

Capitolo 10

La PET per la caratterizzazione di marcatori biologici in oncologia

La diffusione e il successo dell'impiego della PET in oncologia derivano dalla scoperta dell'elevata sensibilità dell'indagine con FDG nella maggior parte dei tumori. La scoperta dell'FDG come marcatore tumorale è successiva all'utilizzo di questo radiofarmaco per fini di ricerca neurologica e per lo studio del metabolismo cardiaco. L'impiego oncologico dell'FDG è in gran parte un risultato della serendipità. Nonostante il successo dell'uso della PET con FDG nella maggior parte dei tumori, in alcune neoplasie l'impiego dell'FDG non permette di ottenere risultati utili: questo è il caso dei tumori prostatici, neuroendocrini e renali. In altri casi la captazione di FDG nelle neoplasie è mascherata da una contemporanea fisiologica captazione nei tessuti normali circostanti o sottostanti, come nel caso dei tumori delle vie urinarie e dell'encefalo. Inoltre, nel microambiente circostante il tumore non sono apprezzabili, mediante l'impiego di FDG, molti dei processi che si accompagnano alla crescita neoplastica. Questo limite ha stimolato la ricerca e lo sviluppo di traccianti per l'esame dell'ossigenazione e dell'angiogenesi. Non è da trascurare il fatto che la captazione di FDG può essere elevata o molto elevata nei processi infiammatori e nelle reazioni granulomatose. Questi limiti dell'FDG e la necessità di caratterizzare in modo più approfondito la variabilità biologica dei tumori a fini diagnostici e terapeutici hanno stimolato l'identificazione di nuovi marcatori biologici e radiofarmaci PET specifici per tali tumori, al fine di sfruttare appieno la tecnologia PET e PET-TC.

TRACCIANTI ALTERNATIVI ALL'FDG NEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Nonostante l'utilizzo dell'FDG in oncologia sia nato con le prime osservazioni di Giovanni Di Chiro nei tumori cerebrali (relazione tra captazione di FDG, grado di malignità e prognosi), è evidente che il principale limite dell'FDG nella diagnostica di tali tumori è dovuto al fatto che il tessuto cerebrale ha già fisiologicamente un elevato metabolismo glicolitico. L'uso della PET con FDG nei tumori cerebrali è ritenuto adeguato solo per alcuni scopi, come la rilevazione di neoplasie a elevato grado di malignità e a pessima prognosi, o di neoplasie a basso grado di malignità a lenta evoluzione. Nel caso di ripresa di sintomi neurologici post-terapia, l'FDG è considerato utile per la differenziazione tra recidive (ipercaptanti) e radionecrosi (ipocaptanti). Queste limitazioni hanno favorito l'impiego di radiofarmaci la cui captazione è indipendente dal metabolismo del glucosio.

¹¹C-metionina (MET), ¹⁸F- α -metiltirosina e O-(2-¹⁸F-Fluoroetil)-L-tirosina

La MET è attivamente captata nel cervello in relazione all'attività dei trasportatori degli aminoacidi. La MET permette di distinguere tra astrocitomi a basso grado e lesioni cerebrali benigne in base all'analisi dell'intensità di captazione (SUV). Inoltre, le lesioni cerebrali iso ed ipometaboliche con FDG hanno un'attiva captazione della MET con una buona risoluzione di contrasto e sensibilità e specificità rispettivamente del 89% e 100%. Inoltre, la MET può essere utilizzata anche per distinguere la necrosi da radiazioni post-terapia dalla ripresa di malattia. Sono stati comunque riportati casi di captazioni aspecifiche in corso di malattie granulomatose croniche dell'encefalo e di malattie demielinizzanti.

Anche gli analoghi della tirosina, tra cui la L-3-¹⁸F-Fluoro- α -metiltirosina (FMT) e la O-(2-¹⁸F-Fluoroetil)-L-tirosina (FET), sono stati utilizzati come radiofarmaci per lo studio delle neoplasie cerebrali. L'accumulo dell'FMT è condizionato dall'attività di un sistema di trasporto specifico per gli aminoacidi. L'utilità della FMT e dell'FET nella diagnostica dei tumori cerebrali è stata ampiamente dimostrata.

TRACCIANTI ALTERNATIVI ALL'FDG NEI TUMORI DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO

¹⁸F-Fluorocolina e ¹¹C-Colina

La colina è uno dei componenti della fosfatidil-colina, che a sua volta è un elemento essenziale della composizione delle membrane. Poiché le cellule tumorali si moltiplicano attivamente, la biosintesi delle membrane è molto rapida, così come l'incorporazione della colina. Inoltre, nelle cellule tumorali è aumentata la sintesi della relativa chinasi. Pertanto l'incorporazione della colina permette di ottenere una valutazione indiretta dell'indice di proliferazione cellulare.

La colina marcata con fluoro-18 o con carbonio-11 può essere utilizzata in tutti quei tumori in cui la PET con FDG ha un ruolo limitato, in particolare nel carcinoma della prostata in cui viene impiegata soprattutto nel follow-up, oltre che nella stadiazione N e M. È stato dimostrato che mediante la PET con colina radiomarcata è possibile documentare, in modo più accurato che con la PET con FDG, la diffusione metastatica, e, nel caso di un aumento del PSA circolante nel follow-up, può permettere di identificare la sede di ripresa di malattia. L'impiego della colina è invece di limitata utilità per la stadiazione locale poiché è stato notato un accumulo di questo tracciante anche nell'iperplasia prostatica benigna.

Dati preliminari suggeriscono che la misurazione della captazione di colina mediante SUV può essere utile per distinguere gliomi ad alto grado, metastasi e lesioni benigne. Inoltre, in studi preliminari che richiedono ulteriori conferme, è stato prospettato un impiego della PET-TC con colina nella diagnosi e nel follow-up degli epatocarcinomi.

TESTOSTERONE E 17- β -ESTRADIOLO, TRACCIANTI PER I RECETTORI ORMONALI

L'espressione di recettori ormonali per il testosterone ed il 17- β -estradiolo è correlata alle neoplasie prostatiche e della mammella e la loro espressione viene considerata un fattore prognostico positivo. L'interazione dei rispettivi agonisti con tali recettori media la regolazione di importanti funzioni cellulari, quali la proliferazione, il metabolismo energetico e l'apoptosi.

¹⁸F-diidrotestosterone (FDHT)

Il diidrotestosterone è il ligando agonista principale dei recettori per gli androgeni e la terapia antiandrogenica è uno dei trattamenti più efficaci per il cancro della prostata. L'FDHT è utile nel monitoraggio della risposta: l'assenza di captazione FDHT indica un'androgeno-resistenza del tumore ed è un indicatore di prognosi sfavorevole.

¹⁸F-17-β-estradiolo (FES)

La maggioranza dei tumori mammari esprime recettori per gli estrogeni (ER). L'espressione di tali recettori è un indicatore prognostico importante, poiché indica la probabilità di risposta alla terapia antiestrogenica. Sebbene la scelta della eleggibilità di una determinata paziente per la terapia antiestrogenica venga effettuata sulla base dell'analisi in vitro sul pezzo operatorio, tale analisi immunoistochimica non è in grado di discriminare tra recettori funzionanti o non funzionanti. Il ¹⁸F-17-β-estradiolo (FES) è stato utilizzato per la valutazione dello stato funzionale dei recettori estrogenici, sia nel tumore primitivo sia nelle metastasi. Diversi studi hanno dimostrato che la captazione del FES nei tumori primitivi è correlata ai livelli di espressione recettoriale misurati ex vivo mediante immunoistochimica. L'indagine FES-PET è caratterizzata da una sensibilità elevata e permette di ottenere immagini dei recettori degli estrogeni nelle neoplasie con positività recettoriale. Il FES è stato utilizzato anche nel monitoraggio della risposta alla terapia del carcinoma endometriale, una neoplasia che può a lungo mantenere una dipendenza dalla stimolazione estrogenica, soprattutto nelle donne in età fertile.

TRACCIANTI ALTERNATIVI ALL'FDG NEI TUMORI NEUROENDOCRINI

I tumori neuroendocrini captano con scarsa avidità l'FDG, sia per il loro in genere basso indice mitotico, sia per le loro caratteristiche biochimiche, che li portano a sottoesprimere i recettori per il glucosio ed a sovraesprimere quelli per altre vie metaboliche.

¹⁸F-fluoroidrossifenilalanina (¹⁸F-DOPA)

Questo radiofarmaco è un analogo dell'aminoacido L-di-idrossifenilalanina (L-DOPA). I tumori neuroendocrini sono caratterizzati da un aumento dell'attività della DOPA e da un'elevata captazione della ¹⁸F-DOPA. La capacità dei tumori neuroectodermici di accumulare il 5-idrossitriptofano e la 3,4-DOPA deriva dalla capacità, propria di queste cellule, di decarbossilare i precursori delle amine simpaticomimetiche. La ¹⁸F-DOPA è stata utilizzata per evidenziare gli iperinsulinismi di origine focale o diffusa. Lo studio PET con ¹⁸F-DOPA è utile nella localizzazione di neoplasie di origine neuroectodermica primitive e secondarie (carcinoidi, carcinomi midollari tiroidei, carcinomi polmonari a piccole cellule e feocromocitomi). Tuttavia sono necessari ulteriori studi per determinare l'affidabilità diagnostica di tale metodica, anche se è già stato dimostrato che l'indagine PET con ¹⁸F-DOPA ha una sensibilità del 93% e un'accuratezza dell'89% in pazienti con carcinoma addominale.

⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe-1-Tyr3-octretide (DOTA-TOC)

I recettori per la somatostatina (SSTR) sono sovraespressi in una serie di neoplasie tra cui i tumori neuroectodermici (NETs), polmonari, mammari e i linfomi. Sono state identificate 5 sottospecie di recettori per la somatostatina, ciascuno relativamente specifico per ciascun tipo di neoplasia. Il ⁶⁸Ga-DOTA-TOC è un analogo della somatostatina con affinità per i recettori SSTR₂, caratterizzato da alta idrofilicità e rapida eliminazione renale, utilizzabile per l'imaging di NETs periferici come, per esempio, i carcinoidi. Inoltre il ⁶⁸Ga-DOTA-TOC potrebbe avere un'applicazione nella diagnostica dei piccoli meningiomi. Sono stati recentemente sviluppati nuovi radiofarmaci derivati dal DOTA-TOC per la visualizzazione di recettori di tipo 2, 3 e 5: il DOTA-TATE ed il DOTA-NOC.

MARCATORI RECETTORIALI E DEL METABOLISMO ENDOCRINO

¹¹C-etomidato e ¹¹C-metomidato

Sono inibitori della 11-β-idrossilasi, un enzima essenziale nella biosintesi del cortisolo e dell'aldosterone. Questi radio-

farmaci possono essere impiegati nella diagnostica delle lesioni della corticale del surrene. Mediante questi radiofarmaci è possibile differenziare lesioni primitive e secondarie di derivazione corticale da quelle non-corticali (midollari).

MARCATORI DEL MICROAMBIENTE TUMORALE

L'ipossia svolge un ruolo centrale nello sviluppo delle neoplasie. La disordinata e rapida crescita cellulare può non permettere uno sviluppo vascolare idoneo a fornire l'apporto di ossigeno necessario per i processi di ossidazione cellulare. Inoltre, la dimostrazione della eterogeneità dell'apporto di ossigeno nelle neoplasie può spiegare la relativa resistenza delle stesse ai trattamenti chemio e radioterapici: tale effetto può essere imputabile sia alla ridotta ed eterogenea distribuzione dei chemioterapici nelle varie regioni della neoplasia, sia alla ridotta concentrazione dei radicali superossidi che si formano a seguito dell'interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia biologica e che svolgono un ruolo di primo piano nell'inibizione replicativa delle cellule tumorali.

¹⁸F-fluoromisonidazolo (FMISO) e ¹⁸F-Fluoroazomicina arabinoside (FAZA)

L'FMISO è il capostipite di una serie di sostanze per la valutazione dell'ipossia nelle neoplasie solide. Si tratta di un derivato imidazolico che in carenza di ossigeno si lega ad alcuni substrati cellulari, tra cui le proteine contenenti gruppi tiolici. La sua utilità è stata valutata soprattutto nei tumori del polmone, della mammella, della testa e del collo e nei gliomi.

L'ipossia è un fattore sfavorevole nella risposta al trattamento radioterapico. L'impiego del FMISO è stato proposto per ottimizzare la dose radiante sulla componente più radioresistente delle neoplasie in modo da aumentare le probabilità di controllo locale della malattia; ne è stato proposto l'uso soprattutto nei tumori del distretto cervicale, nei gliomi e nei tumori polmonari e mammari avanzati. È stato postulato anche l'utilizzo di derivati trifluorati che sono più lipofili del FMISO, caratterizzati da una maggiore diffusio-

ne all'interno dei tumori: tra questi, il ^{18}F -Fluoroazomicina arabinoside (FAZA) ha una captazione più elevata dell'FMISO nelle cellule neoplastiche e una più rapida eliminazione ematica e dai tessuti normali.

^{64}Cu -diacetil-bis-(N4-metiliosemicarbazone) (ATSM)

È un composto lipofilo del rame, caratterizzato da una diffusione molto rapida nei tessuti ipossici. La sua ritenzione è dipendente dalla $p\text{O}_2$ del tessuto ed è maggiore nei tessuti ipossici.

MARCATORI DI METASTATIZZAZIONE OSSEA

^{18}F -fluoruro

Il ^{18}F -fluoruro risulta particolarmente utile per il riconoscimento delle metastasi ossee grazie al meccanismo di captazione, che avviene mediante lo scambio con il calcio presente nell'idrossiapatite per formare la fluoroapatite. Analogamente alla scintigrafia ossea con difosfonati, la PET con ^{18}F -fluoruro permette di evidenziare la reazione osteoblastica all'invasione metastatica, ma con il vantaggio di una più elevata sensibilità. La PET con ^{18}F -fluoruro è più sensibile di quella con FDG. È da notare che la PET con ^{18}F -fluoruro evidenzia la reazione ossea, mentre la PET con FDG evidenzia direttamente l'attività delle cellule metastatiche, permettendo di evidenziare secondarismi scheletrici litici.

Il ^{18}F -fluoruro è utile per l'esame della teca cranica, in genere difficilmente indagabile con FDG a causa della fisiologica captazione di FDG nell'encefalo. L'esame PET-TC con ^{18}F -fluoruro ha il vantaggio di essere più specifico della sola PET con il medesimo radiofarmaco e può essere impiegata nei pazienti a elevato rischio di malattia metastatica scheletrica a carattere prevalentemente osteoblastico (tumori di prostata, mammella, polmone e melanoma).

TRACCIANTI DI PROLIFERAZIONE E APOPTOSI

^{18}F -Fluorotimidina (FLT)

La concentrazione di questo radiofarmaco nelle cellule è diretta conseguenza dell'attività della timidina-chinasi,

espressa durante la fase di sintesi del DNA. Questo enzima causa la fosforilazione della timidina, rendendola idrofila e quindi incapace di attraversare a ritroso le membrane cellulari "intrappolandola" all'interno delle cellule in attiva replicazione. È stato dimostrato che la captazione di FLT è correlata all'indice di proliferazione cellulare Ki-67 espresso da vari tipi di tumori tra cui gliomi, neoplasie polmonari, tumori del colon-retto, melanomi, linfomi, tumori della mammella e sarcomi dei tessuti molli. Impiegando la FLT appare possibile predire precocemente, meglio di quanto non lo sia con l'FDG, l'entità della risposta di alcuni tumori ai trattamenti radio-chemioterapici e quindi di individuare precocemente i pazienti non responsivi nei quali avviare trattamenti differenti, eventualmente di seconda linea.

¹⁸F-annessina V

La perdita del controllo dell'apoptosi, la morte cellulare programmata, è un importante passaggio nel cammino di tumorigenesi. La chemio e radioterapia in oncologia possono svolgere la loro funzione specifica sia attraverso un'azione tumoricida diretta, sia attivando e promuovendo l'apoptosi delle cellule neoplastiche provocando, in entrambe le situazioni, danni irreparabili al DNA e l'attivazione dei geni dell'apoptosi. L'impiego di marcatori biologici di tale processo può permettere, nel follow-up di pazienti neoplastici, la valutazione della risposta al trattamento e della regressione delle neoplasie.

La annessina V è una proteina di 36 kDa che si lega con alta affinità alla fosfatidilserina, che viene espressa sulla superficie dalle cellule nelle fasi precoci dell'apoptosi; l'¹⁸F-annessina V è stato, impiegato, in alcune condizioni sperimentali per misurare l'entità del processo di apoptosi in modo non invasivo.

TRACCIANTI DIVERSI

Come già accennato, uno dei limiti dell'impiego dell'FDG è la captazione nei processi infiammatori, che può confondere l'interpretazione di alcuni quadri. A seguito di osservazioni sporadiche è stato postulato l'uso di diversi radiofarmaci

PET per la diagnostica per immagini dei tumori. Tra questi in particolare, oltre a quelli già citati, gli analoghi degli aminoacidi FET (O-(2-¹⁸F-Fluoroetil)-L-tirosina (FET)) e FMT (L-3-¹⁸F-Fluoro-a-metil-tirosina (FMT)), e l'acetato marcato con carbonio-11.

È stata dimostrata una maggiore sensibilità delle indagini con FET e FMT rispetto a quelle con FDG nelle regioni cardiaca, pericardiaca e dell'encefalo, nelle quali il consumo di glucosio è elevato anche in condizioni fisiologiche. Un impiego di FET e FMT è stato anche ipotizzato per l'esame di pazienti con neoplasie del sistema muscolo-scheletrico; infatti la PET total-body con FET, pur avendo una sensibilità paragonabile a quella con FDG (circa il 73%), sarebbe caratterizzata da una maggiore specificità (85% vs 66%). Inoltre, poiché la tirosina è un precursore della dopamina, è stato ipotizzato un ruolo della FLT nei tumori neuroendocrini che sovraesprimono la DOPA decarbossilasi. Infine, anche per la PET con FMT è stato ipotizzato un ruolo nella valutazione precoce della risposta alla terapia.

¹¹C-acetato

Questo radiofarmaco viene incorporato dai tessuti che presentano un basso livello di metabolismo ossidativo e un alto livello di incorporazione lipidica. L'acetato non è solo un prodotto per la β -ossidazione, ma anche un precursore di aminoacidi, acidi grassi e steroli. In letteratura è stato riportato l'utilizzo di questo radiofarmaco per svariati tumori inclusi linfomi, carcinomi naso-faringei, adenocarcinomi polmonari, carcinomi del colon-retto, renali, prostatici, ovarici, delle ghiandole salivari e del pancreas, meningiomi, astrocitomi e gliomi.

La cellula neoplastica è caratterizzata da numerose alterazioni funzionali, tra cui modificazioni del metabolismo energetico, della sintesi proteica, dei sistemi di trasporto transmembrana e dell'espressione di recettori e antigeni. Le modificazioni molecolari producono a loro volta alterazioni della differenziazione cellulare, disfunzioni del ciclo cellulare e dell'apoptosi. La crescita tumorale induce anche alterazioni dell'ambiente circostante, tra cui l'ipossia e la neoangiogenesi.

Lo sviluppo delle conoscenze ha consentito di individuare, quindi, diversi marcatori biologici della crescita neoplastica, che possono essere bersagli ideali per la caratterizzazione di vari tipi di cancro.

La comprensione e l'identificazione della tumorigenesi e delle alterazioni biochimiche presenti nei tumori sono di cruciale importanza per la ricerca di bersagli molecolari a scopo diagnostico e terapeutico. Al crescere delle conoscenze sulla natura molecolare del cancro migliorano le nostre possibilità di monitorare la progressione, la regressione o la risposta al trattamento, anche mediante l'impiego della PET-TC.