

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI E CARCINOMI TIROIDEI

DEFINIZIONI GENERALI

I **positroni** sono particelle a carica positiva con massa eguale a quella degli elettroni (i.e. *anti-elettroni*), che originano quando un nucleo instabile per eccesso di protoni decade, convertendo il protone eccedente in un neutrone ed emettendo un positrone ed un neutrino al di fuori del nucleo.

I positroni percorrono distanze ultrabrevi nella materia e, dopo circa 10^{-9} secondi dall'emissione, vanno incontro ad annichilazione, interagendo con un elettrone. Nel processo di annichilazione le due particelle (elettrone/positrone) scompaiono e la loro massa è trasformata in 2 fotoni gamma di 511 KeV, emessi sulla stessa linea, denominata linea di risposta, in direzioni contrapposte (i.e. *fotoni anti-concidenti*).

TOMOGRFO AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

Il Tomografo ad Emissione di Positroni (PET) permette di rappresentare la concentrazione di isotopi emittenti positroni a livello cellulare e tissutale attraverso un sistema di rilevamento ad anello (360°) che rileva i fotoni gamma di 511 keV emessi in coincidenza. L'interazione simultanea o coincidente dei fotoni con l'anello viene identificata da un circuito elettronico che seleziona gli eventi in coincidenza ed elimina il rumore di fondo. Le immagini vengono poi ricostruite nelle tre dimensioni. La PET consente di ottenere la rappresentazione della captazione e distribuzione corporea di un isotopo positrone-emittente attraverso l'acquisizione e la comparazione di due scan, uno emissivo e l'altro trasmissivo (tradizionalmente ottenuto tramite l'impiego di sorgenti di ^{68}Ge) impiegato per la correzione.

Generalmente le immagini vengono acquisite dalla base del cranio al III medio femorale ed il **tempo richiesto** per l'intero esame è di circa 45-60 minuti. Con i nuovi **tomografi PET/TC**, nei quali l'apparecchio per tomografia computerizzata a raggi X (TC) consente la correzione per l'attenuazione dei fotoni gamma e la co-registrazione di immagini metabolico-funzionali ed anatomiche, il tempo di esecuzione di una scansione corporea totale si è ridotto a 12-20 minuti. Le immagini, corrette per l'attenuazione, sono ricostruite mediante algoritmi complessi e rappresentate nei piani assiale, coronale e sagittale, nonché in immagini tridimensionali che possono essere analizzate in rotazione. L'impiego della TC quale metodo per la correzione per l'attenuazione può introdurre **artefatti** (i.e. "hotspot") in caso di mezzi di contrasto orali, impianti metallici (inclusi gli impianti dentari) e protesici. In questi casi un'accurata revisione delle immagini corrette (artefatto presente) e non-corrette (artefatto assente) consente di evitare errori diagnostici. La co-registrazione delle immagini PET e TC aumenta l'accuratezza diagnostica, attraverso la localizzazione di strutture anatomiche sospette e la contemporanea identificazione di accumuli benigni dei radiofarmaci emittenti positroni, mediante la componente TC. **Attualmente tutti i tomografi PET sono integrati con un tomografo TC (PET-TC)** e la presente trattazione è focalizzata sull'impiego di questa metodica.

RADIOFARMACI

Poiché gli isotopi emittenti positroni sono spesso elementi instabili di atomi fondamentali della chimica organica è possibile, teoricamente, marcare numerosissime e diverse molecole organiche utilizzandole come traccianti per l'imaging PET. I traccianti di impiego clinico sono, tuttavia, meno numerosi e quello più comunemente utilizzato in ambito oncologico (e, pertanto, anche per lo studio dei carcinomi tiroidei) è il 2-deossi-2-[¹⁸F]-fluorodesossiglucosio. La recente disponibilità dello iodio-124 ioduro di sodio ha inoltre reso possibile l'imaging PET-TC del metabolismo iodico cellulare. Infine, sono in corso di valutazione clinica radiofarmaci diretti su target differenti, quali la ¹⁸F-fluoro-di-idrossifenil-alanina (DOPA) e gli analoghi della somatostatina marcati con Gallio-68 (⁶⁸Ga).

[¹⁸F]-fluorodesossiglucosio (¹⁸FDG)

Il ¹⁸FDG (emivita: 110 minuti) è una molecola di glucosio dalla quale è stato rimosso il secondo gruppo idrossilico, sostituito dall'isotopo ¹⁸F. Sia il glucosio che il ¹⁸FDG vengono trasportati dal flusso ematico all'interno delle cellule mediante i trasportatori di glucosio (GLUT) e vengono quindi fosforilati ad opera delle esochinasi:

- il glucosio viene convertito in fruttosio, quindi in piruvato, ed entra nel ciclo dell'acido citrico o nella respirazione anaerobica cellulare;
- il ¹⁸FDG viene fosforilato ma non ulteriormente metabolizzato, pertanto si accumula nella cellula e consente di ottenere immagini PET dei diversi organi e tessuti.

Fisiologicamente, i tessuti a maggiore attività FDG-captante sono cervello e cuore, mentre fegato, mediastino e grandi vasi dimostrano un moderato accumulo del tracciante. Il ¹⁸FDG non accumulato a livello intra-cellulare viene escreto per via renale e può essere visualizzato a livello delle vie escretrici urinarie e della vescica.

Modalità pratiche di esecuzione. L'attivazione muscolare incrementa sensibilmente la captazione di ¹⁸FDG e, pertanto, i pazienti devono mantenere una posizione di riposo prima della scansione, senza parlare o masticare (es. chewing-gum), onde prevenire la captazione da parte dei muscoli cervicali o delle corde vocali. I pazienti devono osservare il digiuno per almeno 6 ore prima dell'iniezione del ¹⁸FDG allo scopo di minimizzare l'inibizione competitiva dell'uptake da parte del glucosio circolante e la scansione PET viene acquisita 60 minuti dopo la somministrazione endovenosa del tracciante. Nei pazienti diabetici la glicemia deve essere < 200 mg/dL e nelle due ore precedenti l'iniezione endovenosa del ¹⁸FDG non deve essere somministrata insulina.

Il segnale PET delle cellule neoplastiche risulta tanto più elevato rispetto al segnale dei tessuti normali quanto più la neoplasia è proliferante e de-differenziata, perchè la cellula neoplastica trasforma il proprio assetto metabolico a favore della capacità catabolica. Questo avviene in modo relativamente indipendente dai livelli di ipossia (glicolisi anaerobia) e dai fisiologici processi di regolazione dei livelli glicemici legati all'insulina, attraverso l'espansione del corredo enzimatico collegato all'attivazione del glucosio (in particolare esochinasi) e l'aumento di espressione dei trasportatori di membrana del glucosio non insulino-dipendenti (in particolare GLUT1 e GLUT3).

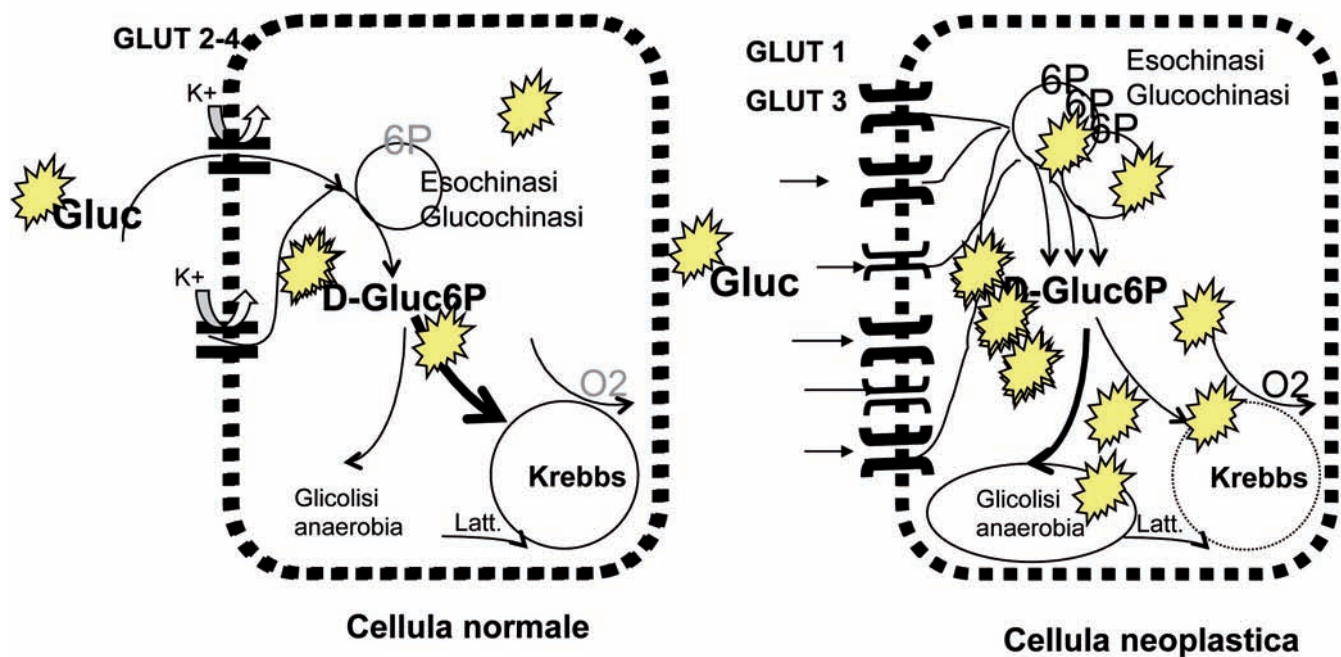


Figura 1. Metabolismo glucidico nella cellula normale e neoplastica.

La **captazione** del ^{18}F FDG viene analizzata in modo **qualitativo** (analisi visiva) e poi in modo semiquantitativo. Il metodo più utilizzato in clinica per l'**analisi semiquantitativa** è la determinazione del valore di captazione massima standardizzata (SUV_{max}): un $\text{SUV}_{\text{max}} > 2.5$ è spesso considerato sospetto per malignità, mentre valori inferiori sono più frequentemente associati a patologie benigne. Tuttavia, si possono osservare elevati livelli di SUV_{max} anche in corso di processi infiammatori o infettivi (falsi positivi), mentre tumori maligni a bassa velocità di proliferazione possono dimostrare valori $< 2-2.5$ (falsi negativi). Pertanto, la valutazione semiquantitativa della captazione rappresenta un utile ausilio rispetto all'interpretazione qualitativa della PET, ma **deve essere sempre interpretata nel contesto del quadro clinico** (i.e. indicazione, tipo di neoplasia, terapie in corso, ...) e considerando le limitazioni metodologiche connesse alla sua determinazione.

La determinazione del SUV è particolarmente utile nel **monitoraggio** del paziente per la valutazione della risposta in corso di terapie oncologiche. Allo scopo di **minimizzare le variazioni aspecifiche**, è, tuttavia, necessario che il dato venga acquisito ed elaborato sulla stessa apparecchiatura, con la stessa attività iniettata e con lo stesso tempo intercorso fra iniezione e scansione.

Iodio-124 ioduro di sodio (^{124}I)

Lo ^{124}I (emivita 4.2 giorni) ha un comportamento biochimico identico agli altri isotopi dello iodio, per cui associa la specificità del tracciante all'imaging ad alta risoluzione ed elevata accuratezza diagnostica tipico della tecnica PET-TC. Tali prerogative, unite ad una bassa dose radiante del paziente (soprattutto rispetto allo ^{131}I), fanno della PET-TC con ^{124}I una alternativa alla scintigrafia con ^{131}I nel follow-up del carcinoma tiroideo differenziato. Inoltre, le caratteristiche dell'isotopo consentono l'esecuzione di studi dosimetrici,

con acquisizioni multiple, volti alla personalizzazione della terapia radiometabolica sia nel caso dell'ablazione del residuo tiroideo che delle metastasi a distanza. L'elevato costo di produzione e la necessità di disporre di ciclotroni ad elevate energie, nonché l'assenza di studi definitivi sull'impatto clinico della metodica penalizzano, tuttavia, allo stato attuale la diffusione e l'impiego nella pratica clinica della PET-TC con ^{124}I .

METABOLISMO DELLO IODIO E DEL GLUCOSIO NEI TUMORI TIROIDEI

Le neoplasie tiroidee maligne sono classificate, in base alla loro origine cellulare, in:

- carcinomi delle cellule follicolari, ulteriormente suddivisi, in base al grado di differenziazione in:
 - carcinomi differenziati (papillare, follicolare, forme miste, forme poco differenziate);
 - carcinoma insulare
 - carcinoma anaplastico.
- carcinomi delle cellule C-parafollicolari: carcinoma midollare tiroideo.

I carcinomi tiroidei differenziati rappresentano l'85% dei carcinomi tiroidei e sono caratterizzati da un elevato grado di differenziazione cellulare, con il mantenimento di funzioni specifiche della cellula tiroidea, quali la captazione dello iodio attraverso il co-trasportatore sodio-iodio (Natrium-Iodide Symporter, NIS). Gli isotopi del radioiodio, in particolare lo iodio-131 (^{131}I), sono pertanto ampiamente utilizzati sia nella terapia che nel follow-up (i.e. scintigrafia con ^{131}I) di queste neoplasie. La capacità di captare ed organificare lo iodio, tuttavia, diminuisce progressivamente nelle forme meno differenziate fino a scomparire nel caso dei carcinomi anaplastici. Pertanto, la riduzione (i.e. carcinomi poco differenziati, carcinomi in de-differenziazione) o l'assenza (i.e. carcinoma anaplastico, carcinoma completamente de-differenziato) dell'attività iodio-captante sono correlate ad una maggiore de-differenziazione ed aggressività biologica, riducono la sensibilità diagnostica e l'efficacia terapeutica dello ^{131}I e rappresentano un fattore prognostico negativo.

In relazione alla diversa origine embriologica, le cellule C-parafollicolari non esprimono il NIS nè gli enzimi iodio-organificanti e, pertanto, il radioiodio non trova indicazione nella diagnosi e nella terapia del carcinoma midollare tiroideo.

I carcinomi tiroidei differenziati ed il carcinoma midollare presentano, in linea di massima, una cinetica di proliferazione relativamente indolente ed un'aggressività biologica limitata. Conseguentemente, il metabolismo glucidico appare conservato o solo moderatamente incrementato in queste neoplasie, limitando teoricamente l'utilità dell'imaging con ^{18}FDG . Tuttavia, diverse esperienze "in vitro" ed "in vivo" hanno evidenziato sovra-espressione di GLUT1 ed espansione del corredo enzimatico glicolitico nelle neoplasie aggressive dell'epitelio follicolare (i.e. carcinoma anaplastico tiroideo, carcinomi scarsamente differenziati). Le stesse caratteristiche vengono progressivamente acquisite nel corso dei processi di de-differenziazione di carcinomi tiroidei inizialmente differenziati.

Il fenomeno contrario avviene per il NIS e, pertanto, le neoplasie a maggiore aggressività biologica ed a prognosi peggiore sono caratterizzate da ridotta/assente captazione di iodio ma elevata captazione di ^{18}F FDG (**fenomeno “flip-flop”**). Anche nel caso del carcinoma midollare tiroideo, l'espressione di GLUT-1 e la captazione di ^{18}F FDG risultano correlate ad una maggiore aggressività biologica e, in particolare, risultano maggiori per indice di proliferazione (espresso come Ki-67) > 2%.

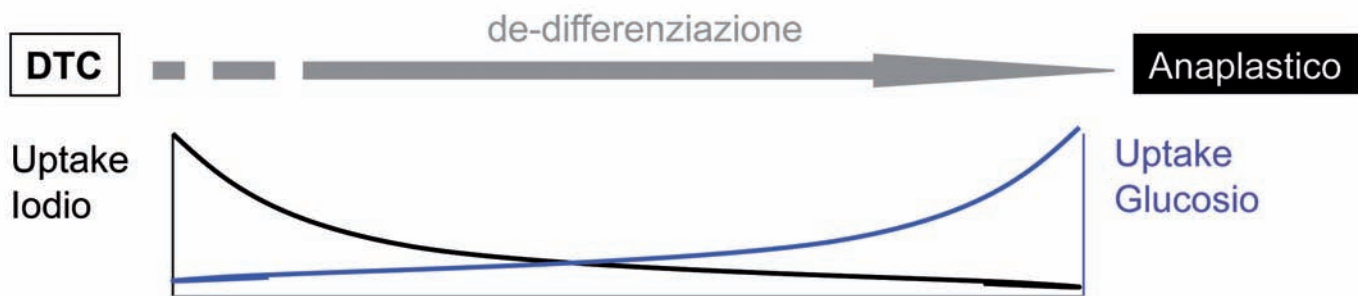


Figura 2. Captazione di iodio ed FDG nei carcinomi epiteliali tiroidei (fenomeno flip-flop)

APPLICAZIONI CLINICHE

Sulla base delle precedenti considerazioni di ordine biologico, **la sensibilità dell'imaging con ^{18}F FDG risulta particolarmente elevata nei tumori tiroidei a maggiore aggressività**. La recente introduzione dei tomografi ibridi PET-TC ha inoltre migliorato la specificità dell'imaging metabolico con ^{18}F FDG, grazie alla possibilità di co-localizzare i reperti funzionali e di ridurre i risultati falsamente positivi (i.e. fenomeni reattivo-riparativi post-intervento, processi flogistici aspecifici). Pertanto l'imaging PET-TC con ^{18}F FDG presenta elevata accuratezza diagnostica nell'ambito di neoplasie tiroidee (follicolari o midollari) caratterizzate da fenotipo aggressivo. Dal punto di vista pratico **l'assenza o la perdita della capacità di captare lo iodio può essere considerata un'indicazione allo studio PET/TC con ^{18}F FDG in caso di tumori tiroidei**. Tale “iodio-negatività” è insita nella biologia tumorale nel caso dei carcinomi anaplastici e del carcinoma midollare, mentre viene progressivamente acquisita nel corso del tempo nel caso di carcinomi in de-differenziazione. In una situazione intermedia si collocano particolari istotipi tumorali (carcinoma insulare, carcinoma a cellule di Hürtle) che presentano ridotta (ma non sempre assente) capacità di captare ed organificare lo iodio.

CARCINOMI TIROIDEI A FENOTIPO AGGRESSIVO

Carcinoma anaplastico

La performance diagnostica della ^{18}F FDG-PET è superiore a quella di ecografia, TC ed MRI. In uno studio di comparazione la PET ha dato un risultato vero-positivo nel 100% dei tumori primari e delle metastasi linfonodali, nel 62% delle metastasi polmonari e nel 100% delle metastasi a distanza extra-polmonari. Complessivamente la ^{18}F FDG-PET determina una modificazione del planning terapeutico nel 50% dei casi rispetto al work-up convenzionale. L'attuale impiego sistematico della metodica ibrida PET-TC, inoltre, è destinato ad aumentare ulteriormente la sensibilità e la specificità anche a livello polmonare, con la possibilità di identificare mediante la componente TC anche le micro-nodularità di diametro inferiore alla risoluzione del tomografo PET (eliminando la necessità di eseguire due indagini separatamente).

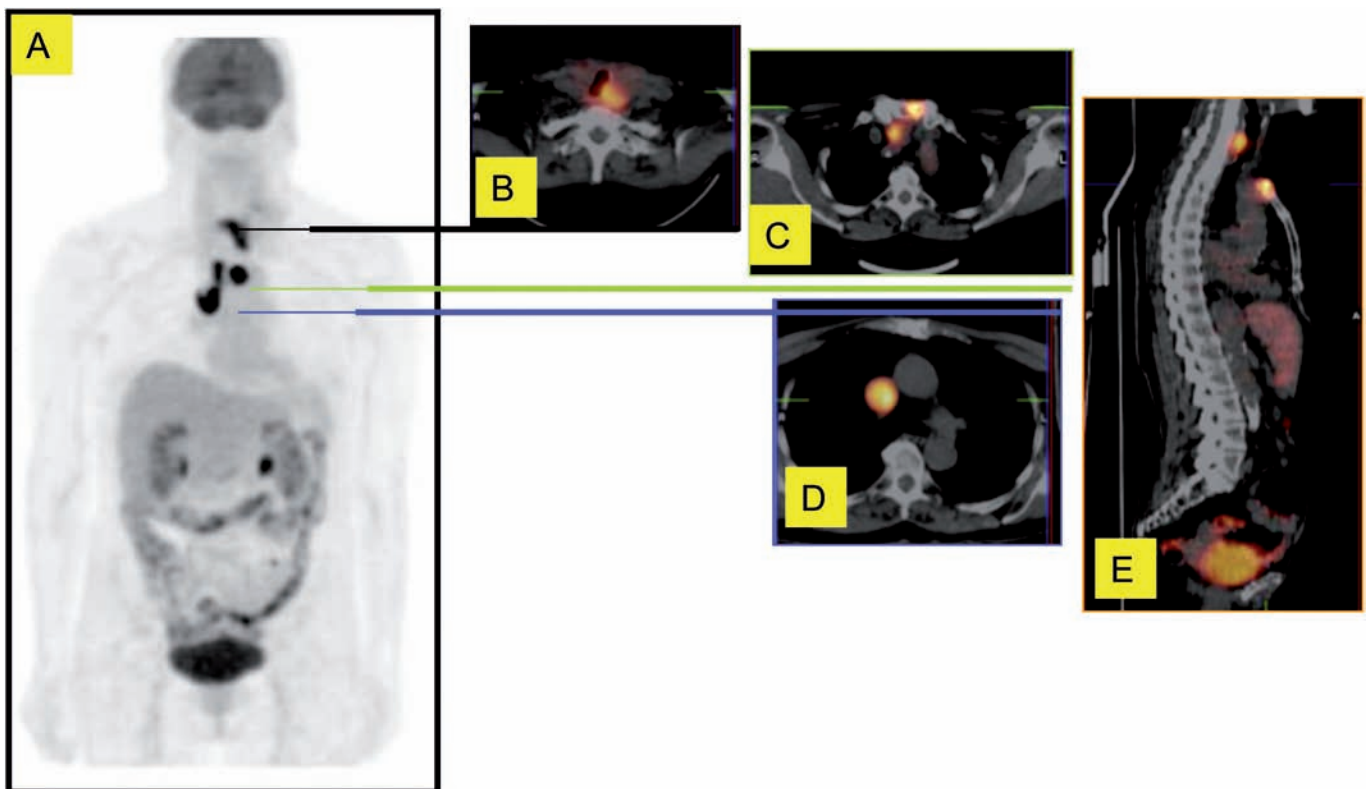


Figura 3. Carcinoma anaplastico tiroideo: invasione del manubrio sternale e metastasi linfonodali mediastiniche (^{18}F FDG PET-TC; A: PET whole body, B-D: scansioni assiali, E: scansione sagittale)

Carcinoma insulare

La performance diagnostica della ^{18}F FDG-PET è superiore a quella di ecografia, TC, MRI e scintigrafia con ^{131}I . In particolare, solo il 10% delle lesioni ^{18}F FDG-positivie presenta una simultanea captazione dello ^{131}I , a dimostrazione della natura particolarmente aggressiva di questo istotipo. Analogamente al caso del carcinoma anaplastico, l'impiego della PET-TC è utile sia in fase di staging iniziale che nel successivo follow-up della neoplasia.

Carcinoma a cellule di Hürtle

Lo studio PET-TC con ^{18}F FDG presenta una sensibilità del 95.8% ed una specificità del 95% ed identifica un numero maggiore di lesioni rispetto alla tomografia computerizzata e alla scintigrafia con iodio-131 (+45% e +50%, rispettivamente). Inoltre, ogni incremento unitario del SUV_{max} è risultato associato ad un incremento della mortalità pari al 6% ($p < 0.001$) e la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 92% per un $\text{SUV}_{\text{max}} < 10$ e del 64% per un $\text{SUV}_{\text{max}} > 10$ ($p < 0.01$). Sulla base di questi dati, la PET-TC con ^{18}F FDG è stata proposta sia in fase di work-up diagnostico che nel successivo follow-up periodico dei pazienti affetti da carcinoma a cellule di Hürtle.

Carcinoma midollare tiroideo

La terapia elettiva è la resezione chirurgica estensiva della malattia, poiché non sono sostanzialmente disponibili, allo stato attuale, ulteriori trattamenti efficaci dal punto di vista curativo (nota: *in corso trial con farmaci molecolari*). Livelli indosabili di calcitonina (CT), marcatore specifico delle cellule C-parafollicolari tiroidee, sono indicativi di guarigione radicale, mentre la persistenza di livelli dosabili del marcatore o il suo incremento nel tempo sono indicativi di persistenza o, rispettivamente, progressione della malattia. Tale situazione comporta l'esecuzione di molteplici indagini di imaging, che risultano frequentemente negative. Nel 35-65% di questi casi, tuttavia, una recidiva di malattia viene rilevata mediante metodiche di imaging morfologico (TC, MRI) nei 5 anni successivi al primo riscontro di CT elevata. In tale contesto l'imaging con ^{18}F FDG PET-TC è stato impiegato da diversi autori con risultati eterogenei. È interessante notare che la sensibilità della ^{18}F FDG PET-TC aumenta significativamente in caso di livelli di CT $> 800-1000$ pg/mL, di elevato indice di proliferazione cellulare (Ki67) e/o di tempo di raddoppiamento della CT ≤ 12 mesi. Pertanto, l'impiego della ^{18}F FDG PET-TC può essere ottimizzato sulla base di queste variabili biologiche. Attualmente sono in corso studi con traccianti PET alternativi (^{18}F -fluoro-di-idrossi-fenil-alanina; ^{68}Ga -DOTATATE e analoghi) e, in particolare, la PET-TC con ^{18}F -fluoro-di-idrossi-fenil-alanina (DOPA) ha dimostrato performance superiori alla PET-TC con ^{18}F FDG proprio nel sottogruppo di pazienti con livelli di CT minori e/o con cinetica di incremento più lenta (riproducendo, in un altro contesto biologico, il fenomeno *flip-flop* osservato fra ^{131}I ed ^{18}F FDG nei carcinomi epiteliali).

Tabella 1
Carcinoma tiroideo midollare: criteri di selezione per ^{18}F FDG PET-TC

| | |
|-----------------------------|--------------------|
| Calcitonina | $> 800-1000$ pg/mL |
| Calcitonina (doubling-time) | ≤ 12 mesi |
| Ki-67 (score) | $> 2\%$ |

CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO

L'**indicazione** principale dell'imaging con ^{18}F FDG nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato è rappresentata dal **riscontro di tireoglobulina elevata in pazienti negativi all'imaging con radioiodio**. Molteplici lavori ed alcune revisioni sistematiche hanno analizzato l'impiego della PET e della PET-TC con ^{18}F FDG in pazienti affetti da carcinoma tiroideo papillare (PTC) o follicolare (FTC). Nonostante rilevanti problemi di uniformità metodologica, la sensibilità e la specificità delle metodiche sono risultate del 70–95% e 77–100%, rispettivamente, con un significativo incremento dell'accuratezza per la PET-TC rispetto alla PET. In generale, l'imaging metabolico con ^{18}F FDG **risulta accurato nella identificazione di persistenza o recidiva di malattia sia a livello loco-regionale (area cervicale e mediastinica) che a distanza**.

- L'imaging PET-TC risulta superiore alla scintigrafia ossea per quanto riguarda lo staging osteo-scheletrico.
- L'imaging PET-TC risulta superiore alla TC per quanto riguarda i tessuti molli ed i parenchimi. I limiti della PET nella visualizzazione dei micronoduli polmonari sono stati superati dall'impiego sistematico dei tomografi PET-TC, con i quali può essere acquisita anche una scansione TC a strato sottile del parenchima polmonare nel corso di un singolo esame.
- Comparativamente all'ecografia, alcune esperienze dimostrano analoga accuratezza della PET-TC nello staging linfonodale cervicale e nella valutazione delle recidive loco-regionali. Tuttavia, non devono essere dimenticate la maggiore risoluzione anatomica dell'ecografia e, soprattutto, la possibilità di contestuale esecuzione di agoaspirazione per esame citologico e dosaggio della tireoglobulina su liquido di lavaggio dell'ago. Pertanto, prima di uno studio PET-TC deve essere considerata obbligatoria l'esecuzione di un'accurata ecografia cervicale. Tuttavia, deve anche essere ricordato che il 30% dei pazienti con metastasi linfonodali ecografiche presenta anche lesioni in altre sedi che la PET-TC identifica con elevata accuratezza.

La maggior parte degli studi concorda sull'importante impatto clinico dell'imaging con ^{18}F FDG, che modifica la strategia terapeutica in circa il 50% dei pazienti. La PET-TC con ^{18}F FDG è quindi certamente utile nella valutazione dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo, ma le casistiche riportate in letteratura sono relativamente disomogenee: ciò rende difficoltoso definire con precisione criteri di applicazione della metodica nella pratica clinica. I principali problemi metodologici sono rappresentati dalla definizione di "malattia iodio-negativa" e, rispettivamente, di tireoglobulina elevata, nonché dalla valutazione del ruolo della stimolazione del TSH nell'ambito dell'imaging PET.

Definizione di malattia “iodio-negativa”

La possibilità di identificare una lesione come segnale patologico significativamente superiore al “fondo” circostante (*contrasto*) è influenzata sia dalle caratteristiche della lesione (*contrasto biologico*) che dalla capacità dell'apparecchiatura di individuarla (*risoluzione di contrasto*). Infatti, una lesione può essere ^{131}I -negativa perché non in grado di accumulare il tracciante o non visualizzabile benché in grado di concentrare iodio. Questa seconda possibilità può essere dovuta alle piccole dimensioni della lesione (ridotta massa cellulare) o alla scarsa biodisponibilità di tracciante (per fenomeni di compromissione del microcircolo, come osservabile nei fenomeni di cicatrizzazione post-chirurgica). Poiché la biodisponibilità è direttamente influenzata dalla attività di radioiodio somministrata, la definizione scintigrafica di malattia iodio-negativa è più accurata se ottenuta con attività terapeutiche (i.e. 3.7 GBq) rispetto alle attività diagnostiche convenzionali (i.e. 185 MBq).

Un ruolo per la PET con iodio-124?

La disponibilità di un isotopo positrone-emittente dello iodio (^{124}I) consente l'imaging PET-TC della distribuzione del NIS con un'accuratezza diagnostica superiore a quella della scintigrafia con iodio-131, con l'ulteriore vantaggio di una dosimetria al paziente favorevole. L'applicazione simultanea della PET con ^{124}I e ^{18}F FDG in 21 pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato recidivante (i.e. Tg in aumento) ed ecografia cervicale non diagnostica (negativa o dubbia) ha identificato lesioni metastatiche in 20 pazienti: 1/3 delle lesioni rilevate ha dimostrato positività per entrambi i traccianti, mentre 2/3 delle lesioni hanno dimostrato positività solo per uno dei due traccianti impiegati. Pertanto, anche in presenza di una scintigrafia con ^{131}I o di una PET-TC con ^{124}I positive, l'accuratezza diagnostica complessiva può diminuire per la possibile coesistenza di lesioni iodio-negative. Viceversa, la precoce identificazione delle lesioni iodio-negative mediante PET-TC con ^{18}F FDG può indirizzare un intervento locale mirato (chirurgia, RT) e migliorare la prognosi dei pazienti. Le evidenze attuali non consentono di raccomandare l'esecuzione di una PET-TC con impiego simultaneo di ^{124}I ed ^{18}F FDG al di fuori di trial clinici e l'indicazione principale della PET-TC con ^{18}F FDG è ancora rappresentata da una scintigrafia whole body con ^{131}I negativa in presenza di tireoglobulina elevata (in alcune realtà questa è anche una precisa richiesta assicurativa per il rimborso della PET-TC). Tuttavia, una precoce identificazione di metastasi ^{18}F FDG-attive e la conseguente exeresi potrebbero curare il paziente senza esporlo preventivamente ad un'attività terapeutica di radioiodio (che sappiamo essere inefficace o solo parzialmente efficace in caso di malattia ^{18}F FDG-attiva). Inoltre, la terapia con ^{131}I ha dimostrato una maggiore efficacia in assenza di lesioni ^{18}F FDG-attive e, comunque, la negatività della PET-TC è indicativa di malattia a prognosi migliore.

Un'ulteriore possibile applicazione dell'imaging PET con ^{124}I è rappresentata dalla valutazione dosimetrica prima della terapia con ^{131}I : tale approccio non ha dimostrato sostanziali vantaggi clinici nel caso di ablazione del residuo tiroideo, mentre può essere fondamentale nel trattamento della malattia metastatica. In questo caso, infatti, è necessario valutare sia l'irradiazione agli organi critici (radioprotezione) che stimare la dose richiesta per l'ablazione delle lesioni tumorali (dose efficace).

Tireoglobulina

I limiti di risoluzione spaziale dei recenti tomografi PET-TC si collocano intorno ai 4-5 mm e permettono di identificare lesioni costituite da circa 10^7 - 10^8 cellule (massa cellulare). Sotto questa soglia si verifica un'importante perdita di sensibilità e aumenta esponenzialmente la possibilità di risultati falsamente negativi. Anche i livelli sierici di tireoglobulina sono correlati alla massa cellulare ed è pertanto intuitiva una relazione positiva tra livelli di tireoglobulina e accuratezza dell'imaging PET-TC con ^{18}F FDG. In accordo con questi presupposti, diversi autori hanno documentato una maggiore sensibilità della PET-TC nei pazienti con valori di Tg maggiormente elevati. Tuttavia, le note problematiche analitiche connesse alla misurazione della Tg non permettono di definire un valore soglia generale rispetto al quale sia più o meno utile sottoporre i pazienti ad imaging PET-TC. Sono inoltre descritti casi di positività alla PET-TC in pazienti con Tg indosabile: ciò può essere legato a problematiche tecniche (differenze nella sensibilità dei differenti metodi di dosaggio, cut-off impiegato, interferenze anticorpali), ma non devono essere dimenticate la possibile secrezione di tireoglobuline strutturalmente modificate (e non identificabili dagli anticorpi dei comuni metodi immunometrici) e la riduzione della sintesi/secrezione di tireoglobulina proprio nei carcinomi a fenotipo più aggressivo.

Recentemente, 44 pazienti con recidiva biochimica di carcinoma tiroideo (tireoglobulina elevata) e scintigrafia con ^{131}I negativa sono stati sottoposti a PET-TC con ^{18}F FDG. L'indagine PET-TC è risultata positiva in 20 e negativa in 24 pazienti. I livelli di tireoglobulina (sia durante terapia con tiroxina che dopo stimolazione con rhTSH) non sono risultati correlati alla positività della PET-TC. Nove pazienti con PET-TC positiva sarebbero stati esclusi dall'indagine utilizzando un cut-off per la tireoglobulina pari a 10 ng/mL (comunemente impiegato in clinica per eseguire una scintigrafia con ^{131}I e/o una PET-TC con ^{18}F FDG). In uno studio del nostro gruppo su 42 pazienti il cut-off più accurato, calcolato mediante analisi ROC, della tireoglobulina on-T4 è risultato di 2.4 ng/mL; tuttavia, anche in questa situazione 3 dei 27 pazienti con PET positiva sarebbero stati esclusi dall'indagine sulla base di un valore inferiore del marcatore. Pertanto, sono necessarie valutazioni su ampie casistiche per definire i livelli decisionali più opportuni e ottimizzare l'accuratezza diagnostica della PET-TC. In linea generale, comunque, **non deve essere dimenticato che i pazienti con maggiori opportunità di cura radicale sono proprio quelli con massa tumorale ridotta e quindi con livelli di tireoglobulina non particolarmente elevati.**

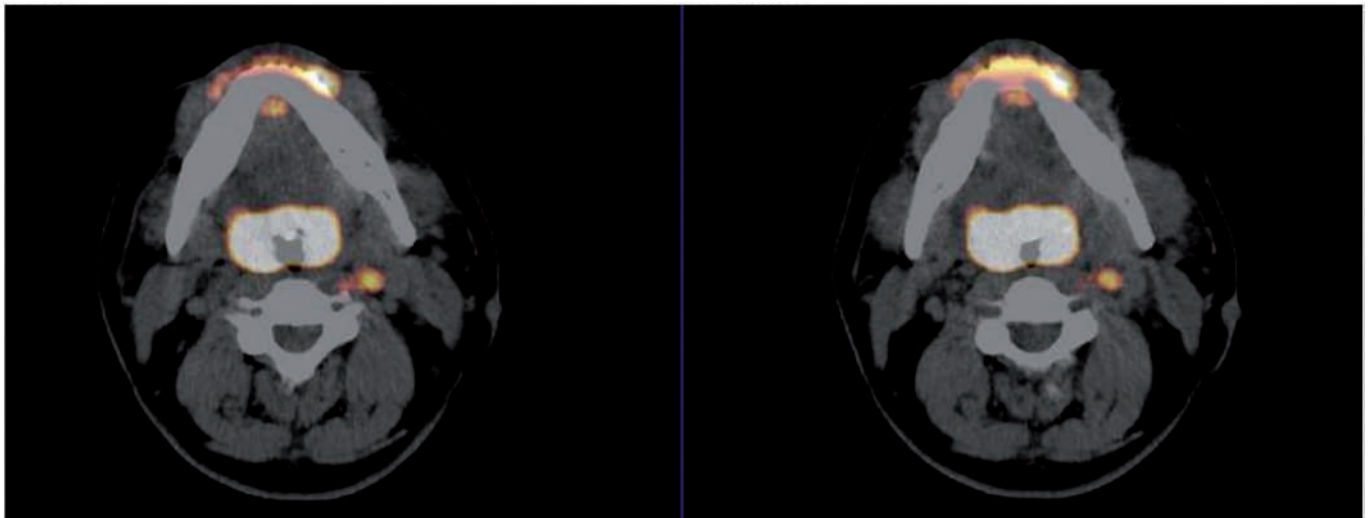


FIGURA 4. ^{18}F FDG-PET/TC: piccola metastasi linfonodale da carcinoma papillare tiroideo (US non diagnostica, on T4-Tg 1.9 ng/mL).

Stimolazione del TSH

Il grado di stimolazione del recettore del TSH è correlato sia all'espressione del NIS che all'attivazione catabolica (incrementata captazione ed utilizzazione del glucosio) ed anabolica (sintesi della tireoglobulina) della cellula neoplastica tiroidea di origine follicolare. Nel caso del ^{18}F FDG l'incremento dei valori di TSH circolante induce, rispetto alla condizione di soppressione del TSH, un incremento del rapporto target/background nelle immagini PET. Ciò risulta correlato sia ad un incremento della captazione nelle lesioni tumorali (aumento del SUV) che ad una riduzione della captazione nei tessuti sani.

Attualmente la disponibilità di TSH umano ricombinante (rhTSH) permette di ottenere adeguati livelli di stimolazione evitando il discomfort da sospensione della terapia soppressiva, con impatto analogo o superiore sulla qualità dell'imaging metabolico. Una recente valutazione in un ampio gruppo di pazienti con tireoglobulina stimolata o basale > 10 ng/mL e scintigrafia con radioiodio negativa ha confermato che la PET-TC eseguita dopo stimolo con rhTSH evidenzia un maggior numero di lesioni rispetto alla PET-TC basale (sensibilità *lesion-based*). Tuttavia, lo stesso studio ha dimostrato che il numero di pazienti identificati quali portatori di lesioni PET-positivo non è differente (sensibilità *patient-based*) e che, complessivamente, la PET-TC eseguita dopo stimolazione con rhTSH modifica la decisione terapeutica solo nel 6% dei casi rispetto alla PET-TC basale. In conclusione, pertanto, **non esistono** allo stato attuale **dimostrazioni definitive circa l'utilità della stimolazione con rhTSH o TSH endogeno prima dell'imaging PET-TC** con ^{18}F FDG e, in particolare non è dimostrato un impatto significativo sul management dei pazienti rispetto alla procedura eseguita senza stimolazione.

RUOLO DELLA PET-TC NELLA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA

La mortalità per carcinoma tiroideo, benché complessivamente limitata, è maggiore rispetto a quella degli altri tumori endocrini, ed è quindi particolarmente importante la precoce identificazione dei casi a maggiore rischio di mortalità tumore-correlata. In un gruppo di 400 pazienti affetti da carcinoma tiroideo, la sopravvivenza è stata correlata mediante analisi multivariata ad età, sesso, stadio (AJCC), istotipo, livelli di Tg durante soppressione, captazione di radioiodio, captazione di FDG, numero di lesioni FDG-attive e localizzazione delle lesioni. Solo età, captazione di FDG, numero di lesioni FDG-attive e SUV_{max} sono risultati significativi “predittori” della sopravvivenza e, in particolare, la mediana di sopravvivenza risultava di 53 mesi per i pazienti PET-positivi mentre solo 2 su 180 pazienti PET-negativi sono deceduti nel corso del periodo di osservazione.

Tabella 2

^{18}F FDG PET-TC: indicazioni nei carcinomi dell'epitelio follicolare tiroideo

| | | |
|--------------------------------------|--|---|
| Carcinoma anaplastico | | <ul style="list-style-type: none"> • Work-up diagnostico e staging • Follow-up |
| Carcinomi poco differenziati | | <ul style="list-style-type: none"> • Work-up diagnostico e staging • Follow-up |
| Carcinoma a cellule di Hürtle | | <ul style="list-style-type: none"> • Work-up diagnostico e staging • Follow-up |
| Carcinomi differenziati | Tg elevata con localizzazione tumorale sconosciuta (WBS -) | <ul style="list-style-type: none"> • localizzazione/staging • stratificazione prognostica |
| | Pazienti ad alto rischio | <ul style="list-style-type: none"> • stratificazione prognostica |
| | Tumori avanzati | <ul style="list-style-type: none"> • selezione per terapie sperimentali • valutazione risposta al trattamento |

RADIOFARMACI PET CON ANALOGHI RADIOMARCATI DELLA SOMATOSTATINA

Seppur non esistano dati sufficienti a supportare l'uso dell'imaging PET-CT con analoghi della somatostatina radiomarcata, la crescente disponibilità dei moduli necessari per la sintesi dei peptidi radiomarcata con emettitori di positroni fa prevedere che nel prossimo futuro questa tecnica sostituirà la scintigrafia con ^{111}In -pentetreotide (Octreoscan®). Sono stati proposti diversi peptidi (DOTANOC, DOTATATE) che presentano lievi differenze in merito alle affinità recettoriali. Il radionuclide che presenta caratteristiche fisico-chimiche ideali per la marcatura di questi peptidi è il ^{68}Ga . Poiché esistono alcune evidenze di efficacia della terapia con analoghi della somatostatina marcati con isotopi beta-mittenti (^{90}Y , ^{177}Lu) in caso di carcinomi tiroidei avanzati e iodio-negativi, l'impiego della PET-TC con ^{68}Ga -DOTANOC o DOTATATE può essere utile quale procedura per la selezione ed, eventualmente, la valutazione dosimetrica pre-terapia in questi casi.

INCIDENTALOMA TIROIDEO PET: UN CASO PARTICOLARE

La sempre maggiore diffusione dell'uso della PET ha incrementato l'incidenza di reperti accessori e non direttamente correlati alla patologia in esame. Tra questi, uno dei più frequenti è la presenza di un anomalo incremento della captazione di ^{18}F FDG del parenchima tiroideo, a carattere diffuso o focale. Mentre l'accumulo diffuso del tracciante è generalmente espressione di differenti patologie tiroidee, sia di tipo funzionale (ipertiroidismo) che infiammatorio (tiroidite cronica autoimmune), **la focale iperfissazione riveste sempre un significato sospetto per neoplasia tiroidea**. Il sospetto aumenta ulteriormente qualora al reperto PET corrisponda un rilievo anatomico nodulare alla TC (nella tecnica PET-TC) e/o alla ecografia o alla palpazione clinica. In differenti casistiche l'incidenza di tali reperti è compresa tra l'1.1 ed il 4% con una prevalenza di comprovata malignità (citologica/istologica) che risulta compresa tra il 25 ed il 50% in studi differenti. Il valore di SUV è generalmente superiore nelle lesioni maligne rispetto a quelle benigne, ma un'importante sovrapposizione tra le due popolazioni non consente la selezione di un cut-off discriminante. Il rilievo occasionale di una o più aree FDG-iperfissanti in sede tiroidea deve essere sempre segnalato dal medico nucleare nel referto e non deve mai essere sottovalutato dal punto di vista clinico. Lesioni tiroidee focali FDG-attive devono essere valutate mediante dosaggio del TSH, ecografia (ev. scintigrafia) ed agoaspirato ecoguidato con esame citologico.

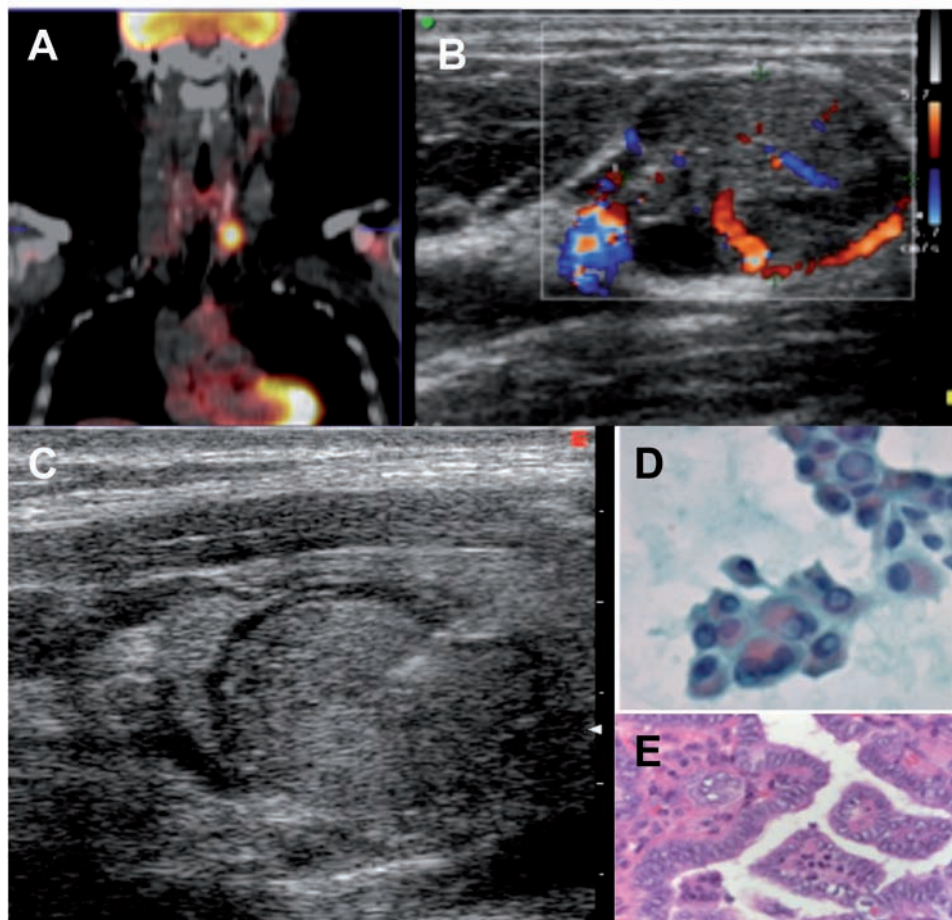


FIGURA 5. Carcinoma papillare tiroideo ^{18}F FDG-positivo, di riscontro incidentale (A. PET-CT, B-C: US e FNAC, D: citologia, E: istologia).

CONCLUSIONI

L'impiego della ^{18}F FDG PET-TC consente un significativo miglioramento nella diagnostica dei carcinomi dell'epitelio follicolare e del carcinoma midollare tiroideo. Le indicazioni principali sono costituite dai carcinomi epiteliali aggressivi, avanzati o recidivanti, specialmente se iodio-negativi, e dal carcinoma midollare altamente proliferativo e con rapido raddoppiamento della calcitonina.

La definizione di iodio-negatività (i.e. WBS con attività diagnostiche o terapeutiche di ^{131}I , PET con ^{124}I) e la selezione del cut-off della tireoglobulina (i.e. metodi diversi, on T4 vs rhTSH-Tg) non sono attualmente standardizzabili. Pertanto, ogni centro coinvolto nel management di queste forme neoplastiche dovrebbe definire tali criteri sulla base delle metodiche a disposizione e della casistica di riferimento. La centralizzazione dei casi di carcinoma aggressivo e/o de-differenziato in centri multidisciplinari di riferimento costituisce probabilmente la soluzione migliore e può consentire, attraverso la costituzione di casistiche omogenee, la formulazione di criteri operativi maggiormente standardizzati. L'utilizzo della PET-TC con iodio-124 è attualmente da riservare a trial clinici e a studi dosimetrici, mentre l'impiego della PET con analoghi della somatostatina (se disponibile) può essere considerato quale alternativa alla scintigrafia con ^{111}In -pentatreotide (Octreoscan®) nella selezione dei pazienti candidabili a terapia con ^{90}Y o ^{177}Lu -DOTATOC.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Czernin J, Schelbert H. PET/CT imaging: facts, opinions, hopes, and questions. *J Nucl Med* [2004, 45: 1S-3S](#).
2. Nehmeh SA, Erdi YE, Kalaigian H, et al. Correction for oral contrast artifacts in CT attenuation-corrected PET images obtained by combined PET/CT. *J Nucl Med* [2003, 44: 1940-4](#).
3. Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* [1995, 36: 1836-9](#).
4. Townsend DW, Carney JPJ, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* [2004, 45: 4S-14S](#).
5. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. ^{18}F -FDG PET in the Management of Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* [2008, 18: 713-9](#).
6. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HWD. Diagnostic accuracy and prognostic value of ^{18}F -FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* [2005, 47: 1260-6](#).
7. Faggiano A, Grimaldi F, Pezzullo L, et al. Secretive and proliferative tumor profile helps to select the best imaging technique to identify postoperative persistent or relapsing medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* [2009, 16: 225-31](#).
8. Aide N, Bardet S. Would Patient Selection Based on Both Calcitonin Blood Level and Doubling Time Improve ^{18}F -FDG PET Sensitivity in Restaging of Medullary Thyroid Cancer. *J Nucl Med* [2007, 48: 1574](#) (letter).
9. Hooft L, Hoekstra OS, Deville W, et al. Diagnostic accuracy of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2001, 86: 3779-86](#).
10. Palmedo H, Bucerius J, Joe A, et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* [2006, 47: 616-24](#).
11. Freudenberg LS, Antoch G, Frilling A, et al. Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: role of ^{124}I -PET/CT and FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2008, 35: 950-7](#).
12. Eschmann SM, Reischl G, Bilger K, et al. Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine-124 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2002, 29: 760-7](#).
13. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2000, 85: 1107-13](#).
14. Iten F, Muller B, Schindler C, et al. [^{90}Y ttrium-DOTA]-TOC response is associated with survival benefit in iodine-refractory thyroid cancer. *Cancer* [2009, 115: 2052-62](#).