

Diagnostica per Immagini dei tumori neuroendocrini dell'apparato digerente

G. Gualdi, E. Poletini, E. Casciani, G. Masselli, A. Iannarelli

Introduzione

I tumori neuroendocrini (NET) rappresentano una difficoltà diagnostica a causa della loro variabile presentazione clinica e spesso i sintomi compaiono soltanto in una fase tardiva, quando sono presenti già localizzazioni secondarie a livello epatico.

Nella fase diagnostica le questioni critiche sono due: la prima è legata alla necessità di confermare la presenza della neoplasia e la seconda è legata alla sua identificazione e stadiazione. In questo contesto l'imaging gioca un ruolo principale, sia con le convenzionali metodiche morfologiche come TC, RM ed ecografia sia con metodiche propriamente appartenenti alla medicina nucleare come la PET e la SPECT.

In considerazione del pleomorfismo che caratterizza queste neoplasie, della variabile aggressività biologica e dei differenti profili recettoriali, non esiste una metodica radiologica definitiva che possa essere utilizzata preferenzialmente, in maniera indipendente. Pertanto si rende necessario l'utilizzo di diverse metodiche che possano offrire una combinazione di dati morfologici e funzionali. La tecnologia permette al giorno d'oggi di usufruire di apparecchiature ibride come la PET-TC e la SPECT-TC, che permettono una co-registrazione morfologica e funzionale. L'imaging recettoriale è basato sull'utilizzo di particolari molecole caratterizzate da affinità specifica per i recettori della somatostatina espressi in varia misura sulle cellule neoplastiche; questa valutazione è necessaria anche ai fini di una programmazione terapeutica con radionuclidi.

Tecniche di diagnostica per immagini

La metodica di imaging ideale per la valutazione dei NET gastrointestinali dovrebbe garantire una ottimale visualizzazione del lume e della parete degli organi cavi, dovrebbe avere una risoluzione spaziale molto elevata, per la detezione anche delle lesioni più piccole, ed un'alta risoluzione di contrasto per discriminare la massa neoplastica dalle strutture adiacenti e, infine, dovrebbe avere un'ampia panoramicità e una buona capacità di caratterizzazione tissutale per restringere le diagnosi differenziali. Purtroppo non esiste una metodica che possa soddisfare tutte queste esigenze e infatti nella pratica clinica tutte le tecniche possono essere di aiuto nella valutazione dei NET gastrointestinali e il radiologo è chiamato a conoscerle tutte in modo tale da poter porre l'indicazione all'esecuzione dell'esame più accurato in ogni paziente. Per questo si ritiene necessaria una breve disamina sulle caratteristiche generali di ciascuna metodica.

Ecografia

L'ecografia, in relazione alla sua non-invasività e alla sua economicità, è spesso la prima metodica con cui viene approcciato un paziente con sintomatologia gastrointestinale. Tuttavia la sua accuratezza diagnostica nella detenzione e nella stadiazione dei NET gastrointestinali è bassa, con l'unica eccezione per quanto riguarda la rilevazione delle metastasi epatiche.

TC e RM

I NET gastrointestinali vengono identificati generalmente con metodiche morfologiche quali la TC e la RM.

Nel sospetto di un NET, a meno di controindicazioni specifiche, TC e RM dovrebbero essere eseguite prima e dopo la somministrazione intravenosa di mezzo di contrasto, con tecnica dinamica multifasica, con acquisizioni in fase arteriosa e venosa. In considerazione della loro natura ipervascolare, i NET appaiono come noduli iperdensi o iperintensi sin dalle fasi post-contrastografiche più precoci e questa è una caratteristica sia dei tumori primitivi del tenue e del pancreas che delle localizzazioni secondarie linfonodali o epatiche.

La sensibilità per i NET pancreatici è riportata tra il 69 e il 94% per la TC e tra 74 e 94% per la RM; la sensibilità per i NET intestinali (tenue e digiuno) è del 100% per la entero-TC e 86-94% per la entero-RM, che vengono eseguite previa ottimale distensione delle anse intestinali.

La RM ha mostrato risultati lievemente migliori delle altre metodiche per quanto riguarda la valutazione del parenchima epatico, e questo è in accordo con quanto largamente dimostrato anche per altri gruppi di neoplasie¹.

Medicina Nucleare

Le tecniche di medicina nucleare possono fornire informazioni riguardo lo stato recettoriale delle cellule neoplastiche, grazie all'utilizzo dell'Octreoscan (¹¹¹In-pentetreotide SPECT) o della ⁶⁸Ga-SSA PET-TC (⁶⁸Ga-SomatoStatine Analogs), oppure riguardo la loro attività metabolica (¹⁸FDG PET-TC).

Nell'Octreoscan si utilizza una molecola analoga alla somatostatina (¹¹¹In-pentetreotide) che si lega elettivamente ai recettori espressi sulle cellule neoplastiche; l'Octreoscan, ad oggi, risulta ancora la metodica più diffusa per la valutazione dell'assetto recettoriale di queste neoplasie, anche se presenta diverse limitazioni rispetto alla ⁶⁸Ga-SSA PET-TC che è caratterizzata da costi minori per quanto riguarda la produzione dei traccianti e da una minore durata dell'esame (1 ora vs 48 ore).

Molti studi hanno dimostrato, inoltre, che la ⁶⁸Ga-SSA PET-TC ha una accuratezza diagnostica superiore rispetto all'Octreoscan, sia in termini di sensibilità sia in termini di specificità e questo è stato attribuito alla maggiore capacità di rappresentazione anatomica della PET-TC rispetto alla SPECT e alla minore captazione fisiologica "di fondo" del ⁶⁸Ga rispetto al ¹¹¹In-pentetreotide, da parte pareti intestinali sane.

Nella ⁶⁸Ga-SSA PET-TC vengono utilizzati dei particolari peptidi sintetici (DOTATOC, DOTANOC e DOTATATE), chelati al nucleo radioemittente ⁶⁸Ga, caratterizzati da un'alta affinità per il recettore della somatostatina.

Un tracciante PET alternativo è rappresentato dalla ^{18}F -DOPA, che misura il metabolismo neuroendocrino della cellula. Questa tecnica presenta diverse limitazioni ed è per questo ormai pressoché abbandonata.

Come detto in precedenza la valutazione del metabolismo glucidico può essere effettuata mediante la ^{18}F FDG PET-TC, utile per la valutazione dell'aggressività biologica della neoplasia: infatti neoplasie meno differenziate e più aggressive presentano una marcata captazione del ^{18}F FDG, viceversa neoplasie ben differenziate e poco aggressive captano poco o non captano affatto il ^{18}F FDG.

Imaging dei NET gastrointestinali

NET del pancreas

Rappresenta il 7% dei NET gastrointestinali ed in genere si tratta di piccoli tumori funzionanti, capsulati, caratterizzati da marcata e precoce ipervascolarizzazione (Fig. 1).

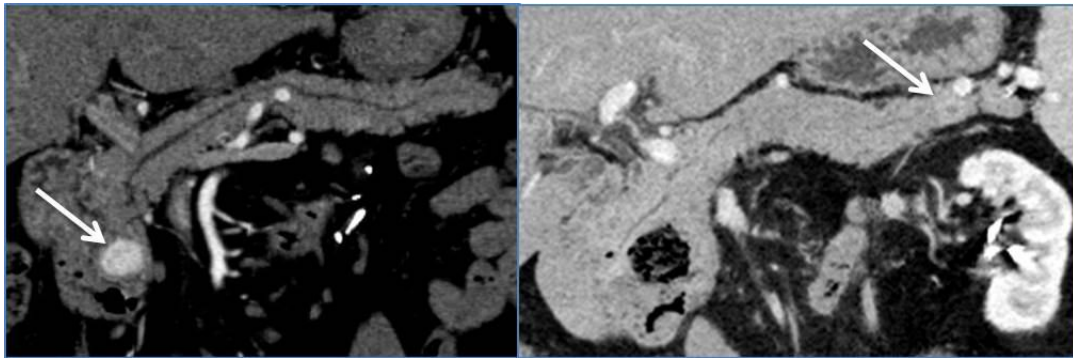


Fig. 1: NET ben differenziati della testa (sinistra) e della coda (destra) del pancreas

Possono essere di grandi dimensioni e in questi casi sono meno vascolarizzati, più spesso non funzionanti e necrotici (Fig. 2). In una piccola percentuale dei casi le lesioni possono essere completamente cistiche (Fig. 3).

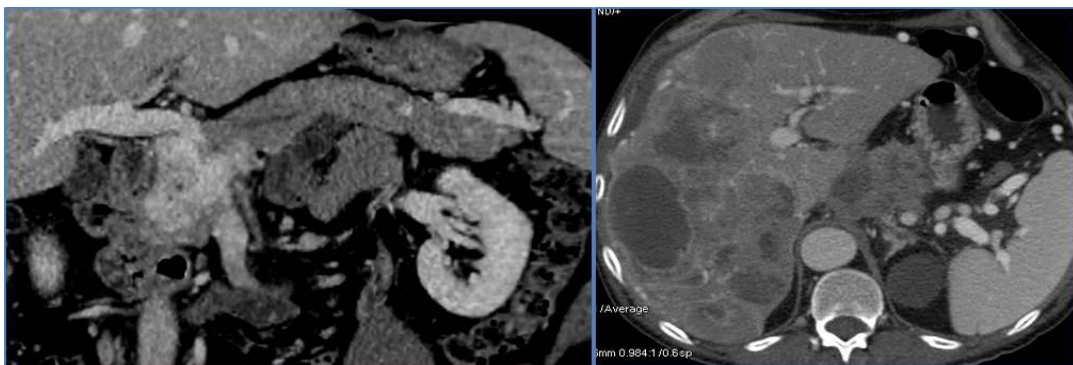


Fig. 2: NET non differenziati del pancreas; a sinistra con metastasi epatiche necrotiche

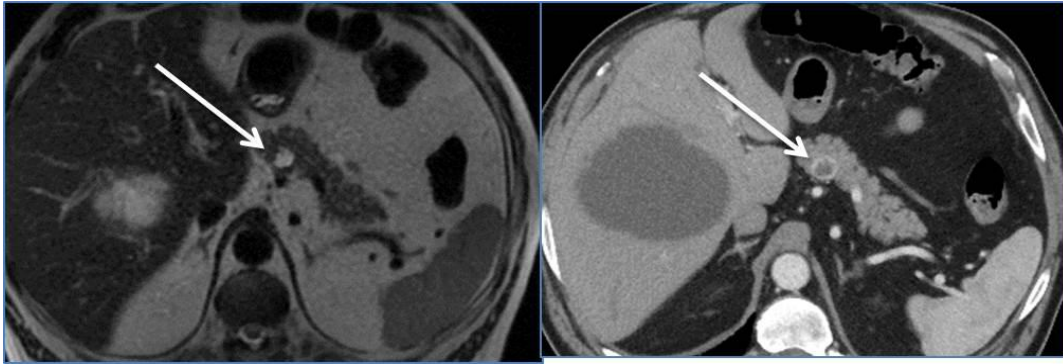


Fig. 3: NET cistico

La sensibilità riportata in letteratura per la TC varia dell'83 al 100%².
La RM (Fig. 4) presenta una accuratezza simile a quella della TC (84%)³.

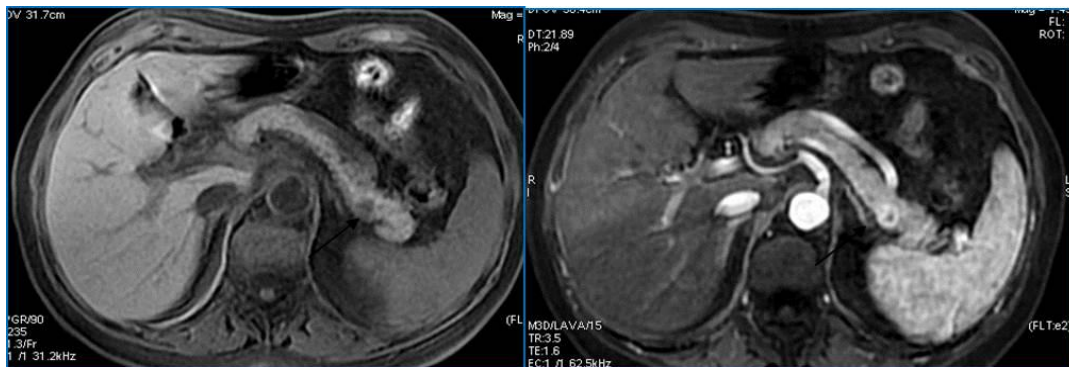
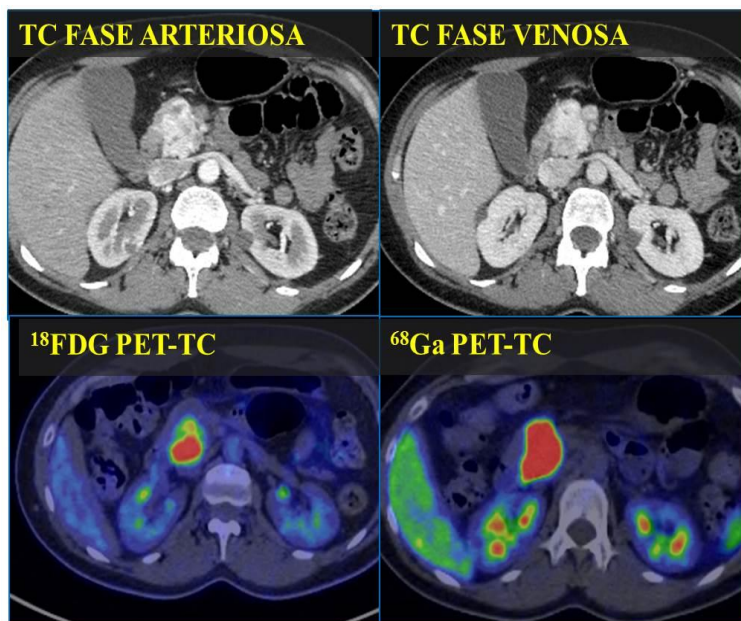


Fig. 4: NET ben differenziato



La PET-TC può essere utilizzata, come già accennato, sia con ⁶⁸Ga che con ¹⁸FDG, per la valutazione rispettivamente dell'assetto recettoriale e del metabolismo glucidico (Fig. 5). Tuttavia non c'è consenso unanime sulla necessità di dover eseguire in tutti i pazienti tutte e due le metodiche PET, in considerazione dell'alta dose di radiazioni cui il paziente viene esposto⁴.

Fig. 5: NET testa del pancreas con captazione del ¹⁸FDG, indice di un'alta aggressività biologica. La ⁶⁸Ga PET-TC mostra una massa che capta il radiocomposto e conferma il sospetto di NET. La diagnosi istologica ha confermato un NET poco differenziato.

NET dello stomaco

Sono il 6-9 % e vengono divisi in tre tipi:

- Tipo I (70-80%). Sono associati a gastrite atrofica autoimmune; sono piccoli polipi del fondo-corpo di difficile visualizzazione alla TC (spesso si rende necessaria l'endoscopia);
- Tipo II (5-9%). Multipli e associati a MEN 1 e sindrome di Zollinger Ellison (Fig. 6)
- Tipo III (20%). Tumori sporadici con prognosi peggiore.

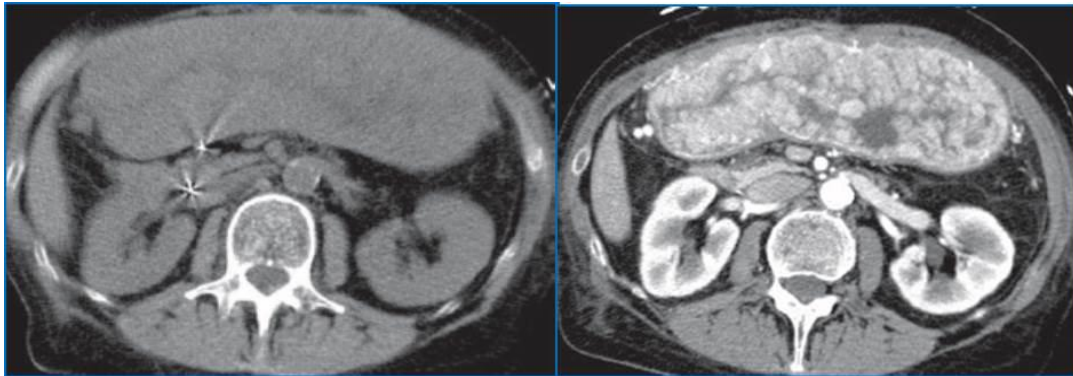


Fig. 6: Multipli NET gastrici (tipo II)

NET del duodeno

Rari e associati a ipergastrinemia o a secrezione di somatostatina. Sono associati a NF1. Originano nel cosiddetto “triangolo dei gastrinomi” (Fig. 7), compreso tra confluenza cistico-coledoco, ginocchio inferiore del duodeno e testa-corpo pancreatico.

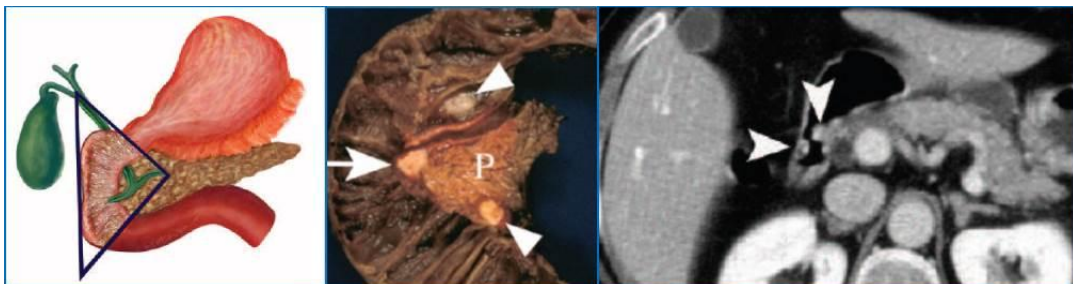


Fig. 7: A sinistra: rappresentazione schematica del “triangolo dei gastrinomi”; al centro: pezzo operatorio; a destra: TC

NET dell'intestino tenue

Sono i NET più frequenti del tratto gastrointestinale rappresentandone circa il 33%. La sede più frequente è l'ileo.

Una caratteristica tipica di questa localizzazione è la marcata reazione desmoplastica che si manifesta con ispessimento spiccolato ed irregolare del mesentere con associata tortuosità dei vasi mesenterici che conferiscono aspetto detto “a carro di ruota” (Fig. 8).

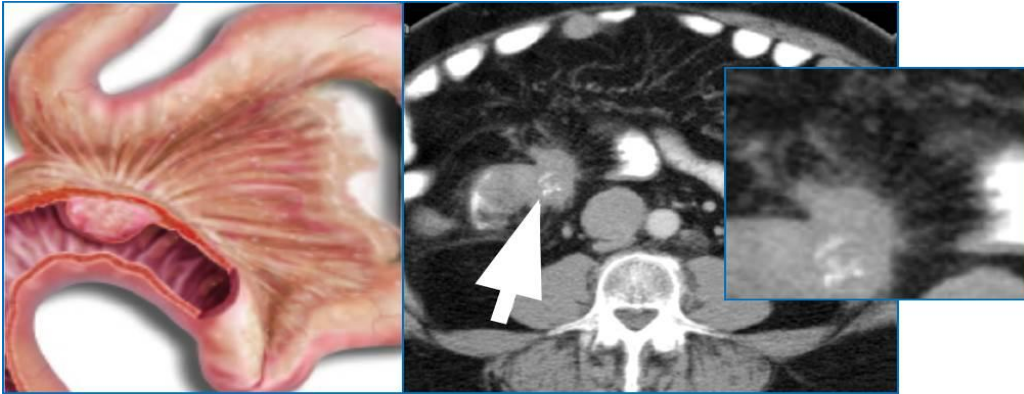


Fig. 8: Reazione desmoplastica con aspetto “a ruota di carro”

Ulteriori caratteristiche comuni dei NET dell'intestino tenue sono le masse mesenteriali, le calcificazioni (Fig. 9) e il cosiddetto “segno dell'ansa con curva a gomito” dovuto alla presenza di un'ansa ispessita e fortemente angolata (Fig. 10).

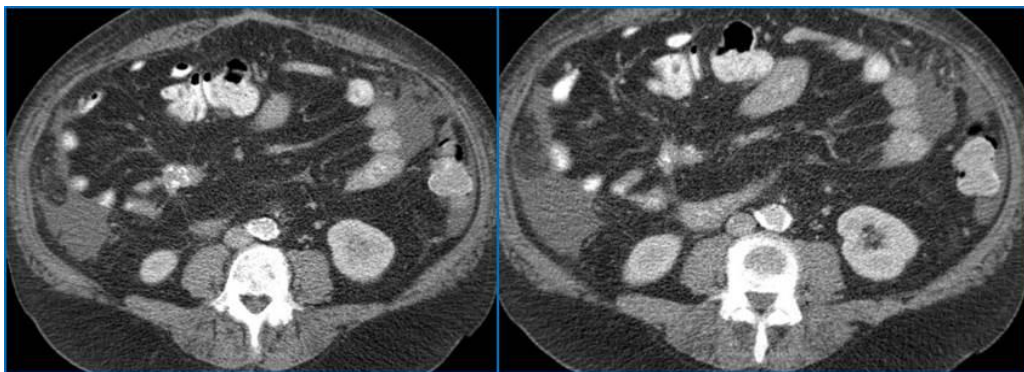


Fig. 9: Massa mesenteriale con calcificazioni

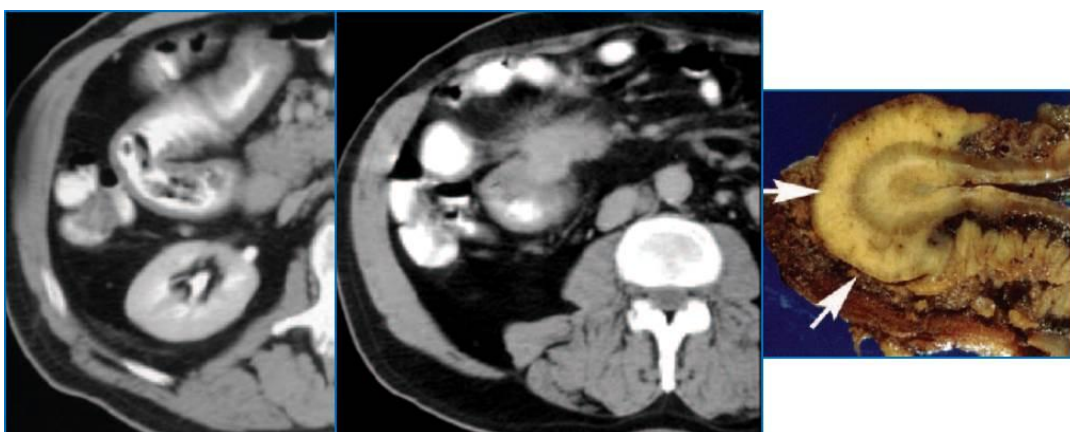


Fig. 10: Segno dell'ansa “con curva a gomito” dovuto alla reazione desmoplastica

La TC presenta una sensibilità del 73-95% per l'individuazione del tumore primitivo, dell'80% per le metastasi epatiche e del 75% per le localizzazioni secondarie extraepatiche¹.

La RM (Fig. 11) presenta accuratezza diagnostica simile alla TC, ma garantisce una risoluzione di contrasto notevolmente superiore.

La PET-TC⁵ con ⁶⁸Ga trova probabilmente la sua massima indicazione nella stadiazione dei NET dell'intestino perché è in grado di individuare anche piccole lesioni, con una sensibilità generale che arriva al 97%, cambiando l'iter terapeutico in circa il 36% dei pazienti (Fig. 12).

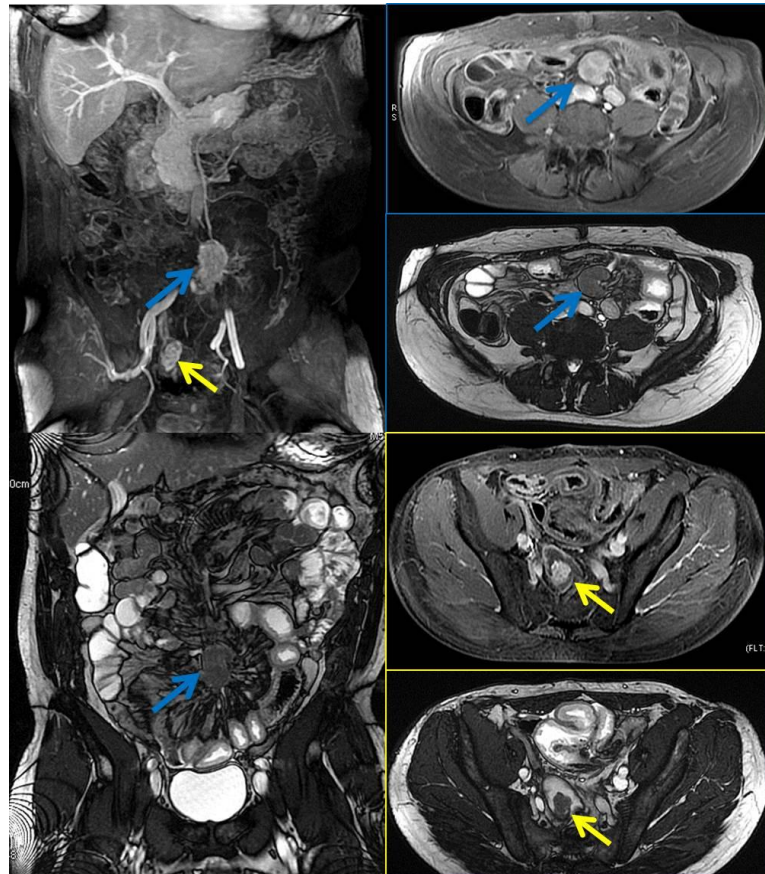


Fig. 11: A sinistra: sopra T1 coronale post-mdc e sotto FIESTA coronale. A destra: sopra T1 assiale e sotto FIESTA assiale. Le frecce blu indicano una massa mesenterica con reazione desmoplastica; le frecce gialle il tumore primitivo.

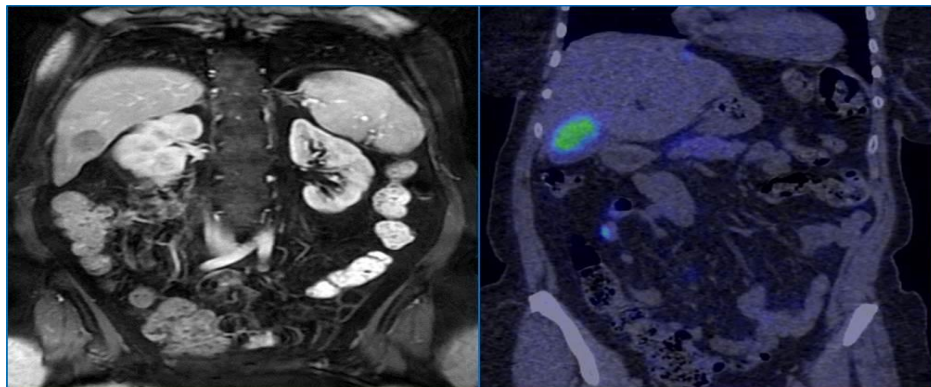


Fig. 12: Lesione epatica al VI segmento, caratterizzata istologicamente come lesione secondaria da NET. La PET-TC con ⁶⁸Ga-DOTATOC permette di identificare il piccolo primitivo in sede ileale, non rilevabile con RM (freccia).

Le metodiche radiologiche sono indispensabili anche per la diagnosi delle complicanze dei NET intestinali come l'occlusione e l'ischemia da incarceramento vascolare. In questo contesto, la TC è sicuramente la tecnica più indicata (Fig. 13 e 14).

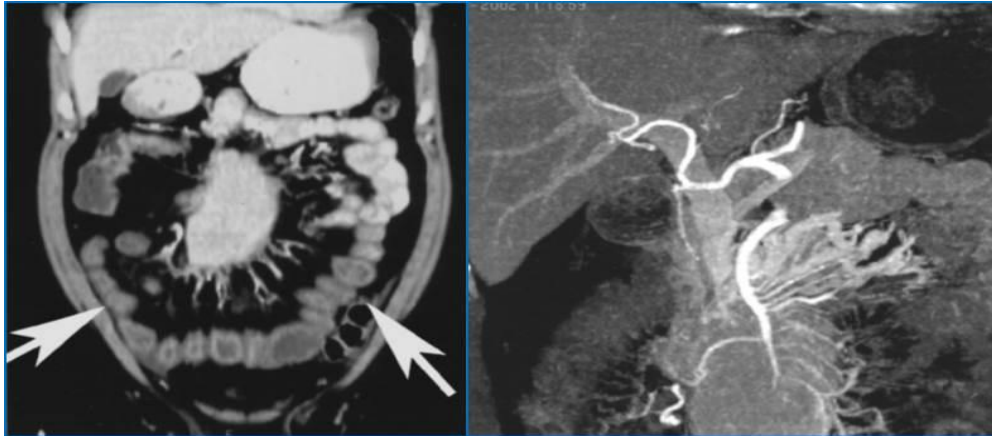


Fig. 13: Voluminosa massa mesenteriale con reazione desmoplastica che determina ileo meccanico ed incarceramento dell'arteria mesenterica superiore

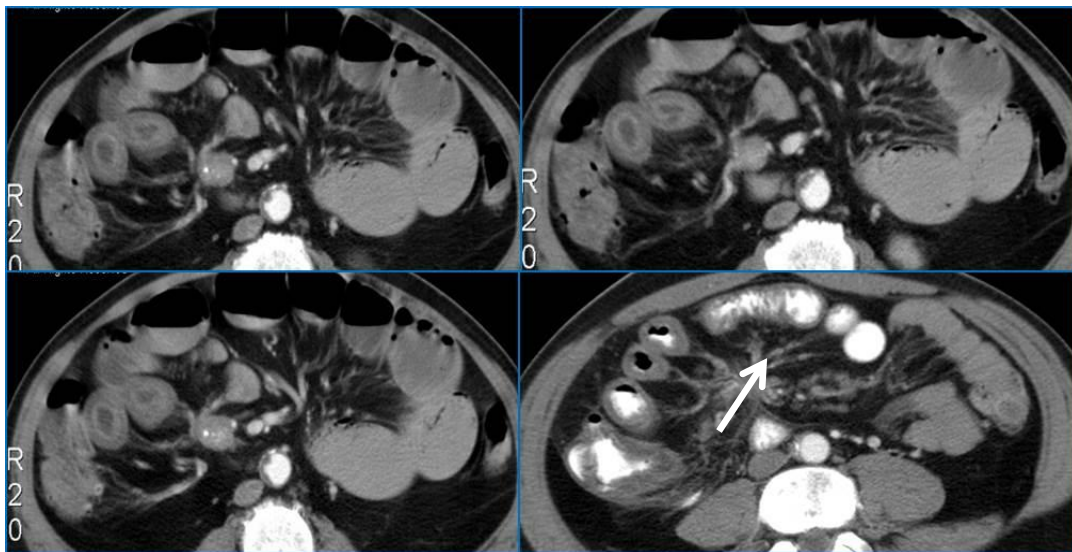


Fig. 14: Occlusione ed ischemia intestinale. In basso a sinistra la freccia indica la reazione desmoplastica della massa mesenteriale.

NET dell'appendice

Nella maggior parte dei casi sono noduli benigni < 1 cm, che originano dal fondo dell'appendice. Rappresentano il 17-20% dei NET gastrointestinali e spesso sono dei reperti incidentali in corso di appendicectomia per appendicite. Infatti la loro diminuita incidenza è in parte da mettere in relazione alla riduzione del numero delle appendicectomie dovuta, almeno in parte, agli sviluppi nella diagnosi precoce e nella strategia conservativa.

NET del retto

11-21% di tutti i NET, spesso al momento della diagnosi sono localizzati alle sole mucosa e sottomucosa, con dimensioni < 1 cm. Generalmente hanno una prognosi buona, migliore rispetto agli altri NET gastrointestinali.

BIBLIOGRAFIA

1. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015; 2: 159-68.
2. Versari A, Camellini L, Carlinfante G, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. *Clin Nuc Med* 2010; 35: 321-8.
3. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 438-45.
4. Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect* 2016; 5: 174-87.
5. Bodei L, Kidd M, Prasad V, Baum RP, Drozdov I, Modlin IM. The future of nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors: on a clear day one might see forever... *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2189-93.

Gian Franco Gualdi, Professore di Radiologia, "Sapienza" Università di Roma".

Gian Franco Gualdi, Elisabetta Poletti, Emanuele Casciani, Gabriele Masselli, Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, "Sapienza" Università di Roma.

Angelo Iannarelli, Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza: Angelo.iannarelli@gmail.com