

Il ruolo della medicina nucleare nello studio dei NET

Diagnostica molecolare dei tumori neuroendocrini: PET con ^{68}Ga -DOTA-peptidi, ^{18}F -FDG e scintigrafia

Dott.ssa Ilaria Rambaldi
U.O. Medicina Nucleare
Arcispedale Sant'Anna - Ferrara

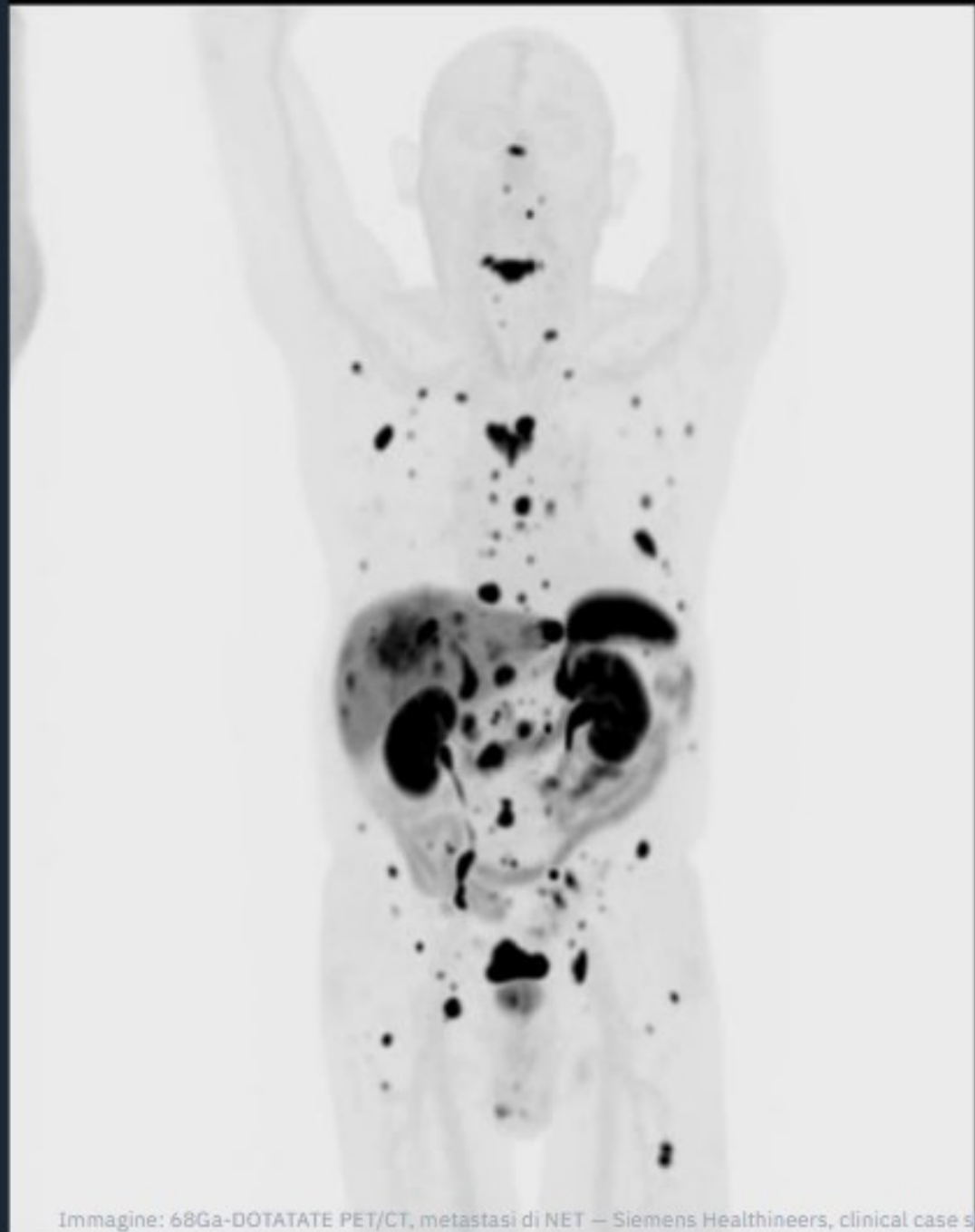
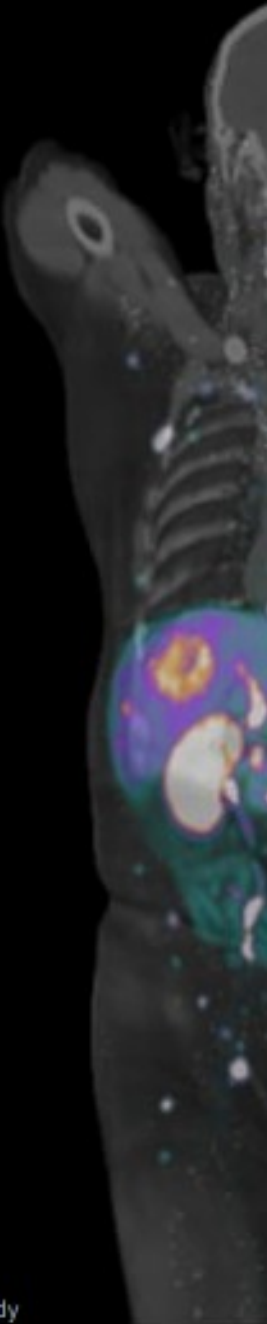


Immagine: ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, metastasi di NET — Siemens Healthineers, clinical case study



Il bersaglio: il recettore della somatostatina

I recettori della somatostatina (SSTR) sono sovraespressi da molte cellule NET: un analogo radiomarcato li rende visibili **in tutto il corpo, in un solo esame**.

Espressione SSTR elevata → PET con 68Ga-DOTA-peptidi

Metabolismo glucidico elevato → PET con 18F-FDG

NET G1

Ki-67 $\leq 2\%$

NET G2

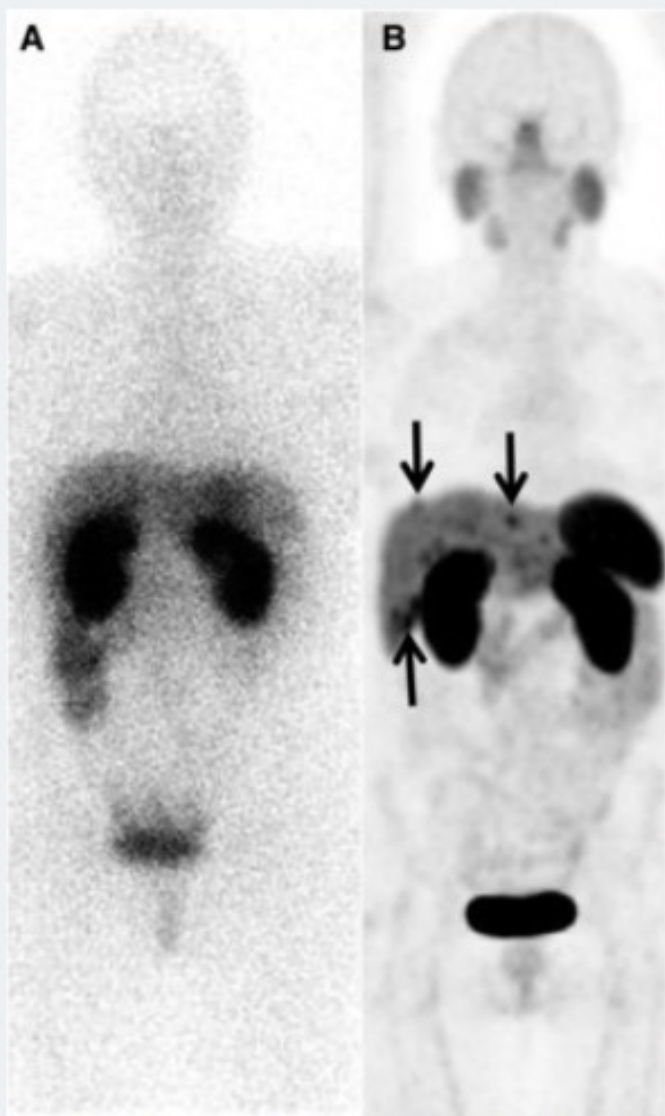
Ki-67 3–20%

NET G3

Ki-67 $> 20\%$, ben differenziato: la PET SSTR può essere utile

NEC

Poco differenziato, Ki-67 tipicamente $> 55\%$: raramente SSTR+



A: ^{111}In -DTPA-octreotide · B: ^{68}Ga -DOTATATE PET (MIP).
 Recidiva epatica: 1 metastasi sospetta alla SPECT, 9 alla PET.
 Deppen SA et al., J Nucl Med 2016

Dalla scintigrafia alla PET

La PET SSTR ha sostituito la scintigrafia con ^{111}In -pentetreotide (OctreoScan), salvo dove la PET non è disponibile.

	Scintigrafia ^{111}In	PET ^{68}Ga -DOTA
Tecnica	Planare, SPECT o SPECT/CT	PET/CT (o PET/RM)
Tempi	Immagini a 4 e 24 ore; 2–3 giorni	Acquisizione 40–90 min dopo l'iniezione; circa 2 ore
Sensibilità	Inferiore, soprattutto per lesioni piccole	Superiore
Dose	Più alta	Più bassa: ~3,2 mSv con 150 MBq

Quanto vede la PET SSTR

Studio prospettico su 131 pazienti con GEP-NET, letture in cieco: percentuale di lesioni individuate

PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE

95,1%

Imaging anatomico (TC / RM)

45,3%

SPECT/CT con ^{111}In -pentetreotide

30,9%

1 su 3

pazienti ha cambiato gestione clinica dopo la PET (43/131, 32,8%)

4 su 14

primitivi sconosciuti trovati solo con la PET

Meta-analisi, per paziente

Sensibilità 90,9%
Specificità 90,6%

Quando richiedere una PET SSTR

Stadiazione alla diagnosi

L'indicazione più comune: definisce l'estensione della malattia in tutto il corpo e guida la scelta terapeutica.

Ricerca del tumore primitivo

Metastasi di NET a primitivo sconosciuto

Stadiazione prima della chirurgia

Esclude malattia non attesa prima dell'intervento

Selezione per la PRRT

Verifica che il bersaglio sia espresso a sufficienza

Nuovo basale dopo PRRT

A 9–12 mesi dalla fine del trattamento, per i confronti futuri

Attenzione: se l'espressione SSTR è bassa, può essere più utile la PET con 18F-FDG.

Il percorso del paziente: cosa sapere in reparto

Prima

Sospendere gli analoghi della somatostatina a breve durata **12 ore** prima.

Programmare l'esame subito prima della dose di analogo a lunga durata.

Iniezione

Bolo endovenoso.

68Ga-DOTATATE: 2 MBq/kg, fino a 200 MBq.

Buona idratazione orale.

Attesa

Acquisizione **40–90 min** dopo l'iniezione.

Bere e urinare spesso: riduce la dose alla vescica.

Scansione

Dal vertice a metà coscia.

Spiegare la procedura: il paziente deve restare fermo.

Dopo

Dose efficace **~3,2 mSv** (150 MBq).

Allattamento: sospendere per 24 ore.

Gravidanza: solo se il beneficio è chiaro.

Analoghi a lunga durata: l'EANM suggerisce 3–4 settimane di intervallo; con lanreotide l'effetto sulla captazione è risultato minimo.

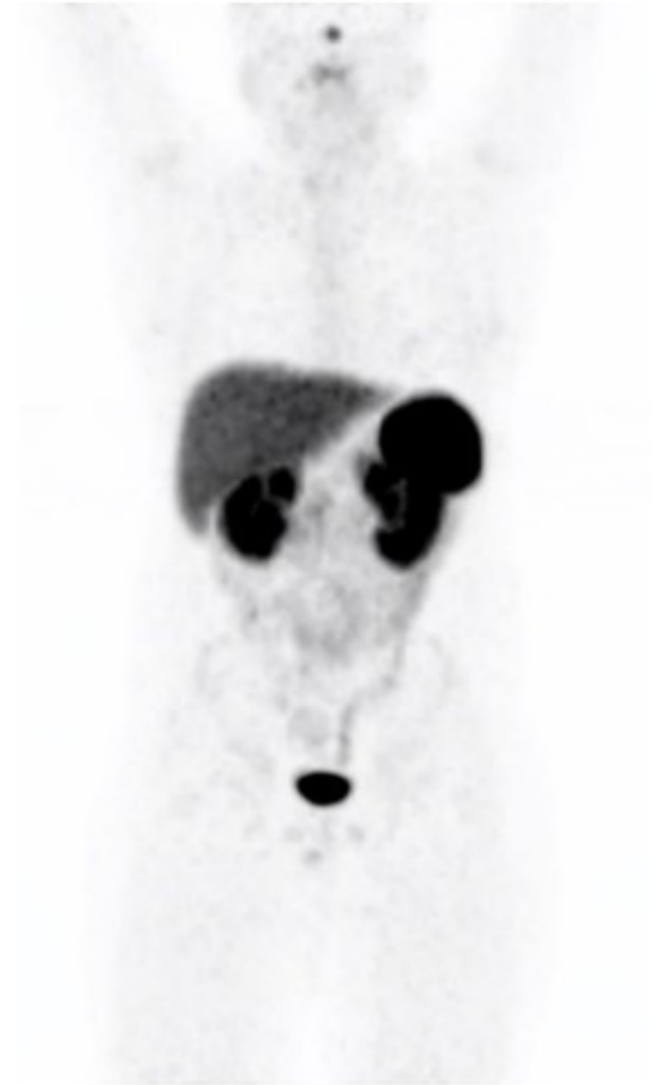
Come si legge: lo score di Krenning modificato

Si basa sulla lesione con la captazione più alta, confrontata con fegato e milza.

- | | |
|---|--------------------------|
| 0 | Nessuna captazione |
| 1 | Captazione molto bassa |
| 2 | Captazione $\leq$ fegato |
| 3 | Captazione > fegato |
| 4 | Captazione > milza |

Più alta la captazione, migliore la risposta attesa alla PRRT. **Non** usare le variazioni di captazione come criterio di risposta o progressione.

Fonte: Hope TA et al. J Nucl Med 2023;64:204-210



Biodistribuzione fisiologica: reni, vescica, milza e fegato; anche ipofisi, surreni, salivari e tiroide.

Immagine: Frontiers in Nuclear Medicine 2022, «Normal Variants, Pitfalls and Artifacts in Ga-68 DOTATATE PET/CT Imaging»

Una captazione non è una diagnosi di NET

Falsi positivi

Processo uncinato del pancreas

Captazione fisiologica frequente, stabile nel tempo

Milze accessorie

Captano come la milza; difficili se intrapancreatiche

Osso con attività osteoblastica

Artrosi, fratture, displasia fibrosa

Infiammazione

Linfonodi reattivi, sarcoidosi, tubercolosi, esiti di radioterapia

Falsi negativi

NEC G3

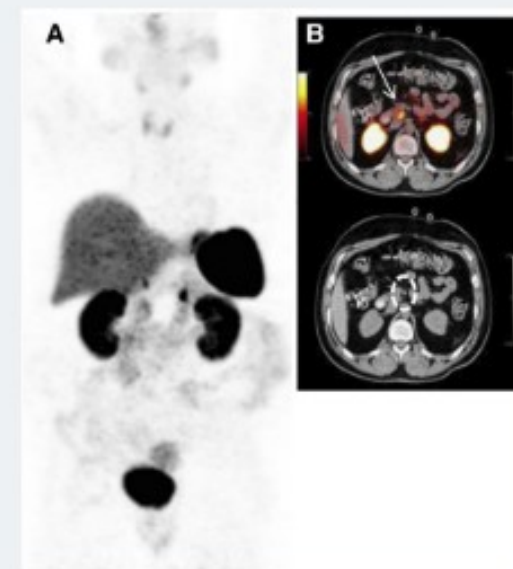
Perdono l'espressione SSTR

Insulinoma e carcinoma midollare della tiroide

Espressione SSTR variabile

Lesioni piccole

O vicine a organi con alta captazione fisiologica



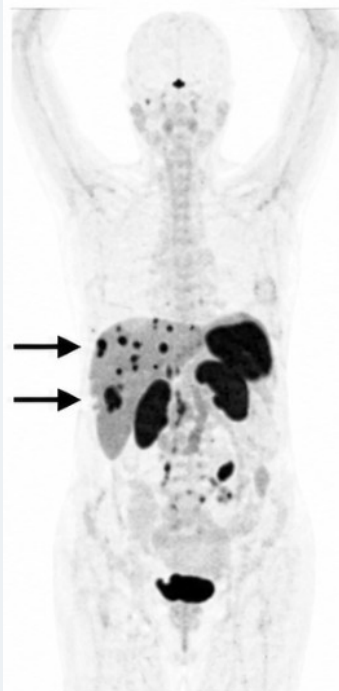
MIP e fusione PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE.
Immagine: J Nucl Med 2017;58(11):1718

Nei casi dubbi: correlazione con TC dedicata o RM, e follow-up.

Due traccianti, una biopsia virtuale: lo score NETPET

P1: [^{68}Ga]DOTATATE positive/[^{18}F]FDG negative

[^{68}Ga]DOTATATE PET

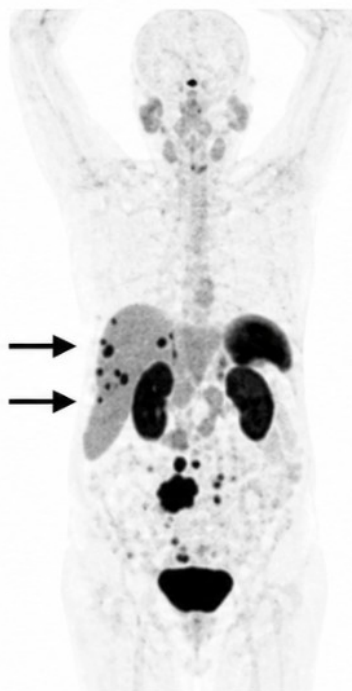


[^{18}F]FDG PET

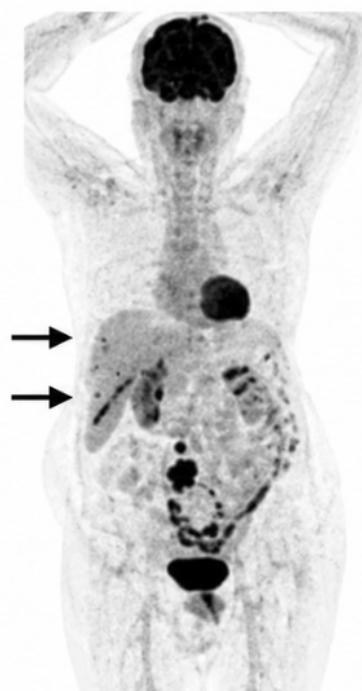


P2-4: [^{68}Ga]DOTATATE positive/[^{18}F]FDG positive

[^{68}Ga]DOTATATE PET

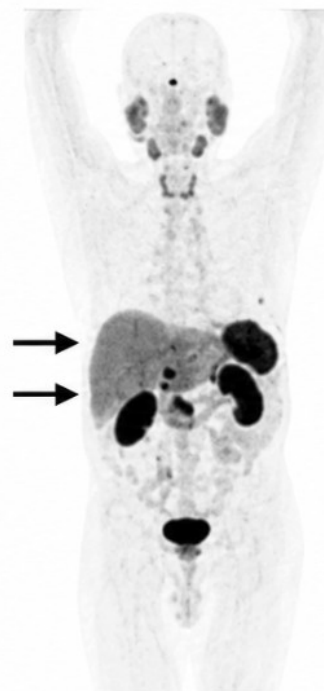


[^{18}F]FDG PET

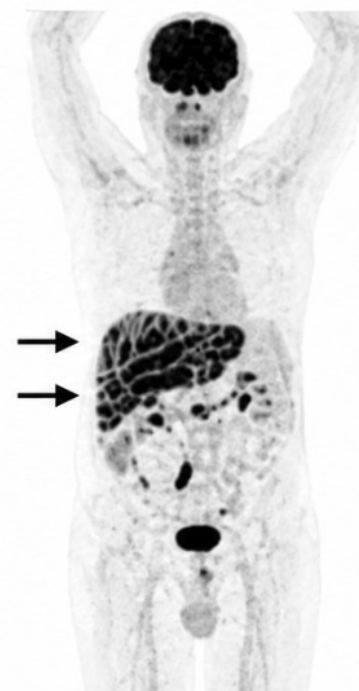


P5: [^{68}Ga]DOTATATE negative/[^{18}F]FDG positive

[^{68}Ga]DOTATATE PET



[^{18}F]FDG PET



P1: DOTATATE+/FDG- · P2-4: DOTATATE+/FDG+ · P5: DOTATATE-/FDG+. Chan DL et al. Br J Cancer 2023, Fig. 1

Sopravvivenza
mediana (mesi)

P1 · 101,8

P2-4 · 46,5

P5 · 11,5

Oltre il recettore SSTR: l'insulinoma

Gli insulinomi benigni spesso esprimono poco SSTR, ma molto il recettore del GLP-1. Studio prospettico multicentrico: 69 pazienti.

Accuratezza nella localizzazione dell'insulinoma (lettura clinica)

PET/CT con 68Ga-NODAGA-exendin-4

94,4%

TC e RM con contrasto

83,3%

Ecoendoscopia

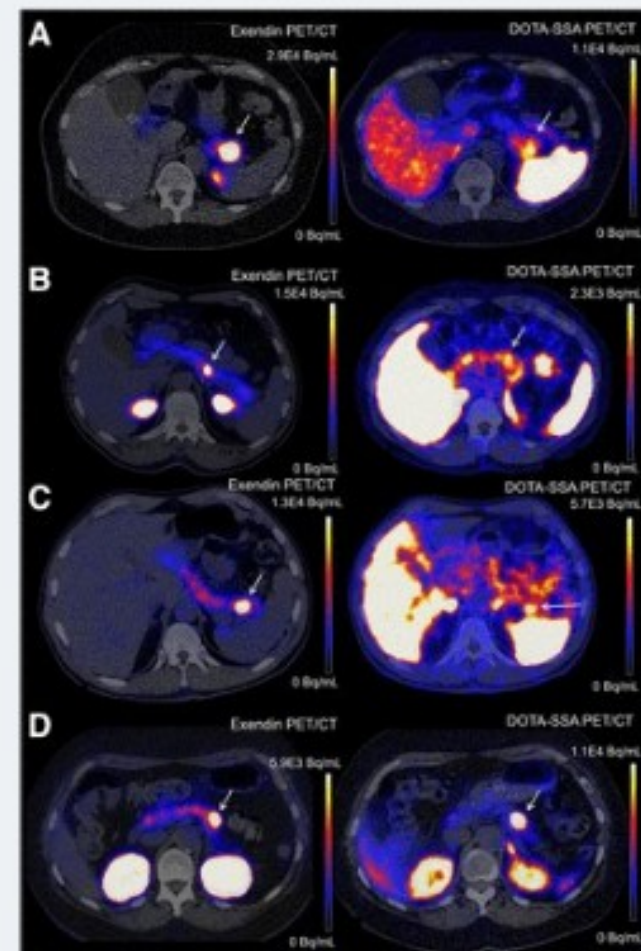
82,8%

PET/CT con 68Ga-DOTA-peptidi

64,8%

18F-FDOPA: nel carcinoma midollare della tiroide supera la PET SSTR.

Fonti: Boss M et al. J Nucl Med 2024 (doi:10.2967/jnumed.124.268158); Hope TA et al. J Nucl Med 2023



A sinistra PET con exendin, a destra PET con DOTA-SSA; le frecce indicano l'insulinoma. Boss M et al. J Nucl Med 2024, Fig. 2

Quattro messaggi da portare a casa

La PET SSTR è lo standard

Ha sostituito l'OctreoScan: più sensibile, dose più bassa, esame in circa 2 ore.

L'FDG racconta l'aggressività

La combinazione con la PET SSTR stratifica la prognosi e indica dove fare la biopsia.

Leggere con il contesto clinico

Pancreas uncinato, milze accessorie, osso e infiammazione possono simulare un NET.

Il paziente preparato fa l'esame migliore

Tempi degli analoghi, idratazione, immobilità, allattamento: un compito di tutto il team.

Bibliografia

1. Hope TA, Allen-Auerbach M, Bodei L, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2023;64(2):204-210. doi:10.2967/jnumed.122.264860
2. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, et al. 68Ga-DOTATATE Compared with 111In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2016;57(6):872-878. doi:10.2967/jnumed.115.165803
3. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2015.64.0987
4. Chan DL, et al. Dual [68Ga]DOTATATE and [18F]FDG PET/CT in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a multicentre validation of the NETPET score. *Br J Cancer* 2023. doi:10.1038/s41416-022-02061-5
5. Boss M, Eriksson O, Mikkola K, et al. Improved Localization of Insulinomas Using 68Ga-NODAGA-Exendin-4 PET/CT. *J Nucl Med* 2024. doi:10.2967/jnumed.124.268158



MEDICINA NUCLEARE NEI **NET**

DIAGNOSI • STADIAZIONE • TERAPIA • FOLLOW-UP

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

