



Indicazioni all'utilizzo della metodica PET/CT con FDG nel nodulo tiroideo e nel carcinoma tiroideo

Gruppo di Studio sui Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine

Coordinatori Emanuela Arvat, Paolo Limone

Comitato Estensore

Desirèe Deandreis, , Alfredo Muni, Riccardo Pellerito, Elena Pomposelli

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Aluffi Valletti Paolo, Bonelli Nadia, Bramardi Fabio, Busti Arianna, Camandona Michele, Cestino Luca, Ciccarelli Enrica, Deandreis Desirèe, Gabellieri Enrico, Gallo Marco, Grottoli Slivia, Guglielmetti Chiara, La Grotta Antonio, Lauro Corrado, Lettini Ivan, Leva Lucia, Maletta Francesca, Mauri Maria Grazia, Nelva Anna, Nescis Tiziana, Oleandri Salvatore, Oragano Luigi, Orlandi Fabio, Pagano Loredana, Palestini Nicola, Pellerito Riccardo Emanuele, Pia Anna Rosa, Piovesan Alessandro, Poli Roberta, Pomposelli Elena, Priola Adriano, Quaglino Francesco, Razzore Paola, Riella Paola, Rossi Claudio, Scatolini Maria, Suppo Monica, Terzolo Massimo, Volante Marco, Zanchetta Remo

Quesito relativo al documento di consenso

Quale ruolo ha la metodica PET/CT con 18 F-FDG (Fluorodesossiglucosio) nell'iter diagnostico del tumore differenziato della tiroide.

Consensus su adesione a Linee Guida Nazionali e/o internazionali sul tema

Su questa tematica, il Gruppo di Studio adotta le raccomandazioni contenute nelle seguenti linee guida e raccomandazioni internazionali e nazionali:

1. **ATA 2015:** Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.
2. **Consensus italiano:** Pacini F. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest*. 2018 Jul;41(7):849-876. doi: 10.1007/s40618-018-0884-2.
3. **Linee guida Associazione Italiana Oncologia Medica:** Linee guida Tumori della tiroide. Edizioni 2016. Coordinatore L.Locati.
4. **Letteratura** disponibile con ricerca parole chiave "PET" and "thyroid" in Pubmed.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

Consensus nell'utilizzo nelle seguenti indicazioni:

INTRODUZIONE

La metodica PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) è una metodica di Medicina Nucleare basata sulla possibilità di utilizzare dei traccianti specifici per studiare il metabolismo di una data patologia.

Il tracciante è caratterizzato da una molecola specifica per lo studio funzionale della patologia in esame associata ad un isotopo radioattivo (emittente di positroni) che permette l'ottenimento delle immagini della distribuzione di tale molecola nell'organismo.

Dal punto di vista tecnico la PET/CT è un macchinario ibrido caratterizzato dal tomografo PET che permette la rilevazione dell'emissione di raggi gamma ad alta energia emessi attraverso l'interazione del tracciante con la materia e la trasformazione attraverso algoritmi di ricostruzione di tale segnale in immagini con creazione di mappe di distribuzione.

Il Fluorodesossiglucosio (18 f-FDG) è il tracciante attualmente più utilizzato e disponibile sin dagli anni 90 per lo studio del metabolismo glucidico di particolare rilievo nell'ambito della patologia tumorale, anche se attualmente le applicazioni si stanno estendendo in altri campi.

La caratteristica dell'FDG è di essere un tracciante utile nell' identificare le lesioni neoplastiche in particolare quelle più aggressive e proliferanti dotate di elevato metabolismo glucidico.

La captazione di FDG è legata all'elevata espressione dei trasportatori del glucosio (GLUT) a livello della membrana cellulare delle cellule neoplastiche e all'aumentata attività delle esochinasi intracellulari, enzimi responsabili della fosforilazione del 18F FDG a cui ne consegue l'accumulo.

Per quanto riguarda la patologia tiroidea ed in particolare il carcinoma della tiroide diverse applicazioni della PET con FDG sono state studiate e valutate in vari studi.

Anche se per quanto riguarda il tumore tiroide nella maggior parte dei casi ci si trova di fronte a lesioni ben differenziate, poco proliferanti e a lenta evoluzione, come vedremo nel presente documento, la PET con FDG può avere un ruolo importante nella gestione clinica di tale patologia.

Solo una parte delle indicazioni esplorate sono indicate nelle linee guida clinica, seppur molteplici sviluppi saranno protagonisti del futuro a venire.

1. PET-FDG e nodulo tiroideo

1.a FDG PET e incidentaloma tiroideo

Il riscontro occasionale di captazioni tiroidee alla PET con FDG eseguita con finalità oncologiche è una problematica clinica comune. Molti studi hanno valutato l'incidenza delle captazioni focali di FDG in ambito tiroideo che ammonta a circa 1-2 % sul totale degli esami PET eseguiti in ambito oncologico con valore minimo dello 0.2 % all'11% (pooled incidence riportata nella metanalisi di Bertagna et al del 2.5% con 95% CI 1.68-3.39 %). In questo campo moltissimi dati sono attualmente disponibili con più di 150.000 pazienti analizzati nei singoli studi sebbene non tutti sottoposti poi a successiva verifica.

Le linee guida americane ATA raccomandano con un livello di evidenza "forte" la necessità di esplorare con citoaspirato le nodularità che presentino una captazione alla PET con FDG. La raccomandazione 5 (A) cita: *"Focal [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18 FDG-PET) uptake within a sonographically confirmed thyroid nodule conveys an increased risk of thyroid cancer, and FNA is recommended for those nodules ≥1cm (Strong recommendation, Moderate-quality evidence) B) Diffuse 18 FDG-PET uptake, in conjunction with sonographic and clinical evidence of chronic lymphocytic thyroiditis, does not require further imaging or FNA. (Strong recommendation, Moderate-quality evidence).*

Tale evidenza è basata sui risultati degli studi che hanno valutato la probabilità di malignità di tali captazioni, che si aggira intorno al 32-35% nella maggior parte degli studi con range dall'8% al 64 % in base alla selezione del paziente (34.6% con 95% CI 29.3-40.2 % nella metanalisi di Bertagna et al), sottolineando l'elevata sensibilità della PET con FDG nell'identificare la patologia maligna in un terzo della popolazione esaminata, seppur la specificità sia moderata (40-50%).

L'istologia maggiormente rappresentata è quella del carcinoma papillare classico in circa l'80 % dei casi. Tuttavia, sono descritti casi false negativi che riguardano prevalentemente le forme di carcinoma papillare ben differenziato e di dimensioni infracentimetriche mentre appare più raro il falso negativo a carico delle forme di carcinoma follicolare, e nelle forme poco differenziate.

Per quanto riguarda il rischio di falsi positivi, si annoverano gli adenomi oncocitici e gli adenomi di Plummer iperfunzionanti. Per definire la positività la maggior parte degli studi considera una captazione superiore al tessuto tiroideo circostante, alcuni propongono un cut off di SUV (standardized uptake value) che è un parametro semiquantitativo, ma nessun criterio è attualmente validato.

In conclusione, **ogni captazione tiroidea di natura focale e di riscontro occasionale alla PET con FDG dovrebbe essere segnalata e valutata alla luce della funzionalità tiroidea, del quadro ecografico e sottoposta a esame citologico in accordo ai criteri dimensionali/morfologici secondo linee guida.**

Bibliografia

Haugen BR et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.

Chung SR, Choi YJ, Suh CH, Kim HJ, Lee JJ, Kim WG, Sung TY, Lee YM, Song DE, Lee JH, Baek JH. Thyroid Incidentalomas Detected on 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography: Malignant Risk Stratification and Management Plan. *Thyroid*. 2018 Jun;28(6):762-768.

Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, Giubbini R. Diagnostic and clinical significance of F-18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):3866-75.

Thuillier P, Roudaut N, Crouzeix G, Cavarec M, Robin P, Abgral R, Kerlan V, Salaun PY. Malignancy rate of focal thyroid incidentaloma detected by FDG PET-CT: results of a prospective cohort study. *Endocr Connect*. 2017 Aug;6(6):413-421.

Demir Ö, Köse N, Özkan E, Ünlütürk U, Aras G, Erdoğan MF. Clinical significance of thyroid incidentalomas

identified by 18F-FDG PET/CT: correlation of ultrasonography findings with cytology results. Nucl Med Commun. 2016 Jul;37(7):715-20.

Beech P, Lavender I, Jong I, Soo G, Ramdave S, Chong A, Nandurkar D. Ultrasound stratification of the FDG-avid thyroid nodule Clin Radiol. 2016 Feb;71(2):164-9.

Kim D, Hwang SH, Cha J, Jo K, Lee N, Yun M- Risk Stratification of Thyroid Incidentalomas Found on PET/CT: The Value of Iodine Content on Non contrast Computed Tomography. Thyroid. 2015 Nov;25(11):1249-54 .

Adas M, Adas G, Koc B, Ozulker F. Incidental thyroid lesions on FDG-PET/CT: a prevalence study and proposition of management. Minerva Endocrinol. 2015 Sep;40(3):169-75.

Yoon JH, Cho A, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Thyroid incidentalomas detected on 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography: Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) in the diagnosis and management of patients. Surgery. 2015 Nov;158(5):1314-22.

1.b Ruolo della PET nella caratterizzazione del nodulo tiroideo a citologia indeterminata.

Il consensus italiano di citologia (SIAPEC) suddivide i nodi in 5 classi dal TIR1 che comprende noduli con rischio di malignità non definito al TIR5 che include noduli certamente maligni. La classe più problematica è senza dubbio la classe TIR3 che include le lesioni indeterminate a basso rischio di malignità (TIR3A) e le lesioni indeterminate ad alto rischio di malignità (TIR3B) con rispettivamente un rischio di malignità < 10 % nel primo caso e 15-30% nel secondo caso.

In questo gruppo di noduli il solo modo per definire la diagnosi è la chirurgia con l'analisi istologica. Come risultato finale solo un 30% risulta essere maligno. In tal senso molte chirurgie appaiono inutili o da considerare come over treatment e ammontano a circa il 70%. Pertanto, è necessario poter avere dei mezzi diagnostici con elevata sensibilità nell'individuare i noduli maligni che possano beneficiare di un intervento chirurgico e dall'altra parte dotati di elevato valore predittivo negativo per evitare chirurgie inappropriate.

L'ecografia risulta avere dei limiti in questo caso e anche con l'utilizzo di nuove tecniche come l'elastografia che aumenta la sensibilità dell'ecografia classica, rimane subottimale. Sicuramente diversi marcatori molecolari sono stati valutati e di interesse in questo ambito, ma la loro disponibilità è ridotta e non sempre presentano una sensibilità adeguata, fra questi si annoverano la Galectina 3, TERT e RAS.

La PET con FDG è stata valutata in diversi studi con la finalità di caratterizzare e predire la malignità di questo tipo di noduli, in quanto come precedentemente espresso nell'ambito del capitolo degli incidentalomi la captazione di FDG può essere espressione di natura maligna.

Attualmente diversi studi hanno analizzato il ruolo della PET in questo ambito e hanno dimostrato una sensibilità variabile fra il 77 % e 100 % rispettivamente ma con una specificità moderata di 40-50%. Due metanalisi sono attualmente disponibili. La metanalisi di Vriens includendo 6 studi e 241 pazienti ha dimostrato una pooled sensitivity, pooled specificity, VPN, VPP e accuratezza diagnostica di 95%, 48%, 96% , 39% e 60% rispettivamente. La metanalisi di Wang ha incluso 7 studi pubblicati entro il 2012 con un totale di 267 pazienti e ha riportato una pooled sensitivity di circa il 90%, lievemente inferiore rispetto alla precedente e una specificità del 55%. Il rischio infatti è duplice come già accennato nel capitolo sull'incidentaloma tiroideo, da una parte la possibilità di avere dei falsi negativi nel caso di tumori di piccole dimensioni ad istologie prevalentemente papillare classica ben differenziata, ma soprattutto la possibilità di falsi positivi in caso di adenoma di Plummer, adenoma a cellule ossifile, o anche in caso di nodi di struma giustificando la modesta specificità riportata nelle metanalisi.

Diversi studi hanno però sottolineato come la PET possa con un elevato VPN, variabile fra 81% e 100% nell'escludere la presenza di una lesione maligna e quindi ridurre in maniera significativa la percentuale di interventi chirurgici inutili. Con una buona selezione del paziente però la specificità della metodica potrebbe essere migliorata.

Uno studio di Ruhlmann et al ha valutato le performance della PET in noduli sospetti all'ecografia e ipocaptanti alla scintigrafia escludendo pertanto i noduli autonomi e ha mostrato valori molto elevati di sensibilità e VPN, ma anche di specificità e valore predittivo positivo.

Sempre il gruppo di Vriens ha inoltre effettuato una valutazione cost-beneficio e ha dimostrato che l'inserimento della PET nell'iter diagnostico riduca i costi se paragonata alla chirurgia e ai test molecolari.

Nello studio di Piccardo et al in un confronto fra PET e ecografia cervicale multiparametrica, la PET ha mostrato una sensibilità, un'accuratezza e un valore predittivo negativo decisamente superiori rispetto all'ecografia con valori intorno al 94%, 66% e 98% circa rispettivamente.

Infine, non solo la presenza di captazione ma anche l'intensità potrebbe essere correlata con un'istologia più aggressiva, o con infiltrazione extratiroidea o linfonodale in caso di elevato SUV.

Seppur interessante come applicazione, tuttavia le linee guida non raccomandano attualmente l'esecuzione routinaria di tale esame in tale setting con un'evidenza debole, soprattutto legata ai costi e alla disponibilità della metodica.

Bibliografia

Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. [Cancer](#). 2011 Oct 15;117(20):4582-94.

Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. [Otolaryngol Head Neck Surg](#). 2013 Sep 1;42:38.

Nguyen TT, Lange NGE, Nielsen AL, Thomassen A, Døssing H, Godballe C, Rohde M. PET/CT and prediction of thyroid cancer in patients with follicular neoplasm or atypia. [Eur Arch Otorhinolaryngol](#). 2018 Aug;275(8):2109-2117.

Ruhlmann M, Ruhlmann J, Görges R, Herrmann K, Antoch G, Keller HW, Ruhlmann V. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography May Exclude Malignancy in Sonographically Suspicious and Scintigraphically Hypofunctional Thyroid Nodules and Reduce Unnecessary Thyroid Surgeries. [Thyroid](#). 2017 Oct;27(10):1300-1306.

Merten MM, Castro MR, Zhang J, Durski J, Ryder M. Examining the Role of Preoperative Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Combination with Ultrasonography in Discriminating Benign from Malignant Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. [Thyroid](#). 2017 Jan;27(1):95-102.

Piccardo A, Puntoni M, Treglia G, Foppiani L, Bertagna F, Paparo F, Massollo M, Dib B, Paone G, Arlandini A, Catrambone U, Casazza S, Pastorino A, Cabria M, Giovanella. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison between 18F-FDG-PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology. [Eur J Endocrinol](#). 2016 May;174(5):693-703.

Kim TH, Ji YB, Song CM, Kim JY, Choi YY, Park JS6, Tae K. SUVmax of 18F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules according to tumor volume [World J Surg Oncol](#). 2015 Jul 16;13:217.

Kim SJ, Chang S. Predictive value of intratumoral heterogeneity of F-18 FDG uptake for characterization of thyroid nodules according to Bethesda categories of fine needle aspiration biopsy results. [Endocrine](#). 2015 Dec;50(3):681-8.

2. Ruolo della PET con FDG nella stadiazione iniziale dei tumori ad alto rischio o ad istologia aggressiva

La stadiazione iniziale del carcinoma tiroideo si basa di norma sui riscontri ecografici, e in fase post-chirurgica sui valori di Tg post-operatoria e sui risultati della scintigrafia post-terapeutica dopo somministrazione di iodio radioattivo. Considerando la stadiazione preoperatoria del carcinoma papillare diversi studi hanno dimostrato che la FDG PET, pur individuando un gruppo di pazienti con maggior rischio di recidiva/persistenza di malattia, non ha un ruolo prognostico aggiuntivo rispetto ai criteri clinici di norma utilizzati. Inoltre, la FDG PET/CT avendo una sensibilità inferiore della US nella stadiazione prechirurgica dei linfonodi del collo, non se ne ritiene pertanto indicato l'uso in accordo alle linee guida ATA.

Al contrario tutt'altro ruolo può svolgere la FDG PET/TC nel paziente con DTC ad alto rischio di metastasi a distanza alla diagnosi, e nei sottotipi istologici aggressivi (tall cell, sclerosante, solido/trabecolare, insulare e a cell di Hurthle). In questo gruppo l'esame metabolico può permettere di ottenere una stadiazione più completa rispetto alle altre metodiche; in particolare nella rilevazione di secondarietà scheletriche, fornendo una previsione della risposta alla terapia radiometabolica.

Lo studio di Rosenbaum-Krummer et al., in cui sono stati analizzati 90 pazienti di questo setting, ha dimostrato che la FDG PET/TC modifica la gestione del paziente in circa il 20% dei casi, soprattutto in quelli con estensione extratiroidea e /o metastasi a distanza. Si ritiene pertanto utile la stadiazione post-operatoria dei pazienti con DTC ad alto rischio o con DTC ad istotipo aggressivo con FDG PET specie in presenza di elevati valori di tireoglobulina post operatoria.

In conclusione, la PET con FDG non è raccomandata nello staging preoperatorio del carcinoma differenziato della tiroide se non in casi selezionati. Risulta invece un esame utile nel completamento di stadiazione dei tumori ad elevato rischio di persistenza di malattia nel post-operatorio.

Bibliografia

Rosenbaum-Krumme SJ, Goerges R, Bockisch A & Binse I. 18F-FDG-PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012 Sep;39(9):1373-80.

Pryma DA, Schoeder H, Goennen M, Robbins RJ, Larson SM & Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG-PET in Hurthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med*. 2006 Aug;47(8):1260-6.

Treglia G, Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L & Giovanella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *International Journal of Endocrinology* 2013; 2013:856189.

Yutan E & Clark OH. Hurthle cell carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology* 2001; 2:331-335.

Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S & Alavi A. Prognostic significance of FDG-PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clinical Nuclear Medicine* 2012; 37: 953-959.

Schlumberger M & Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012 Jan;166(1):5-11.

Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F & Pacini F. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet. Diabetes & Endocrinology*; 2014 May;2(5):356-8.

Salvatori M, Biondi B, Rufini V. Imaging in endocrinology: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron

emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. Eur J Endocrinol. 2015 Sep;173.

Kim H, Na KJ, Choi JH, Ahn BC, Ahn D, Sohn JH. Feasibility of FDG-PET/CT for the initial diagnosis of papillary thyroid cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Jun;273(6):1569-76.

Kang JH, Jung DW, Pak KJ, Kim IJ, Kim HJ, Cho JK, Shin SC, Wang SG, Lee BJ. Prognostic implication of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with recurrent papillary thyroid cancer. Head Neck. 2018 Jan;40(1):94-102.

3. Ruolo della PET con FDG nella recidiva di malattia

L'indicazione principale della 18F-FDG PET/CT nel tumore tiroideo differenziato è nel follow up post chirurgico e post ablazione in presenza di incremento/persistenza di elevati valori di tireoglobulina, senza evidenza morfologica di malattia alle indagini ecografiche o al Whole Body Scan diagnostico o terapeutico.

Le linee guida ATA 2015 suggeriscono di sottoporre il paziente a 18F FDG PET/CT con i valori di tireoglobulina ≥ 10 ng/ml sotto stimolo. In questo setting la metodica mostra un'elevata accuratezza diagnostica con valori di sensibilità e specificità rispettivamente del 88.5% e del 84.7%, mentre in presenza di valori di tireoglobulina ≤ 10 ng/ml la sensibilità della metodica è inferiore (30% circa). L'esecuzione dell'esame è indicata anche nei pazienti con livelli non valutabili di tireoglobulina in presenza di interferenza autoanticorpale e con valori di anticorpi anti tireoglobulina persistentemente incrementati o in aumento nel tempo.

I fattori che influenzano la sensibilità della 18F FDG PET/CT sono la differenziazione tumorale, la dimensione delle lesioni e, in minor misura, la stimolazione TSH. La sensibilità dell'esame è infatti maggiore negli istotipi indifferenziati e/o aggressivi, ad ex carcinomi poco differenziati, varianti tall cell, solido e a cellule di Hürthle. In caso di istologia aggressiva oppure in presenza di breve tempo di raddoppiamento del marker (< 1 anno) si può considerare l'esecuzione della metodica anche in presenza di valori di tireoglobulina ≤ 10 ng/ml.

L'esecuzione di una scansione FDG PET/CT ha oggi un ruolo chiave nella gestione del follow up e delle scelte terapeutiche del paziente con persistenza/recidiva di malattia.

La positività dell'esame FDG PET individua un gruppo di pazienti a prognosi più sfavorevole, con elevato rischio di rapida progressione di malattia e con scarsa risposta alla terapia radiometabolica.

E' noto che le lesioni FDG-positivo hanno una bassa/nulla capacità di concentrare lo iodio. In caso di riscontro di lesioni FDG-avide, anche in presenza o di ulteriori lesioni ancora in grado di concentrare lo iodio o di lesioni in grado di concentrare entrambi i radiofarmaci, la somministrazione di attività terapeutiche di iodio deve tener conto della diversa avidità per i due traccianti, del carico di malattia e del grado di mismatch per i due radiofarmaci.

Un uso corretto di 18F FDG PET/CT riduce il numero di secondi trattamenti radiometabolici a elevate attività di ^{131}I , inadeguati in pazienti con elevati valori di Tg e WBS post ablativo normale; in questo setting il riscontro di reperti FDG PET positivi può modificare la gestione terapeutica nel 20-40% dei pazienti, rilevando la presenza di metastasi a distanza inaspettate, in particolare a livello osseo, o di secondarietà linfonodali in sedi difficilmente esplorabili all' ETG come le sedi retrofaringea e retroclavaree.

Al contrario la negatività dell'esame 18F FDG PET/CT nonostante valori elevati di tireoglobulina sotto stimolo è considerato un ottimo fattore prognostico positivo ed è associato nel tempo anche alla scomparsa dell'autoimmunità antitireoglobulina. Il consensus italiano di Pacini et al conclude: *"Patients with persistent structural disease need an active surveillance should undergo periodic morphological examinations to assess the status of disease and to evaluate the need and the appropriateness of treatment (b) An individualized follow-up program should be planned according to site and burden of metastases, ^{131}I uptake, and avidity and FDG-PET uptake."*

In conclusione, la PET con FDG è raccomandata nella ricerca di recidiva di malattia nei carcinomi della

tiroide differenziati con valori di Tg > 10 ng/ml sotto stimolo o anche a valori inferiori di Tg in caso di rapido tempo di raddoppiamento .

Bibliografia

Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. Nucl Med Commun. 2009; 30:639–50.

Miller ME, Chen Q, Elashoff D, Abemayor E, St John M. Positron emission tomography and positron emission tomography-CT evaluation for recurrent papillary thyroid carcinoma: meta-analysis and literature review. Head Neck. 2011;33:562–5.

Caetano R, Bastos CR, de Oliveira IA, da Silva RM, Fortes CP, Pepe VL, et al. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative (131) I whole-body scan results: a meta-analysis. Head Neck. 2016; 38:316–27.

Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated Tg and negative scan: a meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2010; 163:177–83.

Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, et al. Tg levels and Tg doubling time independently predict a positive (18) FFDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013; 40:874–80.

Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated Tg levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. Clin Nucl Med. 2012; 37:953–9.

Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Postradioiodine treatment whole body scan in the era of fluorodesoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum Tg levels. Thyroid. 2012; 22:832–8.

4. Ruolo della PET con FDG nel paziente metastatico noto

- Valore prognostico:

Come precedentemente descritto la captazione di FDG da parte delle cellule neoplastiche tiroidee è indice di elevata proliferazione ed è prerogativa delle forme a maggiore aggressività e meno differenziate. La captazione di FDG a carico di lesioni metastatiche del tumore della tiroide è riconosciuta come fattore prognostico negativo in termini di aumentato rischio di progressione di malattia, impatto sulla sopravvivenza e scarsa responsività allo Iodio131 (tumore refrattario). Come riportato nello studio di Ricarthe Filho, la gran parte dei tumori refrattari allo iodio infatti presentano significativa captazione di tale tracciante. Diversi studi hanno identificato il valore prognostico negativo della captazione di FDG nei tumori tiroidei, indipendentemente dalla captazione di Iodio131. Nello studio del MSKCC di Robbins et al gli autori hanno valutato l'impatto prognostico di diversi parametri clinici, biologici, istologici e della captazione di iodio131 e FDG in circa 400 pazienti. All'analisi multivariata i risultati di questo studio dimostrano come la captazione di FDG sia significativamente associata alla sopravvivenza in tali pazienti. In particolare, hanno mostrato come l'intensità della captazione espressa come SUV e il numero di lesioni captanti l'FDG fossero correlate con prognosi più infausta rispetto ai pazienti captanti lo iodio e negativi alla Pet con FDG.

Lo studio di Deandreis et al su 80 pazienti metastatici ha dimostrato che la captazione di FDG fosse

all'analisi multivariata il fattore prognostico prevalente, confermando anche i dati di Robbins per quanto riguarda l'intensità di captazione e il numero di lesioni captanti. Vural et al hanno mostrato anche che una Pet negativa nei pazienti con bassi valori di Tg (< 1 ng) in presenza di TSH soppresso, ma elevati dopo stimolazione fosse predittiva di miglior prognosi. Il lavoro di Marcus et al. anche conferma che i pazienti con positività della PET durante il follow up abbiano una ridotta sopravvivenza rispetto ai pazienti con Pet negativa. Inoltre la correlazione fra captazione di FDG e la mutazione di BRAF è stata messa in evidenza prima in vitro e poi in vivo. In particolare, lo studio di Durante et al ha mostrato come i tumori BRAF mutati rispetto ai BRAF wild type mostrino un'aumentata espressione di GLUT 1, il trasportatore di glucosio maggiormente espresso nei tessuti neoplastici e una ridotta espressione di NIS, Tg e Abanti TPO introducendo il concetto di ridotta responsività allo iodio radioattivo in questi tumori. In vivo anche una metanalisi ha messo in luce come nei tumori BRAF mutati la PET con FDG permetta di identificare foci più avidi di FDG rispetto ai tumori non mutati. Il concetto quindi di valore prognostico della PET con FDG detiene un significato importante nell'identificazione dei tumori tiroidei a migliore e peggior prognosi. Nelle linee guida ATA viene infatti fatto riferimento al valore prognostico della captazione di FDG da parte dei tumori tiroidei e annoverano la PET come metodica di possibile utilizzo per determinarne il tumor burden. Pacini et al nel consensus italiano sottolinea che la captazione con FDG rientra nei criteri da tenere in conto nella personalizzazione del follow up dei pazienti con malattia residua insieme al tumor burden, la sede della malattia residua e la captazione allo iodio.

In conclusione, la PET con FDG nei pazienti con tumore tiroideo metastatico ricopre un importante ruolo prognostico stratificando i pazienti a miglior o peggior prognosi.

- Definizione di tumore refrattario allo iodio.

Fra i tumori tiroidei metastatico solo due terzi dei pazienti presenta una significativa captazione dello iodio radioattivo e solo un terzo presenta una remissione della malattia con la sola terapia radiometabolica. Pertanto, due terzi dei pazienti sono considerati iodo refrattari.

Il tumore tiroideo iodo refrattario è attualmente definito secondo i seguenti parametri:

- 1) Assenza di captazione allo iodio¹³¹ in presenza di lesioni note
- 2) Presenza di alcune lesioni che captano lo iodio¹³¹ e altre lesioni che non lo captano
- 3) Progressione nonostante la presenza di captazione allo iodio
- 4) Assenza di risposta della malattia dopo un'attività cumulata di 600 mCi.

Tale definizione è attualmente argomento di attualità in quanto molti altri parametri potrebbero essere presi in considerazione prima di escludere la possibilità di un beneficio dello iodio nei suddetti casi. Questo è anche un punto recentemente discusso nei Principi della Martinica, documento di consensus redatto dall'ATA, EANM, SNM (Tuttle et al, Luster et al). Nel principio numero 9 di tale consensus si evince infatti che la definizione di refrattarietà è in continua evoluzione e che ulteriori studi sono necessari per definire al meglio le tecniche di valutazione della captazione allo iodio e che con nuovi protocolli di redifferenziazione come mostrato per la prima volta nello studio di Ho et al il ruolo dello iodio radioattivo potrà essere rivalutato. Per quanto riguarda l'impatto della Pet con FDG in tale ambito come precedentemente descritto, la presenza di una captazione intensa di FDG a carico delle lesioni rende il tumore verosimilmente meno responsivo allo iodio in quanto espressione di una scarsa differenziazione e anche più rapidamente progressivo, pertanto in linea di massima una captazione intensa di FDG potrebbe precludere l'utilizzo dello iodio ¹³¹ in questi pazienti. Tuttavia, studi che valutino il beneficio della terapia radiometabolica nei pazienti con simultanea presenza di captazione allo iodio e di FDG sono necessari per identificare quei pazienti sicuramente non iodo responsivi.

Il consensus italiano a tale proposito riporta che: *"RAI refractory tumor has a high probability of progression and will require systemic therapy with TKI during follow-up. FDG-PET is useful for prognostic purpose and when tumor lesions are FDG-PET positive prognosis is unfavorable"*. Inoltre nella definizione del paziente come refrattario e nella scelta terapeutica: *"Empiric treatment with RAI (100–150 mCi, 3.7–5.2 mBq) may be considered in patients with elevated serum Tg levels or rapidly rising serum Tg levels or rising anti-Tg antibody levels and negative macroscopic structural (US, TC, RMI) or metabolic (FDG-PET/CT) imaging. Two main factors should be considered for decision making: the level of serum Tg*

elevation and the results of 18FDG-PET” sottolineando come la negatività della PET sia un criterio importante per sottoporre il paziente ad una terapia radiometabolica in caso di sospetta recidiva.

In conclusione, la PET con FDG permette di identificare i pazienti meno responsivi allo iodio radioattivo e quelli con prognosi più infausta. La captazione di FDG da parte delle lesioni metastatiche non è tuttavia assoluta controindicazione alla somministrazione della terapia con iodio radioattivo che dovrà essere discussa caso per caso.

- Valutazione della risposta alle terapie sistemiche con TKI

La terapia con anititrosina kinasi è attualmente la terapia di seconda linea proposta ai pazienti con tumore alla tiroide metastatico refrattario allo iodio radioattivo e progressivo. La valutazione della risposta a queste terapie é attualmente basata sui criteri RECIST 1.1 con un monitoraggio sistematico del paziente indicativamente ogni 3 mesi attraverso TC torace e addome. Tuttavia, l'effetto dei TKI è citostatico e non citotossico, pertanto vi possono essere delle limitazioni nel valutare le lesioni che rispondono da quelle che non rispondono. Per quanto riguarda l'utilizzo della PET nella valutazione della risposta a terapie sistemiche, dei criteri metabolici, i PERCIST, sono stati proposti da Whal et al nel 2009, ma non sono stati validati in tutti i setting. In questo specifico campo alcuni studi hanno valutato l'interesse della PET nella valutazione della risposta precoce ai TKI già 7 giorni dopo l'inizio della terapia con TKI nel carcinoma differenziato della tiroide con risultati contrastanti. Alcuni studi hanno mostrato un'associazione fra la diminuzione del SUV e la risposta RECIST. I pazienti con risposta oggettiva (completa, parziale, stabilità di malattia) mostravano una precoce diminuzione del SUV rispetto ai pazienti invece successivamente progressivi, sottolineando come la PET possa essere usata come metodica per individuare precocemente i pazienti responders. Altri invece non hanno trovato correlazione fra la variazione dei parametri metabolici (SUV e volume metabolico) e risposta RECIST. Lo studio di ha valutato l'utilità della PET in baseline e nei 15 giorni successivi l'inizio della terapia con sorafenib e ha mostrato come il SUVmax in baseline fosse superiore nei pazienti successivamente progressivi, ma in assenza di correlazione con la PFS sottolineando come la PET possa essere utile nel predire la risposta, ma non l'outcome clinico. Anche in alcuni studi randomizzati di phase II che prevedevano vandetanib o sunitinib vs placebo, (76-77_78 Carr et al) la PET ha mostrato essere più utile nella valutazione della risposta rispetto ai criteri RECIST. Tuttavia, nonostante risultati incoraggianti, i dati sono ancora scarsi per potere raccomandare la PET sistematicamente in questo campo e soprattutto la tempistica di esecuzione non è ancora chiara. Attualmente uno studio giapponese è in corso per valutare l'utilità della PET nella valutazione della risposta precoce (1 settimana) al lanvatinib in pazienti con tumore alla tiroide refrattario allo iodio.

In conclusione, sulla base dei pochi dati disponibili la PET con FDG non può attualmente essere considerata uno standard nella valutazione della risposta ai TKI nei pazienti con tumore alla tiroide metastatico e refrattario allo iodio.

Bibliografia

[Ricarte-Filho JC](#), [Ryder M](#), [Chitale DA](#), [Rivera M](#), [Heguy A](#), [Ladanyi M](#), [Janakiraman M](#), [Solit D](#), [Knauf JA](#), [Tuttle RM](#), [Ghossein RA](#), [Fagin JA](#). Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. [Cancer Res](#). 2009 Jun 1;69(11):4885-93. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0727.

Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM (2006) Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro- 2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91:498–505.

[Deandreis D](#) , [Al Ghuzlan A](#), [Leboulleux S](#), [Lacroix L](#), [Garsi JP](#), [Talbot M](#), [Lumbroso J](#), [Baudin E](#), [Caillou B](#), [Bidart JM](#), [Schlumberger M](#). Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? [Endocr Relat Cancer](#). 2011 Jan 13;18(1):159-69. doi: 10.1677/ERC-10-0233. Print 2011 Feb.

Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F. 2006 Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91:2892–2899 doi:10.1210/jc.2005-2838.

Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med*. 2012 Oct;37(10):953-9. doi: 10.1097/RLU.0b013e31825b2057.

Marcus C, Antoniou A, Rahmim A, Ladenson P, Subramaniam RM. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in differentiated thyroid cancer management: Importance of clinical justification and value in predicting survival. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015 Jun;59(3):281-8. doi: 10.1111/1754-9485.12286. Epub 2015 Feb 11.

Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, Moris R, Moreti S, Bruno R, Barbi F, Avenia N, Scipioni A, Tosi E. 2007 BRAF mutation in papillary thyroid carcinomas inhibits genes involved in iodine metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92:2840–2843 doi:10.1210/jc.2006-2707.

Santhanam P, Khthir R, Solnes LB, Ladenson PW. The relationship of the BRAF^{V600E} mutation status to FDG PET/CT avidity in thyroid cancer: a review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2018 Jan;24(1):21-26. doi: 10.4158/EP-2017-0080. Epub 2017 Nov 16.

Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, Dillehay G, Draganescu C, Flux G, Führer D, Giovanella L, Greenspan B, Luster M, Muyllé K, Smit JWA, Van Nostrand D, Verburg FA, Hegedüs L. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):461-470. doi: 10.1089/thy.2018.0597.

Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Hoffmann M, Jarzab B, Leenhardt L, Musholt TJ, Newbold K, Nixon IJ, Smit J, Sobrinho-Simões M, Sosa JA, Tuttle RM, Verburg FA, Wartofsky L, Führer D. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid*. 2019 Jan;29(1):7-26. doi: 10.1089/thy.2017.0129.

Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, Pentlow KS, Zanzonico PB, Haque S, Gavane S, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Domínguez JM, Shen R, Tuttle RM, Larson SM, Fagin JA. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013 Feb 14;368(7):623-32. doi: 10.1056/NEJMoa1209288.

Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S. doi: 10.2967/jnumed.108.057307.

Marotta V, Ramundo V, Camera L, Del Prete M, Fonti R, Esposito R, Palmieri G, Salvatore M, Vitale M, Colao A, Faggiano A. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 May;78(5):760-7. doi: 10.1111/cen.12057.

Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1675-84. doi: 10.1200/JCO.2008.18.2717.

Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, Bauman JE, Martins RG. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res*. 2010 Nov 1;16(21):5260-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0994.

Takeuchi S, Shiga T, Hirata K, Taguchi J, Magota K, Ariga S, Gouda T, Ohhara Y, Homma R, Shimizu Y, Kinoshita I, Tsuji Y, Homma A, Iijima H, Tamaki N, Dosaka-Akita H. Early prediction of lenvatinib treatment efficacy by using 18F-FDG PET/CT in patients with unresectable or advanced thyroid carcinoma that is refractory to radioiodine treatment: a protocol for a non-randomized single-arm multicenter observational study. *BMJ Open*. 2018 Aug 30;8(8):e021001. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021001.