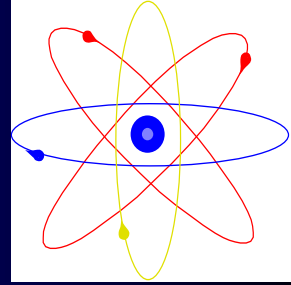




ATTUALITA' nella TERAPIA INTEGRATA LOCOREGIONALE delle NEOPLASIE delle VIE AEREO-DIGESTIVE SUPERIORI



L'imaging integrato PET/TC nello Studio dei Tumori Testa/Collo

Dr. Filippo Lauriero
S.C. di Medicina Nucleare – Centro PET
Ospedale “SS. Annunziata – S. G. Moscati”
ASL TA

Taranto 12-14 Gennaio 2012

TUMORI TESTA/COLLO

- I tumori testa/ collo sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che si sviluppano dai tessuti della bocca e cavità orale, della lingua, delle gh. salivari, del faringe, delle cavità nasali e del laringe.
- La maggior parte di questi tumori originano dall'epitelio della mucosa e sono istotipi a cellule squamose ma si associano anche altri istotipi che originano dall'epitelio ghiandolare (gh. salivari) come l'adenocarcinoma.

DIAGNOSTICA dei TUMORI TESTA/COLLO

- Si avvale primariamente dell'esame clinico, dell'esame endoscopico e della TC e/o RM, queste tecniche d'imaging sono in grado di fornire al clinico ed in particolare al chirurgo, informazioni altamente dettagliate su anatomia e morfologia del tumore quali:
 - Sede
 - Dimensioni
 - Estensione
 - Interessamento di strutture anatomiche circostanti

LIMITI della DIAGNOSTICA ANATOMO-STRUTTURALE

- **Scarsa caratterizzazione biologica della neoplasia**
- **Limitata accuratezza nel definire la radicalità dei trattamenti effettuati (chirurgici, radioterapici o chemioterapici)**
- **Difficoltà di differenziare la persistenza di malattia neoplastica da quadri reattivi aspecifici (fibrosi, flogosi, edema)**
- **Scarsa capacità di discriminare, durante il follow-up, le recidive neoplastiche dagli esiti post-chirurgici e post-attinici**

PET/TC

- La PET/TC è una tecnica d'imaging ibrida che associa alle caratteristiche biologiche del tumore (PET) quelle anatomiche (TC)
- La PET utilizzando radioisotopi positrone-emittenti (B+) consente di rappresentare in vivo con immagini tridimensionali processi biochimici e fisiologici cellulari che sovrapposte alle immagini TC producono immagini di fusione PET/TC (**imaging integrato**) permettendo di localizzare la sede anatomica dell'eventuale alterazione metabolica.
- La **PET/TC** mostra più elevata sensibilità rispetto alla PET per la migliore definizione anatomica della lesione, soprattutto in una regione anatomica complessa in cui troviamo ghiandole salivari e tessuto linfatico che captano ^{18}F -FDG in condizioni fisiologiche.

RADIOISOTOPI Positrone Emittenti

I più utilizzati sono

- **^{82}Rb emivita 1.15 min**
- **^{15}O emivita 2 min**
- **^{13}N emivita 10 min**
- **^{11}C emivita 12 min**
- **^{18}F emivita 110 min**

Questi radioisotopi legati a specifiche molecole carrier (radiofarmaco) si accumulano all'interno delle cellule neoplastiche che presentano alterazione e/o esaltazione di alcune specifiche attività metaboliche consentendo la loro visualizzazione in vivo.

^{18}F -FDG (Fluorodesossiglucosio)

Il ^{18}F -FDG è il radiofarmaco attualmente di più largo impiego sia in ambito clinico che in quello della ricerca; è un analogo del glucosio, in cui il gruppo idrossilico (OH) dell'atomo di C in posizione 2 è sostituito con un atomo di ^{18}F un isotopo positrone emittente

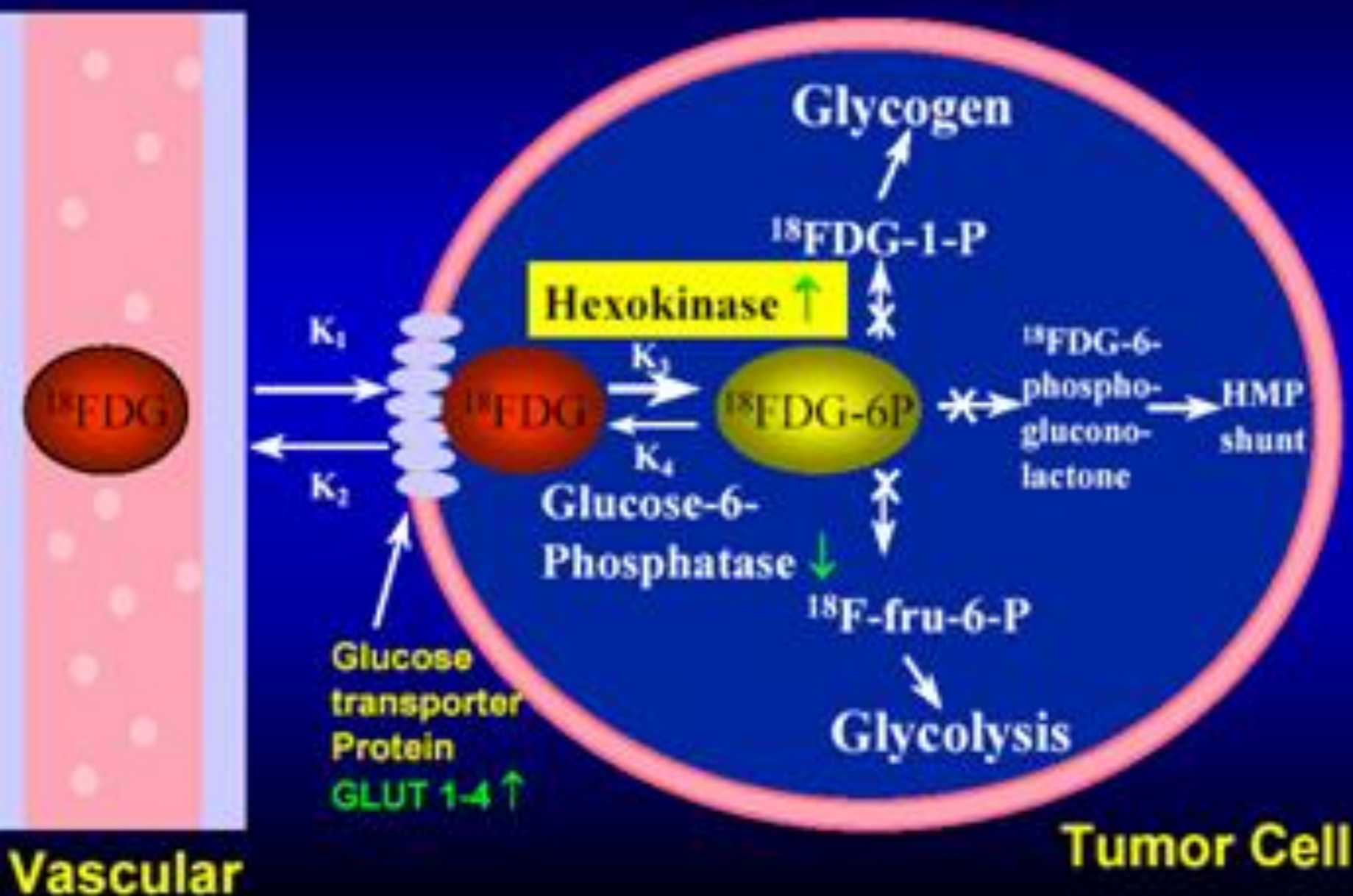
Le **cellule neoplastiche** sono caratterizzate da elevato consumo di glucosio, elevati livelli di enzimi che controllano la glicolisi (HK, PFK, PDH), aumentata espressione dei trasportatori di membrana (GLUT1, GLUT4)

Entra nelle cellule mediante **trasporto transmembrana** da parte di GLUT 1 - 4 utilizzando lo stesso meccanismo di trasporto del glucosio.

Viene fosforilato a ^{18}F -FDG-6P ma contrariamente al glucosio, **non viene ulteriormente metabolizzato nella via glicolitica** e come tale resta intrappolato nella cellula e si accumula.

Il suo accumulo è proporzionale all'attività metabolica glicidica delle cellule.

[¹⁸F] FDG: Uptake and Metabolism



^{18}F -FDG PET in ONCOLOGIA

- **Caratterizzazione della lesione (dd fra lesione maligna e benigna)**
- **Staging iniziale**
- **Identificazione di recidive locali (dd. fra malattia attiva e fibrosi) e di eventuali metastasi linfonodali e a distanza**
- **Predire e monitorare la risposta al trattamento**
- **Contribuire alla definizione del volume/bersaglio per la elaborazione del piano di trattamento radioterapico**
- **Studio della biocinetica di farmaci antineoplastici utilizzando loro analoghi radiomarcanti**

PET/TC nei Tumori Testa/Collo

- La PET/TC è ormai considerata una componente diagnostica integrale della gestione dei tumori testa/collo.
- Le sue applicazioni cliniche sono in progressiva e costante espansione per la maggiore disponibilità di apparecchiature con potere risolutivo sempre più elevato e per la maggiore esperienza e sicurezza nella valutazione dell'imaging da parte degli operatori.
- L'espansione sta proseguendo grazie alla disponibilità di nuovi radiofarmaci che permettono non solo di caratterizzare meglio il tumore biologicamente ma anche di monitorare i cambiamenti indotti dalla terapia sul tumore.

^{18}F FDG-PET/TC nei Tumori Testa/collo

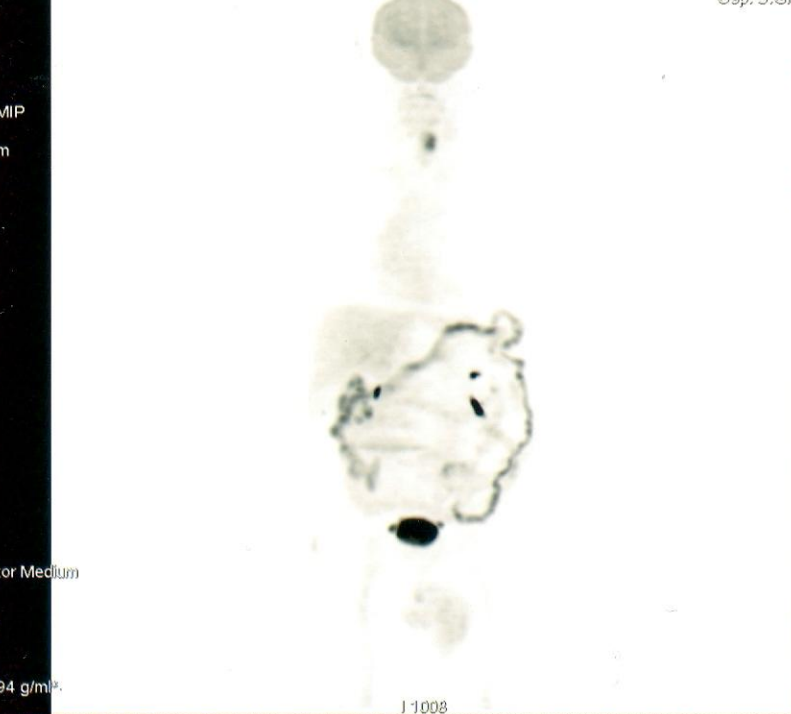
- **Classificazione TNM**
- **Follow-up e ricerca di recidive post-terapia**
- **Ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali**
- **Individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono)**
- **Contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato**

CLASSIFICAZIONE TNM dei TUMORI TESTA/COLLO

- **La classificazione TNM è quella più utilizzata per la stadiazione, anche se, non sempre può essere applicata in maniera schematica in queste neoplasie.**
- **L'accurata stadiazione della malattia, è importante per la scelta della strategia terapeutica e conoscere l'estensione della malattia ha implicazioni anche sull'outcome dei pz.**
- **La definizione del parametro T in fase prechirurgica è correlata all'estensione, localizzazione, contiguità ed invasione di strutture viciniori.**

^{18}F -FDG-PET/TC : parametro T

- Il parametro T è ben definito con le tecniche morfologiche TC e/o RM.
- La ^{18}F -FDG PET identifica il tumore primitivo, ci dà informazioni sulle caratteristiche biologiche (uptake-SUV e SBR), tuttavia, presenta limitazioni nel fornire dettagli anatomici per la definizione del piano di trattamento chirurgico. In diversi studi, è stata dimostrata una maggiore sensibilità rispetto alla TC nel mostrare piccoli foci tumorali in organi con struttura conservata.
- Studi con tecnica ibrida PET/TC hanno confermato questi dati (*Gamblur J.Nucl.Med.2001*).
- *Connell et al.* riportano nel loro lavoro, che la ^{18}F -FDG-PET/TC modifica la classificazione TNM nel 34% dei pz e il piano di trattamento radioterapico nel 29%.



Osp. S. Giuseppe Moscati State
206 Ex: 278
84
M
DoB: Jun 25 1927 Se: 8
Ex: Nov 07 2011 I: 245.8
Im: 70
DFOV 50.0cm

L R

7.3

0.5

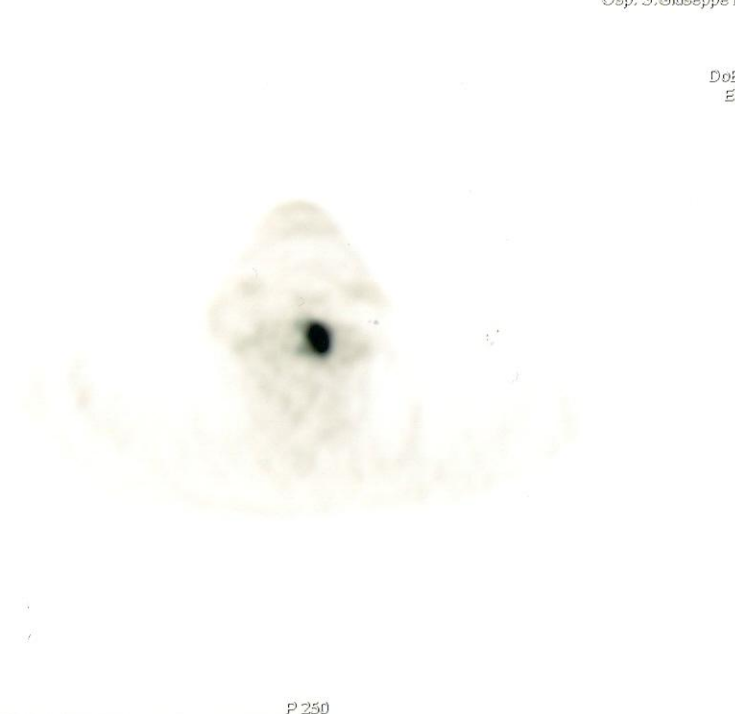
8.4

3.3

3.3mm / 3.3sp

V=10.41
11:27:27 AM
m=0.00 M=7.53 g/mlP

I-1008
A 250



P 250
A 250

Volume 2/Volume 1



Osp. S. Giuseppe Moscati State: Axial
206 Ex: 50% 278 / 50% 278
84
M
DoB: Jun 25 1927 Se: 6 / 3
Ex: Nov 07 2011 I: 245.6
Im: 70
DFOV 50.0cm

L R

3.3

5.5

4.4

50 % PET

3.3

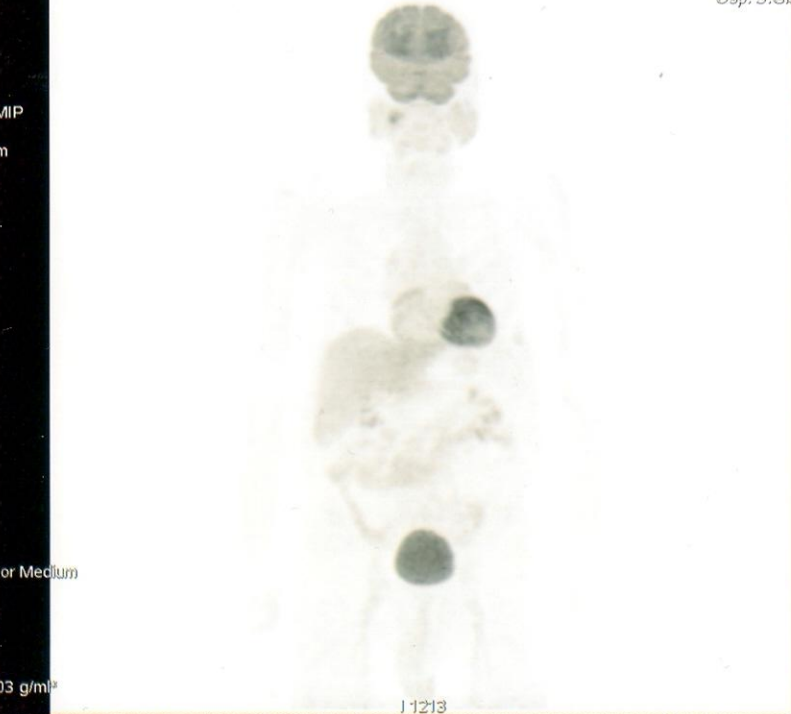
3.3mm / 3.3sp

11:27:27 AM

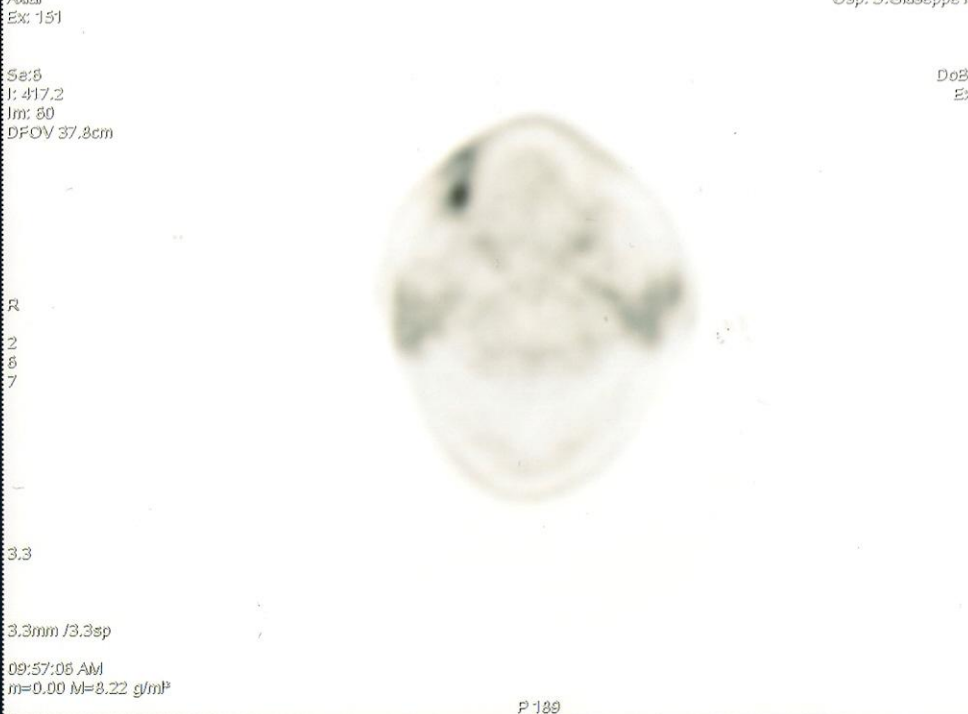
13.8mm/rot
1/3.3sp



V=10.41
11:27:27 AM
m=0.00 M=7.53 g/mlP



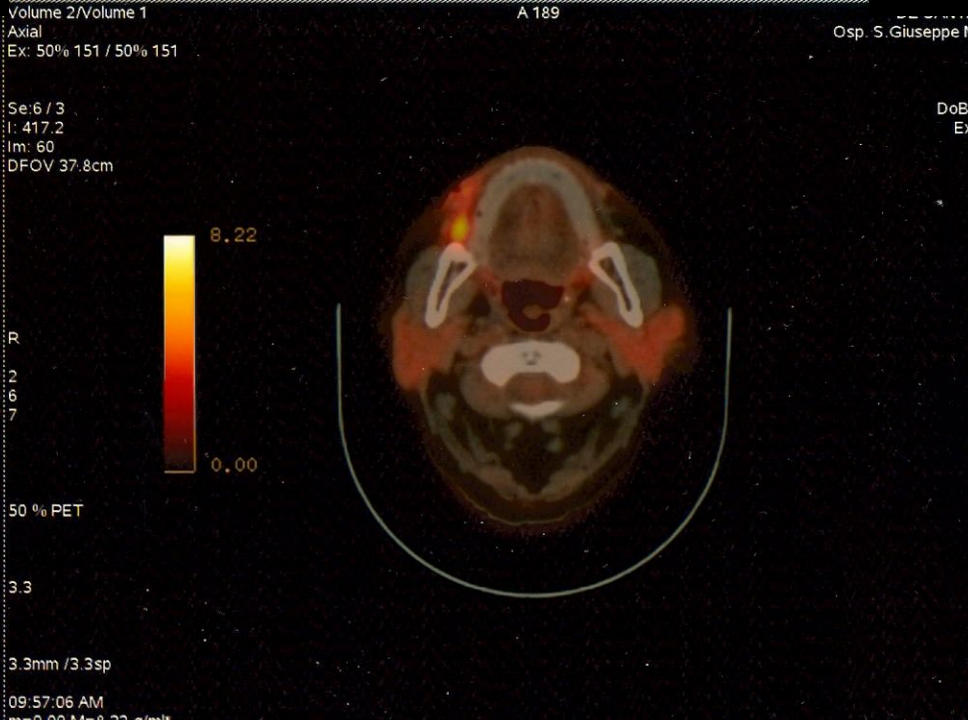
Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
29 Ex: 151
84
M
DoB: Aug 13 1927 Se: 8
Ex: Sep 28 2011 I: 417.2
Im: 80
DFOV 37.8cm



L R
7 2
0 8
8 7
3.3
3.3mm / 3.3sp
09:57:08 AM
V=4.97 m=0.00 M=8.22 g/ml³



Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
29 Ex: 50% 151 / 50% 151
84
M
DoB: Aug 13 1927 Se: 6 / 3
Ex: Sep 28 2011 I: 417.2
Im: 60
DFOV 37.8cm



Volume 2/Volume 1
Axial
50 % PET
3.3
3.3mm / 3.3sp
09:57:06 AM
V=1.0 m=0.00 M=8.22 g/ml³



I 1008
A 250

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte: Axial
348; Ex: 393
70;
M;
DoB: May 07 1941; Ser: 6
Ex: Dec 02 2011; I: 255.4
Im: 73
DFOV 50.0cm

L R

7:3

0:5

8:4

3:3

3.3mm /3.3sp

V=12.04
10:16:11 AM
m=0.00 M=10.00 g/ml

Volume 2/Volume 1

A 250

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte: Axial

DoB: May 07 1941; Ser: 6
Ex: Dec 02 2011; I: 255.4
Im: 73
DFOV 50.0cm

Medium

/ml

P 250
A 250

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte: Axial
348; Ex: 50% 393 / 50% 393
70;
M;
DoB: May 07 1941; Ser: 6 / 3
Ex: Dec 02 2011; I: 255.4
Im: 73
DFOV 50.0cm

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte: Axial

DoB: May 07 1941; Ser: 6
Ex: Dec 02 2011; I: 255.4
Im: 73
DFOV 50.0cm

3mm/rot
3sp

L R

3:3

5:5

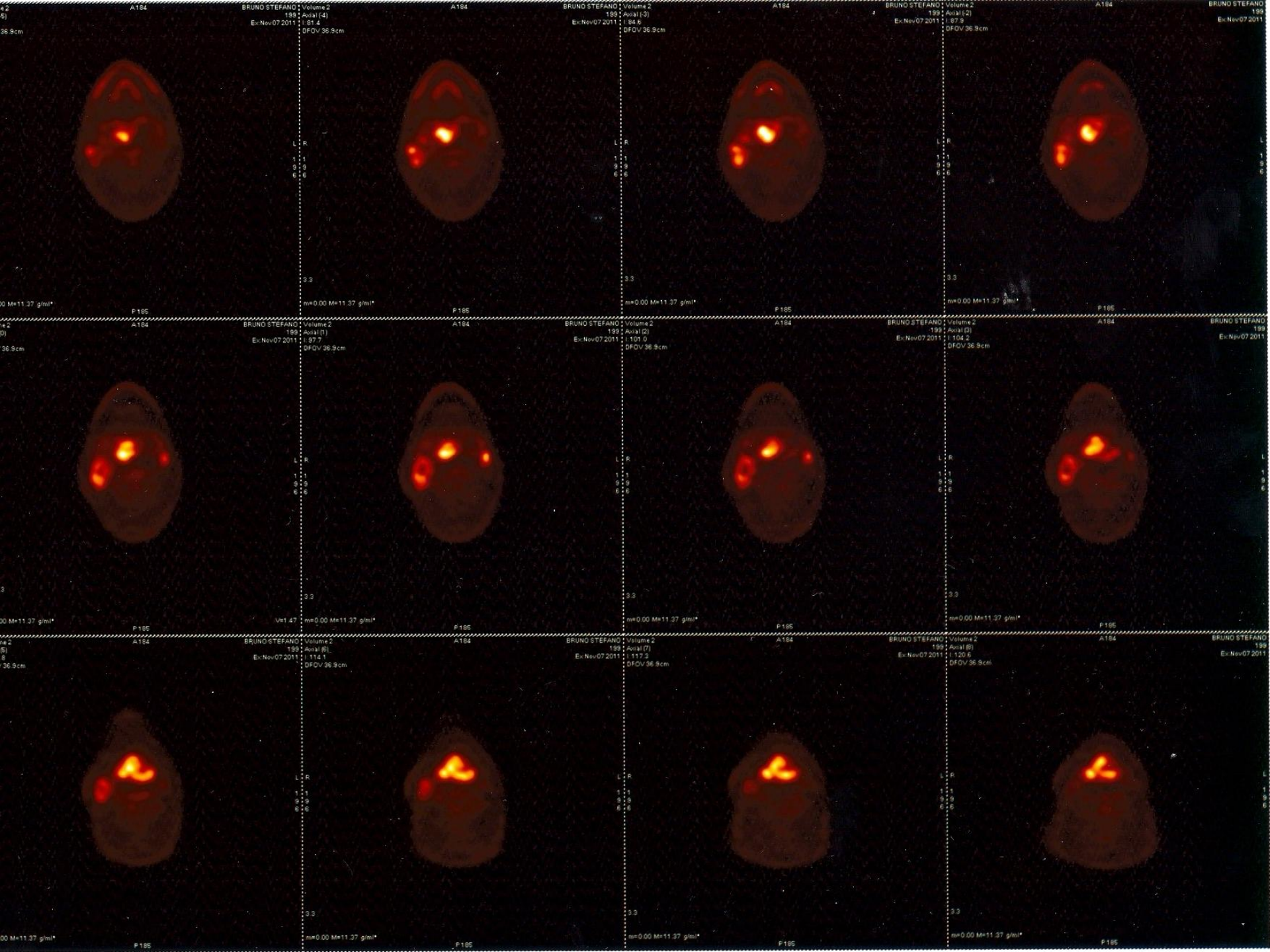
4:4

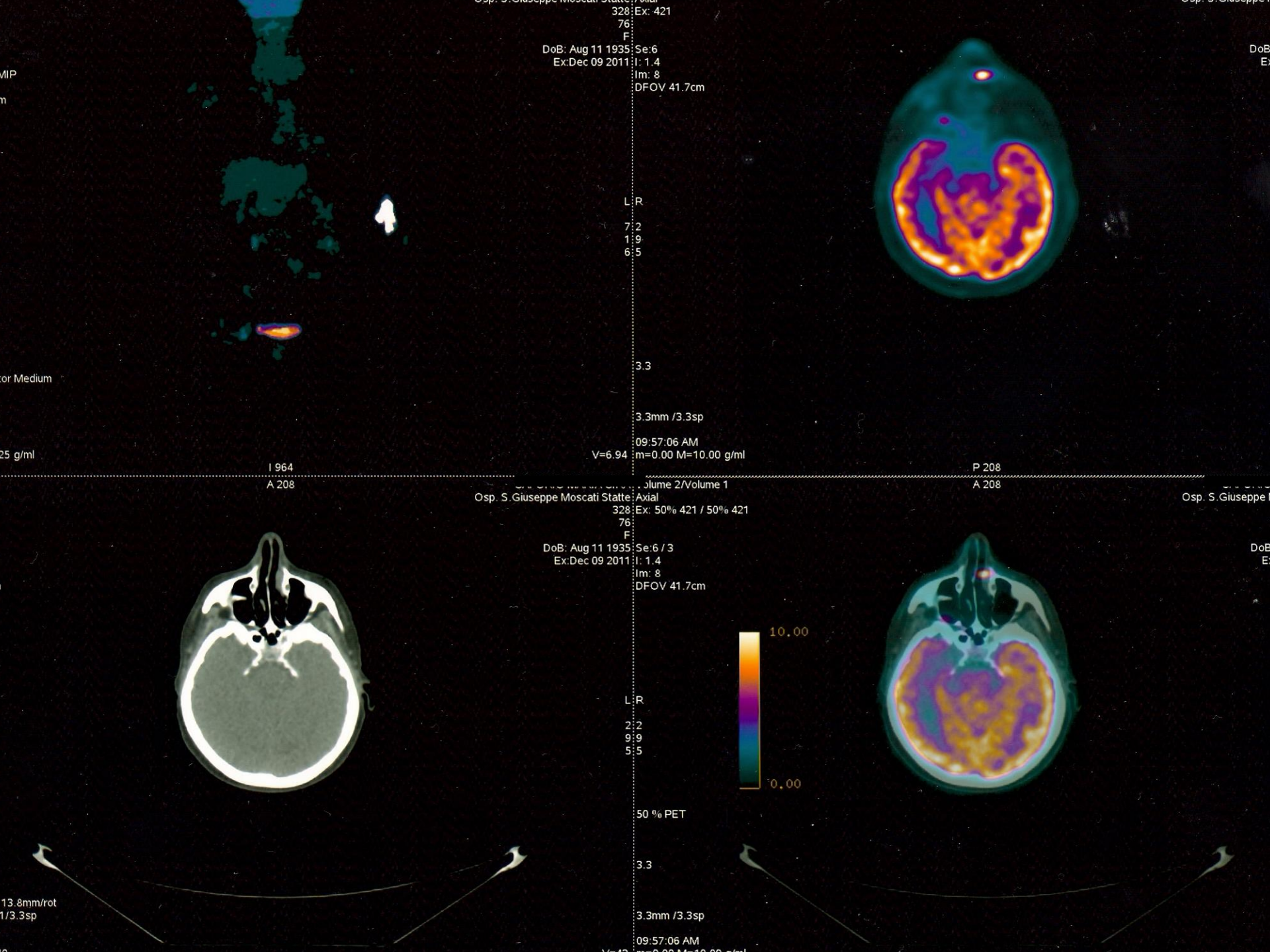
50 % PET

3:3

3.3mm /3.3sp







Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
328: Ex: 421
76:
F:
DoB: Aug 11 1935; Se: 6
Ex: Dec 09 2011; I: 1.4
Im: 8
DFOV 41.7cm

L:R

7:2
1:9
6:5

3:3

3.3mm / 3.3sp

09:57:06 AM
V=6.94 m=0.00 M=10.00 g/ml

P 208
A 208

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte: Axial
328: Ex: 50% 421 / 50% 421

76:
F:
DoB: Aug 11 1935; Se: 6 / 3
Ex: Dec 09 2011; I: 1.4
Im: 8
DFOV 41.7cm

L:R

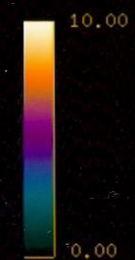
2:2
9:9
5:5

50 % PET

3:3

3.3mm / 3.3sp

09:57:06 AM
V=6.94 m=0.00 M=10.00 g/ml



13.8mm/rot
1/3.3sp

DEFINIZIONE PARAMETRO N

- Il 25-30% dei pazienti con cancro T/C presenta localizzazioni linfonodali pur non evidenti all'esame clinico
- L'imaging delle catene linfonodali latero-cervicali è routinariamente eseguita per la ricerca di eventuali metastasi linfonodali e ciò è importante per la decisione terapeutica, solo chirurgica o associata con radioterapia adiuvante
- L'utilità della ^{18}F -FDG PET nella definizione dello stato biologico dei linfonodi è riportata in diversi lavori e studi comparativi con la TC evidenziano la **maggiore sensibilità e specificità della PET rispetto alla TC** nella individuazione di sedi di malattia linfonodale.

PARAMETRO N: ACCURATEZZA

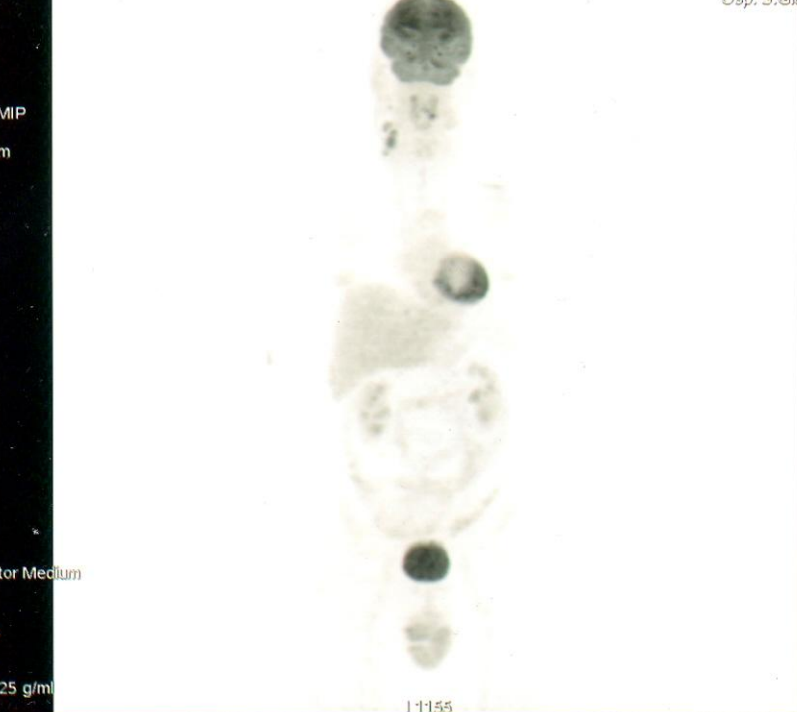
ACCURATEZZA (%)

TC	81
PET	91
CT + PET	97

Zimny et al. 2002

mm	no	PET(pos)
<5	44	10 (23%)
6 -10	29	24 (83%)
>10	41	41 (100%)
Totali	114	75 (66%)

Crippa et al. 2000



Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
71 Ex: 191
36
M
DoB: Dec 26 1974 Se: 8
Ex: Oct 10 2011 I: 278.1
Im: 71
DFOV 50.0cm

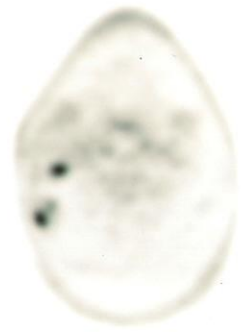
L R
7 3
9 5
3 4

3,3

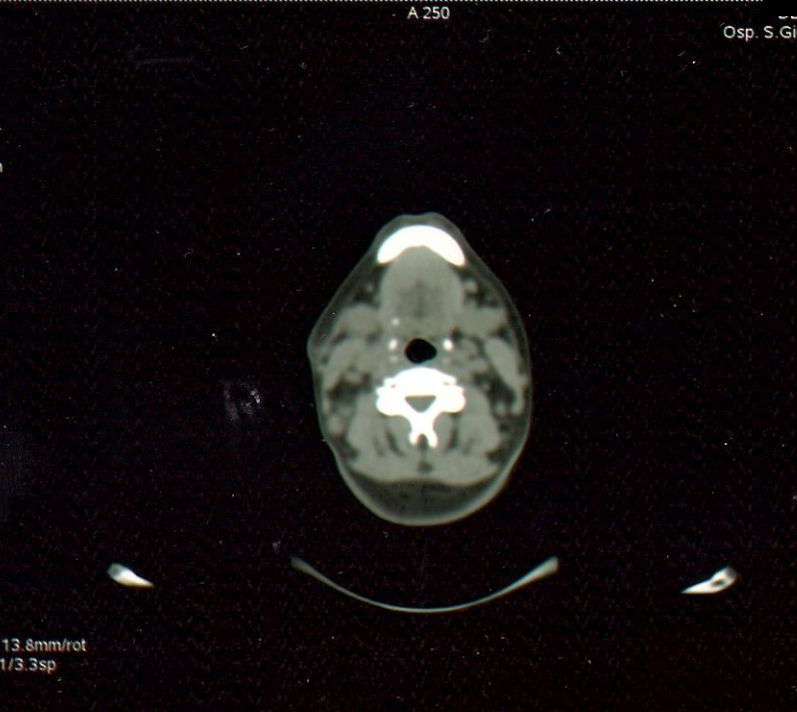
3.3mm /3.3sp

V=0.98
08:59:16 AM
m=0.00 M=10.00 g/ml

J1155
A 250



P 250
A 250



Osp. S. Giuseppe Moscati Statte: Volume 3/Volume 1
Axial
71 Ex: 50% 191 / 50% 191
36
M
DoB: Dec 26 1974 Se: 6 / 2
Ex: Oct 10 2011 I: 278.1
Im: 71
DFOV 50.0cm

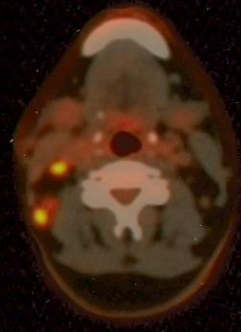
L R
3 3
5 5
4 4

50 % PET

3 3

3.3mm /3.3sp

V=0.98
08:59:16 AM
m=0.00 M=10.00 g/ml

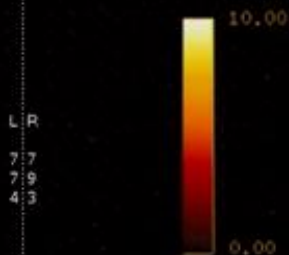


13.8mm/rot
1/3.3sp



71 Ex: 50% 191 / 50% 191
36
M:
DoB: Dec 26 1974 Se: 6 / 2
Ex: Oct 10 2011 P: 1.4

DFOV 112.2cm



L R

7 7

7 9

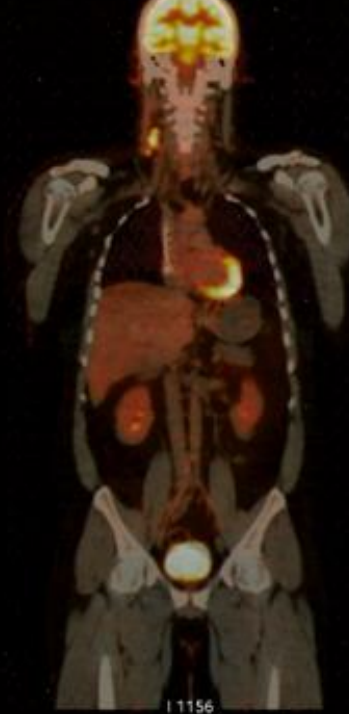
4 3

50 % PET

2.73

3.3mm /3.3sp

08:59:16 AM
V=11 m=0.00 M=10.00 g/ml



Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
71 Ex: 50% 191 / 50% 191
36
M:
DoB: Dec 26 1974 Se: 6 / 2
Ex: Oct 10 2011 R: 47.9

Volume 3/Volume 1

Sagittal

71 Ex: 50% 191 / 50% 191

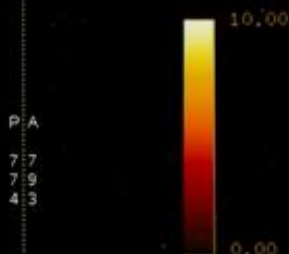
36

M:

DoB: Dec 26 1974 Se: 6 / 2

Ex: Oct 10 2011 R: 47.9

DFOV 112.2cm



P A

7 7

7 9

4 3

50 % PET

2.73

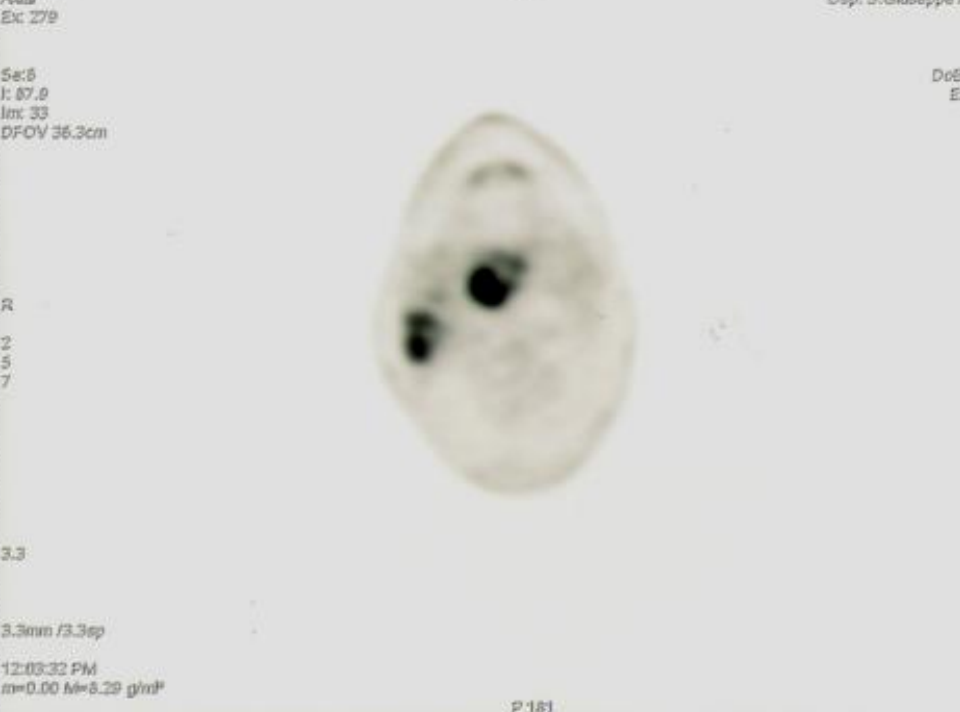
3.3mm /3.3sp

08:59:16 AM
V=11 m=0.00 M=10.00 g/ml

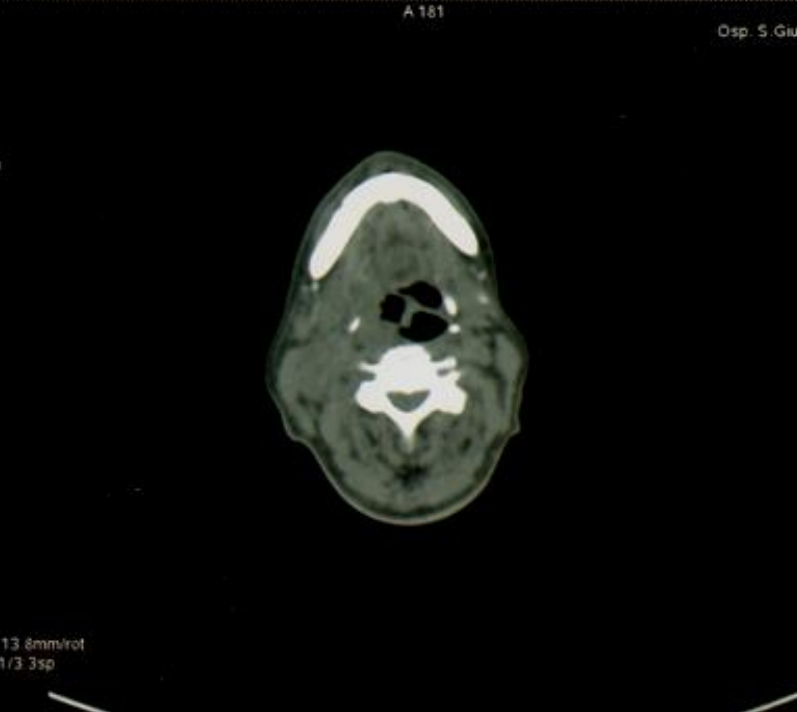




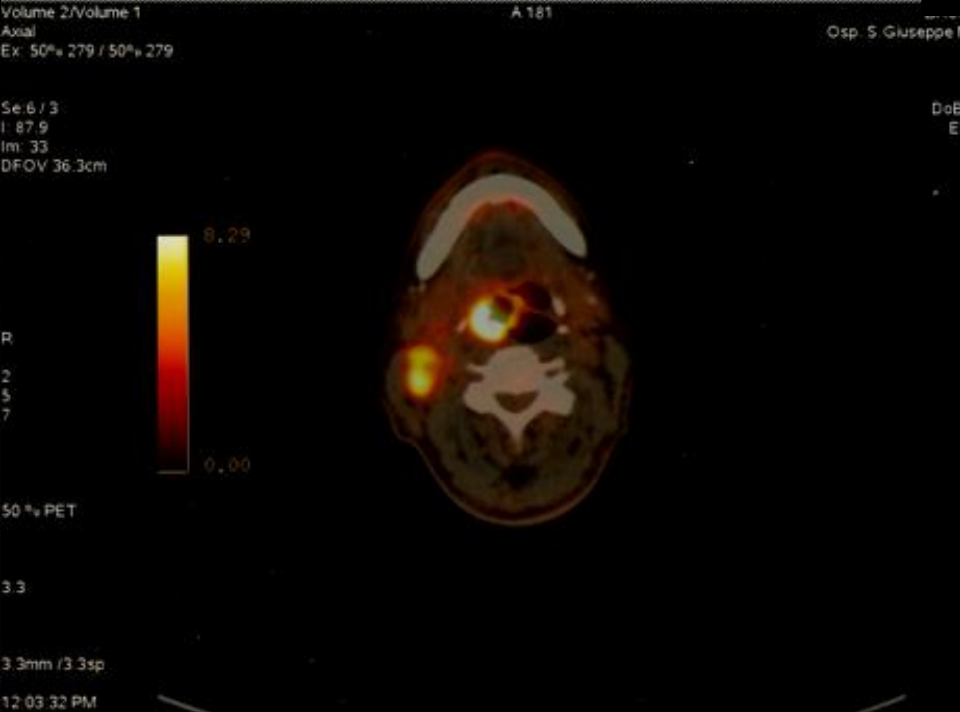
199 Ex: 279
76
M
DoB: Nov 13 1934 Se: 8
Ex: Nov 07 2011 I: 87.0
Im: 33
DFOV 36.3cm



L R
6 2
2 5
3 7
3.3
3.3mm / 3.3sp
12:08:32 PM
V=0.93
m=0.00 M=8.29 g/rd*



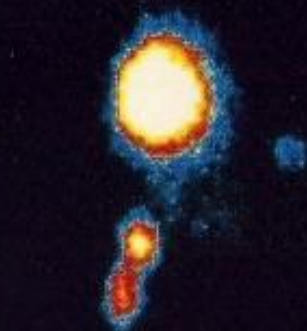
E. Volume 2/Volume 1
Osp. S. Giuseppe Moscati: Statte
199 Ex: 50% 279 / 50% 279
76
M
DoB: Nov 13 1934 Se: 6 / 3
Ex: Nov 07 2011 I: 87.9
Im: 33
DFOV 36.3cm



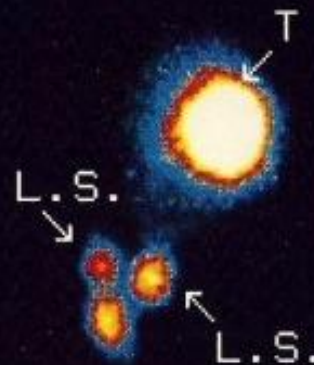
L R
2 2
4 6
5 7
50 % PET
3 3
3.3mm / 3.3sp
12:08:32 PM
m=0.00 M=8.29 g/rd*

LINFOSCINTIGRAFIA e Biopsia Escissionale del Linfonodo Sentinella (BELS)

- Lo stato biologico dei linfonodi nei tumori della bocca e cavità orale (labbra, mucosa buccale e gengivale, lingua, palato) può essere studiato anche con la ricerca intraoperatoria radioguidata del **linfonodo sentinella**.
- La metodica comporta la somministrazione intramucosa perilesionale di radiofarmaci colloidali (^{99m}Tc -Nanocoll) che mediante drenaggio linfatico si accumula nel **primo linfonodo** (sentinella) della stazione linfoghiandolare locoregionale
- Lo stato biologico del L.S. permette di conoscere lo stato di tutta la stazione linfoghiandolare
- L'esame immunoistochimico del L.S. permette di identificare anche micrometastasi non evidenziate con le colorazioni usuali (ematossilina/eosina) e consente di definire con più accuratezza il parametro N.



ANTERIORE

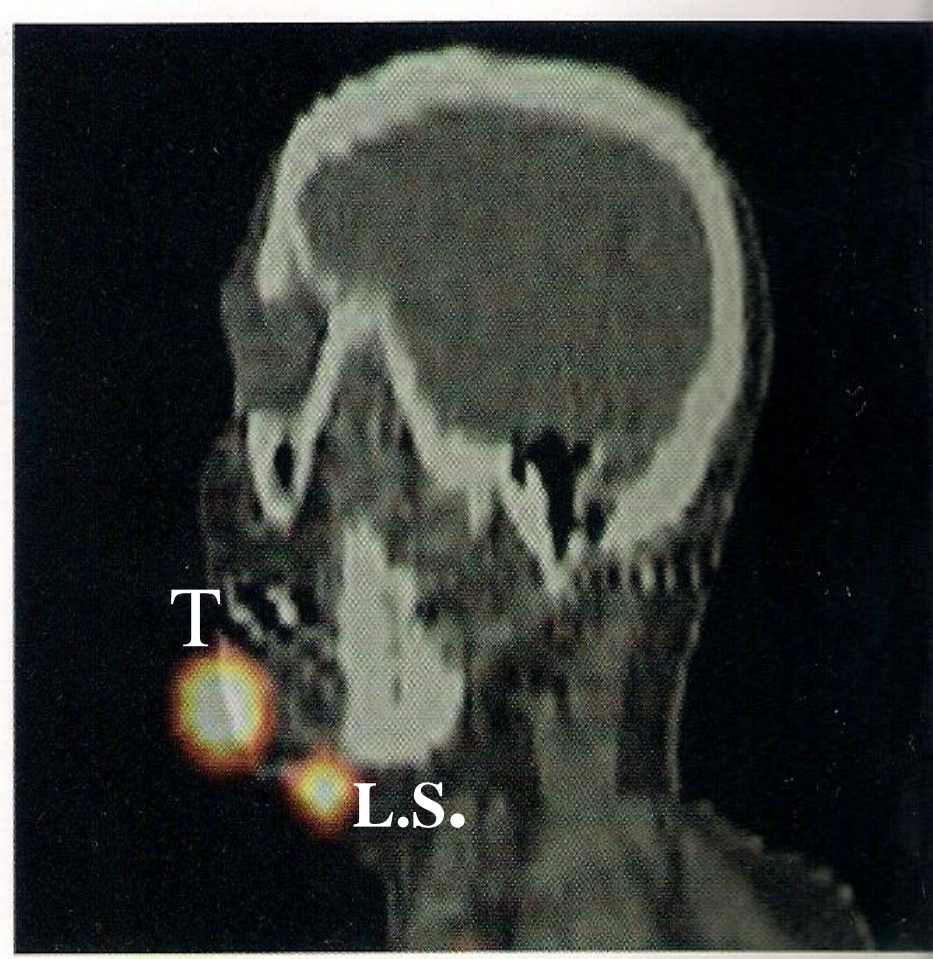


LATERALE DX

LINFOSCINTIGR.
LOCO-REGIONALE
REGIONE
CERVICALE
99mTc-Nanocol1
18 MBq

LINFOSCINTIGRAFIA

Carcinoma squamoso della mucosa della parete buccale e del fornice gengivale dx - ricerca linfonodo sentinella mediante linfoscintigrafia: Linfonodi in sede angolo-mandibolare e latero-cervicale superiore



SPECT/TC della testa: carcinoma della mucosa del fornice gengivale anteriore paramediano sx- linfo-scintigrafia con ^{99m}Tc -nanocoll per ricerca del linfonodo sentinella

Parametro N e Impatto della PET/TC sulla Strategia Terapeutica

- **Conoscere lo stato biologico dei linfonodi delle catene latero-cervicali ha una rilevante ricaduta sulla strategia terapeutica da adottare nel trattamento dei pazienti con tumore T/C**
- **Alcuni studi hanno evidenziato come in fase prechirurgica la ^{18}F -FDG PET/TC consente una ottimale conoscenza dello stato biologico dei linfonodi latero-cervicali dei pazienti con tumore T/C con impatto sulla decisione terapeutica, comportando modificazione del piano di trattamento nel **20 % dei casi.****

PARAMETRO M

La ^{18}F -FDG PET ha un ruolo rilevante anche nella ricerca di metastasi a distanza.

La TC è solitamente eseguita per lo studio di testa, collo e torace. La PET esplora l'organismo umano dalla base cranica a metà coscia permettendo di ricercare foci metastatici di malattia in un numero maggiore di organi.

Metastasi oltre le catene linfonodali latero-cervicali possono essere riscontrate in polmoni, ossa e fegato.

Lonneux et al, riportano su 233 pz, una maggiore sensibilità e accuratezza della PET/TC rispetto alla TC nell'identificazione di metastasi a distanza oltre le stazioni linfoghiandolari loco-regionali, con modificazione del management dei pz nel 13.7% (M: 8.6%; N: 5.1%).



205 Ex: 322
43
M
DoB: Mar 27 1968 Se: 5
Ex: Nov 16 2011 I: 565.8
Im: 164
DFOV 50.0cm

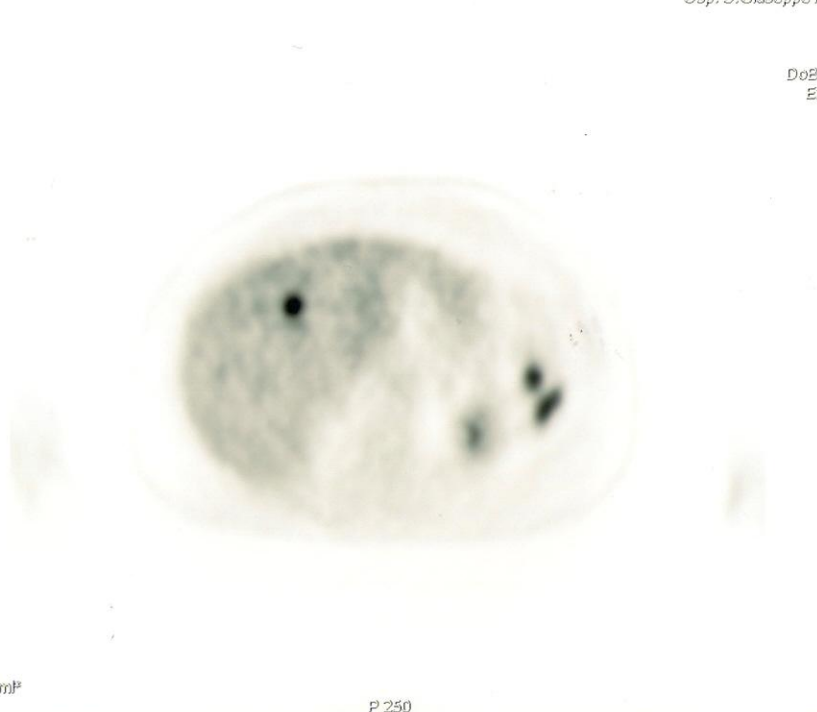
L:R

7:3
0:5
8:4

3:3

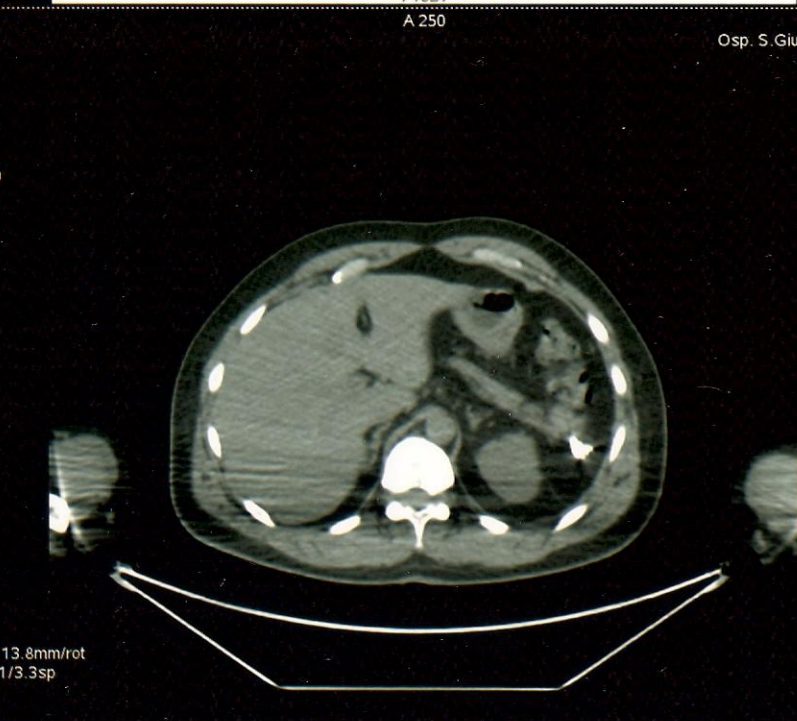
3.3mm / 3.3sp

V=1.31
10:41:40 AM
m=0.00 M=7.72 g/ml²



P 250

A 250



Osp. S. Giuseppe Moscati Statte: Axial
205 Ex: 50% 322 / 50% 322
43
M
DoB: Mar 27 1968 Se: 6 / 3
Ex: Nov 16 2011 I: 565.8
Im: 164
DFOV 50.0cm

L:R

3:3
5:5
4:4

50 % PET

3:3

3.3mm / 3.3sp

V=6.6
10:41:40 AM
m=0.00 M=7.72 g/ml²



13.8mm/rot
1/3.3sp

PET e SECONDO TUMORE PRIMITIVO

Metastasi polmonari si possono riscontrare nei pazienti con T/C.

Tuttavia, poichè nei pazienti con T/C può associarsi con una discreta incidenza (6%) un secondo tumore primitivo (**tumore sincrono**), specialmente in ambito polmonare, qualora si dovesse essere in presenza di un'unica area di patologico accumulo del radiofarmaco in sede polmonare, è opportuno considerare la coesistenza del duplice tumore primitivo.

Volume 2
30
Ex: 395
Se: 6
No cut
Weighted HD MIP
DFOV 100.1cm

P
7
0
8

No VOI
Weighted Factor Medium

3.3mm / 3.3sp
11:23:23 AM
m=0.00 M=1.25 g/ml

Volume 1
Axial
Ex: 395

Se: 3
I: 167.5
Im: 50
DFOV 40.4cm
STND

R
2
8
8

3.3
LV 120
mA 29
Rot 0.804 ME 13.8mm rot
3.8mm 1.375 1/3 3sp
TR: 0.0
11:21:07 AM
W = 400 L = 40



1896
A 249

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
349
67
F
DoB: Aug 30 1944
Ex: Dec 02 2011

Volume 2
Axial
Ex: 395
Se: 8
I: 167.5
Im: 50
DFOV 40.4cm

L R
7.2
0.8
8.8

3.3

3.3mm / 3.3sp
11:23:23 AM
m=0.00 M=10.00 g/ml
V=22.89

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
349
67
F
DoB: Aug 30 1944
Ex: Dec 02 2011

Volume 1
Axial
Ex: 50% 395 / 50% 395
Se: 6 / 3
I: 167.5
Im: 50
DFOV 40.4cm

L R
7.2
0.8
8.8
4.8

50% PET

3.3
3.3mm / 3.3sp
11:23:23 AM
m=0.00 M=10.00 g/ml
V=42



P 155
A 249

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
349
67
F
DoB: Aug 30 1944
Ex: Dec 02 2011

Volume 1
Axial
Ex: 50% 395 / 50% 395
Se: 6 / 3
I: 167.5
Im: 50
DFOV 40.4cm

L R
7.2
0.8
8.8
4.8

50% PET

3.3
3.3mm / 3.3sp
11:23:23 AM
m=0.00 M=10.00 g/ml
V=22.89

P 155

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
349
67
F
DoB: Aug 30 1944
Ex: Dec 02 2011

Osp. S. Giuseppe Moscati Statte
349
67
F
DoB: Aug 30 1944
Ex: Dec 02 2011

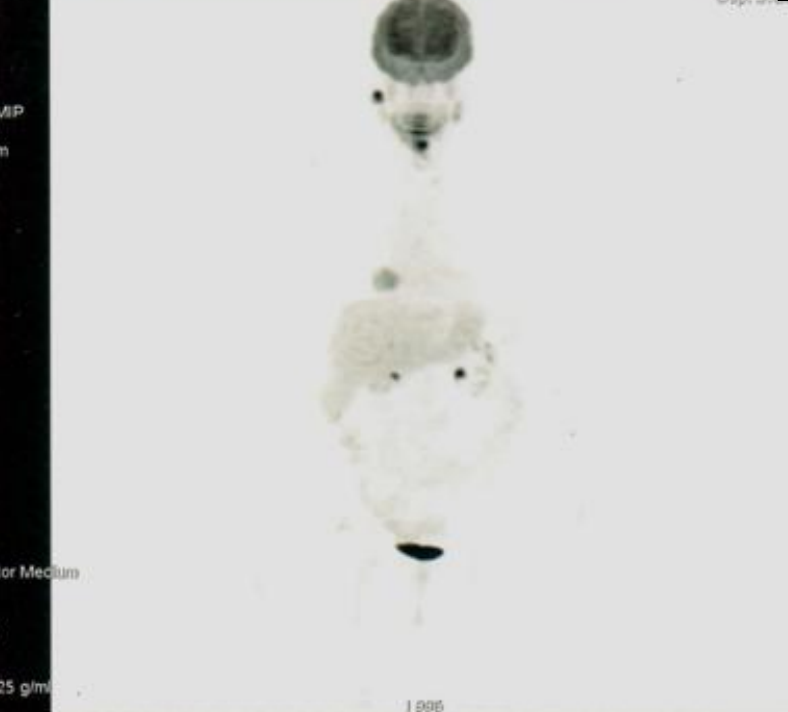
Volume 1
Axial
Ex: 50% 395 / 50% 395
Se: 6 / 3
I: 167.5
Im: 50
DFOV 40.4cm

L R
7.2
0.8
8.8
4.8

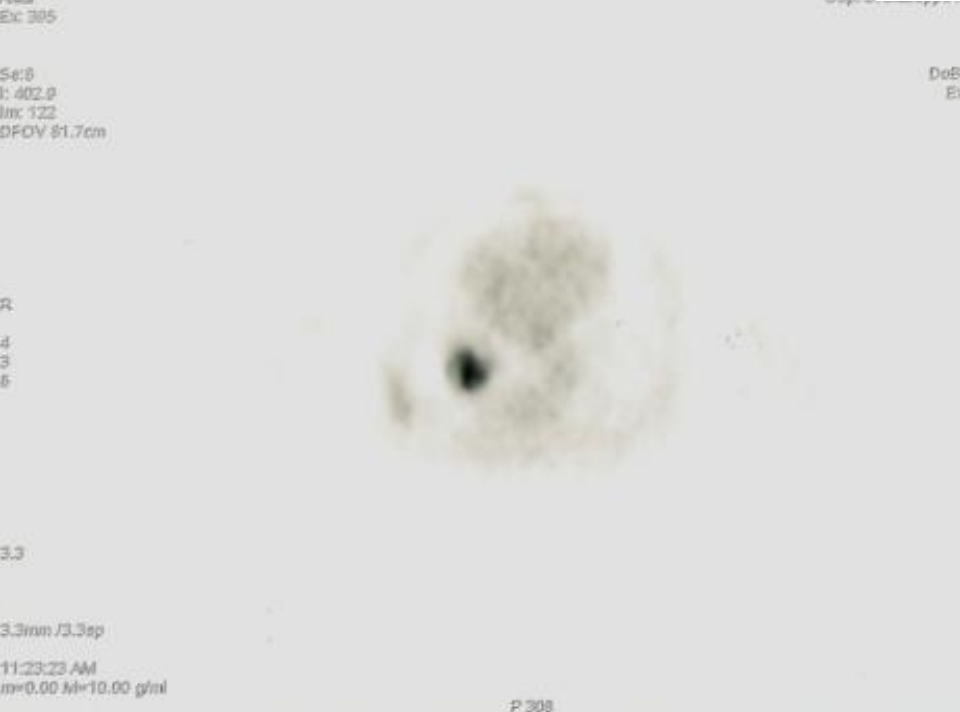
50% PET

3.3
3.3mm / 3.3sp
11:23:23 AM
m=0.00 M=10.00 g/ml
V=22.89

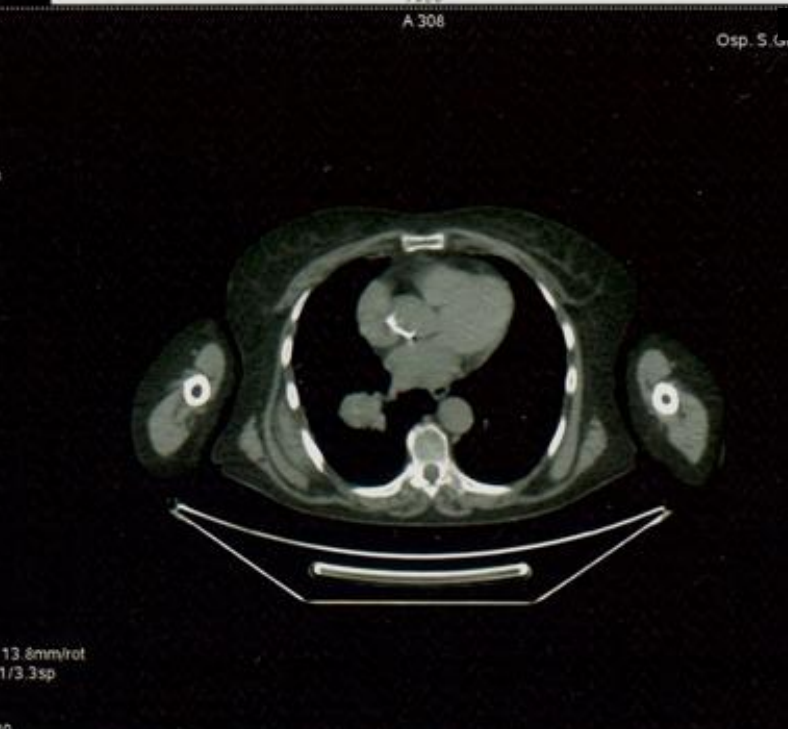
P 155



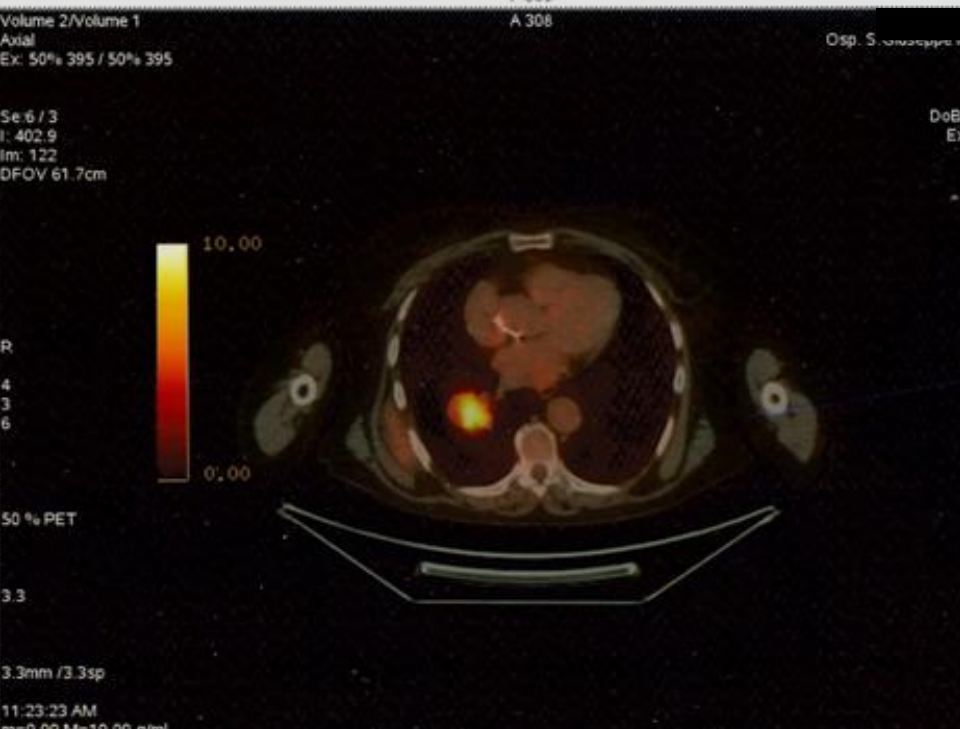
349 Ex: 305
67 F
DoB: Aug 30 1944 Se: 8
Ex: Dec 02 2011 I: 402.9
Im: 122
DFOV 61.7cm



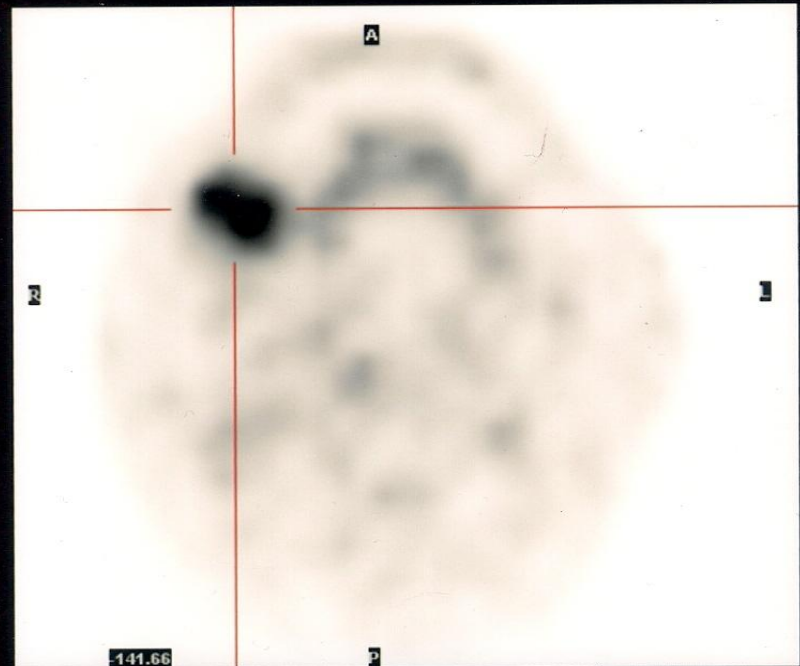
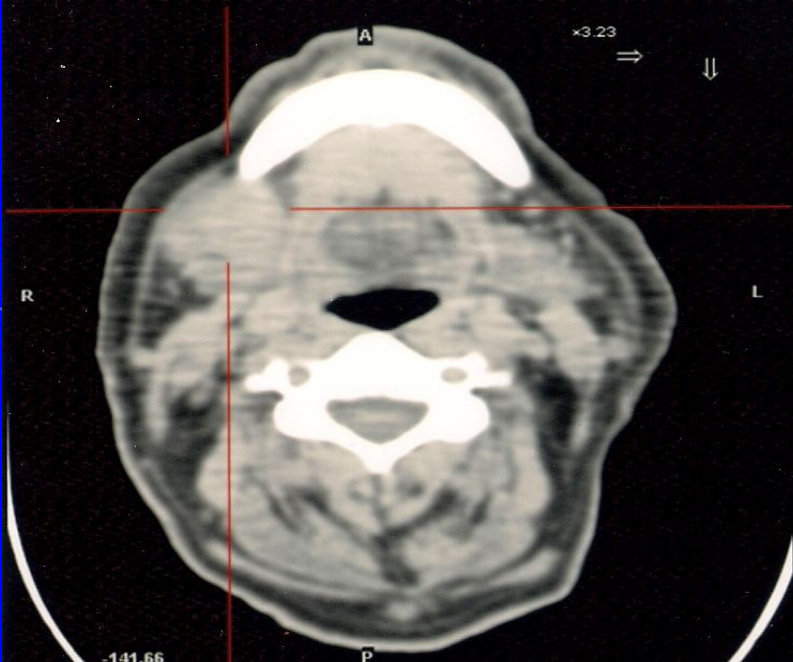
L R
7 4
0 3
8 6
3.3
3.3mm / 3.3sp
11:23:23 AM
V=2.68 m=0.00 M=10.00 g/ml



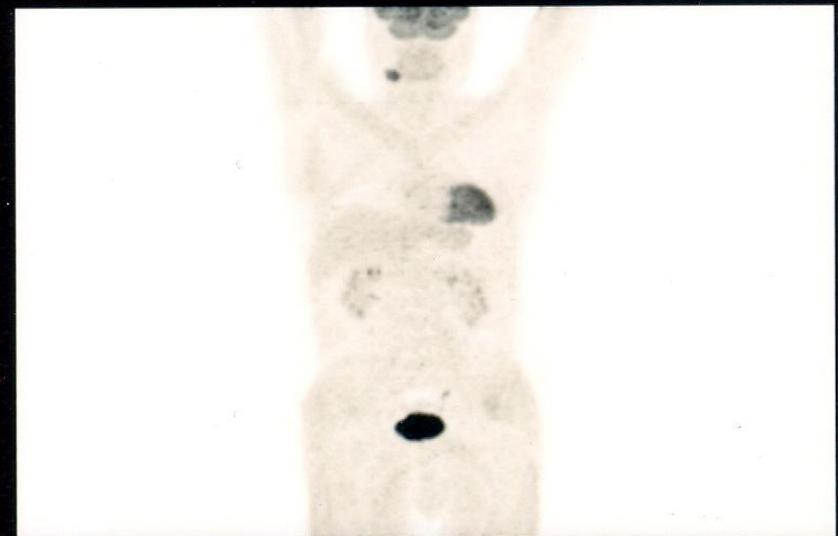
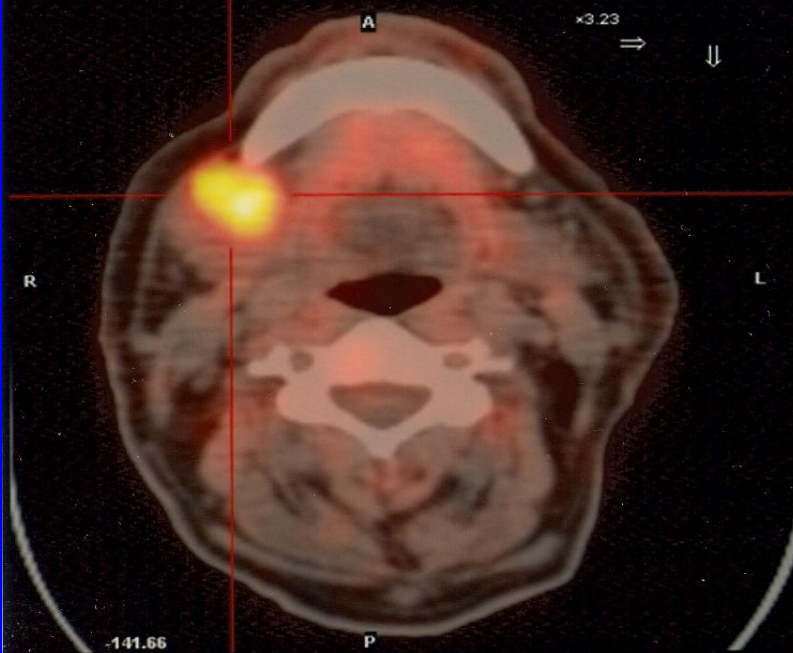
Osp. S. *[unreadable]*
349 Ex: 50% 395 / 50% 395
67 F
DoB: Aug 30 1944 Se: 6 / 3
Ex: Dec 02 2011 I: 402.9
Im: 122
DFOV 61.7cm



L R
4 4
3 3
6 6
50% PET
3.3
3.3mm / 3.3sp
11:23:23 AM
V=1.48 m=0.00 M=10.00 g/ml



METASTASI da CR OCCULTO



MIP Navigate

PET/CT nella valutazione della risposta al trattamento

- E' stato finora accettato che al termine di un trattamento radio-chemioterapico in pz con HNSCC localmente avanzato e con completa risposta del tumore primitivo, si procedesse alla **dissezione cervicale** in presenza di masse residue rilevate alla TC.
- Negli ultimi anni alcuni AA. hanno messo in discussione questo dogma in relazione al dato della ^{18}F -FDG-PET/TC, effettuando la dissezione cervicale soltanto in **pazienti con massa residua e con uptake di radioglucosio**.
- Ciò ha comportato una riduzione del numero delle dissezioni cervicali, molte non necessarie, e delle conseguenziali morbidità associate.

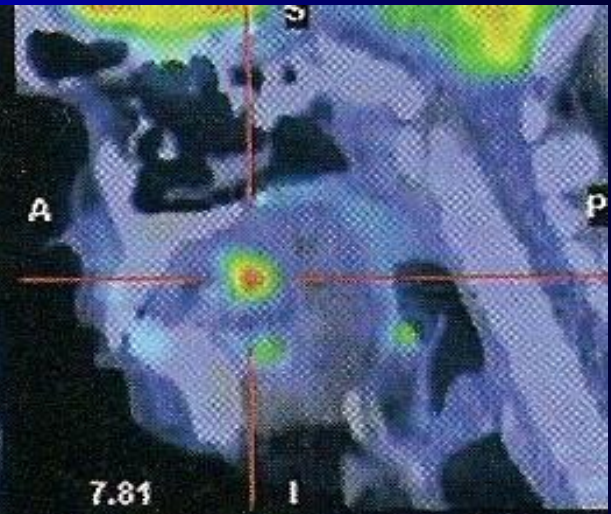
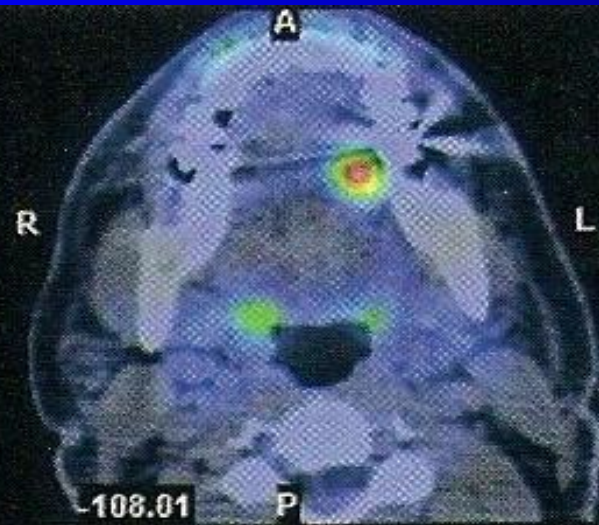
PET/CT nella valutazione della risposta al trattamento

- **Le tecniche d'imaging strutturale (CT/MRI) sono state utilizzate per valutare la risposta al trattamento con risultati non ottimali per la loro limitazione di identificare piccole aree di cellule neoplastiche vitali nell'ambito di masse residue o di tessuto fibrotico o caratterizzare linfonodi reattivi aumentati di volume**
- **La PET/CT ha un significativo vantaggio in questa fase, in quanto essa ha un'approccio metabolico-funzionale del tessuto, non ricercando le modificazioni morfologiche e strutturali**
- **La capacità della PET di individuare la presenza di tessuto vitale nell'ambito di masse residue o di tessuto cicatriziale è riportato in diversi lavori.**

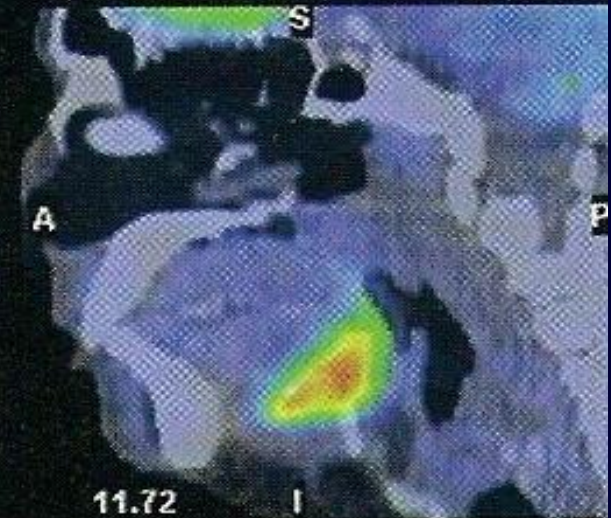
FALSI POSITIVI post radioterapia

- In questi pazienti un fattore limitante è rappresentato da un discreto numero di falsi positivi alla PET e PET/CT correlato ai cambiamenti tissutali locali indotti dall'edema e dallo stato infiammatorio post terapia.
- In queste situazioni è possibile differenziare i cambiamenti post-radioterapia dalla presenza di malattia residua, valutando il pattern di distribuzione del radioglucosio piuttosto che l'entità dell'uptake.
- Il residuo di malattia si presenta come un'area circoscritta nell'ambito della massa residua, mentre le modificazioni post-attiniche sono spesso periferiche al tumore con modificazioni in tessuti precedentemente integri.

Baseline



Post-CRT



Transaxial

Sagittal

PET/CT nella valutazione della risposta al trattamento

- In una metanalisi di 27 studi con PET e PET/CT nella ricerca di residui di malattia nella sede del tumore primitivo e dei linfonodi sono stati riportati i seguenti dati :

	tumore	linfonodi
Sensibilità	94%	74%
Specificità	82%	88%
VPP	75%	49%
VPN	95%	96%

Elevato VPN della PET/TC

- VPN elevato sta influenzando il management dei pazienti con HNSCC, specie in quelli con stadio N 2/3, trattati con radioterapia o radiochemioterapia in cui la persistenza di massa residua avrebbe richiesto la dissezione cervicale.
- In uno studio prospettico Porceddu et al. su 112 pz con HNSCC, **dopo 12 settimane** dalla radioterapia, alla TC 50 pz (45%) presentavano massa residua, la PET/TC ha evidenziato uptake di FDG in 9/50 pz, nessun uptake in 41/50.
- Nei 9 pz con uptake di FDG alla PET, 1 ha eseguito chemioterapia per metastasi polmonari; 8 sottoposti a dissezione del collo (6 positivi per residuo di malattia; 2 negativi)
- 62 pz negativi in follow-up liberi da malattia con una mediana di circa 50 mesi

Timing ottimale della PET/TC post radio e chemioterapia

- Il timing ottimale per la esecuzione della PET/TC dopo radio-chemioterapia è ancora controverso.
- **Andrade et al**, hanno rilevato che sensibilità, specificità, VPP e VPN mostrano valori maggiori se la PET/TC viene eseguita dopo 8 settimane dalla fine della terapia.
- **Altri AA**, consigliano 3 mesi per il restaging, come un compromesso fra il rischio di un dato falso negativo e la scoperta tardiva di tessuto tumorale residuo
- Tuttavia, in pz con scarsa risposta clinica o apparente progressione di malattia la PET/TC deve essere effettuata anche con un intervallo di tempo più ristretto.

PET/TC nel follow-up dei pz con HNSCC

- **La necessità e la frequenza della valutazione con l'imaging della malattia dopo trattamento è controversa.**
- **Una precoce individuazione di recidive loco-regionali della malattia può potenzialmente migliorare la sopravvivenza favorita da un tempestivo trattamento di salvataggio.**
- **La PET/TC, poiché è una tecnica d'imaging whole-body basata sulle alterazioni metaboliche tissutali consente una migliore identificazione del tumore e permette in questa situazione di trattare la malattia loco-regionale e nello stesso tempo rende inutile un trattamento locale, qualora vi fossero metastasi a distanza.**

PET/TC nel follow-up dei pz con HNSCC

- **Diversi studi con numero di casi non molto ampi hanno mostrato una maggiore sensibilità e specificità della PET/TC rispetto all'esame clinico e alla TC nell'individuazione di recidive locali, di metastasi a distanza e di secondo tumore.**
- **Lee et al, in uno studio su 156 pz con HNSCC sottoposti a trattamento radicale (chirurgia e radio) ha riscontrato 31 recidive loco-regionali e 10 metastasi a distanza individuate in un periodo medio di follow-up di 24 mesi, la maggior parte rilevate nei primi 12 mesi dal termine della terapia.**
- **La PET/TC ha dimostrato avere una maggiore sensibilità, VPN e accuratezza rispetto alla TC.**
- **I 116 pz con PET negativa non hanno presentato sedi di recidiva nel successivo anno di follow-up**

^{18}F -FDG-PET/TC e RADIOTERAPIA

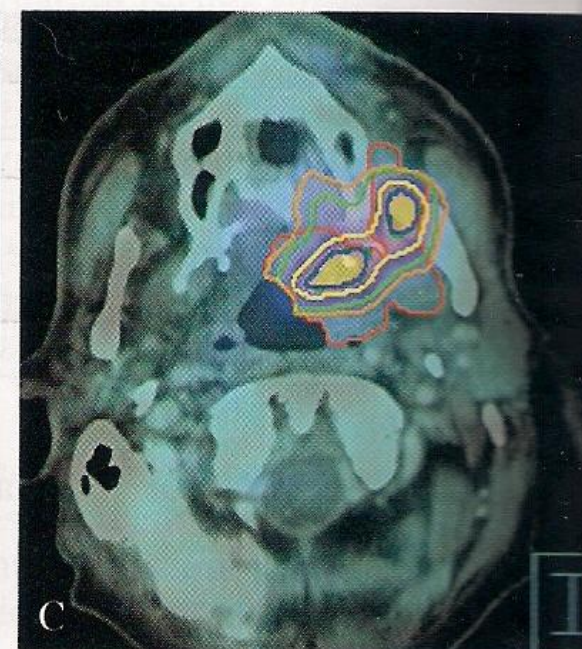
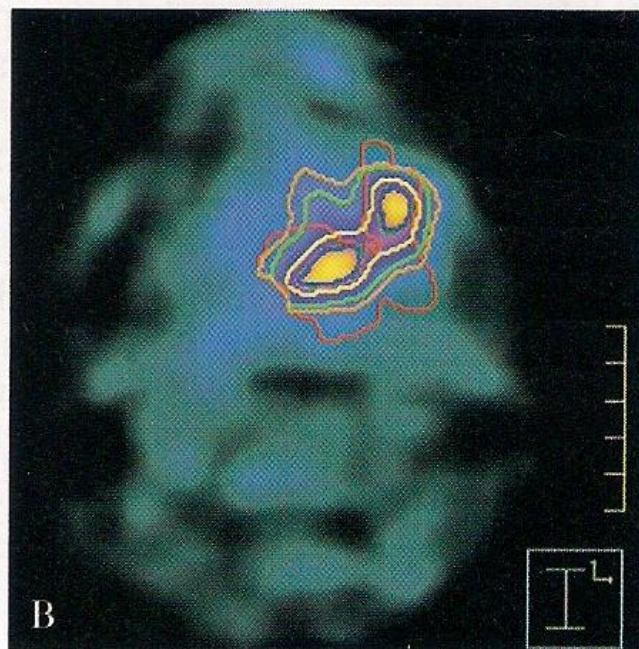
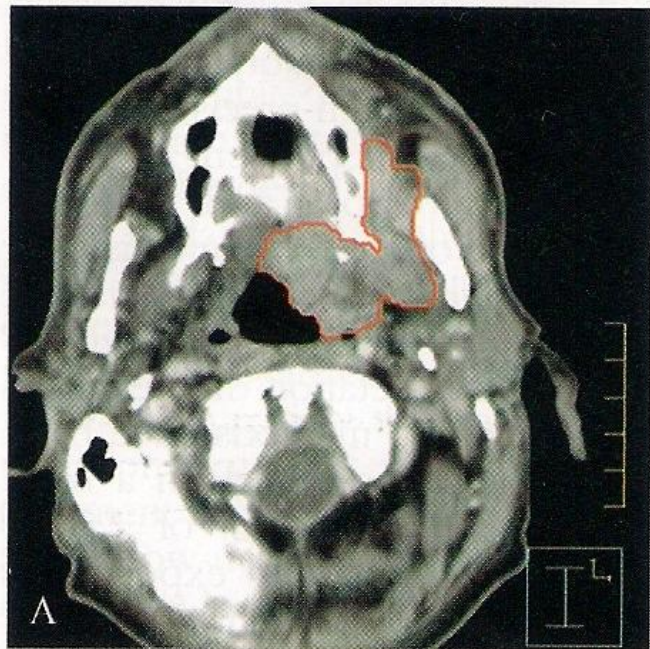
- **La radioterapia costituisce un importante caposaldo della strategia terapeutica dei tumori T/C ed ha il vantaggio di preservare la funzione degli organi trattati.**
- **L'immagine anatomo-strutturale del tumore fornita dalla TC rimane il punto di riferimento per la definizione del piano di trattamento radioterapico e per il mapping della densità elettronica necessario per il calcolo della dose. La TC presenta a volte limiti specie verso i tessuti molli nella definizione del volume bersaglio con variazioni intra e interosservatore.**
- **L'uso della PET/TC ha potenzialità per compensare le insufficienze delle tecniche d'imaging anatomiche e poiché essa permette di evidenziare i cambiamenti dinamici indotti sul tumore nel corso della terapia radiante può risultare utile nella definizione di piani di trattamento personalizzati.**

^{18}F -FDG-PET/TC e RADIOTERAPIA

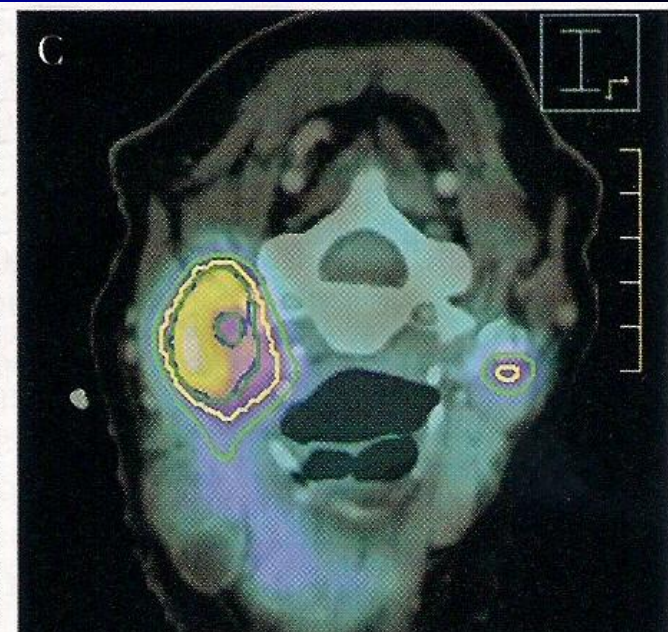
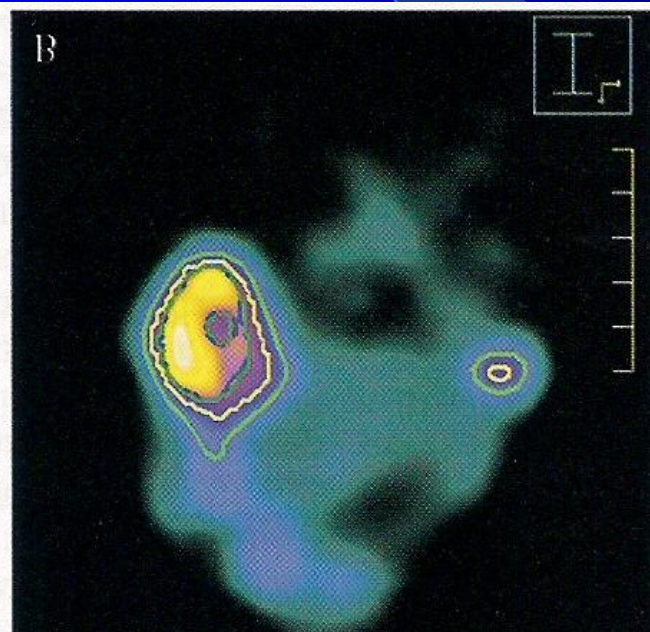
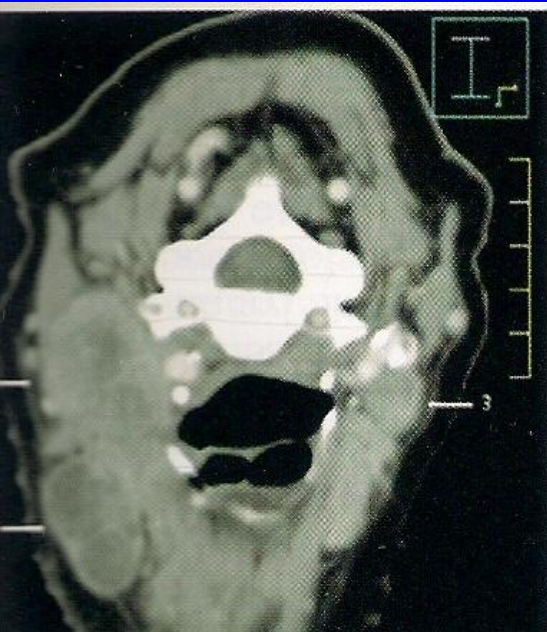
- Il fine della radioterapia è di dare una dose tumoricida di radiazioni al tumore e alle metastasi linfonodali cervicali e limitando il più possibile la dose ai tessuti sani circostanti.
- Per la definizione dei piani di trattamento vengono determinati: GTV, CTV, PTV, cui si aggiungono la IGRT e la IMRT, che facilitano l'adattamento interattivo del trattamento sulla base delle caratteristiche e delle modificazioni del tumore e permettono di valutare la risposta al trattamento.
- Nel 2000, Ling et al, hanno introdotto il concetto di **biological target volume (BTV)** con il fine di distribuire la dose radiante nel tumore in relazione alle sue caratteristiche biologiche, informazioni che le tecniche d'imaging anatomico non riescono a fornire ma che la PET/TC può dare.

¹⁸F-FDG-PET/TC e RADIOTERAPIA

- **Diversi studi sono stati effettuati per valutare il ruolo della PET/TC nella definizione di piani terapeutici personalizzati con risultati discordanti.**
- **Un limite è rappresentato dalle modalità con cui definire il GTV con la PET in modo da renderlo operatore indipendente (interpretazione visiva, al 40-50% del massimo segnale del tumore, SUV 2.5, SBR)**
- **La maggior parte delle modalità di calcolo con la PET ha dato valori di GTV più piccoli rispetto all'informazione anatomica e clinica. In circa 1/4 dei pz il PET-GTV è risultato maggiore. In questi casi non può essere esclusa un uptake correlato alla flogosi peritumorale e quindi la necessità della conferma istologica del dato.**



Definizione delle ROI peritumorali per la determinazione del GTV-PET



^{18}F -FDG-PET/TC e RADIOTERAPIA

- **La PET può identificare le parti del GTV che potenzialmente possono richiedere dosi aggiuntive di radiazioni.**
- **Ritenendo che il maggiore uptake di FDG rappresenta una maggiore densità cellulare, la FDG-PET può essere utilizzata per individuare un sottovolume del tumore più avido di FDG su cui impiegare una maggiore dose di radiazione.**
- **La fattibilità di questo approccio è stato dimostrato in vari studi di piani teorici applicando sia una distribuzione uniforme della dose sia basata sulla IMRT.**

¹⁸F-FDG-PET/TC e RADIOTERAPIA

- **41 pz sono stati trattati con IMRT a due livelli di dose (72.5 e 77.5 Gy). La dose suppletiva è stata applicata contestualmente alla dose più bassa alla fine del trattamento. La tossicità acuta (disfagia 3 grado) si è verificata nel 50% dei pazienti con entrambi i livelli di dose. La tossicità limitante la dose si è presentata in 2 pz a dose più bassa ed in 1 a dose più alta.**
- **Gli AA concludono che la dose maggiore localizzata PET-guidata appare ben tollerata sia nel gruppo a bassa dose che in quello ad alta dose e rispettivamente nel 85% e 87% con un follow-up ad un anno.**
- **Schnagel et al, circa l'applicazione della radioterapia nei linfonodi, riportano il dato che in 78 pz che alla TC presentavano linfonodi notevolmente aumentati di volume e ritenuti metastatici, alla FDG-PET non presentavano uptake e quindi considerati negativi. Al contrario, alcuni linfonodi con modesto incremento di volume o con volume normale presentavano uptake del radioglucosio.**

Considerazioni Gestionali

- Idealmente, tutti i pazienti nella stessa sessione dovrebbero eseguire la PET, la TC con m.d.c. e la simulazione per il piano radioterapeutico.
- Per la simulazione PET/TC il pz deve giacere nella stessa posizione che assume nel corso del trattamento su un letto rigido e immobilizzato in una maschera rigida includendo la testa ed il collo per consentire la massima accuratezza della posizione riducendo gli artefatti da movimento il più possibile. Non tutti gli AA concordano.
- Una volta acquisiti i dati PET/TC devono essere trasferiti ad una workstation dedicata per i piani di trattamento per radioterapia. Questo processo può essere influenzato da problemi di software, trasferimento dei dati e problemi di registrazione.
- Un altro dato è rappresentato dalla formazione del personale. Per comprendere le problematiche riguardanti l'acquisizione PET/TC ed i piani di trattamento con radioterapia, è necessario per gli operatori effettuare un doppio training o lavorare in stretta sinergia.

ALTRI RADIOFARMACI PET

- Attività di membrana cellulare

^{11}C e ^{18}F -Colina

- Trasporto aminoacidi

^{18}F -tirosina (FET-FMT); ^{11}C -metionina

- Proliferazione Cellulare

^{18}F -deossi-Timidina

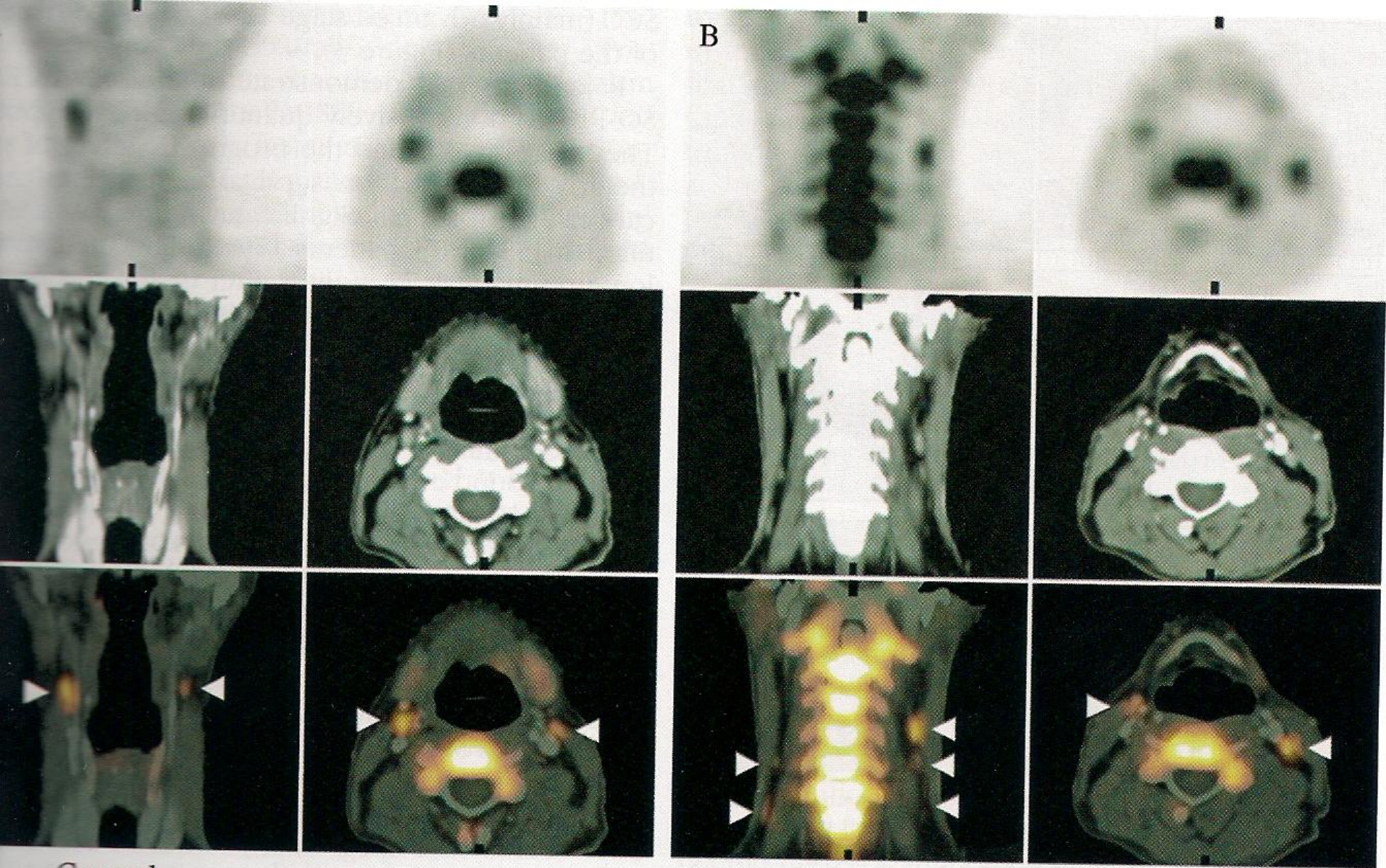
- Ipossia Cellulare

^{18}F -MISO, ^{64}Cu -ATSM

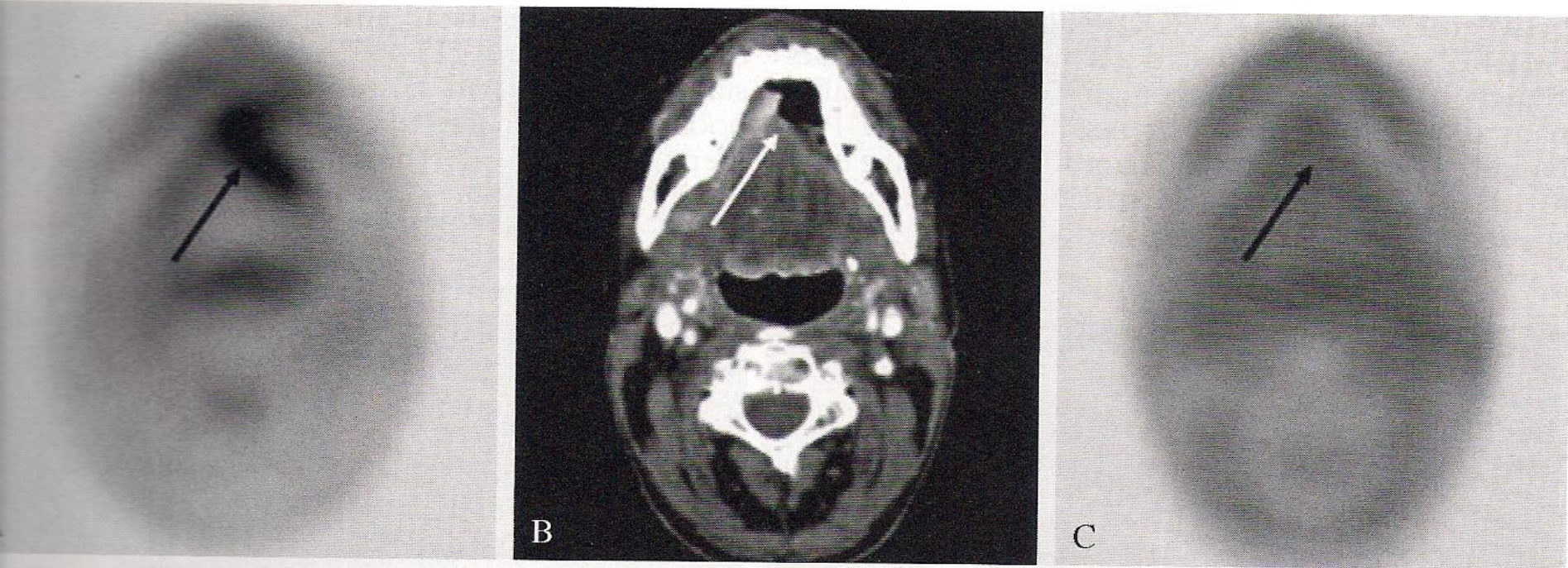
- Apoptosi e Angiogenesi

- ^{18}F -Annessina V

- ^{18}F -Galacto-RGD si lega ad alfa e beta integrine



PET/TC con ^{18}F -3 desossi-timidina (FLT): indicatore di proliferazione cellulare



a. ^{18}F -FDG-PET: area di patologico iperaccumulo del radioglucosio nella cavità buccale in sede sublinguale paramediana sx

b. TC: area di ipodensità nella stessa sede

c. ^{18}F -FET (fluoro-etil-tirosina)-PET: non evidenza di accumulo patologico del radiofarmaco nel pavimento della bocca

CONCLUSIONI

- **Le tecniche d'imaging metabolico e molecolare stanno accrescendo il loro ruolo per una più accurata stadiazione, ristadiazione del tumore primitivo testa/collo e delle metastasi linfonodali e per una più appropriata strategia terapeutica.**
- **Ciò sarà implementato in un prossimo futuro dalla disponibilità di radiofarmaci con diverso meccanismo di uptake intracellulare eliminando alcune problematiche connesse all'impiego del FDG.**
- **L'impiego della PET/TC nella definizione dei piani di trattamento in radioterapia necessita di ulteriori conferme e convalide.**
- **Il BTV può consentire mediante IMRT di accrescere la dose radiante in alcune aree del tumore e ridurla nei tessuti sani periferici, consentendo di associare ad un trattamento sempre più appropriato una migliore qualità di vita del paziente.**



GRAZIE per l'ATTENZIONE