



# **RUOLO DELLA PET NEL TUMORE DEL PANCREAS**

**Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas Anno 2024**

**Coordinatori:** Donata Campra, Serena Langella, Paolo Pochettino, Tiziana Viora

**A cura di:** Simona Cauda

**Documento approvato dal Gruppo di Studio**

La PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) è una tecnica di imaging metabolico che utilizza il radiofarmaco  $^{18}\text{F}$ -FDG per lo studio delle neoplasie caratterizzate da spiccata attività metabolica glucidica. Numerose neoplasie iper-esprimono i trasportatori di membrana del sistema GLUT per il glucosio (Glut-1 e Glut-2) che permettono l'internalizzazione della molecola nelle cellule. Il  $^{18}\text{F}$ -FDG è un analogo del glucosio in cui viene sostituito un gruppo ossidrilico con un atomo di  $^{18}\text{F}$ . La molecola all'interno della cellula viene fosforilata così che non possa entrare in nessuna delle successive tappe del metabolismo glucidico, venendo pertanto accumulata.

Le cellule di adenocarcinoma del pancreas sono caratterizzate da iperespressione dei recettori Glut-1.

Le linee guida AIOM del 2021 non menzionano la PET in nessun ambito del management dell'adenocarcinoma del pancreas. Invece le ultime linee guida europee ESMO (2023) e le NCCN (2024) la considerano una metodica che può essere utilizzata in casi selezionati principalmente in fase di stadiazione e ristadiazione dopo chemioterapia neoadiuvante, in previsione di interventi locoregionali.

## DIAGNOSI

### 1) Diagnosi differenziale tra IPMN (neoplasia intraduttale papillare mucinosa) a basso o alto rischio di malignità.

I dati in letteratura mostrano che la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TC può essere utile per distinguere le IPMN benigne dalle invasive con high-risk e indirizzare il paziente o al trattamento chirurgico o al follow-up a lungo termine.

In questo contesto l'associazione  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT alla TC e RM può dare un vantaggio clinico ed economico nel management dell'IPMN.

### 2) Valutazione metabolica di massa pancreatica sospetta per adenocarcinoma.

Le linee guida ESMO esplicitano che la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TC non è raccomandata nella routine della diagnosi di adenocarcinoma del pancreas, a causa del rischio elevato di falsi positivi in caso di pancreatite cronica o autoimmune. Le linee guida AIOM non la menzionano tra le metodiche da considerare per la diagnosi.

Le NCCN affermano che può essere utilizzata dal clinico quando si ha il sospetto di una neoplasia del pancreas con metastasi a distanza, ma specificano che la PET non può sostituire la TC.

In letteratura vi è evidenza (si segnala in particolare una metanalisi del 2020 che ha selezionato 46 articoli) dell'elevata sensibilità della PET in fase diagnostica nel discriminare tra lesioni benigne e maligne, con una sensibilità a seconda delle casistiche tra l'82 ed il

100% (con un cut-off di SUVmax sulla lesione di 3,2) e una specificità variabile dal 69 al 94%.



Valori più bassi di sensibilità si hanno principalmente per inadeguata preparazione del paziente (mancato digiuno, assunzione di ipoglicemizzanti orali o insulina entro le sei ore dall'esame, glicemia superiore a 180 mg/dl, assunzione di terapia cortisonica) o per lesioni di dimensioni inferiori al centimetro. La presenza di queste condizioni aumenta notevolmente la percentuale di falsi negativi.

Valori più bassi di specificità si ottengono se il paziente presenta indici di flogosi elevati, segni di pancreatite acuta o cronica in fase attiva o in presenza di endoprotesi: in questi casi aumenta la percentuale di falsi positivi e una PET positiva dovrebbe essere interpretata con maggior cautela. Vengono infatti descritti in letteratura alcuni casi di uptake focale anche nella pancreatite cronica o in prossimità di endoprotesi.

Per aumentare la specificità dell'esame è consigliabile una accurata anamnesi con valutazione dei fattori di rischio per pancreatite e degli indici di flogosi. Può essere utile anche adottare la tecnica di acquisizione "dual-time", 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 18-FDG tende a ridursi nel tempo, mentre si osserva il trend opposto nelle cellule tumorali.

Pertanto la scelta di avvalersi in fase diagnostica della PET, seppur avvalorata dai dati di letteratura, non è indicata dalle linee guida nazionali ed internazionali: il suo utilizzo resta pertanto da valutare caso per caso in ambito multidisciplinare.

## **STADIAZIONE**

### **1) In previsione di trattamento loco-regionale (chirurgico o radioterapico)**

L'utilizzo della 18F-FDG PET/TC in stadiazione secondo le linee guida europee ESMO del 2023 e NCCN del 2024, è da prendere in considerazione nei pazienti con malattia localmente avanzata (stadi IIA e IIB):

- resecabile borderline e malattia non metastatica all'imaging morfologico (eco, Tc e RM) ma ad alto rischio per metastasi (Es: valori di Ca19.9 >500 IU/ml, grande volume della lesione primitiva, importante perdita di peso, presenza di linfonodi locoregionali di grandi dimensioni, dolore intenso);
- presenza di reperti dubbi per metastasi a distanza all'imaging preliminare Tc o RM.

La 18F-FDG PET/TC permette di selezionare i pazienti che potrebbero essere candidabili a trattamento locoregionale chirurgico o radioterapico, dimostrando un'elevata sensibilità e specificità nella stadiazione a distanza, superiore alla TC con contrasto (81 e 100% vs 56 e 95% rispettivamente).

Sebbene una recente meta-analisi (che include 17 studi clinici con un reclutamento globale di 1343 pazienti) abbia evidenziato che la PET/CT non è superiore alla TC nell'identificare



metastasi a distanza, altri 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.

Sia i dati di letteratura che le linee guida (AIOM, NCCN ed ESMO) sono concordi nell'affermare che in ambito stadiativo il ruolo della PET/TC è scarso nel valutare il coinvolgimento neoplastico dei linfonodi perilesionali, nel ricercare i criteri di resecabilità (es: coinvolgimento vascolare, tendenza all'infiltrazione locale) e nel valutare l'effettiva estensione locale di malattia. Anche la valutazione delle lesioni epatiche non è sufficientemente accurata se si considera che in un gran numero di casi le metastasi epatiche alla diagnosi hanno dimensioni <1cm.

## 2) In previsione di trattamento chemioterapico o chemio-radioterapico

La 18F-FDG PET/TC non è indicata dalla maggior parte delle linee guida per la stadiazione di malattia in previsione di trattamenti chemioterapici neoadiuvanti o palliativi. Tuttavia le recenti NCCN affermano che il clinico può valutare di avvalersi della PET pre-terapia neoadiuvante per avere un esame baseline di confronto per la valutazione della risposta alla terapia.

In letteratura vi è evidenza di una correlazione significativa tra l'uptake del 18F-FDG, espresso in termini di valore di SUVmax (standardized uptake value), il grading anatomo-patologico e la sopravvivenza. L'utilità che emerge dai dati in tale ambito è:

- la possibilità di avere un esame baseline utile per il confronto per la valutazione della risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante o chemio-radioterapico;
- la migliore stratificazione prognostica della malattia: in particolare più è elevata l'intensità di uptake del tracciante ed il "tumor burden", minore è la sopravvivenza.

## **RISTADIAZIONE**

### 1) Dopo trattamento chemio-radioterapico o chemioterapico neoadiuvante

Le linee guida AIOM prevedono l'utilizzo della PET solo dopo terapia neoadiuvante per valutare le metastasi a distanza nella malattia "borderline" potenzialmente suscettibile di resecabilità in seconda istanza.

Tuttavia, il limite di tale approccio è che frequentemente non è disponibile una PET di stadiazione pre-terapia, poiché non prevista d'emblee dalle linee guida, non è possibile

valutare le caratteristiche metaboliche sia della lesione primitiva sia delle eventuali metastasi.

L'esame non sarebbe quindi una valutazione della risposta, ma espressione del quadro istantaneo.



In letteratura è descritta la possibilità di una ristadiatione dopo trattamento radioterapico o chemio-radioterapico, purché effettuata non prima delle 6 settimane ( $6.3 \pm 3.3$  weeks) dal termine nella radioterapia, per valutare la risposta metabolica.

## 2) Sospetto di recidiva di malattia

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 precocemente, in particolare nei pazienti dopo chirurgia. Nelle principali linee guida è riconosciuto che può dare un valore aggiunto quando si sospetta comunque una recidiva nonostante imaging tradizionale negativo (es. in pazienti con persistenti valori elevati di ca19.9) o in caso di impossibilità ad eseguire la TC con mezzo di contrasto (allergia, IR, ecc..).

L'utilizzo della PET pertanto sarebbe da valutare nell'ambito di una decisione condivisa collegiale GIC.

## Bibliografia

- 1) Bertagna F. et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT for evaluation of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN): a review of the literature.. Jpn J Radiol 2013 Apr;31(4):229-36. doi: 10.1007/s11604-012-0176-2. Epub 2013 Jan 12.
- 2) Bicu F. ed al. Supplemental  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT for Detection of Malignant Transformation of IPMN-A Model-Based Cost-Effectiveness Analysis. 2021 Mar 18;13(6):1365. doi: 10.3390/cancers13061365.
- 3) Arnone A. Clinical Impact of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the Diagnostic Workup of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review Diagnostics 2020, 10(12), 1042; tps://doi.org/10.3390/diagnostics10121042
- 4) Sampath S. Role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the characterization of pancreatic masses: experience from tropics. J Gastroenterol Hepatol, 2013 Feb;28(2):255-61. doi: 10.1111/jgh.12068.
- 5) T. Conroy. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Edizione 2023.
- 6) 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.

- 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) 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.
- 9) M. Wartski. Review: 18F-FDG PET/CT in pancreatic adenocarcinoma: A role at initial imaging staging?. Diagnostic and Interventional Imaging (2019) 100, 735—741
- 10) Eys M. Prognostic value of 18FDG PET/CT volumetric parameters in the survival prediction of patients with pancreatic cancer. European Journal of Surgical Oncology 46 (2020) 1532e1538
- 11) Yong Yue . Identifying prognostic intratumor heterogeneity using pre- and post-radiotherapy 18F-FDG PET images for pancreatic cancer patients. Gastrointest Oncol 2017;8(1):127-138
- 12) Guideline NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Pancreatic Adenocarcinoma, Version 3.2024.
- 13) Guideline AIOM “Linee guida CARCINOMA DEL PANCREAS ESOCRINO Edizione 2021 (Aggiornata a ottobre 2021).
- 14) T. Conroy .Guideline ESMO. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 9 September 2023.
- 15) Guideline ASTRO “ RT for Pancreatic Cancer Guideline”.
- 16) Lois A. The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Radiology 106 (2018) 128–136.