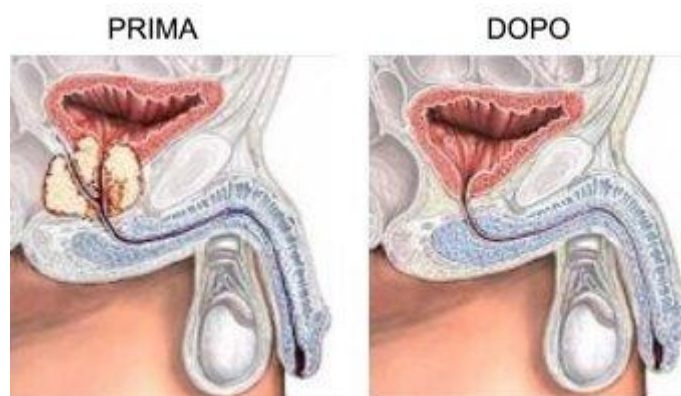


Figura 2.1 Prostatectomia radicale

Sono state sviluppate diverse tecniche per eseguire questo tipo di intervento. La modalità più usata è la prostatectomia radicale a cielo aperto, o laparotomica, che consiste in un intervento chirurgico tradizionale eseguito tramite un'ampia incisione nel basso addome, al di sotto dell'ombelico, per accedere direttamente alla ghiandola prostatica. Il termine "a cielo aperto" indica infatti un approccio chirurgico in cui l'organo viene esposto completamente alla vista del chirurgo, senza l'uso di tecniche mini-invasive. Sebbene efficace, questo tipo di intervento è oggi meno utilizzato, poiché più invasivo e associato a un maggiore rischio di complicanze post-operatorie, tra cui infezioni, sanguinamenti, danni ai nervi responsabili dell'erezione, incontinenza urinaria e difficoltà minzionali, sia temporanee che permanenti.

Una tecnica più moderna è la prostatectomia radicale laparoscopica, che prevede alcune piccole incisioni nell'addome attraverso le quali vengono introdotti strumenti chirurgici. L'intervento è guidato da un endoscopio, uno strumento flessibile dotato di luce e videocamera ad alta risoluzione, che consente una visione dettagliata dell'area operatoria.

Un'evoluzione della tecnica laparoscopica è rappresentata dalla prostatectomia radicale robotica, eseguita mediante strumenti manovrati dal chirurgo attraverso una consolle. Questo approccio offre una maggiore precisione, stabilità e controllo dei movimenti rispetto alla tecnica tradizionale, migliorando l'accuratezza dell'intervento.

Infine, esiste l'approccio cosiddetto “nerve sparing”, (“risparmio di nervi”), che può essere applicato sia nella chirurgia a cielo aperto che in quella laparoscopica o robotica. Questa tecnica mira a preservare i fasci nervosi responsabili della funzione erettile, quando le condizioni oncologiche del paziente lo permettono.

2.2.2 Radioterapia

La radioterapia è una delle opzioni terapeutiche principali per il carcinoma prostatico e può essere utilizzata con diverse finalità, a seconda dello stadio della malattia e delle condizioni del paziente. La radioterapia a fasci esterni consiste nell'irradiare la prostata con raggi X ad alta energia provenienti da una sorgente esterna, definita acceleratore lineare. Questo trattamento viene solitamente eseguito in sedute quotidiane per un periodo di cinque-otto settimane, dopo una fase preliminare di pianificazione che consente di definire con precisione l'area da trattare, proteggendo gli organi sani circostanti (*Figura 2.2*).

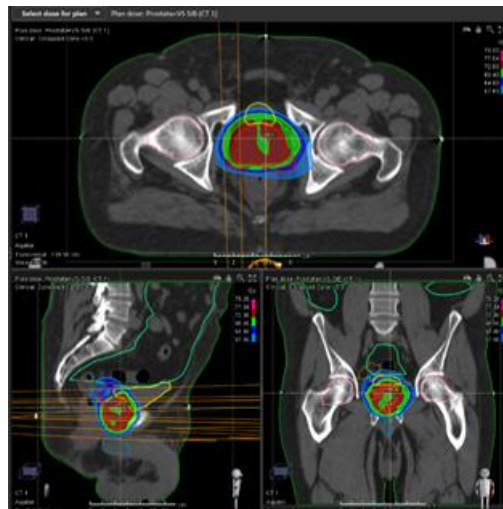


Figura 2.2 Radioterapia a fasci esterni

La brachiterapia, invece, è una forma di radioterapia interna che prevede l’inserimento di sorgenti radioattive direttamente all’interno della prostata, generalmente sotto anestesia epidurale o generale. Questa tecnica è indicata soprattutto per tumori a basso rischio e consente di concentrare dosi elevate di radiazioni sul tumore, limitando l’esposizione dei tessuti sani. In alcuni casi può essere combinata con la radioterapia a fasci esterni per tumori a rischio intermedio o elevato.

Entrambi i metodi presentano vantaggi e svantaggi: la prima non richiede ricovero né anestesia, ma può comportare un rischio maggiore di disturbi urinari, disfunzione erettile e problemi intestinali. La brachiterapia, pur necessitando di ricovero e anestesia, offre un trattamento più mirato con un rischio ridotto di effetti collaterali a lungo termine. La scelta della tecnica più adatta dipende dalle caratteristiche specifiche del tumore e dalle condizioni generali del paziente.

2.2.3 Crioterapia

La crioterapia viene impiegata in casi specifici, come nel carcinoma prostatico localizzato o in caso di recidiva dopo altri trattamenti. La procedura, eseguita sotto guida ecografica transrettale con il supporto di termosensori per il controllo della temperatura, prevede l’inserimento di criosonde (aghi da 17G) nella ghiandola prostatica (*Figura 2.3*). Queste rilasciano gas argon per congelare il tessuto circostante; attraverso due cicli alternati di

congelamento e scongelamento, le cellule si disidratano progressivamente e le loro membrane si rompono, determinando la morte cellulare. Questo approccio, generalmente meno invasivo, assicura tempi di recupero più rapidi, ma può comunque causare effetti collaterali come difficoltà nella minzione, danni ai nervi, disfunzione erettile o lesioni ai tessuti vicini.

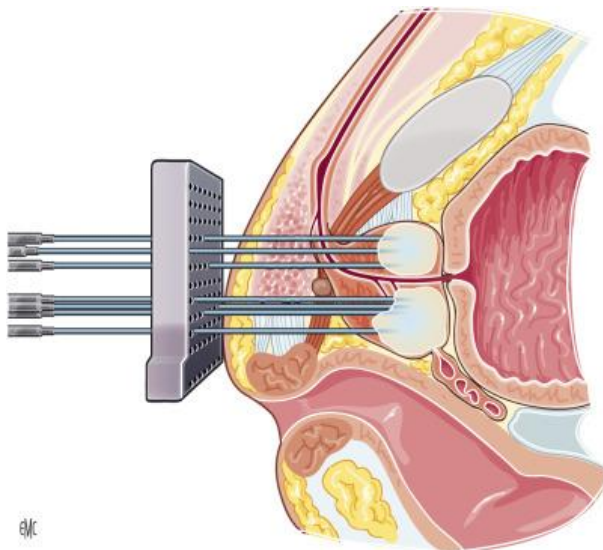


Figura 2.3 Crioterapia prostatica

2.3 Terapia sistemica

Quando il carcinoma prostatico inizia a metastatizzare, diventa necessario un approccio sistemico che coinvolga terapie in grado di agire sull'intero organismo, con l'obiettivo di ridurre, contenere e controllare la crescita e la diffusione del tumore. I principali trattamenti sistemici impiegati in questa fase sono l'ormonoterapia, la chemioterapia, la terapia mirata e l'immunoterapia.

2.3.1 Ormonoterapia

La terapia ormonale, nota come Androgen Deprivation Therapy (ADT), rappresenta un trattamento fondamentale per il carcinoma prostatico, mirato a ridurre i livelli di androgeni o a impedirne l'azione, poiché questi ormoni sessuali maschili, in particolare il testosterone e il diidrotestosterone (DHT), favoriscono la crescita delle cellule tumorali nella prostata. Questi ormoni sono prodotti principalmente dai testicoli e dalle ghiandole surrenali, e la loro produzione è regolata da un sistema complesso che coinvolge l'ipotalamo e la ghiandola pituitaria. L'ipotalamo secerne l'ormone di rilascio delle gonadotropine (LHRH), che stimola

la produzione dell'ormone luteinizzante (LH) da parte dell'ipofisi; a sua volta, l'LH agisce sui testicoli promuovendo la sintesi del testosterone.

La terapia ormonale interviene su vari livelli per limitare l'effetto degli androgeni: può inibire la loro produzione, bloccare l'azione del testosterone o ridurre la sintesi extracapsulare degli androgeni. La castrazione chimica, ottenuta tramite farmaci che agiscono sul sistema LHRH, rappresenta uno dei metodi principali: gli agonisti di LHRH, come Leuprolide, Goserelin, Triptorelin e Histrelin, inizialmente causano un aumento temporaneo di testosterone seguito da una riduzione marcata dei suoi livelli; gli antagonisti di LHRH, come il Degarelix, invece abbassano rapidamente la produzione di testosterone senza il picco iniziale.

Esistono anche gli antiandrogeni, quali Bicalutamide, Flutamide, Nilutamide ed Enzalutamide, che agiscono bloccando il legame del testosterone con i recettori delle cellule tumorali e sono spesso impiegati quando il tumore diventa resistente agli agonisti LHRH o in combinazione con altri trattamenti ormonali.

Un ulteriore livello di azione è offerto dagli inibitori della sintesi del testosterone, come l'Abiraterone, che impedisce la produzione dell'ormone non solo nei testicoli ma anche nelle ghiandole surrenali e nella prostata stessa. L' Abiraterone viene solitamente somministrato insieme al Prednisone, un corticosteroide che riduce gli effetti collaterali dovuti alla soppressione del cortisolo. Questo inibitore è indicato soprattutto nei casi di carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione, quando la malattia non risponde più alla terapia ormonale tradizionale.

2.3.2 Chemioterapia

La chemioterapia nel trattamento del carcinoma prostatico è generalmente riservata ai pazienti con malattia metastatica o avanzata, in particolare quando il tumore diventa resistente alla castrazione (CRPC) e le terapie ormonali non risultano più efficaci. Questo approccio si basa sull'utilizzo di farmaci citotossici, somministrati per via endovenosa o orale, che mirano a distruggere o contenere la crescita delle cellule tumorali. Sebbene non sia in grado di curare definitivamente il carcinoma, la chemioterapia aiuta a controllarne l'evoluzione, riducendo le dimensioni del tumore e alleviando i sintomi, soprattutto il dolore causato dalle metastasi ossee, migliorando così la qualità di vita del paziente.

Tra i farmaci più comunemente impiegati vi è il Docetaxel, considerato il trattamento di prima linea per il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione; viene somministrato in cicli e spesso associato a corticosteroidi, utili a ridurre gli effetti collaterali. Quando il Docetaxel non dà risultati soddisfacenti, si può ricorrere al Cabazitaxel, un'alternativa efficace nei casi di progressione della malattia. Il Mitoxantrone, invece, è impiegato meno frequentemente a causa della sua minore efficacia rispetto agli altri farmaci.

Essendo però farmaci non specifici per le cellule tumorali, i chemioterapici possono danneggiare anche le cellule sane, provocando effetti collaterali come affaticamento, nausea, vomito, perdita di capelli, compromissione del sistema immunitario e anemia.

2.3.3 Terapia mirata

La terapia mirata rappresenta un approccio che si concentra sulle specifiche alterazioni genetiche e molecolari del tumore, con l'obiettivo di distruggere le cellule cancerogene o inibirne la crescita. A differenza della chemioterapia, che agisce in modo indiscriminato su tutte le cellule in rapida divisione, la terapia mirata interviene in modo più preciso sui meccanismi biologici responsabili dello sviluppo e della diffusione della malattia. Nel carcinoma prostatico, questo tipo di trattamento viene spesso utilizzato quando il tumore diventa resistente alla terapia ormonale o sviluppa mutazioni genetiche che ne riducono la sensibilità ai trattamenti convenzionali.

I farmaci mirati agiscono su bersagli molecolari specifici, come recettori, proteine, enzimi o vie di segnalazione implicate nella crescita tumorale. Tra questi, gli inibitori della PARP, come Olaparib e Rucaparib, sono indicati nei pazienti portatori di mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2, spesso associati a una predisposizione genetica al cancro. Questi farmaci bloccano un enzima fondamentale nella riparazione del DNA danneggiato, causando un accumulo di danni nelle cellule tumorali che porta alla loro morte.

Un altro gruppo di farmaci sono gli inibitori della tirosina chinasi, come il Cabozantinib. Essi agiscono bloccando specifici enzimi coinvolti nelle vie di segnalazione che regolano la crescita cellulare e l'angiogenesi, ovvero la formazione di nuovi vasi sanguigni necessari per il nutrimento del tumore. Inibendo questi processi, tali farmaci rallentano la progressione e la metastatizzazione del carcinoma prostatico.

Infine, gli inibitori del recettore degli androgeni, come Enzalutamide e Apalutamide, impediscono agli ormoni maschili, in particolare il testosterone, di legarsi ai recettori presenti sulle cellule tumorali della prostata. Interrompendo questo segnale, rallentano o bloccano la diffusione del carcinoma, anche nei casi in cui il tumore non risponde più ai trattamenti ormonali tradizionali.

Rispetto alla chemioterapia, le terapie mirate generalmente presentano meno effetti collaterali gravi, anche se possono causare sintomi come nausea, affaticamento, diarrea o disturbi cutanei.

2.3.4 Immunoterapia

L'immunoterapia nel trattamento del carcinoma prostatico mira a stimolare il sistema immunitario del paziente affinché riconosca e distrugga le cellule tumorali. Considerando che questo tipo di tumore cresce generalmente lentamente e può diventare resistente alle terapie ormonali tradizionali, l'immunoterapia rappresenta una valida opzione, soprattutto nelle fasi avanzate o metastatiche della malattia.

Tra le diverse strategie immunoterapiche, i vaccini terapeutici giocano un ruolo importante: essi stimolano il sistema immunitario a riconoscere gli antigeni presenti sulla superficie delle cellule tumorali, aiutando così a combattere il tumore già sviluppato. Un esempio è il Sipuleucel-T, che prevede il prelievo delle cellule immunitarie del paziente, il loro trattamento in laboratorio con una proteina specifica del cancro alla prostata chiamata PAP (Prostatic Acid Phosphatase), e la successiva reintroduzione nel corpo per attivare una risposta immunitaria mirata.

Un'altra modalità è rappresentata dagli inibitori dei checkpoint immunologici, farmaci che bloccano le proteine espresse dalle cellule tumorali, come la PD-L1, che normalmente sopprimono l'attività delle cellule T del sistema immunitario. Interrompendo questa interazione, questi farmaci permettono alle cellule immunitarie di riconoscere e attaccare nuovamente il tumore.

Diversamente, la terapia con cellule T modificate geneticamente, nota come CAR-T, consiste nel prelevare le cellule T del paziente per modificarle in laboratorio, dotandole di un recettore

artificiale (CAR) capace di riconoscere specifici antigeni tumorali. Una volta reinfuse, queste cellule potenziano la risposta immunitaria contro il tumore.

Gli effetti collaterali legati all'immunoterapia possono includere reazioni autoimmuni, con infiammazioni che colpiscono tessuti sani come fegato, intestino o polmoni, oltre a sintomi generali come nausea, febbre e affaticamento, dovuti alla stimolazione del sistema immunitario.

Capitolo 3: Terapia Radiometabolica nel tumore della prostata

3.1 Concetto di teranostica e definizione di terapia radiometabolica

La teranostica è un approccio innovativo che integra diagnostica e terapia in oncologia. Questo metodo utilizza molecole marcate con isotopi radioattivi, che si legano esclusivamente alle cellule tumorali. Dopo la somministrazione, questi agenti permettono di localizzare con precisione le cellule malate attraverso tecniche di imaging come la PET, mentre le radiazioni emesse contribuiscono a distruggere il tumore.

Questo sistema è molto vantaggioso perché consente un trattamento mirato, preservando i tessuti sani circostanti e limitando gli effetti collaterali. Inoltre, facilita il monitoraggio della risposta terapeutica e la rilevazione precoce di eventuali recidive.

La teranostica trova applicazione efficace in diversi tipi di tumore. Nel carcinoma prostatico, ad esempio, si impiegano sostanze che si legano a una proteina chiamata PSMA, presente sulle cellule tumorali. Nel carcinoma della tiroide, il trattamento si basa sull'uso di iodio radioattivo, mentre nei tumori neuroendocrini si utilizzano analoghi della somatostatina marcati con isotopi radioattivi.

3.2 Meccanismi d'azione della terapia radiometabolica

A seguito della somministrazione endovenosa, il radioligando viaggia nel sangue fino a raggiungere la lesione. Le cellule tumorali, che esprimono in abbondanza recettori specifici sulla membrana, legano questa molecola, che viene così internalizzata.

L'isotopo radioattivo legato al radioligando inizia a emettere radiazioni, principalmente di due tipi: beta (β) o alfa (α). Le radiazioni beta penetrano più profondamente nei tessuti e danneggiano il DNA delle cellule tumorali vicine, limitando però l'effetto sui tessuti sani. Le radiazioni alfa, invece, hanno un raggio d'azione molto breve ma sono più potenti, colpendo efficacemente le cellule malate senza coinvolgere le aree circostanti.

Le radiazioni danneggiano il DNA tumorale, impedendo la riparazione e causando la morte cellulare tramite apoptosi, che può essere diretta o indotta da danni irreparabili. Un ulteriore effetto, detto "bystander", si verifica quando cellule non irradiate subiscono danni a causa della vicinanza a cellule colpite, fenomeno più evidente con gli isotopi alfa.

Dopo aver svolto la sua funzione, il radioligando viene eliminato, principalmente attraverso l'apparato urinario. Gli isotopi radioattivi hanno una vita media breve e si disintegrano in tempi rapidi, riducendo il rischio di effetti collaterali a lungo termine.

3.3 La terapia radiometabolica nel carcinoma prostatico: indicazioni e radioligandi caratteristici

La terapia radiometabolica viene utilizzata soprattutto nei pazienti con carcinoma prostatico avanzato e metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), in cui altre terapie come chirurgia, chemioterapia o terapia ormonale non hanno dato risultati soddisfacenti. L'indicazione principale è riservata a quei casi in cui le cellule tumorali esprimono il recettore PSMA, la cui presenza viene confermata tramite esami di imaging mirati, come la PET-CT con ^{68}Ga -PSMA-11.

In questa fase avanzata della malattia, il tumore continua a progredire nonostante i trattamenti ormonali che riducono il testosterone. La terapia radiometabolica rappresenta un trattamento mirato che può migliorare la sopravvivenza, la qualità di vita e ridurre le dimensioni del

tumore. Inoltre, viene talvolta impiegata a scopo palliativo per alleviare sintomi come il dolore osseo causato dalle metastasi.

Il radioligando più comunemente utilizzato è il ^{177}Lu -PSMA-617, che unisce il recettore PSMA, altamente presente sulle cellule tumorali, al radionuclide Lutezio-177 (^{177}Lu). Questo isotopo emette radiazioni beta, capaci di danneggiare il DNA delle cellule tumorali, e radiazioni gamma, rilevabili tramite imaging diagnostico. Un altro radiofarmaco usato è il ^{225}Ac -PSMA-617, che emette radiazioni alfa.

3.4 Biodistribuzione dei radiofarmaci e selettività per le cellule tumorali

La biodistribuzione di un radioligando indica come questo si distribuisce e si accumula nei diversi organi e tessuti dopo la somministrazione. Nel caso del trattamento del carcinoma prostatico, i radiofarmaci ^{177}Lu -PSMA-617 e ^{225}Ac -PSMA-617 sono entrambi progettati per legarsi specificamente all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA), presente sulle cellule tumorali. Pur avendo lo stesso target molecolare, la loro distribuzione nel corpo può differire in funzione delle diverse caratteristiche fisiche e biologiche degli isotopi radioattivi utilizzati. Mentre il Lutetio-177 è ampiamente impiegato nella pratica clinica, l'Actinio-225 è attualmente in fase di sperimentazione clinica, ma ha mostrato risultati promettenti grazie alla sua elevata energia e breve raggio d'azione, che consentono un'azione citotossica molto mirata, potenzialmente con minori danni ai tessuti sani circostanti.

3.4.1 ^{177}Lu -PSMA-617

Il radioligando ^{177}Lu -PSMA-617 si lega con alta affinità al PSMA espresso sulle cellule tumorali della prostata. Poiché le metastasi del carcinoma prostatico si localizzano frequentemente nelle ossa, anche in queste aree si concentra il radiofarmaco. Sebbene il ^{177}Lu -PSMA-617 sia selettivo per il tumore, una quota limitata si accumula in organi come reni, fegato e milza, coinvolti nel suo metabolismo e nella sua eliminazione. Particolarmente importante è la captazione renale, poiché i reni trattengono temporaneamente il radiofarmaco prima della sua escrezione urinaria, rendendo necessario un attento monitoraggio per prevenire possibili effetti tossici. Le radiazioni gamma emesse dal Lutezio-177 permettono,

inoltre, di ottenere immagini diagnostiche per seguire la distribuzione del radiofarmaco durante e dopo il trattamento.

Capitolo 4: Dosimetria e radioprotezione nella terapia con ^{177}Lu -PSMA

4.1 Fondamenti di dosimetria in medicina nucleare terapeutica

La dosimetria in ambito terapeutico garantisce la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti con radiofarmaci. A differenza delle tecniche radioterapiche convenzionali, in cui le radiazioni sono somministrate dall'esterno, nella medicina nucleare la sorgente radioattiva è introdotta direttamente nel corpo del paziente e veicolata selettivamente verso i tessuti bersaglio.

La misurazione della dose richiede l'identificazione dell'attività somministrata, l'analisi della biodistribuzione del radiofarmaco e il calcolo dell'energia depositata nei tessuti. Questi passaggi consentono di stabilire quanta radiazione è effettivamente assorbita dal tumore e dagli organi sani. La dose viene espressa in gray (Gy) e rappresenta un parametro fondamentale per definire la tollerabilità del trattamento. L'obiettivo primario è ottenere la massima efficacia terapeutica limitando il più possibile la tossicità.

Il principio della personalizzazione della dose si fonda sulla possibilità di adattare il trattamento alle caratteristiche individuali del paziente. L'uso dell'imaging molecolare consente di monitorare la distribuzione del radiofarmaco e, attraverso la dosimetria, di regolare la quantità di attività somministrata in funzione della risposta biologica e della tolleranza individuale. Questa strategia, nota come dosimetria personalizzata, rappresenta un approccio moderno e preciso, in grado di aumentare l'efficacia della terapia e ridurre al minimo i rischi.

Nel contesto della terapia con ^{177}Lu -PSMA, la comprensione dei principi dosimetrici è essenziale per garantire un equilibrio tra la somministrazione di una dose terapeutica efficace e la salvaguardia degli organi sani. La collaborazione tra medici nucleari, fisici sanitari e TSRM è indispensabile per la corretta applicazione dei protocolli dosimetrici e per l'ottimizzazione del trattamento. In questo scenario, la dosimetria non è solo un aspetto

tecnico, ma rappresenta un elemento integrato nella strategia terapeutica personalizzata del paziente oncologico.

4.2 Stima della dose assorbita

La stima della dose assorbita durante una terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 è un processo fondamentale per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del trattamento. Ogni paziente risponde in modo diverso alla terapia, sia in termini di captazione del radiofarmaco che di metabolismo, e per questo motivo è importante calcolare in modo accurato la dose di radiazione effettivamente assorbita dai tessuti.

Il calcolo della dose si basa su acquisizioni seriali di immagini diagnostiche, solitamente effettuate a intervalli specifici dopo la somministrazione del radiofarmaco. Le immagini PET/CT o SPECT/CT permettono di misurare la concentrazione del radiofarmaco negli organi e nelle lesioni tumorali in momenti diversi. Questi dati, inseriti in modelli matematici, permettono di stimare l'area sotto la curva tempo-attività, da cui si ricava la dose assorbita. Questo approccio richiede l'utilizzo di software dedicati e una stretta collaborazione tra medico nucleare, fisico sanitario e TSRM.

In alcuni casi, il trattamento può essere interrotto o modulato proprio sulla base dei dati dosimetrici, per evitare tossicità significative.

Sebbene la dosimetria personalizzata rappresenti lo standard ideale, nella pratica clinica si utilizzano anche approcci semplificati o standardizzati, che si basano su valori medi derivati da studi precedenti. Questi metodi, sebbene meno precisi, sono più facilmente applicabili nei contesti ospedalieri con risorse limitate.

La stima della dose assorbita non solo permette di migliorare la sicurezza del trattamento, ma rappresenta anche uno strumento utile per valutare la risposta terapeutica. La possibilità di correlare i valori dosimetrici con i risultati clinici e metabolici offre nuove prospettive nella personalizzazione dei trattamenti e nella predizione degli esiti.

4.3 Principi di radioprotezione per il personale sanitario e la comunità

La radioprotezione è un aspetto fondamentale nella gestione delle terapie radiometaboliche, in particolare in trattamenti con radionuclidi come il ^{177}Lu -PSMA-617. Il rispetto delle norme di sicurezza è indispensabile per proteggere il personale sanitario, i familiari del paziente e la collettività dall'esposizione non necessaria alle radiazioni ionizzanti. Le norme italiane, in particolare il D.Lgs. 101/2020, definiscono in modo preciso i limiti di dose e le misure operative da adottare in ambito sanitario.

Durante la preparazione, la somministrazione e la fase post-trattamento, il paziente emette radiazioni che, pur in quantità controllate, rappresentano un potenziale rischio se non gestite correttamente. Per questo motivo, ogni fase del trattamento richiede un'organizzazione precisa: l'allestimento del radiofarmaco avviene in ambienti schermati e il personale utilizza dispositivi di protezione individuale adeguati per ridurre l'esposizione. Inoltre, i locali dedicati alla terapia devono essere progettati per contenere e limitare la diffusione della contaminazione radioattiva.

Il paziente, una volta trattato, viene sottoposto a un periodo di osservazione e, se necessario, isolamento, in base al livello di attività residua. Riceve inoltre istruzioni dettagliate sulle norme di comportamento da seguire una volta tornato a casa.

Il corretto smaltimento dei materiali contaminati, come guanti, aghi e rifiuti biologici, deve seguire procedure rigorose e tracciate, secondo le indicazioni del Servizio di Fisica Sanitaria. La gestione dei rifiuti radioattivi è un aspetto spesso complesso, ma indispensabile per garantire la sicurezza ambientale e il rispetto della normativa vigente.

Nel contesto della radioprotezione, il ruolo formativo e operativo del personale tecnico è fondamentale. Ogni figura coinvolta deve essere adeguatamente formata e consapevole delle proprie responsabilità. La sicurezza non è solo un obbligo normativo, ma una componente essenziale della qualità delle cure offerte al paziente.

4.4 Il ruolo del TSRM nella sicurezza e nella gestione della dose

Il TSRM riveste un ruolo centrale nella gestione tecnica e nella sicurezza dei percorsi terapeutici in medicina nucleare. La sua figura professionale, altamente specializzata, è coinvolta attivamente in tutte le fasi operative, dalla preparazione delle apparecchiature alla verifica della qualità dell'immagine diagnostica, fino al rispetto delle norme di radioprotezione.

Durante il trattamento, il TSRM garantisce che le immagini acquisite rispettino elevati standard di qualità, condizione indispensabile per la corretta valutazione della biodistribuzione del radiofarmaco. Inoltre, collabora con il fisico sanitario nella gestione dosimetrica, assicurandosi che i protocolli di acquisizione siano coerenti e riproducibili nel tempo, specialmente nel monitoraggio a lungo termine dei pazienti.

In ambito di sicurezza, il TSRM applica in modo rigoroso le misure previste per limitare l'esposizione personale e ambientale alle radiazioni. Conosce e utilizza correttamente i dispositivi di protezione individuale, controlla i livelli di contaminazione e partecipa attivamente alle operazioni di decontaminazione e smaltimento dei rifiuti radioattivi. La sua formazione specifica gli consente di intervenire prontamente in caso di incidente o fuoriuscita di materiale radioattivo, in coordinamento con il Servizio di Fisica Sanitaria.

Un altro aspetto importante riguarda la comunicazione con il paziente. Il TSRM spesso ha il compito di fornire indicazioni pratiche riguardo al comportamento da seguire durante il trattamento e nelle fasi successive, contribuendo a rassicurare il paziente e a garantirne la collaborazione. Inoltre, è parte integrante del team multidisciplinare, apportando competenze tecniche e operative che integrano l'attività del medico nucleare e del fisico sanitario.

Capitolo 5: Procedure cliniche e organizzazione del percorso terapeutico nella terapia radiometabolica

5.1 Valutazione iniziale del paziente candidato

La valutazione iniziale del paziente rappresenta il primo passo fondamentale nel percorso di terapia radiometabolica con ^{177}Lu -PSMA-617. Il processo di selezione coinvolge un'équipe multidisciplinare composta da medici nucleari, oncologi, radiologi, urologi, ognuno con competenze specifiche e complementari. Questo approccio condiviso è essenziale per decidere se il paziente è idoneo a ricevere la terapia, non solo dal punto di vista oncologico, ma anche rispetto al suo stato generale di salute.

Vengono analizzati diversi parametri: in primo luogo, lo stadio della malattia, verificato tramite imaging avanzato, e l'estensione delle eventuali metastasi ossee, linfonodali o viscerali. La PET/CT con traccianti PSMA è una delle condizioni fondamentali per procedere con il trattamento e consente di localizzare con elevata sensibilità e specificità le aree di iper-espressione dell'antigene, aiutando a distinguere i casi trattabili con la terapia radiometabolica. Una delle condizioni fondamentali per procedere con il trattamento è la presenza di una buona captazione del tracciante PSMA nelle lesioni tumorali.

Parallelamente, si valuta la funzionalità degli organi critici, come reni, fegato e midollo osseo. L'eliminazione del radiofarmaco avviene in parte attraverso le urine, per cui una buona funzione renale è indispensabile. La clearance della creatinina e la eGFR (velocità di filtrazione glomerulare) sono tra gli esami più indicativi. Anche la funzionalità midollare è attentamente controllata, in quanto il midollo è particolarmente sensibile alle radiazioni. Anemie, leucopenie o trombocitopenie preesistenti possono rappresentare un fattore limitante.

Durante questa fase viene eseguita una valutazione clinica globale che considera lo stato nutrizionale, la mobilità, la sintomatologia presente (come dolore osseo o disturbi urinari) e l'aderenza del paziente al follow-up. La tollerabilità alla terapia è infatti influenzata da numerosi aspetti che vanno oltre i dati di laboratorio, ed è compito del team tenerne conto.

Inoltre, si prendono in considerazione le terapie precedenti: un paziente che ha già ricevuto più linee di chemioterapia o ormonoterapia potrebbe avere una minore tolleranza al trattamento, mentre la mancata risposta a terapie convenzionali può rendere il ^{177}Lu -PSMA una valida alternativa. I casi borderline vengono discussi in dettaglio durante riunioni collegiali, e spesso si opta per ulteriori accertamenti prima di prendere una decisione definitiva.

Questa fase si conclude con una classificazione dell'idoneità del paziente al trattamento, che può essere piena, condizionata (da ulteriori controlli) oppure negativa. L'obiettivo non è solo selezionare chi può ricevere la terapia, ma anche proteggere i pazienti da trattamenti potenzialmente inefficaci o dannosi. La personalizzazione del percorso comincia proprio da una valutazione attenta, accurata e multidimensionale che tiene conto del paziente nella sua interezza.

5.2 Preparazione pre-trattamento: esami diagnostici e consenso informato

Dopo la conferma dell'idoneità del paziente, si procede con un protocollo rigoroso che prevede esami ematochimici, indagini strumentali e una completa informazione al paziente, che culmina nella firma del consenso informato.

Gli esami diagnostici comprendono un emocromo completo, la funzionalità epatica e renale (con attenzione particolare ai livelli di creatinina, azotemia, AST, ALT, bilirubina), il quadro coagulativo, gli elettroliti sierici e i marker tumorali, primo fra tutti il PSA, utile per confronti futuri nel follow-up. Si effettuano anche esami specifici per valutare la riserva midollare, come la conta dei neutrofili e delle piastrine. Questo insieme di parametri consente di delineare un profilo fisiopatologico completo e aggiornato, indispensabile per affrontare la terapia in sicurezza.

Oltre agli esami di laboratorio sono necessarie indagini di imaging recenti. La PET/CT con PSMA rappresenta lo standard per la verifica della captazione del radiofarmaco da parte delle cellule tumorali. Tale captazione è un prerequisito per la terapia, in quanto ^{177}Lu -PSMA agisce selettivamente sulle cellule che esprimono l'antigene PSMA. In alcuni casi può essere

richiesta anche una risonanza magnetica multiparametrica per una migliore valutazione del tessuto prostatico residuo, una scintigrafia ossea o una PET con 18F-FDG per confermare o escludere lesioni scheletriche non avide di PSMA.

Parallelamente agli accertamenti clinici, si svolge il colloquio informativo. Il medico nucleare illustra in modo dettagliato al paziente le modalità della terapia, il meccanismo d'azione del radiofarmaco, i benefici attesi e i rischi potenziali. Tra gli effetti collaterali più comuni vengono spiegati la xerostomia (secchezza delle ghiandole salivari), la mielosoppressione e il senso di affaticamento. Si chiarisce anche la necessità di rispettare alcune misure di radioprotezione dopo il trattamento.

Durante il colloquio viene inoltre affrontato l'aspetto organizzativo: il paziente è informato della durata della procedura, delle tempistiche del ricovero, della necessità di rimanere in ambiente schermato per alcune ore e delle raccomandazioni comportamentali da seguire nei giorni successivi. Questo momento è fondamentale anche per rispondere a eventuali dubbi e ansie, migliorando l'adesione al trattamento.

Il consenso informato viene raccolto solo dopo che il paziente ha compreso pienamente il percorso terapeutico. La documentazione firmata attesta la sua volontà di sottoporsi al trattamento, riconoscendone rischi e benefici. In alcuni centri, per rafforzare la trasparenza, è previsto anche un documento informativo cartaceo o digitale che il paziente può consultare a casa.

Questa fase conclusiva della preparazione è il ponte tra la pianificazione clinica e l'atto terapeutico vero e proprio. Garantisce che il paziente sia correttamente informato, che gli aspetti clinici siano sotto controllo e che l'ambiente sanitario sia pronto ad accoglierlo in condizioni ottimali.

5.3 Programmazione, pianificazione e procedura del trattamento

La fase di programmazione e pianificazione del trattamento radiometabolico con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 rappresenta il momento in cui si trasformano i dati clinici, laboratoristici e di imaging raccolti durante la valutazione iniziale in un vero e proprio piano terapeutico individuale.

Il primo elemento da definire è la dose da somministrare, calcolata generalmente in base a protocolli internazionali (come quelli EANM o SNMMI), con eventuali adattamenti per specifiche condizioni del paziente. Anche se il dosaggio standard per ciclo è generalmente compreso tra 6 e 7,4 GBq, in molti casi può essere prevista una riduzione dell'attività fino a 5–5,5 GBq, soprattutto nei pazienti fragili, con comorbidità significative o con funzionalità d'organo compromessa, per garantire una maggiore tollerabilità del trattamento. Le condizioni ematologiche, la funzione renale e la captazione tumorale alla PET/CT PSMA sono elementi che influenzano la pianificazione della quantità di radiofarmaco da impiegare.

Il trattamento è suddiviso in più cicli, solitamente da 3 a 6, somministrati a intervalli regolari (tipicamente ogni 6–8 settimane). Questa frequenza consente al paziente di recuperare dagli effetti acuti della terapia e permette una valutazione progressiva della risposta clinica. Tra un ciclo e l'altro sono previsti controlli ematici e, quando necessario, imaging di rivalutazione. È responsabilità dell'équipe clinica decidere se continuare, sospendere o modificare la terapia in base all'andamento del quadro clinico e laboratoristico.

La programmazione prevede anche la gestione logistica del trattamento: la disponibilità della dose presso la farmacia ospedaliera, il coordinamento con il laboratorio di radiofarmacia che si occupa della marcatura del radiofarmaco e l'azienda produttrice del farmaco stesso. È importante sottolineare che chi fornisce il radioisotopo (ad esempio il Lutezio-177) non sempre coincide con chi esegue la marcatura del radiofarmaco, richiedendo quindi un'efficace collaborazione tra diversi fornitori.

La pianificazione include anche la definizione dei criteri di sospensione del trattamento, come la comparsa di tossicità significativa, l'assenza di risposta dopo un certo numero di cicli o la progressione documentata della malattia.

Infine, già in questa fase si comincia a delineare il programma di follow-up, che rappresenterà la prosecuzione naturale della terapia attiva. Vengono prenotati i controlli successivi e predisposti i documenti necessari per monitorare l'evoluzione clinica del paziente.

La somministrazione del ^{177}Lu -PSMA-617 avviene in ambiente protetto e rappresenta il momento centrale del percorso terapeutico. Il trattamento è eseguito nei locali in zona

autorizzata dalla medicina nucleare, in apposite camere di degenza schermate e predisposte all'iniezione.

Il radiofarmaco viene preparato in una cappa schermata dal radiofarmacista o da un team di TLB o TSRM formato. Il ^{177}Lu -PSMA-617 in forma sterile e apirogena viene conservato e fornito in una vial appositamente schermata e mantenuta a temperatura inferiore ai 30 °C. Prima della somministrazione, il medico e il tecnico di radiofarmacia nel nostro caso (o il TSRM in altre strutture), controllano il corretto dosaggio mediante calibratore di dose, registrando l'attività misurata e confrontandola con quella prescritta.

Il paziente viene accompagnato al letto di degenza, dove rimarrà in osservazione fino al giorno successivo, in cui verrà dimesso. L'iniezione del radiofarmaco avviene lentamente, in genere in 30–60 secondi, e viene seguita da un flush di fisiologica per assicurare la completa somministrazione.

Il medico, in collaborazione con l'infermiere, il tsmr di fisica sanitaria e il fisico verifica che non ci siano stravasi, complicanze locali o reazioni avverse e i parametri vitali vengono controllati a intervalli regolari. Eventuali effetti collaterali immediati, come nausea, capogiri o discomfort, vengono gestiti tempestivamente con terapia di supporto.

Una volta completata la somministrazione, al paziente viene consigliato di urinare frequentemente nelle prime 6–10 ore e mantenere una buona idratazione per favorire l'escrezione del radiofarmaco. Deve inoltre evitare contatti ravvicinati con donne in gravidanza e bambini per almeno 3–7 giorni, a seconda delle indicazioni del centro. L'igiene personale deve essere accurata, compresi l'uso esclusivo di asciugamani e l'igiene del WC.

Il medico registra nel sistema gestionale tutte le informazioni tecniche relative alla procedura, quali l'attività somministrata, il tempo di infusione e eventuali osservazioni durante il trattamento. In alcuni casi specifici, i pazienti vengono arruolati in protocolli di dosimetria personalizzata, poiché la normativa vigente prevede che la dosimetria debba essere effettuata almeno al primo ciclo di terapia. Tuttavia, per motivi logistici, questa pratica non è ancora routinaria nella nostra struttura. Attualmente, si sta lavorando per mettere a punto un metodo dosimetrico efficace e applicabile su larga scala.

Il monitoraggio tecnico comprende immagini post-terapia per documentare la biodistribuzione del radiofarmaco. Pur non essendo finalizzate alla dosimetria in questa fase, queste immagini (spesso acquisite 24 ore dopo la somministrazione con SPECT/CT) permettono di visualizzare la distribuzione del radiofarmaco e confermare la captazione nelle sedi tumorali precedentemente individuate con PET/CT. Il TSRM ha il compito di eseguire queste acquisizioni con attenzione, assicurandosi della qualità dell'immagine e del corretto funzionamento delle apparecchiature, per ottenere dati affidabili utili al medico nucleare.

Nelle settimane successive, i pazienti eseguono esami del sangue per verificare la funzionalità midollare (emoglobina, globuli bianchi e piastrine), renale e epatica. Eventuali segni di mielosoppressione o insufficienza renale vengono gestiti in modo conservativo o, nei casi più gravi, portano alla sospensione dei successivi cicli terapeutici. Questi dati sono discussi periodicamente nel team multidisciplinare per aggiornare la strategia terapeutica.

Il TSRM si occupa della gestione e archiviazione delle immagini, contribuendo alla coerenza del monitoraggio e alla comparabilità dei dati nel tempo. La precisione tecnica nelle acquisizioni influisce sulla qualità del follow-up oncologico e sulla possibilità di confrontare efficacemente le immagini pre- e post-terapia.

5.4 Follow-up e visite di controllo

Il follow-up rappresenta una fase cruciale del percorso del paziente trattato con ^{177}Lu -PSMA-617, poiché consente di valutare nel tempo l'efficacia della terapia, individuare eventuali recidive precoci o tardive, e monitorare gli effetti collaterali a lungo termine. Questo monitoraggio continuo richiede la collaborazione integrata di tutto il team, inclusi medico nucleare, oncologo, urologo, infermiere e TSRM.

Il primo controllo post-trattamento avviene solitamente 6–8 settimane dopo la somministrazione. Durante questa visita, si raccolgono dati clinici, esami ematici e, se indicato, si esegue una nuova PET/CT PSMA. L'andamento del PSA (antigene prostatico specifico) è uno dei principali marker biochimici utilizzati per valutare la risposta terapeutica: una riduzione significativa è indice di efficacia, mentre un incremento stabile o progressivo potrebbe indicare resistenza al trattamento. Tuttavia, il PSA non è sempre predittivo da solo, quindi è necessario integrarlo con l'imaging.

La PET/CT con PSMA viene impiegata per valutare la risposta terapeutica, confrontando le lesioni tumorali rilevate prima della terapia con quelle osservate successivamente; in alcuni casi, un esame di controllo viene eseguito dopo il terzo ciclo, se ritenuto opportuno dal punto di vista clinico. Una riduzione della captazione nelle sedi precedenti o la scomparsa di lesioni PSMA-avid è considerata un buon segno di risposta. Il TSRM ha il compito di eseguire l'esame seguendo protocolli standardizzati, garantendo la riproducibilità delle acquisizioni, fondamentale per effettuare confronti temporali attendibili. La qualità dell'immagine è essenziale: artefatti, variazioni di posizionamento o protocolli non uniformi possono compromettere l'interpretazione clinica.

In caso di risposta positiva, si procede con i successivi cicli secondo la pianificazione iniziale. In caso di tossicità o mancata risposta, l'équipe valuta modifiche alla terapia, l'introduzione di nuove linee di trattamento o il passaggio a cure palliative. Il follow-up diventa quindi anche uno strumento decisionale.

Nei mesi successivi, i controlli continuano con cadenza regolare. Il calendario può prevedere visite ogni 2–3 mesi nel primo anno, poi ogni 6 mesi nei pazienti stabilizzati. In queste occasioni, oltre ai marker biochimici e all'imaging, si valuta lo stato generale del paziente, la qualità della vita e gli eventuali effetti cronici della terapia, come la mielosoppressione persistente o la disfunzione delle ghiandole salivari. In casi selezionati, si può anche eseguire una risonanza magnetica o una scintigrafia ossea, soprattutto per il monitoraggio di metastasi scheletriche.

È importante ricordare che il follow-up non si esaurisce in un controllo clinico: è un processo multidisciplinare, in cui il TSRM contribuisce attivamente garantendo standard tecnici elevati, collaborando con il medico per fornire immagini diagnostiche di qualità e facilitando la continuità del percorso terapeutico. La raccolta e l'archiviazione sistematica delle immagini, inoltre, permettono al centro di creare database clinici utili per studi retrospettivi, audit interni e ricerca scientifica.

Capitolo 6: Apparecchiature e protocolli tecnici utilizzati

6.1 PET/CT Siemens Biograph mCT Flow

Il sistema PET/CT Siemens Biograph mCT Flow rappresenta una delle tecnologie più avanzate nel campo dell'imaging diagnostico e terapeutico oncologico (*Figura 6.1*). Questa apparecchiatura integra l'analisi funzionale, fornita dalla tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata (CT), che offre immagini anatomiche ad alta risoluzione utili per localizzare con precisione le lesioni e per effettuare la correzione dell'attenuazione del segnale PET.

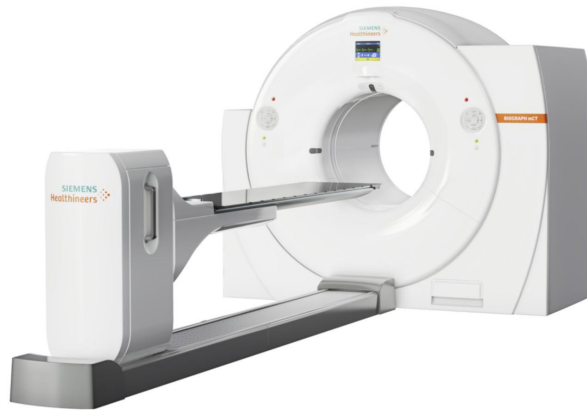


Figura 6.1: Sistema PET/CT Siemens Biograph mCT Flow

Una delle caratteristiche distintive del Biograph mCT Flow è la modalità di acquisizione continua, denominata FlowMotion, che rappresenta un'evoluzione rispetto al tradizionale metodo “step-and-shoot” utilizzato nella maggior parte dei sistemi PET/CT. Grazie a questo meccanismo, il lettino del paziente si sposta in modo regolare e progressivo all'interno del gantry, anziché avanzare a intervalli fissi. Questo consente di ottenere una distribuzione più uniforme della sensibilità lungo tutto il campo visivo, riducendo gli artefatti legati ai cambi di posizione e migliorando la qualità complessiva delle immagini.

La componente PET del sistema è costituita da quattro anelli di rivelatori realizzati con cristalli di lutetio oxyorthosilicate (LSO), noti per l'elevata efficienza nella rilevazione dei fotoni e per la rapidità di risposta. Ogni anello è composto da blocchi di rivelatori, ciascuno

contenente una matrice di cristalli delle dimensioni di 4×4×20 mm. L'intero sistema genera un totale di 109 piani di immagine lungo l'asse assiale, coprendo un campo visivo di circa 22 cm. Questa configurazione è progettata per ottimizzare sia la risoluzione spaziale sia la sensibilità complessiva.

Inoltre, il sistema sfrutta la tecnologia Time-of-Flight (TOF), che migliora la localizzazione spaziale dei fotoni emessi dal radiofarmaco. Misurando con precisione la differenza temporale tra l'arrivo dei due fotoni di annichilazione, il sistema può ridurre il rumore di fondo e migliorare il rapporto segnale-rumore, ottenendo immagini più nitide e dettagliate anche in tempi di acquisizione più brevi.

La TC del Biograph mCT Flow è rappresentata da un tomografo a 64 strati (SOMATOM Definition AS+), che permette di acquisire immagini anatomiche ad alta risoluzione in rapidi tempi di scansione. Queste informazioni sono fondamentali per guidare le procedure diagnostiche e terapeutiche e per correggere l'attenuazione nelle immagini PET, rendendo il sistema un vero strumento multimodale, capace di integrare in modo sinergico dati morfologici e funzionali.

Il processo di elaborazione e ricostruzione delle immagini PET/CT è affidato a Syngo.via, una piattaforma dedicata che offre strumenti avanzati per l'analisi sia quantitativa che qualitativa. Questo software consente di gestire i dati acquisiti, correggere eventuali artefatti e applicare algoritmi di ricostruzione sofisticati, che includono la compensazione per la dispersione dei fotoni e l'attenuazione del segnale, garantendo immagini di elevata qualità diagnostica.

La tecnologia FlowMotion offre diversi vantaggi sia dal punto di vista clinico che tecnico. Il movimento continuo del lettino assicura una sensibilità omogenea lungo l'intero campo visivo, migliorando così la qualità delle immagini, riducendo i tempi di esame e aumentando il comfort del paziente grazie all'assenza di spostamenti bruschi. Inoltre, consente una maggiore flessibilità nella definizione dell'area da esaminare, permettendo di focalizzarsi con precisione millimetrica su specifiche regioni di interesse.

Il lettino è dotato di un innovativo sistema di movimentazione a guida magnetica, che garantisce una precisione di posizionamento inferiore a 0,25 mm. Questo livello di accuratezza è fondamentale per esami ripetuti e per confronti nel tempo, come quelli richiesti

nel follow-up dei pazienti trattati con terapia radiometabolica. Inoltre, la posizione del lettino viene costantemente monitorata e registrata durante l'acquisizione, permettendo una ricostruzione delle immagini altamente precisa e dettagliata.

6.2 Scintigrafia post-terapia radiometabolica con gamma camera

Nel trattamento con ^{177}Lu -PSMA-617, la scintigrafia post-terapia rappresenta un passaggio fondamentale per monitorare la distribuzione del radiofarmaco e verificarne il corretto accumulo nelle sedi tumorali. L'esame viene eseguito dopo ogni somministrazione, con l'obiettivo di valutare qualitativamente la biodistribuzione del composto, escludendo accumuli anomali o captazioni indesiderate in organi sani.

Lo strumento impiegato è la gamma camera, dispositivo centrale della medicina nucleare, progettato per rilevare i fotoni gamma emessi dall'isotopo somministrato. Nel caso del ^{177}Lu , che emette principalmente a 208 keV (e in misura minore a 113 keV), sono necessari collimatori ad alta energia, così da ridurre la dispersione e garantire immagini affidabili. La gamma camera è composta da uno o due rivelatori costituiti da cristalli scintillatori e collimatori meccanici che selezionano i fotoni in base alla loro direzione. L'interazione con il cristallo genera un segnale luminoso, successivamente trasformato in impulso elettrico ed elaborato per ricostruire l'immagine.

Nel presente studio, le acquisizioni sono state effettuate con il sistema GE Discovery NM/CT 670, una gamma camera ibrida che integra SPECT e tomografia computerizzata multistrato (*Figura 6.2*). Questa combinazione consente di associare l'informazione funzionale della scintigrafia alla precisione anatomica della CT, migliorando la qualità diagnostica e la localizzazione delle captazioni. Il sistema è dotato di gantry robotico a profilo sottile, rivelatori orientabili in più assi e un tavolo multifunzionale a doppio movimento. Dispone inoltre di sistemi di contornamento automatico e algoritmi avanzati di ricostruzione, che ottimizzano la risoluzione riducendo tempi di acquisizione e dose somministrata.



Figura 6.2: Sistema GE Discovery NM/CT 670

Le scintigrafie post-terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 vengono eseguite solitamente a 24, 48 e/o 72 ore dalla somministrazione, per monitorare la biodistribuzione nel tempo. Le acquisizioni possono essere total body o mirate a specifiche regioni (addome, pelvi, colonna vertebrale, apparato scheletrico), a seconda delle necessità cliniche. In caso di captazioni dubbie o di localizzazioni anatomiche complesse, la modalità SPECT/CT del sistema NM/CT 670 consente una ricostruzione tridimensionale, utile per associare la distribuzione funzionale a riferimenti anatomici precisi.

Questa metodica ha un ruolo complementare rispetto alla PET/CT: se quest'ultima fornisce informazioni quantitative ad alta risoluzione prima e dopo il ciclo terapeutico, la scintigrafia post-terapia permette un controllo diretto e immediato della distribuzione del radiofarmaco dopo ciascuna somministrazione. In tal modo è possibile documentare la captazione tumorale, identificare accumuli in organi non bersaglio (come ghiandole salivari, reni o midollo osseo) e raccogliere dati utili per la valutazione dosimetrica personalizzata.

6.3 Standardizzazione delle acquisizioni PET/CT e scintigrafiche

La standardizzazione delle acquisizioni è un aspetto fondamentale per garantire la ripetibilità e la confrontabilità delle immagini nel tempo, soprattutto quando si tratta di monitorare la risposta a trattamenti terapeutici, come nel caso del carcinoma prostatico avanzato sottoposto a terapia radiometabolica con ^{177}Lu -PSMA-617.

Nel contesto PET/CT, la qualità e l'affidabilità dei dati dipendono da una rigorosa applicazione di protocolli acquisitivi uniformi, che devono essere rispettati in ogni fase dell'esame: dalla preparazione del paziente, alla somministrazione del radiofarmaco, fino alla ricostruzione e interpretazione delle immagini. I protocolli prevedono un tempo standard di attesa tra la somministrazione del tracciante (come ^{18}F -PSMA e ^{68}Ga -PSMA) e l'acquisizione delle immagini, per consentire una corretta biodistribuzione del radiofarmaco. Anche le condizioni di digiuno, idratazione e attività fisica del paziente possono influenzare l'esame e vanno sempre controllate.

Dal punto di vista tecnico, parametri come tempo di acquisizione per singola regione, velocità di scorrimento del lettino in modalità FlowMotion, dimensioni del voxel, algoritmi di ricostruzione e applicazione delle correzioni (attenuazione, scatter, movimento) devono essere definiti con precisione e mantenuti costanti tra le diverse sedute. In questo modo, è possibile confrontare le immagini PET/CT pre- e post-trattamento in maniera oggettiva e affidabile, permettendo di valutare la risposta tumorale con maggiore accuratezza.

Anche per le scintigrafie post-terapia, eseguite dopo ogni somministrazione di ^{177}Lu -PSMA-617, è essenziale seguire protocolli acquisitivi ben definiti. La tempistica dell'acquisizione (in genere a 16 ore dalla somministrazione), le posizioni standard (total body o segmentarie), il tipo di gamma camera, i collimatori usati (solitamente ad Medium energy general purposed), la matrice di acquisizione e il tempo per scansione (7cm/sec con una scansione che va dai 28 ai 33 minuti) devono essere sempre gli stessi per ogni seduta. Questo consente non solo di rilevare eventuali variazioni nella biodistribuzione del radiofarmaco, ma anche di monitorare precocemente la comparsa di nuove lesioni o accumuli inattesi.

Capitolo 7: Il ruolo del TSRM nella diagnostica oncologica con PET/CT e Gamma Camera

7.1 Inquadramento professionale del TSRM

Nell'ambito dell'imaging diagnostico oncologico, la tomografia a emissione di positroni integrata con la tomografia computerizzata (PET/CT) è una delle tecnologie più efficaci per ottenere informazioni morfologiche e metaboliche in un'unica indagine. In questo contesto, il

Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) svolge un ruolo fondamentale, occupandosi della corretta esecuzione dell'esame, della gestione delle apparecchiature e dell'ottenimento di immagini di qualità.

All'interno del team multidisciplinare oncologico, il TSRM non è semplicemente un esecutore tecnico, ma un professionista sanitario che contribuisce attivamente a tutto il percorso diagnostico e terapeutico. Collabora con medici nucleari, oncologi, fisici sanitari e infermieri, garantendo un approccio coordinato e centrato sul paziente.

Le sue competenze comprendono anche la preparazione dell'ambiente di lavoro, la verifica delle apparecchiature, l'applicazione delle norme di radioprotezione e la corretta gestione dei dati. Tutti questi aspetti sono essenziali per assicurare un flusso operativo sicuro ed efficiente, indispensabile per la diagnosi e il monitoraggio dell'efficacia terapeutica, come nel caso della radiometabolica nel carcinoma prostatico.

7.2 Compiti tecnici e responsabilità operative

Durante l'esame PET/CT, il TSRM è coinvolto in tutte le fasi operative, dalla preparazione del paziente fino all'esecuzione dell'indagine.

La fase preparatoria richiede attenzione sia sul piano informativo, per garantire la collaborazione del paziente, sia su quello pratico, assicurando il rispetto delle condizioni necessarie per ottenere immagini di qualità, come il digiuno e una corretta idratazione. È inoltre responsabilità del TSRM verificare la documentazione clinica e accertarsi che vi sia coerenza tra la prescrizione medica e la prestazione richiesta.

Nella fase tecnica, il TSRM gestisce la strumentazione e si occupa dell'allestimento della sala, della preparazione del radiofarmaco, della somministrazione del tracciante e del rispetto delle norme di radioprotezione. Dopo l'iniezione, è incaricato di monitorare il tempo di attesa, fondamentale per una corretta distribuzione del radiofarmaco nei tessuti.

La fase di imaging richiede precisione sia nell'allineamento del paziente sia nell'impostazione dei parametri tecnici.

Durante le acquisizioni PET/CT e scintigrafiche, il paziente viene posizionato in decubito supino sul lettino, con l'area di interesse centrata accuratamente nel campo di vista del sistema di imaging. L'impiego di dispositivi di posizionamento, come supporti e cuscini, è fondamentale per garantire la stabilità del paziente durante l'acquisizione, riducendo il rischio di artefatti da movimento. Questo accorgimento risulta particolarmente rilevante nei soggetti con ridotta mobilità, caratteristica comune nei pazienti affetti da carcinoma prostatico avanzato.

Il TSRM controlla e imposta con attenzione i parametri tecnici dell'esame per assicurare immagini di alta qualità e dati diagnostici affidabili.

7.2.1 Parametri tecnici PET/CT

Nel caso della PET/CT, il tempo di acquisizione per ciascuna bed position varia generalmente tra due e quattro minuti, adattandosi al tipo di radiofarmaco e al protocollo clinico adottato. È fondamentale anche il tempo di attesa dopo l'iniezione del tracciante, che può andare da circa 90 minuti per ^{18}F -PSMA-1007 fino a 120 minuti per PSMA-11 o DCFPyL. La scansione viene eseguita in Flow Motion (o Continuous Bed Motion, CBM) con un movimento continuo del lettino che permette di garantire una maggiore uniformità della sensibilità su tutto il campo visivo.

Vengono inoltre selezionati il campo di vista e il numero di letti in base alla regione anatomica da esaminare, mentre gli algoritmi di ricostruzione, tra cui Time of Flight e Point Spread Function, migliorano la risoluzione e il contrasto delle immagini. Anche i parametri della CT integrata, come kVp, mAs, pitch e spessore delle sezioni, sono regolati in funzione dell'obiettivo diagnostico o della correzione dell'attenuazione. Solitamente vengono usati protocolli low dose mediante il Dose care.

7.2.2 Parametri tecnici Gamma Camera

Per la scintigrafia, il TSRM si occupa di scegliere il collimatore più adatto, ad esempio LEHR per $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o MEGP per ^{177}Lu , e di regolare il tempo per ogni proiezione, che normalmente varia tra 20 e 40 secondi. La scelta della finestra energetica è adattata all'isotopo utilizzato, assicurando una corretta rilevazione dei fotoni.

Nel caso della scintigrafia whole-body, la gamma camera acquisisce immagini planari in proiezione anteriore e posteriore mediante movimento continuo del lettino, con una velocità compresa mediamente tra 10 e 15 cm/min. La matrice utilizzata è generalmente 256×1024 , mentre la finestra energetica rimane centrata sul picco fotonico del radionuclide. Questo tipo di acquisizione consente di ottenere una panoramica completa del paziente in tempi relativamente rapidi, garantendo una valutazione globale della distribuzione del radiofarmaco.

Nel caso della SPECT-CT, la gamma camera ruota attorno al paziente acquisendo tra 60 e 120 proiezioni in 360 gradi, mentre il formato della matrice (128×128 o 256×256) viene impostato in base alla risoluzione richiesta. Anche in questo caso, lo zoom e la centratura del campo di vista sono calibrati con attenzione sull'area da studiare, per ottimizzare la qualità dell'immagine. La ricostruzione delle immagini avviene tramite metodi iterativi, con applicazione di filtri come il Butterworth, per migliorare il rapporto segnale/rumore e la correzione dell'attenuazione viene effettuata sfruttando la CT integrata, che è regolata per dosi più basse o più alte in base allo studio.

7.3 Criticità operative

Nel contesto dell'esame PET/CT, il TSRM può trovarsi ad affrontare situazioni operative complesse che richiedono prontezza, competenza e flessibilità. Una delle principali criticità riguarda la gestione di diversi radiofarmaci, come ^{68}Ga -PSMA e ^{18}F -PSMA, ciascuno caratterizzato da specifiche proprietà fisiche e farmacocinetiche. Queste differenze implicano variazioni nei protocolli di preparazione, somministrazione e acquisizione, che devono essere ben conosciute e applicate correttamente.

Altre difficoltà possono emergere dalla necessità di operare con pazienti in condizioni cliniche non ottimali, spesso anziani o con patologie concomitanti, che rendono più difficile il mantenimento della posizione corretta o il rispetto dei tempi previsti dalla procedura. In tali circostanze, il TSRM deve saper modulare l'esame senza alterarne la coerenza tecnica, garantendo comunque un livello qualitativo adeguato.

Anche la gestione delle apparecchiature può rappresentare una fonte di criticità, specialmente in presenza di malfunzionamenti, calibrazioni non ottimali o interferenze ambientali che possono compromettere la resa diagnostica. La comparsa di artefatti da movimento o la scarsa

qualità di ricostruzione richiede una valutazione immediata e la capacità di intervenire tempestivamente.

-RISULTATI

Capitolo 8: Raccolta dati

L'analisi dei dati raccolti ha richiesto in un primo momento una fase di pulizia e normalizzazione del dataset. I dati grezzi presentavano infatti alcune criticità: valori mancanti in corrispondenza dei cicli più avanzati, referti PET riportati con terminologie eterogenee ("PD", "progressione", "risposta parziale linfonodi..."), e PSA registrati in parte come stringhe testuali. È stato quindi necessario uniformare i referti in categorie clinicamente riconosciute (*Risposta Completa*, *Risposta Parziale*, *Malattia Stabile*, *Progressione*), convertire i valori di PSA in formato numerico e armonizzare le date relative ai cicli e alle PET.

Dopo questa fase, è stato possibile costruire un dataset strutturato in cui ogni paziente era descritto da: dati anagrafici, numero di cicli effettuati, date di inizio e fine terapia, dosaggio totale somministrato, referto PET post-terapia, PSA al primo e all'ultimo ciclo, e andamento complessivo del PSA. Questa trasformazione ha permesso non solo di semplificare la consultazione, ma anche di applicare metodi statistici e di visualizzazione più affidabili.

Descrizione del campione studiato

Il campione analizzato è composto da 61 pazienti selezionati da una coorte iniziale di 146 soggetti trattati con ^{177}Lu -PSMA-617. L'età media era di circa 69 anni (± 12), con una distribuzione che riflette la tipica popolazione colpita da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione. Tutti i pazienti presentavano malattia in fase avanzata, con metastasi ossee multiple, frequente coinvolgimento linfonodale e, in una quota più ridotta, interessamento viscerale. L'indicazione clinica all'avvio del trattamento era la progressione documentata della malattia nonostante terapie ormonali e chemioterapiche precedenti.

Dal punto di vista terapeutico, la distribuzione dei cicli effettuati è risultata disomogenea: 5 pazienti hanno ricevuto 2 cicli, 8 pazienti 3 cicli, 28 pazienti 4 cicli, 13 pazienti 5 cicli e 6

pazienti 6 cicli (*Figura 8.1*). La rappresentazione grafica mostra come oltre due terzi del campione abbia completato almeno 4 cicli, evidenziando una buona tollerabilità generale del trattamento (*Figura 8.2*).

Cicli totali	ND	↑ aumentato	↓ diminuito
2	0	5	0
3	0	6	2
4	3	9	16
5	0	5	8
6	2	0	4

Figura 8.1: relazione PSA e cicli di terapia

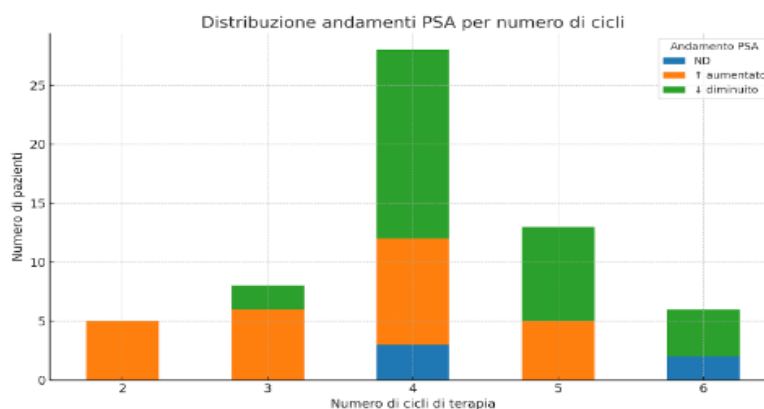


Figura 8.2: rappresentazione grafica dell' andamento PSA per numero di cicli

Cicli totali	ND	↑ aumentato	↓ diminuito
2	0	100	0
3	0	75	25
4	10,71	32,14	57,14
5	0	38,46	61,54
6	33,33	0	66,67

Figura 8.3: relazione PSA e cicli di terapia

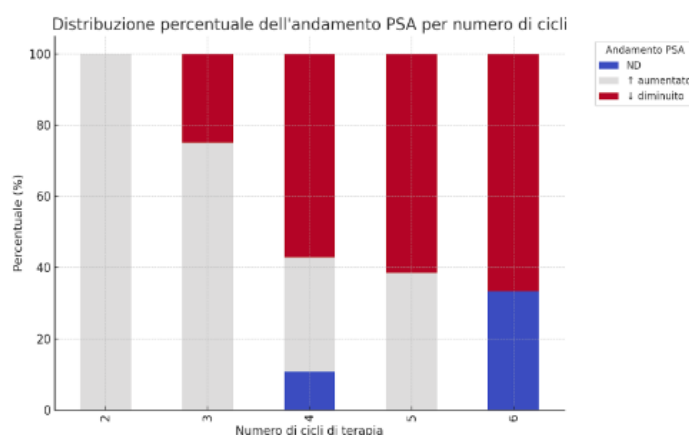


Figura 8.4: rappresentazione grafica in percentuale dell'andamento PSA per numero di cicli

Risultati delle PET/CT post-trattamento

Le PET/CT eseguite dopo la terapia hanno mostrato un quadro eterogeneo, riflettendo le diverse modalità di risposta al trattamento. Nei pazienti che hanno ricevuto soltanto 2–3 cicli, il referto più frequente è stato la progressione di malattia, con incremento delle lesioni già presenti o comparsa di nuove localizzazioni metastatiche. Al contrario, nei soggetti che hanno completato 4–6 cicli si è osservata con maggiore frequenza una risposta parziale o completa, con riduzione dell'attività metabolica delle lesioni o loro completa scomparsa (*Figura 8.5 e 8.6*).

La distribuzione complessiva dei referti ha evidenziato 26 progressioni (43,3%), 13 risposte parziali (21,7%), 8 risposte complete (13,3%) e 3 stabilità di malattia (5%). In 10 casi (16,7%) i referti PET non erano chiaramente categorizzabili, evidenziando la variabilità di interpretazione in quadri clinici complessi. Nonostante questa eterogeneità, circa un terzo dei pazienti ha raggiunto una risposta favorevole, un dato rilevante considerata la refrattarietà della popolazione arruolata.

Il confronto tra referti e numero di cicli completati ha messo in evidenza una correlazione chiara: i pazienti che hanno proseguito la terapia oltre il quarto ciclo hanno presentato esiti più positivi, mentre nei trattamenti interrotti precocemente ha prevalso la progressione (*Figura 8.7*).

Cicli totali	Altro	Malattia Stabile	Progressione	Risposta completa	Risposta parziale
2	0	0	5	0	0
3	1	0	6	0	1
4	4	3	7	7	7
5	4	0	5	1	3
6	1	0	3	0	2

Figura 8.5: relazione cicli di terapia e referto PET

Cicli totali	Altro	Malattia Stabile	Progressione	Risposta completa	Risposta parziale
2	0	0	100	0	0
3	12,5	0	75	0	12,5
4	14,28571429	10,71428571	25	25	25
5	30,76923077	0	38,46153846	7,692307692	23,07692308
6	16,66666667	0	50	0	33,33333333

Figura 8.6: relazione cicli di terapia e referto PET

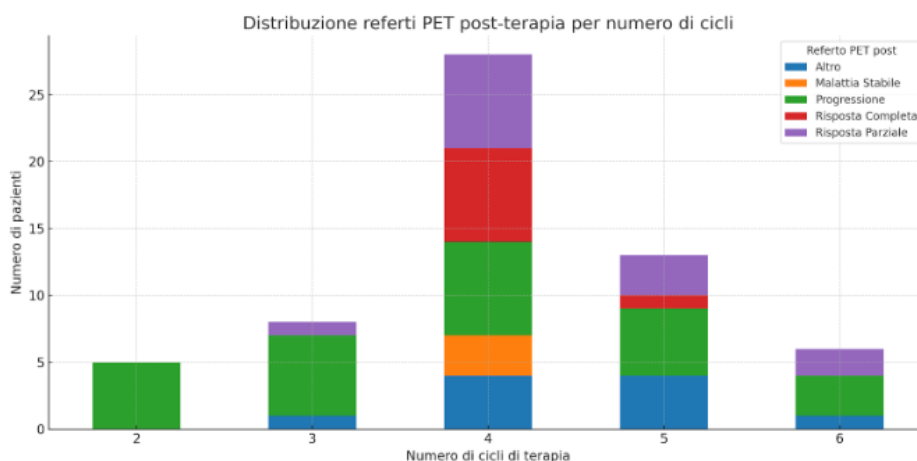


Figura 8.7: rappresentazione grafica dei referti PET post-terapia per numero di cicli

Risposta terapeutica radiometabolica

L'analisi complessiva dei dati conferma che la terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 offre un beneficio clinico rilevante in una quota consistente di pazienti, pur all'interno di un quadro di forte eterogeneità individuale. I risultati indicano che la probabilità di ottenere una risposta favorevole aumenta con il numero di cicli completati, suggerendo un effetto cumulativo del trattamento. Al contrario, l'interruzione precoce si associa più frequentemente a progressione di malattia.

Dal punto di vista clinico, la risposta radiometabolica non si limita alla sola riduzione volumetrica delle lesioni, ma comprende anche modificazioni dell'intensità di captazione del radiofarmaco, della distribuzione del carico tumorale e della dinamica del PSA. La possibilità di osservare, attraverso PET e scintigrafie post-seduta, una riduzione progressiva dell'attività metabolica nelle lesioni PSMA-positive fornisce una conferma visiva del meccanismo d'azione del radiofarmaco e consente di distinguere tra pazienti responder e non-responder.

In prospettiva, la valutazione integrata di imaging e parametri biochimici si configura come lo strumento più efficace per identificare precocemente i pazienti che beneficeranno della prosecuzione del trattamento e per evitare cicli aggiuntivi in chi non mostra segni di risposta.

Valutazione terapeutica PSA-referto

Il PSA si è dimostrato un marker precoce e affidabile per valutare la risposta terapeutica. Nel campione studiato, 30 pazienti (50%) hanno mostrato una riduzione significativa dei valori, 25 (41,7%) un aumento e 5 (8,3%) dati non interpretabili per assenza di misurazioni complete. Nei soggetti con PSA in riduzione, i referti PET hanno documentato 9 risposte parziali, 6 risposte complete e 2 stabilizzazioni; al contrario, tra coloro che hanno mostrato un incremento del PSA, la progressione di malattia è stata l'esito prevalente (16 casi).

Questa correlazione conferma la coerenza tra marcatori biochimici e imaging metabolico: una riduzione del PSA si associa a una risposta favorevole, mentre il suo incremento segnala una malattia refrattaria. Tuttavia, non sono mancati casi di discrepanza, con pazienti in cui il PSA risultava in calo ma la PET mostrava progressione in alcune sedi, o viceversa. Queste situazioni, già riportate in letteratura, riflettono la possibile eterogeneità intratumorale e sottolineano l'importanza di un approccio integrato che combini PSA, imaging e parametri clinici per una valutazione più completa (*Figure 8.8, 8.9 e 8.10*).

Andamento	Altro	Malattia stabile	Progressione	Risposta completa	Risposta parziale	All
ND	2	0	1	2	0	5
↑ aumentato	4	1	16	0	4	25
↓ diminuito	4	2	9	6	9	30
All	10	3	26	8	13	60

Figura 8.8: relazione PSA e referto PET

↑ Aumentato → nella maggioranza dei casi associato a progressione (16/25 ≈ 64%).
↓ Diminuito → distribuzione più favorevole
Risposta completa/parziale = 15/30 (50%)
Progressione = 9/30 (30%)
ND (non determinato) ha pochi casi, distribuiti in modo eterogeneo.

Figura 8.9: valutazione complessiva

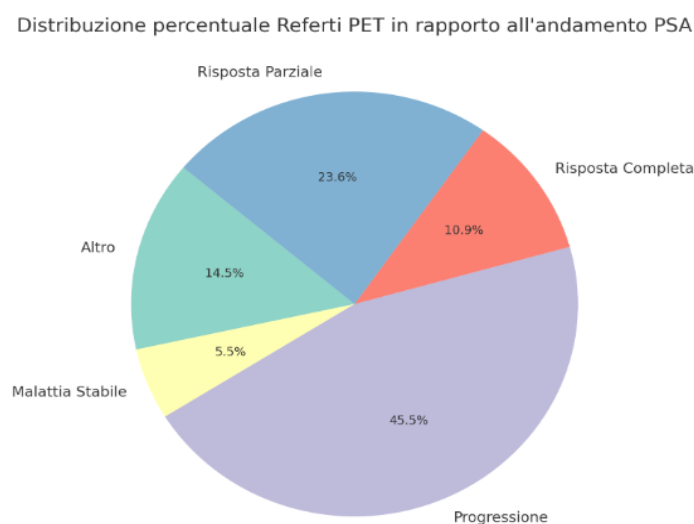


Figura 8.10: rappresentazione grafica in percentuale dei referti PET in rapporto all'andamento PSA

Eventuali effetti collaterali osservati

Il trattamento è stato nel complesso ben tollerato, confermando il buon profilo di sicurezza già riportato da studi multicentrici. Gli effetti collaterali osservati sono stati prevalentemente di grado lieve-moderato: xerostomia, astenia e riduzioni transitorie dei valori ematici (leucopenia e anemia). In alcuni pazienti si è registrata una riduzione della funzionalità midollare nel corso dei cicli avanzati, ma senza eventi tali da richiedere interruzioni definitive.

Non sono stati riportati eventi avversi gravi direttamente attribuibili al radiofarmaco. In diversi casi la sospensione anticipata della terapia è stata determinata non da tossicità, ma dall'evoluzione clinica della malattia o dal peggioramento delle condizioni generali del paziente. Questo dato conferma come la tollerabilità del trattamento sia complessivamente favorevole e come la vera limitazione all'efficacia sia rappresentata più dalla biologia aggressiva della malattia che dagli effetti collaterali.

8.1 Descrizione dei casi clinici selezionati

Di seguito vengono presentati otto casi clinici rappresentativi di pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico, sottoposti a terapia radiometabolica con ^{177}Lu -PSMA. Per ciascun caso, vengono descritti l'andamento clinico-biochimico e metabolico, con riferimento alle immagini PET/CT acquisite prima e dopo il trattamento.

-Paziente 2

Il paziente ha effettuato 6 cicli di terapia.

Il PSA iniziale era pari a 84,15 ng/mL e si è ridotto drasticamente a 4,18 ng/mL al termine del trattamento, con una variazione percentuale di -95,03 %.

L'andamento biochimico è stato quindi nettamente favorevole, indicando una risposta significativa.

Tuttavia, la PET/CT post-terapia ha documentato *progressione* di malattia, verosimilmente per la comparsa di nuove lesioni o per la crescita di alcune sedi già note (*Figura 8.1.1*, *8.1.2* e *8.1.3*).

In sintesi, si osserva una discordanza tra risposta biochimica e metabolica, condizione comune nei pazienti in fase avanzata, che conferma l'importanza di un approccio valutativo multimodale.

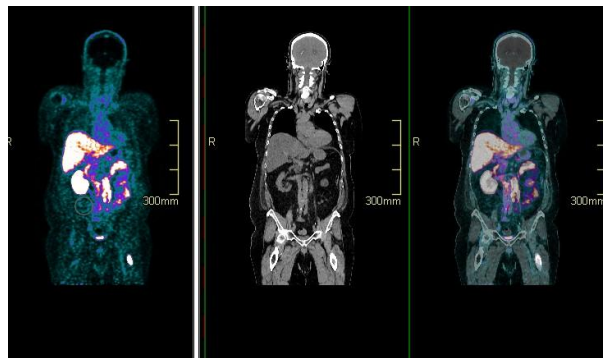


Figura 8.1.1: PET/CT- ricostruzione MPR

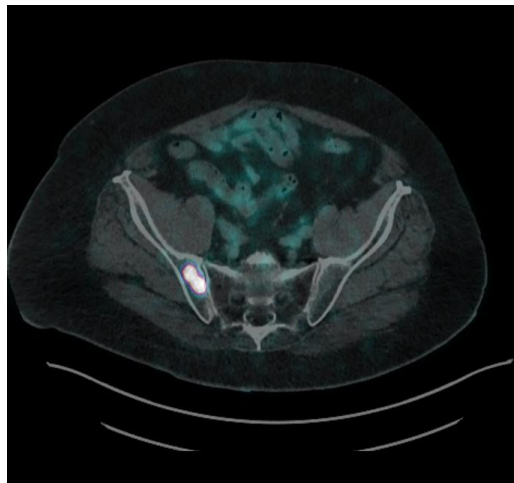


Figura 8.1.2: PET/CT- ricostruzione MPR

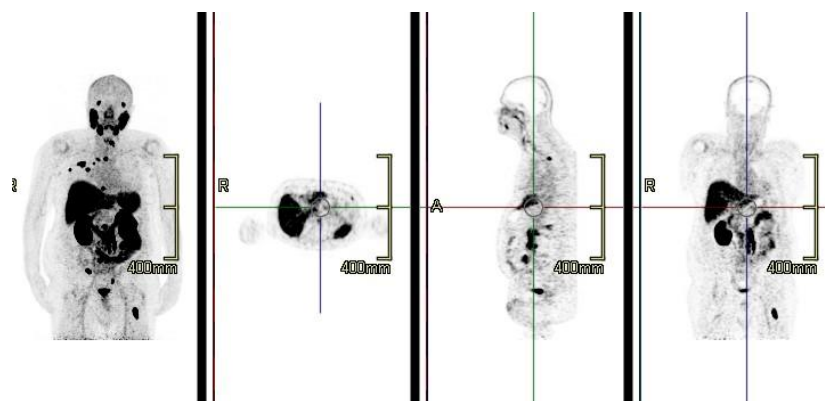


Figura 8.1.3: PET/CT- ricostruzione MIP

-Paziente 7

Il paziente ha effettuato 6 cicli di terapia.

Il PSA si è ridotto da 5,72 ng/mL a 0,267 ng/mL, con una variazione pari a $-95,33\%$, espressione di una risposta biochimica eccellente.

Il referto PET/CT post-terapia ha documentato una *risposta parziale*, con riduzione sia del numero sia della captazione delle lesioni (*Figura 8.1.4 e 8.1.5*).

Il caso rappresenta un esempio tipico di risposta favorevole e concordante tra andamento biochimico e imaging metabolico.

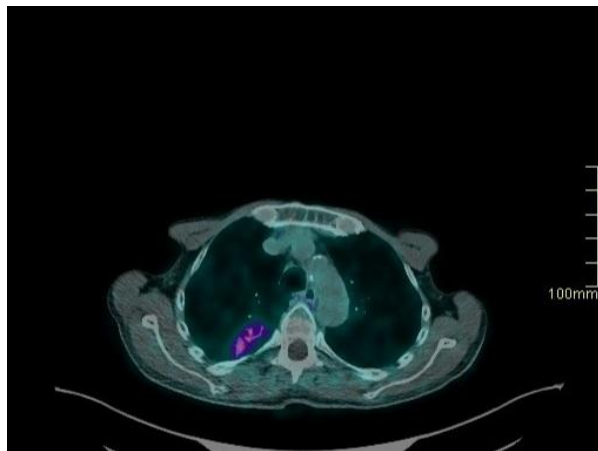


Figura 8.1.4: PET/CT- ricostruzione MPR

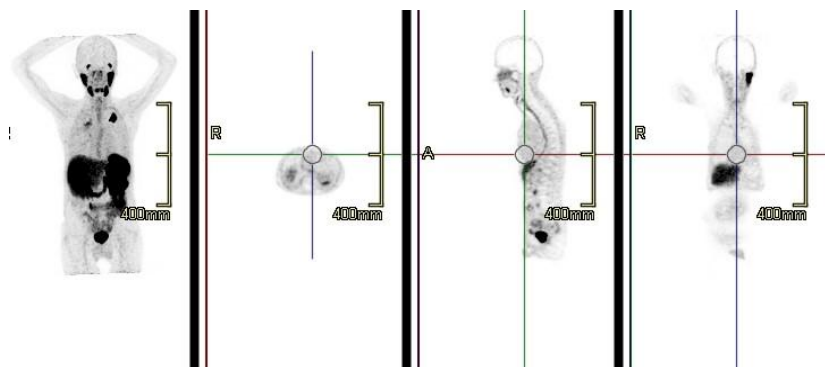


Figura 8.1.5: PET/CT- ricostruzione MIP

-Paziente 11

Il paziente ha completato 4 cicli di terapia.

Il PSA è aumentato da 224,8 ng/mL a 567,4 ng/mL (-152,40 %), suggerendo un incremento biochimico.

La PET/CT post-trattamento ha evidenziato un quadro di *risposta parziale*, con riduzione della captazione e del volume di alcune lesioni (*Figura 8.1.6 e 8.1.7*). Questo risultato evidenzia una discrepanza tra andamento biochimico e risposta radiometabolica, fenomeno già descritto in letteratura, che può riflettere un ritardo nella correlazione tra marker sierologici e risposta metabolica.

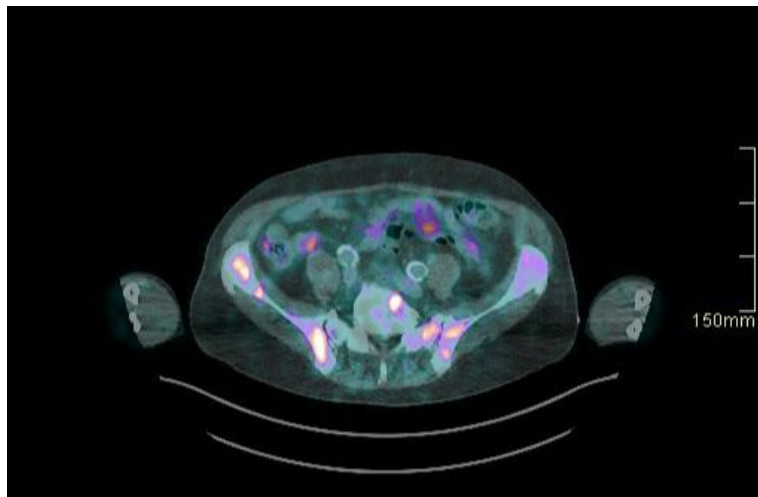


Figura 8.1.6: PET/CT- ricostruzione MPR

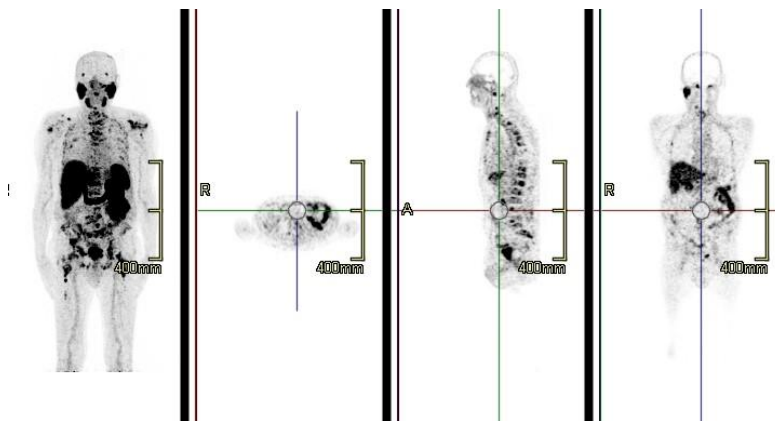


Figura 8.1.7: PET/CT- ricostruzione MIP

-Paziente 22

Il paziente ha ricevuto 4 cicli di terapia.

Il PSA è diminuito da 41,6 ng/mL a 33,3 ng/mL (-19,95 %), indicando modesto beneficio biochimico.

Tuttavia, la PET/CT post-trattamento ha evidenziato *progressione* metabolica della malattia, con nuove lesioni o aumento dell'attività in sedi preesistenti (*Figura 8.1.8*). Pertanto, il caso può essere classificato come non responder clinico, a conferma che la sola variazione del PSA non sempre riflette accuratamente l'andamento della malattia. Questo risultato sottolinea la necessità di integrare parametri biochimici, clinici e metabolici nella valutazione complessiva della risposta alla terapia con ^{177}Lu -PSMA.

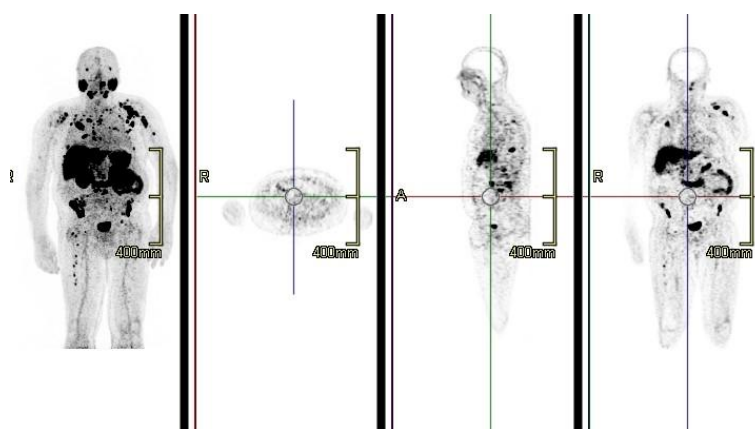


Figura 8.1.8: PET/CT- ricostruzione MIP

-Paziente 27

Il paziente ha completato 4 cicli di terapia.

Il PSA è aumentato da 8,28 ng/mL a 22,8 ng/mL (+175,36 %), indicando un peggioramento biochimico.

La PET/CT post-trattamento ha confermato la *progressione* della malattia, coerente con la mancata efficacia terapeutica (*Figura 8.1.9 e 8.1.10*). Questo caso rappresenta un non responder, evidenziando come, nonostante un'adeguata espressione del target PSMA, alcuni pazienti possano non trarre beneficio clinico dalla terapia.

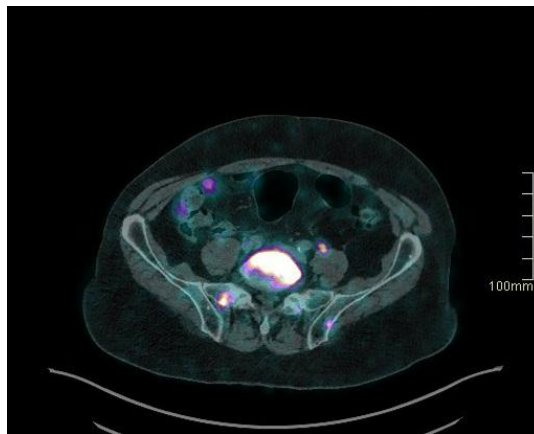


Figura 8.1.9: PET/CT- ricostruzione MPR

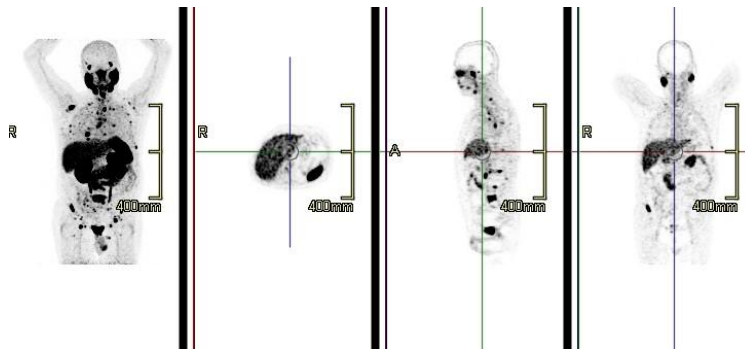


Figura 8.1.10: PET/CT- ricostruzione MIP

-Paziente 41

Il paziente ha ricevuto 3 cicli di terapia.

Il PSA è diminuito da 173 ng/mL a 145 ng/mL (-16,18 %) indicando un miglioramento biochimico.

Tuttavia, la PET/CT post-trattamento ha evidenziato *progressione* della malattia, con comparsa di nuove lesioni e incremento dell'attività metabolica in sedi preesistenti (Figura 8.1.11 e 8.1.12).

Questo caso rappresenta un chiaro esempio di discordanza tra risposta biochimica e progressione clinico-metabolica, sottolineando l'importanza di integrare i dati sierologici con l'imaging per una valutazione accurata della risposta terapeutica.

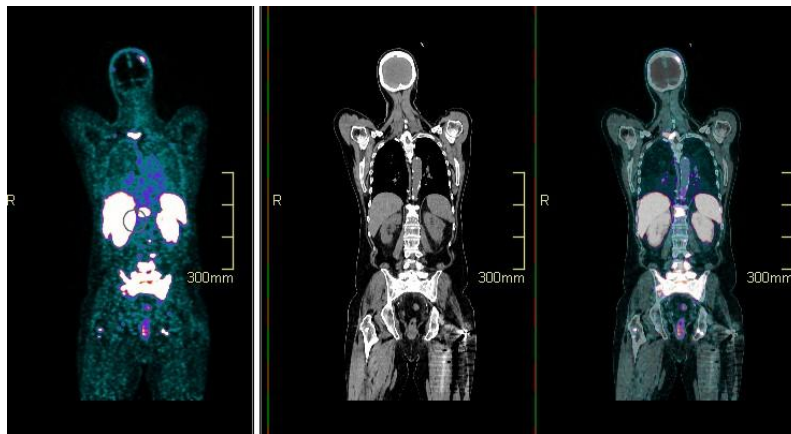


Figura 8.1.11: PET/CT-ricostruzione MPR

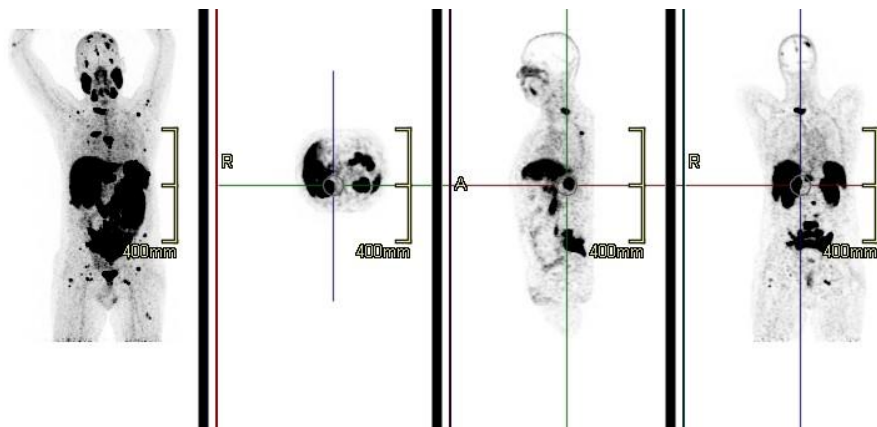


Figura 8.1.12: PET/CT-ricostruzione MIP

-Paziente 46

Il paziente ha ricevuto 4 cicli di terapia.

Il PSA è passato da 16,9 ng/mL a 27,9 ng/mL (65,09 %) indicando un peggioramento biochimico.

Tuttavia, la PET/CT post-trattamento ha mostrato una *malattia stabile*, senza evidenza di nuove lesioni né incremento significativo dell'attività metabolica (Figura 8.1.13 e 8.1.14). Ciò indica che, nonostante l'aumento del PSA, la malattia non ha mostrato progressione metabolica.

Questo caso rappresenta un chiaro esempio di discordanza tra andamento biochimico e stabilità metabolica, sottolineando come la sola valutazione del PSA possa talvolta sovrastimare la reale evoluzione della malattia.

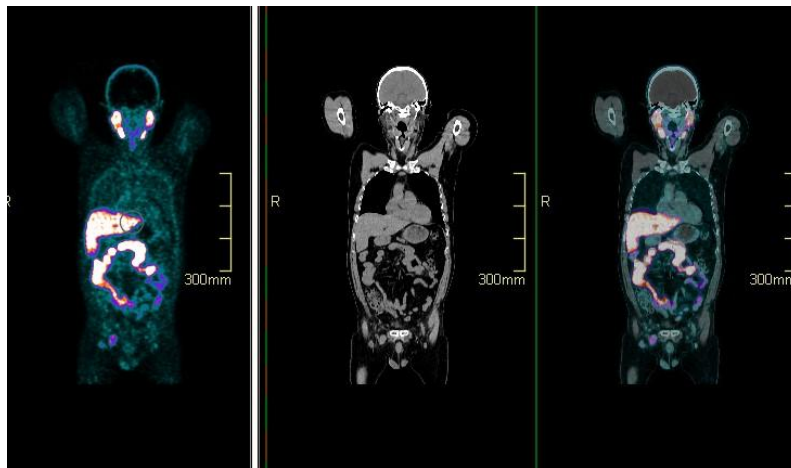


Figura 8.1.13: PET/CT-ricostruzione MPR

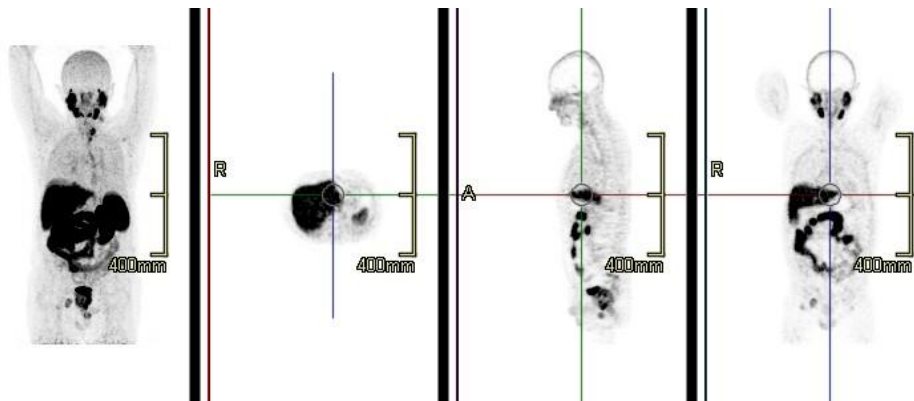


Figura 8.1.14: PET/CT-ricostruzione MIP

-Paziente 48

Il paziente ha completato 4 cicli di terapia.

Il PSA è diminuito da 14,1 ng/mL a 2,08 ng/mL (-85,25 %), indicando un marcato miglioramento biochimico.

La PET/CT post-trattamento ha mostrato *risposta completa*, con normalizzazione dell'attività metabolica delle lesioni precedentemente evidenziate (Figura 8.1.15 e 8.1.16).

Il caso rappresenta un esempio di risposta completa, confermando come la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA possa determinare una remissione significativa nei pazienti con elevata espressione di PSMA.

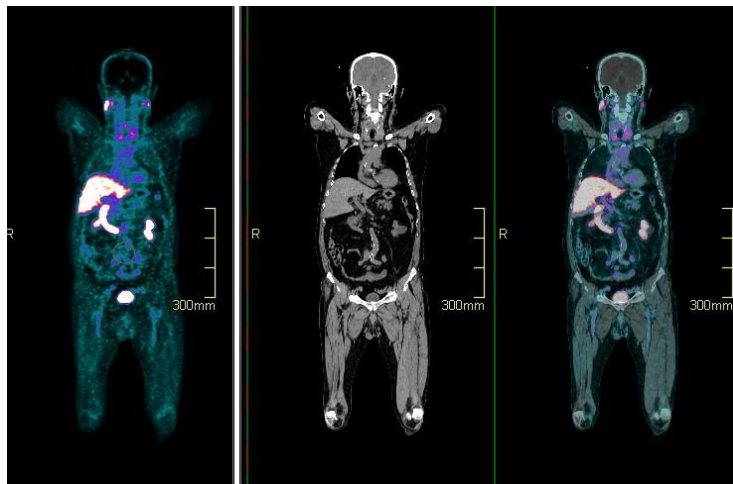


Figura 8.1.15: PET/CT-ricostruzione MPR

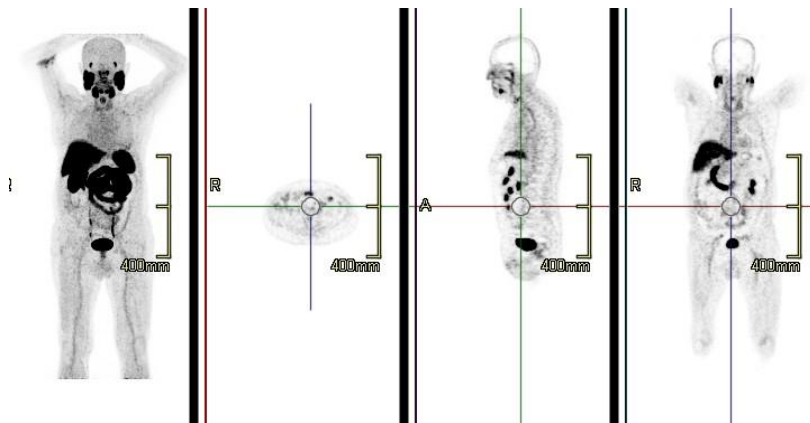


Figura 8.1.16: PET/CT-ricostruzione MIP

8.2 Discussione dei risultati

L'analisi dei dati raccolti nei pazienti trattati con ^{177}Lu -PSMA-617 ha evidenziato un chiaro effetto cumulativo della terapia: i soggetti che hanno completato quattro o più cicli hanno mostrato con maggiore frequenza una riduzione del PSA, mentre nei trattamenti interrotti precocemente, dopo due o tre cicli, l'aumento del marker è stato l'andamento prevalente. Complessivamente, circa il 35% dei pazienti ha ottenuto una risposta clinicamente significativa, parziale o completa, sottolineando l'efficacia della terapia anche in una popolazione con malattia avanzata e refrattaria ad altre linee di trattamento.

Il PSA si è confermato un indicatore precoce e affidabile della risposta terapeutica. Nei pazienti con riduzione del marker, la PET/CT post-trattamento ha documentato frequentemente risposte parziali o complete, mentre l'aumento del PSA si correlava nella maggioranza dei casi a progressione metabolica. Nei cinque pazienti con PSA non determinabile, l'imaging ha comunque permesso di identificare due risposte complete e due esiti classificati come "altro", evidenziando come la mancanza di dati biochimici non impedisca una valutazione significativa della risposta. Le discrepanze osservate tra PSA e referti PET, seppur limitate, sono attribuibili a differenze biologiche nella sensibilità dei due strumenti, a tempi di valutazione diversi o a variabilità individuale, senza compromettere la robustezza del trend generale.

Dal punto di vista radiologico, la PET/CT ha permesso di documentare con precisione il carico tumorale e la distribuzione delle lesioni attraverso parametri quantitativi come SUVmax, PSMA-TV e TL-PSMA. Nei pazienti che hanno completato più cicli, si è osservata una quota crescente di risposte parziali e complete, mentre nei soggetti con trattamenti più brevi la progressione era nettamente prevalente. La stabilità metabolica ha rappresentato una minoranza dei casi, suggerendo che la terapia tende a produrre esiti definiti, orientati verso la risposta o la progressione.

Nei pazienti che hanno interrotto precocemente, i benefici clinici sono risultati limitati, confermando l'importanza di completare più cicli per massimizzare l'efficacia.

-CONCLUSIONI

I dati raccolti confermano che la terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 rappresenta una strategia efficace e sicura per il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione. L'integrazione dei parametri biochimici e metabolici si è rivelata cruciale: il PSA e la PET si rafforzano reciprocamente come strumenti di valutazione. Il PSA coglie precocemente le variazioni biochimiche e fornisce indicazioni prognostiche, mentre la PET documenta in maniera più diretta il carico metabolico e la distribuzione delle lesioni.

La durata della terapia emerge come fattore determinante dell'efficacia: completare un numero maggiore di cicli non è semplicemente una scelta clinica, ma consente di mantenere un controllo sia biochimico sia radiologico della malattia. Nei pazienti che interrompono

precocemente il trattamento, i benefici sono spesso limitati, mentre i regimi prolungati, fino a 5–6 cicli, sono associati a una maggiore probabilità di risposte parziali o complete, confermando un beneficio clinico concreto.

Il PSA mantiene un chiaro valore prognostico: un aumento nei primi cicli rappresenta un segnale sfavorevole che quasi sempre si traduce in progressione radiologica, giustificando l'eventuale interruzione o modifica del trattamento. L'osservazione delle risposte migliori nei trattamenti più prolungati sottolinea l'importanza di pianificare regimi sufficientemente estesi, compatibilmente con la tollerabilità del paziente.

Infine, la combinazione di PSA e PET fornisce una valutazione integrata e affidabile dell'efficacia terapeutica, consentendo di ottimizzare la gestione clinica, identificare precocemente i non responder e valorizzare le situazioni in cui la terapia produce benefici concreti. Tra i limiti dello studio si segnalano la variabilità nei tempi dei controlli post-terapia (follow-up non uniforme) e la mancanza di dati PSA in alcuni pazienti, fattori che possono influenzare la generalizzabilità dei risultati

Rimane tuttavia necessario sviluppare ulteriormente criteri predittivi e prognostici, per spiegare la variabilità individuale e migliorare ulteriormente la selezione dei pazienti e la pianificazione dei cicli terapeutici.

SITOGRAFIA

1. Rawla P. – Epidemiology of Prostate Cancer (2019)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068988/>
2. StatPearls – Prostate Cancer (2022)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563248/>
3. AIRC – Tumore della prostata (2025)
<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-prostat>
4. Bergengren O. – Prostate cancer epidemiology and risk factors (2023)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202314/>
5. Gandaglia G. – Epidemiology and risk factors for prostate cancer (2021)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716119/>

6. LILT Prato – La prevenzione del carcinoma della prostata (2019)
<https://legatumoriprato.it/wp-content/uploads/2019/05/La-prevenzione-del-carcinoma-della-prostata.pdf>
7. Humanitas Research Hospital – Tumore della prostata
<https://www.humanitas.it/malattie/tumore-della-prostata>
8. IRCCS – Prevenzione e diagnosi del tumore della prostata
https://www.irccs.com/public/prevenzione/prostata_web.pdf
9. Wikipedia – Carcinoma della prostata (classificazione Gleason e TNM)
https://it.wikipedia.org/wiki/Carcinoma_della_prostata
10. AIOM– Linee guida AIOM : Carcinoma della prostata (2024)
<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-carcinoma-della-prostata/>
11. Shen Z. PSMA PET/CT in prostate cancer (2025)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40319443/>
12. Kawada T. PSMA PET-targeted biopsy (2022)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35715320/>
13. Checcucci E. PSMA-PET guided biopsy multicenter study (2025)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39426743/>
14. Zhang LL. 68Ga-PSMA-11 PET/CT before prostate biopsy (2021)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32734457/>
15. Ferraro DA. PSMA PET/MRI in biopsy decision-making (2021)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620559/>
16. AIMN – Raccomandazioni sull'uso della PET-PSMA nelle neoplasie della prostata (2025)
<https://aimn.it/2025/03/22/raccomandazioni-sulluso-della-pet-psma-nelle-neoplasie-della-prostata/>
17. AUA/ASTRO Guideline – Parte II: Principi della sorveglianza attiva, chirurgia e follow-up (Journal of Urology, 2022)
<http://www.auajournals.org/doi/full/10.1097/JU.0000000000002757>
18. PDQ® Cancer Information Summary – Prostate Cancer Treatment (Health Professional Version)
<http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq>

19. European Association of Nuclear Medicine (EANM) – Linee guida sulla terapia radiometabolica con ^{177}Lu -PSMA-617
<https://www.eanm.org/guidelines/>
20. Kratochwil, C., et al. (2016). PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{177}Lu -PSMA-617. *Journal of Nuclear Medicine*, 57(8), 1170-1176 – PubMed - Articolo di revisione sulla terapia radiometabolica PSMA nel carcinoma prostatico
<https://jnm.snmjournals.org/content/57/8/1170>
21. European Urology Association – Guidelines prostate cancer advanced treatment European Association of Urology (EAU). *Guidelines on prostate cancer – Radioligand therapy in mCRPC*.
<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
22. Yildirim G., Demir M. (2024) – Determination of Critical Organ Doses with ^{177}Lu Prostate-specific Membrane Antigen Dosimetry in Metastatic Prostate Cancer Treatment. *Journal of Medical Physics*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39131436/>
23. Kamaldeep et al. (2021) – Examining Absorbed Doses of Indigenously Developed ^{177}Lu -PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045551/>
24. Delker A. et al. (2016) – Dosimetry for ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683041/>
25. Feurecker B. et al. (2022) – Pretherapeutic Comparative Dosimetry of ^{177}Lu -rhPSMA-7.3 and ^{177}Lu -PSMA I&T in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893320/>
26. Kratochwil, C., Fendler, W. P., Eiber, M., Baum, R. P., Boellaard, R., Czernin, J., ... Herrmann, K. (2023). Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted radioligand therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT). *European*

- Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-023-06255-8>
27. Calais, J., Sathekge, M., Eiber, M., Baum, R. P., Hofman, M. S., Maurer, T., ... Herrmann, K. (2023). SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radionuclide therapy. *Journal of Nuclear Medicine*.
<https://jnm.snmjournals.org/content/64/9/1417>–
 28. Herrmann, K., Rahbar, K., Eiber, M., Krause, B. J., Fanti, S., Lewis, J. S., ... Jadvar, H. (2022). Joint EANM/SNMMI/IAEA procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Journal of Nuclear Medicine*.
<https://jnm.snmjournals.org/content/63/12/1836>
 29. Sartor, O., de Bono, J., Chi, K. N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., ... Morris, M. J. (2021). Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107322>
 30. Banerjee, S. R., Kumar, V., Lisok, A., Lisok, C., Xu, J., Torres Martin de Rosales, R., Pomper, M. G. (2021). PSMA-617 theranostics: Initial clinical experience, preclinical insights, and future directions. *Frontiers in Oncology*.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8627353/>
 31. Fendler, W. P., Kratochwil, C., Ahmadzadehfar, H., Rahbar, K., Baum, R. P., Bozkurt, M. F., ... Herrmann, K. (2023). ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer: Clinical evidence, practice guidelines, and future directions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10317889/>
 32. Rausch, I., Cal-González, J., Daprà, D., Gallowitsch, H. J., Lind, P., Beyer, T., & Minear, G. (2015). Performance evaluation of the Biograph mCT Flow PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard. *EJNMMI Physics*, 2(1), 26.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4883615/>
 33. GE Healthcare. (2023). *Discovery™ NM/CT 670 GoldSeal™ Refurbished*.
<https://www.gehealthcare.com/-/jssmedia/gehc/us/images/products/goldseal-nuclear-medicine/redesign/sell-sheet-goldseal-discovery-nm-ct-670-us-jb02112xu-v4.pdf>

34. Lassmann, M., et al. (2019). Towards standardization of absolute SPECT/CT quantification: a multi-center and multi-vendor phantom study. EJNMMI Physics. <https://ejnmmiphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-019-0268-5>
35. Ljungberg, M., et al. (2021). Optimization of clinical SPECT/CT acquisition protocols. EJNMMI Physics. <https://ejnmmiphys.springeropen.com/articles/10.1186/s40658-021-00405-3>
36. Fanti, S., et al. (2023). EANM/SNMMI procedure guideline for PSMA PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10027805/>
37. Hofman, M. S., et al. (2025). Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (miTNM). Journal of Nuclear Medicine. <https://jnm.snmjournals.org/content/59/3/469>
38. Ceci, F., et al. (2025). Prostate Cancer Molecular Imaging and Response Assessment: PPP and RECIP 1.0. Journal of Nuclear Medicine. https://jnm.snmjournals.org/content/66/supplement_1/252185
39. European Association of Nuclear Medicine (EANM). (2010). Technical principles and practice of PET-CT: Part 1 (Chapter 8 – Radiographer and technologist competencies – education and training in PET-CT). EANM. https://eanm.org/wp-content/uploads/2024/06/EANM_2010_Tech_Principles_and_Practice_of_PET-CT_Part_1.pdf
40. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging – Technologist Section (SNMMI-TS). (2024). Nuclear medicine technologist scope of practice and performance standards (3rd ed.). SNMMI. <https://snmmi.org/common/Uploaded%20files/Advocacy/NMT%20Scope%20of%20Practice%203rd%20Edition%20Final%2011.11.24.pdf>
41. American Society of Radiologic Technologists (ASRT). (2019). Practice standards for medical imaging and radiation therapy. ASRT. https://www.asrt.org/docs/default-source/practice-standards/ps_rad.pdf?u
42. Academy of Medicine, Singapore (AMS). (2003). Guidelines for professional responsibilities for PET-CT imaging. AMS. https://www.ams.edu.sg/view-pdf.aspx?file=media%5C747_fi_18.pdf&ofile=2003_Guidelines+for+Professional+Responsibilities+for+PET-CT+Imaging.pdf

