

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FERRARA  
- EX LABORE FRUCTUS -

**P**ercorso **D**iagnostico **T**erapeutico **A**ssistenziale  
del paziente con neoplasie del distretto cervico-facciale  
- Incontro con il Team Multidisciplinare -  
**Il ruolo della PET: inquadramento medico-nucleare**

**Mirco Bartolomei**

U.O.C. Medicina Nucleare

Arcispedale S. Anna - Cona

Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

*m.bartolomei@ospfe.it*

Cona, 13 Maggio 2023

## **18F-FDG PET-TC in oncologia**

- ✓ **Caratterizzazione della lesione (dd fra lesione maligna e benigna)**
- ✓ **Stadiazione (T, N, M)**
- ✓ **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**
- ✓ **Guidare la biopsia**

## **18F-FDG PET-TC nel distretto 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



Associazione Italiana di Oncologia Medica

## Linee guida TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

Edizione 2021

In collaborazione con:



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica  
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana  
della International Academy of Pathology



Società Italiana di  
Radiologia Medica  
e Interventistica



Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV ed interessamento linfonodale, indipendentemente dallo status HPV, la valutazione della risposta ad un trattamento radio/radiochemioterapico concomitante, l'esecuzione di un esame PET-TC con FDG effettuata a 12 settimane dal termine del trattamento stesso dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (37).	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## **18F-FDG PET-TC nel distretto testa-collo**

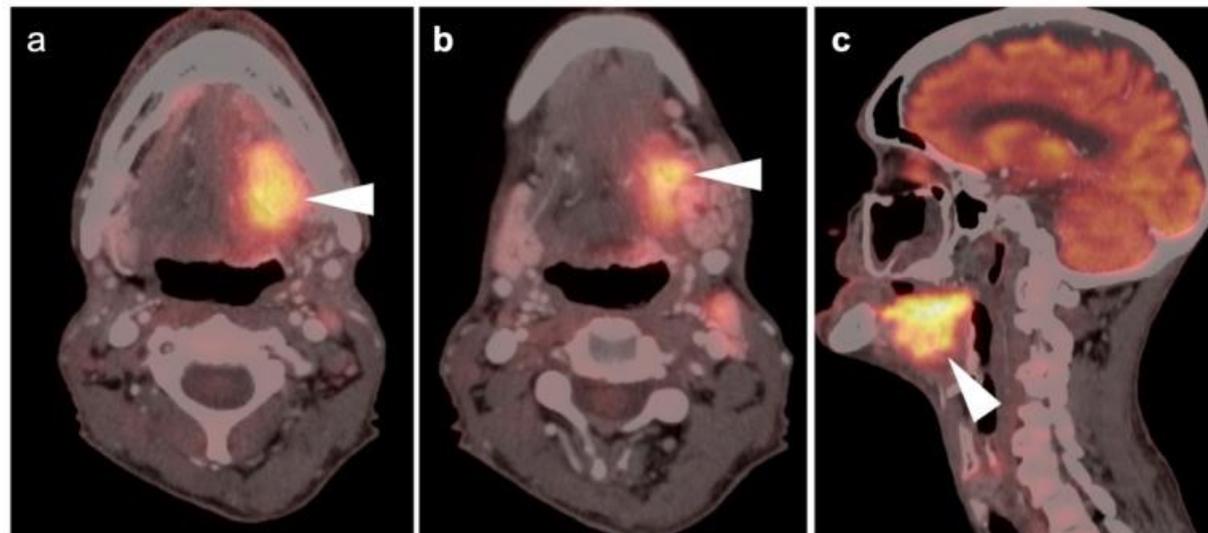
- ✓ **Classificazione TNM – Stadiazione**
- ✓ **Ristadiazione dopo terapia primaria (studio della malattia residua)**
- ✓ **Follow-up e ricerca di recidive post-terapia**
- ✓ **Ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali o a distanza**
- ✓ **Individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono)**
- ✓ **Contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato**

## **18F-FDG PET-TC nel distretto testa-collo**

- ✓ **Classificazione TNM – Stadiazione**
- ✓ Ristadiazione dopo terapia primaria (studio della malattia residua)
- ✓ Follow-up e ricerca di recidive post-terapia
- ✓ Ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali o a distanza
- ✓ Individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono)
- ✓ Contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato

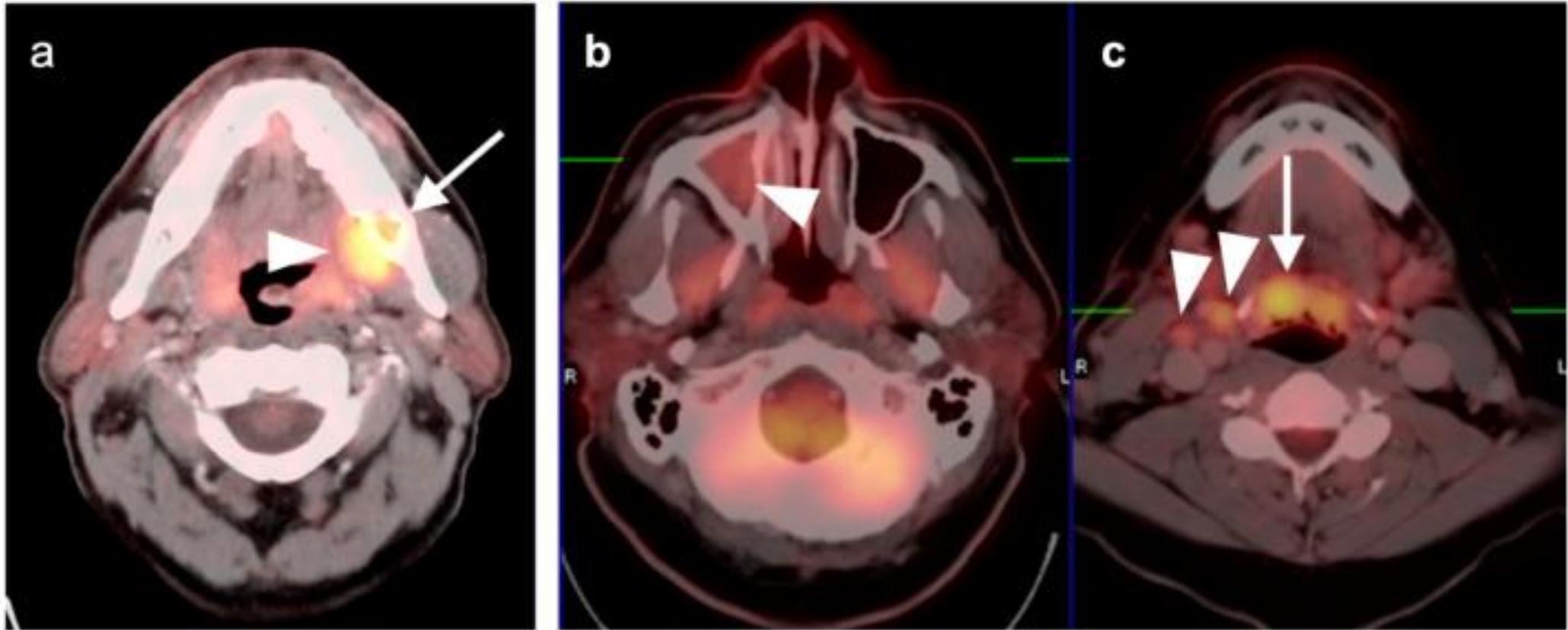
## Parametro T

- ✓ La definizione del parametro T in fase pre-chirurgica è correlata all'estensione, localizzazione, contiguità ed invasione di strutture adiacenti
- ✓ Il parametro T è ben definito con le tecniche morfo-strutturali TC e/o RM
- ✓ La 18F-FDG PET-TC 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**

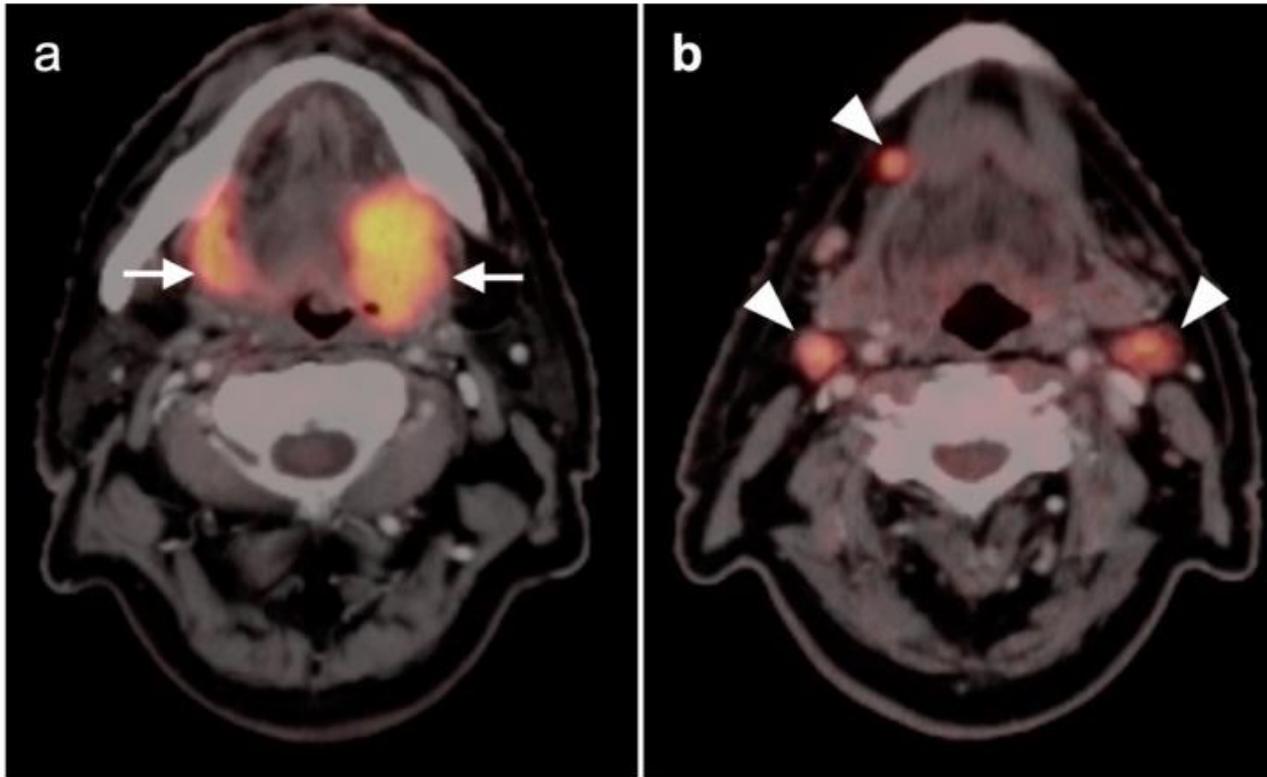


## Parametro N

- ✓ Il **25-30%** dei pazienti con cancro del distretto testa-collo 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 18F-FDG PET-TC 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-TC rispetto alla TC** nella individuazione di sedi di malattia linfonodale
  - ✓ (Accuratezza : PET-TC ~ 90%, mdc TC ~ 80%, PET-TC+TC ~ 97%, *Zimny et al, 2002*)
  - ✓ (Accuratezza PET-TC → Ø linfonodi)
- ✓ Alcuni studi hanno evidenziato come in fase pre-chirurgica la 18F-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.**

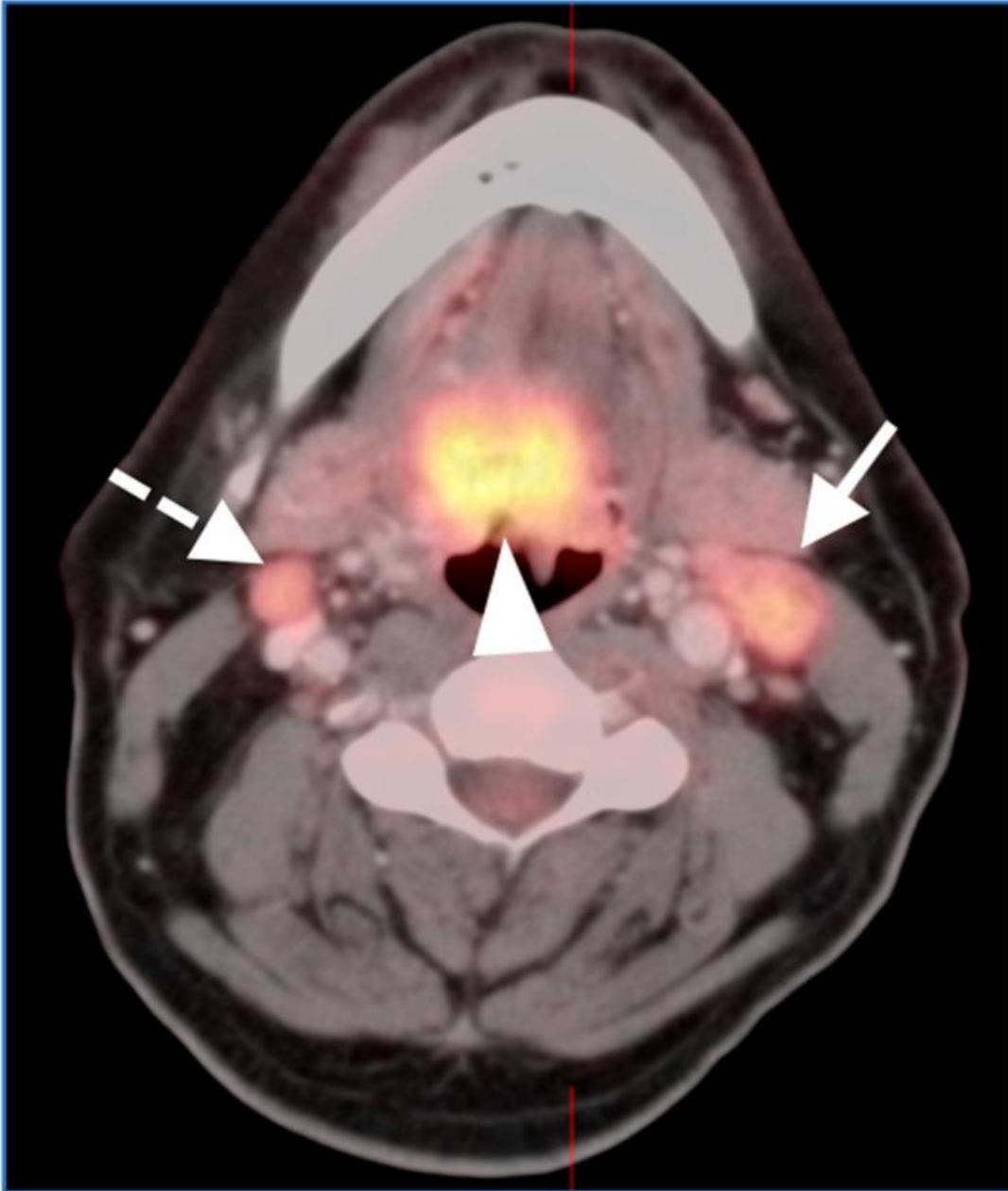


Condizioni infiammatorie della testa e del collo 18-FDG PET-CT positive



Carcinoma bilaterale a cellule squamose della cavità orale della lingua.

Diffusione ai LN cervicali bilateramente



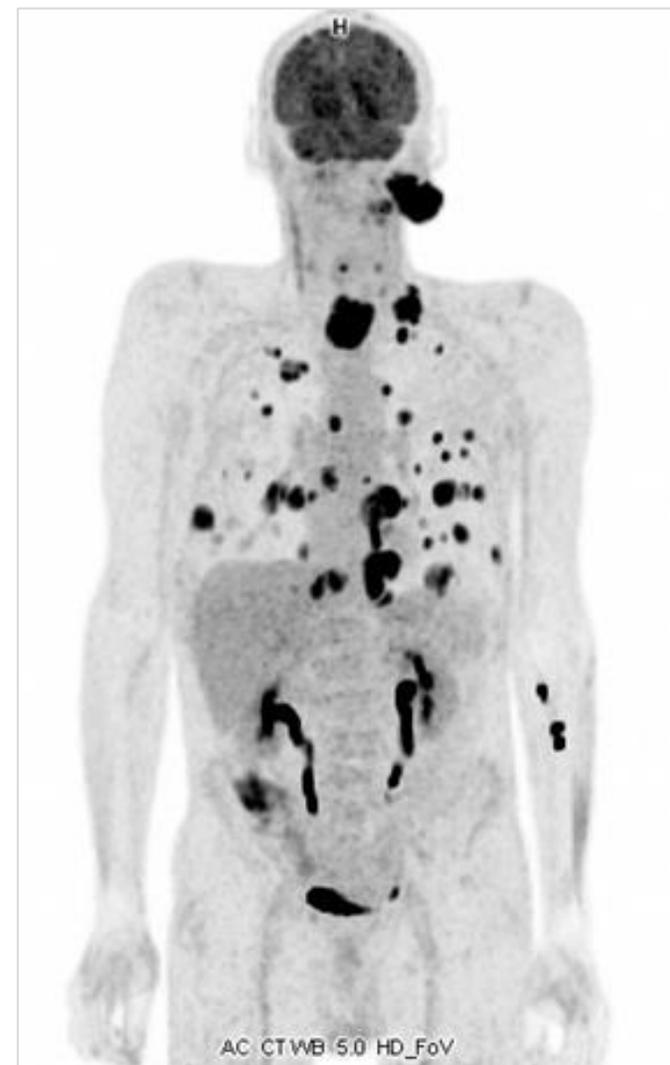
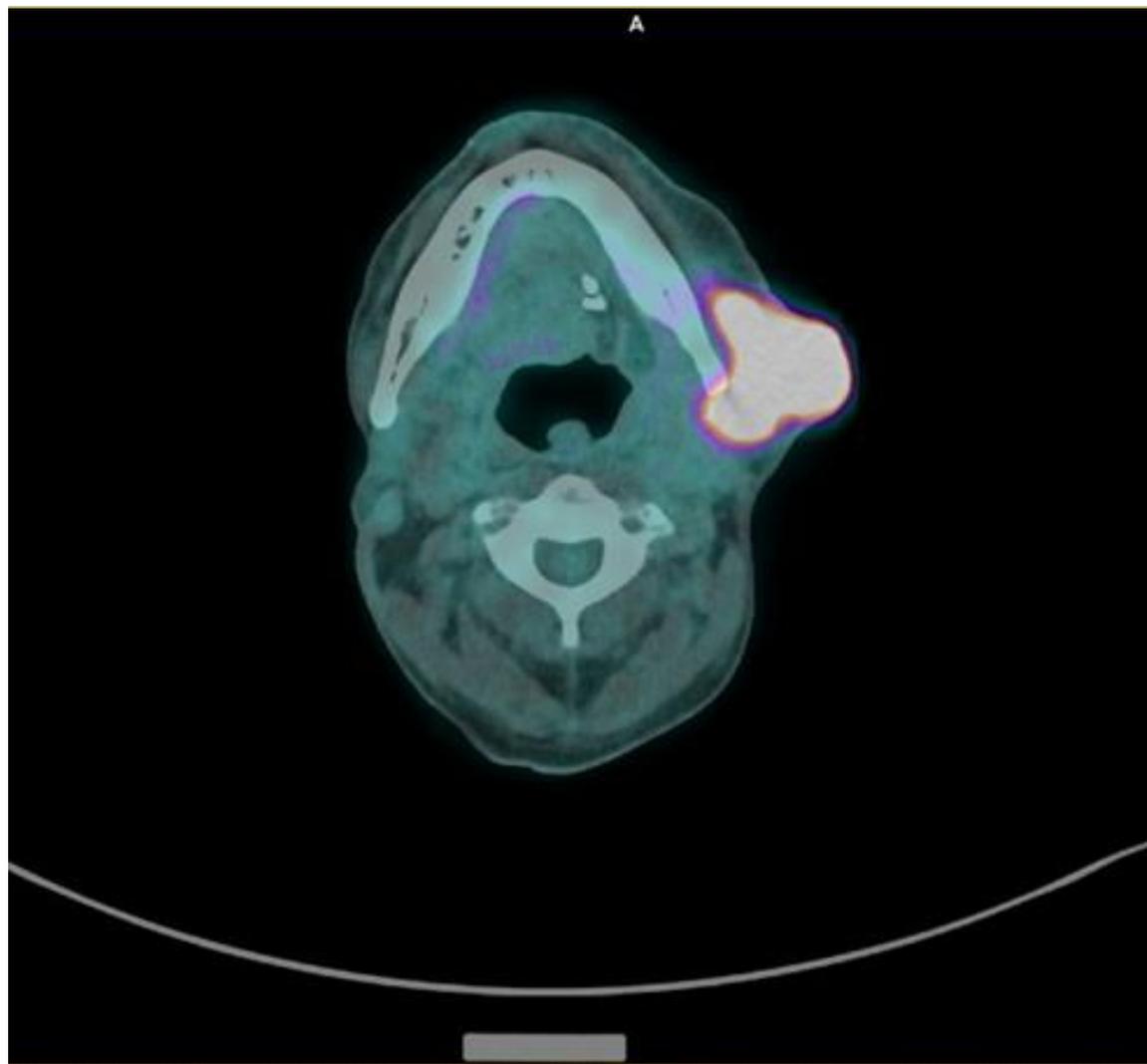
Carcinoma a cellule squamose della base della lingua  
con linfonodi ipermetabolici bilaterali.

Linfonodo di nodo sinistro: patologico  
Linfonodo di destra: benigno

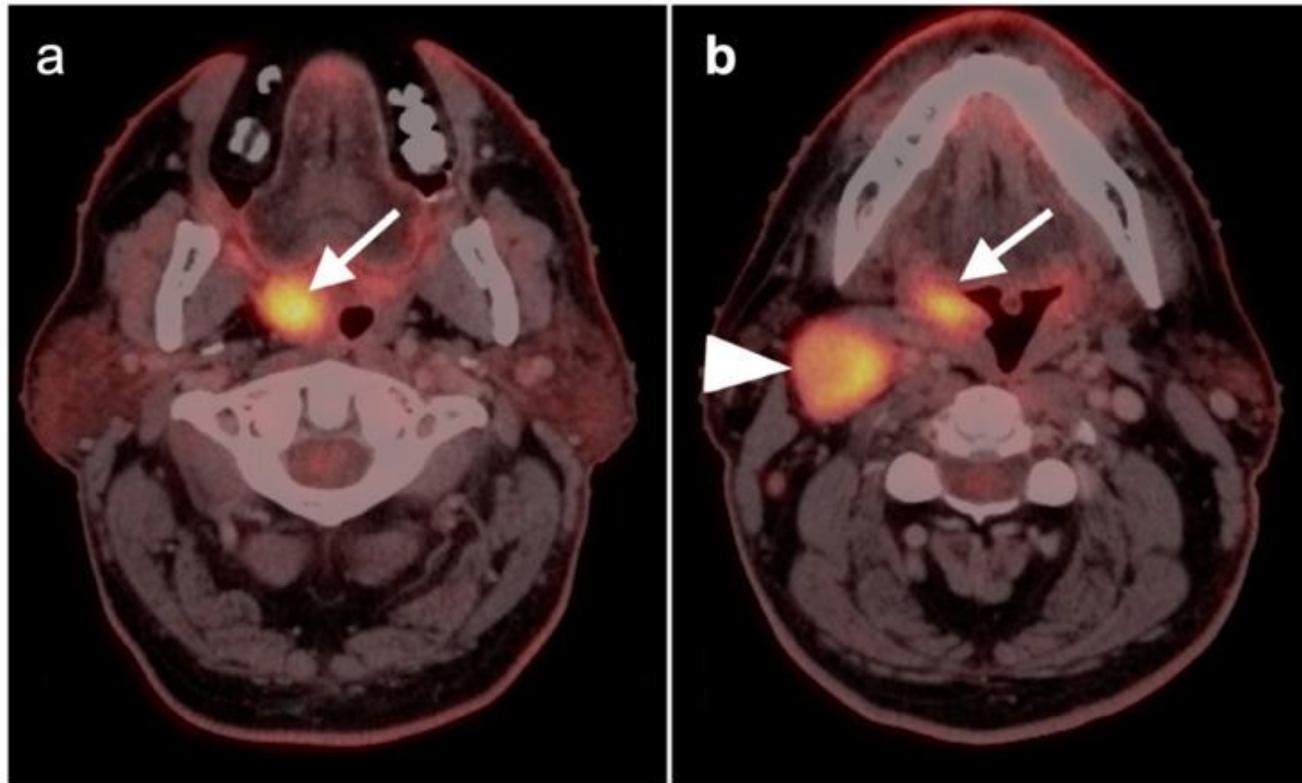
Vi è una notevole sovrapposizione nell'attività  
metabolica tra linfonodi benigni/reattivi e maligni.

## Parametro M

- ✓ La 18F-FDG PET-TC ha un ruolo rilevante anche nella ricerca di metastasi a distanza
- ✓ La 18F-FDG PET-TC può esplorare l'organismo umano in modo completo in un **unico esame** (base cranica-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*, ha dimostrato in 233 pz una maggiore accuratezza della PET-TC rispetto alla TC nell'identificazione di metastasi a distanza oltre le stazioni linfoghiandolari loco-regionali, con **modificazione del management dei pazienti nel 13.7%** (M: 8.6%; N: 5.1%)



- ✓ Secondo uno studio di *Connell et al*, la **18F-FDG-PET/TC in fase di stadiazione** modifica la classificazione TNM nel 34% dei pz e il piano di trattamento radioterapico nel 29%
- ✓ Grande utilità di uno studio 18F-FDG-PET/TC basale ove è **probabile dover richiedere la stessa metodica per valutazioni successive**, dopo il trattamento primario



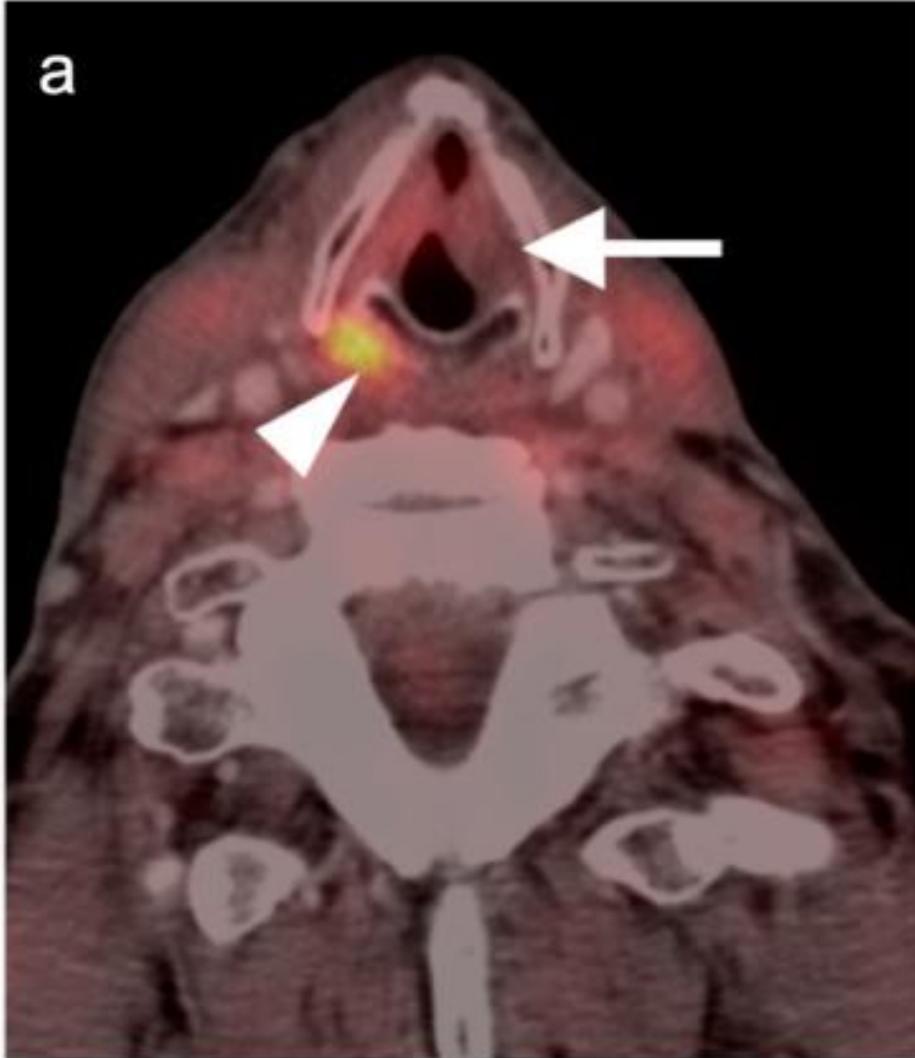
## **18F-FDG PET-TC nel distretto testa-collo**

- ✓ **Classificazione TNM – Stadiazione**
- ✓ **Ristadiazione dopo terapia primaria (studio della malattia residua)**
- ✓ **Follow-up e ricerca di recidive post-terapia**
- ✓ **Ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali o a distanza**
- ✓ **Individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono)**
- ✓ **Contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato**

- ✓ Le tecniche d'imaging strutturale (CT/MRI) sono utilizzate per valutare la risposta al trattamento **ma possono avere limitazioni nell'identificare piccole aree di cellule neoplastiche vitali** nell'ambito di masse residue o di tessuto fibrotico o caratterizzare linfonodi reattivi aumentati di volume
- ✓ La 18F-FDG PET-TC ha un significativo vantaggio in questa fase, in quanto essa ha un **approccio metabolico-funzionale** nel tessuto
- ✓ 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%
<b>VPN</b>	<b>95%</b>	<b>96%</b>

- ✓ **18F-FDG è comunque un tracciante aspecifico → falsi positivi soprattutto post-RT**
- ✓ **ci aiuta lo studio del pattern di distribuzione del RF piuttosto che l'entità del suo uptake lesionale**
  - ✓ **residuo di malattia** → si presenta come un'area circoscritta nell'ambito di un volume tissutale residuo iso-ipometabolico
  - ✓ **modificazioni post-attiniche** → sono spesso periferiche al tumore con modificazioni in tessuti precedentemente integri



(a) Paralisi della corda vocale sinistra e aumento dell'attività controlaterale compensatoria nella corda vocale destra e nel muscolo cricoaritenoidio

- ✓ **Le caratteristiche di 18F-FDG rendono comunque difficile - e operatore dipendente - le conclusioni di:**
  - ✓ risposta metabolica **completa**
  - ✓ risposta metabolica **parziale**
  - ✓ risposta metabolica **dubbia**
  
- ✓ **Per affrontare questo problema, i criteri interpretativi sono stati proposti:**
  - ✓ **criteri semi-quantitativi di Hopkins**

## Criteri semiquantitativi di Hopkins

- uptake 18F-FDG **lesione vs vena giugulare interna e fegato**
- si raccomanda di ritardare la PET-TC fino a 12 settimane dopo il trattamento per evitare potenziali falsi positivi dovuti a cambiamenti infiammatori post-trattamento

Criteri di Hopkins per la segnalazione della risposta del cancro della testa e del collo alla terapia. L'assorbimento focale nella lesione di interesse è confrontato con quello nella vena giugulare interna (IJV) e nel fegato [6].

<b>Punteggio di Hopkins</b>	<b>Adozione di FDG</b>	<b>Interpretazione</b>
1	Assorbimento focale < IJV	Risposta metabolica completa
2	Assorbimento focale > IJV ma <fegato	Probabile risposta metabolica completa
3	Assorbimento diffuso > IJV e <fegato	Probabile infiammazione post-trattamento
4	Assorbimento focale > fegato	Probabile tumore residuo
5	Assorbimento focale marcatamente > fegato	Tumore residuo

# Qual è il **corretto timing** della **18F-FDG PET-TC di rivalutazione** per ottenere un risultato realistico che possa impattare positivamente sul prosieguo delle terapie e sulla sopravvivenza?

Oral Oncology 97 (2019) 76–81



## **Applicabilità clinica dello studio**

Nei pazienti con **carcinoma squamocellulare dell'orofaringe HPV positivo** e una **risposta dubbia alla PET-TC a 12 settimane**: si può considerare un prolungamento della sorveglianza prima di procedere con altre terapie, poiché la maggior parte di questi pazienti svilupperà una risposta completa a 6 mesi.

Al contrario, nei **pazienti HPV positivi con risposte incomplete** e nei **pazienti HPV negativi con risposte dubbie o incomplete**, è indicato procedere con altre terapie.

12 week PET-CT has low positive predictive value for nodal residual disease in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers



Robert Rulach<sup>a,b,1</sup>, Suyun Zhou<sup>a,1</sup>, Fraser Hendry<sup>c</sup>, David Stobo<sup>c</sup>, Allan James<sup>a</sup>, Mary-Frances Dempsey<sup>d</sup>, Derek Grose<sup>a</sup>,Carolynn Lamb<sup>a</sup>, Stefano Schipani<sup>a</sup>, Mohammed Rizwanullah<sup>a</sup>, Christina Wilson<sup>a</sup>, Claire Paterson<sup>a,\*</sup>

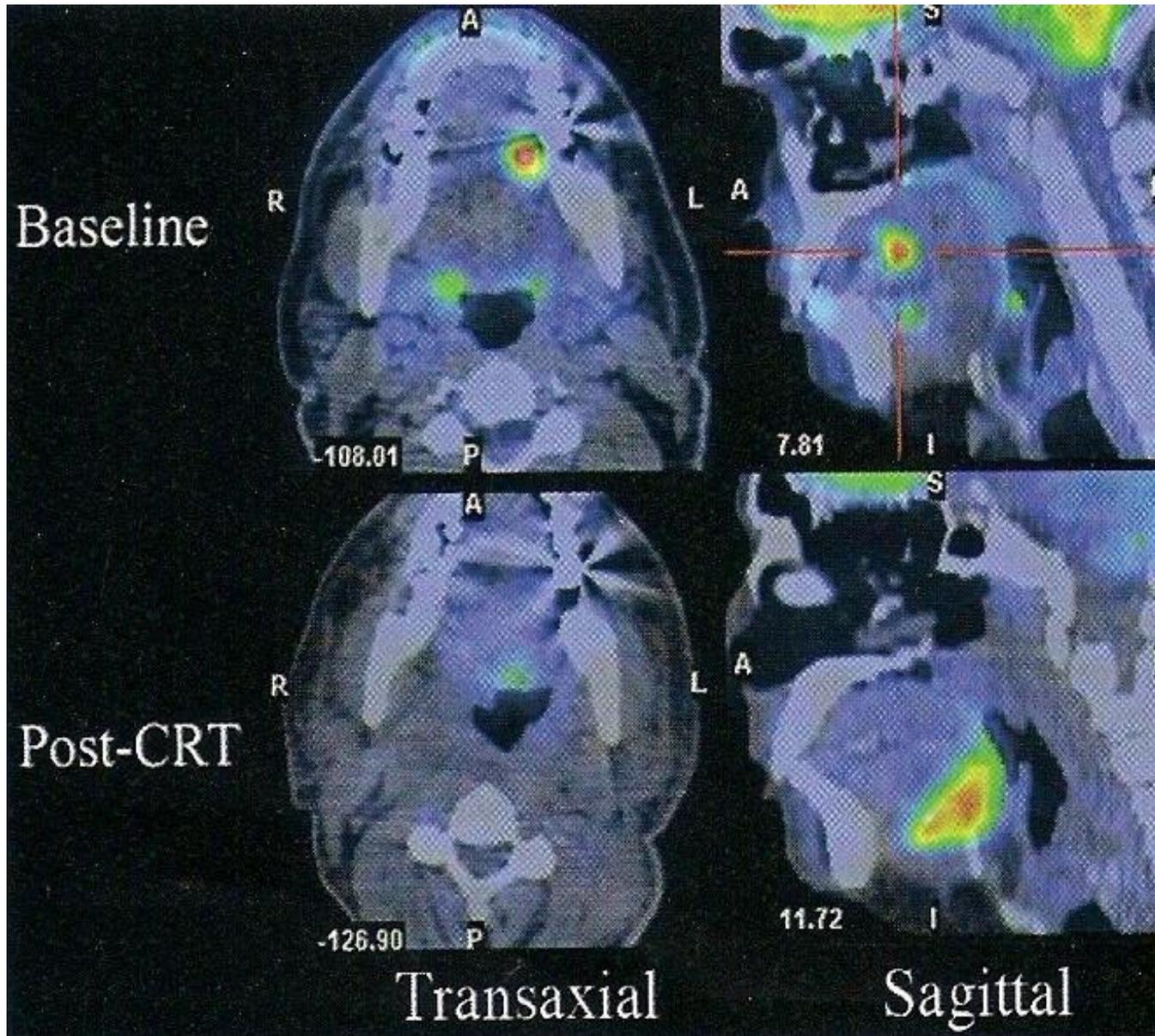
<sup>a</sup> The Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, UK

<sup>b</sup> University of Glasgow, Glasgow, UK

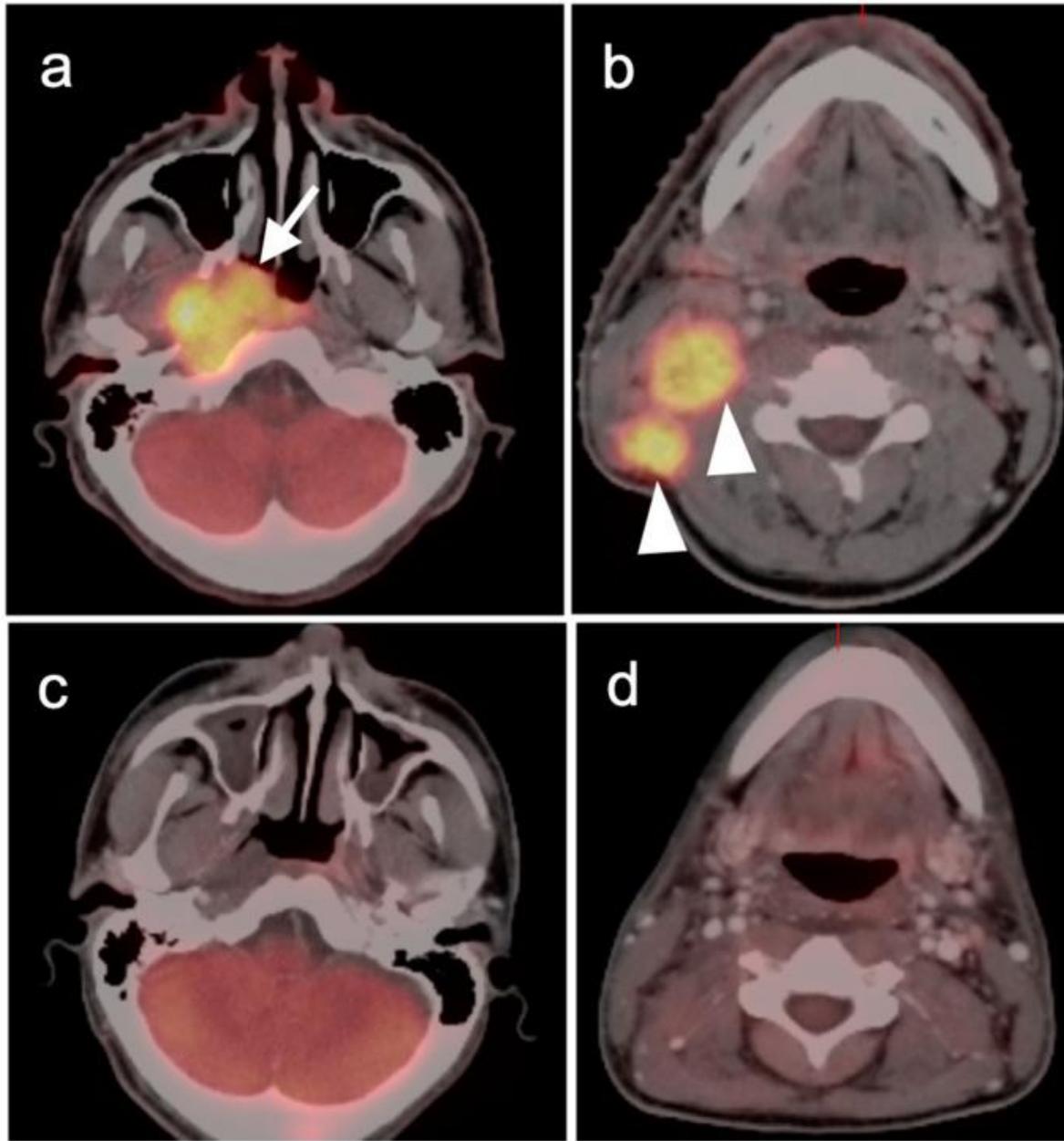
<sup>c</sup> West of Scotland PET Centre, Gartnavel General Hospital, Glasgow, UK

<sup>d</sup> Greater Glasgow and Clyde NHS Trust, Glasgow, UK

18F-FDG PET-TC a 12 mesi dal termine della RT	HPV positivi	HPV negativi	P value
PPV	30%	81%	p < 0,01
PPN	92.9%	55.6%	p < 0,01



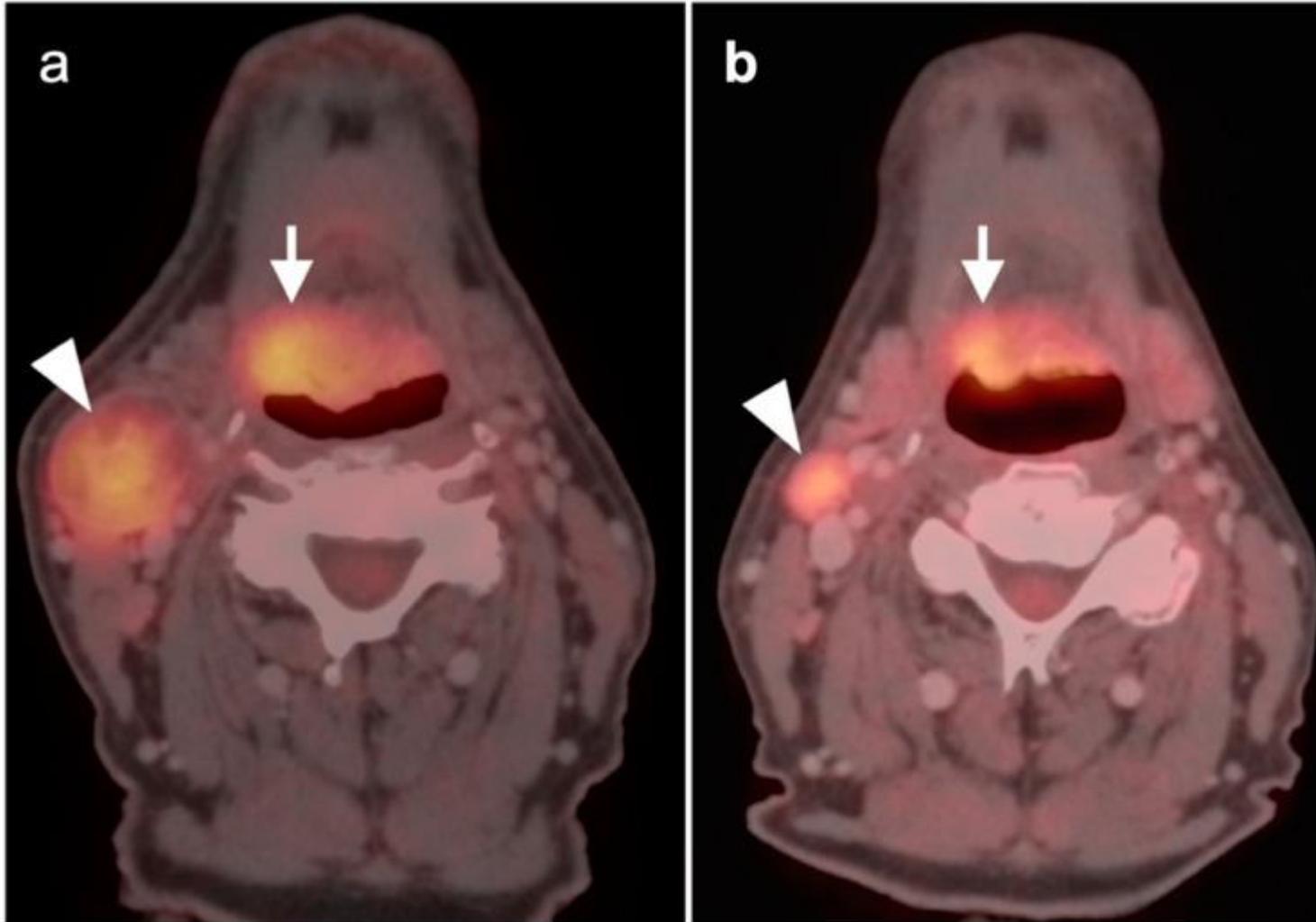
**Metabolic CR**



**Completa risoluzione metabolica e anatomica del carcinoma rinofaringeo.**

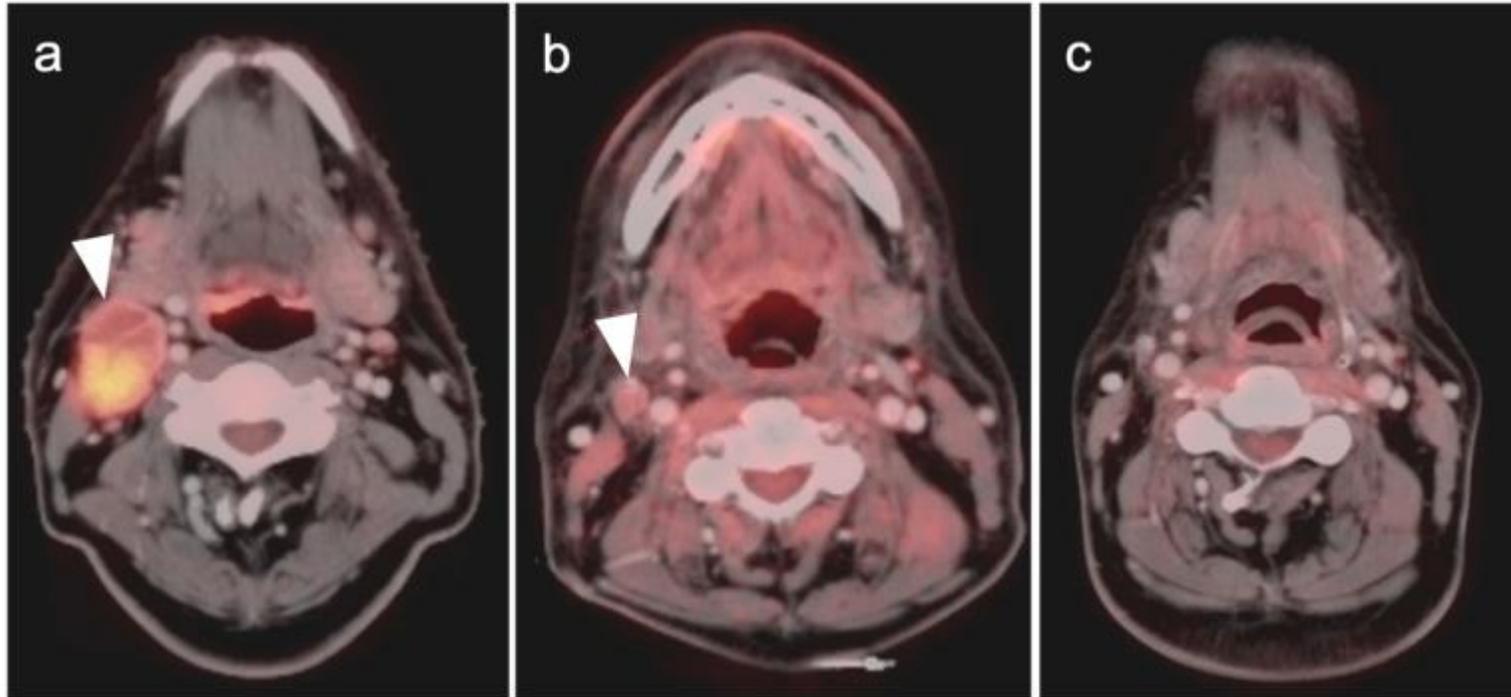
(a,b) La PET-CT FDG pre-trattamento dimostra massa rinofaringea destra ipermetabolica e linfonodi cervicali patologici destri

(c,d) post-trattamento FDG PET-CT dimostra completa risoluzione anatomica e metabolica di tutti i siti tumorali.



**Risposta incompleta al trattamento.**

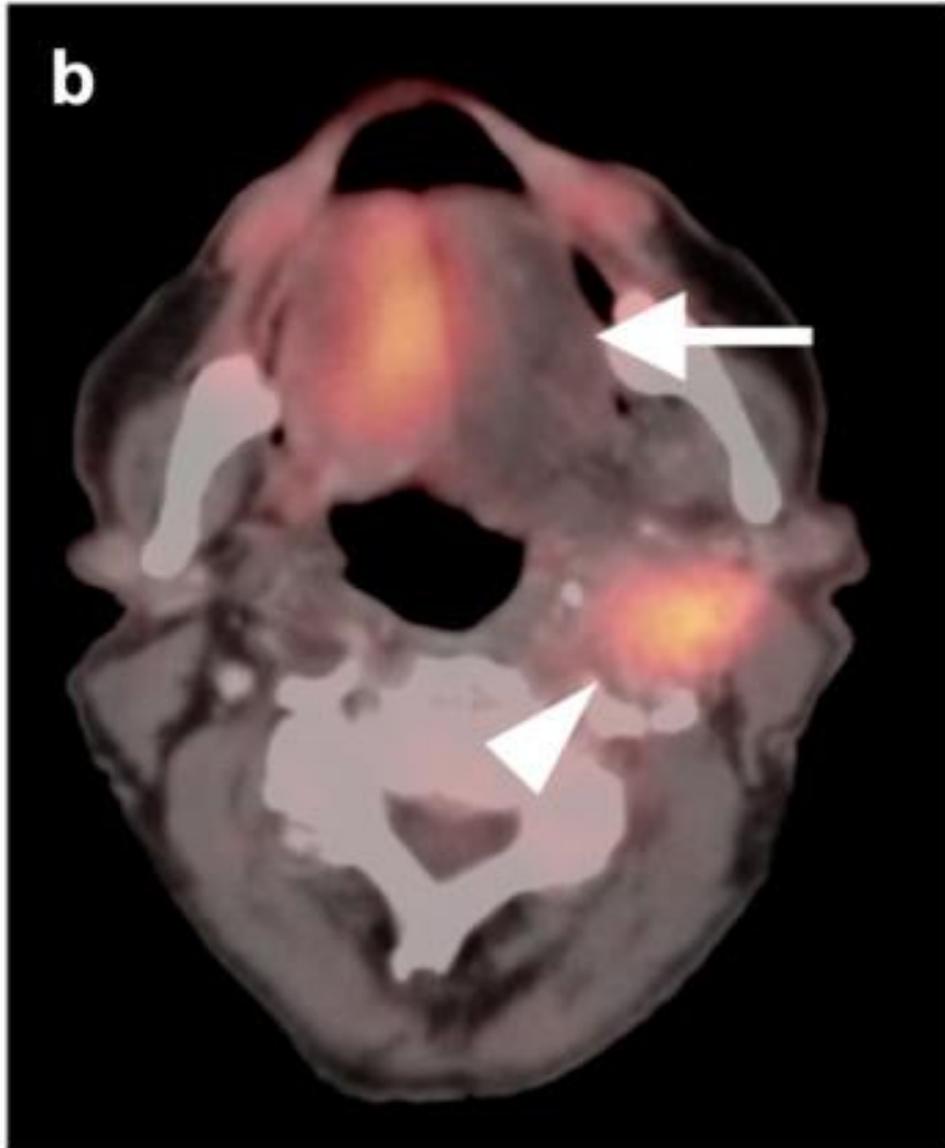
Le immagini assiali fuse FDG PET-CT prima (a) e dopo (b) chemioradioterapia dimostrano un carcinoma a cellule squamose della base della lingua a destra e del linfonodo patologico cervicale destro omolaterale con diminuita, ma ancora patologico dopo la terapia sia nelle dimensioni che nell'attività metabolica.



**Risposta dubbia 12 settimane b) e completa tardivamente c)**

## **18F-FDG PET-TC nel distretto testa-collo**

- ✓ **Classificazione TNM – Stadiazione**
- ✓ **Ristadiazione dopo terapia primaria (studio della malattia residua)**
- ✓ **Follow-up e ricerca di recidive post-terapia**
- ✓ **Ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali o a distanza**
- ✓ **Individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono)**
- ✓ **Contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato**

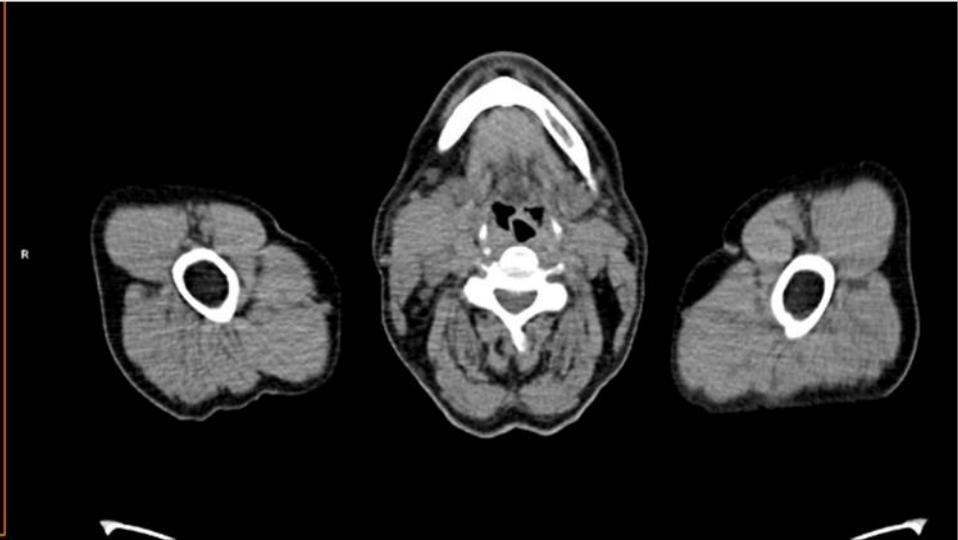
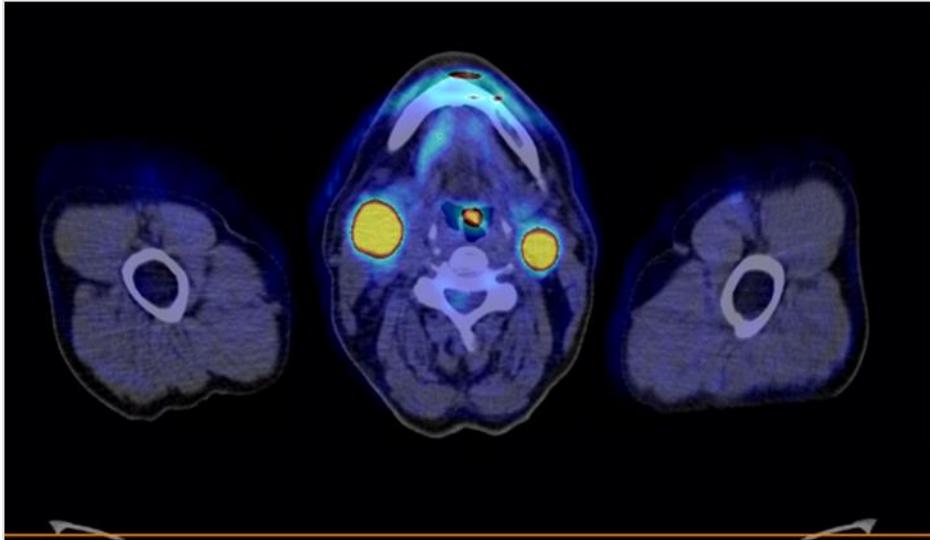


In esiti di RT a sx, recidiva LC a sx.

Paralisi del nervo ipoglosso sx con ipometabolismo della muscolatura della lingua sx e aumento compensatorio dell'attività nella parte destra della lingua.

## **18F-FDG PET-TC nel distretto testa-collo**

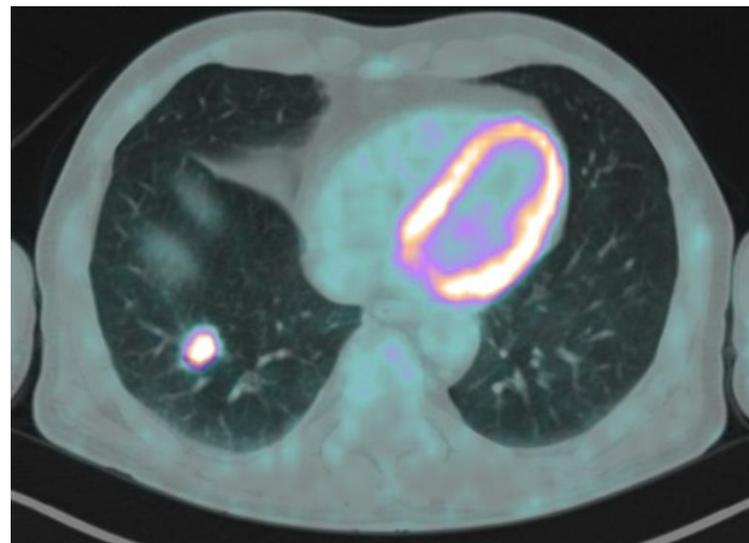
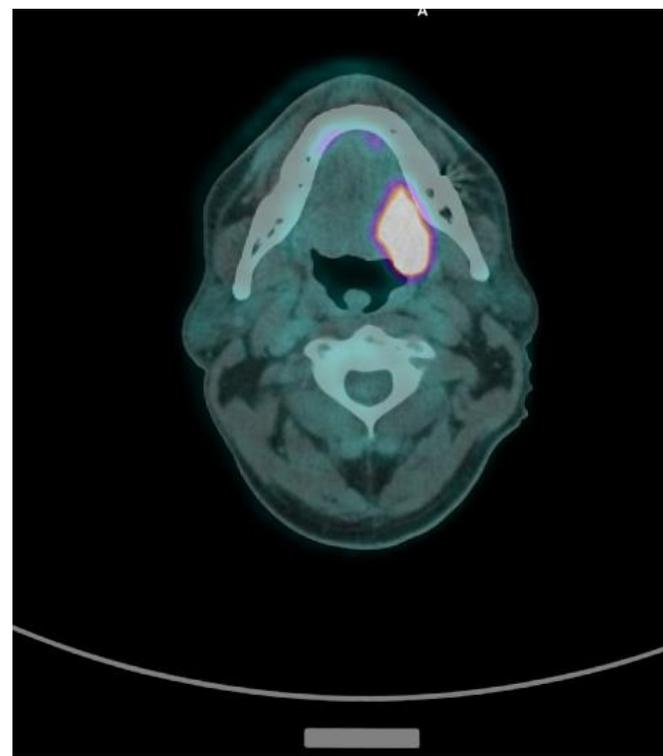
- ✓ Classificazione TNM – Stadiazione
- ✓ Ristadiazione dopo terapia primaria (studio della malattia residua)
- ✓ Follow-up e ricerca di recidive post-terapia
- ✓ **Ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali o a distanza**
- ✓ Individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono)
- ✓ Contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato



## **18F-FDG PET-TC nel distretto testa-collo**

- ✓ Classificazione TNM – Stadiazione
- ✓ Ristadiazione dopo terapia primaria (studio della malattia residua)
- ✓ Follow-up e ricerca di recidive post-terapia
- ✓ Ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali o a distanza
- ✓ **Individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono)**
- ✓ Contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato

- ✓ Metastasi polmonari si possono riscontrare nei pazienti con tumore del distretto testa-collo
- ✓ Tuttavia, poiché nei pazienti tumore del distretto testa-collo **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**



## **18F-FDG PET-TC nel distretto testa-collo**

- ✓ **Classificazione TNM – Stadiazione**
- ✓ **Ristadiazione dopo terapia primaria (studio della malattia residua)**
- ✓ **Follow-up e ricerca di recidive post-terapia**
- ✓ **Ricerca di cancro occulto in pz con metastasi linfonodali o a distanza**
- ✓ **Individuazione di un secondo tumore primitivo (tumore sincrono)**
- ✓ **Contributo all'ottimizzazione del piano di trattamento radioterapico personalizzato**

- ✓ Il fine della radioterapia è di erogare una dose *tumoricida* di radiazioni al tumore e alle lesioni secondarie **limitando il più possibile la dose ai tessuti sani circostanti**
- ✓ L'immagine anatomo-strutturale del tumore fornita dalla TC **rimane il punto di riferimento per la definizione del piano di trattamento radioterapico**
- ✓ Per la definizione dei piani di trattamento vengono determinati: **GTV** (Gross Tumor Volume), **CTV** (Clinical Target Volume), **PTV** (Planning Target Volume)
- ✓ 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

