

LA DIAGNOSTICA E LA TERAPIA MEDICO NUCLEARE DELLE NEOPLASIE DEL SISTEMA SIMPATICO ADRENERGICO

INTRODUZIONE

I tumori della linea simpatico-adrenergica comprendono:

- ▶ i feocromocitomi della midollare surrenalica;
- ▶ i paragangliomi, tumori che originano dalle catene gangliari del simpatico e parasimpatico, dai piccoli paragangli simpatici presenti nella vescica o nella prostata, dall'organo di Zuckerkandl);
- ▶ i neuroblastomi, neoplasie tipicamente dell'infanzia derivanti dai neuroblasti (elementi immaturi che danno origine alle strutture simpatiche periferiche).

Sono neoplasie rare, di derivazione dalla cresta neurale, che vengono considerate come "neuroendocrine" in quanto le cellule tumorali condividono un fenotipo sia di tipo neuronale (come la presenza di vescicole secretorie e di neurofilamenti) che di tipo endocrino (come la sintesi, l'immagazzinamento e secrezione di amine biogene, peptidi biologicamente attivi, ecc.).

Le tecniche medico nucleari si avvalgono dell'utilizzo di particolari radiofarmaci ("traccianti") che vengono sintetizzati e marcati con adeguati radioisotopi allo scopo di descrivere, comprendere e visualizzare un processo metabolico, sia nelle sue condizioni fisiologiche che, soprattutto, patologiche. Pertanto, l'imaging scintigrafico è per sua natura "funzionale" e le terapie che ne possono derivare sono "mirate" al processo in esame ("radiometaboliche"). Nell'ambito delle neoplasie a carico del sistema simpatico adrenergico si utilizzano radiofarmaci che selettivamente sono mirati allo studio del metabolismo delle catecolamine, del sistema recettoriale per la somatostatina e del metabolismo glucidico. Un elenco più dettagliato dei radiofarmaci utilizzati nella pratica clinica e di quelli ancora in fase di sviluppo è riportato in Tabella.

LA DIAGNOSTICA

Le tecniche

1. *La scintigrafia con MIBG marcata con radioiodio*

La Meta-Iodo-Benzil-Guanetidina (MIBG) è un analogo strutturale della noradrenalina, di cui condivide, almeno parzialmente, il comportamento biologico. In particolare, la MIBG possiede un'elevata ritenzione nelle cellule del sistema simpatico-adrenergico in quanto, analogamente alla noradrenalina, viene attivamente e specificamente captata dalle membrane cellulari ed immagazzinata nei granuli contenenti catecolamine. Come radiofarmaco per utilizzo diagnostico la MIBG è disponibile marcata con 131 -iodio o con 123 -iodio. Per motivi protezionistici e di imaging scintigrafico è preferibile ricorrere all'utilizzo della 123 I-MIBG, anche se la

^{131}I -MIBG offre il vantaggio di un costo ridotto e della possibilità di poter eseguire valutazioni di tipo dosimetrico. Allo scopo di ridurre la captazione di radioiodio (^{131}I) libero da parte della tiroide, è necessario che l'attività di questa ultima venga preliminarmente bloccata con l'assunzione di soluzione di Lugol forte (20 gocce per 2 volte al dì, da iniziare 1 giorno prima della somministrazione e da proseguire per ulteriori 10 giorni). Per ottenere un adeguato imaging scintigrafico si devono somministrare 37-74 MBq (1-2 mCi) di MIBG marcata con ^{131}I (con acquisizioni di immagini a 24 e a 48 ore) e 370 MBq (10 mCi) di ^{123}I -MIBG (con visualizzazione a 24 ore).

Interferenze: Taluni farmaci (quali antidepressivi triciclici, antipsicotici, oppioidi, simpatico-mimetici) possono interferire sui meccanismi di accumulo cellulare della MIBG, conducendo a risultati diagnostici erroneamente negativi. Per tale motivo sarebbe indicata la loro sospensione nelle 3-4 settimane precedenti all'esame.

La scintigrafia con analoghi radiomarcanti della somatostatina

L'impiego di ^{111}In -pentetreotide (Octreoscan®), in cui l'octreotide legato all'acido dietilen-triamino-pentacetico (DTPA), riconosce con elevata affinità il sottotipo 2 della somatostatina (sstr2), sottotipo recettoriale ampiamente espresso alla superficie delle cellule con caratteristiche neuroendocrine, riveste un ruolo importante nella diagnostica di alcuni tumori neuroendocrini (quali i tumori neuroendocrini del tratto gastroentero-pancreatico e polmonari). Le attività di ^{111}In da somministrare al paziente sono di circa 220 MBq (6 mCi), mentre le quantità di peptide non devono essere inferiori a 10 µg. Dopo 24 e 48 ore dalla somministrazione del tracciante vengono condotte acquisizioni planari e tomografiche. Allo scopo di minimizzare interferenze, è opportuno che il paziente abbia sospeso da almeno 24 ore la somministrazione di analoghi a rapida emivita della somatostatina e da 3-4 settimane le formulazioni a lento rilascio. Oltre all'Octreoscan®, sta trovando ampio consenso, anche se per ora non disponibile in tutte le strutture di Medicina Nucleare, anche il ^{68}Ga -DOTA-TOC. Il radiofarmaco è costituito dal [Tyr³] octreotide che lega il ^{68}Ga attraverso il chelante macrociclico DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid). Le elevate possibilità diagnostiche di quest'ultimo composto risiedono nell'utilizzo del ^{68}Ga , radioisotopo emittente positroni e quindi adatto per indagini PET.

2. La PET con ^{18}F -FDG (fluoro-desossi-glucosio)

Rappresenta l'esame PET di più ampio utilizzo in oncologia, in virtù dell'elevata sensibilità diagnostica soprattutto nelle forme a maggiore aggressività biologica. Infatti, la captazione del radiofarmaco è sostenuta in primo luogo dalla vascolarizzazione del tumore, dal suo metabolismo glucidico ed, in ultima analisi, dal suo indice proliferativo. Al paziente, che deve essere a digiuno da almeno 6 ore, vengono somministrati 370-740 MBq (10-20 mCi) di ^{18}F -FDG e l'acquisizione tomografica viene eseguita dopo 60 minuti.

3. Altri radiofarmaci PET

Un loro elenco è riportato in Tabella. Rappresentano i radiofarmaci del futuro, che sicuramente consentiranno non solo un più accurato inquadramento diagnostico, ma apporteranno anche importanti informazioni di biologia e fisiopatologia, premessa per terapie più mirate e “ritagliate” sul singolo paziente. Oltre al già citato ^{68}Ga -DOTA-TOC, in alcuni Centri è al momento impiegato con successo il ^{18}F -fluoro-DOPA.

LE INDICAZIONI CLINICHE

Nella gestione diagnostica dei pazienti portatori di neoplasie del sistema simpato-adrenergico (feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma) l'esame scintigrafico con $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG trova sicuramente più ampie indicazioni rispetto alla scintigrafia con analoghi radiomarcanti della somatostatina e della PET con ^{18}F -FDG, cui generalmente spetta un ruolo più marginale che è soprattutto confinato nel follow-up. Infatti, la sensibilità diagnostica della scintigrafia con $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG è, nelle diverse casistiche, generalmente compresa tra l'80 e il 90%, mentre quella della scintigrafia con analoghi radiomarcanti della somatostatina è compresa tra il 25 e il 50%. Fanno eccezione i paragangliomi non funzionanti del distretto cervico-facciale che vengono più frequentemente visualizzati con analoghi radiomarcanti della somatostatina.

1. Sospetto diagnostico di feocromocitoma/paraganglioma

La presenza di queste patologie viene generalmente sospettata nei pazienti affetti da crisi ipertensive, mentre può essere ricercata anche nei soggetti asintomatici portatori di forme familiari (MEN2, ecc.). La scintigrafia con $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG non costituisce l'esame diagnostico di primo livello in questi pazienti, ma deve essere destinata ai pazienti che presentino delle alterazioni degli esami di laboratorio (incremento della cromogranina A circolante, aumentata escrezione urinaria giornaliera delle catecolamine e/o delle metanefrine) e/o quadri radiologici (ecografici, TC e RM) sospetti per feocromocitoma/paraganglioma.

Stadiazione e monitoraggio di feocromocitoma/paraganglioma

Nei pazienti con diagnosi accertata di feocromocitoma/paraganglioma la scintigrafia con $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG costituisce l'esame strumentale dotato della più elevata sensibilità nel diagnosticare l'eventuale presenza di lesioni secondarie. Nelle forme metastatiche è frequentemente opportuno integrare le informazioni “funzionali” fornite dall'esame scintigrafico con esami radiologici mirati (TC e RM) allo scopo di meglio definire la sede, l'estensione, i rapporti anatomici delle lesioni secondarie. Queste ultime informazioni sono di ovvia rilevanza nella pianificazione delle strategie terapeutiche. Oltre che nella stadiazione, la scintigrafia con $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG trova indicazione anche nel monitoraggio delle forme avanzate e nella valutazione dell'efficacia delle terapie adottate. La scintigrafia con analoghi marcati della somatostatina riveste un ruolo complementare rispetto a quello della scintigrafia con $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG e può essere proposta per una migliore

definizione dell'interessamento metastatico della malattia.

La PET con ^{18}F -FDG viene utilizzata nelle forme a comportamento biologico più aggressivo (elevato indice proliferativo della neoplasia primitiva, presenza di metastasi alla diagnosi). In questo sottogruppo di pazienti il riscontro di lesioni iperfissanti il ^{18}F -FDG è spesso indicativo di malattia a rapida evoluzione e riveste, pertanto, un significato prognostico sfavorevole.

2. Incidentalomi surrenalici

Nei pazienti in cui viene riscontrato occasionalmente un nodulo (incidentaloma) surrenalico la scintigrafia con $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG va eseguita solo in presenza di valori patologici di catecolamine urinarie e/o loro metaboliti o di Cromogranina A.

3. Diagnostica del neuroblastoma

La scintigrafia con ^{123}I MIBG (da preferire per motivi dosimetrici nel piccolo paziente rispetto alla MIBG marcata con ^{131}I) trova ampie indicazioni nell'inquadramento diagnostico del neuroblastoma. Infatti, oltre a dimostrare la sede del tumore primitivo, riconosce le localizzazioni metastatiche a carico di linfonodi, tessuti molli e scheletro. Pertanto, la scintigrafia con questo radiofarmaco costituisce un esame indispensabile, nella diagnosi e nella stadiazione del neuroblastoma. In virtù della sua elevata accuratezza la scintigrafia con ^{123}I MIBG viene proposta anche in altre fasi della malattia come a) la valutazione post-chirurgica per ricercare un eventuale tumore residuo, b) la valutazione della risposta ai trattamenti chemioterapici o radioterapici, c) la sorveglianza del follow-up nel paziente in remissione.

Le esperienze di utilizzo della PET con ^{18}F -FDG e delle scintigrafie con analoghi radiomarcanti della somatostatina sono ancora al momento limitate.

4. Selezione dei pazienti candidabili a radioterapia metabolica

Un'ovvia indicazione della scintigrafia con $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -MIBG è quella di selezionare i pazienti con malattia metastatica che sono candidabili a trattamento radiometabolico con elevate attività di ^{131}I -MIBG (vedi oltre). La dimostrazione di lesioni avidamente captanti il radiofarmaco costituisce, infatti, il primo requisito per poter considerare come un'opzione appropriata il ricorso alla terapia metabolica. In questo senso considerazioni analoghe valgono anche per la scintigrafia con ^{111}In -pentetreotide.

LA TERAPIA

Le esperienze di terapia radiometabolica dei tumori del sistema simpatico sono nel complesso piuttosto limitate per la rarità di queste patologie, ma nello stesso tempo le potenzialità offerte da questo approccio terapeutico appaiono notevoli. Il radiofarmaco più utilizzato è rappresentato dalla ^{131}I -MIBG, mentre sono ancora molto preliminari le esperienze con l'utilizzo di analoghi della somatostatina marcati con isotopi beta-emittenti con il ^{90}Y e il ^{177}Lu .

1. Terapia con ^{131}I -MIBG del feocromocitoma e paraganglioma in fase avanzata

Queste neoplasie sono abitualmente resistenti ai trattamenti chemioterapici convenzionali. La radioterapia dall'esterno ha finalità esclusivamente palliativa. Al contrario, risultati interessanti sono stati ottenuti con la somministrazione di elevate attività di ^{131}I -MIBG. Dal punto di vista operativo, questo tipo di trattamento può essere svolto per motivi protezionistici solo in strutture di Medicina Nucleare che abbiano la possibilità di ricoverare i pazienti per più giorni in idonee degenze protette (Unità di Radioterapia Metabolica). Generalmente sono previsti più cicli, ripetuti a distanza di 3-6 mesi, utilizzando in ciascun trattamento attività di ^{131}I -MIBG comprese tra 3.7 GBq e 7.4 GBq (100-200 mCi). Il trattamento è normalmente ben tollerato e la tossicità osservabile è soprattutto ematologia (con abbassamento delle piastrine, nadir a 4-6 settimane). Dai dati riportati in letteratura e da quelli ricavabili dalla nostra esperienza, adottando questi schemi di trattamento si osservano risposte obiettive in circa il 30% dei pazienti, mentre la maggior parte dei pazienti riferisce un miglioramento della sintomatologia e, più in generale, della qualità di vita. Incoraggianti, ma ancora preliminari, sono i risultati relativi all'utilizzo di attività mieloablative di ^{131}I -MIBG (500-1000 mCi) associate alla reinfusione di cellule staminali ematopoietiche. Con questo approccio, che al momento è di problematica attuazione pratica anche nelle strutture più avanzate, in oltre due terzi dei pazienti si sono osservate risposte obiettive di lunga durata associate ad una sopravvivenza a 5 anni del 75%.

2. Terapia del neuroblastoma con ^{131}I -MIBG

La scelta della miglior opzione terapeutica nel paziente affetto da neuroblastoma è materia complessa e specialistica. Tuttavia, giova ricordare che, come strategia generale, questa si avvale di terapie combinate (chirurgia, chemioterapia, radioterapia dall'esterno) che vengono guidate sulla base dell'estensione della malattia (stadiazione) e sulla presenza di fattori prognostici di tipo biologico, come l'amplificazione di particolari oncogeni. La radioterapia metabolica con ^{131}I -MIBG è stata proposta in diverse tipologie di pazienti:

- ▶ con minima malattia residua dopo trattamento convenzionale al fine di consolidare il risultato ottenuto;
- ▶ in associazione con la chemioterapia fin dall'inizio della cura sfruttando il sinergismo dei due trattamenti;
- ▶ come unica terapia primaria citoriduttiva, al posto della chemioterapia, per rendere radicalmente operabile la neoplasia;
- ▶ in pazienti divenuti resistenti o recidivati, in cui riveste spesso un significato palliativo.

In considerazione dei diversi approcci seguiti, della relativa paucità dei pazienti trattati, della mancanza di ampi studi controllati è al momento problematico definire quale possa essere il ruolo della radioterapia con ^{131}I -MIBG nei pazienti portatori

di neuroblastoma. Di recente uno studio, monocentrico di fase II, condotto in 164 pazienti, ha mostrato risposte obiettive nel 36% dei soggetti e la sopravvivenza a 1 e a 2 anni, rispettivamente, del 49 e del 29%. Ulteriore risultato incoraggiante è stato il riscontro di una ridotta tossicità extra-midollare.

CONCLUSIONI

Le potenzialità offerte dalla Medicina Nucleare nell'ambito dei tumori della linea simpatico-adrenergica appaiono di estremo interesse, sia per la fase diagnostica che per quella terapeutica. Inoltre, sono al momento in fase di attiva valutazione, sia in modelli animali che in studi clinici, numerosi radiofarmaci che sembrano possedere nuove e superiori caratteristiche di utilizzo (radiofarmaci PET, radionuclidi per terapia). Pertanto, è facile previsione che l'introduzione nella pratica clinica di questi nuovi prodotti comporterà non solo un avanzamento delle nostre conoscenze su questo gruppo biologicamente affascinante di neoplasie, ma anche una loro migliore gestione diagnostica e terapeutica.

| RADIOFARMACI UTILIZZATI PER LA DIAGNOSTICA | |
|---|---|
| Radiofarmaci utilizzati in clinica | |
| <i>Traccianti recettoriali</i> | |
| -Metabolismo catecolamine | |
| Gamma emittenti: | ¹³¹ I/ ¹²³ I-MIBG |
| Emettitori di positroni: | ¹⁸ F-fluorodopamina ¹⁸ F-fluoroidrossifenilalanina ¹¹ C-epinefrina ¹¹ C-idrossiefedrina |
| Recettori per la somatostatina | |
| Gamma emittenti: | ¹¹¹ In-pentetreotide |
| Emettitori di positroni: | ⁶⁸ Ga-DOTATOC |
| <i>Traccianti metabolici</i> | |
| Emettitori di positroni: | ¹⁸ F-FDG ¹¹ C-metionina |
| Radiofarmaci in fase di validazione | |
| <i>Traccianti per il metabolismo delle catecolamine</i> | ⁸² Rb-MIBG ¹⁸ F-fluoroalchilbenzilguanidina |
| <i>Traccianti per i recettori della somatostatina</i> | ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC ⁶⁴ Cu-DOTA-TATE ¹⁸ F-FP-Gluc-TATE Gluc-S-Dpr([¹⁸ F]FBOA)TATE Cel-S-Dpr([¹⁸ F]FBOA)TATE ^{110m} In-pentetreotide |
| RADIOFARMACI UTILIZZATI PER LA TERAPIA | |
| Metabolismo catecolamine | ¹³¹ I-MIBG |
| Recettori per la somatostatina | ⁹⁰ Y-DOTATOC ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE |

Bibliografia Essenziale

- 1) Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006, 36: 228-47.
- 2) Bombardieri E, Seregni E, Villano C, Chiti A, Bajetta E. Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic work-up of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 48: 150-63.
- 3) Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005, 366: 665-75.
- 4) Ilias I, Shulkin B, Pacak K. New functional imaging modalities for chromaffin tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. *Trends Endocrinol Metab* 2005, 16: 66-72.
- 5) Martiniova L, Ohta S, Guion P, et al. Anatomical and functional imaging of tumors in animal models. Focus on pheochromocytoma. *Ann NY Acad Sci* 2006, 1073: 392-404.
- 6) Castellani MR, Chiti A, Seregni E, Bombardieri E. Role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumors. Experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med* 2000, 44: 77-87.
- 7) Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG). *Ann NY Acad Sci* 2006, 1073: 465-90.
- 8) Lam MG, Lips CJ, Jager PL, et al. Repeated [¹³¹I]Metaiodobenzylguanidine therapy in two patients with malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5888-95.
- 9) Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007, 25: 1054-60.