

**UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”**



FACOLTÁ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

DOTTORATO DI RICERCA IN IMAGING MOLECOLARE

XXVII CICLO

COORDINATORE: PROF. ANDREA RENDA

**RUOLO DELL'IMAGING MULTIMODALE CON 18F-FDG-PET/CT E
111In-OCTREOTIDE SPECT IN PAZIENTI CON CARCINOMA
MIDOLLARE DELLA TIROIDE METASTATICO**

Relatore
Ch.ma Prof. ssa Silvana Del Vecchio

Candidata
Dott.ssa Serena De Luca

ANNO ACCADEMICO 2013-2014

Indice

I – INTRODUZIONE.....	1
1.1 Aspetti clinico-epidemiologici.....	1
1.2 Aspetti Molecolari.....	4
1.3 Iter diagnostico-terapeutico	6
1.4 Uso dell'imaging funzionale nel carcinoma midollare della tiroide	14
1.5 Scopo dello studio	18
II – MATERIALI E METODI.....	19
2.1 Pazienti.....	19
2.2 Metodi.....	19
Lo studio con ¹⁸ F-FDG-PET/CT	19
Lo studio SPECT con ¹¹¹ In-Octreotide	21
III – RISULTATI	22
IV – DISCUSSIONE.....	25
V – BIBLIOGRAFIA.....	28
VI – TABELLE.....	34
VII – FIGURE.....	37

I – INTRODUZIONE

1.1 Aspetti clinico-epidemiologici

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è una rara forma tumorale che nasce dalle cellule parafollicolari della ghiandola tiroide (cellule C) derivate dalla cresta neurale delle quali conserva le caratteristiche biochimiche e cito-istologiche. La sua origine la rende un'entità isolata rispetto agli altri carcinomi differenziati della tiroide dai quali si differenzia sia perché non è trattabile con terapia radio-metabolica sia per il suo comportamento biologico che appare meno favorevole sebbene non aggressivo come il carcinoma anaplastico.

Il comportamento biologico del CMT varia infatti da forme tumorali a lenta crescita a tipologie altamente aggressive [1]. La maggior parte degli autori è concorde nel riportare una sopravvivenza a 10 anni intorno al 75% e nel ritenere che quest'ultima, così come accade per la maggior parte delle altre malattie oncologiche, dipenda dallo stadio di malattia che, a sua volta, dipende dalla precocità della diagnosi [2].

Tale neoplasia rappresenta meno del 5% di tutti i tumori della tiroide e si presenta sia in forma sporadica (80%) che ereditaria (20%) [3, 4]. La prima, più frequente, può manifestarsi a qualunque età con un picco d'incidenza durante la quinta-sesta decade di vita. Si presenta di solito come un nodulo tiroideo singolo, unilaterale, scintigraficamente freddo, associato, in circa la metà dei casi, alla presenza di metastasi linfonodali loco-regionali alla diagnosi, mentre più rare sono le metastasi a distanza. La presenza di una sintomatologia caratterizzata da alvo diarroico o flush cutanei al volto associati alla presenza di un nodulo tiroideo sono caratteristiche cliniche che possono indurre a sospettare la presenza di un CMT. Circa il 4-5% dei

casi di CMT sporadico sono in realtà di tipo ereditario; risulta quindi necessario anche nei casi apparentemente sporadici eseguire lo screening genetico per individuare le forme ereditarie erroneamente diagnosticate come sporadiche.

La forma ereditaria si trasmette con carattere autosomico ad elevato grado di penetranza e colpisce in media 1 su 30.000 individui. Nell'80-85% dei casi di forma ereditaria il carcinoma midollare della tiroide si manifesta nel contesto di una sindrome endocrina che coinvolge più ghiandole detta MEN (Neoplasia Endocrina Multipla), la quale si distingue in MEN IIA (80%) e MEN IIB (5%) e nel restante 15% dei casi si manifesta con la sola patologia tiroidea rappresentando la forma familiare di carcinoma midollare isolato (FMTC) [5, 6]. Il sottotipo clinico più comune di MEN II è la MEN IIA o sindrome di Sipple che insorge tipicamente nella terza-quarta decade di vita ed è caratterizzato dalla triade: CMT, feocromocitoma e iperparatiroidismo primitivo associati alla mutazione del gene *RET*. La manifestazione più comune di MEN IIA è il CMT che si manifesta durante l'infanzia, mentre il feocromocitoma è presente in circa il 50% dei pazienti ed è di solito bilaterale [7]. L'iperparatiroidismo primitivo si riscontra nel 15-20% dei pazienti, con un picco di incidenza compreso tra la quarta e la quinta decade di vita. In un paziente che presenta uno o due delle manifestazioni cliniche della MEN IIA, l'unico modo per porre diagnosi certa è identificare la mutazione di *RET* o diagnosticare manifestazioni cliniche della MEN IIA in altri parenti di primo grado. La forma familiare di CMT può anche essere considerata una variante clinica della MEN IIA nella quale l'unica manifestazione clinica è l'CMT; in tale forma l'insorgenza clinica del tumore tiroideo si verifica più tardivamente, nella quarta-sesta decade di vita. La MEN IIB è la forma più rara e aggressiva di MEN II ed è caratterizzata dalla presenza di CMT, habitus marfanoide,

neurinomi mucosi e feocromocitoma associati con la mutazione di *RET*. Le caratteristiche più comuni di questa sindrome sono i neurinomi mucosi e l'habitus marfanoide che sono riconoscibili già durante l'infanzia. Il carcinoma midollare della tiroide nella MEN IIB si sviluppa molto precocemente, entro il primo anno di vita con comportamento più aggressivo rispetto alla MEN IIA [8]; il feocromocitoma si presenta in più della metà dei pazienti con MEN IIB. Come per la MEN IIA, anche in questo caso, in un paziente che presenta una o due degli aspetti clinici della MEN IIB, l'unico modo per porre diagnosi certa di malattia è identificare la mutazione di *RET* o le manifestazioni cliniche della MEN IIB in altri parenti di primo grado [2].

Metastasi a distanza si presentano alla diagnosi nel 7-23% dei casi dei pazienti affetti da CMT e possono essere identificate con le metodiche di imaging impiegate per la stadiazione [9]. La presenza di metastasi a distanza è la principale causa di morte per i pazienti affetti da carcinoma midollare metastatico. In studi retrospettivi è stato riportato che la sopravvivenza media dopo la scoperta di metastasi a distanza è intorno al 25% a 5 anni ed intorno al 10% a 10 anni, ma la stima potrebbe essere più elevata in studi recenti grazie ad una diagnosi più precoce di malattia metastatica [9]. Le metastasi a distanza spesso colpiscono più organi come polmone, osso e fegato e, più raramente, cervello, cute, mammella; la loro presenza è frequentemente associata a persistenza di malattia nella regione del collo. Le metastasi ossee si verificano nel 45% dei pazienti con malattia locale o metastatica, mentre le metastasi al polmone sono presenti nel 33% dei casi e sono di solito multiple di tipo miliariforme e spesso associate a metastasi linfonodali mediastiniche. Le metastasi epatiche invece si verificano nel 45% dei pazienti con malattia locale od avanzata. I pazienti con

metastasi possono mantenere una qualità di vita accettabile per mesi od anche anni, ma la diarrea può essere debilitante [9].

1.2 Aspetti Molecolari

Come in altri tipi di tumori umani lo sviluppo del carcinoma midollare della tiroide richiede il verificarsi di molteplici eventi mutazionali. Le forme ereditarie di CMT mostrano una forte associazione con mutazioni germinali del proto-oncogene RET (REarranged during Transfection) che codifica per un recettore ad attività tirosin chinasi presente sulla membrana plasmatica di cellule derivate dalla cresta neurale. Il recettore RET prende parte ad un complesso proteico sulla superficie cellulare che lega membri della famiglia del glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) e fattori correlati (artemina, nerturina e persefina). In particolare questi ligandi formano complessi ad alta affinità con i co-recettori alfa della famiglia GDNF che a loro volta inducono la dimerizzazione di RET, l'autofosforilazione del recettore e la sua interazione con un ristretto numero di trasduttori intracellulari del segnale. Le vie di signaling mediate da RET sono molteplici e coinvolgono i pathway di PI3K/AKT, RAS/ERK e STAT3 modulando proliferazione, sopravvivenza, differenziazione e migrazione cellulare [10].

Mutazioni puntiformi del gene *RET* determinano un'attivazione costitutiva del recettore promuovendo, quindi, una proliferazione cellulare incontrollata. Le mutazioni germinali determinano un'anomala iperattività della proteina RET in tutti i tessuti nella quale è espressa, essendo quindi responsabili delle specifiche forme ereditarie di CMT, sia isolate (FCMT) che associate alle MEN (IIA e IIB). Le mutazioni somatiche invece, sono presenti nel 40-50% delle forme sporadiche di CMT

e si verificano in epoche tardive di vita, limitandosi alle sole cellule C e rappresentando un fattore prognostico sfavorevole [11].

La maggior parte delle mutazioni che causano la MEN IIA colpiscono la regione extracellulare ricca di cisteine, determinando la sostituzione di un residuo cisteinico con un altro residuo amminoacidico, in particolare nel 50% dei casi la sostituzione di una cisteina con un'arginina. La mutazione più comune (80% dei casi) tra quelle correlate alla MEN IIA colpisce il codone 634 dell'esone 11. Altre mutazioni possono invece interessare il codone 609, 611 e 620 dell'esone 10; esse causano più frequentemente la forma familiare di CMT, sebbene talvolta possono associarsi ad una classica sindrome MEN IIA [5]. Nel 5-15% dei casi con CMT con evidente ereditarietà mendeliana non sono state identificate mutazioni del proto-oncogene *RET*, mentre mutazioni "de novo" sono state riscontrate nel 10% dei casi di MEN IIA e FMTC. La mutazione caratteristica della MEN IIB (95-98% dei casi) interessa il codone 918 dell'esone 16 che determina la sostituzione di una metionina con una treonina. Dal momento che la prognosi dei pazienti affetti da MEN IIB non è favorevole e la maggior parte degli individui ha una breve sopravvivenza, non superiore ai 20 anni, con scarsa possibilità quindi di generare figli, la maggior parte delle forme diagnosticate sono dovute a mutazioni "de novo". E' verosimile che le mutazioni del gene *RET* non siano l'unico determinante dell'insorgenza della forma ereditaria di CMT e che altre aberrazioni genetiche si sommino alla mutazione puntiforme iniziale. Sono state riportate infatti evidenze di trisomia del cromosoma 10 con duplicazione dell'allele *RET* mutato, perdita dell'allele wild type o amplificazione del gene *RET* mutato.

Le mutazioni somatiche invece riscontrabili nella forma sporadica di CMT interessano in genere il codone 918 del proto-oncogene *RET* [12]. La mutazione non è uniformemente riscontrata nelle subpopolazioni cellulari che costituiscono il tumore o le metastasi suggerendo che il CMT sporadico abbia un'origine policlonale o che le mutazioni del proto-oncogene *RET* non siano l'evento iniziale nella tumorigenesi della forma sporadica di CMT. E' stato recentemente riportato che il 18-80% dei CMT sporadici che non hanno mutazioni di *RET* presentano mutazioni somatiche dei geni *HRAS*, *KRAS*, o raramente *NRAS* [13, 14].

1.3 Iter diagnostico-terapeutico

L'agoaspirato (Fine Needle Aspiration Biopsy, *FNA*) dei noduli tiroidei è uno dei più utili, sicuri ed accurati elementi nella diagnosi di patologia tiroidea. Alcuni autori hanno riportato che il criterio citologico più importante per fare diagnosi di CMT con *FNA* è la presenza di elementi cellulari triangolari o poligonali, granuli citoplasmatici azzurrofilo, nuclei posti in maniera estremamente eccentrica con cromatina grossolanamente granulosa e amiloide [15].

Le cellule C della tiroide secernono calcitonina ed una grande varietà di peptidi e molecole non peptidiche come l'antigene carcino-embriionario (CEA), la somatostatina e il peptide intestinale vasoattivo [16]. Quasi tutti i CMT sintetizzano e secernono l'ormone polipeptidico calcitonina che è un piccolo peptide a catena singola costituito da 32 amminoacidi con 1 - 7 residui ciclici nella porzione amino terminale legati tramite ponti disolfuro, con peso molecolare di circa 3500 Da. Il ruolo fisiologico della calcitonina nella regolazione del metabolismo osseo è ancora controverso, sebbene si ritenga che sia un inibitore fisiologico del paratormone e che agisca sul rene e sulle

ossa riducendo la calcemia ad un livello che a sua volta inibisce la secrezione ormonale. Lo stimolo fisiologico al rilascio della calcitonina è rappresentato dall'ipercalcemia e tra i vari attivatori non fisiologici ci sono il glucagone, gli agonisti β adrenergici, l'alcool, la gastrina e gli inibitori di pompa protonica. Le concentrazioni normali sieriche di calcitonina sono inferiori ai 10 pg/mL. Dal momento che, come accennato in precedenza, tutti i CMT secernono questo ormone, viene ritenuto il biomarker più sensibile e specifico di questa neoplasia ed il suo dosaggio sierico basale può essere utilizzato nella diagnosi del tumore primitivo prima dell'intervento chirurgico nonché nel follow-up del paziente già tiroidectomizzato. Tuttavia diverse sostanze come i precursori della calcitonina (pre- e pro-calcitonina) e i peptidi post-trascrizionali (catacalcina e peptide N-terminale) possono interferire nel dosaggio della calcitonina [17]. I livelli di calcitonina possono elevarsi anche in condizioni non neoplastiche quali l'insufficienza renale cronica e la tiroidite cronica autoimmune nonché in alcune situazioni fisiologiche come la gravidanza e l'alcolismo. Per discriminare le ipercalcitoninemie neoplastiche da quelle non-neoplastiche si esegue il test alla pentagastrina (Pg) che stimola la secrezione di calcitonina. Nella maggior parte dei soggetti il picco di calcitonina si verifica dopo 2 minuti dall'iniezione di Pg. Nei pazienti affetti da CMT la stimolazione con Pg determina un incremento dei livelli di calcitonina di 5–10 volte rispetto ai livelli basali, mentre in soggetti non affetti da CMT o in presenza di interferenze l'incremento della calcitonina dopo Pg è limitato od assente. Nei pazienti con tumori endocrini di altra origine l'incremento della calcitonina dopo somministrazione di Pg non è generalmente maggiore di due volte. È riconosciuto che per identificare pazienti con CMT si possono considerare valori basali di calcitonina $> 20 - 100$ pg/mL e valori sierici dopo stimolo con penta gastrina

> 100 - 500 pg/mL. Inoltre è stato anche riportato che il rischio di CMT è superiore al 50% qualora i valori di calcitonina dopo stimolo superino 100 pg/mL, al contrario valori inferiori a 100 pg/mL sono associati a basso rischio di CMT o, più raramente, a micro-CMT non metastatico [18].

La diagnosi citologica risulta comunque meno sensibile del dosaggio della calcitonina sierica, infatti è stato dimostrato che tale metodica conduce alla corretta diagnosi solo nel 45% delle neoplasie sospettate sulla base di livelli elevati di calcitonina basale e successivamente confermate istologicamente. Infatti, i vetrini citologici allestiti e processati secondo le tecniche standard (May-Grunwald Giemsa) possono non rilevare gli aspetti tipici del CMT; inoltre, i depositi di amiloide sono rari [19]. Quando FNA o i livelli di calcitonina sono diagnostici o sospetti per CMT la valutazione preoperatoria dei pazienti si propone tre obiettivi: stabilire la presenza di malattia metastatica e la sua estensione per determinare il tipo di intervento chirurgico; valutare le presenza di eventuali comorbilità quali iperparatiroidismo e/o feocromocitoma nella MEN II che, qualora presenti, cambierebbero il tipo di approccio e le finalità dell'intervento chirurgico e, infine, identificare la mutazione di *RET*, sottoponendo al test genetico anche i familiari in modo da permettere una diagnosi e trattamento precoce degli individui affetti.

Alcuni autori [1] hanno riportato che la tecnica più sensibile per identificare metastasi nella regione del collo sia l'ecografia seguita da TC con mezzo di contrasto (m.d.c.). La TC è inoltre la metodica più sensibile per diagnosticare metastasi polmonari e mediastiniche linfonodali. Al contrario, la RM con m.d.c. ha la sensibilità più elevata per le metastasi epatiche. La RM con m.d.c. della colonna e della pelvi e la scintigrafia ossea sono complementari e più sensibili nella diagnosi di metastasi ossee. Secondo le

attuali linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) tutti i pazienti con FNA o livelli di calcitonina sospetti o diagnostici per CMT devono essere sottoposti a ecografia del collo prima di sottoporsi all'intervento chirurgico. Inoltre tutti i pazienti con sospetto CMT con metastasi linfonodali alle stazioni del collo (N1) o con calcitonina sierica > 400 pg/mL prima di essere operati devono essere sottoposti a TC del torace e del collo, a studio del fegato mediante TC trifasica con m.d.c. oppure a RM con m.d.c. La PET con 18F-FDG e l'imaging recettoriale con analoghi della somatostatina non sono attualmente raccomandati nello screening iniziale di routine per le metastasi da CMT nei pazienti che presentano FNA e/o livelli di calcitonina sospetti o diagnostici per CMT.

Pazienti che alla diagnosi presentano metastasi a distanza sono classificati come incurabili, pertanto il goal dell'intervento chirurgico loco-regionale in questi pazienti differisce dagli altri con malattia meno estesa. Le metastasi più frequentemente colpiscono il compartimento osteo-midollare, il fegato ed i polmoni ed i pazienti con le forme ereditarie di CMT hanno lo stesso rischio di svilupparle di quelli affetti da forme sporadiche. Lesioni metastatiche al cervello ed alla cute sono associate ad una malattia multi-sistemica con sopravvivenza ad un anno molto bassa.

Una volta stadiata la malattia si può quindi procedere all'eventuale intervento chirurgico, se indicato. Secondo le linee guida ATA, pazienti con CMT con malattia sospetta metastatica limitata ai soli linfonodi del compartimento centrale (con linfonodi del compartimento laterocervicale normali all'esame ecografico) possono essere sottoposti a tiroidectomia totale con linfadenectomia dei linfonodi del collo del VI livello. Mentre pazienti che hanno tutte le caratteristiche appena elencate, ma che presentano metastasi linfonodali estese anche al compartimento laterocervicale, vanno

incontro a tiroidectomia totale con svuotamento linfonodale del compartimento centrale (VI livello) e laterocervicale (livello IIA, III, IV e V). In presenza di metastasi a distanza sarebbe appropriata una chirurgia meno aggressiva che se da un lato preserva la fonazione, la deglutizione e la funzione paratiroidea, riesca al contempo anche a controllare la malattia a livello locale in modo da prevenire i sintomi legati al coinvolgimento del compartimento centrale. Nei pazienti con metastasi a distanza che hanno sintomatologia dolorosa oppure coinvolgimento della trachea e, quindi, necessità di mantenere la pervietà delle vie aeree, si può procedere ad una chirurgia palliativa della regione del collo.

La stadiazione post-operatoria è utile per dividere i pazienti affetti da CMT in due categorie: pazienti ad elevato rischio e a basso rischio. Il sistema TNM utilizza vari criteri: la dimensione del tumore, l'invasione extra-ghiandolare, metastasi linfonodali e la disseminazione a distanza del tumore. Tuttavia, questi criteri hanno un valore prognostico limitato, pertanto le linee guida ATA suggeriscono che, per predire l'outcome dei pazienti e pianificare il follow-up a lungo termine, oltre alla classificazione TNM devono essere tenuti in considerazione anche i livelli di calcitonina nel post-operatorio, i tempi di raddoppiamento della calcitonina e del CEA. Per quanto concerne la calcitonina le linee guida raccomandano il dosaggio dei markers tumorali (calcitonina e CEA) 2 - 3 mesi dopo l'intervento chirurgico. Se la calcitonina sierica non è dosabile, il rischio di persistenza di malattia o di recidiva è basso, per cui non sono richiesti nell'immediato ulteriori indagini di imaging e il paziente rientra in un follow-up a lungo termine ed effettuerà solo un'ecografia del collo per stabilire le condizioni basali di riferimento per i controlli successivi. Anche pazienti che presentano nel post-operatorio livelli di calcitonina dosabili, ma non

elevati (< 150 pg/mL) possono essere valutati con la sola ecografia del collo. Se invece i livelli di calcitonina sono ≥ 150 pg/mL bisogna indagare sull'eventuale presenza di metastasi a distanza con altre tecniche di imaging. In particolare, se le metastasi linfonodali locali sono piccole (< 1 cm) e non danno sintomi, si può evitare l'intervento immediato, al contrario, se sono > 1 cm e/o danno sintomi, si può considerare un approccio terapeutico loco-regionale, anche di tipo chirurgico.

Secondo le linee guida per i carcinomi midollari metastatici della tiroide (Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma, *MMTC*) del 2012 le procedure diagnostiche da utilizzare nei pazienti con elevati livelli di calcitonina nel post-operatorio includono la TC con m.d.c. o la RM del cranio per la ricerca di metastasi cerebrali, lo studio ecografico del collo e del fegato, la TC trifasica o preferibilmente la RM del fegato (dal momento che le metastasi epatiche possono essere difficili da visualizzare alla TC durante il trattamento con agenti antiangiogenetici), la scintigrafia ossea e la RM con m.d.c. della colonna e della pelvi.

Nel caso che i pazienti presentino livelli dosabili di calcitonina con imaging negativo, si procede al dosaggio dei makers tumorali sierici per stabilire il time del follow-up.

La gestione clinica del paziente con malattia metastatica ha purtroppo un obiettivo puramente palliativo o strategicamente preventivo. In questo contesto è quindi fondamentale, tramite le tecniche di imaging, localizzare accuratamente le metastasi a distanza, valutare l'estensione reale di malattia al fine di guidare le scelte terapeutiche. Il goal infatti per questa categoria di pazienti è stabilire quando le metastasi richiedono un trattamento [2, 5]. In particolare, bisogna attenuare il dolore ed i sintomi legati ad un'eccessiva produzione ormonale, controllare le metastasi a distanza che possono

provocare danni, impedendo che si verifichino ostruzione bronchiale, fratture, compressione del midollo spinale o del sistema nervoso centrale.

Metastasi ossee asintomatiche non richiedono un trattamento immediato e devono essere monitorate. Metastasi polmonari o mediastiniche che determinano compressione delle vie aeree possono essere trattate chirurgicamente, con radioterapia a fasci esterni o con ablazione con radiofrequenza. Le metastasi epatiche se sono voluminose o associate a sintomi come diarrea o dolore, possono essere trattate in maniera attiva; in particolare, se sono singole reseccate chirurgicamente, se sono multiple possono essere trattate con ablazione percutanea con etanolo, ablazione con radiofrequenza, chemioembolizzazione o terapia sistemica [2].

I reperti ottenuti dalla diagnostica per immagini consentono, inoltre, di selezionare i pazienti candidabili al trattamento sistemico preceduto o meno da ulteriori interventi locali e di monitorare la risposta alla terapia nei siti rilevanti di malattia.

Secondo le linee guida dell'ATA per i CMT metastatici, in accordo con i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor), solo i pazienti con attività tumorale significativa o quelli che sono sintomatici o con malattia in progressione possono essere candidabili al trattamento sistemico [9]. In assenza di indicazione al trattamento, tecniche diagnostiche standard (come TC del collo, del torace e dell'addome ed altre metodiche a seconda delle anomalie note) devono essere ripetute ogni 6 - 12 mesi od anche ad intervalli di tempo più lunghi se presentano tempi di raddoppiamento della calcitonina e del CEA elevati, o più brevi se invece tali valori risultano bassi (< 6 mesi) ed il tasso di progressione viene valutato secondo i criteri RECIST. Pazienti che presentano lesioni misurabili e progressione di malattia documentata all'imaging, definita come un incremento di almeno il 20% della somma

dei diametri delle lesioni misurate oppure come comparsa di una o più nuove lesioni in un dato intervallo di tempo (tra 6 e 12 mesi), possono essere considerati come candidabili al trattamento sistemico. La percentuale di progressione può essere valutata con i tempi di raddoppiamento della calcitonina e del CEA, che sono di solito correlate all'avanzamento tumorale rilevato con la diagnostica, ma l'evoluzione della malattia deve essere sempre confermata con le tecniche di imaging prima di iniziare qualsiasi trattamento [9].

Tra gli agenti citotossici il farmaco più frequentemente usato nei pazienti con CMT è la doxorubicina, usata sia da sola che in combinazione con il cisplatino. In anni recenti, alcuni inibitori di tirosin chinasi [20] sono stati valutati in trial clinici di fase I e II, come cabozatinib, lenvatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib e vandetanib. In trial di fase II alcuni di questi agenti hanno dimostrato un tasso di risposta parziale che variava tra 20 e 50% con un gran numero di pazienti che mostravano malattia stabile prolungata. In questa categoria di pazienti il farmaco diminuiva la produzione di calcitonina pur non avendo effetti sulla massa tumorale. Due di questi agenti, il vandetanib e cabozatinib sono entrati anche nella fase III di sperimentazione. Il 45% dei pazienti trattati con vandetanib ha mostrato una risposta parziale (con una durata media di risposta di 22 mesi). La FDA nell'aprile del 2011 e la EMA nel febbraio del 2012 hanno approvato il vandetanib per il trattamento dei pazienti sintomatici affetti da malattia aggressiva localmente avanzata o metastatica. Questi agenti hanno dimostrato di possedere un potenziale elevato nel controllo della malattia e di essere in grado di migliorare la qualità della vita, con un aumento della sopravvivenza libera da malattia (*PFS*) [21].

1.4 Uso dell'imaging funzionale nel carcinoma midollare della tiroide

Il 18F-FDG è il tracciante PET di gran lunga più utilizzato in oncologia e tra i vari radiofarmaci è stato il primo ad essere proposto per lo studio dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide. Tuttavia, ad oggi gli studi pubblicati in letteratura riportano valori di sensibilità e specificità di PET e PET/TC con 18F-FDG molto eterogenei nella valutazione di pazienti con carcinoma midollare della tiroide recidivante o metastatico. Una delle cause dell'eterogeneità dei valori riportati in letteratura deriva dalla diversa definizione di falsi negativi e veri negativi adottata nei vari studi. Infatti, alcuni autori considerano i pazienti con livelli aumentati di calcitonina che risultano negativi all'imaging (tra cui 18F-FDG-PET) come falsi negativi, altri autori al contrario sono concordi nel giudicare questi stessi pazienti come veri negativi. Nonostante questa finestra di valori sia ampia, la maggior parte degli studi è concorde nel riportare valori di sensibilità e specificità della metodica non ottimali; ad esempio, uno studio di Diehl et al. comprendente un'ampia casistica riporta una sensibilità del 78% e una specificità del 79% della 18F-FDG-PET nella diagnosi di CMT recidivante, mentre una più recente metanalisi comprendente 15 studi attribuisce alla PET con 18F-FDG una sensibilità complessiva nella diagnosi di recidiva o metastasi da CMT del 68% e alla PET/TC con 18F-FDG del 69% [3].

Molti autori hanno sottolineato come la percentuale di rilevazione di PET e PET/TC con 18F-FDG migliori in funzione dell'aggressività della malattia. Infatti, considerando i pazienti con livelli di CEA e calcitonina elevati (≥ 1000 pg/mL) o con brevi tempi di raddoppiamento dei markers tumorali [22, 23, 24], la sensibilità della metodica aumenta notevolmente. In particolare, Skoura et al. hanno riportato che la PET/TC con 18F-FDG è diagnostica per recidiva o metastasi nell'86.7% dei pazienti

con CMT che presentano livelli di calcitonina superiori a 1000 pg/mL. Queste osservazioni supporterebbero anche quanto dimostrato da altri autori, ossia che la PET/TC con 18F-FDG potrebbe fornire informazioni aggiuntive nei pazienti affetti da malattia con comportamento biologico più aggressivo. Infatti, come documentato da alcuni autori, nonostante i tumori neuroendocrini non siano avidi di 18F-FDG, i CMT che vanno incontro a processi di de-differenziazione possono mostrare un aumento di captazione del tracciante che correla col tasso di proliferazione cellulare determinato mediante immunoperossidasi per l'antigene Ki-67 nelle lesioni asportate chirurgicamente [25].

Altri traccianti PET sono inoltre stati impiegati nello studio dei pazienti con CMT. Come gli altri tumori neuroendocrini, anche il CMT è in grado di captare, decarbossilare ed immagazzinare ammine, e pertanto la diidrossifenilalanina marcata con 18F (18F-DOPA) è stata utilizzata nello studio di queste neoplasie. La PET con 18F-DOPA sembra ad oggi essere la tecnica più performante, con una sensibilità più elevata sia della 18F-FDG-PET/TC che della PET con analoghi della somatostatina. Esistono però delle discrepanze tra i dati della letteratura recenti: infatti alcuni studi, nonostante attribuiscano una sensibilità totale relativamente bassa (63%) alla 18F-DOPA, ritengono tale tracciante superiore al 18F-FDG nella diagnosi di metastasi linfonodali (sensibilità 88% vs 44%), altri [26] ritengono che la PET/TC con 18F-FDG sia migliore della 18F-DOPA nella diagnosi di metastasi in pazienti con tempo di raddoppiamento del CEA inferiore a 24 mesi o con brevi tempi di raddoppiamento della calcitonina [27].

Le attuali apparecchiature ibride hanno affinato la performance della PET/TC con 18F-DOPA che, come nel caso del 18F-FDG, migliora all'aumentare dei livelli di

calcitonina e CEA, diventando ottimale nei pazienti che presentano calcitonina > 150 pg/mL al momento dello studio con una sensibilità e specificità del 100% [28]. Molti studi di tipo comparativo hanno documentato che la PET con 18F-FDOPA è superiore anche alle metodiche di imaging convenzionale; in particolare, mostra sensibilità più elevata della TC e della RM nella diagnosi di metastasi linfonodali (88% vs 69%) ed anche i dati riguardanti la specificità risultano superiori [29]. In definitiva, la 18F-FDOPA è ritenuta attualmente l'unica metodica di medicina nucleare capace di diagnosticare la presenza di recidiva anche in pazienti con valori di calcitonina intorno a 150 pg/mL. Tuttavia essendo più costosa del 18F-FDG, non è chiaro se il suo impiego come indagine di primo livello nei pazienti con CMT metastatico aumenti effettivamente il costo totale del management del paziente con CMT oppure evitando ulteriori indagini produca un beneficio economico netto.

Tra i vari traccianti PET sono stati inoltre proposti gli analoghi della somatostatina: DOTATOC, DOTATATE e DOTANOC marcati con 68-Ga; tuttavia l'esperienza con questi radiocomposti è ancora limitata. Dal momento che la loro sensibilità è minore rispetto sia alla 18F-DOPA che al 18F-FDG il loro impiego è stato proposto solo nel caso il paziente sia candidato ad una terapia con analoghi della somatostatina.

L'uso di questi traccianti PET rappresenta la naturale evoluzione dell'impiego della ¹¹¹In-Octreotide SPECT nei pazienti con CMT. Essendo di origine neuroendocrina il CMT esprime i recettori della somatostatina. I risultati variabili nella ricerca di malattia con questa tecnica sono in parte da attribuire all'eterogeneità di espressione dei cinque sottotipi recettoriali della somatostatina sulle cellule del CMT, come dimostrato da studi *in vitro*. Alcuni studi *in vivo* hanno poi constatato che l'incidenza di tali recettori è direttamente correlata alla differenziazione tumorale.

Analisi immunoistochimiche in adulti affetti da CMT hanno dimostrato che 43-57% dei pazienti esprime il sottotipo recettoriale per la somatostatina 2 o 5 che lega l'octreotide [30]; altri hanno invece riportato che il 49% dei pazienti con CMT sono positivi per SSTR1 e il 57% per SSTR5 [31]. Questa notevole varietà nell'espressione dei sottotipi recettoriali spiega l'ampio range di sensibilità della ¹¹¹In-Octreotide SPECT (dal 37% al 90%) nell'individuazione di malattia negli adulti con CMT riportato in letteratura [30]. Uno studio che si proponeva di valutare l'efficacia della metodica in bambini e adolescenti con MEN IIB e CMT metastatico ha riportato che la sensibilità della metodica dipende dalle dimensioni delle lesioni dimostrando un ruolo limitato nell'identificazione dell'estensione totale di malattia nei bambini ed adolescenti affetti da forme ereditarie di CMT, nonché nella rilevazione di metastasi epatiche e polmonari [30].

Alcuni ricercatori hanno segnalato come l'¹¹¹In-Octreotide ha ricoperto un ruolo di successo nella diagnosi di malattia residua, recidiva e foci metastatici di CMT [32, 33] risultando complementare alla calcitonina [34].

Pertanto, seppur le attuali linee guida ATA per i CMT non raccomandino l'utilizzo di analoghi radiomarcanti della somatostatina come indagine di screening iniziale per la ricerca di metastasi nei pazienti con CMT sospetto o noto, la scintigrafia con ¹¹¹In-Octreotide può essere utilizzata per rilevare recidive loco-regionali o metastasi nei pazienti con CMT. In particolar modo, il suo contributo più utile ad oggi sarebbe nella valutazione della risposta alla terapia con analoghi della somatostatina in pazienti con valori elevati di calcitonina e captazione alla scintigrafia [35].

1.5 Scopo dello studio

Lo scopo del nostro studio è di definire il ruolo dell'imaging multimodale con 18F-FDG-PET/TC nella valutazione dell'estensione e dell'aggressività biologica del carcinoma midollare della tiroide metastatico e verificare se la sua combinazione con la 111In-Octreotide SPECT può fornire ulteriori informazioni per la gestione terapeutica dei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide metastatico.

II – MATERIALI E METODI

2.1 Pazienti

Abbiamo valutato retrospettivamente 25 pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide metastatico (14 uomini e 11 donne; età media 60.2 ± 16.4 ; media \pm DS) che avevano eseguito una ^{18}F -FDG-PET/CT e 20 di questi pazienti avevano eseguito anche una SPECT con ^{111}In -Octreotide, a distanza di un intervallo massimo di due settimane tra i due esami. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad esame TC con m.d.c. da solo o come parte dell'esame PET/TC.

La diagnosi istopatologica è stata effettuata su campioni tumorali ottenuti dall'intervento chirurgico di tiroidectomia totale nei 23 pazienti operati e da campioni biotici nei 2 pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico. Nessun paziente aveva effettuato terapia nei 6 mesi antecedenti all'esecuzione di entrambi gli studi di imaging.

In tutti i pazienti sono stati registrati i livelli sierici di calcitonina espressi in pg/mL al momento degli esami diagnostici.

2.2 Metodi

Lo studio con ^{18}F -FDG-PET/CT

Le scansioni PET/TC con ^{18}F -FDG sono stati acquisite nel paziente a digiuno da almeno 8 ore e a distanza di 60 minuti dalla iniezione endovenosa di 370 MBq di ^{18}F -FDG come descritto precedentemente [36].

La glicemia era misurata immediatamente prima della somministrazione del radio farmaco ed è risultata < 120 mg/dL in tutti i pazienti.

Le immagini PET/TC con 18F-FDG sono state poi acquisite con uno scanner ibrido PET/TC della GE Healthcare (Discovery LS) usando la modalità 2D. Le scansioni di emissione sono state eseguite in direzione caudo-craniale, dalla radice della coscia al vertice del cranio (4 minuti/bed position) per una durata complessiva di circa 28 minuti. Le immagini PET sono state ricostruite mediante metodo iterativo usando un algoritmo OSEM (ordered subsets-expectation maximization) ottenendo sezioni tomografiche di 4.25 mm di spessore orientate secondo piani assiali, coronali e sagittali.

Per l'esecuzione degli esami TC è stato utilizzato uno scanner multistrato a 4 strati (configurazione dei detettori, 4×5 mm; pitch 1.5; velocità di rotazione del gantry 0.8 secondi per rotazione; velocità del tavolo 30 mm per rotazione; 140 kV e 80 mA). Quando indicato, è stata eseguita una TC pienamente diagnostica con somministrazione e.v. di m.d.c. iodato idrosolubile utilizzando i seguenti parametri di acquisizione: 120 kV e 200 mA.

I dati di emissione corretti per l'attenuazione sono stati ottenuti utilizzando immagini TC ricostruite mediante retroproiezione filtrata (Gaussian filter con 8 mm FWHM) in accordo con la risoluzione spaziale della PET.

Le immagini transassiali, sagittali e coronali così come quelle di fusione sono state poi esaminate utilizzando un software Xeleris (GE Healthcare).

Tutte le aree di accumulo focale di 18-FDG visibili su almeno due sezioni contigue delle immagini PET e non corrispondenti ad aree di fisiologica captazione del tracciante sono state considerate come patologiche [37]. È stato inoltre registrato il valore del SUVmax di tutte le lesioni focali.

Lo studio SPECT con ^{111}In -Octreotide

L'octreotide marcato con Indio 111 è stato preparato utilizzando il kit disponibile in commercio OctreoScan (Covidien Italia S.p.A., Segrate, Milano, Italia) seguendo le istruzioni di preparazione del produttore. Le immagini sono state rilevate 4 e 24 ore dopo la somministrazione endovenosa di 200 MBq di ^{111}In -Octreotide utilizzando una gamma camera (ECAM, Siemens) a doppia testa ed a grande campo di vista, equipaggiata con collimatori a media energia a fori paralleli, e una finestra energetica del 20% centrata sui fotopicchi dell'Indio 111 (172 e 245 Kev).

Scansioni total body in proiezione anteriore e posteriore sono state acquisite con il paziente in posizione supina alla velocità di 5 cm/min utilizzando una matrice di 256×1024 . Sono state quindi eseguite SPECT del distretto testa-collo e degli altri distretti eventualmente coinvolti utilizzando step angolari di 6 gradi, 40 secondi/step, orbita di 180 gradi e matrice di 64×64 . Le immagini sono state poi ricostruite con metodo iterativo utilizzando un algoritmo OSEM e sono state quindi ottenute ed analizzate immagini in scansione transiassiale, coronale e sagittale.

III – RISULTATI

La TC con m.d.c. ha rilevato un totale di 131 lesioni in 25 pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide e la Tabella 1 riporta i siti anatomici delle lesioni. Delle 131 lesioni individuate alla TC, 79 erano linfonodi aumentati di dimensioni e 14 lesioni ossee. Le metastasi polmonari visualizzate alla TC erano costituite in 11 casi da noduli parenchimali ed in 7 casi da un coinvolgimento polmonare micronodulare miliariforme. Inoltre, la TC ha individuato 10 lesioni epatiche, 4 lesioni pancreatiche, 4 recidive loco-regionali a livello della loggia tiroidea e 2 metastasi cerebrali.

La PET/TC con 18F-FDG ha individuato un totale di 92 lesioni, 83 delle quali erano visibili anche alla TC e 9 evidenziate soltanto dallo studio con 18F-FDG (Tabella 1). Delle 83 lesioni visualizzate sia alla TC che alla PET/TC con 18F-FDG, 59 erano linfonodi che risultavano di dimensioni aumentate alla TC, 7 corrispondevano ad alterazioni morfostrutturali del distretto osseo, 7 erano noduli parenchimali polmonari, 5 corrispondevano a lesioni ipodense epatiche, 1 lesione pancreatica e 4 localizzate a livello della loggia tiroidea. La PET/TC con 18F-FDG non è stata in grado di identificare né coinvolgimento micronodulare a livello polmonare né le metastasi cerebrali. Pertanto, confrontata con la TC, la PET con 18F-FDG ha individuato il 74.6% dei linfonodi metastatici, il 50% delle metastasi ossee, il 63.6% dei noduli metastatici polmonari, il 50% delle metastasi epatiche, il 25% delle lesioni pancreatiche e il 100% delle recidive loco-regionali a livello della loggia tiroidea, mentre non è stata in grado di individuare coinvolgimento micronodulare polmonare né le metastasi cerebrali. Delle altre 9 lesioni individuate solo dalla PET, 7 corrispondevano a linfonodi non ingranditi alle corrispettive immagini TC, 1 era localizzata a livello osseo in assenza di alterazioni morfostrutturali alla TC ed un'altra

era in corrispondenza del pancreas. Tutte le lesioni individuate alla PET sono state poi confermate come siti di malattia dai successivi esami TC o di imaging convenzionale eseguiti successivamente al follow-up dei pazienti.

La Figura 1 mostra immagini rappresentative della TC e della PET/TC con 18F-FDG in un paziente con un linfonodo sottomandibolare captante il 18F-FDG ma non aumentato di dimensioni alle corrispettive immagini TC.

Il valore medio di SUVmax riscontrato in tutte le lesioni metastatiche era di 4.0 ± 1.7 (DS). La Tabella 2 riporta i valori di SUVmax e il range in relazione ai siti anatomici delle lesioni. In particolare, il valore di SUVmax dei linfonodi coinvolti dalla malattia, che rappresentavano la maggior parte delle lesioni metastatiche, era di 3.6 ± 1.3 (media \pm DS). I valori più elevati di SUVmax sono stati registrati a livello del distretto osseo (5.6 ± 1.2 , media \pm SD).

In tutta la serie di pazienti, il range dei valori di SUVmax era compreso tra 1.1 e 10.0 ed i valori più elevati sono stati registrati in pazienti con malattia altamente aggressiva.

La Figura 2 mostra immagini rappresentative di uno studio PET/TC con 18F-FDG in una paziente con siti metastatici altamente avidi di 18F-FDG.

L'esame con ^{111}In -Octreotide ha mostrato un totale di 57 aree di captazione del tracciante in un totale di 20 pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide.

In particolare, patologico accumulo di octreotide è stato rilevato in 24 dei 52 linfonodi che risultavano aumentati di dimensioni all'esame TC ed in ulteriori 6 linfonodi.

Inoltre, la SPECT con octreotide ha individuato accumulo patologico del tracciante in corrispondenza di 10 delle 14 anomalie morfostrutturali ossee rilevate alla TC. A livello del parenchima polmonare, 6 degli 11 noduli mostravano accumulo focale di octreotide, mentre in un unico caso è stata rilevata una diffusa captazione del

tracciante non corrispondente ad alterazioni morfostrutturali evidenziate alla TC. La SPECT con octreotide ha individuato soltanto una lesione epatica delle 7 ipodense individuate alla TC, mentre non ha identificato né le 2 metastasi cerebrali né le 3 lesioni pancreatiche diagnosticate con la TC. Accumulo focale di ^{111}In -Octreotide è stato individuato in 2 casi di recidiva loco-regionale delle 3 totali confermate alla TC, mentre in 7 casi aggiuntivi è stata rilevata captazione diffusa del tracciante a livello della loggia tiroidea in assenza di alterazioni morfologiche all'esame TC. Delle 14 lesioni individuate alle SPECT con octreotide non corrispondenti a reperti patologici all'esame TC soltanto 3 linfonodi sono stati successivamente confermati alla TC o all'imaging convenzionale eseguiti dai pazienti al follow-up.

La Tabella 3 riporta i risultati di ^{18}F -FDG-PET/TC e ^{111}In -Octreotide SPECT nel sottogruppo dei 20 pazienti che hanno eseguito entrambi gli esami.

La PET/TC con ^{18}F -FDG ha individuato più linfonodi metastatici rispetto alla SPECT con ^{111}In -Octreotide, mentre le lesioni metastatiche ossee sono state individuate meglio con la ^{111}In -Octreotide SPECT rispetto alla PET con ^{18}F -FDG. La Figura 3 illustra immagini rappresentative della TC, della PET/TC con ^{18}F -FDG e della SPECT con ^{111}In -Octreotide eseguite in un paziente con metastasi linfonodali multiple. La Figura 4 mostra invece i risultati dell'imaging multimodale in una paziente con CMT che presenta lesioni metastatiche ossee di tipo osteoblastico.

Infine, i livelli sierici di calcitonina erano superiori a 1000 pg/mL in 14 dei 25 pazienti studiati.

IV – DISCUSSIONE

Il presente studio mostra che l'eventuale aggiunta dello studio PET/TC alle tecniche di imaging convenzionale nell'iter diagnostico dei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide potrebbe contribuire ad identificare meglio il coinvolgimento linfonodale. Rispetto alla TC con m.d.c. la sensibilità totale della PET/TC con 18F-FDG è 63.4%. Se però si considerano le sole metastasi linfonodali la sensibilità della metodica aumenta al 74.6% e pertanto i linfonodi non aumentati di dimensioni alla TC possono essere individuati come foci metastatici all'esame PET.

Per gli altri distretti anatomici, la TC è risultata superiore alle PET/TC con 18F-FDG nell'individuare i siti metastatici di malattia. Questo risultato è probabilmente imputabile a due ragioni: le lesioni di piccole dimensioni come quelle che caratterizzano ad esempio il coinvolgimento micronodulare polmonare non vengono rilevate alla PET per la limitata risoluzione spaziale comparata a quella della TC; inoltre, le lesioni metastatiche "a lenta crescita" negli organi che già in condizione fisiologiche presentano accumulo di 18F-FDG, come cervello e fegato, potrebbero non essere visualizzate a causa di un ridotto rapporto tumore/fondo [16]. La bassa sensibilità della PET/TC con 18F-FDG in relazione alla rilevazione delle metastasi ossee potrebbe essere dovuta alla natura osteoblastica piuttosto che osteolitica delle lesioni. [38, 39].

L'aggiunta della SPECT con 111In-Octreotide nella valutazione dei pazienti affetti da carcinoma midollare metastatico della tiroide non fornisce informazioni rilevanti sull'estensione della malattia ma provvede alla caratterizzazione dello stato recettoriale delle lesioni ossee. La SPECT con 111In-Octreotide mostra infatti una sensibilità maggiore nella rilevazione di lesioni ossee che nell'identificazione di

metastasi in qualsiasi altro distretto anatomico indicando pertanto, un'elevata incidenza o densità di recettori SST2 in queste lesioni.

Inoltre, la SPECT con ¹¹¹In-Octreotide è in grado di rilevare un maggior numero di metastasi ossee rispetto alla PET con ¹⁸F-FDG negli stessi pazienti fornendo informazioni aggiuntive di tipo funzionale nella valutazione della disseminazione metastatica ossea. Pertanto la SPECT con ¹¹¹In-Octreotide potrebbe essere impiegata quando bisogna selezionare pazienti candidati al trattamento con analoghi della somatostatina o quando le altre tecniche di imaging non sono in grado di stabilire in maniera definitiva la natura metastatica della lesione ossea.

La diagnostica per immagini è di primaria importanza per i pazienti con CMT metastatico perché, in accordo con le attuali linee guida, solo i pazienti che hanno una malattia con estensione significativa o coloro che sono sintomatici o in progressione sono candidabili ad un trattamento di tipo sistemico. Pazienti con metastasi note non candidati a terapie per via sistemica vengono di solito monitorati con i livelli sierici di markers tumorali e con periodici esami di imaging per valutare la progressione di malattia [2, 9]. Molteplici modalità di imaging possono essere impiegate per guidare le decisioni terapeutiche nei singoli pazienti. A seconda dei siti anatomici coinvolti da malattia metastatica, l'ecografia può essere utilizzata per valutazioni periodiche del collo e del fegato; la TC può essere impiegata per monitorare lo stato di malattia a livello del collo, del torace e del fegato; le metastasi ossee possono invece essere valutate con scintigrafia ossea, RM della colonna e della pelvi [2, 9, 40, 41]. Il nostro studio mostra che PET/TC con ¹⁸F-FDG può fornire ulteriori informazioni sul coinvolgimento linfonodale e sulla progressione di malattia a livello di tale distretto.

In accordo con quanto riportato da studi precedenti [16, 22, 23, 29, 42], abbiamo riscontrato che la captazione di 18F-FDG a livello delle metastasi dei pazienti con CMT è generalmente bassa mostrando valori di SUVmax medi di 4.0 ± 1.7 (SD). Ciò potrebbe rappresentare un limite all'utilizzo della PET/TC con 18F-FDG per l'identificazione delle lesioni piccole e per la valutazione della risposta tumorale al trattamento. Tuttavia l'ampio range di valori di SUVmax trovati nel nostro studio indica che la PET/TC con 18F-FDG è in grado di identificare pazienti con malattia altamente aggressiva e guidare le strategie terapeutiche appropriate nel singolo paziente.

Concludendo possiamo affermare che l'imaging multimodale con PET/CT con 18F-FDG e 111In-Octreotide SPECT può migliorare la gestione dei pazienti con CMT metastatico dando informazioni aggiuntive sull'estensione di malattia e sulla sua progressione a livello di specifici distretti anatomici.

V – BIBLIOGRAFIA

1. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S et al (2007) Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4185-4190
2. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H et al (2015) Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*;10.1089/thy.2014.0335
3. Cheng X, Bao L, Xu Z, Li D, Wang J, Li Y (2012) ^{18}F -FDG-PET and ^{18}F -FDG-PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 56:136-142
4. Roy M, Chen H, Sippel RS (2013) Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 18:1093-1100
5. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C et al (2009) Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19:565-612
6. Wells SA, Jr., Pacini F, Robinson BG, Santoro M (2013) Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 98:3149-3164
7. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC (1996) Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 120:1064-1070; discussion 1070-1061
8. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al (2001) Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-5671

9. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al (2012) 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 1:5-14
10. Wells SA, Jr., Santoro M (2009) Targeting the RET pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 15:7119-7123
11. Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A et al (2012) Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E2031-2035
12. Zedenius J, Wallin G, Hamberger B, Nordenskjold M, Weber G, Larsson C (1994) Somatic and MEN 2A de novo mutations identified in the RET proto-oncogene by screening of sporadic MTC:s. *Hum Mol Genet* 3:1259-1262
13. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V (2011) High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E863-868
14. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L et al (2013) Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 23:50-57
15. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M (2000) Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol* 22:351-358
16. Jiang J, Yang Z, Zhang Y et al (2014) Clinical value of [(18)F]FDG-PET/CT in the detection of metastatic medullary thyroid cancer. *Clin Imaging* 38:797-801
17. Papapetrou PD, Polymeris A, Karga H, Vaiopoulos G (2006) Heterophilic antibodies causing falsely high serum calcitonin values. *J Endocrinol Invest* 29:919-923

18. Karges W, Dralle H, Raue F et al (2004) Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:52-58
19. Hahm JR, Lee MS, Min YK et al (2001) Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11:73-80
20. Wells SA, Jr., Santoro M (2014) Update: the status of clinical trials with kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1543-1555
21. Wells SA, Jr., Gosnell JE, Gagel RF et al (2010) Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 28:767-772
22. Skoura E, Datseris IE, Rondogianni P et al (2012) Correlation between Calcitonin Levels and [(18)F]FDG-PET/CT in the Detection of Recurrence in Patients with Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *ISRN Endocrinol* 2012:375231
23. Gomez-Camarero P, Ortiz-de Tena A, Borrego-Dorado I et al (2012) Evaluation of efficacy and clinical impact of 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrent medullary thyroid cancer with increased calcitonin and negative imaging test. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 31:261-266
24. Ozkan E, Soydal C, Kucuk ON, Ibis E, Erbay G (2011) Impact of (1)(8)F-FDG PET/CT for detecting recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 32:1162-1168
25. Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G (1998) Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated

tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. Nucl Med Commun 19:641-647

26. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E (2001) 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. Eur J Nucl Med 28:64-71

27. Verbeek HH, Plukker JT, Koopmans KP et al (2012) Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med 53:1863-1871

28. Luster M, Karges W, Zeich K et al (2010) Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 20:527-533

29. Slavikova K, Montravers F, Treglia G et al (2013) What is currently the best radiopharmaceutical for the hybrid PET/CT detection of recurrent medullary thyroid carcinoma? Curr Radiopharm 6:96-105

30. Lodish M, Dagalakis U, Chen CC et al (2012) (111)In-octreotide scintigraphy for identification of metastatic medullary thyroid carcinoma in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 97:E207-212

31. Papotti M, Kumar U, Volante M, Pecchioni C, Patel YC (2001) Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid. Clin Endocrinol (Oxf) 54:641-649

32. Arslan N, Ilgan S, Yuksel D et al (2001) Comparison of In-111 octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery. Clin Nucl Med 26:683-688

33. Rufini V, Salvatori M, Garganese MC, Di Giuda D, Lodovica Maussier M, Troncone L (2000) Role of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Rays* 25:273-282
34. Krausz Y, Rosler A, Guttman H et al (1999) Somatostatin receptor scintigraphy for early detection of regional and distant metastases of medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med* 24:256-260
35. Iten F, Muller B, Schindler C et al (2007) Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 13:6696-6702
36. De Luca S, Fonti R, Palmieri G et al (2013) Combined imaging with 18F-FDG-PET/CT and 111In-labeled octreotide SPECT for evaluation of thymic epithelial tumors. *Clin Nucl Med* 38:354-358
37. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S et al (2012) Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 53:1829-1835
38. Chua S, Gnanasegaran G, Cook GJ (2009) Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 39:416-430
39. van Vliet EI, Hermans JJ, de Ridder MA et al (2012) Tumor response assessment to treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors: differential response of bone versus soft-tissue lesions. *J Nucl Med* 53:1359-1366

40. Ganeshan D, Paulson E, Duran C, Cabanillas ME, Busaidy NL, Charnsangavej C (2013) Current update on medullary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 201:W867-876
41. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG (2000) The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 38:1105-1129
42. Treglia G, Castaldi P, Villani MF et al (2012) Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:569-580

VI – TABELLE

Tabella 1. Numero e siti anatomici delle lesioni metastatiche rilevate dalla TC e dalla 18F-FDG-PET/CT nei 25 pazienti affetti da carcinoma midollare metastatico.

Siti Anatomici	TC	18F-FDG-PET/TC Veri Positivi*
Linfonodi	79	66
Scheletro	14	8
Noduli Polmonari	11	7
Coinvolgimento micronodulare polmonare	7	0
Fegato	10	5
Pancreas	4	2
Cervello	2	0
Loggia tiroidea	4	4
TOTALE	131	92

*lesioni corrispondenti ad alterazioni nell'esame TC o confermate ai successivi studi di imaging al follow-up

Tabella 2. Valori di SUVmax delle lesioni metastatiche rilevate con la 18F-FDG-PET/CT nei 25 pazienti affetti da carcinoma midollare metastatico.

Siti Anatomici	SUVmax Media \pm DS	SUVmax Range
Linfonodi	3.6 \pm 1.3	1.5 – 8.4
Scheletro	5.6 \pm 1.2	3.4 – 7.0
Noduli Polmonari	4.1 \pm 2.6	1.1 – 7.5
Fegato	5.3 \pm 2.0	4.0 – 8.3
Pancreas	3.1 \pm 0.5	2.7 – 3.5
Loggia Tiroidea	5.0 \pm 3.3	3.2 – 10.0
TOTALE	4.0 \pm 1.7	1.1 – 10.0

Tabella 3. Numero e siti anatomici delle lesioni metastatiche rilevate con la 18F-FDG-PET/TC e la SPECT con 111In-Ocrototide SPECT in 20 pazienti con carcinoma midollare della tiroide.

Siti Anatomici	18F-FDG-PET/TC Veri Positivi*	SPECT con 111In-Octreotide Veri Positivi*
Linfonodi	43	27
Scheletro	7	10
Noduli Polmonari	7	6
Coinvolgimento micronodulare polmonare	0	0
Fegato	3	1
Pancreas	1	0
Cervello	0	0
Loggia tiroidea	3	2
TOTALE	64	46

*lesioni corrispondenti ad alterazioni nell'esame TC o confermate ai successivi studi di imaging al follow-up

VII – FIGURE

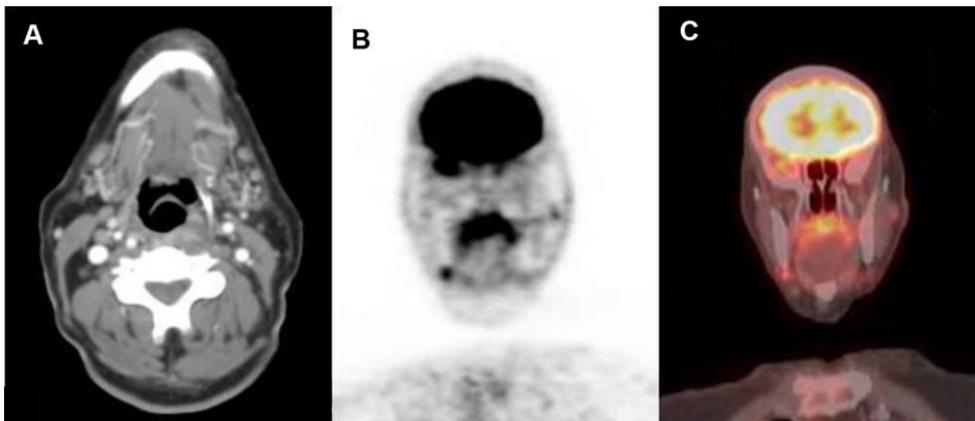


Fig. 1 Imaging multimodale eseguito in un paziente con CMT metastatico: sezione assiale di esame TC con m.d.c. (**A**); sezione coronale di 18F-FDG-PET (**B**) e sezione coronale dell'immagine di fusione dell'esame 18F-FDG-PET/TC (**C**). Il linfonodo in regione sottomandibolare destra che mostra accumulo focale di 18F-FDG non è aumentato di dimensioni alla TC.

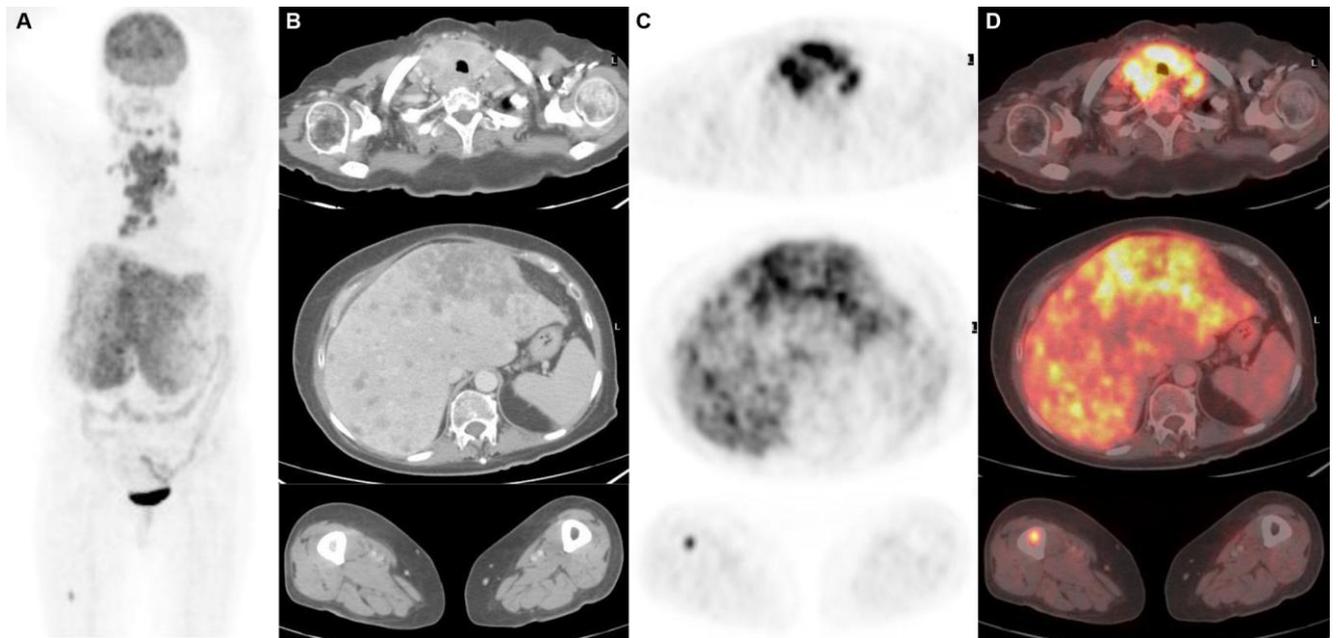


Fig. 2 Esame PET/TC con 18F-FDG eseguito in una paziente con CMT metastatico aggressivo: Maximum intensity projection, MIP (A); TC con m.d.c. in sezione assiale (B); 18F-FDG-PET (C) e fusione (D). Le immagini mostrano lesioni metastatiche altamente avidi di FDG a livello dei linfonodi toracici: SUVmax 8.4 (pannelli superiori), a livello epatico SUVmax 8.1 (pannelli intermedi), a livello del femore di destra SUVmax 5.2 (pannelli inferiori).

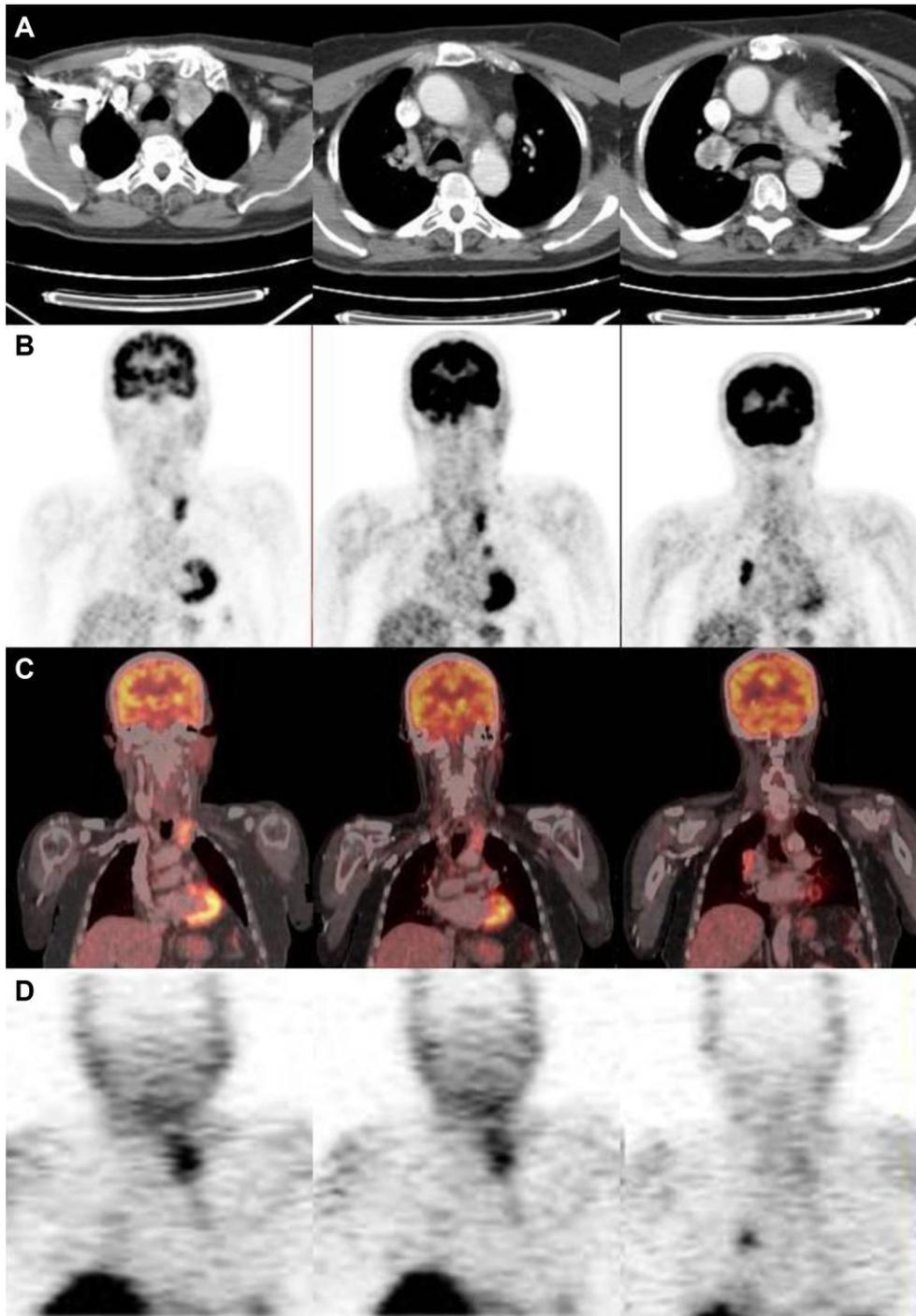


Fig. 3 Imaging multimodale eseguito in un paziente con CMT metastatico: immagini TC con m.d.c. (A); immagini del torace di una PET/TC con 18F-FDG, PET in sezione coronale (B) e fusione (C); immagini SPECT del torace eseguite a 24 ore dalla somministrazione di 111In-Octreotide (D). La prima e la terza colonna mostrano rispettivamente un linfonodo in sede paratracheale sinistra e uno in sede ilare destra, entrambi aumentati di dimensioni alla TC, che mostrano accumulo focale di 18F-FDG e 111In-Octreotide, mentre nella seconda colonna è illustrato un linfonodo in sede prevascolare ingrandito alla TC e che mostra accumulo focale di FDG ma non di 111In-Octreotide.

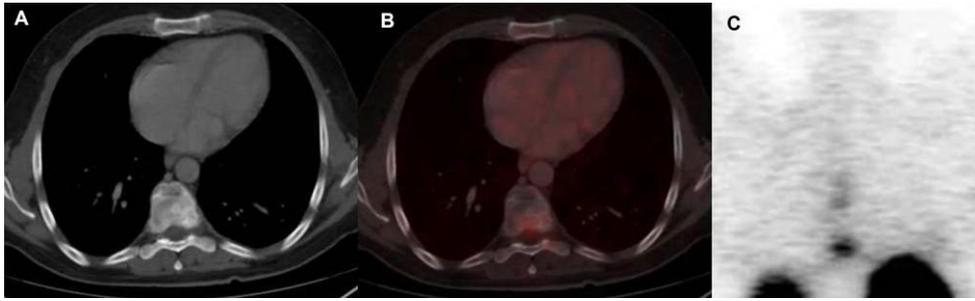


Fig. 4 Imaging multimodale eseguito in un paziente con CMT metastatico: TC con m.d.c. in sezione assiale **(A)** esame PET/TC con 18F-FDG immagine di fusione **(B)**; immagine SPECT del torace acquisita 24 ore dopo la somministrazione di 111In-Octreotide **(C)**. L'ottava vertebra dorsale mostra anomalie morfostrutturali all'immagine TC e captazione intensa di tipo focale alla SPECT con 111In-Octreotide, mentre non mostra significativo accumulo di 18F-FDG.