



Utilizzo delle indagini di medicina nucleare
nella diagnostica e nel follow – up
delle neoplasie neuroendocrine di diversi distretti anatomici

Gruppo di Studio sui Sarcomi

Coordinatori: Maria Pia Brizzi, Alessandro Comandone

Comitato Estensore

Emanuela Arvat , Massimo Baccega, Maria Pia Brizzi, Carolina Cauchi, Desiree Deandreis, Teresa Gallo, Sabrina Genovese, Alessandra Mosca, Alessandro Piovesan, Carlo Poti, Paola Razzore, Maura Rossi, Dimitri Siatis.

Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento

Sandra Aliberti, Daniela Antonini, Emanuela Arvat, Nadia Birocco, Antonella Boglione, Alda Borrè, Carolina Cauchi, Armando Cinquegrana, Lorenzo D'Ambrosio, Lorenzo Daniele, Desiree Deandreis, Giulia Gallizzi, Alessandra Gallo, Maria Teresa Gallo, Marco Gatti, Giovanni Grignani, Federica Grosso, Alessandra Linari, Patrizia Lista, Elena Maldì, Alessandra Mosca, Raimondo Piana, Alessandro Piovesan, Alberto Pisacane, Carlo Poti, Monica Rampino, Paola Razzore, Marisa Ribotta, Daniele Ricci, Nadia Russolillo, Dimitros Siatis, Pietro Sozzi.

Versione numero 2, data 10/11/2017

Introduzione

Le metodiche di medicina nucleare finora impiegate per lo studio delle neoplasie neuroendocrine (NENs) sono state la scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide o Octreoscan (SRS, somatostatin scintigraphy receptor scintigraphy), con acquisizione integrata di immagini tramite tomografia, con emissione di positroni quali la SPECT (single photon emission computed tomography)/TC e in tempi più recenti la PET/CT.

Quest'ultima metodica ha l'indiscusso vantaggio di una maggiore risoluzione spaziale consentendo, attraverso l'utilizzo di diversi radio farmaci, la determinazione della presenza dei recettori per la somatostatina (⁶⁸Ga-peptidi) e la valutazione dello stato del metabolismo glicidico e di quello delle amine biogene (¹⁸F-FDG/¹⁸F-DOPA).

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

Nel formulare le seguenti raccomandazioni si è tenuto conto delle seguenti linee guida e raccomandazioni internazionali e nazionali:

- AIOM-ITANET Linee guida "Tumori neuroendocrini", versione 2016;
- ENETS consensus guidelines 2016 /2012;
- EANM Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010 ;
- IAEA, EANM, SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours, 2013.

Quesito 1

E' necessaria l'integrazione tra studio TC/RM con MDC e PET con ⁶⁸Ga-DOTA-peptidi nello studio delle NENs ben differenziate?

Si, tanto per le neoplasie gastroenteropancreatiche (GEP NEN) che per i carcinoidi bronchiali.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

- La PET con ⁶⁸Ga-DOTA è raccomandata per la stadiazione alla diagnosi (localizzazione del tumore primitivo e individuazione di metastasi) delle NENs G1-G2, e può essere utile nel follow-up e nella ristadiatione (1).
- Per quanto riguarda le NENs pancreatiche (pNEN), la ⁶⁸Ga-PET trova applicazione sia nelle forme funzionanti sia in quelle non funzionanti. Questa metodica consente, come per le altre localizzazioni di NEN, di stadiazione la malattia mediante una acquisizione di immagini total body (ricerca del tumore primitivo nei casi di metastasi ad origine sconosciuta, identificazione di metastasi a distanza extra-addominali) e verificare l'espressione dei sstr, informazione questa necessaria sia ai fini prognostici che terapeutici (possibilità di trattamento con SSA "freddi" e PRRT). In associazione alle metodiche radiologiche contrastografiche (TC e RM), e all'EUS, rappresenta la tecnica strumentale di scelta per la diagnosi e la stadiazione delle pNEN.
- In generale nelle NEN del distretto gastroenteropancreatico, la ⁶⁸Ga-PET (sensibilità tra il 75% e il 100%, specificità del 92% e accuratezza diagnostica del 96%) si è dimostrata superiore alla SRS (sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica 52%, 92% e 58%) e superiore alla TC (rispettivamente 61%, 71% e 63%) (2).
In virtù di queste caratteristiche, del costo unitario della procedura, della crescente disponibilità e del minor tempo di esecuzione dell'esame è possibile prevedere che a breve la ⁶⁸Ga-PET sostituirà definitivamente l'Octreoscan.
- La maggior parte dei Carcinoidi Tipici esprime un'alta densità di recettori della somatostatina (sstr). Studi PET/CT di confronto con ¹⁸F-FDG e ⁶⁸Ga-DOTATATE hanno evidenziato un'interessante correlazione con il tumor grade istologico.

L'aumento del tumor grade comporta un decremento dell'espressione di sstr mentre il metabolismo glucidico aumenta. In sostanza, l'attività proliferativa è in relazione diretta con la captazione di FDG e inversa con la captazione degli analoghi della somatostatina marcati con 68Ga. La scelta dell'indagine preferibile in diagnostica e stadiazione dei carcinoidi deve tenere in considerazione questo dato. Un recente studio (10) ha valutato il ruolo della 68Ga-DOTATATE PET/CT in pazienti con sospetta NEN a localizzazione varia, compreso il torace, e riporta sensibilità dell'81% e specificità del 90%, risultato confermato anche nel sottogruppo a localizzazione polmonare. (AIOM 2016)

Quesito 2

La PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi rappresenta la metodica di scelta per la caratterizzazione (diagnosi) delle NENs ben differenziate che esprimono i recettori della somatostatina?

Si. La PET con 68Ga-DOTA è raccomandata nella diagnosi, stadiazione e nel follow-up delle NENs G1-G2.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

In particolare:

- Nei **NETs pancreatici - non insulinomi** (sensibilità 86-100%, specificità 79-100%): nel 20-55% dei pazienti è in grado da sola di influenzare l'atteggiamento terapeutico (2);
- Nelle **NENs del piccolo intestino** per l'identificazione del primitivo (piccoli tumori digiuno/ileo) e delle metastasi a distanza, nella stadiazione (e follow-up) con una sensibilità di circa il 90% nell'identificazione di primitivo/linfonodi, >90% nell'identificazione delle metastasi epatiche; la metodica si è inoltre dimostrata utile nell'individuare lesioni ossee silenti o clinicamente sospette (3);
- Nelle **NEN dell'appendice** con dimensioni maggiori di 2 cm, con angio invasione o infiltrazione profonda, in quanto forme a rischio di metastasi (fino al 40%) (3);
- Nelle **NENs gastriche di tipo 2 e 3** per la stadiazione globale e per decisioni terapeutiche (4);
- Nelle **NEN polmonari** il valore predittivo negativo della PET/CT del 90% nell'escludere una diagnosi di NEN, è superiore a quello riportato per la scintigrafia con octreotide, come anche la sensibilità.

Quesito 3

Sia la PET con 68-Ga-Dota Peptidi che l'Octreoscan possono essere impiegate per la determinazione *in vivo* della presenza di recettori della somatostatina e per la pianificazione della terapia con analoghi della somatostatina?

Si.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

- Si. La PET con 68Ga-DOTA è raccomandata per determinare lo stato di espressione recettoriale delle NENs G1-G2 in previsione di terapia con analoghi della somatostatina. Se non disponibile la metodica PET, l'esame con Octreoscan può essere usato per valutare l'espressione recettoriale specie per lesioni di maggiori di 1.5 cm.
- L'imaging medico-nucleare recettoriale (in particolare la TC 68Ga-PET Dotatate) è comunque necessario nella scelta dei pazienti da sottoporre a PRRT con 90Y o 177Lu, e utile anche nella

valutazione della risposta. L'imaging radiorecettoriale è consigliato anche per la valutazione della risposta alla terapia radiometabolica, mentre rimane ancora aperto il suo ruolo per valutare la risposta ad altre terapie.

Quesito 4

Quando è indicato l'uso della PET-TC con 18FDG nelle NEN G1-G2?

Non di routine ma solo in determinate situazioni.

Statement di consenso del Gruppo di Studio

- La PET con 18FDG, ha un valore prognostico per quanto riguarda la sopravvivenza globale e quella libera da progressione di questi pazienti. Il suo utilizzo routinario nella diagnosi e nel follow-up delle NEN è tuttavia ancora non definito (5);
- Nelle forme G1-G2 a rapida crescita la PET/CT con 18F-FDG può essere considerata per definire il tumor burden e la prognosi delle RFTs, forme rare pancreatiche (3);
- La tecnica è in grado di definire una prognosi peggiore nelle NENs ben differenziate;
- La tecnica può evidenziare una insufficiente/scarsa risposta alla terapia radio recettoriale;
- Nonostante alcune incoraggianti pubblicazioni, il ruolo prognostico dell'esame non è ancora stato validato né in uno studio clinico randomizzato dedicato né per valutare la risposta ai trattamenti disponibili.

Riferimenti bibliografici

- 1) The Role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in Suspected Neuroendocrine Tumors. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. J Nucl Med 53(11):1686-1692, 2012;
- 2) Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al, Consensus guidelines update for the management of functional pNETs and non-functional pNETs. Neuroendocrinology, 103(2): 153-171, 2016;
- 3) O'Toole D, Kianmanesh R, Caplin M, et al, ENETs 2016 Consensus Guidelines for the management of patients with digestive Neuroendocrine tumours: an update. Neuroendocrinology, 103(2): 117-118, 2016;
- 4) Delle Fave GF, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETs consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasm. Neuroendocrinology, 103(2): 119-124, 2016.;
- 5) Linee guida Aiom – Itanet "Tumori neuroedocrini" versione 2016.