



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA-DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

UOC di Medicina Nucleare

Direttore: Prof Diego Cecchin

TESI DI LAUREA

**IL VALORE ADDIZIONALE DELLA PET/RM CON
18F-FLUORODESOSSIGLUCOSIO NELL'ITER
DIAGNOSTICO DEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI
ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS.**

RELATORE: Dott.ssa Chiara Giraudo

CORRELATORE: Dott. Simone Serafini

LAUREANDO:

Matteo Sitara

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1. ANATOMIA DEL PANCREAS	5
1.2. ADENOCARCINOMA DUTTALE DEL PANCREAS	6
1.2.1. EPIDEMIOLOGIA	6
1.2.2. FATTORI DI RISCHIO	7
1.2.3. SINTOMI	8
1.2.4. ISTOLOGIA DELL'ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS	9
1.2.5. DIAGNOSI E STADIAZIONE	10
1.2.5.1 L'IMAGING DELL'ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS	12
1.2.5.1.1 TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA	12
1.2.5.1.2 RISONANZA MAGNETICA	12
1.2.5.1.3 TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI.	14
1.2.5.1.4. PET/TC	16
1.2.5.1.5. PET/RM	16
1.2.5.1.6. ENDOSCOPIC ULTRASOUND	17
1.2.5.1.7. ERCP	18
1.2.5.1.8. BIOPSIA	18
1.2.5.1.9. BIOMARCATORI	18
1.2.6. TRATTAMENTO	19
2. SCOPO DELLO STUDIO	23
3. MATERIALI E METODI	25
3.1. POPOLAZIONE	25
3.2. ANALISI DELLE IMMAGINI PET/RM	25
3.3. ANALISI STATISTICA	26

4. RISULTATI	28
4.1. ANALISI PET	28
4.2. ANALISI RM	29
4.3 CONFRONTO PET, RM E PET/RM	29
5. DISCUSSIONE	33
6. CONCLUSIONE	36
7. BIBLIOGRAFIA	38

RIASSUNTO

Introduzione: L'adenocarcinoma duttale del pancreas è una neoplasia maligna, estremamente aggressiva e dalla prognosi infausta con una sopravvivenza del 53% a 5 anni.

Di qui la necessità di una diagnosi precoce nonché di una stadiazione precisa, attendibile e non invasiva sfruttando le attuali metodiche di imaging.

Attualmente il gold standard è rappresentato dalla tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (MDC) tuttavia negli ultimi anni ha preso sempre più piede la risonanza magnetica (RM) in virtù della sua più alta risoluzione di contrasto. A queste due metodiche che danno informazioni di tipo anatomico/morfologico, si sono affiancate anche informazioni metaboliche derivanti dall'introduzione delle metodiche ibride come la Tomografia ad emissione di positroni/TC (PET/TC) e PET/RM che permettono di caratterizzare lesioni complesse e forniscono informazioni sull'effettiva attività metabolica delle neoplasia e delle eventuali metastasi aiutando nella diagnosi differenziale tra lesione benigna e maligna.

Scopo: lo scopo primario di questo studio è stato quello di comparare le performance diagnostiche della PET/RM con quelle dei suoi elementi PET e RM. È stato valutato inoltre il valore prognostico dei parametri semiquantitativi estratti dalla lesione primitiva.

Materiali e metodi: Sono state raccolte in modo retrospettivo, nell'intervallo dal 2017 al 2022, informazioni cliniche, chirurgiche, di imaging alla diagnosi e al follow up di pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas.

Le immagini PET sono state valutate visivamente per ogni parametro della stadiazione "Tumor, Nodes, Metastases (TNM)" e semiquantitativamente per il tumore primitivo, estraendo: il mean Standardized Uptake Value (SUV_{mean}), il maximum Standardized Uptake Value (SUV_{max}), il Metabolic Tumor Volume (MVT) ed il Total Lesion Glicolysis (TLG).

Dalle immagini di risonanza è stata ricavata la classificazione TNM e attraverso le sequenze Diffusion Weighted Imaging (DWI) e la mappa del coefficiente di diffusione apparente (ADC) dell'acqua è stato estratto il parametro quantitativo mean Apparent Diffusion Coefficient value (ADC_{mean}).

Si è quindi valutato il potere diagnostico della PET/RM e dei suoi elementi PET

ed RM in termini di sensitività (SE), specificità (SP), valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) per quanto riguarda il tumore primitivo, le lesioni linfonodali e le metastasi a distanza.

Inoltre è stato studiato il valore prognostico di: SUVmean, SUVmax, MVT, TLG e ADC min (10^{-6} mm²/s).

Risultati: Da una popolazione di 56 pazienti sottoposti a PET/RM per sospetto di adenocarcinoma duttale del pancreas, 30 (età compresa tra 51 e 85 anni, 22 maschi, 8 femmine) hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati esaminati. Della popolazione selezionata 13 pazienti risultavano asintomatici, 20 hanno riferito perdita di peso, 13 erano itterici e 13 sono stati sottoposti a chirurgia. La progressione di malattia c'è stata in 15 pazienti e i decessi sono stati 12. Sia la PET che la RM e quindi la PET/RM hanno dimostrato 100% sensitività e specificità per la lesione primitiva.

La RM ha dimostrato maggiore sensibilità (60%) della PET (28%) nell'identificazione di lesioni linfonodali con sensibilità complessiva della PET/RM del 60%. Sono risultati analoghi risultati per le metastasi epatiche in termini di performance della PET e della RM (88% sensibilità e 100% specificità) con valori del 100% per la PET/RM.

È inoltre emerso che solamente il SUVmean correla con la prognosi e la sopravvivenza libera da malattia, in particolare la prognosi e la sopravvivenza sono migliori per valori di SUVmean inferiori a 3.38 mentre sono nettamente ridotte per valori superiori a tale cut-off.

Conclusioni: Tutte e tre le tecniche hanno sempre identificato la lesione primitiva. Nella valutazione dei parametri N e M del TNM è emerso che la metodica ibrida PET/RM rispetto alle due tecniche prese singolarmente ha un eccellente potere diagnostico per le metastasi e presenta una migliore performance nella valutazione delle localizzazioni linfonodali.

Tra tutti i parametri semiquantitativi analizzati, il SUVmean è quello che correla meglio con la prognosi.

ABSTRACT

Introduction: Ductal adenocarcinoma of pancreas is an extremely aggressive malignant tumor with a survival rate of 53% in 5 years.

Considering the low survival rate, an early diagnosis with precise, reliable and possibly and non-invasive methods is recommended.

Nowadays, the gold standard represented by contrast enhanced computed tomography (CT), although, in the last years, Magnetic Resonance (MR) imaging has been increasingly applied because of its high contrast resolution. Certainly the role of hybrid imaging techniques such as Positron Emission Tomography/CT (PET/CT) and PET/MR cannot be overlooked. Indeed, these tools provide crucial information regarding tumor metabolic activity favoring the distinction between benign and malignant lesions.

Aim of the study: The main aim of this study was the comparison of the diagnostic performances of PET/RM, MR, and PET. Moreover, the prognostic value of semiquantitative parameters, extracted from the primary tumor, was also investigated.

Materials and methods: Patients with ductal pancreatic adenocarcinoma referring to our tertiary center from 2017 to 2022 and undergoing a whole-body PET/MR were included in this retrospective study. Clinical and surgical data as well as information regarding the imaging performed at diagnosis and during follow-up were collected.

PET, MR and PET/MR images were used to assess the primary tumor, nodal and metastatic lesions. Moreover, from PET the following quantitative parameters were extracted: the mean Standardized Uptake Value (SUV_{mean}), the maximum Standardized Uptake Value (SUV_{max}), the metabolic tumor volume (MVT) and the total lesion glycolysis (TLG). From the Diffusion Weighted Imaging (DWI) and corresponding Attenuation Coefficient Map (ADC) the ADC_{min} (10^{-6} mm²/s) was collected. The prognostic role of the quantitative parameters was investigated. The diagnostic value of PET/RM, PET, and MR was investigated in terms of sensibility, specificity, positive predictive value, negative predictive value in terms of primary tumor, nodal and metastatic lesions.

Results: Fifty-six patients, with a suspect of pancreatic ductal adenocarcinoma, were evaluated with PET/RM but only 30 (aged 51-85, 22 males and 8 females)

satisfied the inclusion criteria and were enrolled in the study. Thirteen patients were completely asymptomatic, 20 referred weight loss, 13 presented with jaundice and 13 underwent surgery. Progressive disease was established in 15 patients and 12 died. Both PET and RM as well as PET/RM showed 100% sensibility and specificity regarding the detection of the primary lesion. MR demonstrated higher sensibility (52 %) compared to PET (28 %) in the detection of nodal lesions with a total sensibility of PET/RM of 60 %. Similar results were obtained for metastatic liver lesions with PET and RM, both showing 88 % of sensibility and 100 % of specificity; PET/RM had 100 % sensitivity and specificity.

Among the quantitative variables, only the SUVmean turned out to be a prognostic factor with a cut-off of 3.38.

Conclusions: All techniques showed a good diagnostic performance in terms of primary tumor. PET/MR was more accurate in detecting nodal and hepatic spread. The variable SUVmean seems to be a prognostic factor for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma.

1. INTRODUZIONE

1.1. ANATOMIA DEL PANCREAS

Il pancreas è un organo parenchimatoso, ghiandolare, impari e quasi completamente retroperitoneale, è caratterizzato dall'avere sia una funzione esocrina che una funzione endocrina.

Le isole di Langherans rappresentano la componente endocrina della ghiandola e sono formate da diversi tipi di cellule secernenti ormoni fondamentali nel controllo della glicemia, della motilità e delle funzioni dell'alto tratto digerente.

La maggior parte del tessuto ghiandolare invece è esocrino e secerne gli enzimi necessari alla degradazione e all'assorbimento di lipidi, carboidrati e proteine.

Le ghiandole a secrezione esterna drenano i prodotti degli acini nei dotti intercalari e da qui il secreto raggiunge attraverso altri dotti, di calibro sempre maggiore, il dotto di Wirsung e il dotto di Santorini per poi essere scaricato nel duodeno rispettivamente attraverso la papilla duodenale maggiore e minore.

Il pancreas sulla base dei rapporti contratti con le strutture circostanti è suddiviso in 5 aree ovvero: testa, processo uncinato, collo, corpo, coda. [Figura 1].

La testa è accolta nella C duodenale, rivestita anteriormente da peritoneo mentre posteriormente è in stretto rapporto con il coledoco. Dal margine inferiore della testa si diparte il processo uncinato aderente alla vena e all'arteria mesenterica superiore.

Il collo è interposto tra la testa ed il corpo della ghiandola, anteriormente è rivestito da peritoneo e posteriormente poggia sull'origine della vena porta.

Superiormente è compresso dalla prima porzione duodenale che ne lascia un'incisura mentre inferiormente è in rapporto con la vena ed arteria mesenterica superiore.

Il corpo si rapporta anteriormente con la faccia posteriore dello stomaco, posteriormente con l'aorta, l'arteria e vena mesenterica superiore, il polo superiore del rene e surrene di sinistra.

La coda è nella maggior parte dei casi intraperitoneale perché rivestita completamente dal peritoneo che si continua nel legamento pancreaticolienale, ponendola in relazione con l'ilo splenico. Posteriormente la coda poggia sul rene di sinistra.

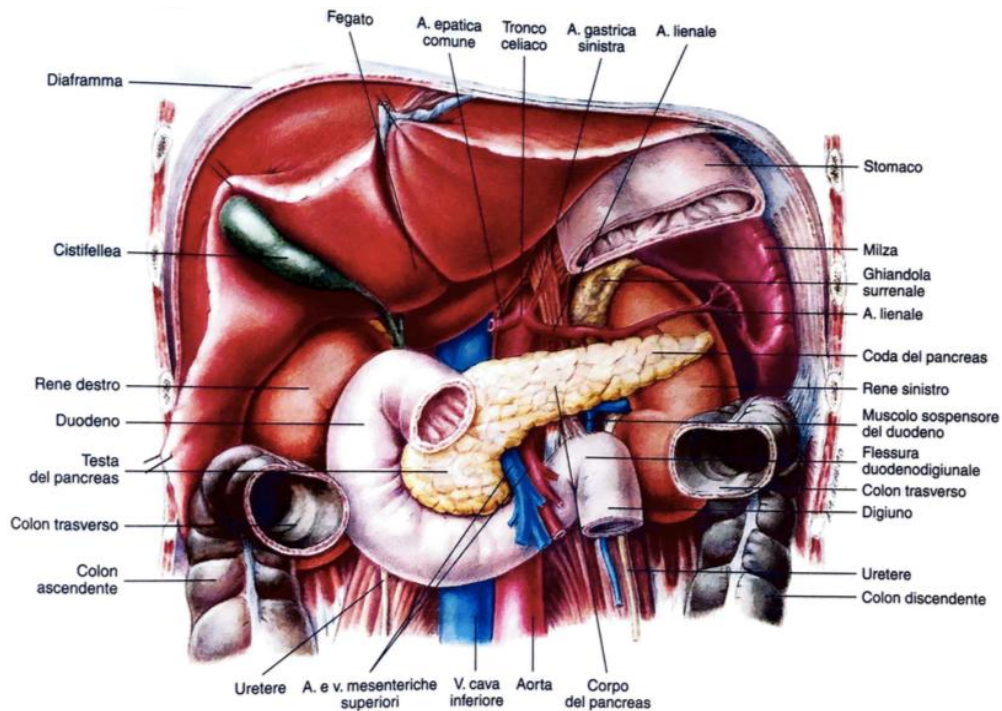


Figura 1: Anatomia del pancreas "Trattato di Anatomia Umana, edi-ermes"

1.2. ADENOCARCINOMA DUTTALE DEL PANCREAS.

L'adenocarcinoma duttale del pancreas è la neoplasia maligna più frequente a carico del pancreas, presenta un carattere altamente infiltrante ed una prognosi infausta. Circa il 53% dei pazienti al momento della diagnosi presenta una patologia al 4° stadio con metastasi.

1.2.1. EPIDEMIOLOGIA

Secondo l'ultimo aggiornamento dell'Associazione Italiana Registro Tumori nel 2020 le persone in vita in Italia con una diagnosi di tumore del pancreas sono 21.100 di cui 11.000 maschi e 10.100 femmine. Inoltre sempre nel 2020 si prevedevano circa 14.300 nuove diagnosi di cui 6.900 maschi, 7.400 femmine e 12.400 decessi di cui 6.100 maschi e 6.300 femmine. [4]

1.2.2. FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio più importanti per lo sviluppo dell'adenocarcinoma duttale del pancreas possono essere suddivisi in fattori di rischio modificabili e non modificabili.

Tra i fattori modificabili riscontriamo:

- Il fumo di sigaretta, inteso come attivo e passivo. Il rischio aumenta di 2-3 volte nei fumatori rispetto ai non fumatori e si riduce alla cessazione del vizio a prescindere dal momento in cui si smette infatti l'astensione al fumo nei pazienti già diagnosticati, migliora la sopravvivenza.[5]
- L'abuso di alcool, essendo causa di pancreatiti acute e croniche [6], può essere considerato un importante fattore di rischio.
- Lo stile di vita: obesità, ridotta attività fisica, dieta ricca di acidi grassi saturi con scarso introito di frutta e verdura. [7;8]
- Esposizione professionale a metalli pesanti quali cadmio [9] e mercurio. [10].

Tra i fattori non modificabili ritroviamo:

- L'età maggiore di 70 anni.
- Il genere; con un rischio maggiore nell'uomo rispetto alla donna.
- La storia familiare; i familiari di primo grado di un affetto hanno rischio aumentato di 9 volte rispetto alla popolazione generale.
- Le forme ereditarie; circa il 16% di questa neoplasia potrebbe essere di origine ereditaria. In particolare pazienti affetti dalla sindrome di Peutz-Jeghers (STK11) hanno un rischio di 130 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Ad aumentarne il rischio ritroviamo anche mutazioni germinali per: il Breast Cancer Gene 2 (BRCA2 correlato anche a neoplasia mammaria; ovarica; prostatica); p16/Cyclin Dependent Kinase Inibitors 2A (CDKN2A) responsabile della sindrome familiare dei melanomi atipici multipli; MutS Homolog 2 (MSH2) MutL Homolog 1 (MLH1) coinvolti nella sindrome di Lynch e p53 responsabile della sindrome di Li Fraumeni. [11].

-
- Le patologie d'organo quali; il diabete mellito [12], le pancreatiti croniche e una pregressa gastrectomia. [6].

1.2.3. SINTOMI

I sintomi del cancro del pancreas molto spesso sono assenti o sfumati soprattutto nella fasi iniziali della patologia ed in parte dipendono dalla localizzazione della massa. Se la neoplasia si sviluppa a livello del corpo/coda (30/40% dei casi) rimarrà silente più a lungo rispetto ad una localizzazione cefalica (60/70% dei casi).

Il sintomo tipico di questa patologia è rappresentato dall'ittero di tipo ostruttivo diretta conseguenza dell'infiltrazione o della compressione del coledoco in virtù dello stretto rapporto contratto con la testa dell'organo. All'ittero quindi si associano i segni caratteristici della colestasi come ad esempio le urine color marsala/coca-cola ed il prurito diretta conseguenza degli aumentati livelli di sali biliari nel torrente ematico.

Come conseguenza dell'occlusione dovuta a compressione od infiltrazione delle strutture anatomiche attorno alla neoplasia, si possono riscontrare anche:

- Ostruzione dei dotti pancreatici con il possibile sviluppo di una pancreatite acuta o cronica.
- Occlusione duodenale (come conseguenza della stretta aderenza tra la testa del pancreas e la C duodenale) con lo sviluppo di inappetenza, nausea, dolore addominale e gastrosuccorea.

Altri sintomi suggestivi di questa patologia sono:

- Diabete mellito (DM), soprattutto se di nuova ed improvvisa insorgenza in pazienti privi di familiarità e fattori di rischio per DM.
- Perdita di peso.
- Dolore; di tipo sordo e profondo che si localizza più spesso nella regione epigastrica oppure periombelicale, frequentemente è irradiato "a cintura" posteriormente tra D8-D11. [13]

Il dolore risulta essere conseguenza diretta dell'infiltrazione neoplastica delle fibre nervose del plesso celiaco ed in parte dell'occlusione delle vie pancreatiche ed è il sintomo che impatta maggiormente sulla la qualità di vita del paziente in quanto difficilmente controllabile dalla terapia antalgica per il quale si sono sviluppati vari trattamenti. Oltre a quelli farmacologici possono essere messe in atto, con

intento palliativo, procedure radioterapiche o di neurolisi. [14]

- Tromboflebite migrante di trousseau, segno aspecifico che però rientra tra le sindromi paraneoplastiche indotte dall'adenocarcinoma pancreatico e risulta identificabile nel 10% dei pazienti. [3].

1.2.4. ISTOLOGIA DELL'ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

L'adenocarcinoma duttale del pancreas è una neoplasia che prende origine dalle cellule di rivestimento del lume delle ghiandole esocrine del pancreas.

Origina da una lesione precancerosa ovvero la Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN) suddivisa dal punto di vista anatomopatologico in tre gradi (1°;2°;3°).

All'aumentare del grado della lesione aumentano: l'attività proliferativa, le alterazioni citoarchitetturali ed il numero di alterazioni citogenetiche. In particolare, le lesioni PanIN1 (non considerabili vere e proprie lesioni precancerose poiché ampiamente distribuite nella popolazione generale con età maggiore di 50 anni [2]) presentano la mutazione di K-RAS, a cui si aggiunge la mutazione inattivante di CDKN2A nella lesione PanIN2, a cui si associano le inattivazioni degli oncosoppressori P53/BRCA2/DPC4 nella lesione PanIN3 (considerata la vera e propria neoplasia in situ dell'adenocarcinoma pancreatico). Dalla lesione PanIN3 si ha l'evoluzione a neoplasia infiltrante che spesso rimane asintomatica per un tempo sufficientemente lungo da renderla inoperabile al momento della diagnosi.

Istologicamente la massa è costituita da ghiandole rivestite da epitelio duttale a vario grado di differenziamento, con abbondante reazione desmoplastica. Spesso si riscontra a livello locale il coinvolgimento di strutture nervose (dato il suo elevato neurotropismo), vascolari e degli organi adiacenti (duodeno, surreni, milza). Le sedi preferenziali di localizzazione metastatica sono i linfonodi (ad es. il linfonodo di Virchow, ovvero il linfonodo sovraclaveare sinistro), tuttavia non di rado si trovano localizzazioni epatiche, polmonari ed ossee. [3].

Tra le lesioni preneoplastiche la neoplasia intraepiteliale pancreatica (PanIN) è la più importante, tuttavia, anche le neoplasie mucinose e le neoplasie papillari intraduttali mucinose (IPMN) si associano a questa patologia.

Nonostante la presenza di una lesione precancerosa, a differenza di altre neoplasie come l'adenocarcinoma colon-rettale per il pancreas non esistono attualmente dei

test di screening applicabili alla popolazione generale. Recenti studi, tuttavia, mettono in evidenza come l'uso della risonanza magnetica, applicata esclusivamente a pazienti ad alto rischio potrebbe essere utilizzata come test di diagnosi precoce.[17].

1.2.5. DIAGNOSI E STADIAZIONE

La diagnosi di certezza deriva dall'esame anatomopatologico dei reperti chirurgici, autoptici o bioptici. Non essendo possibile svolgere in tutti i pazienti la biopsia, l'ipotesi diagnostica di neoplasia deriva dalla sommatoria dei fattori di rischio, dei sintomi, degli esami ematochimici ma soprattutto dai risultati dell'imaging. Queste metodiche sono di fondamentale importanza nella diagnosi, nella valutazione della risposta alla terapia, nel follow up e nella previsione della prognosi nei pazienti oncologici.

<i>Stage</i>	<i>Classifications</i>	<i>Clinical classification</i>	<i>Stage distribution at diagnosis* (%)</i>	<i>Five-year relative survival (%)</i>
0	Tis, N0, M0	Localized within pancreas, resectable	8	21.5
IA	T1, N0, M0	Localized within pancreas, resectable	8	14
IB	T2, N0, M0	Localized within pancreas, resectable	8	12
IIA	T3, N0, M0	Locally invasive, resectable	27	7
IIB	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0	Locally invasive, resectable	27	5
III	T4, any N, M0	Locally advanced, unresectable	27	3
IV	Any T, any N, M1	Metastatic	53	1.9

Tabella I. Correlazione tra lo stadio alla diagnosi e sopravvivenza.[24].

La sopravvivenza come è indicato nella tabella I è strettamente correlata alla stadiazione TNM che può essere ottenuta sia mediante le varie tecniche di imaging (cTNM) sia dall'analisi anatomopatologica (pTNM) del pezzo operatorio o autoptico.

Nella tabella II sono descritti i criteri di attribuzione dei parametri T, N, M.

AJCC 8th staging classification		Stage	T	N	M
T1	Tumor limited to the pancreas, < 2 cm	I	T1	N0	M0
		II	(A)T2	N0	M0
T2	Tumor limited to the pancreas, 2-4 cm	II	(B)T3	N0	M0
T3	Tumor limited to the pancreas, > 4 cm, or invading the duodenum or common bile duct	III	(A)T4	N0	M0
T4	Tumor invades adjacent structures ^{a)}	III	(B)Any T	N1	M0
		IV	Any T	Any N	M1
N0	No regional lymph node metastasis				
N1	Regional lymph node metastasis				
M0	No distant metastasis				
M1	Distant metastasis				
M1a	Metastasis confined to liver				
M1b	Metastasis in at least one extrahepatic site ^{b)}				
M1c	Both hepatic and extrahepatic metastases				

Tabella II Criteri di attribuzione dello stadio e del TNM [25].

1.2.5.1 L'IMAGING DELL'ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

1.2.5.1.1. TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Il gold standard delle metodiche di imaging per l'adenocarcinoma duttale del pancreas è la TC multistrato dell'addome con e senza mezzo di contrasto, un esame rapido e non invasivo che consente la stadiazione whole-body. Questo esame inoltre permette di monitorare nel tempo la patologia e di identificare eventuali recidive dopo intervento chirurgico.

Nella TC con mezzo di contrasto per lo studio del pancreas, la fase arteriosa viene acquisita da 40 a 50 secondi dall'iniezione del mezzo di contrasto mentre la venosa da 65 a 70 secondi. Solitamente le immagini acquisite in proiezione assiale.

Alla TC diretta la neoplasia appare come una lesione mal definita, ipodensa rispetto al tessuto circostante mentre dopo iniezione di mezzo di contrasto di solito la lesione appare ipodensa in fase arteriosa e tende a diventare isodensa in fase venosa. Nel protocollo TC è fondamentale lo studio del coinvolgimento vascolare poiché oltre a concorrere nella definizione di una prognosi, è un parametro che definisce la resecabilità o meno della neoplasia.

La TC inoltre permette di identificare già all'inizio del percorso diagnostico la presenza di localizzazioni a distanza di malattia, definendo quindi assieme al grado di coinvolgimento vascolare la candidabilità ad intervento chirurgico del paziente [15].

1.2.5.1.2. RISONANZA MAGNETICA

Secondo recenti studi, l'utilità della risonanza magnetica è equiparabile se non superiore a quella ottenuta con la TC con mdc.

Lo studio del pancreas con questa metodica prevede l'utilizzo di sequenze T1-weighted dual-echo, T2-weighted fast spin-echo oppure single-shot fast spin-echo, RM Colangiopancreatografica (MRCP) prima e dopo somministrazione del mezzo di contrasto a base di gadolinio.

La risonanza magnetica diretta allo studio delle vie biliari e pancreatiche (MRCP) sfrutta sequenze pesate in T2 e permette di ottenere, in modo non invasivo, delle immagini sovrapponibili a quelle ottenute con l'ERCP costituendone una valida

alternativa nel caso in cui non sia necessario uno stentign duttale. (Figura2).

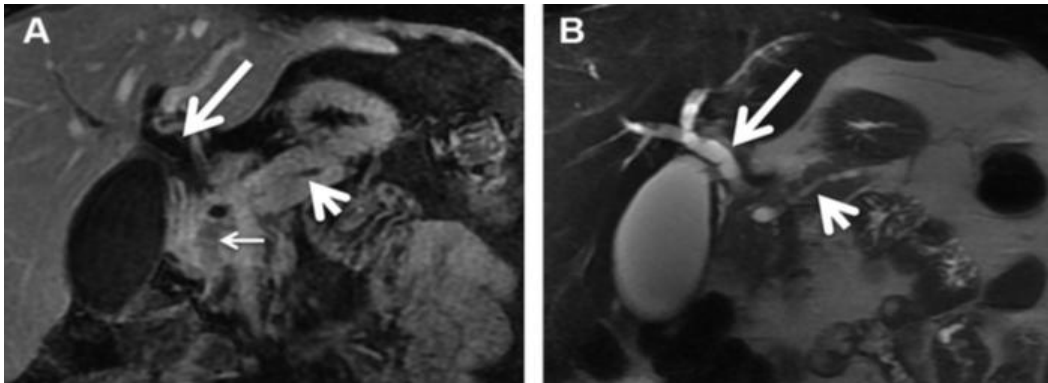


Figura 2:Sequenze RM (A) Sezione coronale con mezzo di contrasto pesata in T1 dimostra la presenza di una lesione ipointensa (freccia sottile) con dilatazione del dotto pancreatico (freccia corta a) e dilatazione del dotto biliare (freccia lunga). (B) Sequenze coronali pesate in T2 single-shot fast spin-echo dimostra la presenza di dilatazione del dotto pancreatico (freccia corta) e dilatazione del dotto biliare (freccia lunga). [17].

La neoplasia in RM appare come una lesione infiltrante che determina atrofia pancreatica ed ostruzione duttale.

Nelle sequenze pesate in T1 con soppressione del grasso la lesione appare ipointensa rispetto al tessuto ghiandolare circostante. Le porzioni di tessuto pancreatico a monte delle ostruzioni duttali appaiono iperintense nelle sequenze pesate in T2 come conseguenza dell'edema indotto dalla pancreatite. [17].

Avendo una risoluzione di contrasto per i tessuti molli maggiore rispetto alla tomografia, la risonanza, può svolgere un ruolo importante nel percorso diagnostico di questo tipo di patologia. Studi recenti hanno inoltre dimostrato come l'utilizzo della sequenza DWI (Diffusion Weighted Imaging) e della mappa ADC (Apparent Diffusion Coefficient) che sono indicatori della cellularità delle lesioni, possono essere utili nella diagnosi differenziale tra un adenocarcinoma e una massa determinata da una pancreatite cronica nonché nella valutazione della prognosi nel paziente neoplastico. [16].

La RM facilita il riconoscimento di tumori occulti non deformanti e non visibili alla TC. Nel caso di lesioni complesse da identificare all'imaging, segni secondari di malattia quali la dilatazione del dotto pancreatico, una sua brusca interruzione oppure la presenza del double duct sign (la contemporanea dilatazione del dotto pancreatico e del coledoco) possono essere indicatori di malattia.

L'utilizzo del mezzo di contrasto a base di gadolinio è fondamentale per poter

studiare il coinvolgimento vascolare della neoplasia e per evidenziare localizzazioni epatiche anche mediante l'utilizzo di mezzo di contrasto epatospecifico.

Le tempistiche di acquisizione delle immagini post-contrasto sono analoghe a quelle dei protocolli TC. [17].

La risonanza quindi, permette lo studio dell'estensione locale, del coinvolgimento vascolare e linfonodale della neoplasia; tuttavia rispetto alla TC ha una sensibilità maggiore nel riconoscimento delle metastasi epatiche, garantendo una stadiazione TNM più attendibile. [16].

1.2.5.1.3. TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI o PET

La tomografia ad emissione di positroni è una metodica di imaging che utilizza i raggi γ generati a seguito dell'annichilazione, ottenuta dal decadimento di radionuclidi che emettono particelle B^+ ovvero positroni.

I positroni hanno tutte le caratteristiche dell'elettrone ma possiedono carica positiva; in natura, tuttavia, non esistono elettroni positivi e per questo motivo sono anche definiti come l'antimateria.

Quando il positrone esce dal nucleo dell'atomo, nell'arco di 10^{-9} secondi interagisce con il primo elettrone che incontra ed avviene il processo di annichilazione, diretta conseguenza della trasformazione della massa in energia secondo la legge di A.Einstein $E=MC^2$. Le due masse spariscono e al loro posto vengono emessi due fotoni gamma aventi stessa direzione ma versi opposti dall'energia esatta di 512 Kev ovvero l'energia contenuta nella massa della singola particella.

Nella PET le immagini sono ottenute mediante la rielaborazione dei dati ottenuti esclusivamente dalla captazione di questi fotoni, eliminando i segnali derivanti da radiazioni ionizzanti di energia diversa ed eliminando anche i segnali della corretta energia singoli o non aventi stessa direzione e verso opposto.

Gli elementi che emettono positroni sono: C^{11} , F^{18} , O^{15} e N^{13} . Questi atomi rientrando nella costituzione delle molecole organiche ci permettono di ottenere dei radiofarmaci che si accumulano, in funzione del metabolismo, in specifici distretti anatomici.

L'effetto Warburg ovvero l'attività prevalentemente glicolitica delle cellule

neoplastiche a prescindere dallo stato di ossigenazione della massa, è alla base del meccanismo di funzionamento della PET. Infatti l'elevato consumo di glucosio da parte delle cellule tumorali rispetto alle cellule sane, ci permette di identificare le sedi di lesione maligna attraverso la somministrazione di un equivalente radioattivo del glucosio ossia il 18F-Fluorodesossiglucosio.

I parametri PET che si vanno a valutare con questa metodica sono:

- Il SUV (Standardized Uptake Value) ovvero il valore che esprime il rapporto tra la quantità di tracciante concentrata in un organo o in corrispondenza di una lesione e la quantità di tracciante che ipoteticamente sarebbe presente in una regione di pari volume se il radiofarmaco fosse distribuito omogeneamente all'intero corpo.
- Il SUV Max è il valore più alto, del singolo voxel, all'interno della lesione.
- Il SUV peak è il valore SUV di una piccola area attorno al SUV max.
- Il SUL peak è il SUV corretto per la massa corporea magra nel volume di interesse.
- L'MVT (metabolic tumor volume) è un parametro che corrisponde al volume metabolicamente attivo del tumore.
- Il TLG (total lesion glycolysis) è un parametro che da informazioni volumetriche e metaboliche e viene ottenuto moltiplicando il SUV mean e l'MTV.

Questi ultimi due parametri volumetrici riflettono in modo più preciso degli altri parametri PET, il burden metabolico e l'attività glicolitica della massa.[19].

La PET quindi fornisce delle immagini metaboliche ed in campo oncologico il radiotracciante maggiormente utilizzato è il 18-Fluorodesossiglucosio (18FDG).

La problematica più importante di questo radiofarmaco è data dal fatto che si accumula non solo a livello delle lesioni neoplastiche ma anche nelle sedi di infiammazione, determinando quindi dei falsi positivi e rendendo talvolta impossibile distinguere delle lesioni maligne da lesioni benigne.

La PET da sola in prima battuta non trova indicazione nel processo diagnostico dell'adenocarcinoma pancreatico, tuttavia può essere utilizzata nelle fasi successive in associazione ad altre tecniche quali TC o RM. [15].

1.2.5.1.4. FDG-18 PET/TC

La metodica combinata FDG-18 PET/TC ha dimostrato risultati promettenti nella valutazione preoperatoria, essendo in grado di rilevare lesioni locali e a distanza più piccole rispetto a quelle identificate dalla sola TC e permette attraverso i valori di SUV max di fare diagnosi differenziale tra gli esiti di una pancreatite ed un adenocarcinoma. [Figura 3.]

Alcuni studi hanno dimostrato inoltre un cambiamento nella gestione nell'11% dei pazienti, nei quali è stato evitato un intervento chirurgico non necessario, a causa della presenza di malattia metastatica. [15].

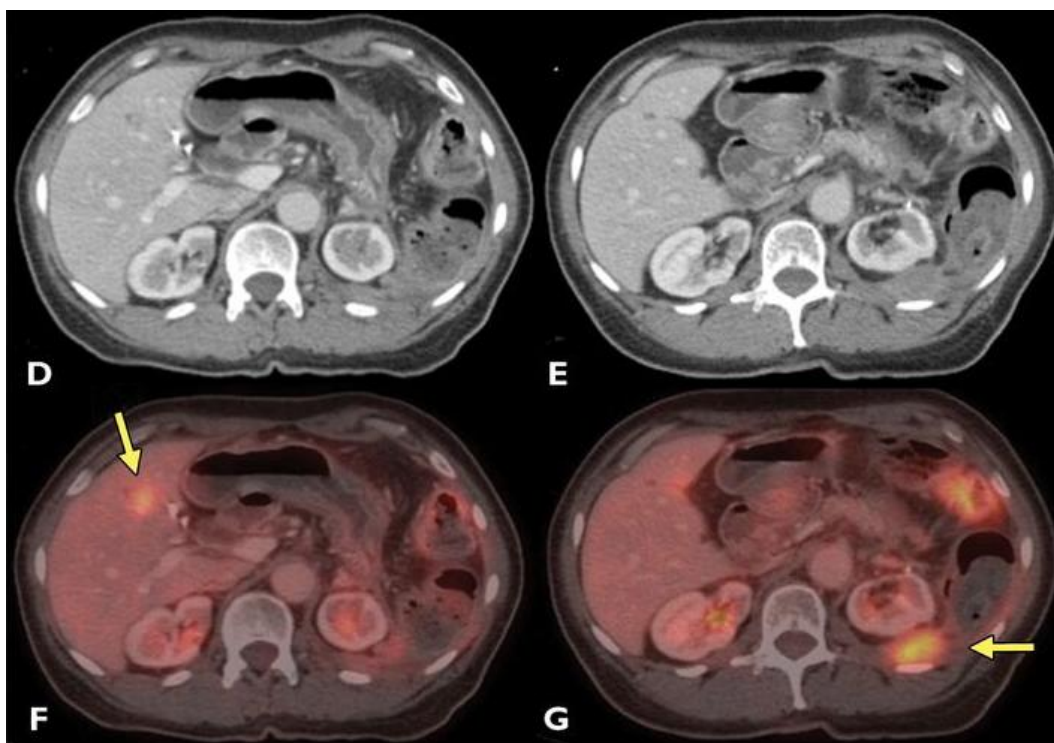


Figura 3; D,E; sezioni assiali TC con MDC. F,G; sezioni assiali PET/TC ottenute vari mesi dopo la diagnosi. Si evidenzia la presenza di una lesione perinefrica e la presenza di metastasi epatica.[20].

1.2.5.1.5. FDG-18 PET/RM

La 18F-Fluorodesossiglucosio PET /RM (PET/RM) è una tecnica di imaging combinato in cui con un macchinario ibrido si raccolgono, rielaborano e fondono immagini PET e di risonanza magnetica [Figura 3].

L'utilizzo di mezzo di contrasto epatospecifico negli esami PET/RM ha una

sensibilità del 93% nell'identificazione di metastasi epatiche a fronte del 91% della sola RM e del 76% per la sola PET. [16].

Tra i parametri studiati oltre a quelli delle singole metodiche prese singolarmente rivestono particolare importanza anche parametri ibridi come ad esempio MVT/ADCmin, utilizzabile come biomarcatore di imaging. È stato notato infatti come i valori di questo rapporto sono in stretta associazione alla prognosi, allo stadio ed alla sopravvivenza libera da malattia.[21].

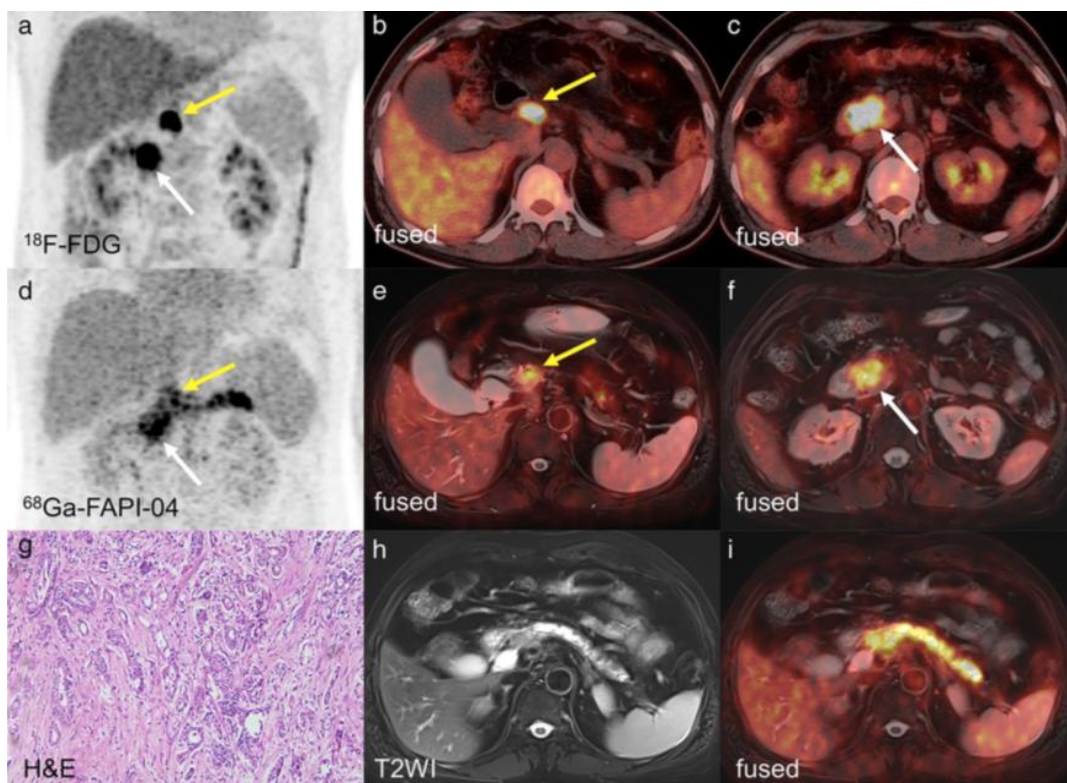


Figura 4: Adenocarcinoma duttale del pancreas. a-f; Ga-FAPI-04 PET/MR e 18F-FDG PET/TC dimostra la presenza di una lesione a livello della testa del pancreas (freccia bianca) e localizzazioni linfonodali nell'omento inferiore (freccie gialle).[18].

1.2.5.1.6. ENDOSCOPIC ULTRASOUND o EUS

L'ecoendoscopia è l'esame utilizzato nel caso in cui le altre metodiche abbiano fallito, viene eseguita in sedazione e permette di visualizzare il pancreas attraverso la parete gastrica.

Con un'ecografia trans-addominale invece il sospetto può venire anche sulla base di un referto ecografico che mette in evidenza un'ectasia delle vie biliari (più frequentemente) oppure una lesione solida a livello pancreatico. [15].

1.2.5.1.7. COLANGIOPANCREATOLOGRAFIA ENDOSCOPICA RETROGRADA o ERCP

La colangiopancreatografia endoscopica retrograda è una procedura endoscopica eseguita in sedazione che permette lo studio del dotto pancreatico e del coledoco passando attraverso l'ampolla di Vater.

L'ERCP è una procedura diagnostica poiché consente mediante il brushing di ottenere un prelievo citologico di eventuali lesioni che aggettano nel lume del dotto. Viene anche utilizzata con scopo interventistico/palliativo posizionando degli stent a livello delle vie biliari stenosate sia nei pazienti inoperabili che in quelli candidabili a chirurgia con lo scopo di ottenere sia una palliazione dei sintomi sia di abbattere gli elevati livelli ematici di bilirubina e sali biliari che pregiudicherebbero l'esito della terapia sistemica o dell'intervento chirurgico.

1.2.5.1.8. BIOPSIA

La diagnosi di certezza di adenocarcinoma duttale del pancreas è sempre istologica.

Vista la localizzazione extra peritoneale e profonda del pancreas, la biopsia è una procedura rischiosa non solo per le possibili complicanze intrinseche alla procedura, ma anche per l'elevato rischio di seeding che renderebbe inoperabile un paziente candidabile a chirurgia.

La diagnosi istologica quindi viene fatta sul pezzo operatorio di pazienti sottoposti a chirurgia con intento curativo.

Nei pazienti metastatici la biopsia viene effettuata su localizzazioni metastatiche più superficiali e facilmente aggredibili. [15].

1.2.5.1.9. BIOMARKERS

I marker tumorali sono delle proteine che possono essere prodotte specificatamente da una neoplasia oppure possono essere fisiologicamente presenti nell'individuo sano ma entro specifici range fisiologici.

Queste proteine possono essere ormoni, enzimi, antigeni oncofetali o proteine tumore-associate.

Non esistono attualmente dei marcatori utili alla diagnosi di neoplasia. Tuttavia l'andamento delle loro concentrazioni ematiche nel tempo sono utili nel definire la prognosi del paziente nel post intervento, nel follow up e nell'identificazione precoce di un'eventuale ripresa di malattia. Per quanto riguarda l'adenocarcinoma duttale del pancreas tra i marcatori più utilizzati ci sono l'antigene carboidrato 19.9 (CA-19.9) ed l'antigene carcinoembrionale (CEA).

Il CA-19.9 non è utile nella diagnosi poiché non viene espresso in tutti gli individui ed in tutte le neoplasie pancreatiche. Le sue concentrazioni possono subire aumenti come conseguenza di una vasta gamma di patologie epatobiliari non necessariamente neoplastiche (pancreatiti, calcolosi delle vie biliari, colangiti...ecc).

Nei pazienti che hanno già una diagnosi un valore di CA-19.9 maggiore di 100 U/mL suggerisce la presenza di metastasi. [15].

Il CEA lo si riscontra alterato anche nella neoplasia del polmone, della mammella, dell'ovaio e nell'adenocarcinoma colon-rettale ma anche in condizioni più "benigne" quali epatiti, malattie infiammatorie interstiziali, pancreatiti e nei fumatori.

1.2.6. TRATTAMENTO

L'unico trattamento potenzialmente curativo è rappresentato dalla resezione della massa con intento R0. Le lesioni pancreatiche possono essere definite come resecabili, borderline resecabile e non resecabili sulla base del coinvolgimento vascolare e della presenza di metastasi.

Tutti i tumori solidi con metastasi a distanza sono per definizione non resecabili. I criteri vascolari che definiscono la resecabilità valutano l'arteria e la vena mesenterica superiore, la vena porta e il tripode celiaco.

Se tutti questi vasi sono liberi da neoplasia il paziente è considerato resecabile.

Se il tumore è a stretto contatto con i vasi oppure se rispetto all'asse verticale del vaso il grado d'infiltrazione è minore di 180° il paziente viene definito borderline resectable mentre unresectable se maggiore. I pazienti borderline resectable di solito vengono trattati con un protocollo di chemioterapia neoadiuvante e successivamente ristadiati per rivalutarne l'operabilità.

Nel paziente operabile se la neoplasia è localizzata sulla testa del pancreas,

l'intervento chirurgico è altamente demolitivo e consiste nella duodenocefalopancreasectomia (DCP) [Figura 5] mentre se la massa è localizzata a livello del corpo o della coda è indicata la pancreasectomia totale. Oltre alla rimozione dell'organo vanno sempre asportati i linfonodi locoregionali e talvolta anche la milza.

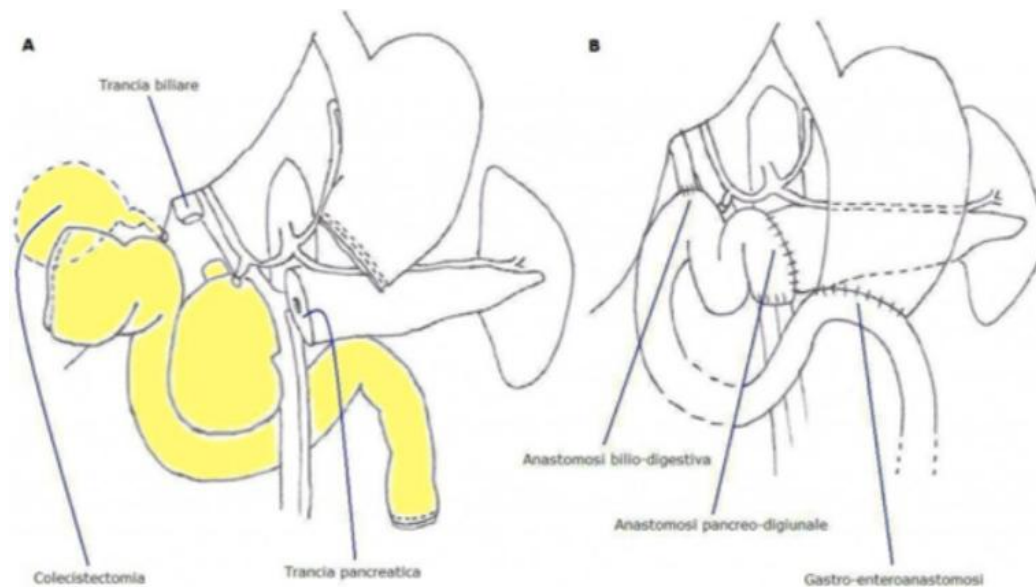


Figura 5: DCP secondo Whipple

La duodenocefalopancreasectomia ha un tasso di mortalità a 90 giorni dall'intervento del 2.5% con un tasso di insorgenza di complicanze maggiori del 20%. Tra queste ritroviamo: la fistola pancreatica (22.4%), il sanguinamento postoperatorio (13.4%) ed il ritardato svuotamento gastrico (12.4%).

Il trattamento postoperatorio varia in funzione dei protocolli locali ed in genere prevede sei cicli di terapia adiuvante con gemcitabina oppure con 5-fluorouracile/acido folico (5FU/FA). Quest'ultimo ha dimostrato uguale efficacia nel ritardare le recidive ed una minor incidenza di stomatite e diarrea.

Da uno studio condotto negli USA dal Radiation Therapy Oncology Group è stato messo in evidenza come il duplice trattamento chemioterapico con gemcitabina e 5-FU/AF preceduto e seguito da radioterapia è più vantaggioso in termini di sopravvivenza nei pazienti con neoplasia resecabile.

Nei pazienti non resecabili gli unici trattamenti applicabili sono la radioterapia e la chemioterapia con l'obiettivo di allungarne la qualità e l'aspettativa di vita. Esistono vari protocolli di terapia sistemica che vengono applicati ed adattati

anche in funzione del performance status del paziente.

Tra i vari trattamenti il FOLFIRINOX (5-FU/AF, irinotecan, oxaliplatino) a fronte del trattamento con sola gemcitabina allunga, anche se di poco, la sopravvivenza mediana (11.1 mesi rispetto a 6.8 mesi) ma con un aumento della tossicità farmaco indotta.

Sono stati utilizzati anche se con un blando successo farmaci di nuova generazione tra cui gli inibitori di PARP (Poli-ADP-ribosio-polimerasi) e di EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Questi farmaci sono stati progettati specificatamente per neoplasie che presentano mutazioni driver nei geni codificanti per BRCA2 ed EGFR rispettivamente, di qui l'importanza della tipizzazione immunohistochimica della lesione mediante biopsia.[11].

2. SCOPO DELLO STUDIO

Scopo primario di questo studio è valutare il potere diagnostico della metodica combinata [18F] F-FDG PET/RM, considerando le singole componenti PET e RM, alla diagnosi e durante il follow-up dei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas.

Inoltre si è valutato il valore prognostico dei parametri semiquantitativi PET (SUV, SUV Max, TLG, MVT) e ADC (ADCmin) estratti dal tumore primitivo.

3. MATERIALI E METODI

3.1. POPOLAZIONE

È stato condotto uno studio retrospettivo nel periodo che va dal 2017 al 2022 includendo pazienti con diagnosi di adenocarcinoma duttale del pancreas che avessero eseguito almeno una PET/RM presso il nostro centro terziario.

Sono state raccolte informazioni riguardanti l'intervento chirurgico, l'imaging ed il follow up di pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas.

Sono stati raccolte informazioni demografiche e parametrici clinici quali l'età, il dosaggio di CEA e CA-19-9, il livello di bilirubina, l'eventuale perdita di peso, la presenza di sintomi e di ittero.

3.2. ANALISI DELLE IMMAGINI PET/RM

Analizzando le immagini PET/RM (figura 6) di ciascun paziente incluso nello studio sono state ricavate informazioni in merito alla stadiazione TNM.

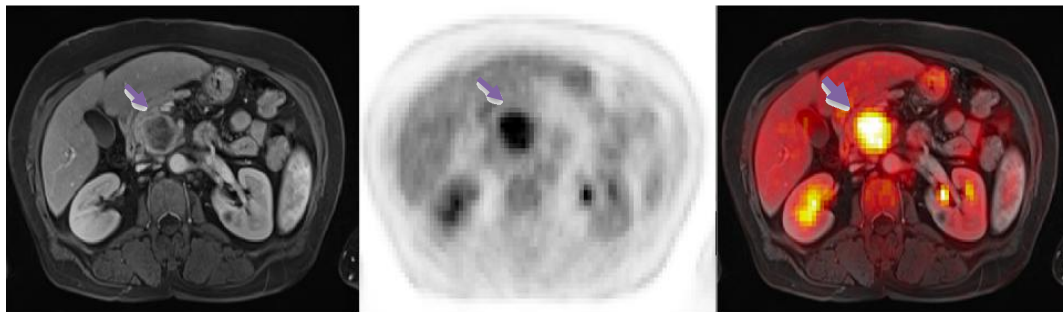


Figura 6: ^{18}F -FDG PET/RM di stadiazione per adenocarcinoma del pancreas, in corrispondenza della testa pancreaticca è presente una formazione espansiva priva di impregnazione contrastografica centrale nella sequenza T1 Weighted dopo MDC (freccia gialla nella prima immagine). Nelle immagini PET il tumore presenta intenso uptake metabolico ($\text{SUV}_{\text{mean}}=5.91$) ben visualizzabile anche nelle sequenze PET/RM (freccia gialla nella seconda e terza immagine).

Da ogni lesione primitiva sono stati estratti i seguenti parametri semiquantitativi: SUV_{mean} , SUV_{max} , MVT e TLG per quanto concerne la componente PET e la variabile ADC min per quanto riguarda la mappa ADC.

Per i vari parametri delle due metodiche calcolati sul T, è stata valutata l'eventuale correlazione con la sopravvivenza e progressione di malattia.

3.3. ANALISI STATISTICA

Le performance delle varie tecniche sono state analizzate in termini di valore predittivo positivo , valore predittivo negativo , sensibilità e specificità.

Il confronto dei risultati delle varie metodiche è stato fatto considerando la cTNM o la pTNM definitiva poiché la conferma istologica della stadiazione è stata possibile solamente per i pazienti sottoposti a chirurgia (pTNM).

Lo studio sulla correlazione tra i vari parametri calcolati sul T e la sopravvivenza o la progressione di malattia è stato possibile grazie all'applicazione delle curve ROC e Kaplan-Meier.

4. RISULTATI

Da una popolazione di 56 pazienti sottoposti a PET/RM per sospetto di adenocarcinoma duttale del pancreas, 30 (età compresa tra 51 e 85 anni, 22 maschi, 8 femmine) hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati esaminati per questo studio.

I livelli mediani di marcatori tumorali CA 19-9 e CEA sono risultati rispettivamente di 695.5 U/ml (range 0 U/ml – 35709 U/ml) e 2.9 ng/ml (range 0 ng/ml – 54.2 ng/ml). Il livello di bilirubina mediano è risultato di 17.5 mg/dl (range 4.2 mg/dl – 345 mg/dl).

Dal punto di vista della sintomatologia, 13 pazienti risultavano asintomatici, 20 avevano riferito una perdita di peso e 13 erano itterici.

Tredici pazienti sono stati sottoposti a chirurgia. Dodici pazienti sono deceduti.

4.1. ANALISI PET

Nelle scansioni PET in 30 pazienti ovvero nel 100% dei casi è stato possibile identificare la lesione primitiva.

Per quanto riguarda le variabili quantitative si sono ottenuti i seguenti valori mediani: SUVmax 6.14 (range 2.97 – 14.7), SUVmean 3.29 (range 1.8 – 8.9), MVT 20.89 (range 1.8 e 148.8) e TLG 73.64 (range 4.9 – 282.1).

Localizzazioni linfonodali e metastatiche sono risultate positive in 9 pazienti su 30 ovvero nel 30% dei casi (figura 7).

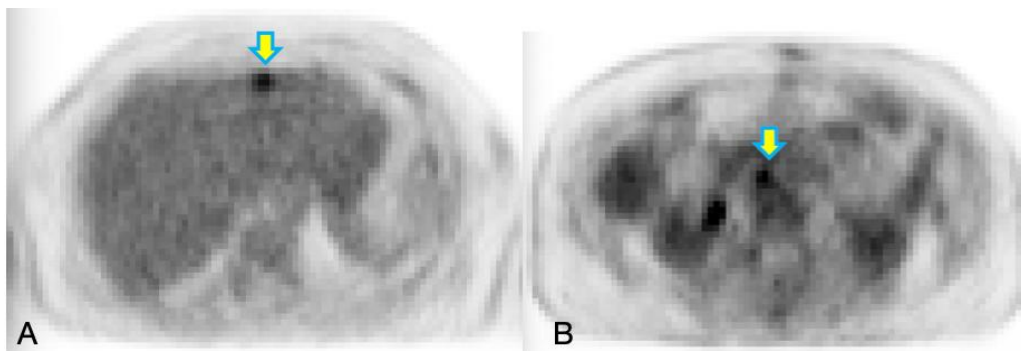


Figura 7: Immagini PET; A: (freccia gialla) localizzazione metastatica in corrispondenza del IV segmento epatico. B (freccia gialla) linfonodi ingranditi e conglomerati localizzati in sede inter-aorto-cavale.

4.2. ANALISI RM

La RM analogamente alla PET ha permesso di identificare in 30 pazienti su 30 la lesione primitiva. Il valore mediano di ADC min è risultato $1048 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (range $647 - 1627 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$).

I linfonodi sono risultati positivi in 15 pazienti corrispondenti al 50% dei casi mentre l'identificazione di metastasi è stata possibile in 9 pazienti ovvero nel 30% dei casi.

4.3. CONFRONTO PET, RM E PET/RM

Sia la risonanza che la PET che la PET/RM hanno dimostrato di identificare nel 100% dei casi la lesione primitiva.

In base all'istologia 16 pazienti avevano coinvolgimento linfonodale. Con entrambe le metodiche, 13 pazienti sono risultati negativi. La PET ha consentito di diagnosticare il coinvolgimento linfonodale in due pazienti altrimenti negativi alla RM. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, per le tre metodiche, sono riassunti nella tabella III.

N	RM	PET	PET/RM
Sensibilità	52,00%	28,00%	60,00%
Specificità	60,00%	60,00%	60,00%
Valore predittivo positivo	86,00%	78,00%	88,00%
Valore predittivo negativo	20,00%	14,00%	23,00%

Tabella III.

Per quanto riguarda le metastasi epatiche, 20 pazienti sono risultati esenti da metastasi con entrambe le metodiche, mentre per un singolo paziente le metastasi sono risultate visibili solo alla RM e per un altro solo alla PET. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo, per le tre metodiche, sono riassunti nella tabella IV.

M	PET	RM	PET/RM
Sensibilità	88,00%	88,00%	100,00%
Specificità	100,00%	100,00%	100,00%
Valore predittivo positivo	100,00%	100,00%	100,00%
Valore predittivo negativo	95,24%	95,24%	100,00%

Tabella IV.

Dall'analisi dei dati semiquantitativi TLG, MVT, SUVmean, SUVmax e ADCmin è emerso che solamente il SUVmean correla con la prognosi e la sopravvivenza libera da malattia, in particolare più questo valore era aumentato più la prognosi era infausta.

Si è quindi cercato attraverso la curva ROC il valore SUVmean più attendibile nel predire l'evoluzione di malattia. Nel grafico 1 si può vedere la curva ROC che identifica nel valore di 3.38 il SUVmean più sensibile e specifico (SE 75% e 1-SP 25%).

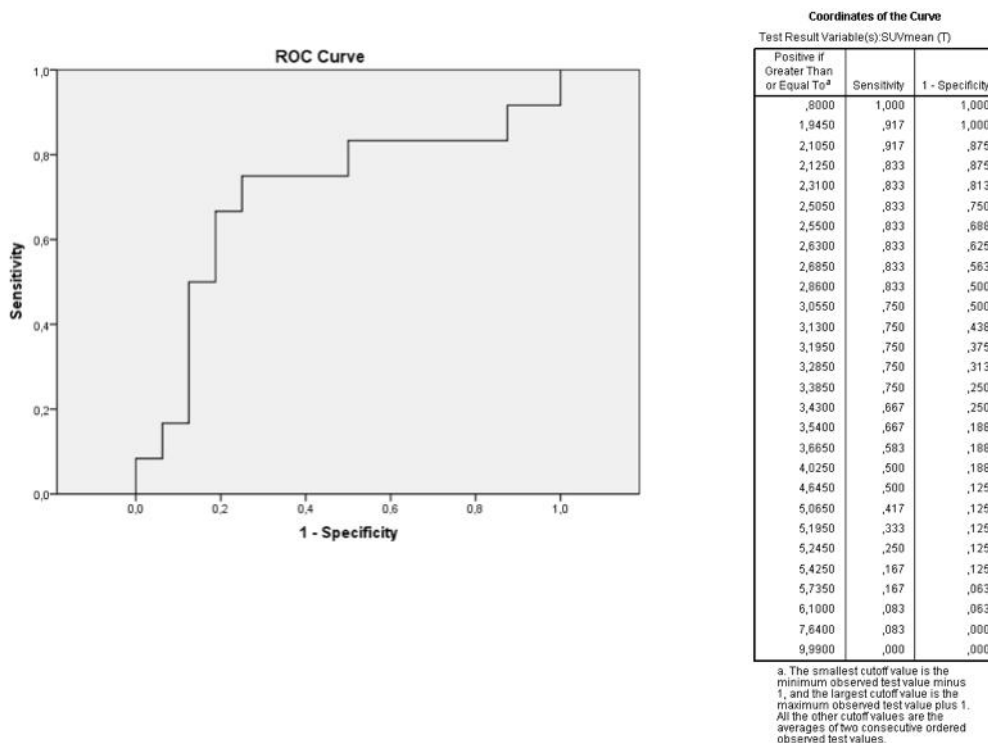


Grafico 1: Curva ROC SUVmean (SE=75% SP=75%)

La curva Kaplan Meier nel grafico 2 mette in relazione la sopravvivenza di pazienti con un SUVmean superiore a 3.38 con quella di pazienti dai valori più bassi e dimostra quindi che per valori di SUVmean superiori a 3.38 la

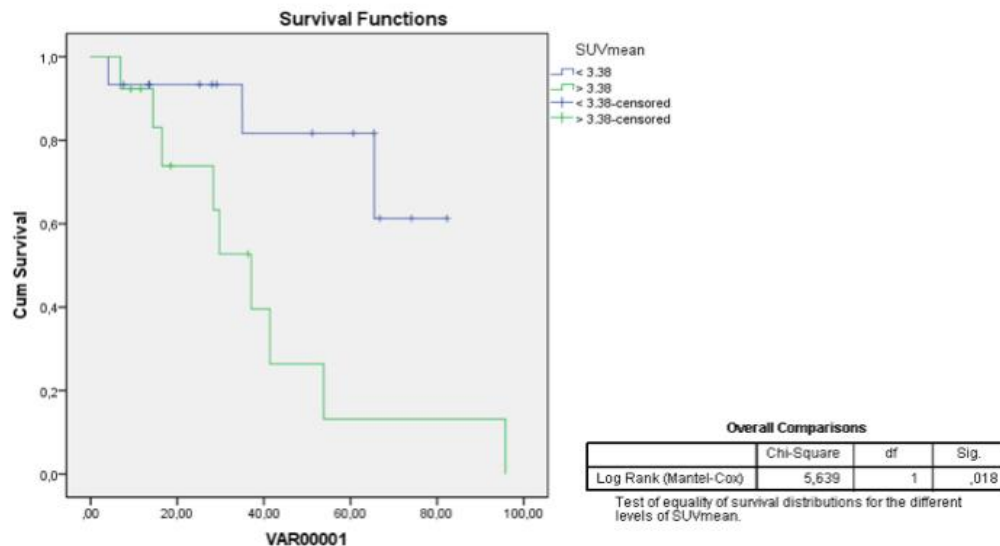


Grafico 2: Curva Kaplan-Meier per SUVmean > e < di 3.38

sopravvivenza sia nettamente inferiore rispetto a quella dei pazienti con SUVmean inferiore al cut-off.

5. DISCUSSIONE

Per quanto riguarda l'obiettivo primario, i risultati della nostra ricerca si allineano con i dati presenti in letteratura seppur siano ancora pochi gli studi sulla PET/RM per le neoplasie del pancreas [16, 23]. Duncan Z.N. et al. hanno messo in evidenza come la metodica ibrida PET/RM, paragonata ad altre metodiche di imaging come la PET o la RM o la TC, sia più affidabile nella valutazione della presenza di metastasi con particolare riferimento a quelle epatiche e sia più efficace nell'identificare le localizzazioni linfonodali [23].

Inoltre, lo studio condotto da Nadine Mallak et al [16] ha dimostrato che:

-La risonanza ha una performance diagnostica comparabile se non maggiore rispetto alla TC con mdc inoltre è in grado di rilevare metastasi invisibili alle altre tecniche di imaging.

-La PET è in grado di differenziare una pancreatite da una neoplasia, di dare indicazioni sulla risposta alle terapie ma non è adeguata per fornire una stadiazione TNM.

Dalla fusione delle due metodiche quindi, analogamente a quanto da noi riscontrato, si ottiene una stadiazione TNM più affidabile rispetto alle due tecniche prese singolarmente.

La nostra ricerca ha dimostrato come la metodica ibrida PET/RM possa rivestire un ruolo cardine nel percorso diagnostico terapeutico, nella stadiazione e nella previsione della prognosi dei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas.

Il tumore primitivo ovvero il parametro T è stato identificato in tutti i casi presi in esame sia dalla risonanza che dalla PET.

La PET/RM ha dimostrato anche un eccellente potere diagnostico per le metastasi.

La positività linfonodale è stata osservata in RM in 15 pazienti mentre in PET solamente in 9 pazienti. La risonanza quindi nella valutazione del parametro N è maggiormente attendibile rispetto alla PET. Il fatto che quest'ultima metodica di imaging sia poco efficace nel riscontrare la presenza di localizzazioni linfonodali locoregionali potrebbe essere attribuita all'incapacità del radiofarmaco fino ad oggi utilizzato, di concentrarsi in questi distretti per questo motivo sarebbero necessari degli studi volti ad identificare un radiotracciante specifico per l'adenocarcinoma pancreatico.

Nello studio condotto da Zhang Z. et al. è stato dimostrato che il radiofarmaco Gadolinium-Fibroblast Activation Protein-specific enzyme inhibitor (GA-FAPI 04) è in grado di identificare con migliore accuratezza le localizzazioni linfonodali rispetto al canonico 18-FDG ma nonostante abbia uguali performance nell'identificare la lesione primitiva, ha una sensibilità minore nella valutazione delle metastasi epatiche [18] [Figura 8].

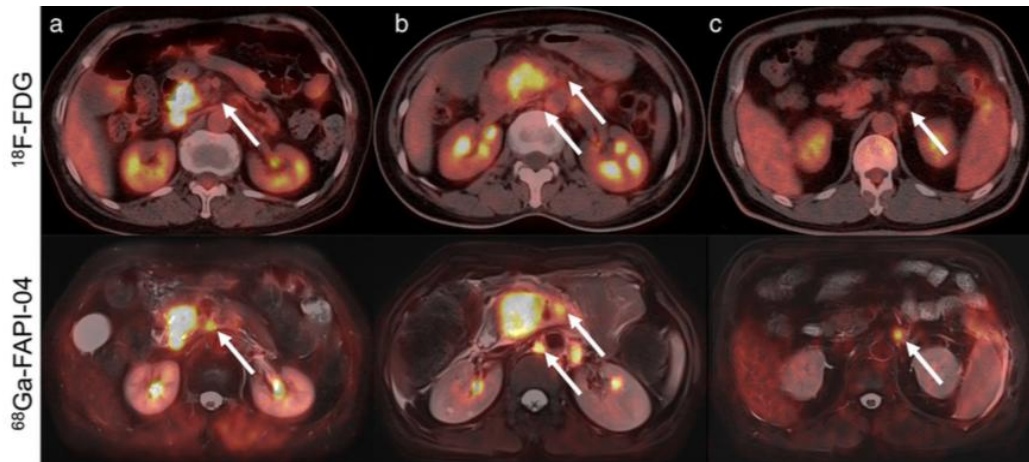


Figura 8: Confronto tra i radiofarmaci PET 18-FDG e GA-FAPI 04 nella valutazione del parametro N del TNM.[18].

In ultimo, l'analisi dei parametri semiquantitativi PET ha indicato il cut off SUVmean di 3.38 come predittore prognostico suggerendo che tale variabile potrebbe diventare un biomarker di malattia.

Nonostante i risultati promettenti, sicuramente ci sono dei limiti da tenere in considerazione. Innanzitutto, la numerosità campionaria ma l'adenocarcinoma duttale del pancreas per quanto con un'incidenza in aumento negli ultimi anni, è sicuramente meno frequente di altre neoplasie quali il tumore del colon-retto e/o del polmone. Inoltre, va considerato che non tutti i pazienti sono in grado di sottoporsi ad un'indagine come la PET/RM che per quanto non invasiva sicuramente richiede molta collaborazione da parte del paziente e ha una durata complessiva di circa 60 minuti. Studi multicentrici potrebbero aumentare la casistica e rendere più solidi questi risultati preliminari.

In ultimo, non sono stati eseguiti test di ripetibilità delle analisi quantitative, ma la tecnica applicata per l'estrazione di tali variabili fa parte della routine clinica e quindi si tratta di metodi consolidati.

6. CONCLUSIONI

La metodica combinata ^{18}F -FDG PET/RM riveste sempre di più un ruolo essenziale nella diagnosi, stadiazione e valutazione della prognosi dei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico identificando lesioni metastatiche e linfonodali non evidenziate dalle altre tecniche di imaging a nostra disposizione tra cui l'attuale gold standard diagnostico per questa neoplasia ovvero la TC con mezzo di contrasto.

La PET/RM quindi classifica in modo ancora più preciso i pazienti all'interno delle categorie: resecabile, borderline resecabile, non resecabile. Questo ci permette di evitare di sottoporre ad interventi chirurgici altamente demolitivi come la duodenocefalopancreasectomia pazienti che non ne trarrebbero beneficio in termini di qualità ed aspettativa di vita.

A partire da questa metodica ibrida inoltre è possibile stratificare i pazienti in classi prognostiche mediante la valutazione del SUV mean, calcolato sul parametro T del TNM, dell'adenocarcinoma duttale del pancreas.

7.BIBLIOGRAFIA

- 1) Maria syl D. De La Cruz, Alisa P. Young, Mack T. Ruffin: Diagnosis and Management of Pancreatic Cancer. *Am Fam Physician*. 2014; 89(8): 626-632.
- 2) Longnecker, D. S., & Suriawinata, A. A. (2022). Incidence of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia in an Autopsy Series. *Pancreas*, 51(4), 305–309.
- 3) C.Bordi, A.Boscaino, G.Caruso, P.Ceppa, G.D'Amati, A.D'Antonio, C.Della Rocca, C.di Gioia, G.Faa, R.Fiocca,P.Gallo, G.Ingravallo, U.Magrini. L.Mastracci, F.Menestrina, C.Mescoli, O.Nappi. G.Pennelli . L.Ruco . M.Rugge; *Anatomia patologica, La sistematica*; Ed.2°; s.l.;UTET scienze mediche; Settembre 2007, Vol 1, Cap 10 pp.675-680. GALLO
- 4) I numeri del cancro in Italia 2020. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. Pancreas esocrino. Available from:
https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/new_NDC2020-operatori-web.pdf
- 5) International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France, 2004.
- 6) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). WHO classification of tumours of the digestive system (4th edition). WHO-IARC, Lyon, 2010.
- 7) World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. AICR, Washington DC, 2007.
- 8) Arslan AA, HelzlsouerKJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010;170:791-802.
- 9) Pamphlett R, Colebatch AJ, Doble PA, Bishop DP. Mercury in Pancreatic Cells of People with and without Pancreatic Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 2;17(23):8990.
- 10) Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Feb;9(2):139-45.
- 11) D.L.Kasper, A.S.Fauci, S.L.Hauser, D.L.Longo, J.L.Jameson, J.Loscalzo; *Harrison Principi di medicina interna*; 19°Ed.;s.l; The McGraw-Hill Companies; gennaio 2017; Vol 1, Cap 112, pp 772-776. HARRISON
- 12) Muniraj, T., & Chari, S. T. (2012). Diabetes and pancreatic cancer. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 58(4), 331–345.
- 13) G.Fradà; *Semeiotica medica*; Ed1°, Padova, Piccin Nuova Libreria; 1983; Cap.2°, pp. 27-28.

-
- 14) Coveler AL, Mizrahi J, Eastman B, Apisarnthanarax SJ, Dalal S, McNearney T, Pant S; Precision Promise Consortium. Pancreas Cancer-Associated Pain Management. *Oncologist*. 2021 Jun;26(6):e971-e982.
- 15) Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2018 May 21;24(19):2047-2060.
- 16) Mallak N, Hope TA, Guimaraes AR. PET/MR Imaging of the Pancreas. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018 Aug;26(3):345-362.
- 17) Jha P, Yeh BM, Zagoria R, Collisson E, Wang ZJ. The Role of MR Imaging in Pancreatic Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018 Aug;26(3):363-373.
- 18) Zhang Z, Jia G, Pan G, Cao K, Yang Q, Meng H, Yang J, Zhang L, Wang T, Cheng C, Zuo C. Comparison of the diagnostic efficacy of 68 Ga-FAPI-04 PET/MR and 18F-FDG PET/CT in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jul;49(8):2877-2888.
- 19) McDonald JE, Kessler MM, Gardner MW, Buros AF, Ntambi JA, Waheed S, van Rhee F, Zangari M, Heuck CJ, Petty N, Schinke C, Thanendrarajan S, Mitchell A, Hoering A, Barlogie B, Morgan GJ, Davies FE. Assessment of Total Lesion Glycolysis by 18F FDG PET/CT Significantly Improves Prognostic Value of GEP and ISS in Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2017 Apr 15;23(8):1981-1987
- 20) Dibble EH, Karantanis D, Mercier G, Peller PJ, Kachnic LA, Subramaniam RM. PET/CT of cancer patients: part 1, pancreatic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Nov;199(5):952-67.
- 21) Chen BB, Tien YW, Chang MC, Cheng MF, Chang YT, Wu CH, Chen XJ, Kuo TC, Yang SH, Shih IL, Lai HS, Shih TT. PET/MRI in pancreatic and periampullary cancer: correlating diffusion-weighted imaging, MR spectroscopy and glucose metabolic activity with clinical stage and prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Sep;43(10):1753-64.
- 22) Herrmann K, Erkan M, Dobritz M, et al. Comparison of 3'-deoxy-3'-[(18F)]fluorothymidine positron emission tomography (FLT PET) and FDG PET/CT for the detection and characterization of pancreatic tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39: 846–51.
- 23) Duncan ZN, Summerlin D, West JT, Packard AT, Morgan DE, Galgano SJ. PET/MRI for evaluation of patients with pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2023 May 16.
- 24) De La Cruz MS, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am Fam Physician*. 2014 Apr 15;89(8):626-32.

25) You Y, Jang JY, Kim SC, Yoon YS, Park JS, Cho CK, Park SJ, Yang JD, Lee WJ, Hong TH, Ahn KS, Jeong CY, Lee HK, Lee SE, Roh YH, Kim HJ, Kim H, Han IW. Validation of the 8th AJCC Cancer Staging System for Pancreas Neuroendocrine Tumors Using Korean Nationwide Surgery Database. *Cancer Res Treat.* 2019 Oct;51(4):1639-1652.