



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie
in Medicina e Chirurgia

Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare

Direttore: Prof. Duccio Volterrani

Tesi di Specializzazione

**Il ruolo della PET/TC con ^{18}F -DOPA nella diagnosi e nel
follow-up dei paragangliomi surrenalici ed extra-surrenalici**

Relatori:

Prof. Duccio Volterrani
Dott.ssa Serena Chiacchio

Candidato:

Dott. Valerio Duce

Anno Accademico 2013-2014

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUZIONE | 3 |
| PRESENTAZIONE CLINICA | 4 |
| PREDISPOSIZIONE GENETICA | 6 |
| TERAPIA | 10 |
| INDAGINI DIAGNOSTICHE: | |
| INDAGINI BIOCHIMICHE | 13 |
| IMAGING MORFOLOGICO | 14 |
| IMAGING FUNZIONALE | 16 |
| Scintigrafia con ^{123/131} I-MIBG | 18 |
| PET/TC con ¹⁸ F-DOPA | 22 |
| Scintigrafia con ¹¹¹ In-Pentetreotide | 26 |
| PET/TC con ⁶⁸ Ga-Dota-peptidi | 30 |
| SCOPO DELLA TESI | 32 |
| MATERIALI E METODI | 33 |
| PAZIENTI | 33 |
| PROTOCOLLO DIAGNOSTICO | 36 |
| IMAGING | 36 |
| ANALISI GENETICA | 39 |
| ANALISI STATISTICA | 39 |
| RISULTATI | 40 |
| DISCUSSIONE E CONCLUSIONI | 47 |
| BIBLIOGRAFIA | 50 |

INTRODUZIONE

I paragangliomi (PGL) sono dei rari tumori che originano da agglomerati di cellule neuroendocrine, detti paragangli, connessi al sistema nervoso simpatico e parasimpatico. Queste cellule, che derivano embriologicamente dalla cresta neurale, si caratterizzano per la capacità di produrre, metabolizzare, immagazzinare e secernere catecolamine¹.

di I PGL associati al sistema nervoso simpatico possono originare:

- dalla midollare del surrene: in tal caso vengono chiamati feocromocitomi (FEO)²;
- dai gangli simpatici dell'addome (lungo la catena paravertebrale pericavale/para-aortica, nell'organo dello Zuckerkandl in corrispondenza dell'origine dell'arteria mesenterica inferiore, in sede peri-renale e a livello della vescica) e del torace (in sede para-aortica e para-cardiaca).

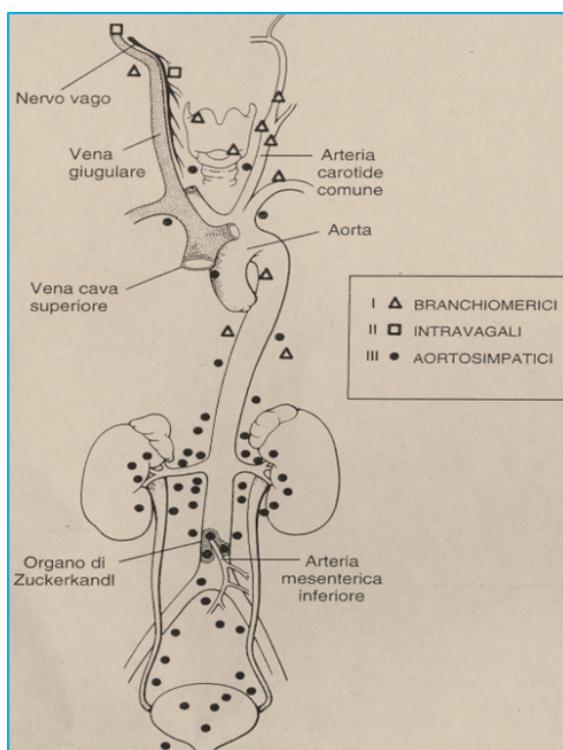


FIGURA 1. Sedi di insorgenza dei PGL simpatici e parasimpatici.

I PGL associati al sistema nervoso parasimpatico si localizzano invece nel 90% dei casi a livello del distretto testa-collo (Head and Neck Paraganlioma, HNPGL). A seconda della sede di insorgenza gli HNPGL sono suddivisi in PGL carotidei (chemodectomi), giugulo-timpanici e vagali.

Nella maggior parte dei casi i FEO e i PGL simpatici extra-surrenali, come espressione di autonomizzazione funzionale, iperproducono e secernono catecolamine³. Gli HNPGL, invece, secernono catecolamine in quantità significative solo nell'1-3% dei casi⁴.

La presentazione clinica è eterogenea con sintomi correlati all'ipersecrezione di catecolamine per i PGL simpatici, mentre gli HNPGL possono essere asintomatici o determinare disturbi da effetto massa^{3,5}.

L'incidenza annua è stimata intorno a 1-4 casi per milione, la localizzazione è nell'85-90% dei casi surrenalica e solo nel 10-15% extra-surrenalica⁶. La maggior parte dei PGL extra-surrenali insorgono a livello addominale (85-90%) e toracico (15%), mentre gli HNPGL rappresentano solo il 3% dei casi³.

Si tratta di neoplasie a lento accrescimento, tendenzialmente benigne, anche se circa il 10% dei FEO, il 15-35% dei PGL simpatici extra-surrenali e il 6-19% degli HNPGL sono maligni (la presenza di metastasi rappresenta l'unico criterio di malignità)⁷⁻⁹.

Possono presentarsi sia in forma sporadica (70% dei casi) che associati a sindromi ereditarie (30% dei casi), l'età di insorgenza è variabile e non presentano prevalenza di sesso^{7,10}.

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica dei PGL secernenti ed in particolare dei FEO è caratterizzata da un'estrema variabilità. La ragione di tale variabilità va ricercata nella diversità quantitativa e qualitativa della secrezione da parte del tumore e nel diverso grado di sensibilità dei tessuti periferici all'azione delle catecolamine causato dal possibile instaurarsi del fenomeno della "desensitizzazione recettoriale".

I sintomi classici, dovuti alla liberazione nel circolo sanguigno di un eccesso di catecolamine sono palpitazioni (58.1%), cefalea (51.9%), iperidrosi (48.8%) e ansia (35.3%). Uno studio retrospettivo condotto dalla Società Italiana di Endocrinologia (SIE) su 284 pazienti italiani affetti da feocromocitoma¹¹ ha mostrato che l'associazione di tre di questi sintomi era presente nel 36.5%, mentre la loro contemporanea presenza è stata riscontrata solo nel 15.5% dei casi, a conferma della scarsa specificità del quadro sintomatologico e pertanto della grande difficoltà del sospetto clinico.

Anche la valutazione dei parametri cardiovascolari, in ragione della loro variabilità, non offre elementi sicuri per porre diagnosi ma offre solo elementi di sospetto. Solo il 48% dei pazienti presenta le tipiche crisi ipertensive, mentre il 29% presenta un'ipertensione persistente. La pressione arteriosa può inoltre essere normale in circa il 13% dei pazienti, in particolare nei soggetti asintomatici con sindromi ereditarie¹².

Nei pazienti con tumori secernenti prevalentemente dopamina possono essere predominanti i sintomi legati all'ipotensione ortostatica, come sensazione di mancamento e lipotimia, confusione, obnubilamento del sensorio fino, nei casi più gravi, alla sincope¹³.

Altri sintomi meno comuni sono le manifestazioni gastrointestinali come costipazione, nausea, vomito e dolore epigastrico, che possono simulare un addome acuto. Sintomi urologici come episodi di ematuria associati alla comparsa di palpitazioni, cefalea, iperidrosi, lipotimia o sincope dopo la minzione o durante esami cistoscopici, sono caratteristici del PGL vescicale¹⁴. Manifestazioni neurologiche come ictus, convulsioni o deficit neurologici focali sono dovute all'ipertensione incontrollata e/o al vasospasmo¹⁵. Fenomeni cardiovascolari come shock cardiogeno, infarto miocardico, edema polmonare acuto, aritmie e cardiomiopatie sono più comuni nei pazienti con tumori di grandi dimensioni^{15,16}. Infine, le tipiche manifestazioni cliniche delle sindromi genetiche associate come la MEN2, la Neurofibromatosi e la sindrome di von Hippel-Lindau possono essere utili indizi clinici per la diagnosi di FEO.

Gli HNPGL, come già accennato in precedenza, solo raramente secernono catecolamine ma possono determinare sintomi per effetto massa comprimendo le strutture adiacenti:

- i PGL del globo carotideo generalmente si presentano come una massa nella regione laterale del collo, fissa sul piano verticale, che può generare neuropatia da compressione sul decorso dei nervi cranici (soprattutto il vago e l'ipoglosso) e/o sulla catena simpatica;
- i PGL vagali si manifestano come i precedenti, con una massa in sede latero-cervicale, che può causare per compressione raucedine, disfagia, disfonia e tosse;
- i PGL giugulo-timpanici provocano generalmente tinnito e perdita dell'udito e, all'esame otoscopico, possono essere visualizzati come una masserella bluastra pulsatile¹⁷.

In conclusione, nei pazienti con PGL il quadro clinico può al massimo presentare elementi di sospetto, ma non offre mai certezze diagnostiche che devono essere ricercate nei dati di laboratorio e nelle indagini strumentali.

PREDISPOSIZIONE GENETICA

I PGL possono presentarsi sia in forma sporadica, che come componenti di sindromi geneticamente trasmesse. Negli ultimi dieci anni, lo screening genetico ha dimostrato che nel 30% dei casi l'insorgenza di questi tumori è legata a mutazioni germinali di vario tipo^{7,18}.

Studi recenti riportano una prevalenza di mutazioni del 20% circa nelle forme apparentemente sporadiche¹⁹.

I geni di suscettibilità noti per l'insorgenza di feocromocitoma/paraganglioma sono: VHL, RET, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF₂, SDHA, TMEM127 e MAX.

L'insorgenza in età giovanile, la multifocalità (sincrona o metacrona), la localizzazione extra-surrenalica e la familiarità sono fattori che suggeriscono la presenza di una possibile sindrome ereditaria e dovrebbero quindi essere presi in considerazione per l'esecuzione di test genetici^{18,20}.

Sindrome di von Hippel-Lindau (VHL)

Si tratta di una sindrome neoplastica ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, determinata dalla mutazione del gene VHL (oncosoppressore localizzato sul cromosoma 3p25-26) con prevalenza nella popolazione generale variabile da 1:36.000 a 1:85.000 persone, e caratterizzata dalla predisposizione a sviluppare tumori altamente vascolarizzati: emangioblastoma del sistema nervoso centrale, emangioblastoma della retina, carcinoma renale a cellule chiare, feocromocitoma, neoplasia insulare del pancreas, tumori del sacco endolinfatico, cistoadenomi del rene, del pancreas e dell'epididimo.

Solo la sindrome di VHL tipo 2 comprende il feocromocitoma, in tutti e tre i diversi sottotipi:

- sottotipo A: emangioblastomi di retina e SNC, feocromocitoma, tumori endolinfatici e cistoadenomi dell'epididimo;
- sottotipo B: carcinoma e cisti renali, emangioblastomi di retina e SNC, neoplasie e cisti pancreatiche, feocromocitoma, tumori endolinfatici e cistoadenomi dell'epididimo;
- sottotipo C: feocromocitoma.

Il 10-25% dei pazienti affetti da questa sindrome sviluppano un FEO^{7,21}.

MEN 2

Si tratta di una sindrome ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, con prevalenza nella popolazione generale di 1:36.000 persone. Più del 95% dei pazienti con MEN 2A e più del 98% di quelli con MEN 2B presentano una mutazione del gene RET (proto-oncogene localizzato sul cromosoma 10q11.2)⁶.

La MEN 2A (sindrome di Sipple) è caratterizzata da: carcinoma midollare della tiroide (100% dei pazienti), feocromocitoma (40-60% dei pazienti), iperparatiroidismo primitivo (20% dei pazienti) e lichen cutaneo amiloidosico (5% dei pazienti). Il feocromocitoma nel 9-27% dei casi può rappresentare la prima manifestazione della MEN 2A.

La MEN 2B (che rappresenta approssimativamente il 5% di tutti i casi di MEN 2) è caratterizzata da: carcinoma midollare delle tiroide (100% dei pazienti), feocromocitoma (50-70% dei pazienti), neuromi mucosi, habitus marfanoide e ganglioneuromatosi del tratto gastro-enterico.

In entrambe le forme di MEN 2 il feocromocitoma è più comunemente bilaterale (50-80% dei casi), multicentrico ed associato ad iperplasia midollare extra-tumorale. Le forme maligne o extrasurrenaliche sono rare (<5%), in genere riscontrate nelle neoplasie di grandi dimensioni. Il 50% dei pazienti con presentazione di FEO monolaterale nei successivi 8-10 anni sviluppa la patologia nel surrene controlaterale^{22,23}.

Neurofibromatosi tipo 1 (NF 1)

La NF1 è una sindrome genetica autosomica dominante dovuta alla mutazione del gene NF1 (oncosoppressore localizzato sul cromosoma 17q11.2) con prevalenza nella popolazione generale di 1/3000 persone. Si caratterizza per la presenza di neurofibromi a livello di cute e mucose e pigmentazione cutanea "caffé e latte". Altre patologie associate comprendono: glioma del nervo ottico e altri tumori del SNC, amartomi dell'iride (noduli di Lisch), lesioni scheletriche, tumori stromali e neuroendocrini del tratto gastro-enterico e feocromocitoma. Per i pazienti con NF1 il rischio di sviluppare un feocromocitoma è <5%, ma in presenza di ipertensione arteriosa la prevalenza aumenta fino al 20-50%²³. In questi pazienti il feocromocitoma è solitamente monolaterale e benigno²⁴.

Sindrome feocromocitoma-paraganglioma

Nel 13% dei casi i PGL sono determinati da mutazioni germinali dei geni (SDHD, SDHC, SDHB, SDHAF₂, SDHA) che codificano per componenti del complesso enzimatico succinato deidrogenasi (SDH), noto anche come complesso 2 della catena respiratoria mitocondriale²³.

Si distinguono in:

Sindrome Paraganglioma tipo 1 (PGL1): dovuta alla mutazione del gene SDHD (oncosoppressore localizzato sul cromosoma 11q23.1), con trasmissione genetica caratterizzata da imprinting materno (si ha

manifestazione del fenotipo tumorale solo se la mutazione viene ereditata per via paterna). Si associa alla presenza di HNPGL, e meno frequentemente di FEO e PGL simpatici extra-surrenali, benigni nella maggior parte dei casi^{8,18,25}.

Sindrome Paraganglioma tipo 2 (PGL2): dovuta alla mutazione del gene SDHAF₂ detto anche SDH5 (oncosoppressore localizzato sul cromosoma 11q12.2), con trasmissione genetica caratterizzata da imprinting materno. Si associa alla presenza di HNPGL, che tendono ad essere multipli e benigni^{26,27}.

Sindrome Paraganglioma tipo 3 (PGL3): dovuta alla mutazione del gene SDHC (oncosoppressore localizzato sul cromosoma 1q23.3), con trasmissione genetica autosomica dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile. E' associata solitamente alla presenza di HNPGL e molto più raramente di PGL simpatici extra-surrenali e FEO, in genere benigni²⁸⁻³⁰.

Sindrome Paraganglioma tipo 4 (PGL4): dovuta alla mutazione del gene SDHB (oncosoppressore localizzato sul cromosoma 1p36.13), con trasmissione genetica autosomica dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile. Si caratterizza per la presenza di PGL simpatici extra-surrenali e FEO, più raramente si associa agli HNPGL, con un'elevata prevalenza di forme maligne (30-50%)^{18,28,31}. I pazienti portatori di questa mutazione hanno inoltre un aumentato rischio di sviluppare altre forme tumorali come il carcinoma papillifero della tiroide ed il carcinoma renale^{8,32}.

La mutazione biallelica del gene SDHA (localizzato sul cromosoma 5p15.33) è da tempo nota come la causa di una rara patologia neurodegenerativa ereditaria conosciuta come sindrome di Leigh o encefalomielopatia subacuta necrotizzante³³. Recentemente è stato invece scoperto che una mutazione monoallelica di questo gene si associa ad un aumento del rischio di sviluppare FEO/PGL extra-surrenali, tuttavia i casi descritti in letteratura sono per ora molto pochi^{34,35}.

Gli studi genetici sino ad oggi effettuati suggeriscono che il 6-13% dei FEO/PGL simpatici extra-surrenali e il 20-30% degli HNPGL sono causati da mutazioni germinali dei geni SDHD o SDHB, più raramente del gene

SDHC^{18,28,29}. Le mutazioni a carico dei geni SDHA e SDHAF₂ sono invece rare^{27,35}.

TMEM 127 e MAX

Negli ultimi anni sono stati identificati altri due geni di suscettibilità per l'insorgenza di feocromocitoma/paraganglioma:

- l'oncosoppressore TMEM 127 (Transmembrane protein 127), localizzato sul cromosoma 2q11.2, codifica per una proteina transmembrana conosciuta per essere un inibitore della protein-chinasi mTOR che stimola la crescita e la proliferazione cellulare²³;
- il proto-oncogene MAX (MYC-associated factor X), localizzato sul cromosoma 14q23.3, codifica per un fattore di trascrizione facente parte della rete di regolazione genica MYC/MAX/MXD1 che svolge un ruolo essenziale nella proliferazione e nella differenziazione cellulare³⁶.

I pochi studi presenti in letteratura evidenziano che le mutazioni a carico di questi geni si caratterizzano per la presenza di FEO e molto più raramente di PGL simpatici extrasurrenali e di HNPGL e che la mutazione del gene MAX è associata ad un elevato rischio di malignità.

Si tratta comunque di mutazioni molto rare, si stima infatti che rappresentino meno del 2% delle forme ereditarie di PGL²³.

TERAPIA

La terapia dei PGL è prevalentemente chirurgica e risulta risolutiva nella maggioranza delle forme benigne. Per i PGL addominali (surrenali ed extrasurrenali) la tecnica laparoscopica è quella più utilizzata (oltre il 90% dei casi) in quanto riduce, rispetto alla chirurgia tradizionale, la durata dell'intervento, la perdita di sangue, le complicanze post-operatorie, la durata del ricovero ed i costi. La tecnica laparotomica è tuttavia ancora raccomandata in caso di lesioni voluminose (con diametro > di 10 cm), di dissezioni complesse e di malattia metastatica^{37,38}.

In caso di malattia maligna la guarigione chirurgica può essere raggiunta solo attraverso l'identificazione e la resezione di tutte le lesioni metastatiche.

Nei PGL secernenti un'adeguata terapia farmacologica che vada a contrastare gli effetti dell'eccesso di catecolamine è di importanza capitale per la preparazione del paziente all'intervento chirurgico, per il trattamento delle complicanze operatorie e per la terapia a lungo termine delle forme non operabili³⁹.

Il cardine della terapia medica è l'uso di farmaci ad azione alfa-bloccante¹⁰. Questi farmaci non interferiscono con il rilascio delle catecolamine da parte del tumore ma ne limitano gli effetti periferici, bloccando l'azione delle catecolamine sui recettori vascolari alfa vasocostrittori. Inducono pertanto una vasodilatazione ed una conseguente normalizzazione della pressione arteriosa. Essi inoltre permettono una riespansione del volume circolante, che è ridotto nei pazienti con PGL secernenti e annullano la down-regulation dei recettori alfa vascolari determinata dalla loro eccessiva esposizione agli elevati livelli di catecolamine. Questi effetti sono fondamentali per impedire la talora irreversibile crisi ipotensiva che può seguire all'asportazione del tumore.

L'alfa bloccante utilizzato più comunemente per il controllo della pressione arteriosa e la prevenzione delle aritmie nella fase di preparazione all'intervento chirurgico, è la fenossibenzamina. Si tratta di un alfa-antagonista non selettivo somministrabile per os, che determina il blocco sia dei recettori alfa postsinaptici (alfa-1), che di quelli pre-sinaptici (alfa-2) con una durata d'azione di circa 24 ore.

Per un miglior controllo delle tachiaritmie è possibile utilizzare anche farmaci beta-bloccanti, che tuttavia per nessuna ragione vanno impiegati prima di aver ottenuto un adeguato alfa-blocco. Infatti un blocco dei recettori beta (vasodilatanti), non controbilanciato dal blocco degli alfa (vasocostrittori), può comportare l'aggravamento di una crisi ipertensiva indotta da un improvviso rilascio di catecolamine tumorali.

Come già detto circa il 10% dei FEO, il 15-35% dei PGL simpatici extrasurrenali e il 6-19% degli HNPGI sono maligni⁷⁻⁹. Le metastasi insorgono più frequentemente a livello di osso, fegato, polmone e linfonodi e

in circa il 10-15% dei casi sono in grado di secernere catecolamine⁶. Possono essere presenti al momento della diagnosi o insorgere anche a distanza di anni dall'asportazione del tumore primitivo. Complessivamente circa il 16% dei pazienti con FEO o PGL extra-surrenalico sviluppano una recidiva entro 10 anni dall'intervento iniziale.

Il trattamento della malattia metastatica non operabile è sostanzialmente palliativo e le possibili opzioni terapeutiche sono:

- Chemioterapia sistemica secondo schema CVD (ciclofosfamide, vincristina e dacarbazina): rappresenta il trattamento di scelta nelle forme a rapida crescita ed è in grado di stabilizzare il volume del tumore e ridurre l'attività funzionale in circa il 50% dei pazienti⁴⁰.
- Terapia radiante esterna: utilizzata con successo nelle localizzazioni scheletriche dolorose¹⁰.
- Terapia radiometabolica con ¹³¹I-MIBG: possibile nei pazienti con lesioni positive alla scintigrafia con ^{123/131}I-MIBG, è in grado di ottenere una stabilizzazione della malattia e una parziale risposta ormonale in oltre il 50% e il 40 % dei pazienti, rispettivamente⁴¹.
- Terapia con analoghi radiomarcanti della somatostatina (¹⁷⁷Lu-DOTATATE): possibile in caso di lesioni esprimenti i recettori per la somatostatina (positive alla PET con ⁶⁸Ga-DOTA-peptidi o alla scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide), ha un'efficacia sovrapponibile alla terapia con ¹³¹I-MIBG⁴².
- Terapia con Sunitinib (potente inibitore delle tirosin-chinasi): sembra essere una valida alternativa nei pazienti resistenti alla chemioterapia, tuttavia gli studi presenti in letteratura sono ancora pochi⁴³.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

La diagnostica del FEO e dei PGL, oltre a prevedere un'iniziale valutazione biochimica che accerti le caratteristiche secretive del tumore, utilizza metodiche di imaging integrato, morfologico e funzionale, al fine della localizzazione del tumore stesso. Nella maggior parte dei casi l'imaging

integrato risulta sinergico ai fini di ottenere una diagnosi corretta e un'accurata valutazione dell'estensione della malattia. Abitualmente l'imaging morfologico, principalmente TAC e RMN, viene utilizzato nella prima fase dell'iter diagnostico di localizzazione e consente di valutare l'anatomia della lesione primitiva, mentre quello funzionale medico-nucleare entra in gioco in un secondo tempo per confermare la diagnosi, caratterizzare la lesione e stadiare la malattia.

Indagini biochimiche

La diagnosi biochimica dei PGL secernenti si basa sul dosaggio dei livelli di catecolamine (dopamina, norepinefrina ed epinefrina) o dei loro metaboliti (normetanefrina e metanefrina, rispettivamente metaboliti della norepinefrina e dell'epinefrina) nel plasma e nelle urine.

Un valore di metanefrine e/o catecolamine 3-4 volte superiore rispetto al limite massimo del range di normalità è diagnostico in quasi il 100% dei casi.

La scelta del miglior test biochimico per la valutazione della secrezione catecolaminergica tumorale è tutt'ora fonte di dibattito. Il profilo ormonale plasmatico e urinario dei PGL può essere adeguatamente valutato con il dosaggio delle metanefrine (normetanefrina e metanefrina), ma non con quello delle catecolamine⁴⁴. A differenza delle catecolamine, che sono secrete in maniera episodica ed hanno un'emivita relativamente breve, le metanefrine hanno un'emivita plasmatica relativamente lunga e si formano in maniera continuativa a partire dalle catecolamine che fuoriescono dalle vescicole di stoccaggio^{45,46}. Nel FEO i livelli delle metanefrine plasmatiche sono più alti rispetto a quelli delle catecolamine e un elevato rapporto normetanefrina/norepinefrina o metanefrina/epinefrina è fortemente suggestivo per la presenza di questo tumore⁴⁷.

Un altro interrogativo clinico è se sia meglio dosare le metanefrine nel plasma o nelle urine delle 24 ore. Il dosaggio delle metanefrine plasmatiche frazionate mediante cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC), presenta una più alta sensibilità (96-100%) ma una più bassa specificità (85-89%) rispetto al

dosaggio delle metanefrine urinarie totali mediante spettrofotometria (sensibilità 77-90%, specificità 96-98%)^{45,48,49}.

I livelli plasmatici delle metanefrine possono essere influenzati da alcuni farmaci (anti-depressivi triciclici, levodopa, anfetamine, paracetamolo, fenossibenzamina e reserpina), dagli stress emotivi e dalle malattie fisiche⁴⁷. I farmaci che aumentano i livelli di catecolamine andrebbero sospesi nelle due settimane precedenti il test biochimico, e i pazienti dovrebbero essere informati di non assumere bevande contenenti caffeina⁴⁵.

Il dosaggio delle metanefrine plasmatiche frazionate mediante HPLC è quindi una metodica efficace, molto sensibile e meno costosa rispetto ad altri test biochimici, rappresentando secondo alcuni autori il test di scelta per la diagnosi di PGL^{45,50}. Altri autori, invece, suggeriscono che la scelta del test iniziale dovrebbe dipendere dal sospetto clinico e dalla probabilità pre-test⁴⁸. Nei pazienti a basso rischio, per ridurre i risultati falsi positivi, sarebbe preferibile il dosaggio delle metanefrine e delle catecolamine nelle urine delle 24 ore mentre il dosaggio delle metanefrine plasmatiche frazionate dovrebbe essere riservato per i pazienti ad alto rischio (tra cui le presunte sindromi endocrine familiari) per aumentare la probabilità di identificazione^{48,49,51}.

Raramente i PGL presentano un'ipersecrezione selettiva di dopamina (si tratta in genere di tumori extra-surrenali di grosse dimensioni, spesso maligni, con presentazione atipica caratterizzata da un normale profilo pressorio o da ipotensione ortostatica), in questi casi è necessario eseguire oltre al dosaggio plasmatico delle metanefrine, anche quello della dopamina e del suo metabolita 3-metossitiramina.

Imaging morfologico

Nei tumori della linea simpatico-midollare secernenti catecolamine la diagnosi biochimica è tipicamente seguita dall'imaging per localizzare la/e lesione/i e valutare l'estensione di malattia, elementi indispensabili per programmare un corretto iter terapeutico. L'imaging morfologico consente di valutare le dimensioni del tumore e i suoi rapporti con gli organi vicini (ad esempio

l'eventuale infiltrazione vascolare e la dislocazione e/o compressione delle strutture circostanti).

Le indagini morfologiche di prima scelta sono notoriamente la TC e la RM. Generalmente il percorso diagnostico inizia con l'esecuzione di una TC addominale con mezzo di contrasto per lo studio dei surreni, che sono la sede dove più frequentemente insorgono i tumori catecolamino-secerenti. Infatti il 90% delle iperproduzioni di catecolamine è sostenuto da un FEO, il restante 10% trova la sua causa nella presenza di un PGL simpatico extra-surrenalico^{52,53}. La TC addominale, che se eseguita con tecnica a strato sottile (sezioni di 3-5 mm di spessore) è in grado virtualmente di individuare le ghiandole surrenaliche in tutti i pazienti, permette di localizzare correttamente la maggior parte dei FEO, che presentano in genere un diametro superiore a 1,5 cm (più frequentemente compreso tra 2 e 5 cm)⁵⁴⁻⁵⁷. L'uso del mezzo di contrasto (mdc), che veniva tradizionalmente evitato per il possibile instaurarsi di una crisi ipertensiva, con la scoperta dei nuovi prodotti non-ionici non costituisce più un rischio e pertanto viene utilizzato routinariamente^{52,54}. In genere, in caso di FEO, si ottengono immagini che mostrano un enhancement disomogeneo in corrispondenza di una massa solida che, nello studio TC diretto (senza mdc), presenta solitamente un coefficiente di attenuazione superiore a 10 HU (unità hounsfield)^{52,54}. Anche se la TC con mdc è generalmente il primo esame eseguito, è la RM a essere considerata l'indagine morfologica di prima scelta per la sua eccellente definizione anatomica e la sua capacità di caratterizzare una massa surrenalica^{52,54}. Nella maggior parte dei casi il FEO risulta ipointenso nelle sezioni T1-pesate e iperintenso in T2, tuttavia questo pattern non può considerarsi specifico per il FEO potendosi anche ritrovare in altre neoplasie surrenaliche primitive o secondarie. Circa il 30% dei FEO, inoltre, è ipointenso in T2^{52,54,55}.

Gli HNPGL, come già detto, si manifestano tipicamente con una massa del collo asintomatica e, anche in questo caso, la prima tappa dell'iter diagnostico è rappresentata dall'imaging morfologico. La TC con mdc rivela, in genere, una lesione intensamente vascolarizzata che, se di pertinenza del globo carotideo, va a dislocare i vasi carotidei, caratteristica che non si riscontra nel

paraganglioma vagale. Nel caso, invece, del PGL giugulo-timpanico la TC è utile per dimostrare l'eventuale coinvolgimento dell'osso temporale, della catena ossiculare dell'orecchio medio e del forame giugulare. La RM è l'indagine ideale per l'individuazione degli HNPGL sia per l'elevato potere di risoluzione spaziale, che permette l'individuazione anche di piccole lesioni (<1 cm), sia per le caratteristiche peculiari che i PGL mostrano nelle scansioni RM: ipointensità in T1 e alternanza di aree ipo e iperintense nelle sezioni T2-pesate (immagine "sale e pepe") dovuta alla presenza di zone di iperafflusso e ipoafflusso ematico⁵⁸. Anche l'angiografia intra-arteriosa può essere utile per confermare la diagnosi di PGL e per valutare l'origine del suo apporto ematico (più frequentemente dall'arteria faringea ascendente)^{58,59}. Inoltre, permette l'esecuzione di un'embolizzazione pre-operatoria della lesione, necessaria per evitare complicanze emorragiche in corso di intervento^{58,59}.

In conclusione, TC e RM mostrano un'elevata accuratezza diagnostica nell'identificazione dei FEO, con valori di sensibilità e specificità pari rispettivamente al 98% e 90%. Tuttavia queste metodiche risultano meno efficaci nella localizzazione delle lesioni extra-surrenaliche (PGL simpatici), multifocali e metastatiche. In queste condizioni, più frequenti nelle forme geneticamente determinate (MEN 2, sindrome di VHL, Sindrome Paraganglioma associata alla mutazione del complesso enzimatico SDH), l'imaging anatomico presenta valori di sensibilità inferiori (70-80%)⁶⁰. Questo perchè i PGL extra-surrenalici sono spesso così piccoli e così strettamente adesi alle vicine strutture nervose e/o vascolari da risultare indistinguibili da queste ultime e non individuabili nemmeno con metodiche ad alta risoluzione come TC e RM^{54,61}.

Imaging funzionale

L'imaging medico-nucleare entra in gioco in un secondo momento rispetto a quello morfologico, per confermare la diagnosi e stadiare la malattia. In una fase successiva inoltre svolge un ruolo fondamentale nel follow-up della malattia, nella valutazione dei pazienti con sospetta recidiva e nella ristadiatura post-trattamento dei tumori aggressivi. Le indagini medico-

nucleari, oltre a fornire un'informazione diagnostica, permettono inoltre di selezionare quei pazienti affetti da forme metastatiche che possono beneficiare di una terapia radiometabolica (^{131}I -MIBG) .

L'imaging funzionale ha notoriamente una migliore specificità rispetto a quello morfologico, e mostra la sua maggiore validità nei casi in cui l'imaging morfologico ha una scarsa accuratezza diagnostica (tumori extra-surrenali, multifocali e metastatici). L'imaging medico-nucleare, infatti, andando a valutare specifiche caratteristiche cellulari di una lesione, come ad esempio il suo metabolismo o il suo stato recettoriale, è in grado di localizzarla, anche se molto piccola, grazie all'elevata risoluzione di contrasto rispetto alle strutture vicine.

La medicina nucleare, grazie all'esistenza di numerosi traccianti radiomarcanti specifici per le cellule della linea simpatico-midollare e per le cellule neuroendocrine in genere, è in grado di indagare questo tipo di neoplasie risultando complementare a quanto viene riscontrato dall'imaging morfologico. I radiofarmaci a disposizione possono essere suddivisi in due sottogruppi principali:

- **radiofarmaci metabolici** ($^{123/131}\text{I}$ -MIBG e ^{18}F -DOPA): sono marcatori del metabolismo delle catecolamine in grado di valutare i loro meccanismi di sintesi e immagazzinamento; rappresentano la prima scelta nell'iter diagnostico medico-nucleare dei PGL;
- **radiofarmaci recettoriali** (^{111}In -pentetretotide e ^{68}Ga -DOTA-peptidi): sono analoghi della somatostatina che sfruttano l'espressione da parete delle cellule neuroendocrine dei recettori per tale ormone, in genere vengono utilizzati nei casi in cui l'imaging con traccianti del metabolismo delle catecolamine risulti negativo in presenza di una diagnosi biochimica e/o morfologica certa di PGL .

In entrambi i sottogruppi troviamo radiofarmaci ($^{123/131}\text{I}$ -MIBG e ^{111}In -pentetretotide) idonei per esami ad emissione di singolo fotone (scansioni planari e SPECT) e radiofarmaci (^{18}F -DOPA e ^{68}Ga -DOTA-peptidi) con caratteristiche fisiche idonee per indagini ad emissione di positroni (PET).

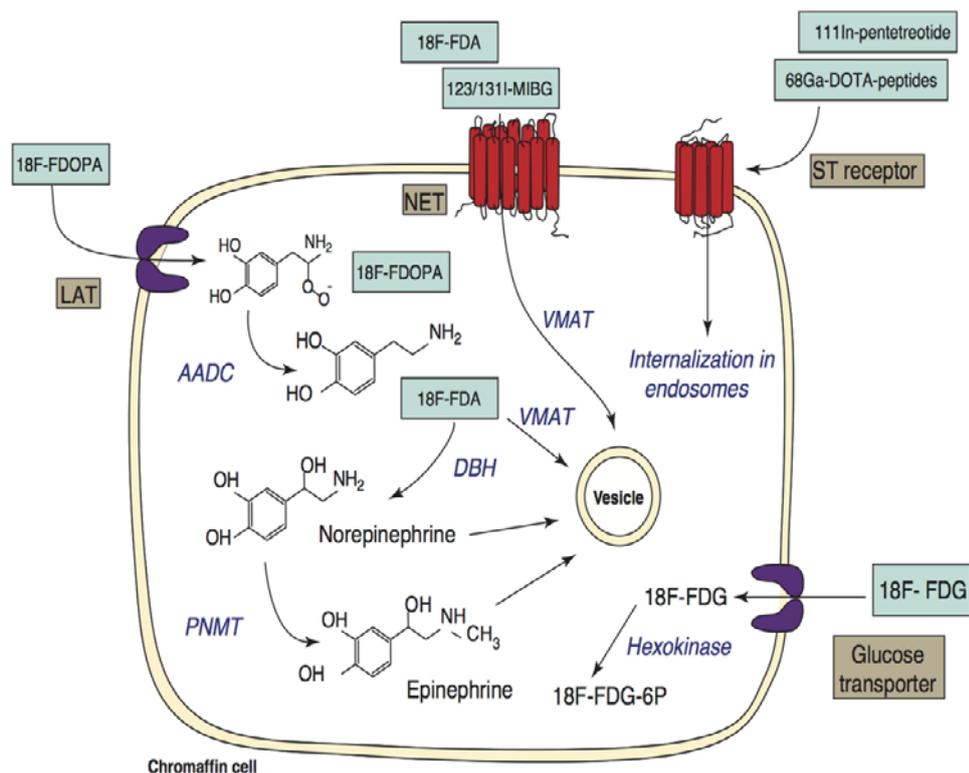


FIGURA 2. Meccanismi di captazione dei diversi radiofarmaci.

Scintigrafia con $^{123/131}\text{I}$ -MIBG

Nella diagnostica Medico Nucleare tradizionale il tracciante di prima scelta per lo studio delle neoplasie simpatico-midollari catecolamino-secerenti è la meta-iodio-benzil-guanidina (MIBG) marcata con ^{123}I o con ^{131}I . La MIBG è un analogo della guanetidina strutturalmente simile alla noradrenalina di cui ricalca in parte il comportamento biologico. Viene infatti captata dalle cellule produttrici catecolamine grazie al trasportatore della norepinefrina (NET) attraverso un meccanismo di uptake sodio ed energia dipendente (uptake-1). Una volta entrata nel comparto citoplasmatico viene immagazzinata nei granuli di stoccaggio ad opera dei trasportatori vescicolari delle monoamine 1 e 2 (VMAT 1 e 2)⁵⁴ anche se, secondo recenti studi, la captazione del MIBG sarebbe principalmente legata all'espressione del VMAT 1⁶². Grazie a questo specifico meccanismo di uptake e al prolungato immagazzinamento nei granuli neurosecretori, la $^{123/131}\text{I}$ -MIBG è un tracciante altamente specifico per FEO e PGL simpatici catecolamino-secerenti.

La ^{123}I -MIBG è il radiofarmaco di scelta per applicazioni diagnostiche, rispetto alla ^{131}I -MIBG presenta infatti una dosimetria più favorevole (lo ^{123}I ha un'emivita di 13,2 ore contro gli 8 giorni del ^{131}I , in assenza di emissione β^- con apprezzabile effetto radiobiologico) e permette di ottenere immagini scintigrafiche di qualità superiore (lo ^{123}I è caratterizzato da un'emissione gamma con picco energetico di 159 KeV, ottimale per la rilevazione da parte delle gamma-camere convenzionali)^{53,63,64}. La ^{131}I -MIBG viene ormai quasi esclusivamente utilizzata per scopi terapeutici.

Prima di eseguire una scintigrafia con $^{123/131}\text{I}$ -MIBG è necessario bloccare funzionalmente la tiroide mediante l'assunzione di ioduro di potassio, onde evitare la captazione del radioiodio da parte della ghiandola e sospendere eventuali terapie che possano interferire con la captazione del radiocomposto (ad esempio antidepressivi triciclici, antipsicotici, antiipertensivi come reserpina, labetalolo, metoprololo e calcio-antagonisti). L'attività raccomandata negli adulti per l'esecuzione dell'esame è di 185-370 MBq per la ^{123}I -MIBG e di 37-74 MBq per la ^{131}I -MIBG. In età pediatrica l'attività è ridotta in funzione del peso corporeo.

Il tracciante viene somministrato per via endovenosa, in bolo lento (5 min), monitorando pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Nei pazienti con FEO la somministrazione della MIBG può infatti scatenare crisi ipertensive, indotte dalla liberazione in circolo di una certa quota di catecolamine accumulate nei granuli secretori.

Le immagini vengono acquisite a distanza di 6 e 24 ore dall'iniezione del radiofarmaco, effettuando scansioni total-body e acquisizioni planari mirate su addome, torace e pelvi. L'esame viene quindi completato con scansioni SPECT (SPECT/TC) delle regioni anatomiche che mostrano abnorme captazione del tracciante alle immagini planari.

Il motivo per cui sono preferibili più sessioni di acquisizione è legato al fatto che, mentre la captazione specifica del radiofarmaco avviene precocemente, l'attività di fondo tende a ridursi nel tempo; pertanto, il rapporto segnale/fondo migliora con il passare del tempo, limitando così le possibili fonti di falsa

negatività e positività (ad esempio, un aspecifico ristagno del radiofarmaco a livello dell'apparato escretore renale).

L'impiego di macchine ibride SPECT/TC migliora l'accuratezza diagnostica della metodica, permettendo una precisa localizzazione anatomica delle aree di accumulo del tracciante e un'accurata correzione dell'effetto attenuazione.

L'interpretazione delle immagini planari e SPECT è di tipo qualitativo.

Un fisiologico accumulo del tracciante si osserva a livello di cuore, polmoni, ghiandole salivari, tiroide (se non adeguatamente bloccata), fegato, reni e vie urinarie, vescica, surreni (una lieve captazione si osserva in oltre l'80% dei pazienti) e intestino (nelle immagini a 24 ore). È possibile osservare inoltre una captazione della MIBG a livello del tessuto adiposo bruno, più comune nei bambini.

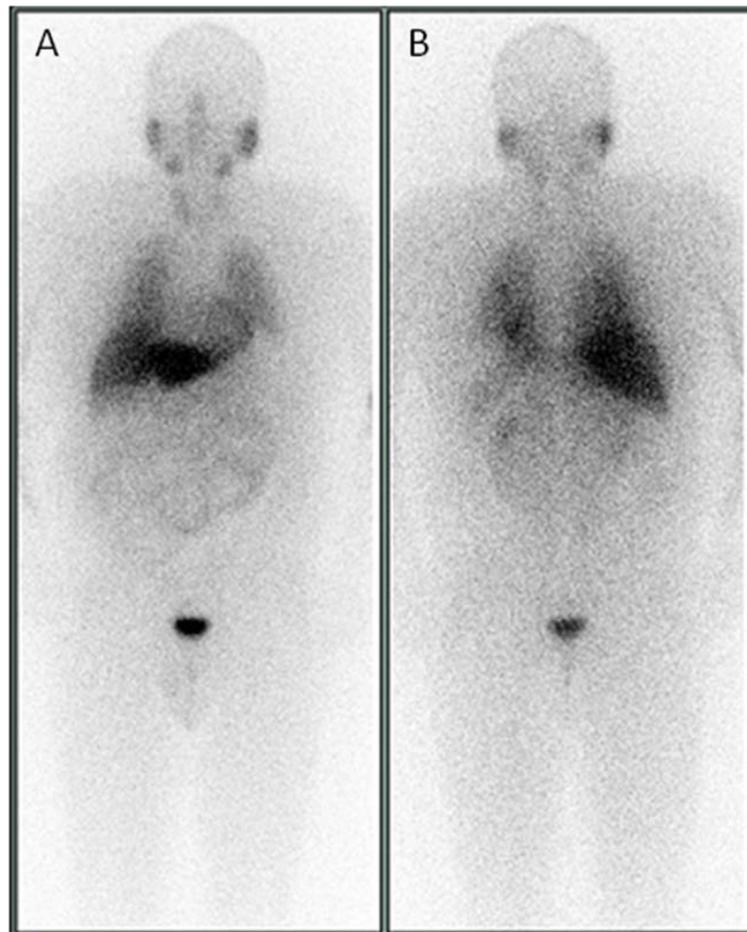


FIGURA 3. Fisiologica distribuzione della ^{123}I -MIBG. Immagine planare, vista anteriore (A) e posteriore (B).

Una captazione surrenalica del radiofarmaco viene considerata patologica quando è di intensità superiore alla captazione epatica, asimmetrica e associata ad un contestuale aumento di volume della ghiandola rilevato all'esame TC. Dovrebbero inoltre essere considerate patologiche tutte le sedi di accumulo extra-surrenaliche, che non possano essere spiegate con la fisiologica distribuzione del tracciante⁶⁵.

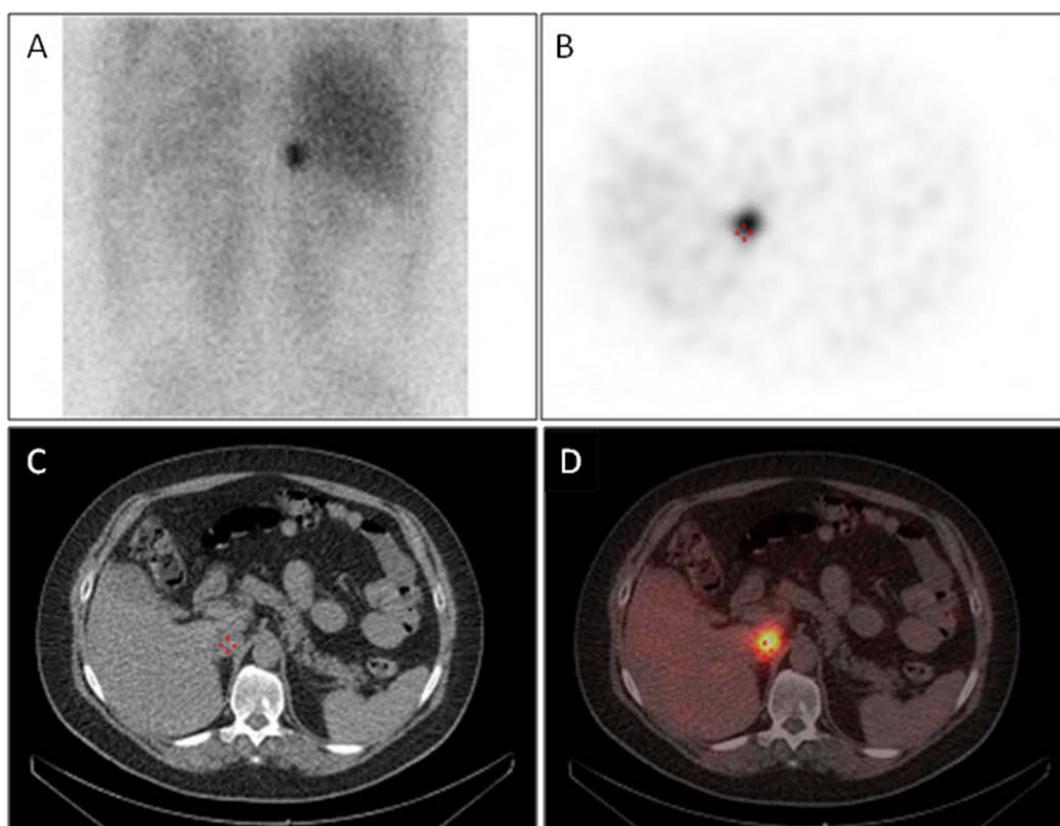


FIGURA 4. Scintigrafia con ^{123}I -MIBG in paziente con FEO dx: immagine planare, vista posteriore (A), sezione trasassiale SPECT (B), sezione trasassiale TC (C), fusione di immagini SPECT/TC (D).

La fisiologica captazione surrenalica del radiofarmaco e la presenza di altri tumori neuroendocrini in grado di accumulare il tracciante possono essere fonti di falsa positività⁶⁵.

Risultati falsi negativi sono più spesso associati a tumori di piccole dimensioni, HNPGL, lesioni metastatiche e interferenze farmacologiche.

I valori di sensibilità e specificità riportati nella maggior parte dei lavori scientifici per la scintigrafia con ^{123}I -MIBG si aggirano intorno rispettivamente

all'86 e al 95%^{53,54} e attestano la comprovata capacità di questa metodica nel localizzare i FEO, i PGL simpatici extra-surrenali. Il valore di sensibilità riportato, anche se elevato, indica comunque una probabilità non trascurabile di incorrere in un falso negativo, condizione generalmente legata a tumori di piccole dimensioni, inferiori al cm di diametro⁶¹. Sempre nel caso dei PGL simpatici, inoltre, diversi studi riportano un'elevata sensibilità di questa metodica per l'individuazione della lesione primitiva (92-98%), ma una sensibilità molto più bassa per la diagnosi delle lesioni metastatiche (50-70%)^{63,66-68}. Ciò fa sì che nei casi di PGL metastatico alcuni autori consiglino l'uso della scintigrafia con ¹²³I-MIBG solo per valutare la presenza o meno di captazione del tracciante, allo scopo di programmare una terapia radiometabolica con ¹³¹I-MIBG⁶⁷.

Nei paragangliomi del parasimpatico la scintigrafia con ¹²³I-MIBG non mostra, invece, un'accuratezza tale da giustificare l'uso routinario. Secondo diversi studi, infatti, la sensibilità della MIBG per gli HNPGI sarebbe compresa fra il 18 e il 50%^{59,69}. Questo potrebbe essere dovuto alla ridotta espressione dei VMAT 1 nei paragangli del parasimpatico^{62,70}.

PET/TC con ¹⁸F-DOPA

I limiti intrinseci (bassa risoluzione spaziale e impossibilità di fornire una stima quantitativa del metabolismo tumorale) e i vincoli pratici (lunghi tempi di acquisizione, blocco della tiroide, necessità di sospendere alcuni farmaci che interferiscono con la captazione del tracciante) della scintigrafia con ¹²³I-MIBG hanno fatto sì che, negli ultimi anni, stia prendendo sempre più campo l'utilizzo dell'imaging PET per lo studio dei PGL, grazie all'impiego di marcatori molecolari del metabolismo delle catecolamine coniugati con isotopi emettitori di positroni.

Il principale tracciante PET per lo studio dei PGL è la L-diidrossifenilalanina marcata con ¹⁸F (¹⁸F-DOPA). La DOPA è un amminoacido precursore delle catecolamine che deriva dal metabolismo della tirosina, viene veicolato all'interno delle cellule neuroendocrine grazie al trasportatore degli amminoacidi LAT1 (L-type amino acid transporter 1), che risulta sovraespresso nei PGL.

Una volta entrata nel comparto citoplasmatico viene metabolizzata in dopamina dall'enzima DOPA decarbossilasi (DDC) e quindi immagazzinata nei granuli di stoccaggio ad opera dei trasportatori vescicolari delle monoamine 1 e 2 (VMAT 1 e 2)^{53,63}. Grazie a questo meccanismo di captazione e immagazzinamento la ¹⁸F-DOPA, che presenta una farmacocinetica analoga alla DOPA, risulta un tracciante altamente specifico per lo studio dei PGL.

L'attività di ¹⁸F-DOPA raccomandata per l'esecuzione dell'esame è di 3-4 MBq/Kg. Il tracciante viene somministrato per via endovenosa in infusione lenta (2 minuti). La PET/TC viene acquisita a distanza di 60 minuti dall'iniezione del radiofarmaco, effettuando una scansione dalla base del cranio al terzo medio della coscia.

Un fisiologico accumulo del tracciante si osserva a livello dei nuclei della base, del cuore, dei reni e delle vie urinarie, della vescica, del pancreas, del fegato, della colecisti, delle vie biliari e del duodeno. I surreni possono essere debolmente captanti.

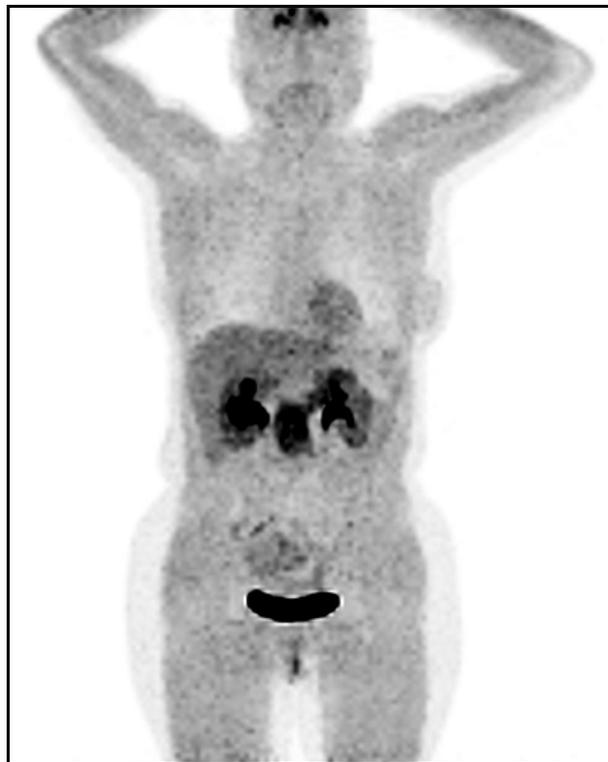


FIGURA 5. Fisiologica distribuzione della ¹⁸F-DOPA (MIP, maximum intensity projection image).

La valutazione clinica delle immagini si basa sugli stessi criteri interpretativi della scintigrafia con ^{123}I -MIBG, risulta però più facile grazie alla migliore risoluzione spaziale della metodica e alla pressoché assente captazione della ^{18}F -DOPA da parte del surrene normale. Anche in questo caso una captazione surrenalica del radiofarmaco viene considerata patologica quando è di intensità superiore a quella del fegato, asimmetrica ed associata ad un contestuale aumento di volume della ghiandola evidente alle immagini TC. Analogamente dovrebbe essere considerata patologica qualsiasi captazione extra-surrenalica che non possa essere spiegata con la fisiologica distribuzione del tracciante⁶⁵.

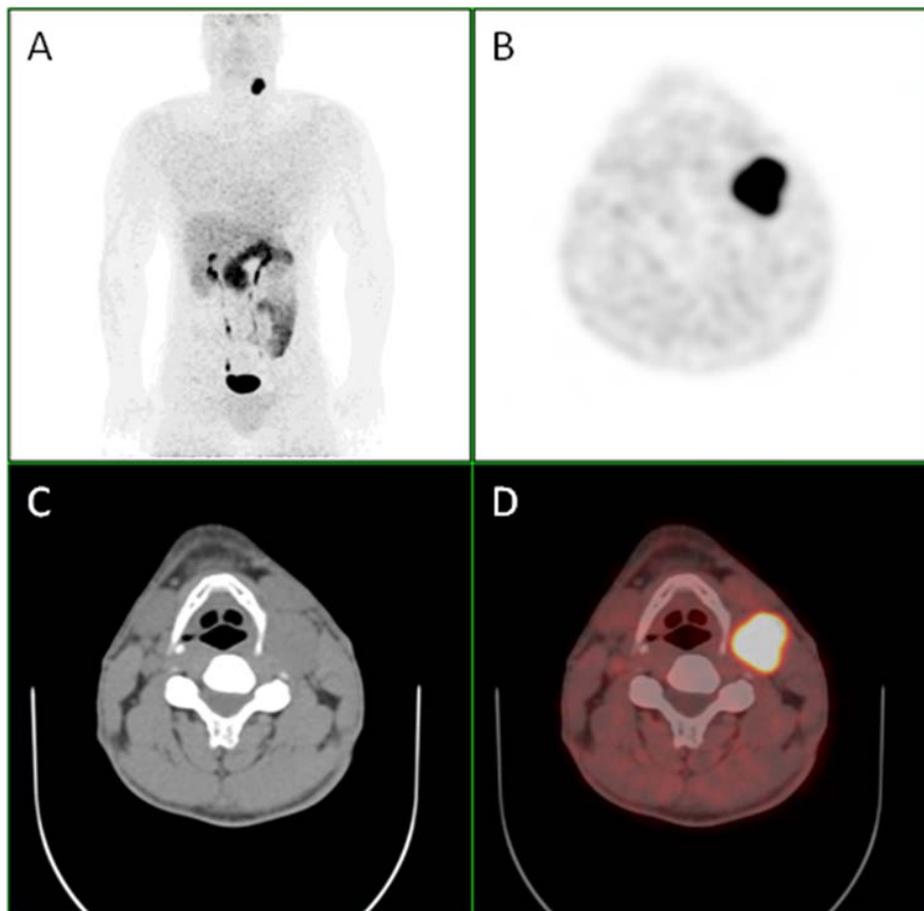


Figura 6. ^{18}F -DOPA PET/TC in paziente con tumore glomico sn: MIP (A), sezione transassiale PET (B), sezione transassiale TC (C), fusione di immagini PET/TC (D).

La captazione del tracciante da parte di altri tumori neuroendocrini o più raramente di processi infiammatori aspecifici (il trasportatore LAT1 è sovraespresso nei macrofagi) può essere fonte di falsa positività⁶⁵.

Risultati falsi negativi possono invece essere legati a lesioni di piccole dimensioni o a tumori metastatici associati alla mutazione del gene SDHB.

Con questa metodica, oltre all'analisi qualitativa delle immagini, è possibile inoltre effettuare una valutazione semiquantitativa della captazione tumorale tramite il parametro SUV (Standardized Uptake Value)⁶⁵.

I principali vantaggi della ¹⁸F-DOPA PET/TC rispetto alla scintigrafia con ^{123/131}I-MIBG sono quindi^{68,71}:

- maggiore rapidità di esecuzione: l'esame si espleta in un solo giorno ed ha una durata di circa 2 ore;
- maggiore risoluzione spaziale: questa metodica permette di identificare lesioni di diametro inferiore al cm;
- possibilità di effettuare una stima semiquantitativa della captazione tumorale;
- nessuna interferenza, né preparazione farmacologica;
- più facile interpretazione delle immagini: la ¹⁸F-DOPA in condizioni normali non viene captata dalle ghiandole surrenaliche ed in genere le lesioni sono caratterizzate da un elevato rapporto target/ background.

La ¹⁸F-DOPA PET/TC è un'indagine estremamente accurata per l'identificazione dei PGL, in letteratura sono riportati valori di sensibilità e specificità rispettivamente del 90 e 95%⁷².

Nel caso dei PGL simpatici la ¹⁸F-DOPA PET/TC sembra molto efficace nella localizzazione del primitivo, indipendentemente dal genotipo, e nella ricerca delle metastasi per i tumori non associati a mutazioni del gene SDHB (sensibilità di circa il 94%)^{62,68,73}. Nel caso invece di lesioni metastatiche in pazienti con mutazione del gene SDHB la sensibilità della metodica risulta molto più bassa (20%)^{62,68,73}.

Per quanto riguarda gli HNPGL la ¹⁸F-DOPA PET/TC rappresenta uno strumento diagnostico di prima scelta, con valori di sensibilità vicini al 100%^{63,68,71,74}. Questo è dovuto all'elevata avidità degli HNPGL per la ¹⁸F-DOPA e all'assenza di fisiologica captazione del tracciante da parte delle

strutture anatomiche adiacenti, che si traduce in un eccellente rapporto target/background.

Numerosi studi comparativi hanno inoltre dimostrato la superiorità della ^{18}F -DOPA PET/TC rispetto alla scintigrafia con ^{123}I -MIBG nell'identificazione degli HNPGL, delle lesioni metastatiche e delle recidive di malattia^{62,63,75}.

Nelle sindromi ereditarie il ruolo diagnostico della ^{18}F -DOPA PET/TC risulta ancora più ampio permettendo, infatti, l'identificazione non solo dei PGL, ma anche di altre lesioni neuroendocrine caratteristiche di queste condizioni patologiche, come il carcinoma midollare della tiroide nella MEN 2 o i tumori neuroendocrini del pancreas nella sindrome di VHL, consentendo quindi un'accurata stadiazione del paziente⁷⁶.

Scintigrafia con ^{111}In -Pentetreotide (OctreoScan®)

Come già detto, la medicina nucleare offre la possibilità di studiare i PGL anche da un punto di vista recettoriale. La diagnostica recettoriale sfrutta l'espressione da parte delle cellule neuroendocrine dei recettori per la somatostatina, utilizzando analoghi radiomarcanti di questo ormone.

I radiofarmaci recettoriali in genere vengono utilizzati nei casi in cui l'imaging con traccianti del metabolismo delle catecolamine risulti negativo, in presenza di una diagnosi biochimica e/o morfologica certa di PGL⁵³.

Nella diagnostica Medico Nucleare tradizionale il tracciante recettoriale più comunemente utilizzato per lo studio dei tumori neuroendocrini (NET) è il ^{111}In -Pentetreotide. Il Pentetreotide (DTPA-D-Phe¹-octreotide) è un analogo della somatostatina a lunga emivita (octreotide) coniugato con un gruppo chelante (DTPA) che permette di marcarlo con l' ^{111}In . Sono stati identificati 5 sottotipi di recettore per la somatostatina (sst1, sst2, sst3, sst4 e sst5), tuttavia il ^{111}In -Pentetreotide, analogamente all'octreotide, presenta un'elevata affinità di legame solo per i sottotipi sst2 e sst5⁶⁵.

FEO e PGL simpatici extra-surrenali sono caratterizzati da un'espressione recettoriale eterogenea. Studi in vivo e in vitro, hanno tuttavia evidenziato che il recettore maggiormente espresso in questi tumori è il sottotipo sst3, per il quale l' ^{111}In -Pentetreotide presenta solo una moderata affinità di legame⁷⁷⁻⁷⁹.

Ciò potrebbe spiegare la ridotta capacità di questa metodica di identificare i PGL addominali⁸⁰.

Il rationale della scintigrafia con ¹¹¹In-Pentetreotide (SRS, somatostatin receptor scintigraphy) consiste nell'internalizzazione recettore-mediata del radioanalogo e nella sua ritenzione nel citoplasma.

La terapia con gli analoghi "freddi" della somatostatina (raramente utilizzata nella trattamento dei PGL/FEO) può potenzialmente interferire con la captazione del ¹¹¹In-Pentetreotide, è quindi consigliata la sua sospensione prima dell'esecuzione dell'esame (48 ore per le formulazioni short-acting, 3-4 settimane per quelle long-acting).

L'attività di ¹¹¹In-Pentetreotide, raccomandata per l'esecuzione dell'esame negli adulti, è di 185-222 MBq, mentre in età pediatrica è di 5MBq/Kg. La somministrazione avviene per via endovenosa.

Le immagini vengono acquisite a distanza di 6 e 24 ore dall'iniezione del radiofarmaco, effettuando scansioni total-body e acquisizioni planari mirate su addome, torace e pelvi. L'esame viene quindi completato con scansioni SPECT (SPECT/TC) delle regioni anatomiche che mostrano abnorme captazione del tracciante alle immagini planari.

Come già visto per la scintigrafia con ¹²³I-MIBG, l'impiego di macchine ibride SPECT/TC migliora l'accuratezza diagnostica della metodica, permettendo una precisa localizzazione anatomica delle aree di accumulo del tracciante e un'accurata correzione dell'effetto attenuazione.

La valutazione delle immagini planari e SPECT è di tipo qualitativo.

Un fisiologico accumulo del tracciante si osserva a livello di fegato, milza, reni e vie urinarie, vescica, colecisti e intestino (nelle immagini a 24 ore). Una lieve captazione del radiofarmaco può inoltre essere presente a livello di ipofisi, surreni e tiroide.



FIGURA 7. Fisiologica distribuzione del ^{111}In -Pentetrotide. Immagine planare, vista anteriore (A) e posteriore (B).

Vengono considerate patologiche le aree di captazione del tracciante localizzate in zone diverse dalle sedi di fisiologico accumulo, visibili sia nelle immagini acquisite a 6 ore che in quelle a 24 ore⁶⁵.

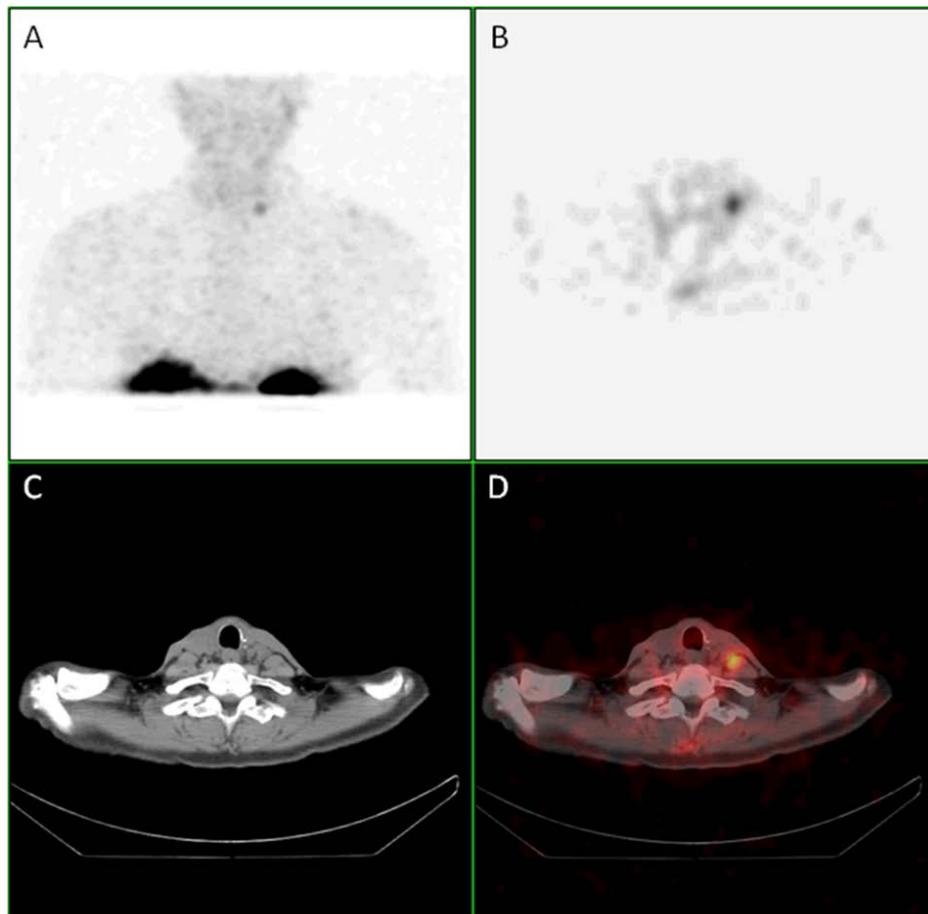


Figura 8. ¹¹¹In-Pentetreotide SPECT/TC in paziente con PGL latero-cervicale sn: MIP (A), SPECT (B), sezione TC (C), fusione di immagini SPECT/TC (D).

Risultati falsi positivi possono essere legati alla captazione del tracciante da parte di altri tumori neuroendocrini o di processi infiammatori aspecifici (gli SST2 sono sovraespressi nei linfociti e nei macrofagi attivati), alla presenza di cisti renali parapelviche, milze accessorie ed ernie addominali⁶⁵.

Fonti di falsa negatività sono invece gli HNPGI di piccole dimensioni e i PGL addominali.

L'intensità della captazione tumorale viene valutata sulle immagini acquisite a 24 ore, utilizzando una scala di punteggio basata su criteri visivi: 0 assente captazione; 1 captazione molto bassa/dubbia; 2 captazione evidente ma lieve

(inferiore o uguale alla captazione epatica); 3 captazione moderata (superiore alla captazione epatica); 4 captazione intensa⁶⁵.

L'¹¹¹In-Pentetreotide non rappresenta un tracciante di prima scelta per lo studio dei tumori catecolamino-secernenti. Ha dimostrato infatti una scarsa efficacia nell'identificazione delle forme benigne di FEO/PGL addominale, con valori di sensibilità intorno al 30%^{53,66,81}.

Tuttavia alcuni studi mostrerebbero come questo radiofarmaco sia meno efficace della ¹²³I-MIBG per l'identificazione del tumore primitivo, ma talvolta migliore per la localizzazione delle lesioni metastatiche. La Scintigrafia con ¹¹¹In-Pentetreotide può essere quindi particolarmente utile nei pazienti con tumori maligni in rapida progressione, per definire in maniera più accurata l'estensione dell'interessamento metastatico^{54,66}.

Infine negli HNPGL, numerosi studi hanno dimostrato la superiorità della scintigrafia con ¹¹¹In-Pentetreotide rispetto a quella con ¹²³I-MIBG, con una sensibilità rispettivamente del 89-100% e del 18-50%⁷¹.

PET/TC con ⁶⁸Ga-Dota-peptidi

Per lo studio dei tumori neuroendocrini, per ovviare ai limiti di risoluzione spaziale e ai lunghi tempi di acquisizione della scintigrafica con ¹¹¹In-Pentetreotide, fin dall'inizio degli anni 2000 è stata introdotta la PET con analoghi della somatostatina, i DOTA-peptidi, marcati con l'emettitore di positroni ⁶⁸Ga. I tre analoghi più comunemente usati sono DOTA-Tyr3-octreotide (DOTA-TOC), DOTA-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) e DOTA-Nal3-octreotide (DOTA-NOC). Questi analoghi mantengono un profilo di affinità octreotide-simile e, in particolare, un'elevata affinità per i sst-2.

Da qualche anno questa metodica ha iniziato ad essere utilizzata anche per lo studio dei PGL, in particolare per gli HNPGL e per le forme metastatiche.

La PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTA-peptidi offre diversi vantaggi rispetto alla tecnica scintigrafica convenzionale, il più importante consiste nella maggior risoluzione spaziale, che permette la rilevazione di lesioni inferiori ai 10 millimetri. A questo si aggiungono la rapidità di esecuzione dell'esame (si espleta infatti in un giorno solo ed ha una durata di circa 2 ore) e la possibilità di una

quantificazione standardizzata delle aree di captazione, mediante il parametro SUV.

Come per la scintigrafia convenzionale, la terapia con analoghi “freddi” della somatostatina può interferire con la captazione del ^{68}Ga -Dota-peptidi è quindi consigliata la sua sospensione, con le modalità viste in precedenza.

L'attività di ^{68}Ga -Dota-peptidi raccomandata per l'esecuzione dell'esame è di 100-200 MBq, somministrata per via endovenosa in infusione lenta (2 minuti). La PET/TC viene acquisita a distanza di 60 minuti dall'iniezione del radiofarmaco, effettuando una scansione dalla base del cranio al terzo medio della coscia.

La distribuzione fisiologica del radiofarmaco è simile a quella del ^{111}In -Pentetreotide. Un intenso accumulo del tracciante si osserva a livello della milza, dei reni e delle vie urinarie, dei surreni e dell'ipofisi. La captazione epatica è in genere meno intensa di quella splenica. Tiroide e ghiandole salivari sono debolmente visualizzabili. Il pancreas può presentare una captazione del tracciante di grado variabile, ma in genere più intensa in corrispondenza del processo uncinato.

Risultati falsi positivi possono essere legati alla captazione del tracciante da parte di altri tumori neuroendocrini o di processi infiammatori aspecifici (gli SST2 sono sovraespressi nei linfociti e nei macrofagi attivati) e al fisiologico accumulo di radiofarmaco a livello del processo uncinato del pancreas⁶⁵.

L'utilizzo dei ^{68}Ga -DOTA-peptidi nello studio dei PGL è al momento in corso di valutazione e i dati fino ad ora pubblicati sono insufficienti per esprimere delle conclusioni riguardo alla sensibilità. Secondo alcuni studi tuttavia la ^{68}Ga -DOTA-peptidi PET/TC sembrerebbe avere un'efficacia paragonabile alla ^{18}F -DOPA PET/TC nella localizzazione degli HNPGL e una capacità superiore nell'identificare le lesioni metastatiche⁸²⁻⁸⁴.

SCOPO DELLA TESI

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'utilità clinica della PET/TC con ^{18}F -DOPA nei pazienti con PGL surrenalici ed extra-surrenalici.

MATERIALI E METODI



PAZIENTI

Sono stati arruolati ventisei pazienti consecutivi (14 uomini e 12 donne; età media, 48 anni; range di età, 14-75 anni) con sospetto PGL o in follow-up per una precedente storia di PGL, seguiti presso il Centro per il Trattamento e la Cura dell'Ipertensione del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Pisa. Questi pazienti sono afferiti al Centro Ipertensione per il riscontro di masse (incidentali o sintomatiche) del distretto testa/collo e/o addominali (n=14), o per la presenza di ipertensione resistente ai trattamenti (n=6) o per escludere una recidiva di PGL (n=6). Dei 26 pazienti, 10 (38%) presentavano una sospetta localizzazione di malattia (primaria o recidiva) a livello del distretto testa/collo o del torace, mentre 16 (62%) a livello addominale (in ambito surrenalico o extra-surrenalico). Le caratteristiche della popolazione sono illustrate nelle tabelle 1 e 2.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con sospetto HNPGL o PGL del torace

| Paziente, sesso, età alla diagnosi | Genotipo | Sede del tumore primitivo | Motivo dell'esame | PET/TC n. lesioni | CT/MR n. lesioni | Diametro massimo (mm) | Trattamento | Diagnosi |
|------------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|-------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------|--|
| n.1 M, 37aa | SDHB | HN | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 35 | Asportazione chirurgica | HNPGL |
| n.2 M, 51aa | SDHC | HN | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 65 | Asportazione chirurgica | HNPGL |
| n.3 F, 75aa | WT | HN | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 40 | Asportazione chirurgica | HNPGL |
| n.4 F, 27aa | SDHD | HN | Sospetta recidiva | 2 | 0 | 11 ,8 | Asportazione chirurgica | HNPGL |
| n.5 M, 14aa | SDHD | HN | Sospetta recidiva | 3 | 3 | 25 and 35 (HN), 10 (addome) | Asportazione chirurgica | 2 HNPGL e 1 PGL addominale |
| n. 6 F,63 aa | WT | HN | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 27 | Asportazione chirurgica | HNPGL |
| n. 7 F, 33aa | - | HN | Sospetto primitivo | 0 | 1 | 40 | Asportazione chirurgica | Metastasi linfonodali da carcinoma papillare della tiroide |
| n. 8 M, 55 aa | Non disponibile | HN | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 90 | Asportazione chirurgica | HNPGL |
| n.9 F, 15 aa | SDHD | HN | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 26 | Asportazione chirurgica | HNPGL |
| n.10 F, 53 aa | SDHC | Addome | Follow-up | 1 | 1 | 60 | Radiochirurgia | PGL paracardiaco |

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti con sospetto FEO o PGL addominale

| Paziente, sesso, età alla diagnosi | Genotipo | Sede del tumore primitivo | Motivo dell'esame | PET/TC n. lesioni | CT/MR n. lesioni | Diam. max (mm) | Trattamento | Diagnosi |
|------------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| n.1 M, 25 aa | WT | PGL paraaortico | Sospetta recidiva di PGL maligno | 2 | 1 | 11; 5 | Asportazione chirurgica | Metastasi addominali da PGL maligno |
| n.2 M, 16 aa | WT | PGL paraaortico | Sospetta recidiva | 0 | 0 | - | Follow-up | Pregresso PGL in completa remissione |
| n.3 M, 48 aa | WT | surrene | Sospette recidive di FEO maligno | 0 | 6 | 12 (osso) | Terapia con 131I-MIBG e radioterapia | Metastasi ossee da PGL maligno |
| n. 4 F, 74 aa | - | surrene | Sospetto primitivo | 0 | 1 | 18 | Asportazione chirurgica | Adenoma surrealianico atipico |
| n.5 F, 59 aa | Non disponibile | addome | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 28 | Asportazione chirurgica | PGL addominale |
| n.6 F, 56 aa | - | surrene | Sospetto primitivo | 0 | 1 | 45 | Asportazione chirurgica | Adenoma surrealianico atipico |
| n.7 F, 68 aa | - | surrene | Sospetto primitivo | 0 | 1 | 35 | Asportazione chirurgica | Adenoma surrealianico atipico |
| n.8 M, 29 aa | - | surrene | Sospetto primitivo | 0 | 1 | 52 | Asportazione chirurgica | Ganglioneuroma surrealianico |
| n.9 F, 64 aa | - | addome | rule out primary | 0 | 1 | 30 | Asportazione chirurgica | Linfoma follicolare |
| n.10 M, 53 aa | - | surrene | Sospetto primitivo | 0 | 2 | 60 dx, 15 sn | Asportazione chirurgica (surrene dx) | Adenoma surrealianico atipico |
| n.11 M, 59 aa | WT | PGL paraaortico | follow up | 0 | 0 | - | Follow-up | Pregresso PGL in completa remissione |
| n.12 M, 55 aa | Non disponibile | surrene | Sospetta recidiva | 0 | 0 | - | Follow-up | Pregresso FEO in completa remissione |
| n.13 M, 60 aa | - | surrene | Sospetto primitivo | 0 | 1 | 29 | Asportazione chirurgica | Adenoma surrealianico atipico |
| n.14 M, 55 aa | Non disponibile | surrene | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 27 | Asportazione chirurgica | FEO |
| n.15 F, 57aa | Non disponibile | surrene | Sospetto primitivo | 1 | 1 | 80 | Asportazione chirurgica | FEO |
| n.16 M, 47aa | <i>TMEM127</i> | surrene | Sospetta recidiva | 0 | 0 | - | Follow -p | Pregresso FEO in completa remissione |

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo stesso protocollo diagnostico che comprendeva l'esame obiettivo con il monitoraggio della pressione arteriosa, le indagini biochimiche di base, il dosaggio delle catecolamine plasmatiche (mediante cromatografia liquida ad alta pressione, considerando normali valori di noradrenalina <400 pg/mL e valori di adrenalina <80 pg/mL) e delle metanefrine urinarie (mediante metodo RIA, considerando normali valori di normetanefrine <600 mcg/24h e valori di metanefrine <350 mcg/24h). In tutti i pazienti è stato effettuato uno studio TC e/o RM seguito dalla ¹⁸F-DOPA PET/TC. La malignità è stata definita come la presenza di metastasi in sedi dove il tessuto cromaffine è normalmente assente²³. Quando indicato, i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, in 20 casi si è potuto così ottenere la conferma istologica della malattia. Nei casi in cui il ricorso alla chirurgia non è stato necessario o giustificabile, sono stati utilizzati come standard di riferimento per determinare l'accuratezza diagnostica della ¹⁸F-DOPA PET/TC, la presentazione clinica, i test di laboratorio, altre indagini di imaging e il follow-up. Infine, in 13 pazienti è stata eseguita l'analisi genetica per lo studio delle mutazioni dei geni di suscettibilità dei PGL (VHL, RET, SDHx, TMEM127).

IMAGING

TC e RM

Tutti gli esami TC sono stati eseguiti utilizzando uno scanner TC 64 strati Lightspeed Plus VCT (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA).

Sono state utilizzate sezioni di spessore uguale o inferiore a 2.5 mm sia per lo studio del collo che per quello dell'addome, in associazione con la somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto iodato idrosolubile non ionico a bassa osmolalità (80-120 mL in base alla regione anatomica da studiare e al peso del paziente). Il protocollo standard prevedeva acquisizioni precontrasto, in fase arteriosa e in fase venosa.

Tutti gli studi RM sono stati eseguiti utilizzando uno scanner Signa Excite MR 1.5T (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA)

Per lo studio dell'addome è stata utilizzata una bobina phased-array a 8 canali mentre per lo studio del collo è stata impiegata una bobina di superficie o una phased-array dedicata (testa-collo). Il protocollo di acquisizione standard prevedeva sequenze T2-pesate con e senza saturazione spettrale del grasso e sequenze fast gradient-echo con doppio echo (in e fuori fase). L'indagine includeva anche l'acquisizione di immagini pesate in diffusione. Quando necessario è stato somministrato il mezzo di contrasto paramagnetico con esecuzione di uno studio dinamico utilizzando la sequenza three-dimensional fast spoiled gradient-echo dual echo (3D-FSPGR-DE) con soppressione del grasso. La valutazione di tutti gli esami TC e RM è stata eseguita da un radiologo non a conoscenza dei risultati delle altre indagini diagnostiche eseguite dai pazienti.

¹⁸F-DOPA PET/TC

Tutti gli esami sono stati eseguiti presso il Centro Regionale di Medicina Nucleare dell'Università di Pisa.

A tutti i pazienti è stato raccomandato di digiunare nelle 6 ore precedenti l'esame, al fine di standardizzare le condizioni di acquisizione delle immagini.

La PET/TC è stata acquisita a distanza di 60 minuti dalla somministrazione endovenosa della ¹⁸F-DOPA (3 MBq/Kg di peso corporeo) utilizzando uno scanner PET/CT Discovery ST/8 (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) equipaggiato con cristalli di germanato di bismuto (BGO).

Un'acquisizione scout in proiezione AP è stata effettuata per definire i limiti della scansione TC e PET. L'acquisizione TC è stata effettuata senza iniezione di mezzo di contrasto e a "bassa dose" (tecnica di Automatic Tube Current Modulation – ATCM, 30-100 mA). La scansione PET è stata effettuata in modalità 3D con lettini della durata di 2.5 minuti ciascuno (generalmente 6-8 lettini in totale). I dati PET sono stati ricostruiti con algoritmo iterativo OSEM (2 iterazioni, 21 subset, post-filter gaussiano 5 mm) su matrice 256 x 256 con sezioni di spessore 3.27 mm (47 sezioni/lettino).

La TC è stata ricostruita utilizzando lo stesso spessore (3.27 mm) per adattarsi alla PET e ottenere la fusione delle due modalità.

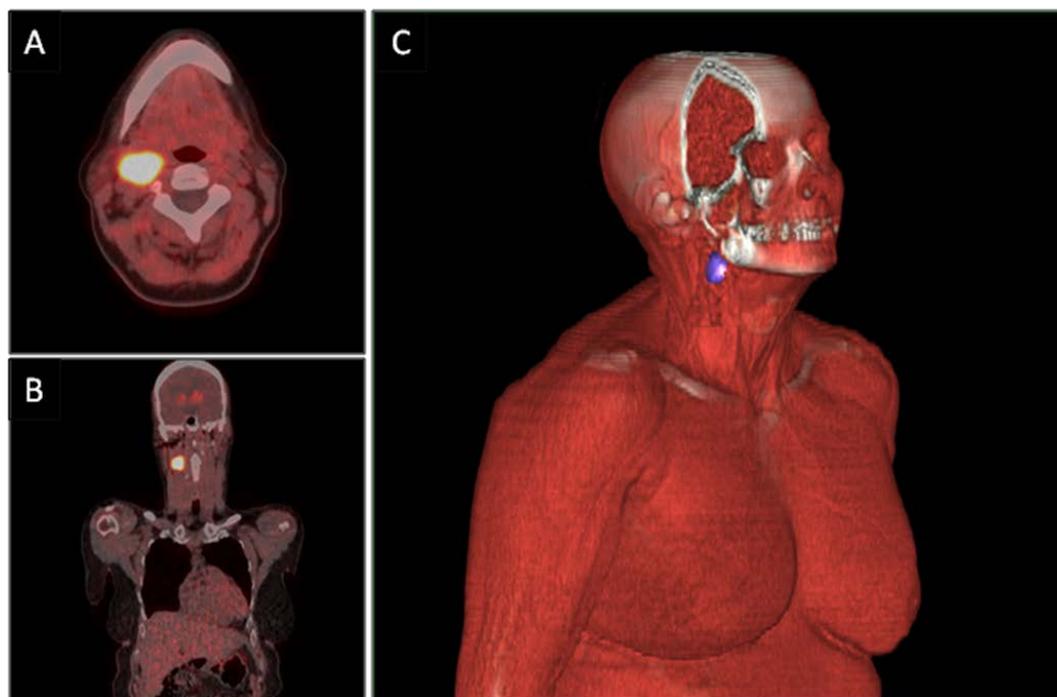


FIGURA 9. ^{18}F -DOPA PET/TC in paziente (N.6, Tabella 1) con tumore glomico dx: immagini fuse in sezione trasversale (A) e coronale (B) e ricostruzione 3D (C).

L'interpretazione delle immagini è stata eseguita da due medici nucleari in doppio cieco, effettuando sia un'analisi qualitativa che semiquantitativa. In quest'ultimo caso è stato valutato l'uptake del tracciante per lesione, tramite i parametri SUVmax e SUVmean. Inoltre, per ogni lesione è stato calcolato il Metabolic Burden, dato dal prodotto del SUVmean per il volume tumorale. Sia il SUVmean che il volume tumorale sono stati ottenuti dalle immagini PET utilizzando un volume di interesse, definito in maniera semiautomatica. Per definire il volume di interesse per prima cosa l'area di captazione della lesione tumorale è stata inclusa in un elissoide generato manualmente. Nel volume così selezionato è stato calcolato il SUVmax. Infine, il volume di interesse conteneva tutti i voxels con valori di captazione al di sopra del 40% del SUVmax⁸⁵.

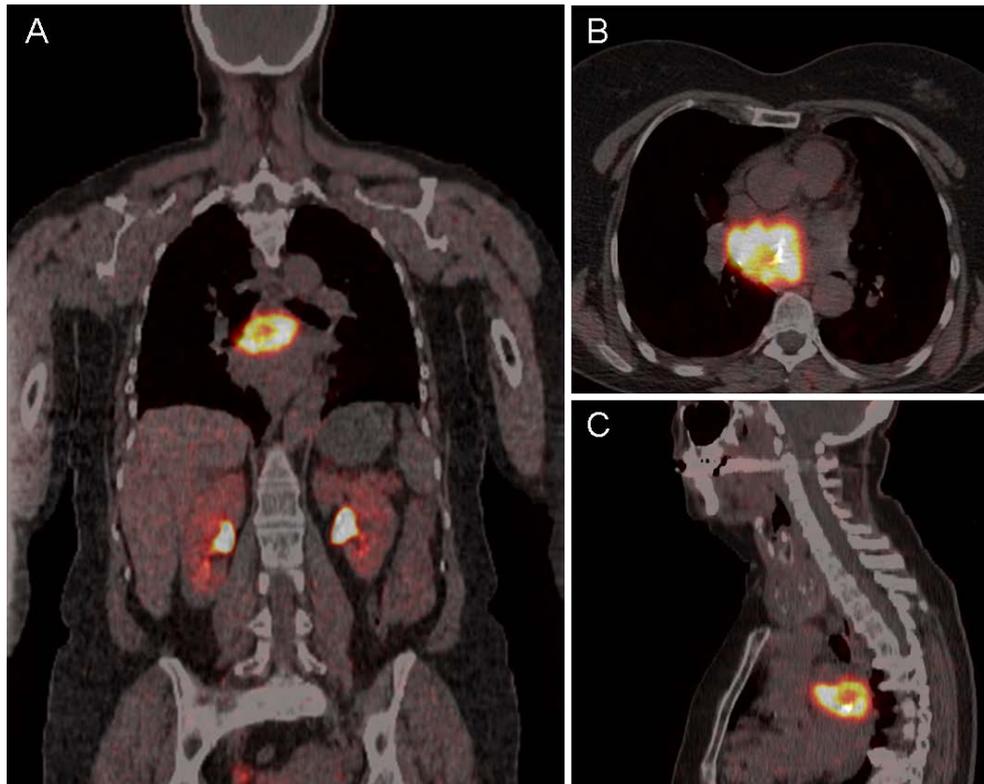


FIGURA 10. ^{18}F -DOPA PET/TC in paziente (N.10, Tabella 1) con PGL paracardiaco: immagini fuse in sezione coronale (A), transassiale (B) e sagittale (C).

ANALISI GENETICA

Il DNA è stato estratto da leucociti provenienti dal sangue periferico e analizzato per le mutazioni germinali dei geni RET (esoni 10, 11 e 13-16), VHL (tutti gli esoni), SDHD (tutti gli esoni), SDHB (tutti gli esoni), SDHC (tutti gli esoni), SDHAF2 (tutti gli esoni) e TMEM127 (tutti gli esoni). Inoltre è stata eseguita la ricerca per le grandi delezioni e riarrangiamenti dei geni VHL e SDHD, SDHB, SDHC e SDHAF2.

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata basata sull'impiego del test non parametrico Wilcoxon per il confronto tra gruppi. I risultati sono rappresentati come media \pm ES. L'area sottesa alla curva ROC (Receiver Operating Characteristic) è stata utilizzata per valutare l'accuratezza diagnostica della PET/TC. La significatività statistica è stata definita per $p < 0.05$.

RISULTATI

Dei 26 pazienti esaminati, le cui caratteristiche principali sono riportate nelle tabelle 1 e 2, 14 (7 uomini e 7 donne; età media, 45.3 anni; range di età, 14-75 anni) sono risultati affetti da PGL: 8 con HNPGL (di cui un paziente con un coesistente PGL addominale), 1 con PGL toracico (paracardiaco), 2 con FEO, 1 con PGL addominale extra-surrenalico, 1 con metastasi addominali da pregresso PGL paraaortico maligno e 1 con metastasi ossee da pregresso feocromocitoma maligno. Come atteso, le metanefrine urinarie sono risultate più alte ($p < 0.01$) nei pazienti con FEO/PGL addominale (normetanefrine: 943 ± 205 mcg/24h; metanefrine 1125 ± 534 mcg/24h) rispetto a quelli con HNPGL (normetanefrine: 322 ± 77 mcg/24h; metanefrine 96 ± 32 mcg/24h); in questi ultimi nessuno ha presentato valori al di sopra del range di riferimento.

I restanti 12 pazienti (7 uomini e 5 donne; età media, 51.1 anni, range di età, 16-74 anni) non sono risultati affetti da PGL: 5 avevano un adenoma surrenalico atipico, 1 aveva un ganglioneuroma surrenalico, 1 un linfoma follicolare e 1 presentava metastasi linfonodali da carcinoma papillare della tiroide; i restanti 4 pazienti sono risultati liberi da malattia durante il follow-up eseguito per sospetta recidiva di PGL precedentemente asportato.

In 13 pazienti è stata eseguita l'analisi genetica per lo studio delle mutazioni dei geni di suscettibilità dei PGL: 3 presentavano mutazioni del gene SDHD, 2 del gene SDHC, 1 del gene SDHB e 1 del gene TMEM, i restanti 6 pazienti sono risultati wild type.

La ^{18}F -DOPA PET/TC ha mostrato una patologica captazione del tracciante in 13 dei 26 pazienti, identificando 17 lesioni paragangliomatose (10 HNPGL, 1 PGL paracardiaco, 4 PGL addominali extra-surrenalici e 2 FEO). Delle 17 lesioni identificate 14 erano già state localizzate con le metodiche di imaging morfologico, mentre 3 non erano note (2 lesioni del collo e 1 lesione addominale extra-surrenalica). La ^{18}F -DOPA PET/TC non è riuscita invece a localizzare le metastasi ossee presenti in un paziente con pregresso FEO

maligno. Nei pazienti non affetti da PGL non è stata riscontrata alcuna captazione patologica del radiofarmaco.

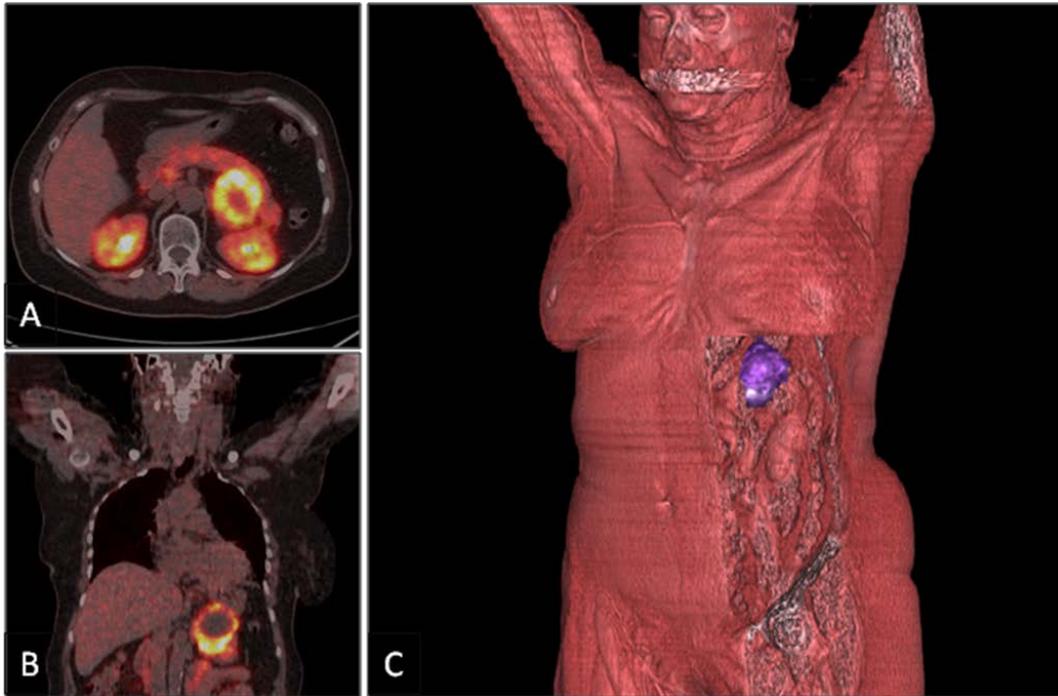


FIGURA 11. ^{18}F -DOPA PET/TC in paziente (N.15, Tabella 2) con FEO sn: immagini fuse in sezione trasversale (A) e coronale (B) e ricostruzione 3D (C).

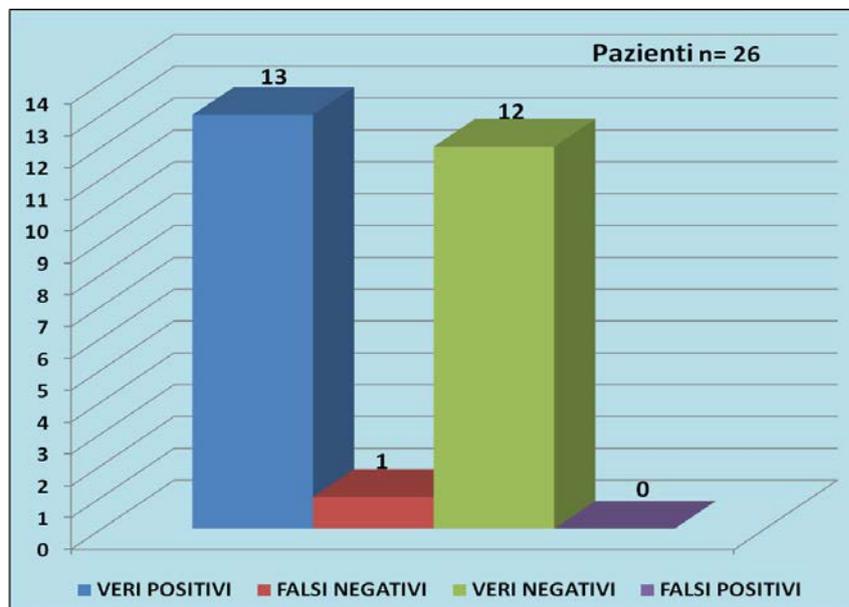


Figura 12. Popolazione complessiva.

La figura 12 mostra il comportamento della ^{18}F -DOPA PET/TC nella popolazione complessiva dei pazienti:

- 13 pazienti veri positivi

- 1 paziente falso negativo
- 12 pazienti veri negativi
- 0 pazienti falsi positivi

Nella popolazione totale, la ^{18}F -DOPA PET/TC ha mostrato una sensibilità del 92.8%, una specificità del 100%, un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 100% e del 92.3% e un'accuratezza diagnostica del 96.2% (tabella 3).

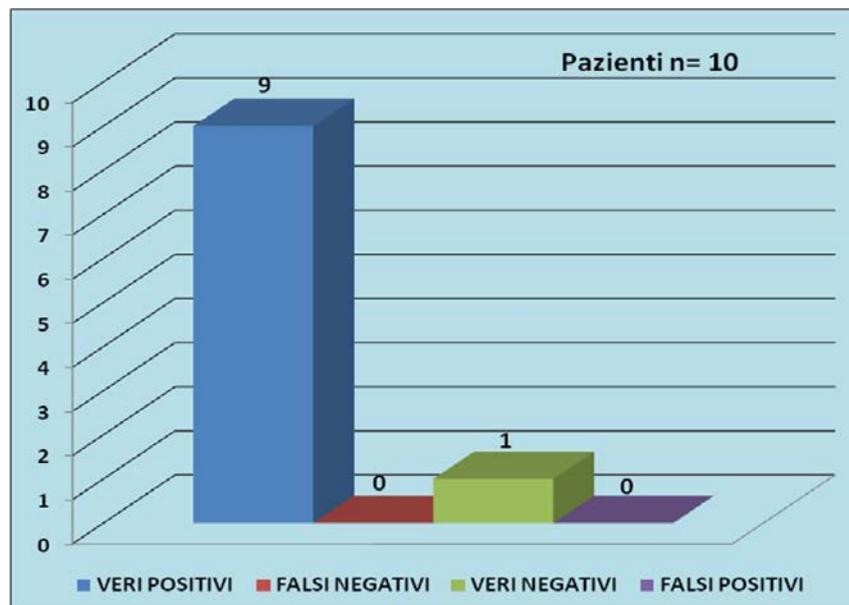


Figura 13. Pazienti con sospetto PGL del testa/collo o del torace.

La figura 13 mostra il comportamento della ^{18}F -DOPA PET/TC nel sottogruppo di pazienti con sospetto PGL del testa/collo o del torace (n= 10):

- 9 pazienti veri positivi
- 0 pazienti falsi negativi
- 1 paziente vero negativo
- 0 pazienti falsi positivi

In questo sottogruppo di pazienti la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e negativo e l'accuratezza diagnostica della metodica sono risultati del 100% (tabella 3).

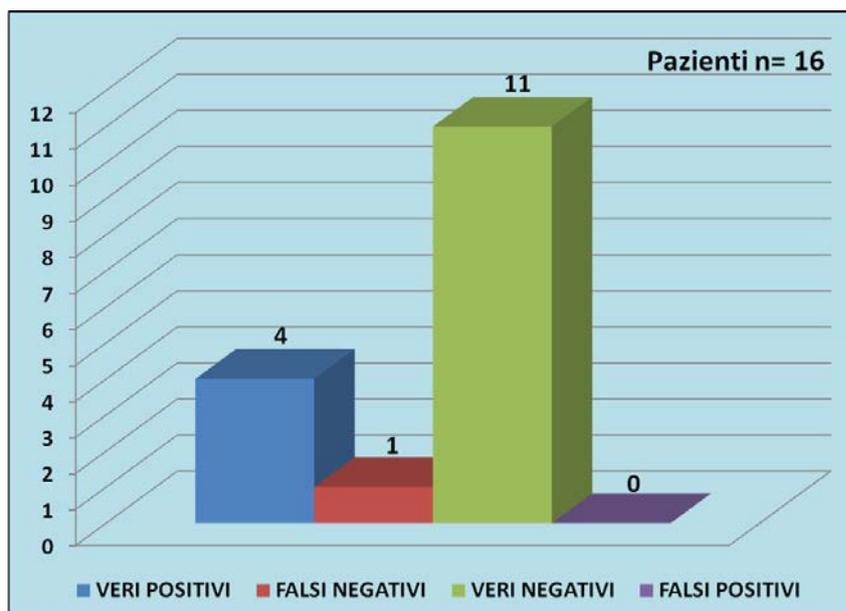


Figura 14. Pazienti con sospetto PGL addominale.

La figura 14 mostra infine il comportamento della ^{18}F -DOPA PET/TC nel sottogruppo di pazienti con sospetto PGL addominale (n= 16):

- 4 pazienti veri positivi
- 1 paziente falso negativo
- 11 pazienti veri negativi
- 0 pazienti falsi positivi

In questo sottogruppo di pazienti la ^{18}F -DOPA PET/TC ha mostrato una sensibilità dell'80%, una specificità del 100%, un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 100% e del 91.7% e un'accuratezza diagnostica del 93.7% (tabella 3).

Riassumendo, questa metodica ha evidenziato un'eccellente specificità, associata ad un'elevata sensibilità (specialmente per gli HNPGL). L'analisi della curva ROC ha dimostrato chiaramente l'elevata accuratezza diagnostica della ^{18}F -DOPA PET/TC nei pazienti con sospetto PGL (area sottesa dalla curva ROC, 0.962; SE, 0.041; intervallo di confidenza 95%, 0.883-1.00) (Tabella 3).

Tabella 3. Performance diagnostica della ^{18}F -DOPA PET/TC nella popolazione complessiva e nei due sottogruppi di pazienti (sospetti PGL collo/torace e sospetti PGL addominali).

| | Sensibilità % (95%CI) | Specificità % (95%CI) | VPP % (95%CI) | VPN % (95%CI) | Accuratezza % |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| Pz con sospetto PGL collo/torace n=10 | 100% (0.65-1.0) | 100% (0.65-1.0) | 100% (0.65-1.0) | 100% (0.65-1.0) | 100% |
| Pz con sospetto PGL addominale n=16 | 80% (0.52-0.94) | 100% (0.76-1.0) | 100% (0.76-1.0) | 91.7% (0.76-1.0) | 93.7% |
| Totale n=26 | 92.8% (0.74-0.99) | 100% (0.84-1.0) | 100% (0.84-1.0) | 92.3% (0.73-0.98) | 96.2% |

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di SUVmax, SUVmean e Metabolic Burden tra gli HNPGI e i PGI addominali e tra i PGI associati ad una mutazione genetica e quelli wild type (Tabella 4).

Non è stata inoltre trovata alcuna correlazione tra i valori di SUVmax e i livelli di metanefrine urinarie.

Tabella 4. Valori ($m \pm ES$) di SUV_{max} , SUV_{mean} e MB in relazione alla sede del PGI a all'assetto genetico.

| | n. lesioni | SUVmax ($m \pm ES$) | SUVmean ($m \pm ES$) | MB ($m \pm ES$) | <i>p</i> |
|-------------------------|------------|--------------------------|---------------------------|----------------------|-----------|
| PGL tot | 17 | 8.66 \pm 1.56 | 5.27 \pm 1.01 | 70.28 \pm 36.58 | |
| | | | | | |
| PGL addome | 6 | 9.02 \pm 2.12 | 5.11 \pm 1.05 | 46.50 \pm 43.40 | NS |
| PGL collo/torace | 11 | 8.52 \pm 2.06 | 5.33 \pm 1.38 | 79.80 \pm 49.10 | |
| | | | | | |
| PGL mutati | 9 | 7.79 \pm 1.91 | 4.79 \pm 1.26 | 30.15 \pm 12.66 | NS |
| PGL wild type | 4 | 6.14 \pm 1.72 | 3.81 \pm 1.13 | 13.05 \pm 6.46 | |

Nello studio sono stati inclusi due pazienti con PGI maligno (pazienti 1 e 3 della Tabella 2): il paziente 3 con storia di pregressa asportazione di FEO destro e metastasi locoregionali (2 lesioni in loggia surrenalica destra e 1 al davanti dell'aorta addominale) e il paziente 1 con riscontro di metastasi linfonodali e omentali, rilevate durante l'asportazione di un PGI paraaortico e anch'esse rimosse.

Nel paziente 3 la ^{18}F -DOPA PET/TC non ha identificato alcuna lesione, mentre la TC e la successiva scintigrafia con ^{123}I -MIBG hanno rilevato multiple metastasi ossee (vertebrali e costali). Nel paziente 1 la ^{18}F -DOPA PET/TC ha

permesso di identificare 2 lesioni una (11 mm) retrocavale e l'altra (5 mm) pararettale sn, di cui la seconda non rilevata alla RM. Entrambi questi due pazienti sono risultati wild type all'analisi genetica.

Infine, la capacità della ^{18}F -DOPA PET/TC di rilevare le lesioni è risultata indipendente dall'assetto genetico e dal tipo di mutazione, risultando positiva in 6/6 dei pazienti con mutazioni genetiche, in 3/4 di quelli wild type e in 4/4 di quelli in cui l'analisi genetica non è stata eseguita.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

In questo studio, eseguito in un singolo centro, è stata valutata l'utilità clinica della ^{18}F -DOPA PET/TC in un gruppo di pazienti consecutivi con sospetti PGL simpatici e parasimpatici.

A causa dell'eterogenea presentazione clinica dei PGL, una precisa caratterizzazione della malattia risulta di cruciale importanza per la scelta del miglior approccio terapeutico e di un appropriato follow-up. Le tecniche di imaging morfologico (TC e RM), presentano un'elevata sensibilità per l'identificazione dei FEO ma risultano meno efficaci nella localizzazione delle lesioni extra-surrenaliche (PGL simpatici), multifocali e metastatiche^{54,60,61}. La diagnosi differenziale dei PGL addominali extra-surrenalici può risultare particolarmente complessa in quanto le caratteristiche TC e RM di questi tumori possono essere identiche a quelle di altri tumori retro peritoneali, come i tumori delle guaine nervose periferiche (neurofibromi e schwannomi), i tumori di origine mesodermica e i leiomioidi⁸⁶.

Nella maggior parte dei casi l'imaging morfologico viene quindi integrato con tecniche di imaging funzionale, al fine di ottenere una diagnosi corretta e un'accurata stadiazione della malattia. L'imaging funzionale presenta infatti un'elevata specificità, grazie all'impiego di radiofarmaci che studiano il caratteristico metabolismo catecolaminergico o l'espressione recettoriale di questi tumori.

A questo scopo la Medicina Nucleare offre numerosi traccianti idonei per esami ad emissione di singolo fotone ($^{123/131}\text{I}$ -MIBG e ^{111}In -Pentetreotide) e per indagini ad emissione di positroni (^{18}F -DOPA e ^{68}Ga -DOTA-peptidi).

Le indagini di medicina nucleare convenzionale utilizzate per lo studio dei PGL, sono caratterizzate da una relativamente bassa risoluzione spaziale e da lunghi tempi di acquisizione. Per questo motivo sta prendendo sempre più campo l'utilizzo dell'imaging PET, soprattutto in associazione con la ^{18}F -DOPA.

Negli ultimi anni diversi studi hanno evidenziato le elevate capacità diagnostiche della ^{18}F -DOPA PET/TC nei pazienti con PGL^{63,68,72,74}, tuttavia i dati riguardanti le forme metastatiche e ricorrenti sono ancora pochi e non conclusivi^{63,73,75}.

Nella popolazione totale dello studio, la sensibilità della ^{18}F -DOPA PET/TC è risultata elevata (92.9%), raggiungendo livelli eccellenti nel sottogruppo di pazienti con HNPGL (100%). Questo dato è importante in considerazione del fatto che gli HNPGL, a causa della loro origine parasimpatica, non sono associati a specifici markers biochimici a differenza dei PGL di derivazione simpatica secernenti catecolamine. Pertanto, la ^{18}F -DOPA PET/TC rappresenta una metodica che permette non solo di localizzare queste lesioni (come fanno TC e RM) ma anche di identificare la loro natura e, conseguentemente, stabilire la corretta diagnosi. Purtroppo la popolazione studiata includeva solo pochi pazienti con PGL addominali (surrenali o extra-surrenali) e questo potrebbe spiegare la minore sensibilità riscontrata in questo sottogruppo di pazienti rispetto al sottogruppo con HNPGL.

Un'altra importante osservazione emersa da questo studio, è che la captazione di ^{18}F -DOPA risulta indipendente dall'assetto genetico dei pazienti e dal tipo di mutazione, in accordo con i recenti lavori pubblicati⁸⁷. Al contrario, Timmers e colleghi⁶³ riportano una bassa sensibilità della ^{18}F -DOPA PET/TC nei pazienti con PGL associati a mutazione del gene SDHB. La popolazione di questo studio includeva un solo paziente con PGL associato a mutazione del gene SDHB (apparentemente benigno), che è risultato positivo all'esame. Sono pertanto necessari ulteriori studi specifici per poter chiarire in maniera adeguata questo argomento.

La ^{18}F -DOPA PET/TC sembra essere in grado di identificare anche i PGL maligni e metastatici^{63,73,75}, tuttavia non è stato ancora chiarito se esistano differenti quadri di captazione del tracciante per i vari tipi di metastasi.

Nei due pazienti con PGL metastatico presenti nello studio, la ^{18}F -DOPA PET/TC è risultata positiva nel paziente con lesioni addominali e negativa in quello con lesioni scheletriche. La causa del risultato falso negativo non è nota.

Il principale limite di questo studio è stato il ridotto numero di pazienti esaminati, in particolare di quelli con PGL addominali e maligni, mentre il principale vantaggio è che si è trattato di uno studio prospettico. I pazienti sono stati arruolati in modo consecutivo, sono stati valutati in un singolo centro utilizzando per tutti lo stesso protocollo diagnostico e per la maggior parte di essi è stata ottenuta la conferma istopatologica della malattia. Un ulteriore vantaggio è che gli esami ^{18}F -DOPA PET/TC sono stati eseguiti presso un unico centro utilizzando quindi per tutti i pazienti lo stesso scanner e lo stesso protocollo procedurale (attività somministrata, tempo di attesa fra l'iniezione del tracciante e l'acquisizione delle immagini, parametri di acquisizione).

In conclusione, questo studio conferma che la ^{18}F -DOPA PET/TC è uno strumento diagnostico importante per l'identificazione dei PGL, in particolare per quelli localizzati nel distretto testa/collo, indipendentemente dall'assetto genetico. Conferma inoltre la capacità di questa metodica, legata all'eccellente specificità, di escludere le neoformazioni che non appartengono alla categoria dei PGL.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kantorovich, V., Pacak, K. & Koch, C. A. in *Endotext* (eds L. J. De Groot *et al.*) (2000).
- 2 Kantorovich, V. & Pacak, K. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Progress in brain research* **182**, 343-373, doi:10.1016/S0079-6123(10)82015-1 (2010).
- 3 Ilias, I. & Pacak, K. A clinical overview of pheochromocytomas/paragangliomas and carcinoid tumors. *Nuclear medicine and biology* **35 Suppl 1**, S27-34, doi:10.1016/j.nucmedbio.2008.04.007 (2008).
- 4 Hinerman, R. W., Amdur, R. J., Morris, C. G., Kirwan, J. & Mendenhall, W. M. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: a 35-year experience. *Head & neck* **30**, 1431-1438, doi:10.1002/hed.20885 (2008).
- 5 Erickson, D. *et al.* Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **86**, 5210-5216, doi:10.1210/jcem.86.11.8034 (2001).
- 6 Tsirlin, A. *et al.* Pheochromocytoma: a review. *Maturitas* **77**, 229-238, doi:10.1016/j.maturitas.2013.12.009 (2014).
- 7 Amar, L. *et al.* Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**, 8812-8818, doi:10.1200/JCO.2005.03.1484 (2005).
- 8 Neumann, H. P. *et al.* Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *Jama* **292**, 943-951, doi:10.1001/jama.292.8.943 (2004).
- 9 Martin, T. P., Irving, R. M. & Maher, E. R. The genetics of paragangliomas: a review. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* **32**, 7-11, doi:10.1111/j.1365-2273.2007.01378.x (2007).
- 10 Mannelli, M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1073**, 405-416, doi:10.1196/annals.1353.044 (2006).
- 11 Mannelli, M., Ianni, L., Cilotti, A. & Conti, A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **141**, 619-624 (1999).
- 12 Bravo, E. L. & Tagle, R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine reviews* **24**, 539-553, doi:10.1210/er.2002-0013 (2003).
- 13 Anderson, G. H., Jr., Blakeman, N. & Streeten, D. H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *Journal of hypertension* **12**, 609-615 (1994).
- 14 Pahwa, H. S., Kumar, A., Srivastava, R. & Rai, A. Unsuspected pheochromocytoma of the urinary bladder: reminder of an important clinical lesson. *BMJ case reports* **2012**, doi:10.1136/bcr-2012-006377 (2012).
- 15 Yu, R., Nissen, N. N. & Bannykh, S. I. Cardiac complications as initial manifestation of pheochromocytoma: frequency, outcome, and predictors. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* **18**, 483-492, doi:10.4158/EP11327.OR (2012).

- 16 Liao, W. B., Liu, C. F., Chiang, C. W., Kung, C. T. & Lee, C. W. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *The American journal of emergency medicine* **18**, 622-625, doi:10.1053/ajem.2000.7341 (2000).
- 17 Gujrathi, C. S. & Donald, P. J. Current trends in the diagnosis and management of head and neck paragangliomas. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* **13**, 339-342 (2005).
- 18 Mannelli, M. *et al.* Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **94**, 1541-1547, doi:10.1210/jc.2008-2419 (2009).
- 19 Opocher, G. & Schiavi, F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* **24**, 943-956, doi:10.1016/j.beem.2010.05.001 (2010).
- 20 Bacca, A. *et al.* Sporadic or familial head neck paragangliomas enrolled in a single center: clinical presentation and genotype/phenotype correlations. *Head & neck* **35**, 23-27, doi:10.1002/hed.22910 (2013).
- 21 Hes, F. J., Hoppener, J. W. & Lips, C. J. Clinical review 155: Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **88**, 969-974, doi:10.1210/jc.2002-021466 (2003).
- 22 Peczkowska, M. & Januszewicz, A. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Familial cancer* **4**, 25-36, doi:10.1007/s10689-005-0656-y (2005).
- 23 Welander, J., Soderkvist, P. & Gimm, O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-related cancer* **18**, R253-276, doi:10.1530/ERC-11-0170 (2011).
- 24 Bausch, B. *et al.* Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **92**, 2784-2792, doi:10.1210/jc.2006-2833 (2007).
- 25 Burnichon, N. *et al.* The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **94**, 2817-2827, doi:10.1210/jc.2008-2504 (2009).
- 26 Hao, H. X. *et al.* SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* **325**, 1139-1142, doi:10.1126/science.1175689 (2009).
- 27 Bayley, J. P. *et al.* SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *The Lancet. Oncology* **11**, 366-372, doi:10.1016/S1470-2045(10)70007-3 (2010).
- 28 Bayley, J. P. *et al.* Mutation analysis of SDHB and SDHC: novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma. *BMC medical genetics* **7**, 1, doi:10.1186/1471-2350-7-1 (2006).
- 29 Peczkowska, M. *et al.* Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* **4**, 111-115, doi:10.1038/ncpendmet0726 (2008).
- 30 Schiavi, F. *et al.* Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *Jama* **294**, 2057-2063, doi:10.1001/jama.294.16.2057 (2005).
- 31 Gimenez-Roqueplo, A. P. *et al.* Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer research* **63**, 5615-5621 (2003).

- 32 Ricketts, C. J. *et al.* Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Human mutation* **31**, 41-51, doi:10.1002/humu.21136 (2010).
- 33 Horvath, R. *et al.* Leigh syndrome caused by mutations in the flavoprotein (Fp) subunit of succinate dehydrogenase (SDHA). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **77**, 74-76, doi:10.1136/jnnp.2005.067041 (2006).
- 34 Burnichon, N. *et al.* SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Human molecular genetics* **19**, 3011-3020, doi:10.1093/hmg/ddq206 (2010).
- 35 Korpershoek, E. *et al.* SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **96**, E1472-1476, doi:10.1210/jc.2011-1043 (2011).
- 36 Comino-Mendez, I. *et al.* Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nature genetics* **43**, 663-667, doi:10.1038/ng.861 (2011).
- 37 Li, Q. Y. & Li, F. Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytoma: retroperitoneal approach versus transperitoneal approach. *Journal of endourology / Endourological Society* **24**, 1441-1445, doi:10.1089/end.2010.0065 (2010).
- 38 Nehs, M. A. & Ruan, D. T. Minimally invasive adrenal surgery: an update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* **18**, 193-197, doi:10.1097/MED.0b013e32834693bf (2011).
- 39 Fonseca, V. & Bouloux, P. M. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* **7**, 509-544 (1993).
- 40 Huang, H. *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* **113**, 2020-2028, doi:10.1002/cncr.23812 (2008).
- 41 van Hulsteijn, L. T., Niemeijer, N. D., Dekkers, O. M. & Corssmit, E. P. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology* **80**, 487-501, doi:10.1111/cen.12341 (2014).
- 42 van Essen, M. *et al.* Effects of therapy with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **47**, 1599-1606 (2006).
- 43 Jimenez, C. *et al.* Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **94**, 386-391, doi:10.1210/jc.2008-1972 (2009).
- 44 Eisenhofer, G. *et al.* Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **96**, 375-384, doi:10.1210/jc.2010-1588 (2011).
- 45 Lenders, J. W. *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama* **287**, 1427-1434 (2002).
- 46 Eisenhofer, G., Huynh, T. T., Hiroi, M. & Pacak, K. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* **2**, 297-311 (2001).
- 47 Eisenhofer, G. *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **88**, 2656-2666, doi:10.1210/jc.2002-030005 (2003).
- 48 Sawka, A. M., Jaeschke, R., Singh, R. J. & Young, W. F., Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and

- catecholamines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **88**, 553-558, doi:10.1210/jc.2002-021251 (2003).
- 49 Sawka, A. M. *et al.* A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC endocrine disorders* **4**, 2, doi:10.1186/1472-6823-4-2 (2004).
- 50 Eisenhofer, G. *et al.* Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **86**, 1999-2008, doi:10.1210/jcem.86.5.7496 (2001).
- 51 Kudva, Y. C., Sawka, A. M. & Young, W. F., Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **88**, 4533-4539, doi:10.1210/jc.2003-030720 (2003).
- 52 Mazza, A. *et al.* Anatomical or functional imaging in endocrine hypertension: competition or synergy? *Nuclear medicine communications* **30**, 581-585 (2009).
- 53 Rufini, V., Calcagni, M. L. & Baum, R. P. Imaging of neuroendocrine tumors. *Seminars in nuclear medicine* **36**, 228-247, doi:10.1053/j.semnuclmed.2006.03.007 (2006).
- 54 Gross, M. D., Avram, A., Fig, L. M. & Rubello, D. Contemporary adrenal scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **34**, 547-557, doi:10.1007/s00259-006-0265-5 (2007).
- 55 Gross, M. D., Korobkin, M., Bou-Assaly, W. & Rubello, D. Incidentally-discovered adrenal masses. *Discovery medicine* **9**, 24-33 (2010).
- 56 Boland, G. W., Blake, M. A., Hahn, P. F. & Mayo-Smith, W. W. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* **249**, 756-775, doi:10.1148/radiol.2493070976 (2008).
- 57 Gross, M. D., Gauger, P. G., Djekidel, M. & Rubello, D. The role of PET in the surgical approach to adrenal disease. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* **35**, 1137-1145, doi:10.1016/j.ejso.2009.01.010 (2009).
- 58 Kupferman, M. E. & Hanna, E. Y. Paragangliomas of the head and neck. *Current oncology reports* **10**, 156-161 (2008).
- 59 Koopmans, K. P. *et al.* ¹¹¹In-octreotide is superior to ¹²³I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **49**, 1232-1237, doi:10.2967/jnumed.107.047738 (2008).
- 60 Brink, I., Hoegerle, S., Klisch, J. & Bley, T. A. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Familial cancer* **4**, 61-68, doi:10.1007/s10689-004-2155-y (2005).
- 61 Gross, M. D., Djekidel, M., Hay, R. V. & Rubello, D. Scintigraphic localization of adrenal tumors. *Minerva endocrinologica* **34**, 171-184 (2009).
- 62 Fottner, C. *et al.* ⁶-¹⁸F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to ¹²³I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **95**, 2800-2810, doi:10.1210/jc.2009-2352 (2010).
- 63 Timmers, H. J. *et al.* Comparison of ¹⁸F-fluoro-L-DOPA, ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose, and ¹⁸F-fluorodopamine PET and ¹²³I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **94**, 4757-4767, doi:10.1210/jc.2009-1248 (2009).

- 64 Lynn, M. D. *et al.* Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: improved visualization with I-123 MIBG scintigraphy. *Radiology* **155**, 789-792, doi:10.1148/radiology.155.3.4001380 (1985).
- 65 Taieb, D. *et al.* EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **39**, 1977-1995, doi:10.1007/s00259-012-2215-8 (2012).
- 66 Ilias, I. *et al.* Comparison of 6-18F-fluorodopamine PET with 123I-metaiodobenzylguanidine and 111In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **49**, 1613-1619, doi:10.2967/jnumed.108.052373 (2008).
- 67 Timmers, H. J. *et al.* Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma (PHEO). *Clinical endocrinology* **71**, 11-17, doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03496.x (2009).
- 68 Fiebrich, H. B. *et al.* 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **94**, 3922-3930, doi:10.1210/jc.2009-1054 (2009).
- 69 Muros, M. A. *et al.* 111In-pentetreotide scintigraphy is superior to 123I-MIBG scintigraphy in the diagnosis and location of chemodectoma. *Nuclear medicine communications* **19**, 735-742 (1998).
- 70 Peter, D. *et al.* Differential expression of two vesicular monoamine transporters. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **15**, 6179-6188 (1995).
- 71 King, K. S. *et al.* Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **96**, 2779-2785, doi:10.1210/jc.2011-0333 (2011).
- 72 Treglia, G. *et al.* Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **39**, 1144-1153, doi:10.1007/s00259-012-2087-y (2012).
- 73 Taieb, D. *et al.* The role of 18F-FDOPA and 18F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal pheochromocytomas. *Clinical endocrinology* **69**, 580-586, doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03257.x (2008).
- 74 King, K. S. *et al.* The use of functional imaging in a patient with head and neck paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **95**, 481-482, doi:10.1210/jc.2009-2214 (2010).
- 75 Rufini, V. *et al.* Comparison of 123I-MIBG SPECT-CT and 18F-DOPA PET-CT in the evaluation of patients with known or suspected recurrent paraganglioma. *Nuclear medicine communications* **32**, 575-582, doi:10.1097/MNM.0b013e328345a340 (2011).
- 76 Weisbrod, A. B. *et al.* Clinical utility of functional imaging with (1)(8)F-FDOPA in Von Hippel-Lindau syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **97**, E613-617, doi:10.1210/jc.2011-2626 (2012).
- 77 Unger, N. *et al.* Immunohistochemical determination of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, 4, and 5 in various adrenal tumors. *Endocrine research* **30**, 931-934 (2004).

- 78 Ueberberg, B. *et al.* Differential expression of the human somatostatin receptor subtypes sst1 to sst5 in various adrenal tumors and normal adrenal gland. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* **37**, 722-728, doi:10.1055/s-2005-921092 (2005).
- 79 Mundschenk, J. *et al.* Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **88**, 5150-5157, doi:10.1210/jc.2003-030262 (2003).
- 80 Kaltsas, G. *et al.* Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **86**, 895-902, doi:10.1210/jcem.86.2.7194 (2001).
- 81 van der Harst, E. *et al.* [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **86**, 685-693, doi:10.1210/jcem.86.2.7238 (2001).
- 82 Sharma, P. *et al.* 68Ga-DOTANOC PET/CT for baseline evaluation of patients with head and neck paraganglioma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **54**, 841-847, doi:10.2967/jnumed.112.115485 (2013).
- 83 Naswa, N. *et al.* Prospective evaluation of (6)(8)Ga-DOTA-NOC PET-CT in pheochromocytoma and paraganglioma: preliminary results from a single centre study. *European radiology* **22**, 710-719, doi:10.1007/s00330-011-2289-x (2012).
- 84 Kroiss, A. *et al.* A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40**, 1800-1808, doi:10.1007/s00259-013-2548-y (2013).
- 85 Fiebrich, H. B. *et al.* Total 18F-dopa PET tumour uptake reflects metabolic endocrine tumour activity in patients with a carcinoid tumour. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **38**, 1854-1861, doi:10.1007/s00259-011-1862-5 (2011).
- 86 Shanbhogue, A. K. *et al.* Uncommon primary pelvic retroperitoneal masses in adults: a pattern-based imaging approach. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* **32**, 795-817, doi:10.1148/rg.323115020 (2012).
- 87 Rischke, H. C. *et al.* Correlation of the genotype of paragangliomas and pheochromocytomas with their metabolic phenotype on 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanin PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **53**, 1352-1358, doi:10.2967/jnumed.111.101303 (2012).