



**Università di Pisa  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia**

**Tesi di Laurea**

**Valutazione della perfusione tissutale nelle neoplasie  
del distretto testa-collo: risultati preliminari con TC a  
64 canali**

**Relatore:  
Chiar.mo Prof. Carlo Bartolozzi**

**Candidato:  
Pietro Bemi**

**Anno Accademico 2008/2009**

# INDICE

1. Riassunto analitico.....	i
2. Introduzione.....	1
3. Scopo della tesi.....	31
4. Materiali e metodi.....	32
5. Risultati.....	39
6. Discussione.....	47
7. Bibliografia.....	53

# RIASSUNTO ANALITICO

## SCOPO DELLA TESI

Valutare la realizzabilità di un protocollo TC di perfusione con apparecchio TC a 64 canali per la valutazione perfusionale delle neoplasie del distretto testa-collo.

## MATERIALI E METODI

21 pazienti (12 maschi, 9 femmine; età compresa fra 45 e 77 anni, media 63 anni) con un totale di 29 lesioni (quali 18 erano neoplasie primitive del distretto testa-collo e 11 linfonodi metastatici cervicali) sono stati sottoposti a studio perfusionale con TC a 64 canali mediante un'acquisizione dinamica dedicata sulla sede della lesione, precedentemente individuata mediante una scansione TC spirale preliminare nel contesto di uno studio standard di stadiazione loco-regionale. L'acquisizione perfusionale iniziava 10 secondi dopo l'iniezione del mezzo di contrasto (40mL di iodixanolo 320mgI/mL alla velocità di flusso di 5mL/s) con una durata di 50 secondi. I dati della TC di perfusione sono stati esportati su una workstation (Advantage Windows 4.4, General Electric, Milwaukee, WI) e sono state tracciate regioni di interesse all'interno della neoplasia, in un'area di tessuto sano nel contesto dell'organo colpito o della sua porzione sana controlaterale (H) e in un muscolo omolaterale alla lesione (M) come riferimento. Usando il plug-in CT perfusion 3, sono stati calcolati i seguenti parametri di perfusione: flusso ematico (BF), volume ematico (BV), tempo medio di transito (MTT) e prodotto permeabilità-superficie (PS).

## RISULTATI

BF, BV, MTT e PS erano significativamente diversi fra i tre gruppi ( $p < 0.0001$ ). Fra i singoli gruppi, BF era significativamente più alto in HNT ( $150.1 \pm 107.6$  mL/min/100g) rispetto a H ( $50.2 \pm 70.1$ ) e M ( $22.3 \pm 47.8$ ) ( $p < 0.001$ ). Anche BV era significativamente maggiore in HNT ( $7.88 \pm 8.91$  mL/100g) rispetto a H ( $4.39 \pm 6.13$ ,  $p = 0.002$ ) e M ( $1.58 \pm 2.75$ ,  $p < 0.0001$ ). MTT era significativamente ridotto in HNT ( $5.28 \pm 1.98$  s) rispetto a H ( $9.80 \pm 5.22$ ,  $p = 0.003$ ) e M ( $9.10 \pm 4.36$ ,  $p < 0.0001$ ). Infine, PS era significativamente aumentato in HNT ( $19.44 \pm 13.59$  mL/100g/min) rispetto a H ( $10.09 \pm 12.02$ ,  $p = 0.002$ ) e M ( $3.89 \pm 4.38$ ,  $p < 0.0001$ ).

Tutti i dataset erano privi di significativi artefatti da movimento o da indurimento del fascio radiante e il tempo complessivo impiegato per il calcolo dei parametri perfusionali è stato inferiore a 10 minuti per tutti i pazienti. La dose radiante somministrata ai pazienti con l'acquisizione TC perfusionale è stata compresa fra 205 e 554 mGy · cm.

## CONCLUSIONE

La valutazione quantitativa dei parametri di perfusione tissutale (BV, BF, MTT e PS) con TC a 64 canali permette di distinguere il tessuto neoplastico da quello normale nei tumori del distretto testa-collo.

# INTRODUZIONE

In questa tesi si intendono per tumori del distretto testa-collo (Head and Neck Tumors: HNT) quelli che originano dalle seguenti sedi anatomiche: cavità nasali e seni paranasali, faringe (rinofaringe, orofaringe ed ipofaringe), ghiandole salivari, cavità orale, e laringe. Vengono esclusi i tumori della tiroide, i quali hanno caratteristiche peculiari che li differenziano dagli altri HNT; sono invece considerate le metastasi linfonodali da tumore a sede primitiva ignota.

## EPIDEMIOLOGIA

In tutto il mondo l'incidenza supera il mezzo milione di casi all'anno [1]. In Italia gli HNT rappresentano circa il 5% di tutti i tumori maligni e si trovano al quinto posto come frequenza; ogni anno si diagnosticano circa 12000 nuovi HNT. Il tasso di incidenza (standardizzato sulla popolazione europea) è di 16 casi per 100000 italiani per anno, mentre in Europa (Paesi dell'Unione Europea) è pari a 18 casi per 100000 abitanti per anno [2].

In Europa gli HNT rappresentano il 3% delle neoplasie tra i maschi, che sono colpiti più frequentemente rispetto alle donne (rapporto maschi:femmine di circa 6:1). La fascia di età più colpita è quella compresa tra i 50 e i 70 anni, tranne per i tumori delle ghiandole salivari ed i sarcomi, che tendono a comparire in età più precoce. La sopravvivenza a 5 anni varia tra il 10 e il 95% a seconda della sede e dello stadio di malattia [2,3].

Le sedi più frequentemente colpite sono, in ordine decrescente, la laringe, la cavità orale, la faringe e le ghiandole salivari. Comunque, per talune sedi del distretto testa-

collo - quali faringe in toto, ghiandole salivari, seni paranasali e fosse nasali - l'incidenza delle nuove diagnosi è uguale o inferiore a 3 per 100000 abitanti per anno e, pertanto, alcuni HNT possono essere inclusi nella categoria dei tumori rari [3].

## EZIOPATOGENESI

Molti HNT hanno una dimostrata correlazione con determinate abitudini di vita come abuso di fumo ed alcool (es. tumori laringei e oro-ipofaringei), o sono da correlare con determinate attività lavorative, come l'esposizione alle polveri del legno (adenocarcinomi di tipo intestinale delle fosse nasali e dell'etmoide) e la raffinazione del nichel, o sono state messe in relazione ad infezioni (virus di Epstein-Barr nel carcinoma indifferenziato rinofaringeo, papillomavirus umano nei carcinomi tonsillari, laringei e del cavo orale). Altri cancerogeni potenziali sono il tabacco da masticare (carcinomi orali) e la marijuana. Anche fattori dietetici possono contribuire alla trasformazione neoplastica: l'incidenza è più elevata nelle persone che consumano meno frutta e vegetali. Le radiazioni ionizzanti sono considerate un fattore eziologico nelle neoplasie delle ghiandole salivari [1,2,4].

Il 75% dei HNT sono causati dall'associazione tra fumo ed alcool [2]. Il fumo in non bevitori è associato con un aumentato rischio di sviluppo soprattutto di neoplasie laringee. Solo il 7% delle neoplasie di questo distretto riconosce un'eziologia da alcool in pazienti che non sono mai stati esposti al fumo [4].

L'infezione da papillomavirus (soprattutto l'HPV 16 e, molto meno frequentemente, l'HPV 18) è spesso alla base di neoplasie orofaringee (soprattutto tonsillari), anche quando non coesistono i comuni fattori di rischio [5,6]. Si tratta di neoplasie

spinocellulari poco differenziate che compaiono in giovane età e che, spesso, sono correlate alle abitudini sessuali (numero di partner, sesso orale); circa il 60% delle neoplasie orofaringee negli USA sono HPV-positive [2].

L'infezione da EBV ed alcune abitudini alimentari (consumo di pesce e cibi in salamoia) sono i principali fattori di rischio per i carcinomi del rinofaringe che, proprio per tale motivo, sono più frequenti in alcune popolazioni (Paesi asiatici e Nord Africa) [6,7]. I carcinomi che insorgono in pazienti con infezione da EBV sono solitamente non cheratinizzanti e colpiscono soggetti giovani [2].

L'incidenza dei HNT è inoltre più elevata nei pazienti affetti da anemia di Fanconi, malattia in cui l'instabilità genetica alla base della stessa predispone anche allo sviluppo di altre neoplasie (ematologiche e solide) [2].

Poiché i fattori di rischio sono comuni a neoplasie di altri distretti come esofago e polmone, non è infrequente riscontrare neoplasie primitive multiple, sincrone o metacrone [2].

## QUADRO CLINICO

Le manifestazioni variano in funzione dello stadio e della sede primitiva del tumore.

A livello del cavo orale, il reperto di una neoplasia può essere occasionale, durante una visita odontoiatrica od otorinolaringoiatrica (zone di leucoplachia, alterazioni della mucosa del cavo orale). Più tardivamente possono comparire alterazioni funzionali (disfagia, difficoltà di masticazione, emorragie), bruciore o dolore al contatto con bevande acide o con cibi molto caldi.

Le neoplasie dell'orofaringe si possono manifestare con disfagia progressiva, odinofagia con eventuale otodinia riflessa, rilievo di lesione vegetante e/o infiltrante eventualmente ulcerata e adenopatia dura del collo.

Nelle neoplasie del rinofaringe possiamo avere ostruzione nasale e ingombro alla respirazione nasale, rinolalia, ipoacusia monolaterale, adenopatie cervicali e segni neurologici compatibili con invasione della base cranica (deficit dei nervi cranici).

Le neoplasie dell'ipofaringe si possono manifestare con disfagia progressiva, sensazione di arresto del bolo in faringe con successivo transito talvolta doloroso, odinofagia con otodinia riflessa, disfonia da paralisi di un'emilaringe con tosse alla deglutizione per passaggio di liquidi e cibo in laringe e adenopatia dura laterocervicale.

Nelle neoplasie della cavità nasale e dei seni paranasali ci può essere rinorrea, stenosi nasale unilaterale, modeste epistassi, epifora (da ostruzione delle vie lacrimali), rilievo di vegetazione o ulcerazione alla rinoscopia, perdita di denti superiori o loro mobilitazione, ulcerazioni o rigonfiamenti del processo alveolare superiore o del palato duro, tumefazione del viso nella regione premaxillare, esoftalmo e/o diplopia e anosmia.

Nelle neoplasie laringee possiamo avere disfonia ingravescente, odinofagia e disfagia per le localizzazioni sovraglottiche, dispnea e tirage respiratorio nei casi più avanzati, adenopatie cervicali (rare come primo sintomo), evoluzione progressiva lenta verso l'afonia completa e l'ostruzione respiratoria.

Le neoplasie delle ghiandole salivari sono caratterizzate dall'aumento volumetrico spesso asintomatico (nodulo a carico di una ghiandola salivare) [3].

## ISTOPATOLOGIA

I HNT riflettono nella loro eterogeneità la varietà di tessuti presenti in questa regione anatomica, dando ragione della molteplicità di aspetti istopatologici riscontrabili. La maggior parte di questi istotipi è peculiare del distretto, mentre gli altri vi insorgono più o meno casualmente, con incidenza diversa a seconda della localizzazione. Ciascun sottotipo istologico si presenta poi con peculiari caratteristiche epidemiologiche oltre che con un particolare comportamento biologico [3].

Il carcinoma spinocellulare (o carcinoma a cellule squamose o epidermoidale) costituisce l'istotipo più frequente del distretto testa-collo (90%) tipicamente classificabile come ben differenziato, moderatamente differenziato e scarsamente differenziato. All'interno di questo gruppo si riconoscono poi anche forme con caratteristiche istologiche tipiche (Tabella I) [3]. Questo istotipo origina dalla mucosa del tratto iniziale delle vie aeree e del tubo digerente (labbra, cavità orale, faringe e laringe) e ha una spiccata tendenza all'invasività locale e alla successiva infiltrazione dei piani sottomucosi e muscolari sottostanti in tempi più o meno brevi. La metastatizzazione avviene soprattutto per via linfatica, con frequenze diverse a seconda della localizzazione primitiva: meno frequente per il carcinoma glottico del laringe, molto probabile nel carcinoma del rinofaringe. Le metastasi a distanza sono più rare e tardive, pur con discrete variazioni rispetto alla localizzazione primitiva (3-18%) [1,3]. All'esame istologico i carcinomi spinocellulari iniziano come lesioni displastiche, che possono progredire o meno fino allo stadio di displasia a tutto spessore (carcinoma in situ) prima di invadere il sottostante stroma connettivale. Questi carcinomi variano da neoplasie cheratinizzanti ben differenziate a tumori anaplastici - talora sarcomatoidi - e da lesioni a lento accrescimento ad altre ad accrescimento rapido. Tuttavia, il grado di

differenziazione istologica, come determinato dal relativo grado di cheratinizzazione, non è correlato con l'aggressività biologica [8].

Il carcinoma indifferenziato ha una minore tendenza alla invasività locale e la tendenza a formare secondarismi in tempi relativamente brevi [3]. All'esame istologico è composto di grandi cellule epiteliali con nuclei rotondi o ovali vescicolari, nucleoli prominenti e margini cellulari indistinti, disposte in modo simil-sinciziale. Mescolati alle cellule epiteliali si ritrovano abbondanti linfociti maturi e di aspetto normale [8].

Il restante 10% dei tumori di questo distretto è rappresentato da melanomi, linfomi, sarcomi e tumori con diversa istologia, tra i quali i tumori delle ghiandole salivari [2].

Nonostante la loro morfologia normale relativamente indistinta, le ghiandole salivari danno origine a non meno di 30 tumori benigni e maligni istologicamente distinti [9,10,11]. La classificazione e la relativa incidenza di questi tumori sono mostrate nella Tabella II [8]. I tipi istologici maligni sono suddivisibili in tumori maligni epiteliali, sarcomi e tumori emolinfoidi. È interessante notare come i diversi istotipi presentano una diversa frequenza a seconda della sede di malattia. Si ha così una maggiore prevalenza, tra i tumori benigni della parotide, di adenoma pleomorfo e adenolinfoma (Warthin). I tumori maligni della parotide si presentano più spesso con le caratteristiche istologiche di carcinoma mucoepidermoide, adenocarcinoma e, in misura minore, di tumore maligno misto e carcinoma adenoideo-cistico. Nelle ghiandole sottomandibolari aumenta la frequenza relativa dei tumori maligni (50%), con istotipi simili a quelli della parotide. Le ghiandole sottolinguali sono interessate in modo tanto raro quanto assoluto da processi neoplastici di tipo maligno [3].

L'adenoma pleomorfo rappresenta circa il 60% dei tumori della parotide, è meno comune nelle ghiandole sottomandibolari e relativamente raro nelle ghiandole salivari minori. Si tratta di un tumore benigno e nella maggior parte dei casi si presenta sotto forma di masse rotonde, ben demarcate, che raramente superano i 6cm di diametro massimo. Benché siano capsulati, in alcune localizzazioni (in particolare il palato) la capsula non è completamente sviluppata e la crescita espansiva crea protrusioni digitiformi nella ghiandola circostante. La superficie di taglio è grigio-biancastra con aree mixoidi e condroidi blu traslucide. Questo tumore è caratterizzato da una notevole eterogeneità istologica; origina da un misto di cellule duttali (epiteliali) e mioepiteliali e pertanto dimostrano sia una differenziazione epiteliale che mesenchimale. Queste cellule sono disposte a formare dotti, acini, tralci o lamine di cellule. Questi elementi sono tipicamente dispersi in uno sfondo simile a mesenchima di tessuto mixoide lasso contenente isole di cartilagine e, raramente, focolai di ossificazione. In alcuni tumori, gli elementi epiteliali predominano; in altri, sono presenti solo in focolai sparsi. Possono anche essere presenti isole di epitelio squamoso ben differenziato [8].

Il tumore di Warthin è la seconda per ordine di frequenza fra le neoplasie delle ghiandole salivari ed insorge quasi sempre nella parotide. Solitamente è una massa rotonda o ovale, capsulata, del diametro di 2-5cm che il più delle volte insorge nella porzione superficiale della parotide, dove possono essere facilmente palpate. La sezione rivela una superficie grigio pallido punteggiata da piccoli spazi cistici o fissurati, riempiti di una secrezione mucinosa o sierosa. All'esame microscopico, questi spazi sono ricoperti da un duplice strato di cellule epiteliali neoplastiche che poggiano su di un denso stroma linfoide, che presenta talora centri germinativi. Gli spazi sono frequentemente ristretti da proiezioni polipoidi degli elementi linfoepiteliali. Il doppio

strato di cellule di rivestimento è distinto, con una palizzata superficiale di cellule colonnari con abbondante citoplasma eosinofilo finemente granulare, che impartisce loro un aspetto oncocitico, che poggia su di uno strato di cellule cuboidi o poligonali. Nello strato colonnare sono disperse cellule secretrici, che spiegano la presenza di secrezioni all'interno del lume [8].

Il carcinoma mucoepidermoide costituisce il 15% di tutti i tumori delle ghiandole salivari ed è il più comune tumore primitivo maligno delle ghiandole salivari. È composto da una variabile commistione di cellule squamose, cellule mucosecerneti e cellule intermedie. Può crescere fino a un diametro di 8cm e benché sia apparentemente circoscritto manca di una capsula ben definita e spesso presenta margini infiltranti. Pallidi e grigio-biancastri alla sezione, spesso rivelano piccole cisti contenenti materiale mucinoso. L'aspetto istologico caratteristico è quello di cordoni, lamine o spazi cistici di cellule squamose, mucose o intermedie. I tipi cellulari ibridi spesso presentano caratteristiche squamose, con vacuoli piccoli o grandi ripieni di muco. Le cellule tumorali possono essere regolari e di aspetto benigno o, in alternativa, altamente anaplastiche e francamente maligne. Di conseguenza, i carcinomi mucoepidermoidi sono ulteriormente suddivisi in tumori a basso, intermedio o alto grado [8].

L'incidenza di metastasi linfonodali laterocervicali al momento della diagnosi è circa del 25% globalmente; in particolari istotipi, come il carcinoma duttale salivare, questa incidenza è nettamente maggiore. Le metastasi a distanza sono diagnosticate molto raramente all'esordio della malattia, generalmente compaiono nel corso degli anni con percentuali che variano dal 2% al 30% a seconda dello stadio iniziale e dell'istologia. L'organo maggiormente interessato è il polmone [2].

Tra i HNT sono da annoverare i linfomi non-Hodgkin, a insorgenza soprattutto dal rinofaringe e dalla tonsilla [1].

Le altre neoplasie a localizzazione più o meno casuale nel distretto testa-collo (melanomi, sarcomi, tumori nervosi, tumori endocrini, ecc.) mostrano anche in questa sede caratteri evolutivi analoghi a quelli mostrati nelle altre sedi [3].

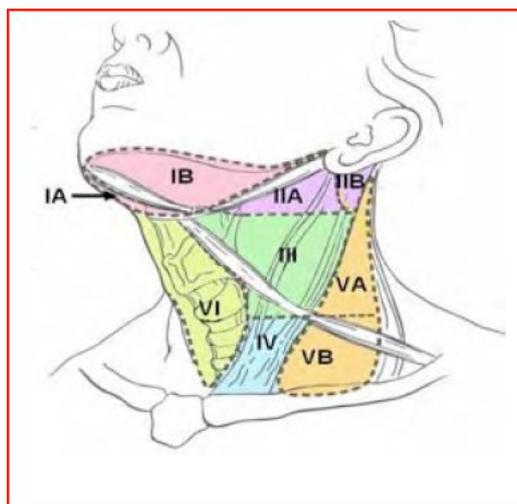
TABELLA 1 Istotipi classificazione WHO 2005	
Istotipo	Caratteristiche
Carcinoma verrucoso (tumore di Ackermann)	Carcinoma spinocellulare ben differenziato, potenzialmente correlato ad HPV 16 e 18
Carcinoma spinocellulare basaloide	Carcinoma ad alto grado, composto da cellule basaloide e spinocellulari
Carcinoma spinocellulare acantolitico	Raro, aspetti ghiandolari
Carcinoma a cellule fusate (carcinosarcoma, carcinoma sarcomatoide)	Carcinoma spinocellulare associato a cellule di origine epiteliali dall'aspetto mesenchimale
Carcinoma papillare spinocellulare	Tipicamente esofitico, prognosi favorevole
Carcinoma adenosquamoso	Doppia componente spinocellulare e ghiandolare vera
Carcinoma linfoepiteliale (carcinoma rinofaringeo indifferenziato)	Carcinoma indifferenziato con infiltrato linfoplasmocitario
Carcinoma a cellule giganti (carcinoma anaplastico o indifferenziato)	Istogenesi incerta, prognosi severa
Tumori neuroendocrini	Gruppo eterogeneo con aggressività diversa; coinvolgono la laringe

TABELLA 2 Classificazione istologica e incidenza approssimativa dei tumori benigni e maligni delle ghiandole salivari	
Benigni	Maligni
Adenoma pleomorfo o tumore misto (50%)	Carcinoma mucopidermoide (a basso, intermedio ed elevato grading) (15%)
Tumore di Warthin o adenolinfoma (5-10%)	Adenocarcinoma (NAS) (10%)
Oncocitoma (1%)	Carcinoma a cellule acinose (5%)
Altri adenomi (5-10%): adenoma basocellulare, adenoma canalicolare	Carcinoma adenoideo-cistico (5%)
Papillomi duttali	Tumore misto maligno o carcinoma in adenoma pleomorfo (3-5%)
	Carcinoma a cellule squamose (1%)
	Altri carcinomi (2%)

## MODALITA' DI DIFFUSIONE LINFONODALE

Anche se gli HNT hanno caratteristiche diverse e differenti modalità di diffusione, la probabilità di interessamento linfonodale, tranne poche eccezioni (neoplasie laringee cordali limitate, neoplasie dei seni paranasali), è sempre elevata. Le stazioni linfonodali tributarie delle varie sedi sono classificate nei seguenti livelli:

- Livello I A: linfonodi sottomentonieri
- Livello I B: linfonodi sottomandibolari
- Livello II A: linfonodi giugulari superiori anteriori
- Livello II B: linfonodi giugulari superiori posteriori
- Livello III: linfonodi giugulari medi
- Livello IV: linfonodi giugulari inferiori/sovraclaveari
- Livello V A: linfonodi cervicali posteriori alti
- Livello V B: linfonodi cervicali posteriori bassi
- Livello VI: linfonodi prelaringei, pre- e paratracheali
- Livello VII: linfonodi mediastinici superiori.



Altre stazioni: linfonodi retrofaringei, parafaringei, parotidei, facciali, retroauricolari e occipitali. Questa classificazione (di Robbins), originariamente proposta in ambito chirurgico [12] e successivamente adottata anche in ambito radioterapico, è stata rielaborata per facilitarne l'impiego e l'applicazione su immagini radiologiche assiali nell'ambito della pianificazione radioterapica [13,14,15].

## STADIAZIONE

La classificazione in stadi TNM dell'UICC e AJCC negli HNT per la valutazione dei risultati rappresenta una sfida imputabile principalmente alle numerose sedi e sottosedì di questo distretto, che hanno spesso una storia naturale molto diversa tra loro. Anche i tipi istologici sono spesso diversi ma predominante di gran lunga è il carcinoma spinocellulare: il TNM è pertanto previsto per questo tipo istologico. Dalle prime edizioni del TNM all'ultima (2002) vi sono stati molti cambiamenti soprattutto per alcune sedi che hanno avuto come guida principale la preservazione della funzionalità dell'organo: dopo i risultati di studi randomizzati e metanalisi, per alcune sedi del distretto testa-collo quali principalmente il laringe e il faringe, trattamenti combinati

radio-chemioterapici per le forme più avanzate sono da considerarsi la terapia standard. Ovviamente, non in tutti i casi la preservazione dell'organo ottiene il miglior risultato oncologico da sola e in caso di fallimento si può dover ricorrere a una chirurgia di salvataggio. In altre sedi (seni paranasali, ghiandole salivari, cavo orale), la chirurgia resta l'approccio terapeutico di prima scelta. Comunque, se da una parte la decisione terapeutica presuppone ulteriori studi clinici, le informazioni per una corretta classificazione da cui deriverà la decisione terapeutica devono essere il più possibile adeguate, al fine di stabilire l'estensione del tumore primitivo (T), delle metastasi ai linfonodi regionali (N) e la diffusione della malattia a distanza (M). Un'adeguata classificazione permette infatti di scegliere la terapia in grado di dare un miglior risultato oncologico e un minor sacrificio dell'organo e di fornire accurate indicazioni di prognosi. Data questa premessa, diventa imprescindibile usufruire di tutti i mezzi clinici - di diagnostica per immagini (TC, RM, PET, PET/TC), endoscopici, istopatologici - che consentano una corretta classificazione in stadi. In tutti i casi in cui la scelta terapeutica si indirizza alla preservazione dell'organo, cioè quando non si programma di avere un riscontro successivo sul pezzo operatorio (pTNM), il grado di certezza di estensione della malattia clinica (cTNM) deve essere C2-C3 [3].

Vengono di seguito riportate le regole generali per la classificazione dei HNT, rinviando alle singole classificazioni TNM di ogni sede per le eventuali peculiarità.

Per molte sedi anatomiche, la suddivisione per categorie di T viene effettuata sulla base della dimensione massima in cm fino a T3 (T1= fino a 2cm; T2  $\geq$ 2-4cm, T3  $\geq$ 4cm); T4 in genere è caratterizzato dall'estensione diretta ad altri organi o dall'interessamento di specifiche strutture anatomiche o di sedi diverse dalla sottosedo di insorgenza della neoplasia. Inoltre il T4 è suddiviso in T4a, definito resecabile, e T4b, non resecabile.

Ovviamente il criterio di reseccabilità espresso nel TNM si riferisce non ad una reseccabilità tecnica, ma piuttosto ne indica un'opportunità oncologica. La suddivisione per categorie di N segue gli stessi criteri in tutte le sedi (con la sola eccezione del rinofaringe); N1 identifica un solo linfonodo omolaterale di meno di 3cm; N2 o un solo linfonodo omolaterale di 3-6cm (N2a), oppure più linfonodi omolaterali, nessuno sopra 6cm (N2b), oppure linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno sopra 6cm (N2c); infine, N3 identifica linfonodi sopra 6cm.

La suddivisione per categoria M è identica per tutte le sedi: M0= non metastasi a distanza, M1= metastasi a distanza.

Anche il raggruppamento in stadi è uguale per tutte le sedi anatomiche, con l'eccezione del rinofaringe e delle ghiandole salivari: lo stadio I corrisponde al T1 N0, lo stadio II al T2 N0, lo stadio III corrisponde alle classi T1 N1, T2 N1 o T3 N0-1; lo stadio IV viene suddiviso in stadio IV A (che corrisponde alle classi T1-3 N2 e T4a N0-2), stadio IV B (che corrisponde alle classi T4b ogni N M0 oppure N3 ogni T M0) e stadio IV C (che si identifica con la classe M1 ogni T ogni N).

La stadiazione patologica, dopo intervento chirurgico, aggiunge informazioni riguardo la prognosi ed è importante ai fini della scelta del trattamento post-operatorio. Mentre gli stadi pT1-T3 sono definiti solo da criteri dimensionali, lo stadio pT4 è definito in base alla presenza d'infiltrazione di strutture anatomiche specifiche.

Riguardo la diffusione linfonodale, le informazioni patologiche dovranno definire oltre alle dimensioni, al numero dei linfonodi interessati e al livello, anche l'eventuale infiltrazione capsulare. La stadiazione post-operatoria deve inoltre fornire informazioni riguardo i margini di resezione (infiltrazione ed adeguatezza) e la presenza di

infiltrazione vascolare, embolizzazione linfatica ed interessamento perineurale. Limitatamente alla laringe vengono ritenuti adeguati anche margini inferiori ai 5mm a causa della specificità dell'organo.

Solo la stadiazione patologica può quindi fornire informazioni riguardo la radicalità oncologica (R0) dell'intervento.

Nella malattia in stadio iniziale (stadio I e II) il problema clinico principale è il controllo locoregionale di malattia, perché il rischio di metastatizzazione a distanza è molto basso anche se, per le neoplasie rinofaringee e i carcinomi indifferenziati in generale, il problema della diffusione a distanza deve essere considerato anche negli stadi iniziali di malattia.

Negli stadi localmente avanzati (stadio III e IV-M0) il problema della metastatizzazione a distanza diventa più rilevante, soprattutto alla luce dei progressi negli ultimi anni riguardo il controllo locoregionale della malattia. Per lo stesso motivo, anche l'insorgenza di secondi tumori aventi la stessa eziologia diventa rilevante indipendentemente dallo stadio di malattia.

Si distinguono oggi due tipi di secondi tumori che originano nel distretto cervicofacciale. Un tipo presenta le stesse caratteristiche genetiche del tumore primario (concetto di "field cancerization", nel 30% circa dei casi), altri presentano invece caratteristiche genetiche differenti (second primary). La patologia molecolare (es. mutazione di p53) potrebbe venire in aiuto per distinguere l'origine del secondo tumore [2].

## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La diagnostica per immagini riveste un ruolo essenziale nella definizione dell'estensione loco-regionale della neoplasia. Le metodiche di imaging comunemente utilizzate sono - oltre alla fibroscopia, a seconda del distretto - la RM, la TC e, in casi selezionati, la PET e l'ecografia del collo [2].

### **Risonanza Magnetica.**

La RM è oggi da ritenersi l'esame di prima scelta nella maggior parte degli HNT, in quanto è in grado di fornire informazioni accurate sulla tipologia e sull'estensione loco-regionale della neoplasia e, in particolare, sull'eventuale infiltrazione dei tessuti molli perilesionali. Ciò è possibile grazie alla natura multiparametrica e multiplanare della RM e alla sua superiore risoluzione di contrasto rispetto ad altre metodiche di imaging (come la TC); inoltre, la sua panoramicità e la mancata esposizione a radiazioni ionizzanti e a mezzo di contrasto iodato potenzialmente nefrotossico rendono il suo impiego particolarmente interessante, soprattutto in pazienti giovani e/o con insufficienza renale.

I protocolli RM per lo studio dei tumori del distretto testa-collo variano a seconda della localizzazione della neoplasia e comprendono, in generale, acquisizioni estese dalla volta del rinofaringe fino allo stretto toracico superiore. Le moderne apparecchiature RM consentono di realizzare in tempi relativamente brevi (20 minuti o meno) un esame che preveda acquisizioni su almeno due piani con sequenze pesate in T1 e in T2 (queste ultime preferibilmente con soppressione del segnale del grasso, al fine di facilitare la distinzione fra tessuto adiposo e molecole d'acqua, particolarmente rappresentate nel

tessuto neoplastico a causa della sua elevata vascolarizzazione e/o dell'elevato contenuto idrico intracitoplasmatico delle cellule tumorali). Inoltre, lo studio RM degli HNT comprende solitamente l'acquisizione di sequenze T1 pesate con soppressione del grasso dopo somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico, al fine di evidenziare con accuratezza le aree di alterata vascolarizzazione (come il tessuto neoplastico e le eventuali sedi di infiltrazione e metastatizzazione comprese nel volume di indagine) da quelle normali.

Nonostante i vantaggi sopra descritti, la RM presenta tuttavia anche alcune limitazioni, come l'impossibilità di eseguire l'esame in alcune categorie di pazienti (per esempio, quelli claustrofobici o portatori di pace-maker); la potenziale sensibilità ad artefatti che possono ridurre l'accuratezza diagnostica (come nella valutazione dei tumori laringei, in cui gli artefatti da suscettività magnetica dovuti alla colonna aerea laringea possono causare una distorsione delle immagini); una risoluzione spaziale ancora relativamente bassa rispetto ad altre metodiche (come la TC multistrato), che può creare problemi nello studio di piccole lesioni; l'impossibilità di eseguire - almeno in un'unica seduta - una stadiazione extraregionale, a causa della necessità di impiegare bobine dedicate per lo studio del distretto testa-collo. Inoltre la RM, nonostante possieda un'elevata sensibilità, ha una specificità relativamente scarsa nel differenziare fra loro strutture ad elevato contenuto idrico, come per esempio alterazioni flogistiche e tessuto neoplastico o linfonodi reattivi e metastatici; anche se sono state sviluppate sequenze che permettono di fornire informazioni utili al riguardo (come le sequenze pesate in diffusione: Diffusion-Weighted Imaging, DWI), tali sequenze sono - almeno con le apparecchiature attualmente disponibili - particolarmente sensibili ad artefatti da suscettività magnetica e hanno una bassa risoluzione spaziale, il che tende a limitarne

pesantemente l'efficacia. Altri svantaggi della RM sono rappresentati, infine, dal suo costo relativamente elevato e dalla sua disponibilità relativamente scarsa rispetto ad altre metodiche di imaging.

### **Tomografia Computerizzata.**

Per quanto sia gravata dall'esposizione a radiazioni ionizzanti e a mezzo di contrasto iodato potenzialmente nefrotossico, la TC ha una risoluzione spaziale particolarmente elevata ed una buona risoluzione di contrasto, che consente una valutazione morfologica accurata degli HNT, soprattutto di quelli di piccole dimensioni. Inoltre, la sua insensibilità ad artefatti legati all'interfaccia con l'aria - unitamente alla sua elevata risoluzione spaziale - la rende migliore della RM per lo studio delle neoplasie laringee; un altro punto di forza della TC rispetto alle altre metodiche di imaging consiste nella valutazione accurata dell'eventuale estensione ossea degli HNT (in particolare dell'osso corticale). Naturalmente, la TC è la metodica di scelta in caso di controindicazione alla RM o in pazienti poco collaboranti, nei quali un esame RM sarebbe difficilmente effettuabile o poco attendibile per artefatti da movimento.

Come spiegato più dettagliatamente più avanti, lo stato dell'arte prevede l'uso di apparecchiature TC multistrato, che consentono l'acquisizione rapida di dati volumetrici ricostruibili in qualsiasi direzione dello spazio; particolarmente importante è, a questo proposito, la possibilità di acquisire datasets con elevata risoluzione spaziale nelle tre dimensioni dello spazio (isotropia dei voxel), con evidenti benefici in termini di qualità delle ricostruzioni delle immagini su piani arbitrari e di accuratezza diagnostica rispetto ad apparecchiature con risoluzione spaziale inferiore.

L'introduzione endovenosa di mezzo di contrasto iodato è pressoché la regola e consente, soprattutto se abbinata all'impiego di scanner TCMS, un'accurata valutazione della morfologia delle vie aeree e delle strutture vascolari arteriose e venose. L'elevata velocità di scansione e la possibilità di estendere l'indagine a qualsiasi distretto anatomico permette, inoltre, uno studio accurato delle stazioni linfonodali ed una stadiazione sia loco-regionale che a distanza.

### **Medicina Nucleare.**

L'esame PET con 18-fluorodesossiglucosio ( $^{18}\text{FDG}$ ), da solo o in associazione alla TC (TC-PET), è in grado di fornire informazioni funzionali sul metabolismo tissutale che sono particolarmente utili nella valutazione della malattia metastatica e delle neoplasie a sede primitiva sconosciuta. Un'applicazione tipica della  $^{18}\text{FDG}$ -PET è rappresentata dalla valutazione di pazienti con metastasi linfonodali cervicali da neoplasia ignota o dall'identificazione di malattia residua o recidiva dopo trattamento locale e/o sistemico. Tuttavia la PET, oltre a comportare l'esposizione a radiazioni ionizzanti, presenta una specificità piuttosto bassa ed una risoluzione spaziale inferiore rispetto alla TC e alla RM, che ne limitano l'accuratezza diagnostica soprattutto per quanto riguarda la caratterizzazione delle lesioni.

### **Ecografia.**

L'ecografia riveste un ruolo importante nella diagnostica delle tumefazioni delle ghiandole salivari, grazie alla loro facilità di esplorazione dovuta alla loro posizione superficiale. Inoltre, essa presenta un'elevata sensibilità per lo studio dei linfonodi

cervicali e, abbinata allo studio eco-color-Doppler, può fornire un contributo nella diagnosi differenziale fra linfonodi reattivi e metastatici; naturalmente essa è poi la metodica di scelta per guidare l'eventuale agobiopsia linfonodale per l'esame istologico. Tuttavia, è chiaro che l'ecografia non può sostituire le altre metodiche di imaging per una stadiazione completa degli HNT, a causa dell'impossibilità di fornire una valutazione di tutte le strutture anatomiche potenzialmente coinvolte nel processo patologico, sia per problemi di esplorabilità (lesioni profonde) che di ecogenicità (aria/osso). Un'altra limitazione delle tecniche ecografiche in generale è la sua dipendenza dall'operatore, che la rende relativamente poco riproducibile.

## TERAPIA

Nella malattia limitata la chirurgia e la radioterapia radicale garantiscono un'alta percentuale di guarigione. È importante l'attenta valutazione del rapporto costi/benefici dell'intervento chirurgico. Le neoplasie limitate alla mucosa possono essere trattate, con intento radicale, anche con la radioterapia primaria (migliore conservazione funzionale). Nelle neoplasie in fase localmente avanzata è praticato il trattamento combinato di tipo chirurgico-radioterapico. Il carcinoma rinofaringeo è trattato con la radioterapia, riservando la chirurgia ai casi di recidiva. Il trattamento combinato chirurgico-radioterapico è indicato in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (margini operatori positivi per tumore, invasione vascolare, alta frazione di crescita, invasione perineurale). Nelle neoplasie avanzate l'approccio standard è il trattamento chirurgico associato alla radioterapia post-chirurgica. In presenza di metastasi clinicamente evidenti lo svuotamento dei linfonodi cervicali deve, naturalmente, rientrare nella programmazione terapeutica. La radioterapia neoadiuvante è utilizzata allo scopo di riportare neoplasie

voluminose entro i limiti della radicalità chirurgica. La chemioterapia è impiegata nelle neoplasie avanzate con diffusione metastatica di tipo sistemico (paclitaxel, CDDP, 5-FU, MTX). Di recente introduzione nella pratica clinica è la terapia a bersaglio molecolare specifico anti-EGFR con cetuximab, in associazione alla radioterapia, nei pazienti con tumori localmente avanzati, non candidati al trattamento chemioterapico sistemico [1].

## Evoluzione tecnologica della TC

La tomografia computerizzata (TC) è una metodica di imaging radiologico:

- tomografica, in quanto le immagini da essa fornite riproducono strati corporei, per lo più (ma non obbligatoriamente) trasversali (o assiali) rispetto all'asse longitudinale del paziente; questo la differenzia dalle metodiche radiografiche convenzionali, che forniscono immagini di tipo sommativo (o additivo) rappresentanti la somma delle attenuazioni fotoniche di tutti i tessuti attraversati dai raggi X nel loro transito dalla sorgente radiogena al sistema di rivelatori;
- computerizzata, perché per la sua produzione è necessaria una digitalizzazione ed una ricostruzione dei dati dell'immagine ottenuta mediante sistemi hardware-software.

L'ideazione e la realizzazione del primo apparecchio TC è avvenuta a Londra del 1971 presso i Laboratori Centrali di Ricerca della EMI Limited ad opera dell'ingegnere inglese Godfrey N. Hounsfield e del fisico sudafricano Allen M. Cormack.

L'immagine TC viene costruita misurando l'attenuazione di un fascio collimato di raggi X generati da un tubo radiogeno rotante attorno al paziente, posizionato su un lettino che si muove in direzione longitudinale: in questo modo si ottiene una serie di immagini fra loro parallele che rappresentano l'attenuazione dei raggi X da parte dei tessuti contenuti in ciascuna sezione corporea di volta in volta irradiata, che è proporzionale al loro numero atomico ( $Z$ ). L'intensità dei raggi X che hanno attraversato i tessuti in esame viene registrata da un array di rivelatori (detettori) in posizione opposta rispetto

al tubo radiogeno ed accoppiati a convertitori analogico-digitali; quindi, per ciascuna sezione irradiata il segnale digitalizzato relativo a diversi angoli di rotazione del complesso tubo-detettore (proiezioni) viene integrato ed elaborato in modo da ottenere un'immagine in cui le differenze di contrasto fra i vari punti che la compongono corrispondono a differenze di attenuazione fotonica fra tessuti e/o materiali diversi.

Essendo ottenute mediante un processo di digitalizzazione, le immagini TC non sono costituite - a differenza di quelle analogiche - da punti di dimensioni virtualmente infinitesime, bensì da un numero finito di elementi discreti (voxel), rappresentati geometricamente da parallelepipedi la cui base dipende dalle dimensioni della matrice di acquisizione e la cui altezza corrisponde allo spessore di strato. Come risultato del processo di costruzione dell'immagine, ad ogni voxel viene assegnato un valore di densità elettronica normalizzato rispetto alla densità dell'acqua, espresso in Unità Hounsfield (HU).

L'immagine TC è, in ultima analisi, un'immagine monoparametrica rappresentativa della distribuzione spaziale della densità elettronica dei tessuti compresi nello strato corporeo in esame. Per convenzione, in essa un voxel con maggiore densità verrà rappresentato, nel pixel che gli corrisponde, con una gradazione di grigio più chiara rispetto ad un voxel con minore densità: il rapporto tra densità elettronica, valore densitometrico e gradazione di grigio dell'immagine è quindi unidirezionale. Queste caratteristiche differenziano nettamente la TC rispetto alla RM, che rappresenta una metodica di imaging multiparametrica, in quanto il contrasto delle immagini RM può riflettere le differenze di più parametri (per esempio, i tempi di rilassamento T1 e T2).

Lo scanner TC è un'apparecchiatura complessa le cui componenti fondamentali sono il tavolo porta-paziente, il gantry (contenente il tubo radiogeno ed il collimatore del fascio

e, in posizione opposta rispetto al tubo, i detettori), l'elettronica di acquisizione dei dati, il computer e la consolle di comando. Allo scanner TC sono solitamente collegati anche una o più consolle satelliti (workstations) per l'elaborazione (post-processing) delle immagini TC, un'unità a disco per la conservazione permanente delle immagini su supporto fisso e - ormai ubiquitario nei moderni centri di Radiodiagnostica - il sistema PACS (Picture Archiving and Communication System) per la memorizzazione su server e la visualizzazione remota delle immagini.

Gli apparecchi TC convenzionali di terza generazione utilizzano un fascio di raggi X a ventaglio generato da un tubo radiogeno rotante all'interno del gantry e un insieme di 500-1000 detettori contrapposti. Fascio di raggi X e detettori compiono, in tempi di 2-4 secondi, una rotazione di 360° attorno al paziente, durante la quale il fascio emette alcune centinaia di impulsi di raggi X; l'intensità trasmessa a ogni impulso, misurata dai detettori, costituisce un'intera vista dello strato corporeo; dall'insieme delle viste ha luogo la ricostruzione dell'immagine. La nuova rotazione per l'acquisizione dello strato successivo ha luogo in senso inverso, in modo da ricondurre alla posizione di partenza il complesso tubo-detettori e, con esso, i cavi per l'alimentazione del tubo radiogeno ed il trasferimento del segnale. Naturalmente, il lettino porta-paziente rimane fermo durante l'irradiazione ed avanza nell'intervallo fra due acquisizioni successive: per questo motivo la tecnica di scansione degli apparecchi TC convenzionali viene anche denominata "stop and shoot".

Nei tomografi a rotazione continua, resi disponibili verso la fine degli anni '80, il sistema tubo/detettori è collocato su un anello rotante all'interno del gantry; la sostituzione dei vincolanti cavi di alimentazione con contatti elettrici striscianti ("slip ring") rende possibile la rotazione continua unidirezionale, associata allo scorrimento

longitudinale continuo del lettino porta-paziente, il che consente una notevole riduzione dei tempi di acquisizione dei dati. Infatti, l'accoppiamento fra rotazione continua del complesso tubo-detettori ed avanzamento continuo del tavolo porta-paziente fa sì che i successivi piani di scansione descrivano una traiettoria elicoidale lungo l'asse longitudinale del paziente, il che rende necessaria l'applicazione di un algoritmo di interpolazione per la ricostruzione di immagini assiali fra loro parallele a partire dal volume continuo dei profili di attenuazione registrati (acquisizione volumetrica). Questo spiega perché, negli apparecchi TC elicoidali (o spirali), la risoluzione spaziale lungo l'asse longitudinale dipende non soltanto dalla collimazione del fascio radiante, ma anche dal pitch, definito come  $p=vt/s$ , dove  $v$  è la velocità di avanzamento del lettino porta-paziente,  $t$  è il tempo di rotazione del complesso tubo-detettori e  $s$  è la collimazione di strato. Valori di pitch più elevati comportano una maggiore velocità di acquisizione e una minore irradiazione del paziente, a spese di un allargamento dello spessore di strato effettivo (come conseguenza del sottocampionamento dei dati rispetto ad acquisizioni con pitch unitario) e, quindi, di un peggioramento della risoluzione spaziale lungo l'asse longitudinale.

Un altro notevole vantaggio delle apparecchiature TC spirali consiste nella possibilità di ottenere immagini fra loro parzialmente sovrapposte senza la necessità di aumentare la dose radiante somministrata al paziente. Ciò è particolarmente utile al fine di ottenere immagini più sottili rispetto allo spessore effettivo di strato senza ridurre la collimazione di strato (evitando quindi un prolungamento dei tempi di acquisizione ed un peggioramento del rapporto segnale-rumore), il che riduce gli artefatti da movimento e da volume parziale e migliora la qualità delle ricostruzioni bi- e tridimensionali.

Gli apparecchi TC spirali monodetettore - oggi peraltro superati dagli apparecchi spirali multidetettore, come spiegato più avanti - compiono un'intera rotazione del complesso tubo-detettori in 0.7 secondi - 1 secondo e consentono l'acquisizione continua per un massimo di 50-60 secondi, rendendo possibile la scansione di volumi corporei relativamente ampi in un'unica apnea.

Le forze meccaniche associate ad una rotazione del sistema tubo-detettori in tempi inferiori a 1s sono considerevoli e determinano il limite massimo di velocità raggiungibile nella singola rotazione (e, quindi, nella scansione). Nel contempo, i limiti di massima emissione del tubo radiogeno (e, quindi, di dissipazione termica) rendono spesso difficile conseguire un rapporto segnale/rumore sufficientemente elevato, soprattutto nel caso di ampi volumi di acquisizione con collimazioni di strato sottili e/o di acquisizioni multifasiche. Queste limitazioni sono state superate dall'introduzione, avvenuta alla fine degli anni Novanta, degli apparecchi TC multidetettore (o multistrato: TCMS), nei quali i raggi X attenuati dal paziente vengono rilevati da filiere multiple di detettori affiancati lungo l'asse longitudinale, che inviano il loro segnale ad una serie di convertitori analogico-digitali (da 4 a 64 ed oltre). A seconda del numero, delle dimensioni e della configurazione dei detettori, è possibile ottenere spessori di strato differenti con collimazioni del fascio radiante più ampie rispetto alla tecnologia spirale monodetettore, riducendo i tempi di acquisizione e/o consentendo l'acquisizione di immagini con risoluzione spaziale longitudinale addirittura submillimetrica (grazie allo spessore assai ridotto dei singoli detettori rispetto alla tecnologia spirale monodetettore). Inoltre, la possibilità di mediare il segnale proveniente da più detettori, la modificazione delle dimensioni del gantry (che permette di sopportare forze centrifughe maggiori, consentendo tempi di rotazione di 500ms o inferiori) e la maggiore capacità termica e di

corrente dei tubi radiogeni delle apparecchiature TCMS contribuiscono a ridurre drasticamente i tempi di acquisizione e la quantità di mezzo di contrasto endovenoso necessaria per un buon enhancement contrastografico (soprattutto negli studi angio-TC e nelle fasi arteriose parenchimali per la valutazione di tessuti ipervascolari) preservando un rapporto segnale-rumore adeguato. L'elevata risoluzione spaziale lungo l'asse longitudinale consente poi di ottenere voxel isotropici, in cui cioè lo spessore sull'asse longitudinale sia confrontabile con le dimensioni trasversali: questo è particolarmente importante ai fini di massimizzare la qualità delle ricostruzioni multiplanari e volumetriche, comportando un potenziale aumento dell'accuratezza diagnostica soprattutto nella valutazione di piccole lesioni (in particolare se con risoluzione di contrasto relativamente bassa rispetto ai tessuti circostanti) e nella stadiazione chirurgica. Questi elementi sono, peraltro, particolarmente importanti nella valutazione oncologica del distretto testa-collo [16].

## TC di perfusione dei tumori del distretto testa-collo

L'avvento della TCMS facilita la valutazione di parametri funzionali nei pazienti oncologici, come la perfusione tissutale, che può integrare l'informazione morfologica derivante dalle tecniche TC convenzionali. Lo studio TC di perfusione è una tecnica dinamica basata sulla somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto (mdc) iodato per la valutazione quantitativa della microcircolazione tissutale [17], che fu primariamente sviluppata circa 30 anni fa per la quantificazione della perfusione ematica cerebrale nei pazienti con ictus cerebrale ischemico acuto [18] ed è stata

recentemente riscoperta come un promettente strumento non invasivo per la valutazione delle alterazioni del microcircolo in numerose neoplasie, come l'epatocarcinoma [19,20], i carcinomi del pancreas [21], del polmone [22], del retto [23] e del distretto testa-collo [24-31]. Il rinnovato interesse nelle applicazioni oncologiche degli studi TC di perfusione è stato ulteriormente alimentato dalla recente disponibilità di apparecchi TCMS con un elevato numero di file di detettori (64 e oltre), grazie alla maggiore copertura anatomica a tavolo fermo e alla migliore risoluzione temporale rispetto alle precedenti generazioni di scanner TC [32,33]. In particolare, negli HNT lo studio TC di perfusione ha fornito risultati interessanti con apparecchiature TCMS a 8 [30,31,34] e 16 strati [24-26] e, sebbene non ci risulti sia stato finora pubblicato alcun lavoro sulla performance di apparecchi TCMS con più di 16 canali in tale settore, è prevedibile che un avanzamento della tecnologia TCMS in questo senso dovrebbe consentire una più ampia ed accurata valutazione degli HNT primari e/o recidivanti, oltre che delle eventuali metastasi linfonodali loco-regionali. Altri potenziali vantaggi legati alla più ampia copertura longitudinale offerta da scanner TCMS con più di 16 file di detettori sono rappresentati da una più ampia copertura anatomica lungo l'asse longitudinale, particolarmente utile nel caso di lesioni estese (il che permette una migliore valutazione differenziale di aree con differenti pattern perfusionali nel contesto della stessa lesione, come per esempio tessuto vitale e zone di necrosi intralesionale), oltre a un più ampio margine di sicurezza in caso di movimento del paziente.

### **Definizione e razionale della cinetica del bolo di contrasto.**

Lo studio TC di perfusione si basa sulla registrazione continua dell'attenuazione dei raggi X da parte di un piccolo e rapido bolo di mdc iodato su una determinata regione di

interesse (Region of Interest, ROI). L'acquisizione dinamica dura per un tempo necessario a coprire la fase di primo passaggio (first pass) del mdc organo-iodato all'interno del letto vascolare regionale, durante la quale esso ha una distribuzione intravascolare [17,35,36].

I principi teorici dell'esame TC di perfusione con acquisizione dinamica furono illustrati per la prima volta nel 1980 da Axel et al. [18] per la valutazione dell'ischemia cerebrale acuta. L'acquisizione dei dati veniva condotta in maniera continua su un livello anatomico fisso dopo la somministrazione di un bolo endovenoso di mdc, in modo tale da ottenere la registrazione di curve attenuazione-tempo del tessuto cerebrale. Da allora in poi, l'evoluzione tecnologica degli scanner TC ha portato a un progressivo miglioramento dell'hardware in termini di velocità di acquisizione, copertura volumetrica lungo l'asse longitudinale e risoluzione spaziale, ma il principio dello studio dinamico dell'attenuazione fotonica su una determinata ROI dopo iniezione endovenosa di mdc è rimasto immutato. Il principio chiave delle classiche tecniche TC di perfusione consiste nell'assunto che lo spazio vascolare del tessuto esaminato sia comparabile, da un punto di vista emodinamico, ad un compartimento singolo dotato di un ingresso ed un'uscita (modello unicompartmentale), che corrispondono rispettivamente alle arterie afferenti e alle vene efferenti (le quali drenano l'intera quantità di sangue proveniente dall'ingresso arterioso). In altri termini, il modello unicompartmentale è applicabile se si può assumere che la dispersione interstiziale del mdc sia trascurabile durante il first pass [35,36]. Se la dispersione interstiziale del mdc non è trascurabile (come negli studi TC di perfusione in campo oncologico, in cui si prevede che il mdc fuoriesca durante il first pass attraverso i vasi altamente permeabili del microcircolo neoangiogenetico), è necessario ricorrere ad un modello

bicompartmentale, che tenga conto del fatto che la quantità di sangue proveniente dall'ingresso arterioso viene trasferita in parte all'uscita venosa ed in parte al compartimento interstiziale. Affinché l'applicazione del modello bicompartmentale possa fornire risultati adeguati, è necessario che l'acquisizione dei dati TC venga prolungata oltre la durata del first pass, in modo da comprendere almeno la parte iniziale del passaggio interstiziale del mdc per il calcolo della permeabilità vascolare [35,36].

## **SCOPO DELLA TESI**

Scopo della tesi è valutare la realizzabilità di un protocollo TC di perfusione con apparecchio TC a 64 canali per la valutazione perfusionale delle neoplasie del distretto testa-collo.

# MATERIALI E METODI

## **Selezione dei pazienti.**

Abbiamo valutato 21 pazienti (12 maschi, 9 femmine; età compresa fra 45 e 77 anni, media 63 anni) con diagnosi clinica e/o endoscopica di neoplasia del distretto testa-collo. In totale sono state valutate 29 lesioni, delle quali 18 erano HNT primitivi e 11 metastasi linfonodali cervicali; in due pazienti precedentemente sottoposti a resezione chirurgica di HNT è stata riscontrata la presenza di linfadenomegalie laterocervicali, che sono state dimostrate essere sede di metastasi di HNT all'esame istologico. Nessun paziente aveva recidiva di HNT primario. Tutti i pazienti hanno fornito il loro consenso informato a partecipare allo studio. In tutti i casi esaminati, i reperti di imaging sono stati confermati mediante analisi istopatologica dei pezzi operatori o dei reperti biotipici; in tutti i pazienti la diagnosi finale è stata quella di carcinoma squamocellulare.

## **Protocollo di acquisizione TC.**

Tutti gli esami TC sono stati eseguiti su uno scanner TCMS a 64 canali (LightSpeed VCT, GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Prima dello studio perfusionale, tutti i pazienti sono stati sottoposti durante la stessa seduta di imaging ad un esame TC preliminare per la valutazione morfologica dei distretti di interesse a scopo stadiativo e per localizzare l'area da indagare con la successiva acquisizione TC perfusionale. Questa fase preliminare comprendeva l'esecuzione di un'acquisizione TC spirale estesa dal pavimento orbitario fino all'arco aortico (configurazione dei detettori 64x0.625mm,

spessore di ricostruzione 2.5mm, intervallo di ricostruzione 2.5mm, pitch 0.984:1, tensione anodica 100kV, modulazione di corrente angolare e lungo l'asse z, intervallo di corrente 50-200mA, indice di rumore 12, tempo di rotazione 600ms), seguita da un'acquisizione spirale ottenuta 70 secondi dopo l'inizio dell'iniezione endovenosa di mdc iodato non ionico (spessore di ricostruzione 1.25mm, intervallo di ricostruzione 1mm, intervallo di corrente 50-300mA, indice di rumore 15; i restanti parametri sono identici a quelli dell'acquisizione precontrastografica). E' stata scelta una tensione anodica di 100kV, poiché la selezione di questo valore rispetto alla tensione standard di 120kV consente di ridurre sia la dose di raggi X che di mdc mantenendo un'adeguata qualità di immagine [34,37]. E' stato somministrato attraverso una vena antecubitale un volume di 1.5mL/kg di iodixanolo con concentrazione iodica di 320mgI/mL (Visipaque 320, GE Healthcare, Oslo, Norvegia; volume massimo 100mL) con velocità di flusso di 4mL/s, seguito da un flush di 40mL di soluzione fisiologica alla stessa velocità di flusso per ottimizzare l'efficienza del bolo di mdc.

Dopo il completamento delle acquisizioni TC preliminari sopra descritte e rapida visione delle immagini ottenute (durante la quale il paziente rimaneva sul tavolo TC, eventualmente con le braccia abbassate), veniva condotta un'acquisizione TC perfusionale in modalità cine (rotazione continua del complesso tubo-detettori a tavolo fermo) con copertura lungo l'asse longitudinale di 4cm, comprendente la zona della lesione di interesse. I parametri di scansione erano i seguenti: configurazione di detettore 64x0.625mm, spessore di ricostruzione 2.5mm, tensione anodica 80kV, modulazione di corrente angolare e lungo l'asse z, intervallo di corrente 20-100mA, indice di rumore 20, tempo di rotazione 1 secondo, risoluzione temporale effettiva 500ms (ottenuta mediante interpolazione temporale a 180°). L'acquisizione TC perfusionale iniziava 10 secondi dopo l'inizio della somministrazione endovenosa di un

secondo bolo di mdc (40mL di iodixanolo 320mgI/mL con flusso di 5mL/s) e durava 50 secondi, in modo da coprire l'intera durata del first pass e la porzione iniziale della fase di ricircolo del mdc per la misura di PS. Le immagini perfusionali sono state ricostruite con un kernel a bassa frequenza (Soft), al fine di ridurre il rumore.

### **Post-processing dei dati perfusionali.**

I dati perfusionali sono stati esportati via rete locale dallo scanner TC ad una workstation (Advantage Windows 4.4, General Electric, Milwaukee, WI). Utilizzando il plug-in CT Perfusion 3, sono state tracciate manualmente regioni di interesse (Regions of Interest, ROI) all'interno della neoplasia (HNT), in un'area di tessuto sano nel contesto dell'organo colpito o della sua porzione sana controlaterale (H) e in un muscolo omolaterale alla lesione (M) come riferimento. Le ROI sono state posizionate sulla sezione della neoplasia con la maggiore estensione di tessuto neoplastico, al fine di massimizzare la quantità di informazione acquisita per le misure in ogni paziente. I contorni delle ROI sono stati disegnati ad una distanza di almeno 1mm dai margini della neoplasia per evitare effetti di volume parziale che potrebbero alterare la misura quantitativa dei parametri di perfusione. Inoltre, nel caso di HNT parzialmente necrotici in cui la quota necrotica appariva separabile da quella vitale, la ROI veniva tracciata soltanto su quest'ultima, per evitare che l'inclusione della porzione necrotica nella ROI potesse introdurre un bias nella determinazione dei parametri perfusionali dell'intera lesione.

E' stata anche posizionata una ROI nell'arteria carotide comune od esterna omolaterale al tumore, al fine di campionare la funzione di ingresso arterioso (Arterial Input Function, AIF) il più vicino possibile alla neoplasia (Fig. 1).

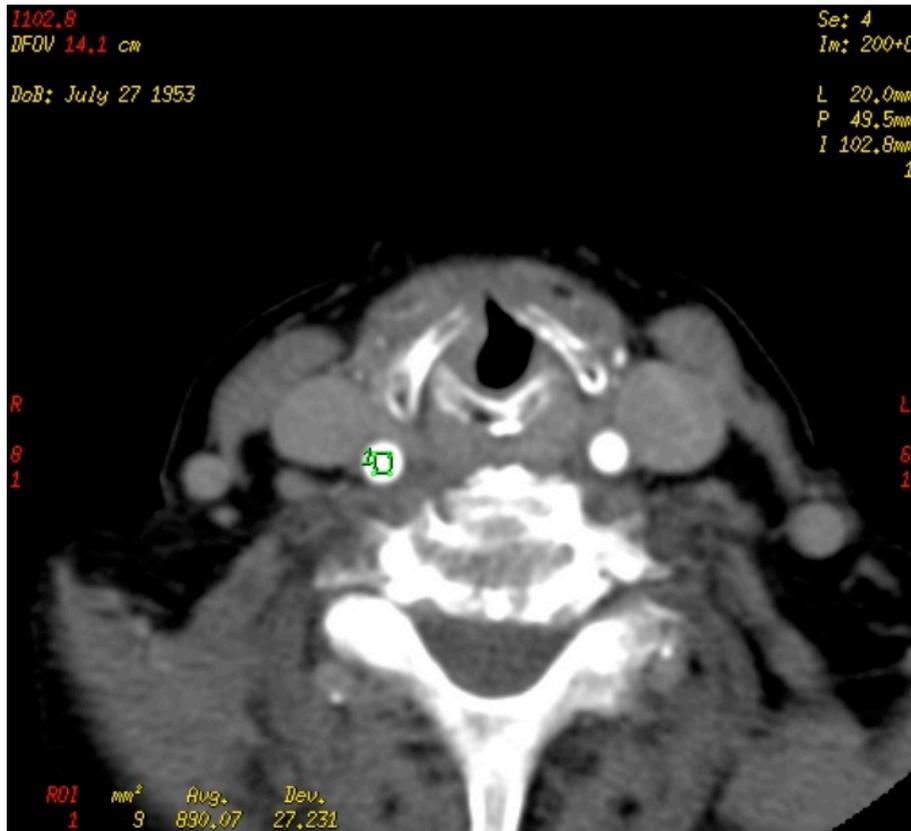


Fig. 1a

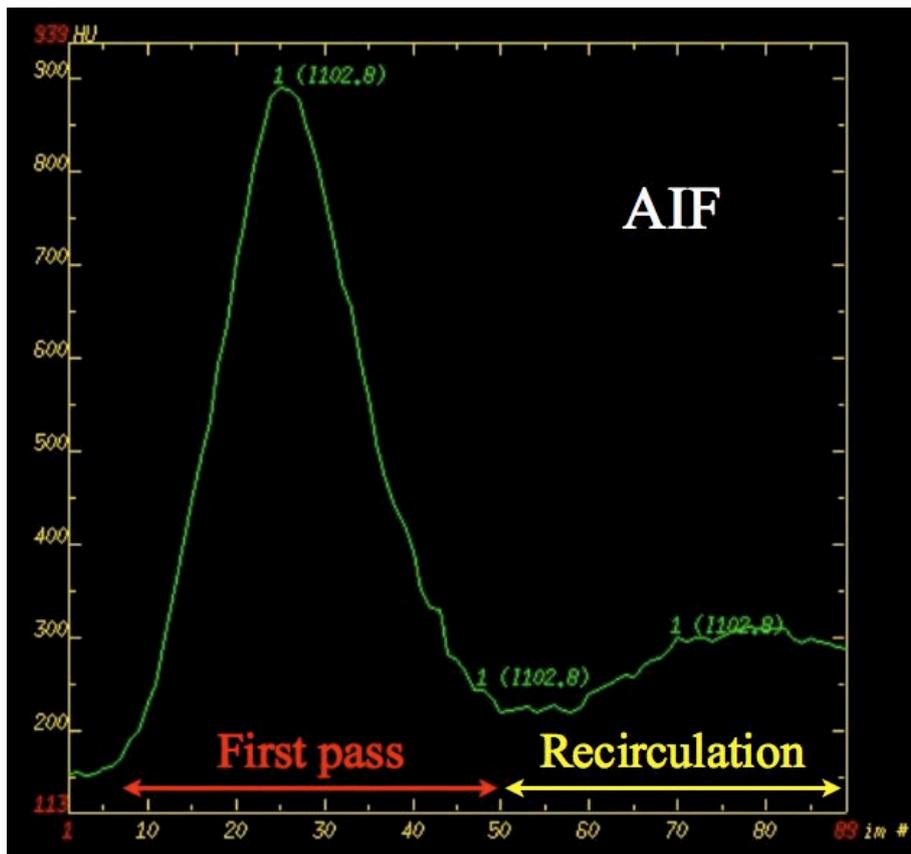
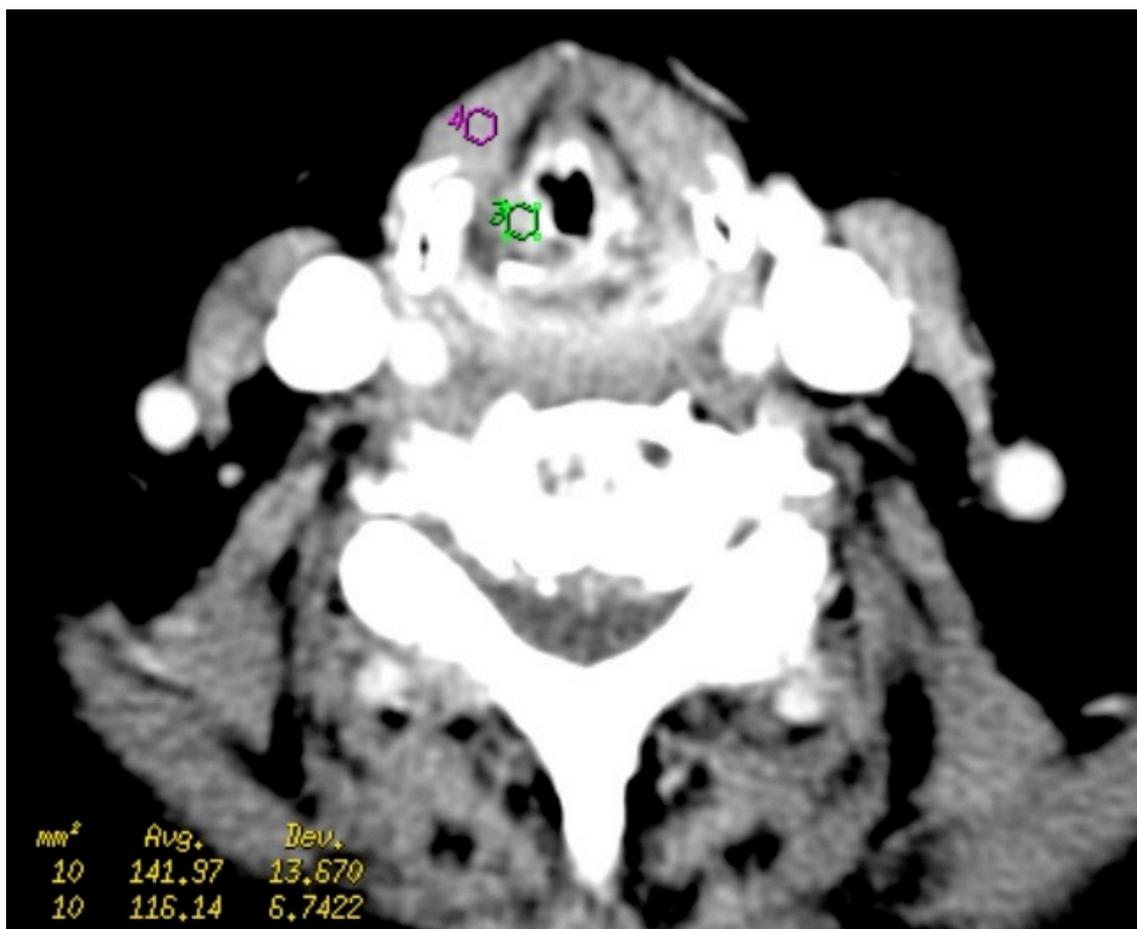


Fig. 1b



**Fig. 1c**

*Figura 1: carcinoma della corda vocale destra. (a) posizionamento della ROI in arteria carotide comune destra per la determinazione di AIF; (b) curva dell'AIF, che esprime la variazione di densità (in HU) in funzione del tempo all'interno della ROI in arteria; (c) posizionamento delle ROI nel tessuto patologico (verde) e nel muscolo pretiroideo omolaterale (magenta).*

Questa ROI è stata tracciata al centro della sezione del vaso e il suo contorno distava non meno di 1mm dalle pareti del vaso. In ogni caso, la selezione della sezione ottimale per la misura dei parametri perfusionali ed il posizionamento delle ROI sono stati effettuati in consenso da due diversi operatori. Il corretto posizionamento delle ROI è stato verificato visualizzando la sezione selezionata su tutti i frame temporali del dataset perfusionale, al fine di garantire che tutte le ROI fossero sempre contenute all'interno dei distretti di interesse anche in caso di movimento del paziente.

Utilizzando un modello bicompartimentale, sono stati calcolati i seguenti parametri:

- Tempo Medio di Transito (Mean Transit Time, MTT), ovvero il tempo medio necessario affinché il mdc transiti dall'ingresso arterioso all'uscita venosa attraverso il microcircolo tissutale;
- Flusso Ematico (Blood Flow, BF), ovvero il flusso ematico che transita dall'ingresso arterioso attraverso lo spazio intravascolare tissutale;
- Volume Ematico (Blood Volume, BV), ovvero il volume ematico trasportato all'interno dello spazio intravascolare tissutale durante il first pass mediante un dato BF in un intervallo di tempo pari a MTT;
- Prodotto Permeabilità-Superficie (Permeability-Surface Product, PS), che è proporzionale alla frazione di mdc che diffonde dallo spazio intravascolare a quello interstiziale come conseguenza dell'aumentata permeabilità endoteliale del microcircolo neoangiogenetico neoplastico [35,36].

Poiché esiste una relazione lineare fra concentrazione tissutale locale di mdc ed attenuazione dei fotoni X, è possibile calcolare MTT mediante deconvoluzione delle curve di enhancement arterioso e tissutale in funzione del tempo. BV viene calcolato come il rapporto fra l'area sotto la curva di enhancement tissutale e l'area sotto la curva di enhancement arterioso, mentre BF viene calcolato come il rapporto fra BV e MTT

(teorema del volume centrale) [35,36]. PS viene, infine, stimato mediante il calcolo della frazione di estrazione  $E=1-e^{-PS/BF}$ , che esprime la quota di mdc che diffonde dallo spazio intravascolare a quello interstiziale per effetto della permeabilità vascolare.

Infine, per ciascuno dei quattro parametri perfusionali il plug-in costruisce una mappa perfusionale colorimetrica della sezione in esame (Fig. 2, 3).

### **Analisi statistica.**

I valori di BF, BV, MTT e PS fra i gruppi HNT, H e M sono stati confrontati mediante il test di Kruskal-Wallis, mentre i confronti fra ciascun gruppo sono stati effettuati usando il test di Mann-Whitney con correzione di Bonferroni. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il programma MedCalc™ (versione 11.0.0; <http://www.medcalc.be>). I valori dei parametri di perfusione sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard.

## RISULTATI

I valori di BF, BV, MTT e PS nei gruppi HNT, H e M sono riportati in Tab. 3.

Parametro	HNT	H (p)	M (p)
<b>BF</b>	150.1±107.6	50.2±70.1 (<0.0001)	22.3±47.8 (<0.0001)
<b>BV</b>	7.88±8.91	4.39±6.13 (0.002)	1.58±2.75 (<0.0001)
<b>MTT</b>	5.28±1.98	9.80±5.22 (0.003)	9.10±4.36 (<0.0001)
<b>PS</b>	19.44±13.59	10.09±12.02 (0.002)	3.89±4.38 (<0.0001)

*Tabella 3: valori dei parametri di perfusione (BF, BV, MTT e PS) in HNT, H e M. I valori fra parentesi indicano la significatività statistica (p) del confronto fra HNT vs H e HNT vs M.*

BF, BV, MTT e PS erano significativamente diversi fra i tre gruppi ( $p < 0.0001$ ). Fra i singoli gruppi, BF era significativamente più alto in HNT ( $150.1 \pm 107.6$  mL/min/100g) rispetto a H ( $50.2 \pm 70.1$ ) e M ( $22.3 \pm 47.8$ ) ( $p < 0.001$ ). Anche BV era significativamente maggiore in HNT ( $7.88 \pm 8.91$  mL/100g) rispetto a H ( $4.39 \pm 6.13$ ,  $p = 0.002$ ) e M ( $1.58 \pm 2.75$ ,  $p < 0.0001$ ). MTT era significativamente ridotto in HNT ( $5.28 \pm 1.98$  s) rispetto a H ( $9.80 \pm 5.22$ ,  $p = 0.003$ ) e M ( $9.10 \pm 4.36$ ,  $p < 0.0001$ ). Infine, PS era significativamente aumentato in HNT ( $19.44 \pm 13.59$  mL/100g/min) rispetto a H ( $10.09 \pm 12.02$ ,  $p = 0.002$ ) e M ( $3.89 \pm 4.38$ ,  $p < 0.0001$ ).

Tutti i dataset erano privi di significativi artefatti da movimento o da indurimento del fascio radiante e il tempo complessivo impiegato per il calcolo dei parametri perfusionali è stato inferiore a 10 minuti per tutti i pazienti. La dose radiante somministrata ai pazienti con l'acquisizione TC perfusionale è stata compresa fra 205 e 554 mGy·cm.

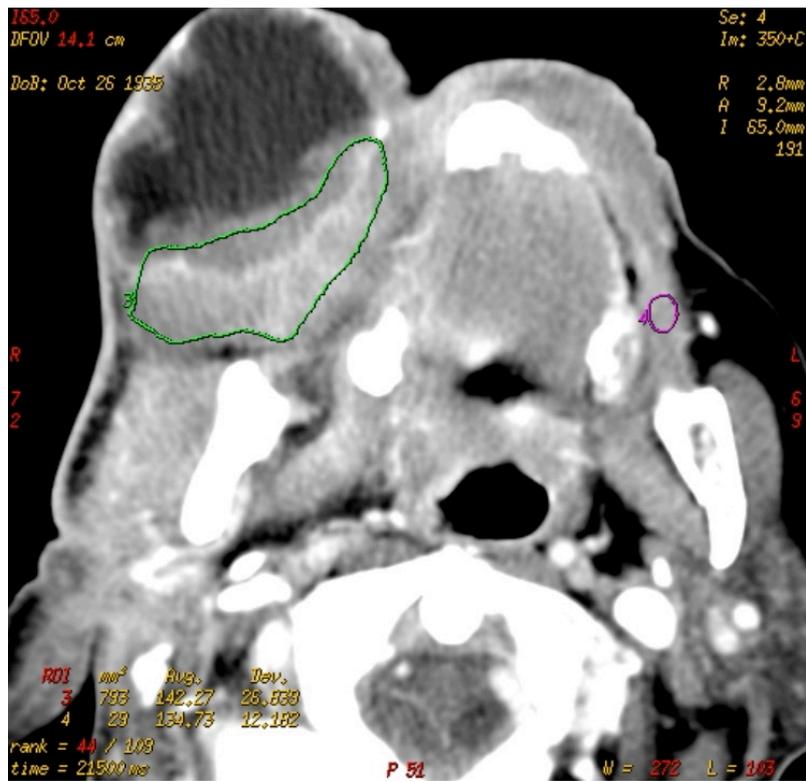


Fig. 2a

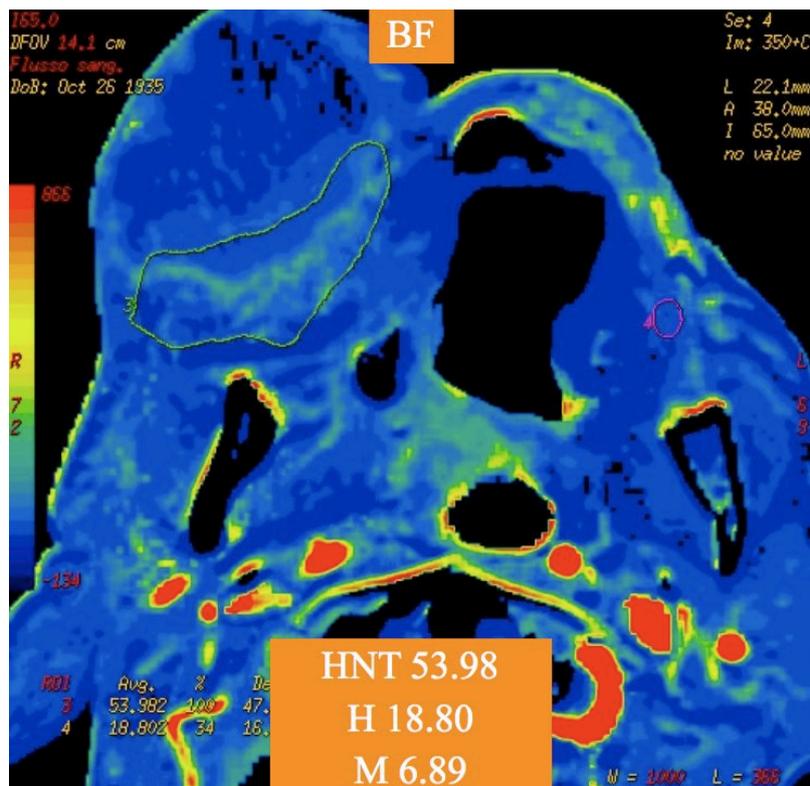


Fig. 2b

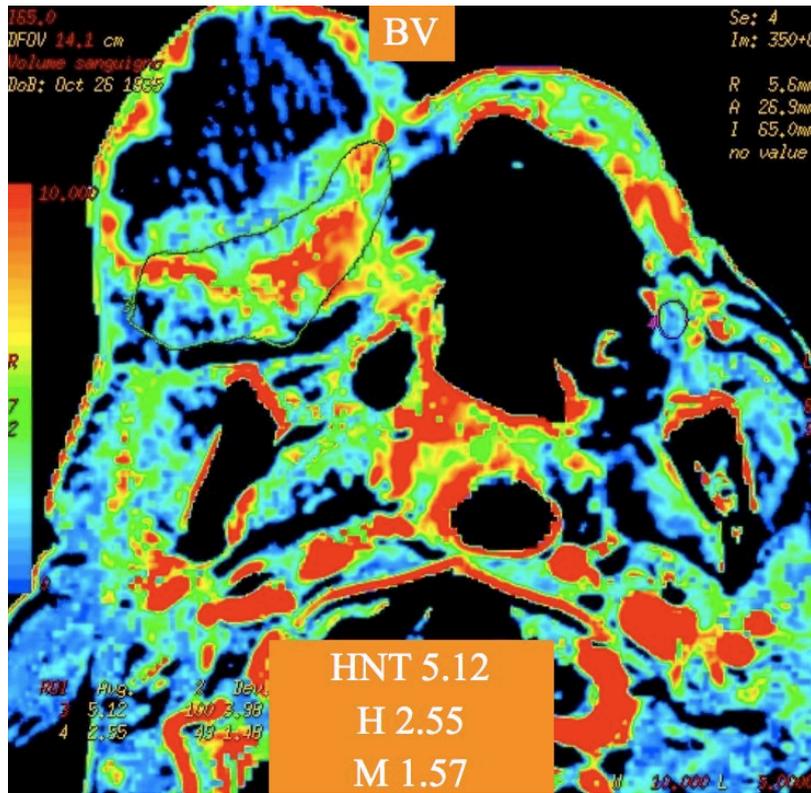


Fig. 2c

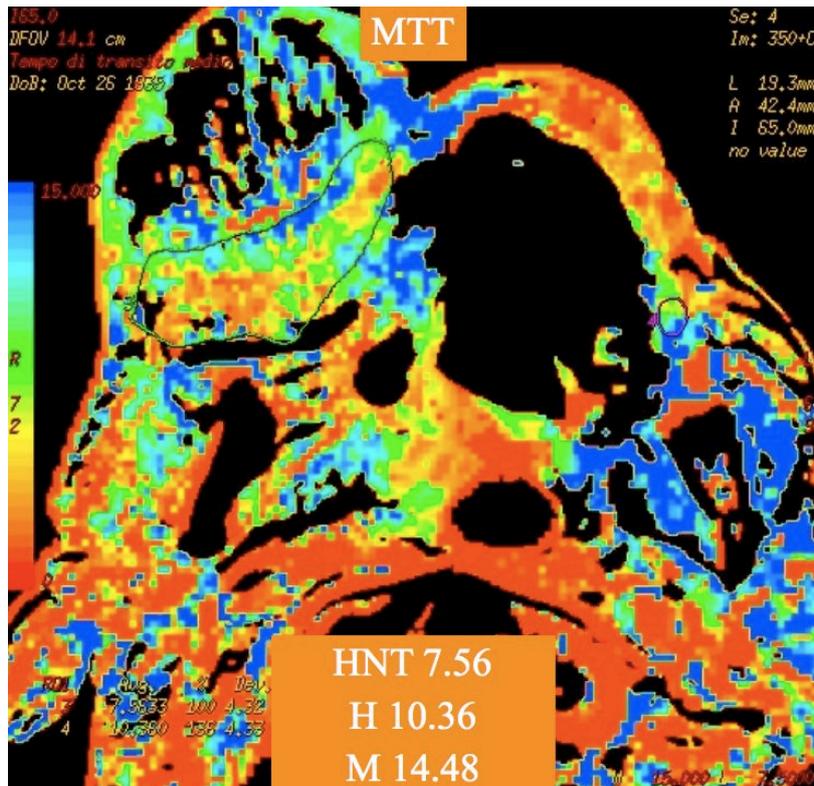
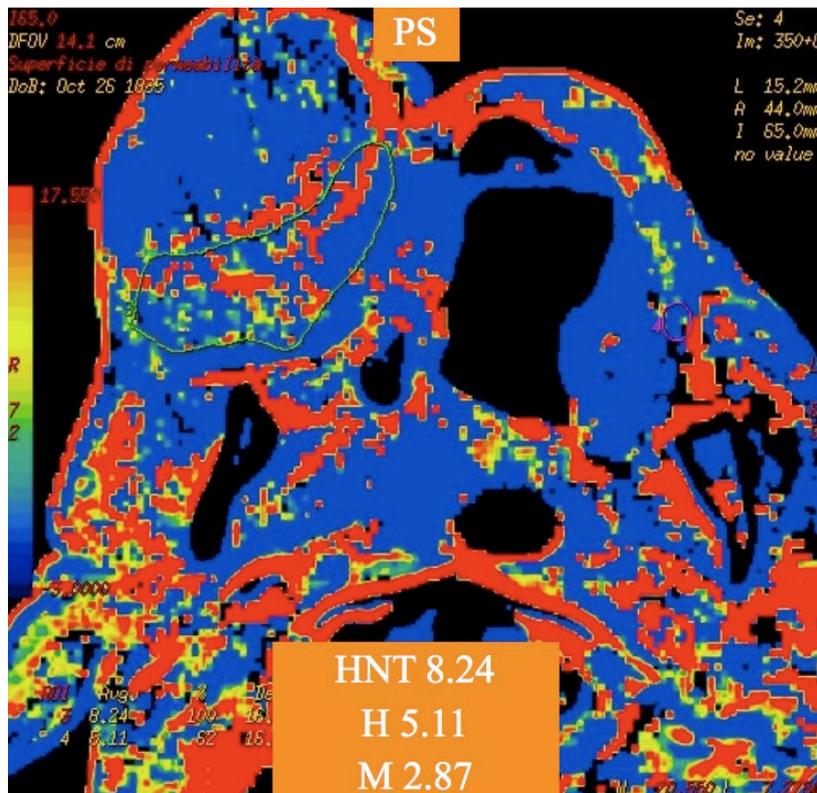


Fig. 2d



**Fig. 2e**

*Figura 2: carcinoma della guancia destra con ampia porzione anteriore necrotica. (a) posizionamento delle ROI nella porzione vitale della neoplasia e nel tessuto sano controlaterale (in sede omolaterale non si riconosce tessuto normale). Le mappe di BF (b), BV (c), MTT (d) e PS (e) mostrano un incremento di BF, BV e PS ed una riduzione di MTT nella neoplasia rispetto al tessuto sano e ad un tessuto muscolare di riferimento, campionato più caudalmente.*

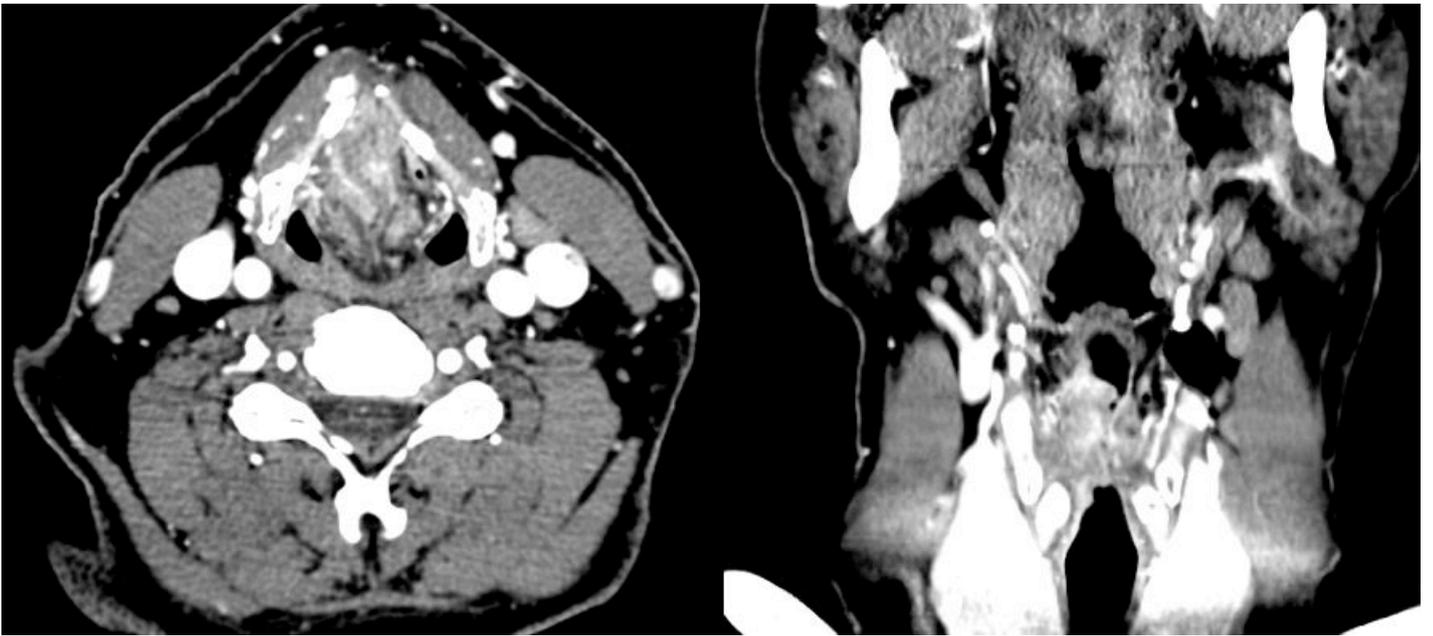


Fig. 3a

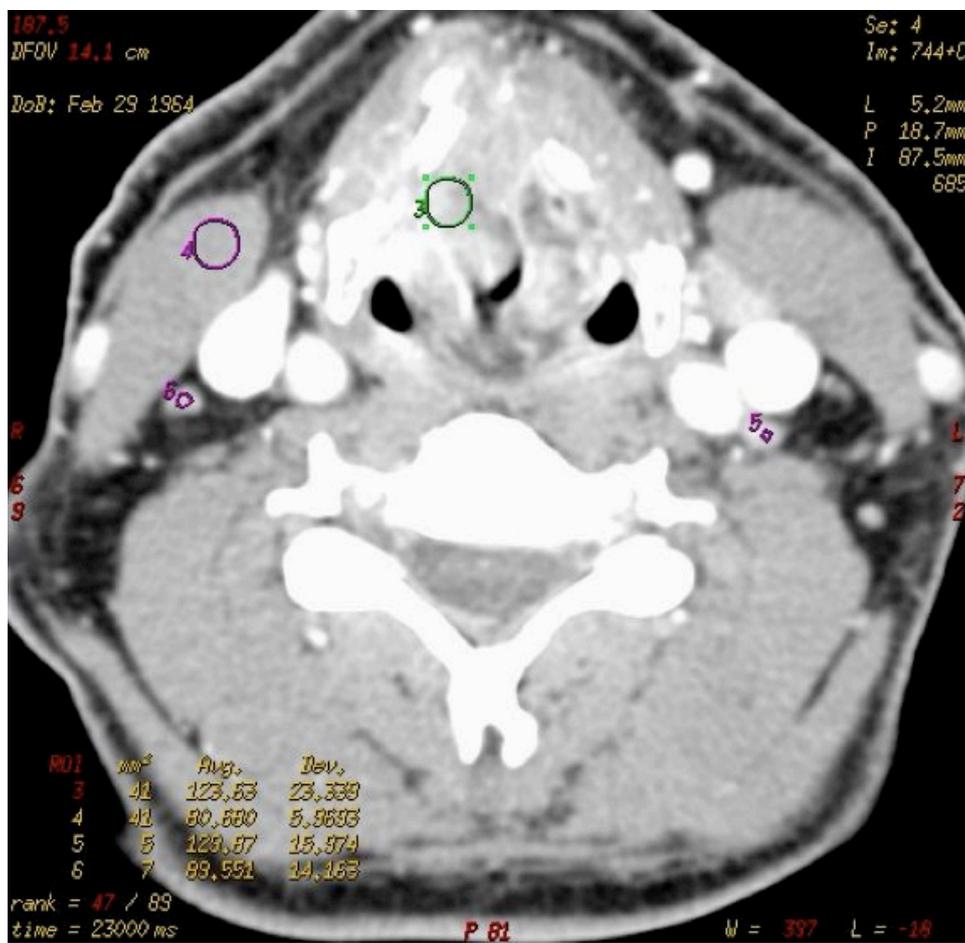


Fig. 3b

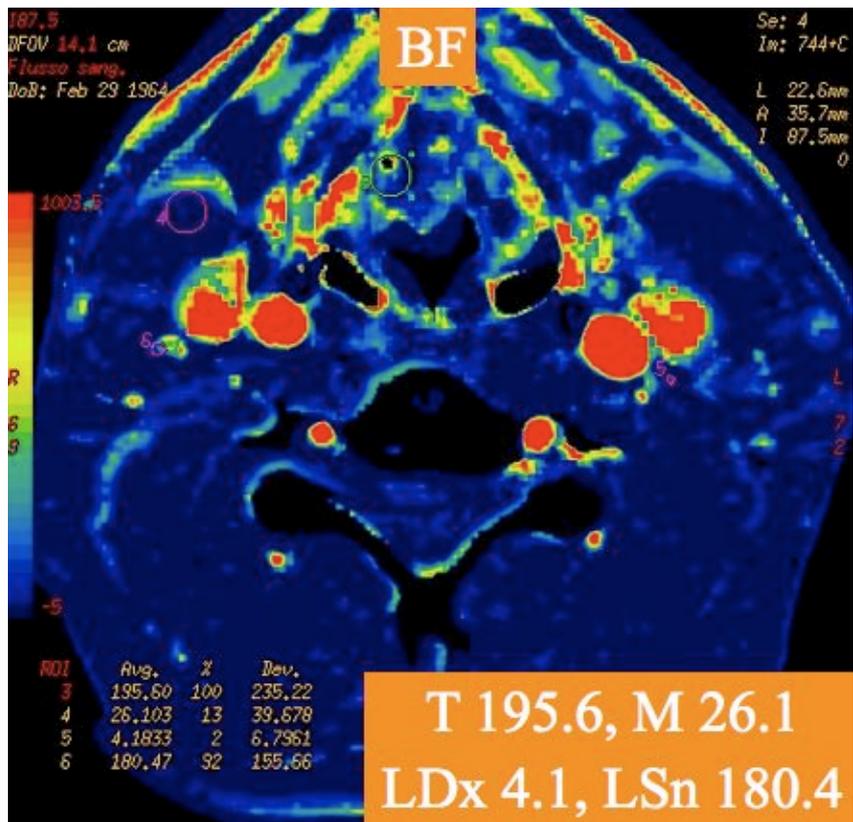


Fig. 3c

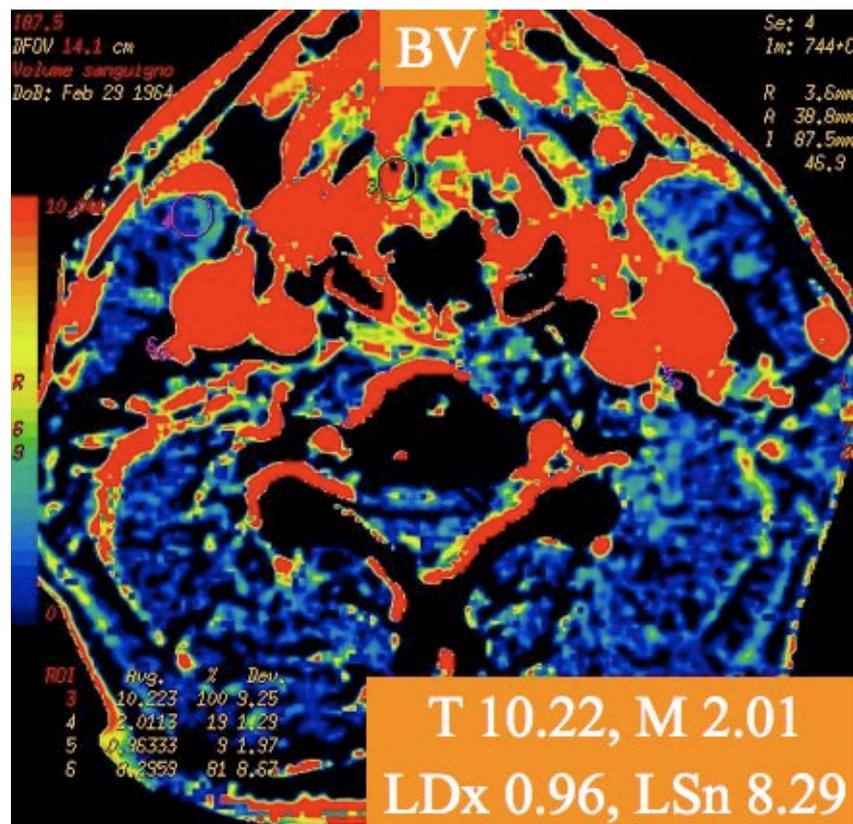


Fig. 3d

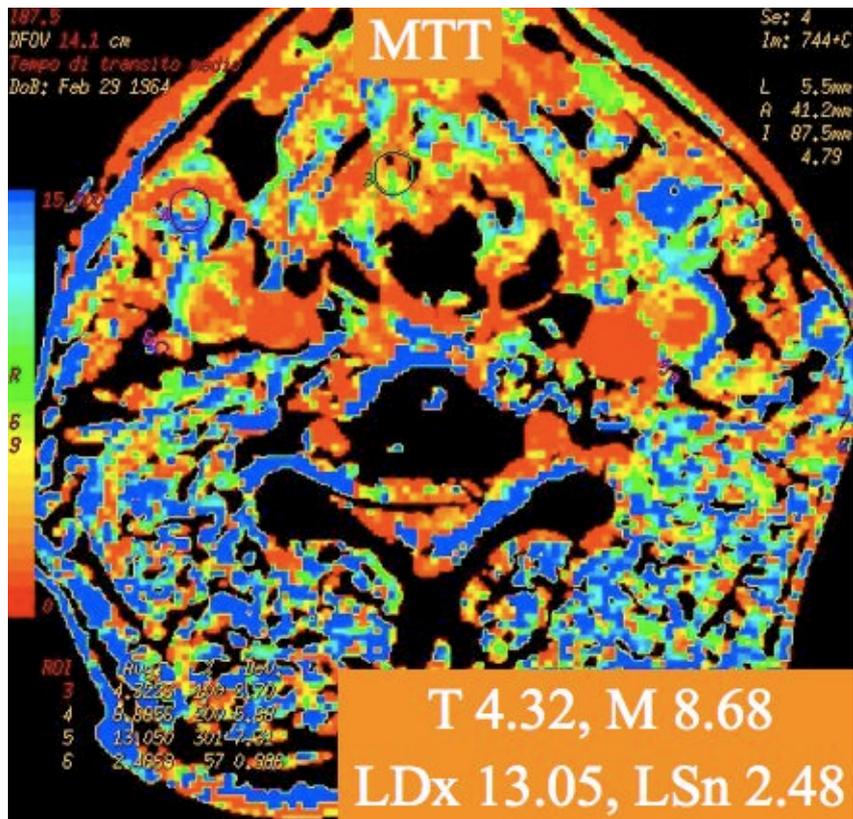


Fig. 3e

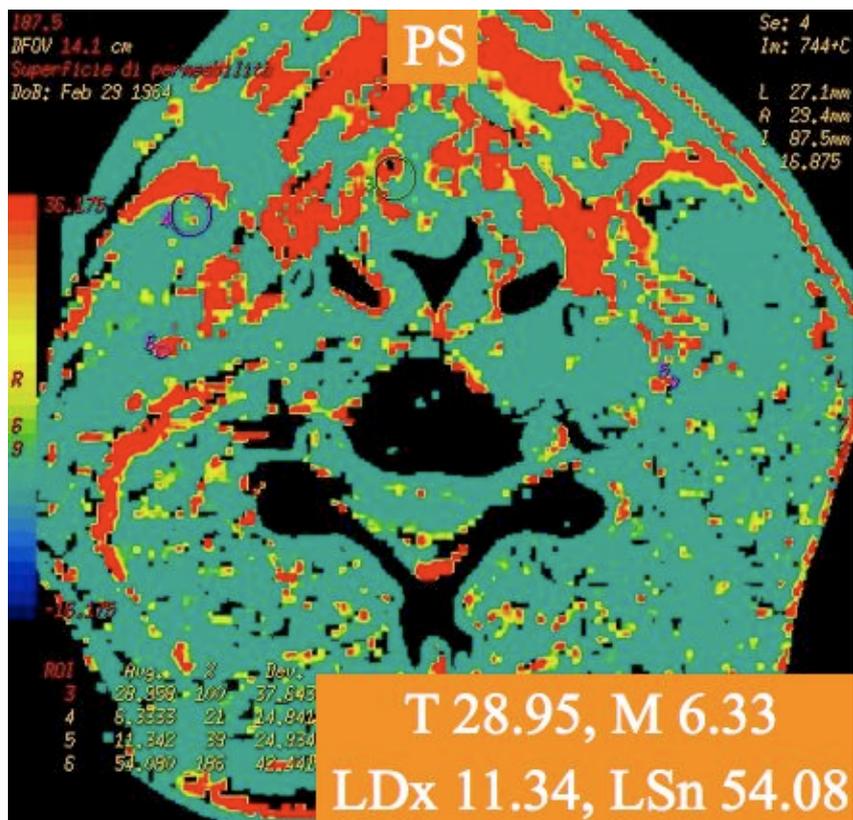


Fig. 3f

*Figura 3: carcinoma laringeo transglottico (a: sezione assiale a sinistra e ricostruzione coronale a destra). (b) Sono state tracciate ROI sul tessuto neoplastico (T, verde), sul muscolo sternocleidomastoideo destro (M) e su due linfonodi laterocervicali a destra (LDx) e a sinistra (LSn) (magenta). Il tessuto neoplastico e LSn presentano un netto aumento di BF (c), BV (d) e PS (f) ed una riduzione di MTT (e) rispetto al muscolo e a LDx. All'esame istologico LSn è risultato essere sede di metastasi da carcinoma laringeo, mentre LSDx era normale.*

## DISCUSSIONE

Finora pochi studi hanno esaminato il ruolo potenziale dell'analisi TC della perfusione tissutale per la valutazione dei tumori del distretto testa-collo e, in particolare, non ci risulta che siano stati ad oggi pubblicati lavori sull'implementazione dello studio TC perfusionale degli HNT con TCMS a 64 canali [24-31]. Questo avanzamento tecnologico consente una più ampia copertura del fascio radiante lungo l'asse longitudinale del paziente rispetto ad apparecchi TC di generazioni precedenti, il che può essere vantaggioso in termini sia di riduzione di eventuali artefatti di disallineamento delle sezioni dovuti a movimento del paziente, sia di maggiore esplorabilità di regioni limitrofe alla neoplasia primitiva, come i linfonodi cervicali.

Sebbene in questa tesi non sia stato effettuato un confronto con studi TC perfusionali del distretto testa-collo eseguiti con apparecchiature TC con meno di 64 canali, il fatto che tutti i datasets acquisiti fossero privi di significativi artefatti e che in una percentuale non trascurabile di pazienti sia stato possibile estendere l'analisi perfusionale a linfonodi loco-regionali sembra confermare i vantaggi sopra menzionati.

I dati ottenuti mostrano che lo studio perfusionale con TCMS a 64 canali è realizzabile con il protocollo di acquisizione impiegato ed è in grado di fornire informazioni utili al fine di differenziare tumori del distretto testa-collo dal tessuto normale, rappresentato vuoi da una porzione sana dell'organo colpito da neoplasia, vuoi da una struttura muscolare di riferimento (come il muscolo sternocleidomastoideo omolaterale alla lesione).

In particolare, sono stati rilevati valori significativamente più elevati di BF e BV negli HNT rispetto al tessuto normale, come peraltro già rilevato da altri Autori che hanno utilizzato scanner TCMS con 16 strati o meno [24-31]. Reperti analoghi sono stati

identificati anche in neoplasie al di fuori del distretto testa-collo - come nell'epatocarcinoma e nel carcinoma endocrino del pancreas - e possono essere attribuiti all'incremento della pressione di perfusione nel microcircolo neoplastico e all'ampliamento del letto vascolare intralesionale come conseguenza della neoangiogenesi neoplastica. In effetti, nell'articolo di Ash et al. [33] è stata trovata una correlazione statisticamente significativa fra BF e densità microvascolare nei carcinomi squamocellulari del distretto testa-collo, determinata mediante marcatura immunohistochimica con anticorpi murini anti-CD31 umano; è stata inoltre trovata una correlazione - per quanto non statisticamente significativa - fra densità microvascolare e BV.

Inversamente, carcinomi squamocellulari delle vie aerodigestive superiori con incremento di BV e BF si sono rivelati più chemiosensibili rispetto a lesioni con valori di BV e BF relativamente bassi, verosimilmente in rapporto alla loro maggiore tensione di ossigeno e del loro più intenso metabolismo [27,30]. Inoltre, Hermans et al. [28] hanno dimostrato che il tasso di perfusione ematica tissutale determinato mediante TC è un fattore predittivo indipendente di mancata risposta terapeutica negli HNT sottoposti a radioterapia, sostenendo quindi l'ipotesi che neoplasie meno perfuse tendono ad avere una scarsa risposta alla terapia radiante a causa della loro minore ossigenazione.

Rumboldt et al. [30] hanno suggerito che una riduzione di MTT correli con la natura maligna degli HNT, trovando che lesioni maligne hanno mediamente un MTT minore di 3.5 secondi, mentre lesioni benigne hanno un MTT mediamente maggiore di 5.5 secondi. Una riduzione di MTT nelle neoplasie maligne è stata rilevata anche nell'epatocarcinoma [19] e nel carcinoma endocrino pancreatico [21] ed è stato ipotizzato che sia associata allo sviluppo di circoli neoangiogenetici a bassa resistenza con aumentato flusso ematico intralesionale e maggiore permeabilità microvascolare.

In accordo con i risultati sopra esposti, Gandhi et al. [31] hanno trovato una riduzione statisticamente significativa di MTT negli HNT maligni rispetto ai tessuti normali adiacenti, insieme ad un aumento significativo di BF, BV e PS. I valori misurati in questa tesi vanno nella stessa direzione di quelli riscontrati in letteratura e hanno analoga interpretazione.

Un altro parametro perfusionale che è risultato significativamente alterato negli HNT rispetto ai tessuti normali è PS. Questo valore è un indicatore della frazione di mdc che diffonde dallo spazio intravascolare a quello interstiziale durante la fase di first-pass per effetto della permeabilità endoteliale del microcircolo. I neovasi tumorali sono tipicamente più permeabili dei capillari normali a causa della loro distorsione architetturale e di anomalie della parete endoteliale e l'incremento di permeabilità vascolare che ne deriva si traduce in un aumento di PS. In particolare, Goh et al. [38] hanno trovato una correlazione statisticamente significativa fra densità microvascolare (determinata mediante marcatura immuno-istochimica con anticorpi anti-CD34) e PS e BV nell'adenocarcinoma del retto, mentre Bisdas et al. [24] hanno riscontrato un aumento di PS - sebbene statisticamente non significativo - in neoplasie parotidiche con un elevato rapporto fra cellularità e stroma (come i tumori di Warthin) rispetto a tumori maligni. Quest'ultimo reperto dipende probabilmente dal fatto che i tumori di Warthin contengono molti capillari ed uno stroma ipercellulare, al contrario dei tumori maligni (come i carcinomi), i quali possiedono anch'essi un microcircolo sviluppato, ma presentano uno stroma ipocellulare.

D'altronde, Ash et al. [34] non hanno trovato alcuna correlazione fra densità microvascolare determinata all'immuno-istochimica e PS. Questi risultati apparentemente discordanti suggeriscono, unitamente alla limitata quantità di informazioni attualmente disponibili sull'argomento, che l'interpretazione di PS come

un marcatore di neoangiogenesi in senso generale debba essere validata da ulteriori studi.

Una potenziale limitazione di questo studio consiste nel fatto che è stata effettuata un'analisi istopatologica standard del materiale biotico e chirurgico relativo agli HNT esaminati, finalizzata a confermare od escludere la diagnosi di carcinoma squamocellulare, senza una determinazione mirata (per esempio, immuno-istochimica) dei marcatori anatomo-patologici di neoangiogenesi tumorale. Tale determinazione ci avrebbe consentito di cercare una correlazione fra questi marcatori e parametri TC perfusionali, il che avrebbe potuto rivelare un'associazione diretta fra dati TC ed il reale stato del microcircolo neoangiogenetico. Tuttavia la ricerca di queste informazioni, per quanto teoricamente interessante ai fini di un'eventuale migliore comprensione della fisiopatologia del microcircolo negli HNT, esula dallo scopo di questo lavoro, che consiste nel dimostrare la realizzabilità di un protocollo riproducibile per l'analisi perfusionale dei tumori del distretto testa-collo con TCMS a 64 canali, che fornisce parametri interpretabili alla luce dei dati della letteratura.

Un'altra osservazione critica potrebbe riguardare la dose radiante al paziente associata allo studio TC perfusionale. Per quanto non esistano in letteratura dati estensivi sull'argomento, si può stimare che, in generale, la dose radiante erogata dalle acquisizioni TC di perfusione sia relativamente elevata, principalmente a causa dell'esposizione continua ai raggi X di un volume fisso di tessuto per un tempo prolungato (nel nostro caso, 50 secondi): a tal proposito, può valer la pena menzionare il dato di Bisdas et al. [25], i quali, utilizzando uno scanner TCMS a 16 canali (configurazione dei detettori 16x1.5mm, tensione anodica 120kV, esposizione 100mAs) per lo studio TC perfusionale degli HNT, hanno calcolato un prodotto dose-lunghezza (DLP) di 1905mGy·cm, corrispondente ad una dose equivalente di 10.3mSv (pari a

circa 150 radiografie del torace in due proiezioni). Tale dato dovrebbe essere, in linea di principio, ancora peggiore con TCMS a 64 strati, a causa della maggiore ampiezza del fascio radiante sull'asse z. Tuttavia, dai report dosimetrici generati dallo scanner al termine di ogni acquisizione, abbiamo rilevato che con il nostro protocollo con TCMS a 64 canali sono stati generati DLP compresi fra 205 e 553mGy·cm (ossia compresi fra l'11% e il 29% di quelli indicati da Bisdas et al.: ciò è stato possibile grazie all'impiego di una bassa tensione anodica (80kV) e di tecniche di modulazione angolare e longitudinale della corrente del tubo. Tale riduzione di dose comporta, ovviamente, un peggioramento del rapporto segnale-rumore delle immagini, che è comunque compensato da un'altissima risoluzione di contrasto (cui concorrono sia l'aumentata attenuazione fotonica a 80kV rispetto al valore standard di 120kV, sia l'elevata velocità di iniezione del mdc) [39,40]; per la ricostruzione delle immagini è stato inoltre applicato un filtro a bassa frequenza per la riduzione del rumore. In ogni caso, bisogna tenere presente che, in generale, i pazienti con HNT sottoposti ad analisi TC perfusionale hanno ricevuto o sono candidati a radioterapia, per cui il problema della dose radiante erogata dalla TC diventa irrilevante.

In alternativa, considerando che i mdc paramagnetici convenzionali hanno la stessa biodistribuzione intravascolare-interstiziale dei mdc organo-iodati uro-angiografici, ci si potrebbe chiedere perché si sia scelto di utilizzare la TC per lo studio perfusionale degli HNT anziché la RM, la quale, oltre a presentare i noti vantaggi di mancata esposizione a radiazioni ionizzanti e a mdc potenzialmente nefrotossico, consentirebbe di acquisire dati perfusionali con bobine dedicate su volumi teoricamente molto più estesi rispetto alla TC, che ha il vincolo di una copertura longitudinale comparativamente limitata (4cm con il nostro scanner a 64 canali). Esiste addirittura la possibilità di valutare la perfusione tissutale con RM senza mdc mediante l'impiego di particolari sequenze di

impulsi sensibili al flusso ematico (Arterial Spin Labelling, ASL) o all'ossigenazione tissutale (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD). Tuttavia, queste ultime tecniche non sono - almeno allo stato attuale della tecnologia - utilizzabili per lo studio perfusionale degli HNT, a causa della loro estrema sensibilità ad artefatti da suscettività magnetica, del loro scarso rapporto segnale-rumore e della loro bassa risoluzione spaziale. Anche le tecniche RM di perfusione che prevedono l'iniezione endovenosa di mdc paramagnetico sono inaffidabili, in quanto l'intensità di segnale non varia linearmente con la concentrazione tissutale di mdc (a differenza di quanto avviene in TC con i mdc iodati), ma subisce un calo paradossale (effetto T2) per concentrazioni elevate; essa, inoltre, dipende da variabili intrinseche al tipo di acquisizione effettuata (come la sequenza di impulsi e la bobina impiegata), che rendono la quantificazione dei parametri perfusionali scarsamente riproducibile e poco precisa.

E' verosimile che un ulteriore progresso delle tecniche TC di perfusione potrà derivare dalla graduale diffusione di apparecchi TC con più di 64 canali, dotati di una copertura anatomica sull'asse longitudinale ancora più ampia (fino a 16cm), che renda possibile lo studio perfusionale di interi organi a tavolo fermo [41,42].

In conclusione, è auspicabile che la continua evoluzione degli scanner TCMS possa contribuire a promuovere l'impiego della TC come uno strumento per la valutazione funzionale dei tumori del distretto testa-collo. Quest'ultimo campo potrebbe beneficiare in maniera particolare degli effetti di tale evoluzione a causa della sua complessità anatomica e patologica, che non di rado fa sì che la diagnosi accurata di HNT sia alquanto difficile.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bianco AR. Neoplasie del distretto cervicofacciale, in “Manuale di Oncologia Clinica”, Mc Graw-Hill, Quarta Edizione, 2007, pp 300-303;
2. AIOM-AIRO. Linee Guida, “I Tumori della Testa e del Collo”, 2008;
3. Bonadonna G. Neoplasie del distretto cervico-facciale, in “Medicina Oncologica”, Elsevier Masson, VIII Edizione, 2007, pp 899-945;
4. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk oh Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium, J Natl Cancer Inst 2007;99(10):777-789;
5. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papilloma virus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007; 356:1944-1956;
6. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 709-720;
7. Lee SP. Nasopharyngeal carcinoma and the EBV-specific T cell response: prospects for immunotherapy. Semin Cancer Biol 2002; 12(6):463-71;
8. Robbins e Cotran. Testa e collo, in “Le Basi Patologiche delle Malattie”, Elsevier. Settima Edizione, vol 2, pp 773-795;
9. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of Salivary Glands. Philadelphia, WB Saunders, 1991;

10. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of salivary glands. In Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 17. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996;
11. Dardick I. Color Atlas/Text of Salivary Gland Pathology. New York, Igaku-Shoin, 1996;
12. Robbins KT. Classification of neck dissection. *Otolaryngol Clin N Am* 1998;31:639-655;
13. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al: CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003; 69:227-236;
14. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15-20;
15. <http://groups.eortc.be/radio/ATLAS.html>
16. Cittadini G. La Tomografia Computerizzata in “Diagnostica per Immagini e Radioterapia”, ECIG, VI Edizione, 2008, pp 55-63;
17. Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *Eur J Radiol* 1999;30:198-205;
18. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980;137:679-686;
19. Sahani DV, Holalkere NS, Mueller PR, Zhu AX. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue. Initial experience. *Radiology* 2007;243:736-743;
20. Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, Horgan K, Sahani DV. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography

- perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2008;13:120-125;
21. Park MS, Klotz E, Kim MJ et al. Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology* 2009;250:110-117;
  22. Li Y, Yang ZG, Chen TW, Chen HJ, Sun JY, Lu YR. Peripheral lung carcinoma: correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer* 2008;61:44-53;
  23. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology* 2007;244:486-493;
  24. Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J et al. Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: feasibility of the method and initial results. *Eur J Radiol* 2007;64:258-265;
  25. Bisdas S, Medov L, Baghi M et al. A comparison of tumour perfusion assessed by deconvolution-based analysis of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Eur Radiol* 2008;18:843-850;
  26. Bisdas S, Spicer K, Rumboldt Z. Whole-tumor perfusion CT parameters and glucose metabolism measurements in head and neck squamous cell carcinomas: a pilot study using combined positron-emission tomography/CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1376-1381;
  27. Gandhi D, Chepeha DB, Miller T et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients

- with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ-preservation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:101-106;
28. Hermans R, Meijerink M, Van den Bogaert W, Rijnders A, Weltens C, Lambin P. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head-and-neck cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1351-1356;
  29. Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1178-1185;
  30. Zima A, Carlos R, Gandhi D, Case I, Teknos T, Mukherji SK. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(2):328-334;
  31. Gandhi D, Hoeffner EG, Carlos RC, Case I, Mukherji SK. Computed tomography perfusion of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Initial results. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:687-693;
  32. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003;76:220-231;
  33. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol Clin North Am* 2009;47:161-178;
  34. Ash L, Teknos TN, Gandhi D, Patel S, Mukherji SK. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help noninvasively predict intratumoral microvessel density. *Radiology* 2009;251:422-428;
  35. Lee TY. Functional CT: physiological models. *Trends Biotechnol* 2002;20:S3-S10;
  36. Lee TY, Purdie TG, Stewart E. CT imaging of angiogenesis. *Q J Nucl Med* 2003;47:171-187;

37. Kalva SP, Sahani DV, Hahn PF, Saini S. Using the K-edge to improve contrast conspicuity and to lower radiation dose with a 16-MDCT: a phantom and human study. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:391-397;
38. Goh V, Halligan S, Daley F, Wellsted DM, Guenther T, Bartram CI. Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT--do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? *Radiology* 2008;249:510-517;
39. Wintermark M, Maeder P, Verdun FR et al. Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1881-1884;
40. Kalender WA, Buchenau S, Deak P et al. Technical approaches to the optimisation of CT. *Phys Med* 2008;24:71-79;
41. Funabashi N, Yoshida K, Tadokoro H et al. Cardiovascular circulation and hepatic perfusion of pigs in 4-dimensional films evaluated by 256-slice cone-beam computed tomography. *Circ J* 2005;69:585-589;
42. Kandel S, Kloeters C, Meyer H, Hein P, Hilbig A, Rogalla P. Whole-organ perfusion of the pancreas using dynamic volume CT in patients with primary pancreas carcinoma: acquisition technique, post-processing and initial results. *Eur Radiol* 2009 May 27 [Epub ahead of print].