

**1° CONVEGNO AME
EMILIA-ROMAGNA**

Bologna – 15 Maggio 2010



**Quando ricorrere alla PET nella
valutazione di
feocromocitoma/paraganglioma
e delle neoplasie tiroidee?**

Nadia Cremonini

**U.O.C. Endocrinologia – Ospedale Maggiore
Azienda UsI di Bologna**

Feocromocitoma/Paraganglioma

Feocromocitoma →

- Solitamente benigni
- Secernono E e NE
- Frequentemente riscontrati come incidentalomi
- Se bilaterali, correlati a specifica mutazione genetica

Paraganglioma
extrasurrenalico →

- Fenotipo noradrenergico o dopaminergico
- Più frequenti le forme aggressive o metastatiche

Forme ereditarie

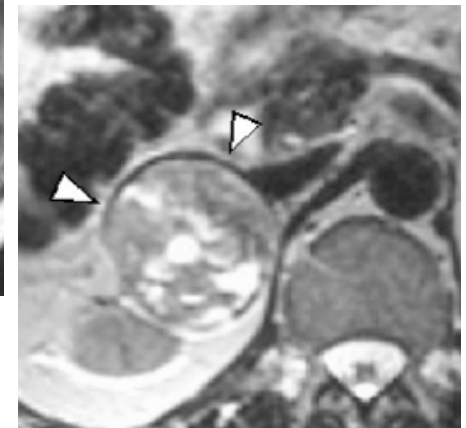
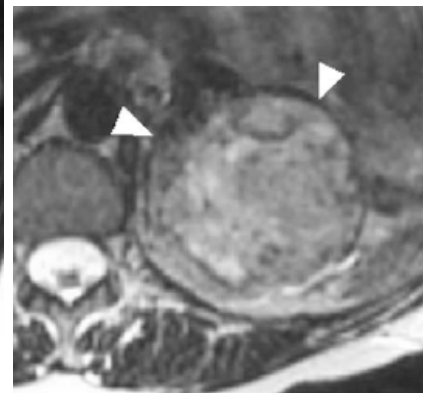
Sindrome	Caratteri clinici	Gene	Locus
MEN 2A	CMT, Feo, IPTP	RET	10q11.2
MEN 2B	CMT, Feo, habitus marf., ganglioneuromi	RET	10q11.2
NF1	Neurofibromi, spot caffè-latte, nodi Lisch, glioma ottico	NF1	17q11.2
VHL	Emangioblastomi, ca rene cc chiare, Feo	VHL	3p26-25
S. PG/Feo familiare	PG/Feo +/- associati ad altre neoplasie	SDHB SDHC SDHD	1p36 1q13 11q23

Imaging per Feo/PG

- MRI: alta sensibilità per Feo/PG, ma la specificità può essere bassa

Table 1 Four groups of adrenal pheochromocytoma appearances based on T2-weighted MRI

Group	T2w MRI appearance	Number (%)	Size range (cm)
1 Classical (Fig. 1)	Homogenous, markedly hyperintense, isointense to CSF	5/44 (11)	1.2–6.2 (4.4)
2 Intermediate (Fig. 2)	Homogenous, hypointense to CSF, hyperintense to liver and spleen	15/44 (34)	2.8–7.4 (4.5)
3 Marbled (Fig. 3)	Diffusely heterogenous with swirl-like areas of mixed high and lower signal intensity	7/44 (16)	4.1–15 (7.7)
4 Pockets (Fig. 4)	Multiple high signal pockets or cystic lesions	17/44 (39)	3–12 (5.7)

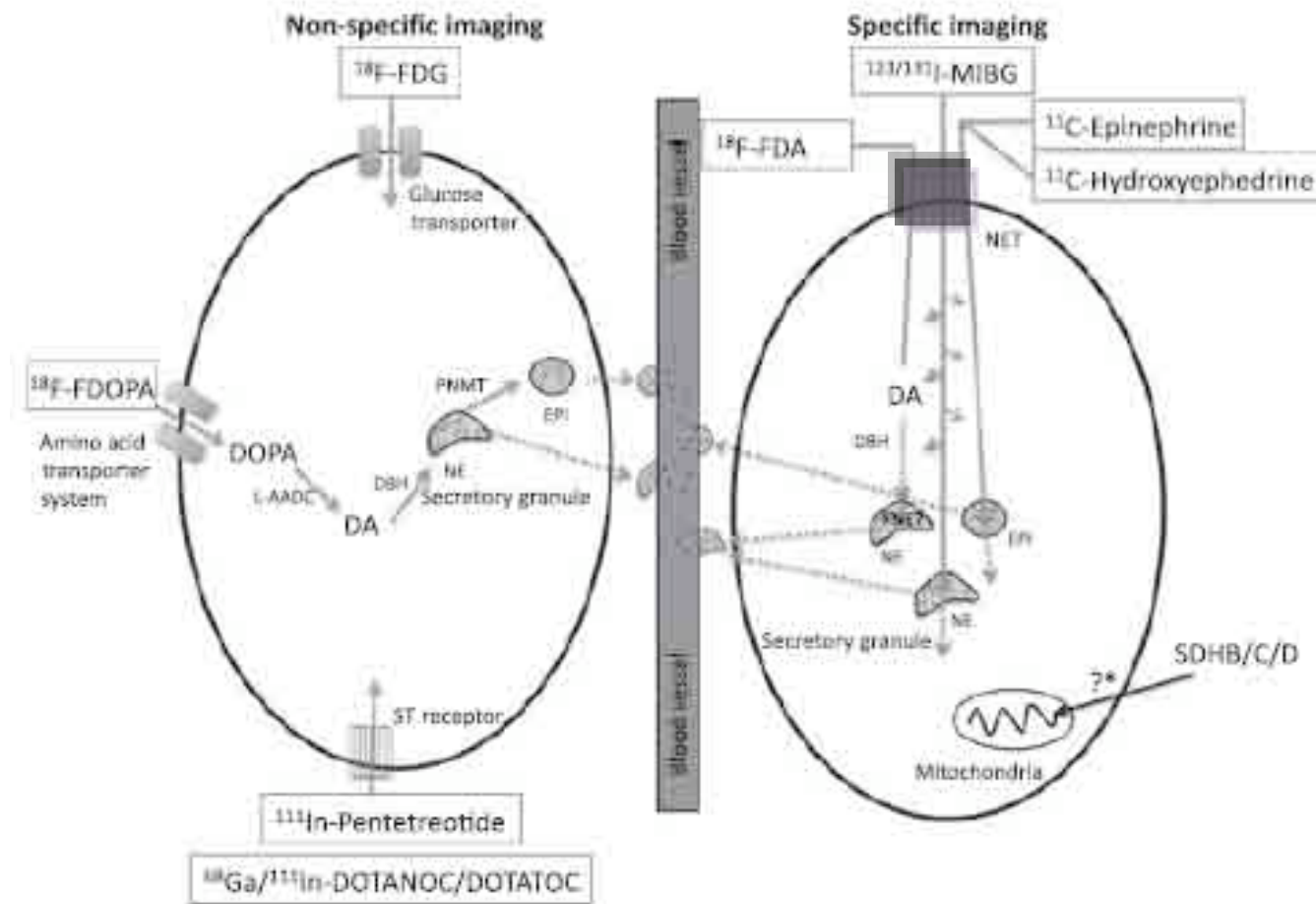


Imaging per Feo/PG

- ... e allora l'imaging funzionale può essere di grande ausilio
- quando l'esito della MRI non è chiaro, ma il sospetto clinico e biochimico di neoplasia è elevato
- per definire la localizzazione dei tumori a secrezione noradrenergica: surrenalica o extrasurrenalica?
- malattia metastatica, specie per i tumori > 5 cm
- nei tumori familiari, in particolare quelli a maggiore potenziale di localizzazioni multiple e di malignità (mutazione SDHB)

- L'introduzione di PET/TC ha aumentato la precisione nell'individuazione delle lesioni tumorali: MA usiamo i vari traccianti disponibili indifferentemente?

Feo/PG: caratteristiche cellulari ed intra-cellulari specifiche, che permettono di visualizzarli in modo specifico



18F-FDA-PET: indagine di prima linea per diagnosi e localizzazione di Feo non metastatico e Feo metastatico

- 99 Pz consecutivi, con sospetto Feo (10 già trattati per Feo, 5 con sospetto Feo ereditario)
- 26 Pz → Feo M0
- 34 Pz → Feo M1
- 39 Pz → esclusa diagnosi di Feo
- Sensibilità/specificità dei test

		Sens. Non M1	Sens.
○ Metanefrine plasmatiche	97 / 95 %		
○ 18F-FDA	92 / 90 %	78 %	97%
○ 123I-MIBG	83 / 100%	78 %	85%
○ 123/131I-MIBG	70 / 100%	76 %	65%
○ CT	100/41 %	97 %	100%
○ MRI	98 / 60 %	92 %	100%

Conclusion For tumour localization, 18F-FDA PET and 123/131I-MIBG scintigraphy perform equally well in patients with non-metastatic PHEO, but metastases are better detected by 18F-

6-[F-18]Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography Is Superior to Conventional Imaging with ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, Computer Tomography, and Magnetic Resonance Imaging in Localizing Tumors Causing Catecholamine Excess

Sensibilità	CT/MRI	DOPA/PET	MIBG	DOPA+ CT/MRI	MIBG+ CT/MRI
Complessiva	44	73	48	94	75
Feocromocitoma benigno	70	85	52	100	76
Feocromocitoma maligno	45	73	56	93	85
Feocromocitoma ereditario	48	87	39	100	57
Feocromocitoma NON ereditario	50	72	55	93	90
Numero di lesioni rilevate	55	91	59	116	94

18F-FDG Avidity of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A New Molecular Imaging Signature?

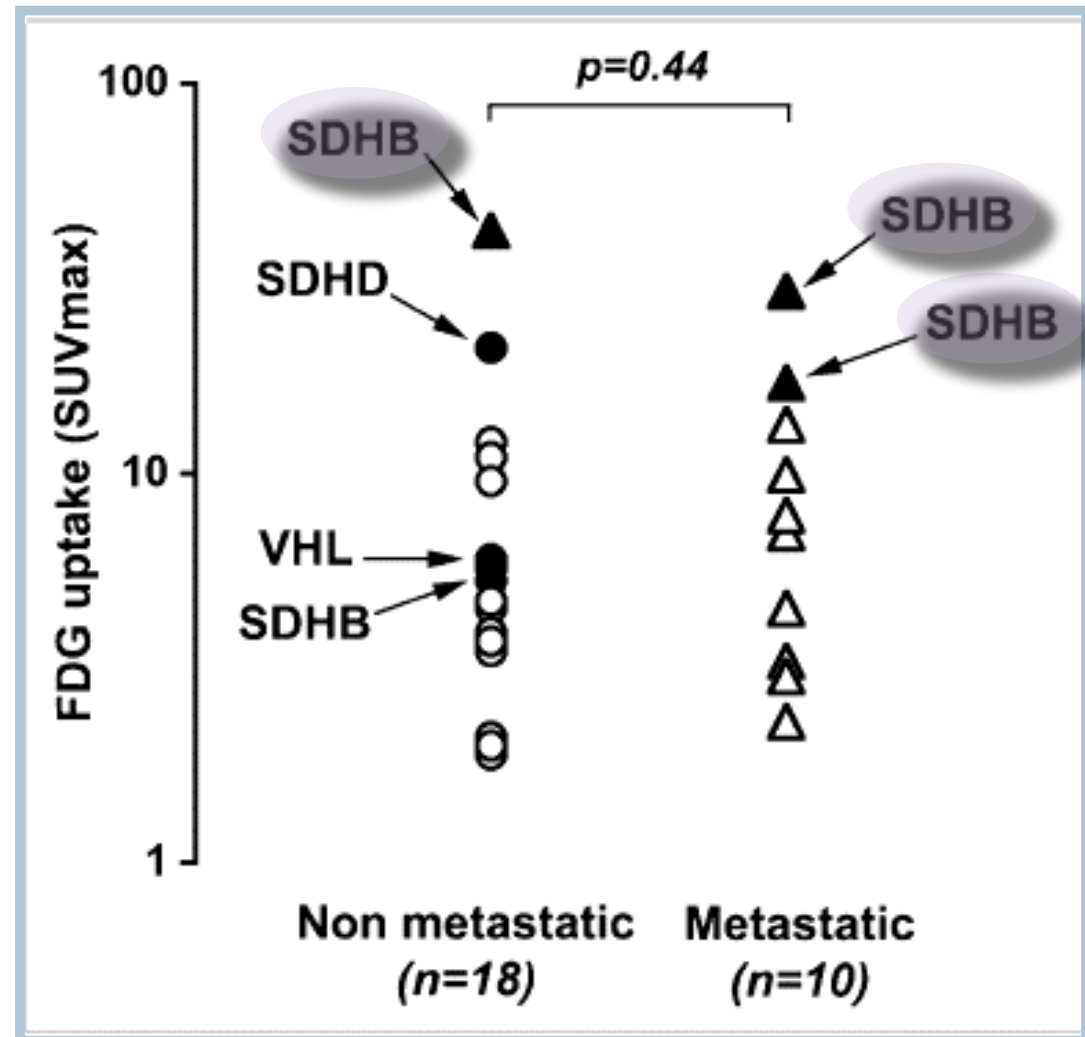
David Taieb J Nucl Med 2009; 50:711-717

- 28 Pz, (9 forme ereditarie): 18 forme benigne, 10 maligne (M1)
- 18F-FDG PET : effettuata in tutti i Pz.
- Risultati: 26/28 Pz → uptake di 18F-FDG-PET
 - SUV mediano 4.6 in forme non M1
 - SUV mediano di 7.4 in forme M1 (p=NS)
- 18F-FDG PET sottostimava l'estensione di Feo con M1 in 5 Pz, quando confrontata con 6-18F-fluorodopa PET,

18F-FDG Avidity of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A New Molecular Imaging Signature?

David Taieb J Nucl Med 2009; 50:711-717

I tumori associati a mutazione di SDHB e a VHL presentano maggiore avidità di 18F-FDG vs NF1 e MEN2A



Comparison of ¹⁸F-Fluoro-L-DOPA, ¹⁸F-Fluoro-Deoxyglucose, and ¹⁸F-Fluorodopamine PET and ¹²³I-MIBG Scintigraphy in the Localization of Pheochromocytoma and Paraganglioma

- 52 pazienti: 28 M, 24 F, età 46.8 ±14.2 aa
- 20 con PG non-metastatico (11 surrenalici)
- 28 con PG metastatico (13 surrenalici)
- 4 esclusa presenza di PG
- 22 PG con genotipo SDHB

TABLE 4. Sensitivity

	CT and/or MRI	¹⁸ F-DOPA	¹⁸ F-FDA	¹²³ I-MIBG	¹⁸ F-FDG
Nonmetastatic PGL (20 patients) In reference to histologically confirmed lesions	100% (26/26)	81% (21/26)	77% (20/26)	77% (20/26)	88% (23/26)
Sensitivities are not significantly different between functional imaging modalities					
	CT and/or MRI	¹⁸ F-DOPA ^A	¹⁸ F-FDA ^B	¹²³ I-MIBG ^C	¹⁸ F-FDG ^D
Metastatic PGL (28 patients) In reference to lesions on CT and/or MRI		45% (96/211)	76% (161/211)	57% (106/187)	74% (157/211)

Comparison of ^{18}F -Fluoro-L-DOPA, ^{18}F -Fluoro-Deoxyglucose, and ^{18}F -Fluorodopamine PET and ^{123}I -MIBG Scintigraphy in the Localization of Pheochromocytoma and Paraganglioma

TABLE 5. *SDHB*- vs. non-*SDHB* metastatic PGL

	<i>SDHB</i> (15 patients)	non- <i>SDHB</i> (13 patients)	<i>P</i>
^{18}F -DOPA ^A	20% (25/126)	93% (79/85)	<0.001
^{18}F -FDA ^B	82% (103/126)	76% (65/85)	0.037
^{123}I -MIBG ^C	57% (60/106)	59% (48/81)	ns
^{18}F -FDG ^D	83% (105/126)	62% (53/85)	<0.001

We recommend the use of ^{18}F -FDA PET/CT in patients with a biochemically established diagnosis of PGL when the aim is to localize the primary tumor(s) and rule out metastases.

If ^{18}F -FDA PET/CT is unavailable, ^{18}F -DOPA PET/(CT) or ^{123}I -MIBG scintigraphy can be used.

For patients with known metastatic PGL, we recommend the use of

^{18}F -FDA PET in patients with an unknown genotype, ^{18}F -FDG or ^{18}F -FDA PET in *SDHB* mutation carriers, and ^{18}F -DOPA or ^{18}F -FDA PET in non-*SDHB* patients.

Quale l'approccio di imaging funzionale più appropriato in base al fenotipo clinico?

- **Feocromocitoma surrenalico**
 - 18F-FDA-PET
 - 18F-FDOPA-PET
 - 123I-MIBG scan
- **Paraganglioma extra-surrenalico**
 - 18F-FDA-PET
 - 18F-FDOPA-PET
- **Feocromocitoma e paraganglioma metastatico**
 - 18F-FDA-PET
 - 18F-FDG-PET
 - 18F-FDOPA-PET
 - 111In-Octreoscan
 - 68Ga-Dptatoc/Dotanoc-PET
 - 123I-MIBG scan

^{18}F -FDG-PET nei tumori tiroidei di origine follicolare: quando?

◦ Raccomandazione 48 d (ATA 2009)

Oltre al suo ruolo nel localizzare la malattia nei pazienti Tg +, RAI Scan -, la FDG-PET può essere utilizzata:

- Come parte della iniziale stadiazione nei carcinomi scarsamente differenziati
- Come valutazione prognostica nei pazienti con M1, per identificare i pazienti a maggiore rischio di malattia in rapida progressione e mortalità legata alla malattia
- Come verifica della risposta a terapie sistemiche o locali per malattia localmente avanzata o metastatica

Raccomandazione grado C

Carcinomi tiroidei aggressivi

Carcinoma anaplastico

- Sensibilità diagnostica di 18FDG-PET:
 - superiore a quella di ecografia, TC e MRI
- In uno studio di comparazione con CT, US, MRI, scan ossea, istologia, la PET ha dato:
 - risultato vero-positivo
 - nel 100% dei tumori primari e delle metastasi linfonodali
 - nel 62% delle metastasi polmonari
 - nel 100% delle metastasi a distanza extra-polmonari.
- Complessivamente la 18FDGPET comporta una modificazione del piano terapeutico nel 50% dei casi rispetto alla valutazione diagnostica convenzionale

Carcinoma insulare

- Sensibilità diagnostica di 18FDG-PET:
 - superiore a quella di US, TC, MRI e scintigrafia con 131I
- Solo il 10% delle lesioni 18FDG-positivie presenta anche captazione dello 131I
- Impiego della PET-TC: utile in fase di staging iniziale nel follow-up della neoplasia.

Carcinoma a cellule di Hürthle

Accuratezza diagnostica e valore prognostico

- 18FDG PET-TC: sensibilità →95.8%
specificità →95%
identifica un numero maggiore di lesioni rispetto a TC (+45%) e Scan con iodio-131 (+50%)
- Correlazione tra incremento di SUVmax e incremento della mortalità
- Sopravvivenza globale a 5 anni → 92% per un SUVmax < 10
→ 64% per un SUVmax > 10 ($p < 0.01$).
- 18FDG PET-TC: proposta in fase di valutazione diagnostica e nel follow-up di ca a cellule di Hürthle.

Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on ¹⁸F-FDG-PET scan

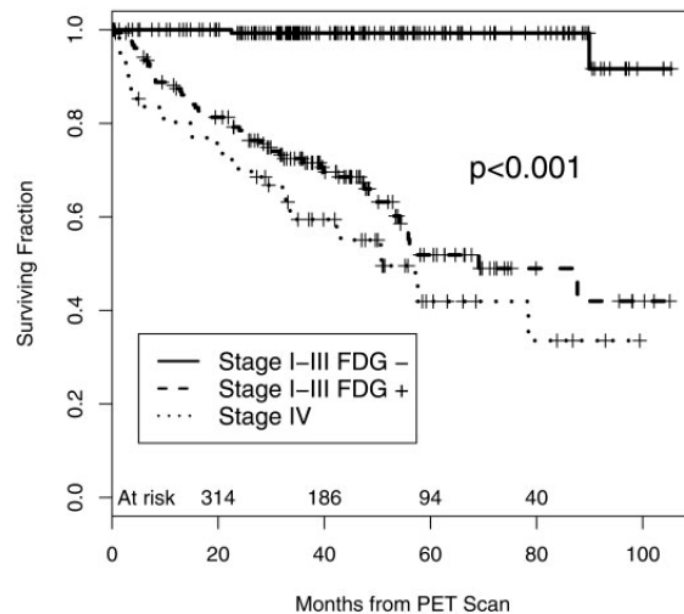
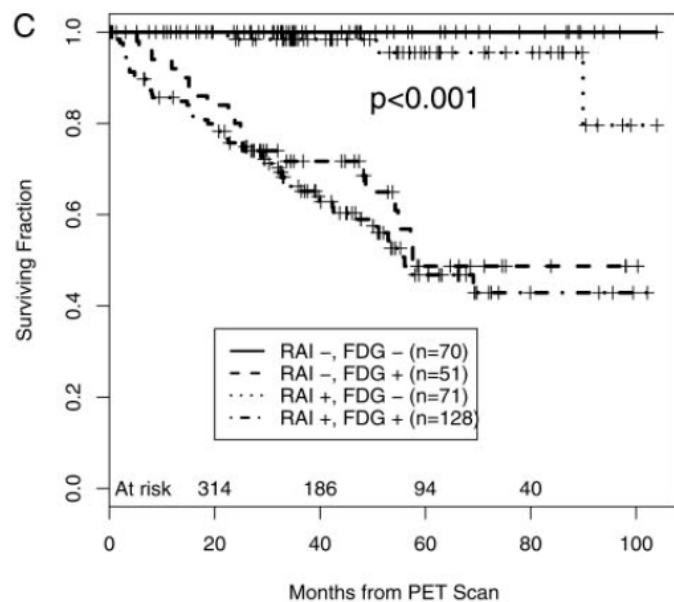
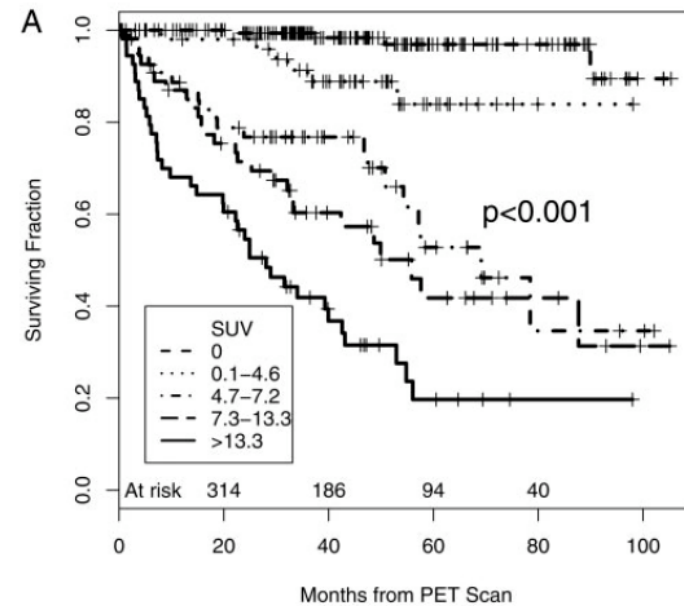
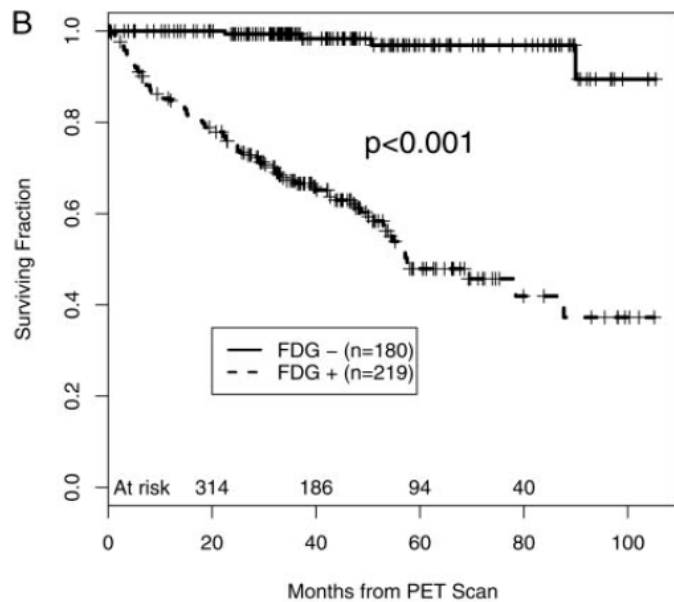
	All	FDG-Neg	FDG-Pos
N	400	179	221
Age (mean ± SD)	53.8 ± 16.1	47.3 ± 14.4	59.1 ± 15.5
Female (%)	56.3	63.7	50.2
FDG (mCi)	11.4 ± 2.2	11.3 ± 2.1	11.4 ± 2.2
Median TSH (μU/ml)	0.32	0.27	0.52
Median Tg (ng/ml)	4.9	1.0	44.0
RAI scan positive (%)	62.0	50.1	71.4
Papillary (%)	69.2	75.4	64.2
Stage I–II (%)	48.7	69.8	31.6
Expired	93	4	89

Sopravvivenza al termine del follow-up (m. 7.9 aa, range 0.15-39.7)

Pazienti (N)	Vivi, no Malatt.	Vivi, con Malatt.	Deced per Malatt.	Deced. con Malatt.	Deced. No Malatt.
Pazienti (400)	134	173	89	2	2
FDG-PET pos (221)	32	100	87	1	1
FDG-PET neg (179)	102	73	2	1	1

Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on ^{18}F -FDG-PET scan

Robbins RJ et al, JCEM 2006; 91:498



¹⁸F-FDG-PET combinata a TC per l'individuazione di recidiva di carcinoma tiroideo ¹³¹I-negativo

Study	Number of patients	Sensitivity (patient-based analysis)	FDG-PET/CT result				
			Positive	Negative	Total		
Dietlein et al. ¹¹	58	50%					
Conti et al. ¹²	24	100%					
Grunwald et al. ¹³	222	75%					
Wang et al. ¹⁴	37	49%					
Frilling et al. ¹⁵	24	92%					
Helal et al. ¹⁶	37	76%					
Schluter et al. ¹⁷	64	69%					
Giammarile et al. ¹⁸	51	67%					
Goshen et al. ¹⁹	20	70%					
Gabriel et al. ²⁰	36	88%					
Nahas et al. ²¹	33	66%					
Palmedo et al. ²²	40	45%					
Alzahrani et al. ²³	50	62%					
Pryma et al. ²⁴	44	55%					
Shammas et al. ²⁶	61	68%					
Finkelstein et al.	65	98%					
			Disease				
			Positive	43 (TP)	1 (FN)	44	Sensitivity 98%
			Negative	4 (FP)	17 (TN)	21	Specificity 81%
			Total	47	18	65	
				PPV 91%	NPV 94%		

Falsi positivi

- cisti infundibolare
- cisti sovraclaveare flogistica
- focolaio di polmonite
- discopatia degenerativa

FDG-PET: sempre con rhTSH?

- 63 Pt,
- 52 PTC, 11 FTC
- Pazienti trattati con tiroidectomia totale e RAI
- FDG-PET di base e dopo rhTSH
- Scan diagnostico 131-I neg, MA Tg>10

TABLE 1. Number of metastatic organs and lesions detected with basal PET/CT and/or rhTSH-PET/CT

	Detected with rhTSH-PET/CT	Not detected with rhTSH-PET/CT
No. of metastatic organs		
Detected with basal PET/CT	35	3
Not detected with basal PET/CT	10	na
No. of lesions		
Detected with basal PET/CT	72	6
Not detected with basal PET/CT	30	na

- Sensibilità rh-TSH FDG-PET
 - 95% vs 81%
- SUV_{max} lesioni rhTSH FDG-PET
 - 6.6 vs 5.7
- Modifica di strategia terapeutica
 - dopo FDG-PETbase 19%
 - dopo rhTSH-FDG-PET

Carcinomi del Epitelo follicolare tiroideo: quando effettuare 18F-FDG-PET/TC?

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 	
Carcinomi a cellule di Hurthle →	<ul style="list-style-type: none"> • Work-up diagnostico e staging • Follow-up 	
Carcinomi differenziati	Tg elevata con localizzazione tumorale sconosciuta (WBS-) AbTG positivi e in ↑	<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

E se anche la FDG-PET risulta negativa?

- **in casi molto selezionati**

specie se neoplasia scarsamente differenziata, considerare imaging con

^{68}Ga -PET-DOTATOC/TC

o ^{68}Ga -PET-DOTANOC/TC

(se positività possibile indicazione a terapia con ^{90}Y -DOTATOC, o ^{177}Lu -DOTATATE nell'ambito però di trial clinici)

Comparison of 18F-FDG-PET and 68Ga-Dotatoc-PET in recurrent differentiated thyroid cancer: preliminary data

- 17 Pz : recidiva di DTC nota o sospetta
- 131IWBS, 18F-FDG-PET, 68Ga-Dotatoc-PET
- Localizzazioni confermate o con Rx convenzionale o con EI

N° lesioni iodio-captanti rilevate da FDG e Dotatoc

		FDG		
		Pos	Neg	
Dotatoc	Pos	25	0	25
	Neg	3	3	6
		28	3	31

Comparison of 18F-FDG-PET and 68Ga-Dotatoc-PET in recurrent differentiated thyroid cancer: preliminary data

N° lesioni 131-I Negative rilevate da FDG e Dotatoc

		FDG		
		Pos	Neg	
Dotatoc	Pos	23	3	26
	Neg	47	0	47
		70	3	73

- 18F-FDG-PET e 68Ga-Dotanoc-PET: performance analoga
nel rilevare le recidive di DTC iodio captanti
- 18F-FDG-PET: PET di prima linea per Pz DTC con TG+, 131I-Neg
- se 131I-WBS negativo e 18F-FDG-PET negativa: si può considerare 68Ga-Dotanoc-PET

Medullary Thyroid Carcinoma: Management Guidelines of the ATA - 2009

- Raccomandazione 60
- FDG-PET e imaging che rilevano recettori della somatostatina non sono raccomandate per lo screening iniziale di routine di metastasi da carcinoma midollare della tiroide.

Grado E

- Se persistenza di CT elevata dopo 1° intervento
....other optional imaging techniques include neck and chest CT, liver three-phase contrast-enhanced CT or contrast-enhanced MRI, liver US, bone scintigraphy, bone MRI of the spine and pelvis, 18F-DOPA-PET and FDG-PET....

Carcinoma midollare della tiroide: quando effettuare 18F-FDG-PET?

Calcitonina	>800-1000 pg/ml
Tempo di raddoppio di Calcitonina	≤ 12 mesi
Ki-67 (score)	> 2%

Altri traccianti PET?

- Attualmente sono in corso studi con traccianti PET alternativi
- *18F-fluoro-di-idrossi-fenil-alanina*
- *68Ga-DOTATOC* e analoghi
- PET-TC con *18F-fluoro-di-idrossi-fenil-alanina (DOPA)* ha dimostrato performance superiori alla PET-TC con *18FDG* nel sottogruppo di pazienti con livelli di CT minori e/o con cinetica di incremento più lenta (possibile fenomeno *flip-flop* con questi due traccianti).

The value of 18F-DOPA PET-TC in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG-PET-TC

- 26 pazienti, 16 F, 10 M, età media: 59±14 anni
- DOPA-PET e FDG-PET:
 - 19 pt valutazione solo post-operatoria
 - 7 pt valutazione pre e post-operatoria

Table 2 Comparison of the number of detected malignant lesions on PET and CT imaging in different localizations

Tumor localization	DOPA PET	FDG PET	CT
Primary tumor	8	5	5
Local recurrence	4	3	2
Lymph node metastases	15	10	6
Bone metastases	20	15	18
Organ metastases (liver)	3	0	3
Total lesions (%)	50/53 (94%)	33/53 (62%)	34/53 (64%)

- DOPA-PET: nel 27% dei pazienti ha permesso di modificare il piano terapeutico
- Pt valutati pre o post-chirurgia: sensibilità DOPA-PET 81% vs FDG-PET 58%

Considerazioni (1)

- La PET con i diversi traccianti disponibili consente:
 - la localizzazione primitiva di feocromocitomi/paragangliomi
 - l'individuazione di metastasi di Feo/PG
 - la localizzazione delle forme multiple ereditarie
 - la valutazione iniziale e il follow-up dei tumori scarsamente differenziati e più aggressivi della tiroide
 - l'individuazione della sede di malattia residua o recidiva nei carcinomi differenziati della tiroide non iodio-captanti
 - la localizzazione delle metastasi da carcinoma midollare della tiroide



Considerazioni (2)

- L'endocrinologo deve conoscere le caratteristiche dei diversi traccianti per PET e interagire con il medico nucleare per un impiego razionale e individualizzato della PET, basato sulle caratteristiche specifiche della patologia in ogni singolo paziente per:
 - una diagnosi più precoce
 - una minore erogazione di attività radiante al paziente
 - un risparmio economico