



Associazione Italiana di Medicina Nucleare Imaging Molecolare e Terapia

RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI PER L'IMAGING ONCOLOGICO CON COMPOSTI DOTA-peptidi

Prima Versione 01/2017

Aggiornamento 02/2025

Estensori	Domenico Albano	Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia
	Valentina Ambrosini	Alma Mater Studiorum Università degli studi di Bologna; IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
	Annachiara Arnone	Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia
	Cristina Nanni	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
	Davide D'arienzo	Azienda Ospedaliera Monaldi Cotugno Cto Napoli
	Nicola Frega	Ospedale Monaldi Napoli
	Ilaria Ravelli	AOUI Verona
Revisori	Demetro Aricò	Humanitas Istituto Clinico Catanese
	Andrea Bianchi	ASO S. Croce e Carle Cuneo
	Monica Celli	IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola
	Cristina Ferrari	Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari
	Stefano Panareo	AOUI Modena
	Giovanna Pepe	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia
	Alessio Rizzo	FPO-IRCCS Candiolo

INDICE

INDICAZIONI

CONTROINDICAZIONI

PROCEDURE PRE-ESAME

SOMMINISTRAZIONE DEL RADIOFARMACO E ATTIVITA'

DOSIMETRIA E RADIOPROTEZIONE

CONTROLLI DI QUALITÀ DELLE APPARECCHIATURE

ACQUISIZIONE

INTERPRETAZIONE DELLE IMMAGINI

ANALISI DELLE IMMAGINI

REPORT FINALE

SORGENTI DI ERRORE

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Indicazioni	NEI TUMORI AD ELEVATA ESPRESSIONE RECETTORIALE Tumori neuroendocrini ad elevata espressione dei Recettori per la Somatostatina (WHO 2022 G1-G2-G3), funzionanti e non funzionanti: • Tumori Gastro-entero-pancreatici (GEP-NET) • Tumori neuroendocrini polmonari (carcinoidi tipici) • Paragangliomi (in particolare se presente mutazione SDHB e del distretto testa collo) • Meningiomi NEI TUMORI CON BASSA/VARIABILE ESPRESSIONE RECETTORIALE • Feocromocitoma • Neuroblastoma • Carcinoma midollare della tiroide • Insulinoma (nelle forme esprimenti recettori SST) • Tumori neuroendocrini polmonari (carcinoidi atipici) • Carcinomi gastro-entero-pancreatici poco differenziati (GEP-NEC) • Tumori mesenchimali fosfaturici • Ipercortisolismo da ACTH ectopico (ricerca lesione secernente) • Tumori ipofisari (piNET, adenomi secernenti) (per queste indicazioni utile valutazione multidisciplinare ed eventuale integrazione con altro radiofarmaco PET, ad esempio FDG, FDOPA) Le indicazioni cliniche riguardano: • Diagnosi: identificazione/localizzazione del tumore primitivo • Stadiazione prechirurgica: in particolare per la ricerca di eventuali metastasi a distanza; • ristadiatione: rivalutazione dei pazienti con malattia accertata per evidenziarne il residuo, la ripresa o la progressione; • prognosi: determinazione dello stato recettoriale (i pazienti con lesioni ad elevata espressione di recettori per SST hanno migliore risposta alla terapia recettoriale con analoghi freddi e PRRT); • selezione: selezione dei pazienti con malattia metastatica che possono beneficiare della terapia radiorecettoriale (PRRT) con radiofarmaci quali ¹⁷⁷Lu -DOTATATE od altri peptidi marcati con radionuclidi terapeutici ; • valutazione della risposta alla terapia (ad esempio dopo chirurgia, radioterapia o PRRT). • Follow-up (con tempistiche diverse a seconda del grading e del primitivo)
Controindicazioni	ASSOLUTE Gravidanza In caso di PET/TC con mezzo di contrasto, reazioni allergiche al mezzo di contrasto iodato o eGFR<30 ml/min RELATIVE Incapacità del paziente a collaborare Allattamento al seno
Procedure pre-esame	• Spiegazione della procedura diagnostica al paziente • Digiuno non necessario • Raccolta della storia clinica: Presenza/assenza di sintomatologia, Risultati

	Test di laboratorio, Risultati altre indagini di imaging (TC, RM, Eco, Rx), Storia di recenti biopsie, interventi chirurgici, terapie (chemioterapia, radioterapia, metabolica e analoghi freddi della SST) • Non univoco consenso riguardo alla sospensione della terapia con analoghi freddi prima dell'esecuzione della PET. Se possibile e non controindicato, può essere utile sospendere gli analoghi a breve-emivita 24 ore prima dell'esame. Nel caso di analoghi freddi a lunga emivita, si consiglia di programmare la PET subito prima della pianificata somministrazione mensile dell'analogo freddo. • Nel caso di ricerca ACTH ectopico, importante verificare che la cortisolemia sia nei limiti di norma le settimane prima dell'esame PET.
Somministrazione del radiofarmaco e attività	Radiofarmaco: [68Ga]Ga-DOTA-peptidi (DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE). Sintesi e controllo di qualità: conformi alla Farmacopea Europea • L'attività somministrata generalmente dovrebbe essere tra 100 e 200 MBq; eventuali attività differenti dipendentemente dalle caratteristiche del tomografo utilizzato e dei protocolli locali. La somministrazione deve avvenire all'ora di taratura per via endovenosa. Per la popolazione pediatrica è raccomandato somministrare una dose in base al peso secondo le linee guida internazionali in vigore (doi:10.1107/s00259-015-3289x). La quantità di peptide somministrato (DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE) è circa ~40-50 µg: tale quantità non ha effetti farmacologici. Il 68Ga-DOTATATE non deve essere somministrato tramite vie venose utilizzate per la nutrizione parenterale. I pazienti devono essere idratati x os dopo la somministrazione del radiofarmaco e svuotare la vescica immediatamente prima dell'acquisizione delle immagini.
Dosimetria e radioprotezione	Osservanza delle norme e raccomandazioni radio protezionistiche L'equivalente di dose media assorbita 0.023 (DOTA-TOC), 0.025 (DOTA-NOC) e 0.0257 (DOTA-TATE) mSv/MBq; la dose assorbita relativa all'acquisizione TC varia da 1 a 20 mSv in base al protocollo TC utilizzato
Controlli di qualità delle apparecchiature	I controlli di qualità delle apparecchiature non sono oggetto di questo documento. Si consiglia di far riferimento ai documenti EANM, SNM, IAEA ed a quanto consigliato dalle ditte costruttrici. Ricordiamo solo la sincronizzazione tra l'ora di taratura del 68Ga- DOTA-peptide, l'ora di somministrazione e l'ora di acquisizione dell'esame.
Acquisizione	<u>Fase di pre-acquisizione</u> L'intervallo di tempo raccomandato dalla somministrazione di 68Ga-DOTA peptidi all'acquisizione è di 55-90 minuti per DOTATOC, 60-90 min per DOTANOC e 40-90 minuti per DOTATATE. Assicurarsi che il paziente svuoti la vescica prima dell'acquisizione dell'esame. Informare il paziente della durata dell'acquisizione, della necessità di rimanere per quanto possibile immobile e <u>di</u> respirare normalmente evitando profonde inspirazioni o espirazioni. Posizionare il paziente sul lettino con gli arti superiori sopra la testa per evitare artefatti da troncamento. In caso di patologia del distretto testa-collo gli arti superiori vanno preferibilmente posizionati lungo il corpo. Per un'indicazione oncologica generalmente è sufficiente l'acquisizione dal vertice

	al terzo medio della coscia; l'estensione agli arti è utile in casi particolari o di lesioni sospette in tali sedi. I tempi di acquisizione per lettino dipendono dall'attività somministrata e dal tipo di apparecchiatura utilizzata. Per i pazienti obesi è consigliato aumentare i tempi di acquisizione per lettino. Nei controlli nel tempo, se possibile, il paziente dovrebbe essere acquisito sulla stessa apparecchiatura e con lo stesso protocollo di acquisizione ed elaborazione dell'esame basale. <u>Fase di acquisizione</u> TC scout per definire il campo di acquisizione; TC "non diagnostica" per la correzione dell'attenuazione e la localizzazione anatomica; PET, iniziando dal terzo medio della coscia. In caso di acquisizione dinamica posizionare il paziente con la regione di interesse all'interno del campo di vista del tomografo. Nel caso delle neoplasie del distretto testa-collo, dove eventuali disallineamenti tra PET e TC sono particolarmente critici, è consigliabile immobilizzare il capo oppure effettuare una acquisizione che parta da tale distretto per ridurre al minimo il tempo intercorso tra la scansione TC e la scansione PET di tale zona. Eventuale successiva acquisizione TC con mezzo di contrasto (informare il paziente sulla modalità di respiro). Continua supervisione del paziente durante la fase di acquisizione dell'esame. Verificare al termine delle acquisizioni la qualità delle immagini (artefatti, eccessiva radioattività in vescica). Eventuale TC con mdc al posto della TC "non diagnostica" nei centri che utilizzano tale protocollo.
Interpretazione delle immagini	Per la corretta interpretazione delle immagini e per il confronto con eventuali PET/TC precedenti è importante: - stabilire il corretto contrasto della scala di colore e/o dei grigi; - conoscere la risoluzione spaziale del tomografo PET; - verificare i dati relativi alla somministrazione e i parametri di acquisizione (attività somministrata, tempo intercorso tra somministrazione e acquisizione, presenza di stravasamento del radiofarmaco ecc.) . Per valutare gli studi PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTA peptidi è necessario considerare i seguenti punti: • quesito clinico • storia clinica del paziente e risultati recenti dei test biochimici • conoscenza della fisiologica distribuzione del radiofarmaco • localizzazione anatomica delle aree ipercaptanti sulla base dell'imaging TC di coregistrazione; la correlazione con altre metodiche di imaging (TC o RM, ecoendo; PET FDG o PET DOPA) è raccomandata • intensità dell'uptake del radiofarmaco (può essere utile utilizzare anche parametri semi-quantitativi), soprattutto in previsione di terapia radiorecettoriale • la captazione di radiofarmaco può fornire sensibilità variabile in tumori diversi dipendentemente dalle caratteristiche istologiche, di espressione STT, dimensionali e di sede della malattia • cause di reperti falsi negativi • cause di reperti falsi positivi • opportuno segnalare lesioni visibili alla TC ma non captanti alla PET, in quanto potenzialmente indagabile con FDG PET
Analisi delle immagini	La valutazione dell'esame PET può essere effettuata mediante:

	1. Analisi qualitativa: le immagini sono analizzate visivamente valutando la differenza di captazione di ^{68}Ga-DOTA-peptide tra un'area patologica e il background di riferimento (es. attività splenica, attività epatica, strutture anatomiche circostanti la lesione). L'entità della captazione può essere classificata come: lieve (uptake < fegato), moderata (uptake > del fegato < milza) o intensa (> milza). 2. Analisi semi-quantitativa: l'indice semi-quantitativo più utilizzato è il SUVmax (Standardised Uptake Value) ma la sua validità nell'imaging recettoriale non è chiara. Per un corretto confronto dei SUV tra esami eseguiti in tempi diversi, mandatorio che venga utilizzato lo stesso radiofarmaco e lo stesso protocollo. È consigliabile indicare nel referto gli score presenti in letteratura (es: Krenning Score, NETPET score), in particolare nella valutazione della candidabilità alla PRRT.
Report finale	Ogni referto PET/TC dovrebbe essere strutturato come segue: • Dati anagrafici del paziente: cognome, nome, data di nascita, codice identificativo; data di esecuzione dell'esame e tipo di esame (es. PET/TC o PET/TC con mezzo di contrasto); • Classe di dose dell'esame come richiesto dal Dlgs 101/2020 • Metodologia (es. acquisizione total-body con gli arti sopra la testa, dinamica, eventuali acquisizioni tardive) ed eventuali farmaci o dispositivi utilizzati (es. sedativi, catetere, ecc); • Parametri tecnici: attività somministrata e ora di somministrazione, peso, altezza, orario di acquisizione; • Quesito diagnostico: comprende una breve storia clinica del paziente, la terapia in corso, il motivo clinico dell'esame; • Quadro PET: comprende la descrizione dettagliata delle aree di aumentata captazione e la loro corretta localizzazione anatomica. Sarebbe utile esprimere una valutazione dell'entità di espressione recettoriale a fini teragnostici e, qualora presente, fare un confronto con PET FDG per descrivere il comportamento delle lesioni patologiche. • È importante riportare le informazioni necessarie per poter fare un confronto con eventuali indagini successive.
Sorgenti di errore	• E' importante conoscere la fisiologica distribuzione del radiofarmaco: sistema urinario, milza (captazione intensa) eventuali milze accessorie (possibili localizzazioni intrapancreatiche), ipofisi (captazione variabile), fegato (captazione moderata e spesso disomogenea), prostata, mammelle, tiroide (captazione tenue-debole). • Il processo uncinato pancreatico può captare in misura variabile e quindi in caso di focalità in tale sede è consigliabile approfondimento con altra metodica (TC o RM); • Falsi negativi: possibili interferenze da recente terapia con analoghi SST o secrezione endogena di SST (da parte della neoplasia) oppure neoplasie con alti gradi di differenziazione, reperti di piccole dimensioni • Falsi positivi: contaminazione di vestiti o cute, patologie benigne ad elevata espressione recettoriale (es. meningioma, linfociti attivati, aree di aumentata attività osteoblastica, angiomi vertebrali), sedi di infiammazione/infezione.

	• Eventuali captazioni a carico di altri tumori non-neuroendocrini con elevata espressione recettoriale.
Riferimenti bibliografici	Hope TA, Allen-Auerbach M, Bodei L, Calais J, Dahlbom M, Dunnwald LK, Graham MM, Jacene HA, Heath CL, Mittra ES, Wright CL, Fendler WP, Herrmann K, Taïeb D, Kjaer A. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2023 Feb;64(2):204-210. doi: 10.2967/jnumed.122.264860. Hope TA. Updates to the Appropriate-Use Criteria for Somatostatin Receptor PET. J Nucl Med. 2020 Dec;61(12):1764. doi: 10.2967/jnumed.120.257808. PMID: 33262268. Gålne A, Almquist H, Almquist M, et al. A Prospective observational study to evaluate the effects of long-acting somatostatin analogs on 68Ga-DOTATATE uptake in patients with neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2019;60:1717–1723 Ambrosini V, Caplin M, Castaño JP, Christ E, Denecke T, Deroose CM, Dromain C, Falconi M, Grozinsky-Glasberg S, Hicks RJ, Hofland J, Kjaer A, Knigge UP, Kos-Kudla B, Koumarianou A, Krishna B, Lamarca A, Pavel M, Reed NS, Scarpa A, Srirajaskanthan R, Sundin A, Toumpanakis C, Prasad V. Use and perceived utility of [18 F]FDG PET/CT in neuroendocrine neoplasms: A consensus report from the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Advisory Board Meeting 2022. J Neuroendocrinol. 2024 Jan;36(1):e13359. doi: 10.1111/jne.13359. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38097193. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, Ambrosini V, Kjaer A, Delgado-Bolton R, Kunikowska J, Oyen WJG, Chiti A, Giammarile F, Sundin A, Fanti S. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(9):1588-1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y. Epub 2017 May 25. Erratum in: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Nov;44(12):2150-2151. doi: 10.1007/s00259-017-3807-0. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. J Nucl Med. 2019 Mar;60(3):369-376. doi: 10.2967/jnumed.118.211706. Prosperi D, Carideo L, Russo VM, Meucci R, Campagna G, Lastoria S, Signore A. A Systematic Review on Combined [18F]FDG and 68Ga-SSA PET/CT in Pulmonary Carcinoid. J Clin Med. 2023 May 28;12(11):3719. doi: 10.3390/jcm12113719. Giovannini E, Giovacchini G, Borsò E, Lazzeri P, Riondato M, Leoncini R, Duce

	V, Ciarmiello A. [68Ga]-Dota Peptide PET/CT in Neuroendocrine Tumors: Main Clinical Applications. <i>Curr Radiopharm</i>. 2019;12(1):11-22. doi: 10.2174/1874471012666181212101244. Machado JS, Beykan S, Herrmann K, et al. Recommended administered activities for 68Ga-labelled peptides in paediatric nuclear medicine. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 43, 2036–2039 (2016). https://doi.org/10.1007/s00259-015-3289-x
--	---