

## **ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS: CONTRIBUTO DELLA PET/TC**

### **Comitato estensore**

Vincenzo Arena, Daniele Regge

### **Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas e delle Vie Biliari**

### **Partecipanti:**

Irene Alabiso, Marco Francesco Amisano, Vincenzo Arena, Elia Armellini, Marco Ballarè, Giovanna Bellotti, Elena Berrino, Donata Campra, Stefania Cerutti, Stefano Giaccardi, Daniele Giordano, Anna De Luca, Serena Langella, Alessandro Lavagna, Francesco Leone, Annalisa Macera, Donatella Marino, Oliviero Ostellino, Donatella Pacchioni, Eraldo Personnettaz, Luca Portigliotti, Ferruccio Ravazzoni, Vincenzo Ricci, Raffaele Romito, Paola Salacone, Mauro Santarelli, Stefano Silvestri, Beatrice Silvia, Pietro Sozzi, Rosella Spadi, Antonio Trogu

La PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) è una tecnica di imaging metabolico che utilizza un radiotracciante il  $^{18}\text{F}$ -FDG per identificare la presenza e la severità di numerosi tumori. Numerose neoplasie sono avidi di glucosio e iperesprimono alcuni recettori (Glut-1 e Glut-2) che permettono al glucosio di entrare dentro le cellule.

Il  $^{18}\text{F}$ -FDG non è altro che un analogo del glucosio in cui viene sostituito un gruppo ossidrilico con una molecola di  $^{18}\text{F}$ .

Le cellule di adenocarcinoma del pancreas sono caratterizzate da un'iper-espressione dei recettori Glut-1, che sono gli stessi recettori che vengono utilizzati dal  $^{18}\text{F}$ -FDG, con conseguente iperaccumulo di  $^{18}\text{F}$ -FDG all'interno delle cellule.

Esiste ormai un'ampia evidenza in letteratura sulla elevata sensibilità della PET TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG in fase diagnostica (tra l'82 e il 100% a seconda delle casistiche) nei pazienti che presentano una massa pancreatica sospetta.

L'iperglicemia rappresenta un elemento condizionante la sensibilità della metodica, per la diretta competizione tra il glucosio serico e il  $^{18}\text{F}$ -FDG: nella maggior parte degli studi che analizzano l'effetto dell'iperglicemia sulla sensibilità della PET si conclude che l'iperglicemia nei pazienti diabetici non compensati incrementa significativamente la percentuale dei falsi negativi. I pazienti con adenocarcinoma del pancreas si presentano con forme diabetiche nel 10% dei casi.

Pertanto è sempre opportuno verificare l'adeguata compensazione del diabete a digiuno prima di eseguire la PET TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG. In linea generale si utilizza un cut-off di 180 mg/dl (oltre il quale è consigliabile non eseguire l'esame; le linee guida dell'EANM consigliano di non eseguire l'esame per valori glicemici oltre i 200 mg/dl della glicemia, per gli studi clinici e di stare in un range tra 126 mg/dl e 150 mg/dl per studi di ricerca).

E' altresì fondamentale preparare il paziente che esegue l'esame con digiuno corretto (almeno 6 ore di digiuno prima di eseguire l'esame; questo non solo per evitare i picchi glicemici ma soprattutto per evitare i picchi di insulina che comprometterebbero inevitabilmente l'esame), con la corretta sospensione di alcuni farmaci (per esempio i cortisonici), con la corretta sospensione degli ipoglicemizzanti orali nei pazienti con diabete di tipo II, con la corretta somministrazione della insulina rapida (almeno 4 ore prima dell'esecuzione dell'esame) nei pazienti con diabete di tipo I, con la corretta idratazione.

Con questi accorgimenti, l'elevata sensibilità della metodica è garantita.

Poiché vengono descritti in letteratura alcuni casi di uptake focale anche nella pancreatite cronica, è consigliabile adottare la tecnica di acquisizione “dual-time point”, che prevede di effettuare un’acquisizione tardiva mirata al pancreas.

Il presupposto dell’utilizzo di questa procedura risiede nel fatto che nelle lesioni infiammatorie la concentrazione di FDG tende a ridursi nel tempo, mentre si osserva il trend opposto nelle cellule tumorali. Tale metodica è in grado di incrementare significativamente l’accuratezza diagnostica della PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG.

La PET è accurata anche nella diagnosi differenziale tra lesioni cistiche benigne e maligne e nell’identificazione delle forme “in situ” o invasive di neoplasie mucinose papillari intraduttali.

## DIAGNOSI

In fase DIAGNOSTICA si può raccomandare l’esecuzione della PET TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG quando l’imaging morfologico è dubbio o non dirimente, per la caratterizzazione metabolica della lesione pancreatica, utilizzando i seguenti accorgimenti per garantire la massima accuratezza diagnostica:

- adeguata preparazione del paziente
- valutazione degli indici di flogosi in ciascun paziente
- acquisizione dual-time point (dopo almeno 90 minuti dalla somministrazione del radiotracciante) quando necessario.

## STADIAZIONE

In fase di STADIAZIONE la PET TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG attualmente non è indicata per la stadiazione del tumore primitivo e dei linfonodi a causa della scarsa risoluzione spaziale e della vicinanza del linfonodi peripancreatici al tumore primitivo né per la valutazione dei criteri di resecabilità (impossibilità di valutare l’infiltrazione vascolare senza contrast enhancement della TC). Anche la valutazione delle lesioni epatiche non è agevole se si considera che in un gran numero di casi le metastasi epatiche alla diagnosi hanno dimensioni <1cm

La PET TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG però dimostra una elevata sensibilità e specificità nella stadiazione a distanza, superiore alla TC con contrasto (81 e 100% vs 56 e 95% rispettivamente). Alcuni studi dimostrano un cambio del management nel 16-22% dei pazienti definiti resecabili alla TC con contrasto, dopo esecuzione di PET per riscontro di metastasi a distanza.

Questi studi dimostrano che la selezione ottimale dei pazienti destinati alla chirurgia può essere migliorata dall'aggiunta della PET all'imaging preoperatorio standard.

## **RISPOSTA AL TRATTAMENTO e PROGNOSI**

Con i tassi di sopravvivenza estremamente bassi e la resistenza del carcinoma del pancreas ai vari trattamenti, la valutazione precoce alla risposta alla terapia è particolarmente utile per guidare l'approccio terapeutico più appropriato.

La TAC ci dà informazioni di tipo morfologico, inoltre è difficoltoso valutare la risposta dopo radioterapia a causa di fibrosi e necrosi. La risposta al trattamento con la TC viene valutata secondo i criteri RECIST.

L'imaging funzionale, quindi la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG, è più affidabile per valutare la risposta al trattamento in quanto sfrutta la sua abilità di misurare l'attività metabolica delle lesioni e quindi non solo è in grado di dirci quale è la risposta al trattamento ma potrebbe essere anche in grado di predire in qualche modo l'outcome clinico. Questo viene fatto attraverso la valutazione del SUV max. Evidentemente per fare ciò è necessario avere uno studio basale, pretrattamento.

Numerosi studi hanno dimostrato una buona performance della FDG PET nella valutazione della risposta alla chemioterapia e alla radioterapia e nella previsione dell'outcome clinico.

Alcuni studi hanno dimostrato che la risposta alla PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG clinico dopo il primo ciclo di trattamento è associata ad un incremento della OS in pazienti con neoplasia pancreaticata avanzata e ciò non è stato visto nei pazienti con risposta ai criteri RECIST. Il risultato della PET TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG correla con il time della progressione nei pazienti con malattia neoplastica localmente avanzata. Alcuni autori hanno dimostrato che pazienti con malattia localmente avanzata che presentavano alla PET TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG di ristadiatione una riduzione del SUV max superiore o uguale al 50% dopo trattamento chemio/radioterapico venivano sottoposti con successo alla resezione mentre la stessa era rara nei non pazienti non responder.

## **RISTADIAZIONE per sospetto di recidiva post trattamento**

E' stato dimostrato in diversi studi una maggiore sensibilità e specificità della PET TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG rispetto a TC e MRI nel dimostrare la recidiva tumorale e la precocità della recidiva stessa, in particolare nei pazienti dopo chirurgia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Priyanka Jha and Bijan Bijan. PET/CT for pancreatic malignancy: potential and pitfalls. Journal of Nuclear Medicine Technology. Vol. 43. N.2. June 2015.
2. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur. J Nucl Med Mol Imaging (2015) 42: 328-354.
3. Lujaien A Kadhim et al. The role of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with pancreatic adenocarcinoma. J. Radiat Oncol. 2013 December; 2 (4): 341-352.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2011.
5. Hidalgo M. Pancreatic cancer. New Engl J Med 2010; 362:1605-17.
6. Higashi T et al. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study. J Nucl Med 1997; 38:1337-44.
7. Reske SN et al. *Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma.* J Nucl Med 1997; 38:1344-48.
8. Friess H et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Gut 1995; 36:771-777.
9. Zimny M et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. Eur J Nucl Med 1997; 24:678-682.
10. Delbeke D et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. J Nucl Med 1999; 40:1784-1791.
11. Im Dahl A et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Br J Surg 1999; 86:194-99.
12. Rose DM et al. 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. Ann Surg 1999 ; 5 :729-738.
13. Kauhanen SP et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. Ann Surg 2009; 250:957-963.

14. Farma JM et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2465-71.
15. Schick V et al. Diagnostic impact of 18F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1775-85.
16. Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:259-264.
17. Nakamoto Y et al. Delayed 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 2000; 89:2547-54.
18. Higashi T. et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET and Hexochinase-II and Glucose Transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002; 43:173-180.
19. Sperti C et al. Value of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2001; 234 :675-80.
20. Sperti C et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2007; 246 :932-939.
21. Fassan M. 18F-FDG PET findings and GLUT-1 expression in IPMNs of the pancreas. *J Nucl Med* 2008; 49:270.
22. Lee TY et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR* 2009; 193:343-8.
23. Diederichs CG et al. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nucl Med* 1998; 39:1030-1033.