Ruolo delle indagini diagnostiche di medicina nucleare nelle neoplasie neuroendocrine

Elena Pomposelli[1], Maura Rossi[2], Marco Gallo[3]
[1]SC Medicina Nucleare, AO SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia
[2]SC Oncologia, AO SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia
[3]SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia

Introduzione

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) rappresentano un gruppo di tumori eterogenei e rari, con incidenza e prevalenza in aumento negli ultimi decenni. La prognosi di questi tumori è molto variabile, e il loro comportamento biologico è strettamente correlato alla differenziazione morfologica e al grading prognostico, che tiene conto dell'indice proliferativo cellulare e dello stadio clinico.
La maggior delle NEN esprime recettori per la somatostatina sulla membrana cellulare, caratteristica sfruttata a scopo diagnostico e terapeutico in medicina nucleare.

Octreoscan e ^{68}Ga-DOTA PET/TC

L'Octreoscan è stata la prima metodica usata per l'imaging recettoriale: i suoi principali limiti sono la bassa risoluzione spaziale, la bassa qualità dell'immagine, i lunghi protocolli di acquisizione e la dosimetria al paziente. Questi limiti sono stati in gran parte superati dall'avvento di analoghi della somatostatina (SA) marcati con isotopi beta-emittenti (^{68}Ga) usati per l'esame PET/TC, che oggi è ritenuta la metodica di elezione sia per l'identificazione di NEN ben differenziate sia per la determinazione *in vivo* della loro espressione recettoriale. I tre traccianti più comunemente usati sono ^{68}Ga-DOTA-TOC, ^{68}Ga-DOTA-NOC e ^{68}Ga-DOTA-TATE, hanno tutti un'elevata affinità per i recettori della somatostatina di tipo 2 e affinità differenti per gli altri sottotipi. Nella pratica clinica non si sono osservate differenze significative nell'uso dei tre farmaci, sebbene i parametri semiquantitativi ottenuti con i diversi radiofarmaci non siano direttamente confrontabili.
Le principali indicazioni all'uso della ^{68}Ga-DOTA-SA PET/TC includono la ricerca del tumore primitivo occulto in pazienti con secondarietà accertate, la stadiazione iniziale, la ristadiazione e la selezione dei pazienti candidabili a terapia con SA (freddi o caldi) [1-2]. Sensibilità e specificità della PET/TC con ^{68}Ga-DOTA-SA sono molto elevate, variando rispettivamente dal 86% al 100% e dal 75% al 100% a seconda degli studi, ed è stata confermata la superiorità di questa metodica nei confronti dell'imaging convenzionale, con una sensibilità maggiore rispetto alla TC (97% vs 61%) e all'Octreoscan (52%). Una recente revisione sistematica, che ha incluso più di 1500 pazienti, ha riportato una variazione del management clinico nel 44% dei pazienti dopo l'esecuzione di una PET/TC con ^{68}Ga-DOTA-SA in particolare per il riscontro di lesioni a distanza, confermando il ruolo fondamentale della metodica nella gestione delle NEN [3].
Le principali cause di falsa negatività sono rappresentate dalle lesioni di piccole dimensioni e da tumori con bassa o variabile espressione recettoriale, come l'insulinoma (sensibilità del 25%) e le forme scarsamente differenziate.
Le indagini PET/TC permettono inoltre di ottenere dati semiquantitativi relativi all'entità di fissazione del radiofarmaco, in particolare il SUV_{max} (maximum standardised uptake value), abitualmente impiegato per effettuare confronti diretti di variazione nel tempo e di cui alcuni studi hanno proposto un ruolo prognostico, evidenziandone un valore maggiore nelle forme ben differenziate.

^{18}F-FDG PET/TC

Il ruolo della ^{18}F-FDG PET/TC nell'iter diagnostico delle NEN ben differenziate è di solito limitato: le cellule neuroendocrine mostrano infatti un basso metabolismo glucidico.

Le attuali linee guida prevedono l'uso della ^{18}F-FDG PET/TC nella stadiazione delle forme scarsamente differenziate con comportamento aggressivo (G3), nelle forme G2 (a elevato Ki67) a scopo prognostico e in caso di dubbi all'imaging morfologico [4-6]. Alcuni studi evidenziano una correlazione positiva tra espressione di Ki67 e ^{18}F-FDG SUV_{max}, ed è riportata una sensibilità che va dal 40% al 60% nelle forme G1 e G2, e del 95% nelle forme G3.

Per quanto riguarda le forme ben differenziate ne è previsto l'uso in caso di rapida progressione di malattia al fine di diagnosticare la presenza di foci a maggiore aggressività, in grado di condizionarne l'evoluzione clinica e le scelte terapeutiche.

La FDG PET/TC fa generalmente parte dell'iter diagnostico dei pazienti candidati a terapia radiorecettoriale con SA “caldi” (PRRT, Peptide Receptor Radionuclide Therapy): la positività alla FDG, sebbene non ne precluda l'arruolamento, individua infatti un gruppo di soggetti a prognosi più sfavorevole (Fig. 1a e 1b; Fig. 2).

Conclusioni

L'uso combinato delle metodiche 18F-FDG e 68Ga-DOTA-SA PET/TC nella gestione delle NEN G2 e G3 permette di ottenere una più completa caratterizzazione del tumore in termini di espressione recettoriale, aggressività ed eterogeneità della malattia, specie nel paziente plurimetastatico. Le due metodiche devono pertanto essere considerate complementari piuttosto che in contrapposizione, in particolare alla diagnosi nelle forme ad attività proliferativa intermedia (G2), in caso di progressione di malattia, nella ristadiazione al termine di un trattamento antiproliferativo e in caso di discrepanza tra l'imaging morfologico e la clinica [7].

Figura 1: Esempio di mismatch a livello di una voluminosa metastasi epatica tra: **a)** ^{68}Ga-DOTA-SA PET/TC; e **b)** ^{18}F-FDG PET/TC in un paziente con NEN pancreatica (G2, ki67 5%).

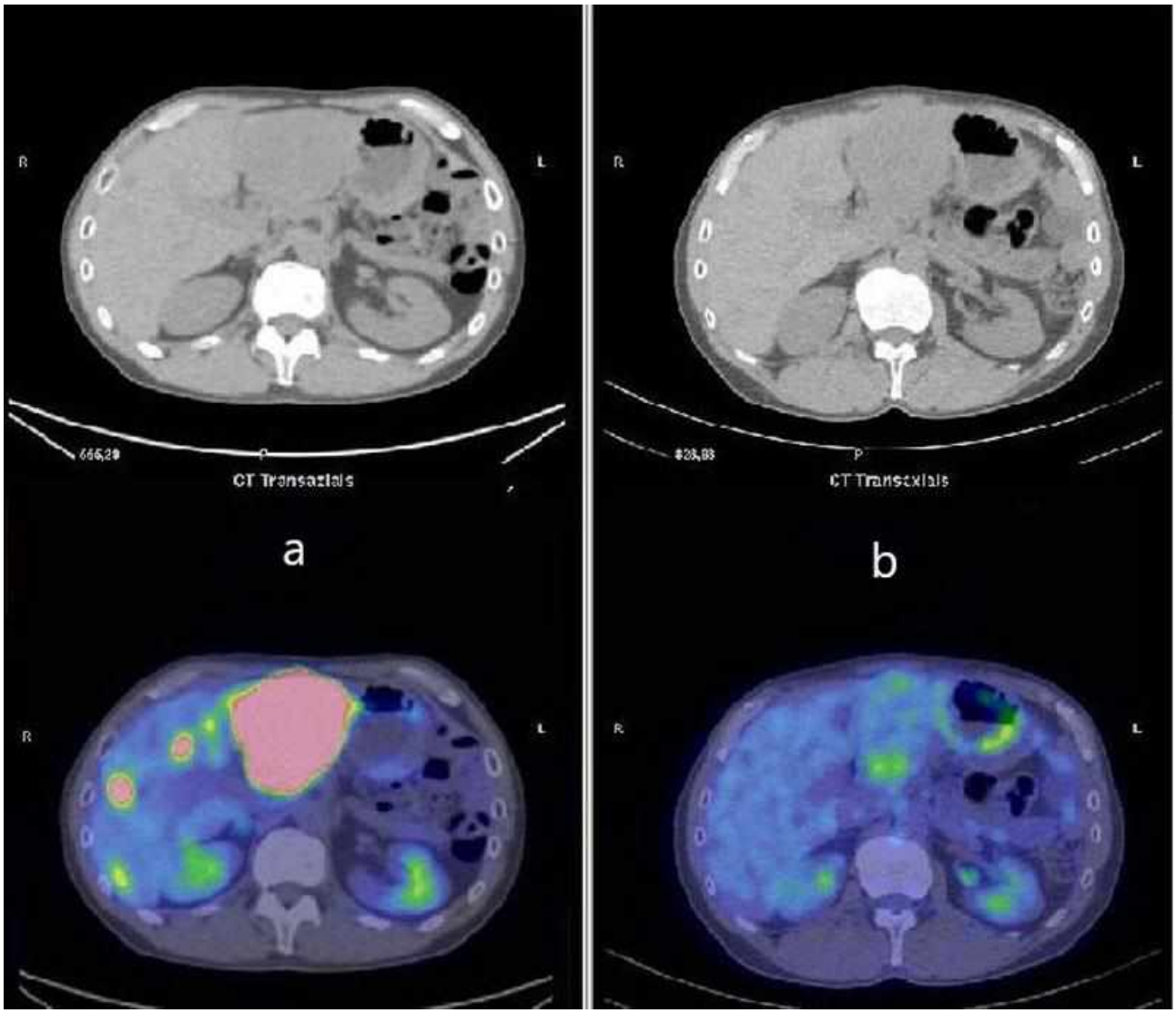

Figura 2: Immagini SPECT-TC dello stesso paziente acquisite in corso di PRRT a scopo dosimetrico.

Conflitti di interesse Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse
Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana
Studi sugli animali Gli autori non hanno eseguito studi sugli animali

Letture Consigliate

1. Carideo L, Prosperi D, Panzuto F, Magi L, Pratesi MS, Rinvizillo M, Annibale B, Signore A. Role of Combined [^{68}Ga]Ga-DOTA-SST Analogues and [^{18}F]FDG PET/CT in the Management of GEP-NENs: A Systematic Review. J Clin Med 2019 Jul 13;8(7):1032 doi: 10.3390/jcm8071032.
2. Calabrò D, Argalia G, Ambrosini V. Role of PET/CT and Therapy Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Diagnostics (Basel). 2020 Dec 7;10(12):1059. doi: 10.3390/diagnostics10121059.
3. Barrio M, Czernin J, Fanti S, Ambrosini V, Binse I, Du L, Eiber M, Herrmann K, Fendler W. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/TC on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nucl Med. 2017 May;58(5):756-761. doi: 10.2967/jnumed.116.185587.
4. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 May;40(5):800-16. doi: 10.1007/s00259-012-2330-6.
5. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, Borbath I, Cwikla J, Toumpanakis C, Kaltsas G, Davies P, Hörsch D, Tiensuu Janson E, Ramage J; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology. 2017;105(3):295-309. doi: 10.1159/000475526.
6. AIOM in condivisione con It.a.net. Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine 2020. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Neuroendocrini.pdf
7. Evangelista L, Ravelli I, Bignotto A, Cecchin D, Zucchetta P. Ga-68 DOTA-Peptides and F-18 FDG PET/CT in patients with neuroendocrine tumor: A review. Clin Imaging. 2020 Nov;67:113-116. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.035.