

Università di Pisa

Scuola di Spec.ne Radioterapia

---

**RUOLO DELLA TAC CON PERFUSIONE NEL PREDIRE LA  
RISPOSTA TUMORALE ALLA RADIOTERAPIA NEI PAZIENTI  
AFFETTI DA NEOPLASIE TESTA-COLLO**

*Tesi di Specializzazione*

*Presentata da*

Dr.ssa Patrizia Ferrazza

*Relatore*

Dr Stefano Ursino

## INDICE

<i>Riassunto Analitico</i>	pag. 3
<i>Introduzione</i>	pag. 5
<i>Materiali e Metodi</i>	pag. 8
<i>Risultati</i>	pag. 14
<i>Discussione</i>	pag. 23
<i>Conclusioni</i>	pag. 32
<i>Bibliografia</i>	pag. 33

## **RIASSUNTO ANALITICO**

### Obiettivo dello studio

L'obiettivo primario del nostro studio è stato quello di analizzare in maniera prospettica le variazioni dei valori dei parametri perfusionali tumorali tra il pre e post-trattamento nei pazienti affetti da HNC localmente avanzato sottoposti a radiochemioterapia concomitante esclusiva con intento curativo e di correlarle con la risposta PET/CT post-trattamento.

### Materiali e metodi

Questo studio è stato realizzato grazie alla collaborazione della U.O. di Radioterapia Oncologica Universitaria con le U.O. di Radiodiagnostica Universitaria e Medicina Nucleare Universitaria.

Lo studio ha previsto l'arruolamento in maniera prospettica di pazienti con neoplasia in stadio intermedio o localmente avanzato del distretto cervico-cefalico (Stadio II-IV) candidati a trattamento di radioterapia (RT), radiochemioterapia (RTCT) o radioterapia + Cetuximab con intento curativo.

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti a stadiazione pre-trattamento mediante una panendoscopia del distretto ORL con biopsia, TC con m.d.c. del distretto ORL e FDG-PET/CT total body. In corso di TC diagnostica-stadiativa è stato effettuato anche lo studio basale della perfusione tumorale limitatamente alla lesione primitiva.

Il follow-up ha previsto invece una valutazione precoce della risposta a 3 settimane mediante TC perfusionale e successivamente a 3 mesi dal termine del trattamento mediante TC perfusionale e FDG-PET/CT. Successivamente il follow-up del paziente ha proseguito in maniera routinaria secondo il protocollo del centro (visite ORL a cadenza mensile o trimestrale e TC del distretto testa-collo semestrali per i primi due anni dopodichè visite ORL semestrali e TC annuale).

La risposta metabolica PET/CT è stata definita in base ai criteri PERCIST (Positron Emission Respons Criteria in Solid Tumors).

La prima valutazione eseguita è stata correlare la variazione dei parametri TC perfusionali (BV, BF, MTT, PS) a tre settimane e a tre mesi dal termine del trattamento radioterapico rispetto al baseline. Successivamente tutte le variabili risultate significative all'analisi di correlazione sono state inserite in un modello lineare generalizzato per determinare il contributo di ogni singolo fattore prognostico al punteggio assegnato alla PET/CT.

### Risultati

Dal Luglio 2012 al Luglio 2014 sono stati arruolati presso il nostro centro 25 pazienti affetti da neoplasia non operata del distretto testa-collo, candidati a trattamento radioterapico esclusivo ad intento radicale, associato o meno a chemioterapia o Cetuximab concomitante.

La variazione dei singoli parametri perfusionali tra il baseline ed il post-trattamento è risultata statisticamente significativa per tutti i parametri sia a 3 settimane che a 3 mesi ad eccezione dell'MTT a 3 settimane ( $p=0,241$ ). Per le successive analisi è stato attribuito un punteggio alla risposta PET/TC (0= risposta completa, 1=risposta parziale, 2=stabilità o progressione di malattia). L'analisi univariata ha mostrato una correlazione significativa tra la variazione di tutti i parametri perfusionali e la risposta PET/CT, tranne che per l' MTT ( $p=0,676$ ).

Nella successiva analisi multivariata, che è stata eseguita tenendo conto delle sole variabili significative all'univariata, la significatività statistica è stata mantenuta per il solo parametro PS ( $p=0,037$ ) mentre è stata persa per gli altri due.

Per valutare se il valore assoluto dei parametri perfusionali misurato in condizioni basali potesse essere predittivo di risposta PET/CT a tre mesi dal termine del trattamento è stato attribuito alla PET/CT un punteggio dicotomico (0=risposta completa, 1= risposta parziale, stabilità e progressione di malattia). L'analisi ha mostrato una correlazione ai limiti della significatività statistica per il BV e il PS (rispettivamente  $p= 0.078$  e  $p=0.084$ ), ovvero i pazienti che hanno un elevato valore di questi parametri sembrano avere una maggior probabilità di andare incontro ad una risposta metabolica completa valutata mediante PET/CT.

### Conclusioni

La CTP è una metodica relativamente recente e non ancora validata nell'utilizzo nella pratica clinica quotidiana. I risultati della nostra esperienza preliminare confermano in buona parte quelli già riportati dalle altre esperienze facendo emergere però, in maniera ancora più evidente, il ruolo del parametro PS come possibile fattore predittivo di risposta tumorale.

Data l'esiguità campionaria ma soprattutto il breve follow-up della nostra casistica, è stato possibile solo confrontare i risultati della CTP con quelli della PET/CT.

Riteniamo invece che un follow-up più lungo ed una maggior numerosità campionaria saranno utili in futuro per capire se il decremento di uno o più parametri perfusionali sia predittivo di un miglior outcome oncologico in termini di recidiva locoregionale e sopravvivenza.

## INTRODUZIONE

Le neoplasie del distretto testa-collo (HNC) rappresentano circa il 5% di tutte le neoplasie nei paesi occidentali (1).

L'istotipo tumorale più frequente di questo distretto è rappresentato dal carcinoma a cellule squamose (circa il 90%), che origina dalla mucosa del tratto aerodigestivo superiore.

L'eziopatogenesi delle forme squamose ha da sempre riconosciuto come fattori di rischio principali l'abitudine all'alcool ed al fumo mentre nell'ultimo decennio vi è stato un incremento di forme correlate ad infezione da Papilloma Virus (HPV) a miglior prognosi in pazienti non fumatori né bevitori, soprattutto per la sottosedo dell'orofaringe (2).

I tumori squamosi HN, accomunati dalla tendenza a diffondere prevalentemente per via loco-regionale a fronte di un basso tasso di disseminazione ematogena, costituiscono un'entità clinica piuttosto eterogenea, poiché in base alla loro sede di insorgenza possono essere distinti in 5 principali sottosedo: rinofaringe, orofaringe, ipofaringe, laringe e cavo orale.

Le opzioni terapeutiche e la prognosi sono pertanto fortemente influenzate sia dallo stadio che dalla sottosedo di insorgenza e sono principalmente correlate alla probabilità di controllo della malattia primaria e linfonodale.

In generale le forme iniziali vengono trattate con chirurgia conservativa o radioterapia esclusiva mentre le forme intermedie ed avanzate vengono indirizzate o a chirurgia demolitiva seguita da radio o radio-chemioterapia oppure ad una radio-chemioterapia preceduta o meno da una chemioterapia di induzione (3).

L'impiego di una chemioterapia primaria al trattamento combinato è ampiamente dibattuto ma ad oggi non può essere considerato uno "standard of care" (4).

Nei pazienti cosiddetti "fragili" ovvero in età avanzata o con comorbidità severe che controindicano la somministrazione di agenti chemioterapici, è stato invece dimostrato un vantaggio nell'associazione di un anticorpo monoclonale, il Cetuximab, con la radioterapia rispetto alla sola radioterapia (5).

Negli ultimi decenni, alla luce anche dei miglioramenti tecnologici nella modalità di erogazione del trattamento radiante mediante sistemi di modulazione della intensità di dose immagine guidati (IMRT-IGRT), la radio-chemioterapia si è affermata sempre più come valida alternativa alla chirurgia demolitiva al fine di una preservazione d'organo, riportando tassi di controllo loco-regionale del tutto sovrapponibili alla chirurgia (6).

Pertanto, se da un lato l'evoluzione tecnologica ha portato ad un miglioramento dei risultati terapeutici rispetto al passato, dall'altro si rende sempre più necessario l'impiego di un "imaging" sofisticato per una attenta e corretta valutazione della risposta al trattamento (7)

Ad oggi, nella pratica clinica quotidiana, la valutazione strumentale della risposta al trattamento prevede l'impiego combinato di un imaging "endoscopico" (panendoscopia del distretto testa-collo) e "morfologico" (TC e/o RM con m.d.c.), che però non sempre riesce a dirimere il dubbio tra esito attinico e persistenza tumorale (es. in presenza di aree cicatriziali post-radioterapiche), rendendo spesso necessario l'accertamento bioptico (8).

Negli ultimi anni l'avvento della FDG-PET/CT ha contribuito in maniera significativa ad aumentare il valore predittivo, soprattutto negativo (95,1%), della risposta strumentale aggiungendo informazioni di tipo funzionale a quelle morfologiche dell'imaging radiologico tradizionale (9).

Purtroppo allo stato attuale la FDG-PET/CT, pur rappresentando lo standard di riferimento nella pratica clinica, rimane fortemente limitata da una percentuale non trascurabile di falsi positivi dovuta all'infiammazione post-attinica, che preclude la possibilità di una completa valutazione della risposta alla radio-chemioterapia prima delle 10-12 settimane dal termine della stessa (9).

Pertanto ad oggi molte speranze vengono riposte nell'imaging biologico-molecolare non solo per una miglior caratterizzazione del bersaglio tumorale ma anche per aumentare la predittività e ridurre i tempi della valutazione strumentale alle terapie oncologiche.

A tal fine alcune metodiche quali la RM a Spettroscopia, la RM a diffusione (DWI) o a perfusione ed anche la TC perfusionale (CTP) sono state studiate per la valutazione della risposta alla radio-chemioterapia (10).

La CTP, di recente implementazione, ottiene una misurazione della vascolarizzazione tumorale sfruttando la relazione lineare tra la concentrazione di mezzo di contrasto iodato ed il grado di attenuazione dei raggi X, che permette di ottenere un'analisi quantitativa dei parametri perfusionali (11).

## **ENDPOINTS**

L'obiettivo primario del nostro studio è stato quindi quello di analizzare in maniera prospettica le variazioni dei valori dei parametri perfusionali tumorali tra il pre e post-trattamento nei pazienti affetti da HNC localmente avanzato sottoposti a radiochemioterapia concomitante esclusiva con intento curativo.

L'obiettivo secondario è stato poi quello di correlare le variazioni dei parametri perfusionali tumorali con le variazioni del maximum Standard Uptake Value ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ) ottenuto dalla FDG-PET/CT tra il baseline e post-trattamento.

## **MATERIALI E METODI**

Questo studio è stato realizzato grazie alla collaborazione della U.O. di Radioterapia Oncologica Universitaria con le U.O. di Radiodiagnostica Universitaria e Medicina Nucleare Universitaria.

### Disegno dello studio

Lo studio ha previsto l'arruolamento in maniera prospettica di pazienti con neoplasia in stadio intermedio o localmente avanzato del distretto cervico-cefalico (Stadio II-IV) candidati a trattamento di radioterapia (RT), radiochemioterapia (RTCT) o radioterapia + Cetuximab con intento curativo.

I criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti all'interno dello studio sono stati i seguenti:

- Diagnosi istopatologica di carcinoma a cellule squamose o carcinoma indifferenziato
- Neoplasia ad origine da qualsiasi sottosede del distretto HN (Rinofaringe; Orofaringe; Cavo Orale; Laringe; Ipofaringe)
- Non pregressa irradiazione o chirurgia a livello del distretto HN
- Non controindicazioni alla somministrazione di mezzo di contrasto iodato (ad esempio allergie o insufficienza renale acuta o cronica)
- Assenza di impianti dentari o altri dispositivi metallici che possano inficiare la qualità delle immagini TC

I criteri di esclusione sono stati invece i seguenti:

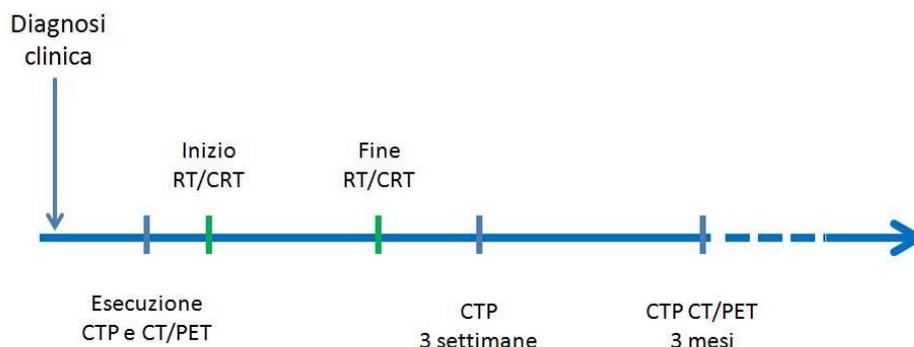
- Diagnosi istologica differente da carcinoma a cellule squamose o indifferenziato
- Chirurgia o pregressa radioterapia sul distretto otoiatrico di interesse
- Presenza di metastasi a distanza

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti a stadiazione pre-trattamento mediante una panendoscopia del distretto ORL con biopsia, TC con m.d.c. del distretto ORL e FDG-PET/CT total body; lo studio con RMN è stato effettuato in tutti i pazienti con neoplasia del rinofaringe per escludere una estensione alla fossa cranica media e quando ritenuto necessario per le altre sottosedì. In corso di TC diagnostica-stadiativa è stato effettuato anche lo studio basale della perfusione tumorale limitatamente alla lesione primitiva.

Il follow-up ha previsto invece una valutazione precoce della risposta a 3 settimane mediante TC perfusionale e successivamente a 3 mesi dal termine del trattamento mediante TC perfusionale e FDG-PET/CT.

Successivamente il follow-up del paziente ha proseguito in maniera routinaria secondo il protocollo del centro (visite ORL a cadenza mensile o trimestrale e TC del distretto testa-collo semestrali per i primi due anni dopodichè visite ORL semestrali e TC annuale).

Il “timeline” descrittivo della valutazione strumentale baseline e della risposta al trattamento è riportato nella Fig.1.



**Fig.1** Timeline della valutazione strumentale

### Radioterapia

Il trattamento radioterapico è stato eseguito con tecnica VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) con l’impiego di acceleratore lineare, fotoni X di energia 6 MV.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti, previo confezionamento di maschera termoplastica per l’immobilizzazione della testa e delle spalle, ad una TC di centraggio con m.d.c. del distretto anatomico di interesse, con spessore di ricostruzione di 2,5 mm.

In fase di planning radioterapico sono stati identificati 3 differenti volumi bersaglio clinici (Clinical Target Volume o CTV), due obbligatori rispettivamente ad alto rischio (CTV<sub>66</sub>) ed a basso rischio (CTV<sub>54</sub>) ed uno facoltativo a discrezione del medico a rischio intermedio (CTV<sub>60</sub>).

La dose prescritta ai rispettivi volumi è stata erogata mediante boost simultaneo integrato (SIB) per un totale di 30 sedute (CTV<sub>66</sub>= 2.2Gy/frazione; CTV<sub>60</sub>= 2.0Gy/frazione; CTV<sub>54</sub>= 1.8Gy/frazione).

La definizione dei suddetti volumi è stata effettuata secondo i seguenti criteri:

- CTV<sub>66</sub>: tumore primitivo ed adenopatie macroscopicamente evidenti con adeguato margine
- CTV<sub>60</sub>: regione in cui il rischio di malattia microscopica è elevato (10-20%)
- CTV<sub>54</sub>: regione in cui il rischio di malattia microscopica è basso (5-10%)

Un margine di 2-3 mm è stato poi utilizzato per la definizione dei relativi Planning Target Volumes o PTVs.

Il trattamento radiante ha previsto obbligatoriamente in tutti i casi l'impiego di sistemi di verifica e correzione on-line del Set-Up del paziente mediante imaging tridimensionale (IGRT-3D).

### Terapia medica

La chemioterapia concomitante ha previsto la somministrazione di Cisplatino settimanale alla dose di  $40 \text{ mg/m}^2$  per un massimo di 6 somministrazioni durante tutta la durata della radioterapia.

Nei pazienti con tumore dell'orofaringe affetti da importanti comorbidità che controindicavano la chemioterapia concomitante è stato impiegato il Cetuximab in associazione alla radioterapia con somministrazione di una dose di induzione di  $400 \text{ mg/m}^2$  in 2 ore una settimana prima dell'inizio della radioterapia e successivamente  $250 \text{ mg/m}^2$  in 1 ora durante tutta la durata della radioterapia fino ad un massimo di 6 cicli.

### Protocollo di acquisizione TC di perfusione

Tutti gli esami TC di perfusione sono stati eseguiti con uno scanner MSCT a 128 canali (LightSpeed VCT, GE Medical System, Milwaukee, WI).

I pazienti sono stati educati a non deglutire e ad evitare inspirazioni profonde durante la durata dell'esame. La prima fase dell'acquisizione delle immagini TC di per fusione ha previsto una sequenza TC preliminare, per la valutazione morfologica e per la localizzazione dell'area da esaminare con le sequenze perfusionali. È stato somministrato attraverso una vena antecubitale un volume di  $1,5 \text{ ml/kg}$  di iodixanolo con concentrazione iodica di  $320 \text{ mgI/ml}$  (Visipaque 320, GE Healthcare, Osolo, Norvegia; volume Massimo 100 ml) con velocità di flusso di  $4 \text{ ml/s}$ , seguito da 40 ml di soluzione fisiologica alla stessa velocità di flusso per ottimizzare l'efficienza del bolo di mdc.

La seconda fase ha previsto l'acquisizione TC perfusionale in modalità cine (rotazione continua del complesso tubo-detettori a tavolo fermo) con copertura lungo l'asse longitudinale di 16 cm, andando così a comprendere la zona di interesse. L'acquisizione TC perfusionale inizia 10 secondi dopo l'inizio della somministrazione endovenosa di un secondo bolo di mdc ( $40 \text{ ml}$  di iodixanolo  $320 \text{ mgI/ml}$  con flusso di  $5 \text{ ml/S}$ ) e dura 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 quindi ricostruite con un kernel bassa frequenza (Soft) al fine di ridurre il rumore.

### Post processing dei dati perfusionali

I dati perfusionali sono quindi stati esportati dallo scanner TC ad una workstation (Advantage Windows 4.4, General Electric, Milwaukee, WI).

Le regioni di interesse (ROI) sono state tracciate manualmente, tramite il plug-in CT Perfusion 3, all'interno della neoplasia e in un muscolo omolaterale alla lesione, come riferimento.

Le ROI sono state posizionate nella sezione della neoplasia con la maggiore estensione di tessuto neoplastico al fine di massimizzare la quantità di informazioni acquisite per le misure in ogni paziente. I contorni sono stati disegnati a distanza di almeno un mm dai margini esterni della neoplasia e non comprendono le aree necrotiche qualora queste ultime siano separabili dalla quota vitale della neoplasia stessa.

Al fine di campionare il flusso sanguigno sono state posizionate delle ROI a livello dell'arteria carotide comune od esterna e a livello della vena giugulare omolateralmente al tumore.

Le mappe relative al Flusso Ematico (Blood Flow, BF), Volume Ematico (Blood Volume, BV), Tempo di Transito Medio (Mean Transit Time, MTT) ed alla Permeabilità di superficie (Permeabilità-surface products PS) sono state così generate ed i parametri numerici delle ROI, espressi in media  $\pm$  deviazione standard, sono stati registrati.

Di seguito riportiamo il significato clinico dei singoli parametri perfusionali:

- Flusso Ematico (Blood Flow, BF): flusso ematico che transita dall'arteria afferente attraverso lo spazio intravascolare tissutale, espresso in mL/min/100g di tessuto. Il BF fornisce informazioni relative al flusso sanguigno dai grossi vasi, arteriole, capillari e venule così come relativamente alla presenza di shunts arterovenosi che sono comuni in presenza di tessuto neoplastico.
- Volume Ematico (Blood Volume, BV): volume ematico trasportato all'interno dello spazio intravascolare tissutale durante il first pass, espresso in ml/100g di tessuto
- Tempo medio di transito (Mean Transit Time, MTT): il tempo medio necessario affinché il mdc transiti dall'ingresso arterioso all'uscita venosa attraverso il microcircolo tissutale ed è espresso in secondi; questo parametro è inversamente correlato al BF.
- Prodotto Permeabilità-Superficie (PS): è una misura del prodotto tra permeabilità e superficie totale di endotelio capillare su unità di massa tissutale (di solito 100g di tessuto) ed è espresso in mL/min/100g. E' considerato un marker surrogato di neoangiogenesi tumorale.

### Protocollo di acquisizione FDG-PET/CT

La PET/TC è eseguita con tecnica standard, somministrando [<sup>18</sup>F]FDG di 3.7 MBq/Kg dopo un digiuno di almeno 6 ore, con glicemia capillare ≤150 mg/dL. Le immagini vengono acquisite dopo 60 minuti utilizzando il tomografo Discovery-710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI) con correzione per “Time-of-flight” mediante 5-6 “bed-positions” con 2-3 minuti/bed (dalle orbite a metà coscia, con le braccia lungo il corpo per visualizzare meglio il distretto testa-collo). La scansione TC a bassa dose (80 mA; 120 kV; 3.75 mm per sezione) è utilizzata per la correzione per l’attenuazione e per correlazione anatomica. I dati PET corretti per decadimento e attenuazione sono ricostruiti con l’algoritmo OSEM-3D in matrice di 256×56, FOV 60 cm. La workstation XELERIS è utilizzata per la fusione d’immagini nei piani coronale, sagittale e assiale.

La risposta metabolica PET/CT è stata definita in base ai criteri PERCIST (Positron Emission Respons Criteria in Solid Tumors) che definiscono quattro possibili scenari:

- Risposta metabolica completa (CMR): completa scomparsa della captazione di FDG in lesioni target misurabili
- Risposta metabolica parziale (PMR): riduzione di almeno il 30% di captazione di FDG nelle lesioni target misurabili
- Progressione metabolica di malattia (PMD): incremento del 30% della captazione di FDG oppure nuove lesioni captanti
- Malattia metabolicamente stabile (SMD): non PMR, non CMR, non PMD

### Analisi Statistica

Prima di eseguire i test inferenziali è stata effettuata, con l’uso dei box-plots, un’analisi descrittiva delle variabili quantitative (parametri TC: BF, BV, MTT, PS).

Sono state successivamente calcolate otto nuove variabili come differenza a tre settimane e a tre mesi dal trattamento dei quattro parametri TC. Questi ultimi dati sono stati riassunti attraverso la media, la mediana e il range (min-max). E’ stata inoltre calcolata un’ulteriore variabile chiamata “punteggio PET” come espressione della risposta metabolica del paziente al trattamento.

La significatività è stata fissata a 0,05.

I parametri TC sono stati analizzati usando il test di normalità di Kolmogorov-Smirnov e dopo sottoposti al test t di Student per dati appaiati e per campioni indipendenti (a due code) .

La prima valutazione eseguita è stata correlare la variazione dei parametri TC perfusionali a tre settimane e a tre mesi dal termine del trattamento radioterapico con analisi di correlazione di Pearson. Successivamente tutte le variabili risultate significative all'analisi di correlazione sono state inserite in un modello lineare generalizzato per determinare il contributo di ogni singolo fattore prognostico al punteggio assegnato alla PET/CT. Il risultato del modello predittivo multivariato è stato espresso attraverso i coefficienti di regressione ed i valori della significatività (p-value) delle singole variabili. Infine, per valutare la correlazione tra valori attesi e osservati (reali) è stato impiegato uno scatter-plot seguito da analisi di correlazione di Pearson. Per accertare la correttezza del modello predittivo è stata eseguita, con un istogramma, l'analisi dei residui.

## **RISULTATI**

### *Caratteristiche dei pazienti*

Dal Luglio 2012 al Luglio 2014 sono stati arruolati presso il nostro centro 27 pazienti affetti da neoplasia non operata del distretto testa-collo, candidati a trattamento radioterapico esclusivo ad intento radicale, associato o meno a chemioterapia o Cetuximab concomitante.

Due pazienti inizialmente arruolati sono stati esclusi dal nostro studio per l'individuazione all'esame PET/CT di stadiazione di metastasi epatiche in un caso e di un secondo tumore primitivo a livello del colon discendente nell'altro caso.

Pertanto 25 pazienti sono risultati eleggibili per l'analisi finale dei risultati.

Tutti i pazienti hanno completato il trattamento di radioterapia o radio-chemioterapia programmato.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti ed i trattamenti effettuati sono riportati nella Tabella 1.

<i>Caratteristiche</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<b><i>Fattori di rischio</i></b>		
Fumo di sigaretta		
Fumatori	16	64
<10 sigarette/die	4	16
>10 sigarette/die	12	48
Non fumatori	9	36
Alcool		
Potus	7	28
Non potus	18	72
<b><i>Sede</i></b>		
Rinofaringe	6	24
Orofaringe	7	28
Cavo orale	5	20
Ipofaringe	2	8
Laringe	5	20
<b><i>Istologia</i></b>		
Carcinoma a cellule squamose	21	84
Carcinoma Indifferenziato	4	16
<b><i>T</i></b>		
1	2	8
2	11	44
3	4	16
4	8	32
<b><i>N</i></b>		
0	7	28
1	4	16
2	12	48
3	2	8
<b><i>Stadio clinico</i></b>		
II	4	16
III	5	20
IV		
IVA	11	44
IVB	5	20
<b><i>Chemioterapia concomitante</i></b>		
Nessuna	2	8
Cisplatino 40 mg/mq q7	20	80
Cisplatino 100 mg/mq q21	1	4
Cetuximab 250 mg/mq q7	2	8

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio. Stratificazione per fattori di rischio, sede, istologia, stadio di malattia e terapia concomitante eseguita.

La PET/CT di rivalutazione ha mostrato 16 risposte metaboliche complete (CMR), 7 risposte parziali (PMR), 1 stabilità di malattia (SMD) e una progressione di malattia (PMD).

In tutti i 25 pazienti ritenuti eleggibili per l'analisi finale dei risultati è stato possibile eseguire il calcolo dei parametri perfusionali del tumore primitivo mentre non sempre è stato possibile per le adenopatie.

Infatti, 18/25 pazienti presentavano un interessamento dei linfonodi del collo ma soltanto in 10 casi è stato possibile calcolare il valore dei parametri perfusionali poiché in 3 casi l'adenopatia era estesamente necrotica ed in 5 casi l'adenopatia non è risultata interamente compresa nel campo di acquisizione TC.

Pertanto, data l'esiguità campionaria, non è stato possibile eseguire alcuna analisi statistica sulle variazioni dei parametri perfusionali nelle adenopatie.

#### *Variazione dei parametri perfusionali tra baseline e post RT*

L'analisi dei risultati ha previsto "in primis" la valutazione delle variazioni dei valori dei singoli parametri perfusionali tra il baseline (tempo 0) e post-trattamento (tempo 3 settimane e 3 mesi).

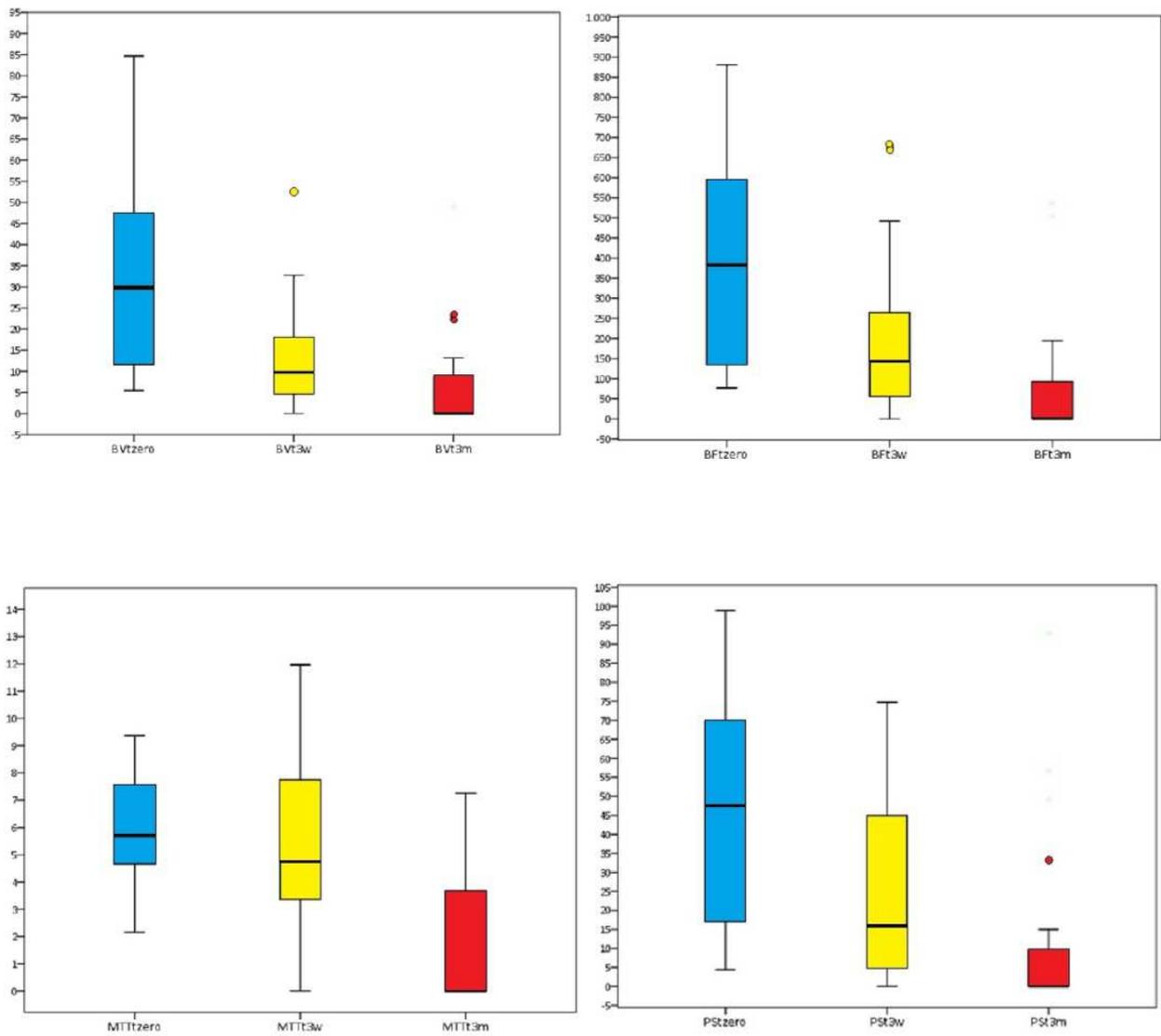
I valori assoluti dei quattro parametri perfusionali (BV, BF, MTT e PS) al baseline, a 3 settimane ed a 3 mesi dal termine del trattamento e le significatività relative alle variazioni tra pre e post-trattamento vengo riportati nella sottostante tabella 2.

	BV(mL/100g/min)	BF(mL/100g)	MTT(s)	PS(mL/100g/min)
<b>baseline</b>				
<b>Media</b>	32,536	396,763	6,182	47,637
<b>Mediana</b>	29,807	382,35	5,94	52,112
<b>Range</b>	5,34 – 84,667	76,672 – 880,62	2,16 – 11,213	4,41 – 98,81
<b>3 settimane</b>				
<b>Media</b>	16,96	242,68	6,49	30,4
<b>Mediana</b>	14,128	175,55	5,12	24,709
<b>Range</b>	4,7 – 52,607	56,037 – 679,61	2,93 – 11,961	1,34 – 74,755
<b>3 mesi</b>				
<b>Media</b>	17,734	232,054	5,752	36,186
<b>Mediana</b>	12,25	153,36	5,365	28,231
<b>Range</b>	4,8 – 8,87	87,942 – 536,77	2,84 – 8,942	6,891 – 92,814
<b>p-value</b>				
<b>B.line vs 3w</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,001</b>	0,241	<b>0,001</b>
<b>B.line vs 3m</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Tabella 2. Statistiche descrittive dei parametri perfusionali e significatività delle variazioni a 3 settimane e a 3 mesi.

Com'è evidente la variazione dei singoli parametri perfusionali tra il baseline ed il post-trattamento è risultata statisticamente significativa per tutti i parametri sia a 3 settimane che a 3 mesi ad eccezione dell'MTT a 3 settimane (p=0,241).

Nella Fig. 2 viene invece illustrato graficamente l'andamento di ogni singolo parametro perfusionale nel tempo (baseline-3 settimane-3 mesi).



**Fig 2.** Box-plots relativi a BV, BF, MTT e PS al baseline, a 3w e 3m

Tabella tabella 3 vengono invece riportati i valori assoluti delle variazioni dei singoli parametri perfusionali tra 3 settimane e baseline e tra 3 mesi e baseline ( $\Delta$ ).

Variabile	Tempo	Media	Mediana	Range
$\Delta$ BV	3w	17,71	13,58	-11,90; 75,65
$\Delta$ BF	3w	202,79	148,40	-234,38; 880,62
$\Delta$ MTT	3w	0,83	0,83	-5,96; 6,77
$\Delta$ PS	3w	22,01	22,46	-24,7; 97,5
$\Delta$ BV	3m	25,61	18,68	-25,25; 84,67
$\Delta$ BF	3m	323,10	317,80	-351,95; 880,62
$\Delta$ MTT	3m	3,84	5,07	-11,06; 9,37
$\Delta$ PS	3m	34,98	34,88	-32,32; 98,81

Tabella 3. Media, mediana e range delle differenze (delta) tra valori baseline e valori a 3 settimane e a 3 mesi.

Anche da questa tabella si evince come l'unico parametro a non mostrare variazioni significative in seguito al trattamento (RT o CTRT) è l'MTT, per il quale vengono riportati valori medi e mediani di 0,83.

#### Correlazione dei parametri perfusionali con la risposta PET-CT

Per analizzare la correlazione tra variazione ( $\Delta$ ) di BV, BF, MTT e PS e la risposta PET/CT eseguita a 3 mesi dal termine di RT/CTRT è stato attribuito un punteggio alla PET in base alla risposta: 0 per la risposta metabolica completa, 1 per la risposta metabolica parziale e 2 per stabilità/progressione metabolica di malattia.

I risultati dell'analisi uni e multivariata tra la variazione dei parametri perfusionali e la risposta PET a 3 mesi sono riportati nella tabella 4.

Correlazione con PET/CT a 3 mesi			
Variabile	Analisi Univariata	Analisi Multivariata	
CTP 3 mesi	p-value	Coeff. Regr.	p-value
<b>BV</b>	0,022	0,009	0,446
<b>BF</b>	0,017	-0,001	0,472
<b>MTT</b>	0,676	----	----
<b>PS</b>	0,001	-0,013	<b>0,037</b>

Tabella 4. Risultati dell'analisi uni variata e multivariata a 3 mesi

L'analisi univariata ha mostrato una correlazione significativa tra la variazione di tutti i parametri perfusionali e la risposta PET/CT, tranne che per l' MTT ( $p=0,676$ ).

Nella successiva analisi multivariata, che è stata eseguita tenendo conto delle sole variabili significative all'univariata, la significatività statistica è stata mantenuta per il solo parametro PS ( $p=0,037$ ) mentre è stata persa per gli altri due.

A questo punto, abbiamo indagato se anche la variazione precoce (a 3 settimane) di uno o più parametri perfusionali potesse essere predittiva della successiva risposta PET/CT.

I risultati dell'analisi uni e multivariata sono riportati nella sottostante tabella.

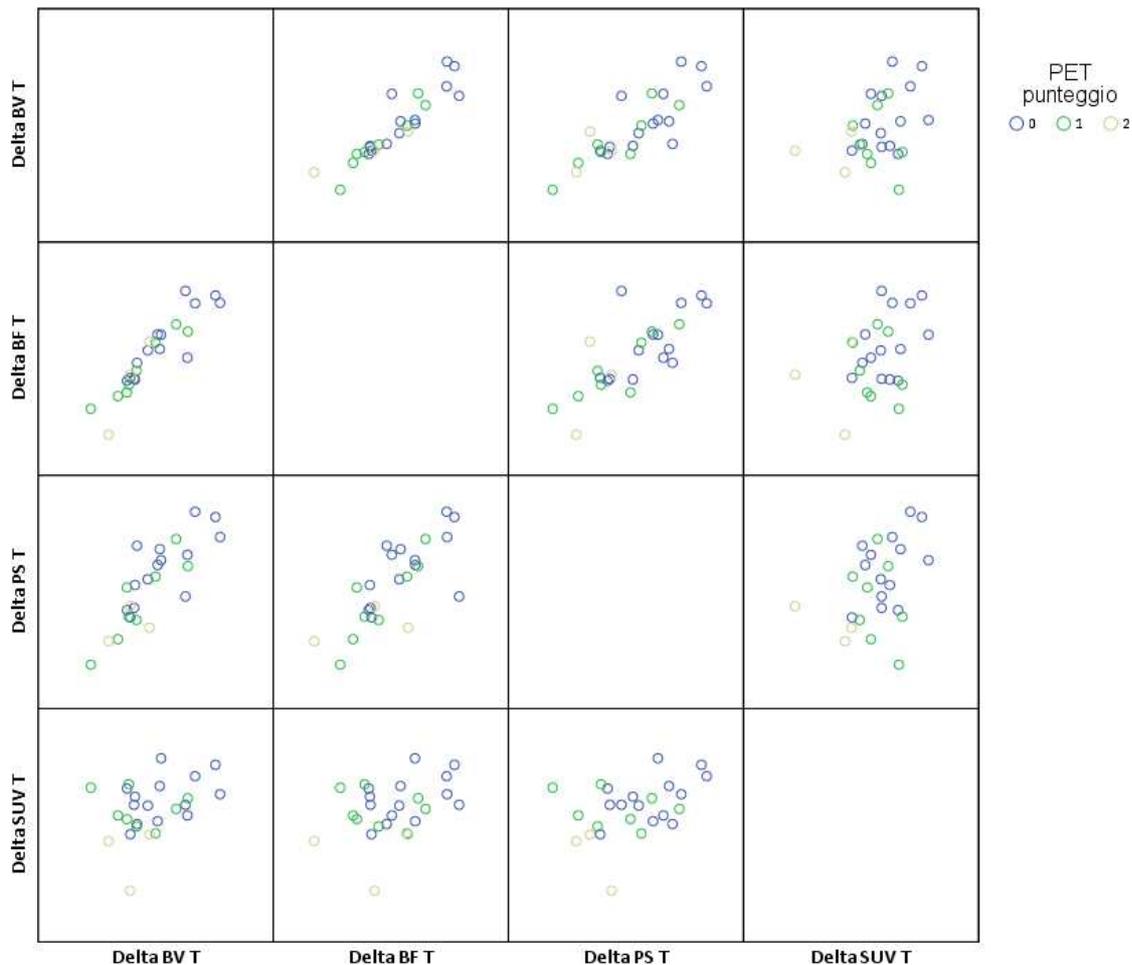
<b>Correlazione con PET/CT a 3 settimane</b>			
<b>Variable</b>	<b>Analisi Univariata</b>	<b>Analisi Multivariata</b>	
<b>CTP 3 settimane</b>	p-value	Coeff. Regr.	p-value
<b>BV</b>	0,016	-0,001	0,923
<b>BF</b>	0,024	-0,0003	0,800
<b>MTT</b>	0,997	----	----
<b>PS</b>	0,005	-0,010	<b>0,099</b>

Tabella 5. Risultati dell'analisi uni variata e multivariata a 3 settimane

Com'è evidente, anche in questo caso l'analisi univariata ha mostrato una correlazione significativa per tutti i parametri perfusionali tranne che per l'MTT ( $p=0,997$ ) mentre alla successiva analisi multivariata tale significatività è stata persa per tutti mantenendo però un trend positivo anche in questo caso per il PS ( $p=0,099$ ).

Il grafico sottostante (Fig. 3) illustra in maniera chiara l'andamento delle correlazioni tra la variazione dei singoli parametri perfusionali e la variazione del  $SUV_{max}$  nonché la correlazione tra le variazioni dei singoli parametri perfusionali tra di loro all'interno della lesione trattata distinto per tipo di risposta PET (CMR vs PMR vs SMD/PMD).

Matrice a dispersione - correlazione variazione parametri perfusionali a 3 mesi



Le variabili Delta sono calcolate: "valore a 3 mesi meno valore baseline"

**Fig. 3.** Andamento delle correlazioni tra la variazione dei singoli parametri perfusionali e la variazione del  $SUV_{max}$

Nell'ultima riga possiamo notare la tendenza ad una correlazione lineare tra  $\Delta CTP-T$  e  $\Delta SUV-T$  soprattutto per i pazienti con risposta metabolica completa alla PET/CT (Risposta PET 0) mentre sembra esserci una maggior dispersione per i pazienti con risposta metabolica parziale (PMR) oppure con stabilità o progressione di malattia (SMD o PMD).

Una più forte correlazione sembra emergere invece per le  $\Delta$  dei singoli parametri perfusionali tra di loro indipendentemente dalla risposta PET/CT (prime tre righe).

### Correlazione dei parametri perfusionali baseline e PET/CT a 3 mesi

Per valutare se il valore assoluto dei parametri perfusionali misurato in condizioni basali potesse essere predittivo di risposta PET/CT a tre mesi dal termine del trattamento è stato attribuito alla PET/CT un punteggio dicotomico (0=risposta completa, 1= risposta parziale, stabilità e progressione di malattia).

L'analisi ha mostrato una correlazione ai limiti della significatività statistica per il BV e il PS (rispettivamente  $p= 0.078$  e  $p=0.084$ ), ovvero i pazienti che hanno un elevato valore di questi parametri sembrano avere una maggior probabilità di andare incontro ad una risposta metabolica completa valutata mediante PET/CT.

Dall'altro lato non è stata invece riscontrata alcuna correlazione con i parametri BF e MTT ( $p>0,1$ ).

## DISCUSSIONE

Il controllo locale del tumore primitivo è l'obiettivo primario del trattamento poiché la ripresa di malattia è spesso fatale per il paziente. Circa il 50-70% dei pazienti con HNT ottiene la risposta completa dopo il trattamento, ma la persistenza o la ripresa di malattia in sede loco-regionale si verificano in circa il 30-50% dei casi, soprattutto qualora la malattia si presenti alla diagnosi in stadio localmente avanzato. La maggior parte delle recidive (circa l'80%) si verificano infatti entro i primi due anni dal termine della RT/CTRTR (12-13-14).

Nel subset di pazienti candidati al trattamento RT o CTRTR vi è sempre più la necessità di impiegare un imaging accurato dal punto di vista diagnostico-stadiativo, fornendo informazioni sia morfologiche (estensione locale e regionale della malattia e rapporti con i tessuti sani circostanti) che funzionali (grado di aggressività del tumore), ma anche di evidenziare precocemente la risposta ai trattamenti eseguiti in modo da selezionare accuratamente i pazienti non responders per poterli eventualmente indirizzare verso una chirurgia di salvataggio in tempi congrui.

A questo proposito la PET/CT è risultato un esame estremamente utile soprattutto nella stadiazione delle forme localmente avanzate, con valori di sensibilità diagnostica più alti rispetto alle convenzionali metodiche di imaging (PET/CT 96%, RM 85%, TC 78%) (15)

Connel et al. (16) riportano che la PET/CT determina una modifica della stadiazione di malattia in circa un 34% di casi rispetto all'imaging radiologico tradizionale, che spesso comporta una variazione anche dell'iter terapeutico.

La CT/PET ha inoltre un ruolo fondamentale nella valutazione della risposta al trattamento RT o CRT, come dimostrato da diverse metanalisi (9)

Una review di Isles et al. (17), che ha raccolto i dati su 658 pazienti (27 studi in totale) trattati con RT/CTRTR esclusiva e valutati con PET/CT sia prima che dopo il trattamento per valutare la risposta, ha riportato valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e predittivo negativo rispettivamente del 94%, 82%, 75% e 95%.

L'elevato valore predittivo negativo rende al momento la PET/CT l'esame riconosciuto come standard di riferimento nella pratica clinica per valutare la risposta metabolica-funzionale al trattamento RT/CTRTR.

Attualmente però i limiti dell'esame sono rappresentati innanzitutto dalla necessità di attendere almeno 10-12 settimane dal termine del trattamento per poter avere una risposta attendibile ed inoltre dalla percentuale non trascurabile di falsi positivi legati all'infiammazione post-attinica (9).

La CTP, sviluppata inizialmente circa 30 anni fa per valutare la perfusione ematica cerebrale nei pazienti colpiti da ictus ischemico, è un esame in grado di definire quantitativamente il microcircolo tissutale (18-19). Il suo impiego è stato studiato inizialmente in alcune neoplasie come l'epatocarcinoma, i carcinomi del polmone e del pancreas.

Nell'ambito dei HNT uno dei primi impieghi della CTP è stato nella differenziazione delle lesioni maligne dal tessuto non patologico.

A questo proposito la maggior parte delle esperienze finalizzate alla ricerca delle alterazioni microvascolari dovute alla neoangiogenesi, ha evidenziato come nel tessuto tumorale vengano rilevati valori elevati di BF, BV e PS e bassi valori di MTT rispetto al tessuto sano (20.).

In particolare alcuni studi sembrano rilevare un valore di cut-off dell'MTT <3,5 sec. come discriminante tra tessuto patologico e tessuto sano (21).

Pertanto, partendo da questo presupposto la CTP potrebbe essere anche uno strumento promettente nel monitorare e predire la risposta al trattamento RT/CTRT.

Questa affermazione si basa sul rationale che l'effetto della radioterapia e/o della chemioterapia possa essere quantificato valutando le alterazioni della vascolarizzazione tumorale attraverso le modificazioni post-trattamento dei singoli parametri perfusionali (22).

A questo proposito, il nostro studio è nato proprio dall'idea di indagare le modificazioni assolute dei singoli parametri perfusionali tumorali indotte dalla RT o CTRT sia in fase precoce (a 3 settimane dal trattamento) sia secondo il timing previsto nella pratica clinica (a 3 mesi dal trattamento).

Nella nostra seppur limitata esperienza, abbiamo riscontrato delle riduzioni fortemente significative dei valori di tutti e 4 i parametri perfusionali studiati ( $p < 0,001$ ) tranne che per l'MTT a 3 settimane che è risultato pressoché invariato.

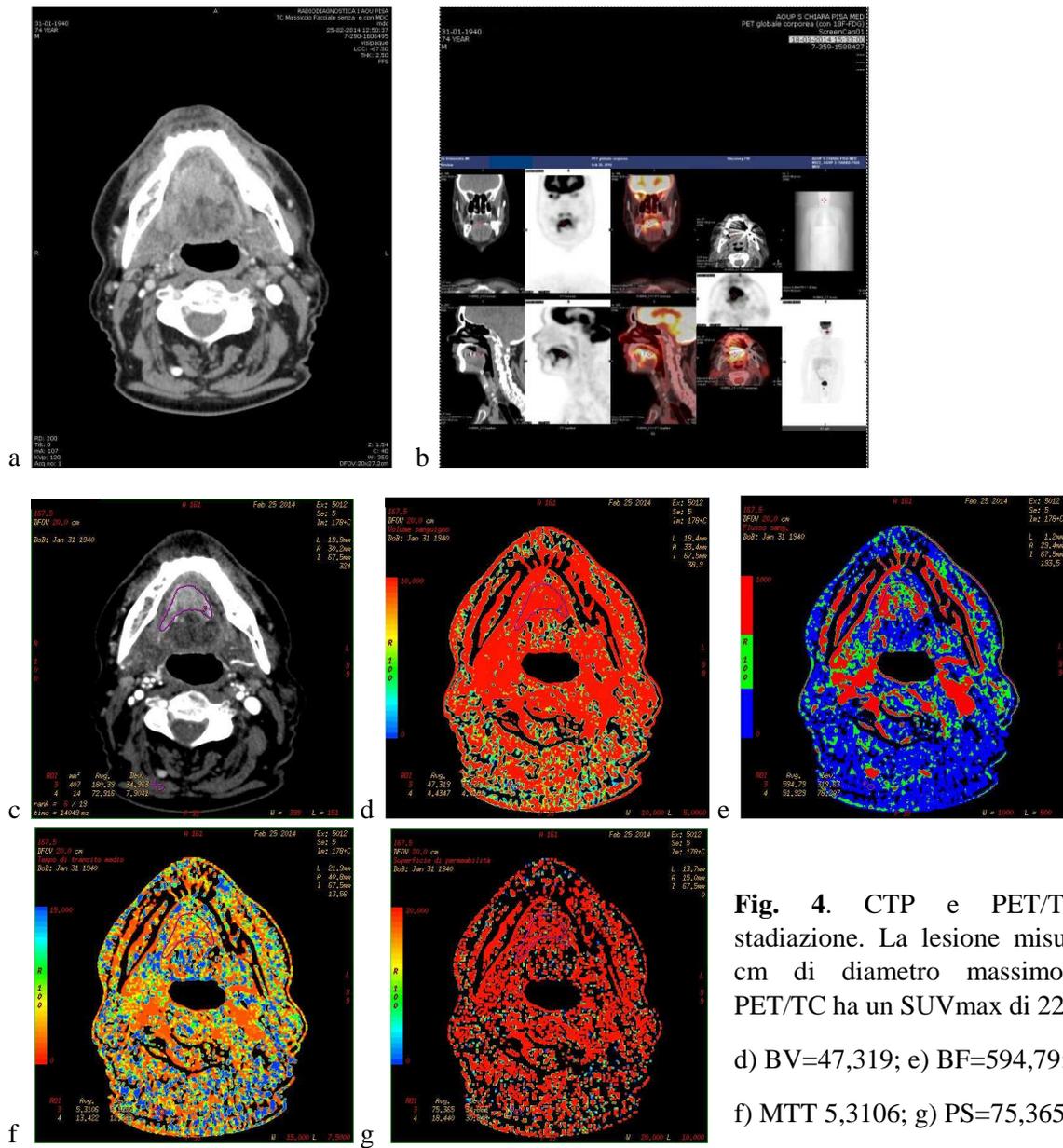
Alla luce della limitata casistica (25 pazienti in tutto) riteniamo che i nostri risultati, per quanto preliminari, siano già indicativi di un possibile futuro ruolo della CTP nel predire la risposta tumorale alla radioterapia.

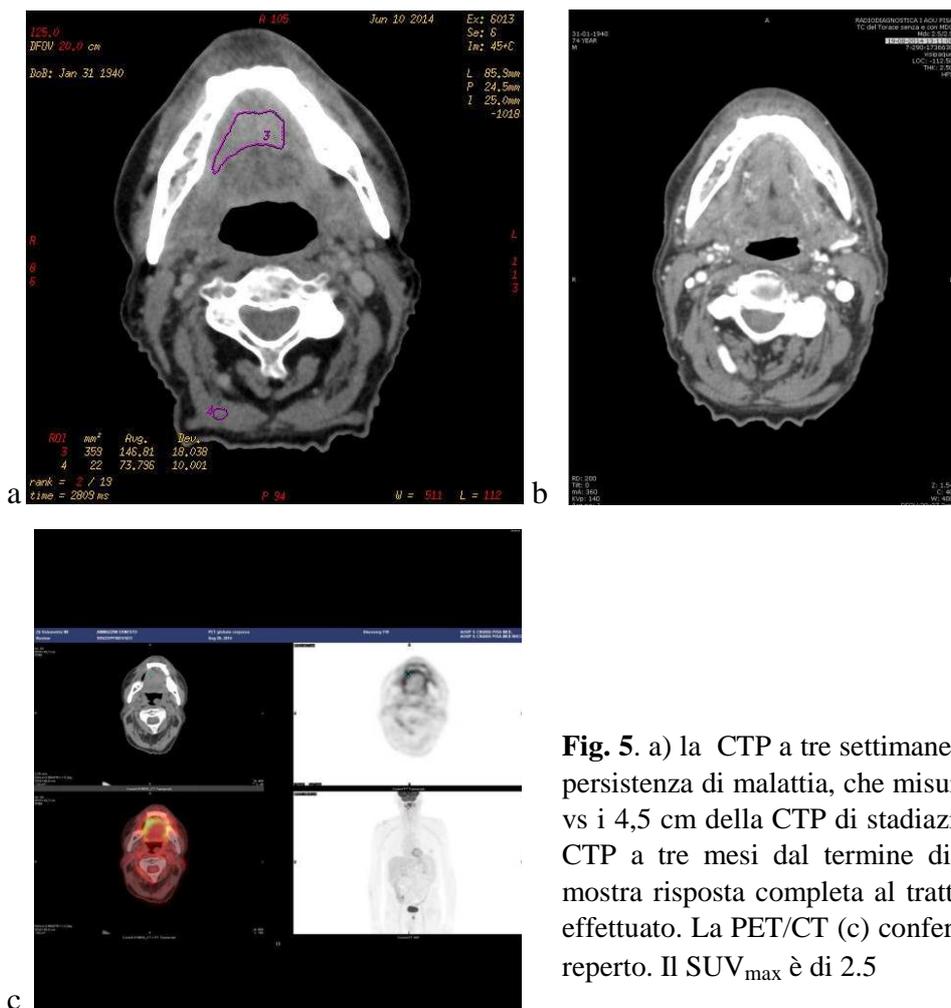
È deducibile quindi, come già riportato da diverse esperienze a riguardo (23), che elevati livelli di BF e BV potrebbero essere correlati ad una migliore ossigenazione e distribuzione degli agenti chemioterapici all'interno del tumore e che pertanto, come riscontrato anche nei nostri risultati, il

trattamento induca una riduzione della neoangiogenesi e della vascolarizzazione intratumorale con conseguente riduzione del BV, BF e PS.

Di seguito in fig. 4-5 sono riportate le immagini ed i valori dei parametri perfusionali di un paziente maschio di 74 anni, trattato presso la nostra struttura e affetto da neoplasia del cavo orale in stadio clinico T4aN1

In tabella 6 sono invece riportate le variazioni dei parametri perfusionali a 3 settimane e a tre mesi dal termine di CRTT.





**Fig. 5.** a) la CTP a tre settimane mostra persistenza di malattia, che misura 3 cm vs i 4,5 cm della CTP di stadiazione. b) CTP a tre mesi dal termine di CTRT mostra risposta completa al trattamento effettuato. La PET/CT (c) conferma tale reperto. Il  $SUV_{max}$  è di 2.5

Parametro	Baseline	3 settimane	3 mesi
BV	47,319	24,138 ↓	0
BF	594,79	238,04 ↓	0
MTT	5,3106	3,348 ↓	0
PS	75,365	49,897 ↓	0

Tabella 6. Andamento dei parametri perfusionali.

I parametri perfusionali sono tutti ridotti alla CTP eseguita a tre settimane, come riportato anche dalla nostra analisi. A tre mesi il paziente ha riportato risposta completa di malattia, confermata anche dalla PET/CT che mostrava solo captazione di  $SUV_{max}$  2.5 a livello del margine linguale di destra, come da esito post-attinico.

Risultati pressoché analoghi sono già stati riportati da Gandhi et al. (24) su pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante per HNC. In modo particolare nel suo lavoro descrive come la riduzione di BV di oltre il 20% dopo tre settimane dal termine della chemioterapia sia correlata con una riduzione del volume della neoplasia di oltre il 50%.

L'analisi di Gandhi (24) però era eseguita su una casistica molto limitata (solo 9 pazienti). Anche lo studio di Petralia et al.(25) ha riportato però gli stessi risultati su una casistica più ampia (25 pazienti).

Infine l'esperienza di Truong prima e di Surlan-Popovic dopo (26-27), hanno confermato come la fluttuazione di BV, BF, PS e MTT possano predire il risultato terapeutico.

In un secondo momento, le variazioni dei parametri perfusionali che abbiamo riscontrato a distanza di 3 mesi sono state poi relazionate con la risposta PET/CT sempre a 3 mesi che, come già riportato, rappresenta lo standard nella pratica clinica.

I nostri risultati hanno mostrato una significatività di tutti i parametri perfusionali ad eccezione dell'MTT all'analisi univariata mentre alla multivariata la significatività è stata mantenuta per il solo PS ( $p=0,037$ ).

Lo stesso tipo di correlazione, relativa però alle 3 settimane, ha confermato una significatività di tutti i parametri alla univariata tranne che per l'MTT.

Tale significatività è stata però persa da tutti alla successiva multivariata, mantenendo però un trend positivo sempre per il PS ( $p=0,099$ ), verosimilmente a causa all'esiguità campionaria.

Inoltre i sei pazienti che hanno mostrato risposta completa di malattia a questo primo controllo hanno mantenuto il risultato ottenuto anche alla successiva CT/PET.

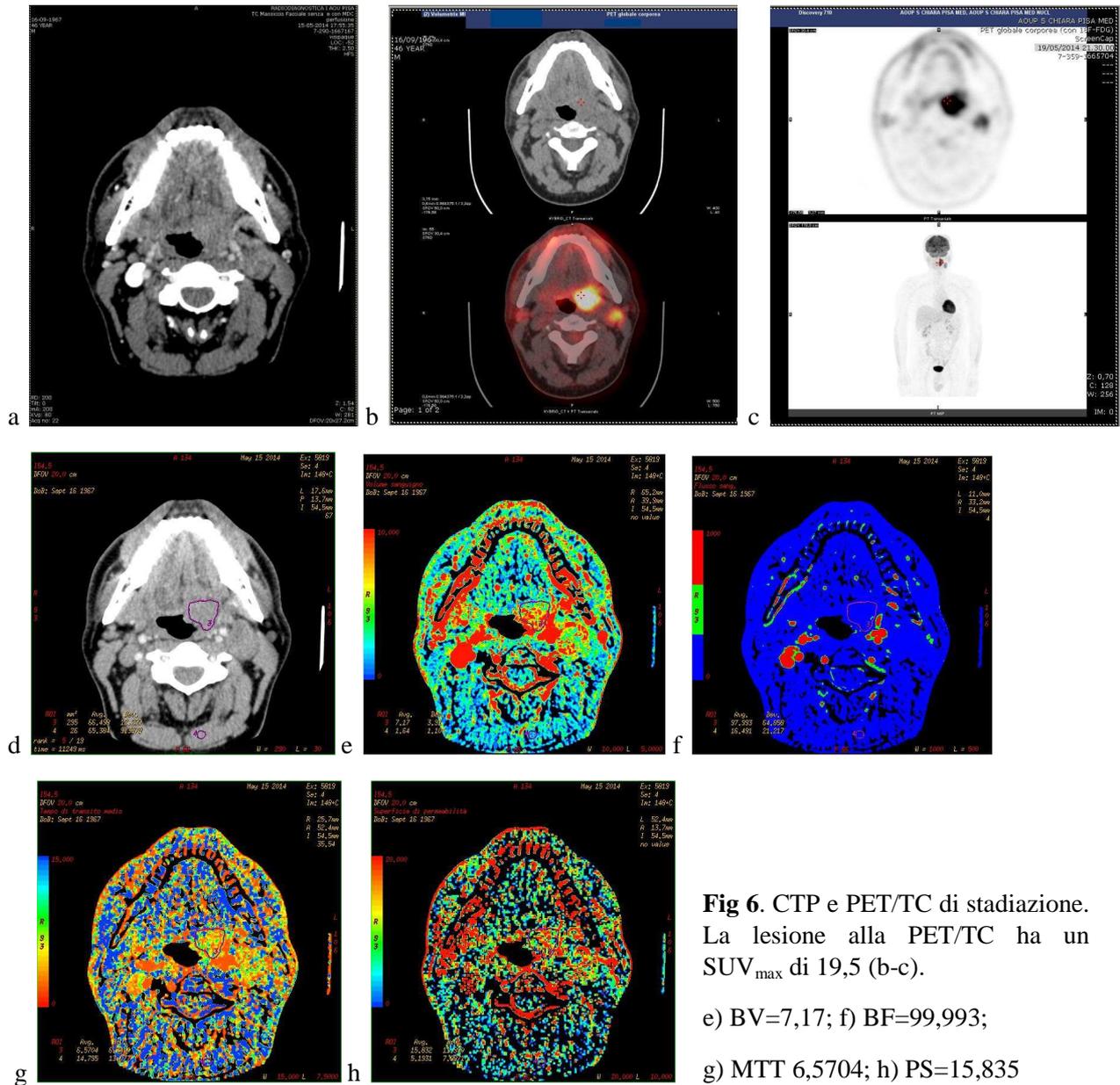
Dall'analisi dei nostri risultati, la riduzione del PS in seguito al trattamento sembra essere l'elemento maggiormente predittivo di risposta funzionale, probabilmente anche in fase di valutazione precoce.

Un'ulteriore analisi dei risultati ha previsto la correlazione delle variazioni dei singoli parametri perfusionali a 3 mesi con le variazioni del SUV e dei singoli parametri perfusionali tra di loro.

Il confronto tra  $\Delta\text{CTP-T}$  e le  $\Delta\text{SUV-T}$  sembra far emergere una correlazione soprattutto tra i pazienti che hanno avuto una risposta metabolica completa. Questo dato a nostro avviso potrebbe far presumere un elevato valore predittivo negativo ed un più basso valore predittivo positivo anche

per la CTP, analogamente alla PET/CT, relativamente alla valutazione funzionale della risposta tumorale al trattamento.

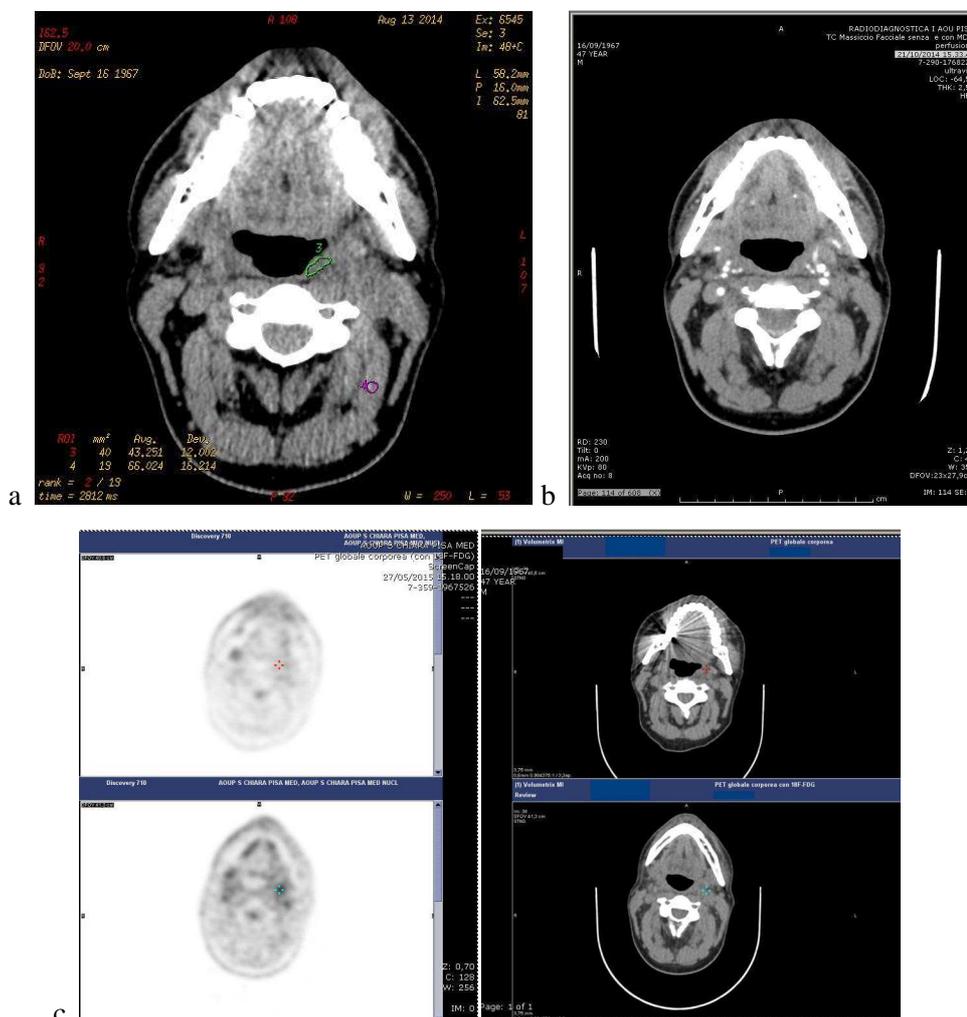
A questo proposito riportiamo nella sottostante fig. 6 il caso clinico di un paziente maschio di 46 anni con tumore dell'orofaringe in stadio clinico T4aN2a, che ha riportato una riduzione importante delle dimensioni del T in base ai criteri RECIST mantenendo però tutti gli indici perfusionali elevati alla valutazione precoce (tabella 7)



Il paziente ha successivamente riportato una risposta metabolica completa alla successiva PET a 3 mesi (fig. 7). La tabella 7 mostra anche in questo caso la variazione dei parametri perfusionali.

Anche in questo caso la falsa positività del reperto strumentale è stata imputata alla flogosi post-attinica, ancor più giustificata dal fatto che l'esame era stato eseguito a sole 3 settimane dal termine

del trattamento. In questo paziente però, com'è ben evidente dalla figura 7, la riduzione morfologica e dimensionale della lesione primitiva associata ad un incremento di tutti gli indici perfusionali compreso l'MTT della lesione residuata, potrebbe far propendere già da subito per un residuo infiammatorio piuttosto che neoplastico.



**Fig. 7.** a) CTP a tre settimane mostra un residuo di circa 1 cm captante il mdc. La CTP e la PET/CT a tre mesi mostrano risposta metabolica completa di malattia.

Parametro	Baseline	3 settimane	3 mesi
BV	7,17	35,45 ↑	0
BF	97,993	220,307 ↑	0
MTT	6,5704	12,8622 ↑	0
PS	15,832	45,012 ↑	0

Tabella 7. A tre settimane dal termine di CTRT tutti i parametri perfusionali risultano incrementati, in modo particolare l'MTT, il cui valore suggerisce che si tratti di flogosi.

E' pertanto necessario soprattutto in presenza di possibili false positività, studiare ogni caso in maniera a sè stante ed interpretare il risultato tenendo sempre presente, anche il dato morfologico-dimensionale oltre a quello funzionale.

Il confronto invece tra le variazioni dei singoli parametri perfusionali ha mostrato una elevata correlazione tra di loro, confermando ampiamente i nostri risultati.

Infine nel nostro studio sono stati riscontrati livelli di BV e PS più elevati nei pazienti che hanno mostrato risposta completa alla CT/PET di rivalutazione anche se non è stata raggiunta la significatività statistica (ciò probabilmente dovuto anche alla scarsa numerosità del campione analizzato).

Molti autori si sono interrogati sul possibile ruolo predittivo dei valori perfusionali basali ed hanno ottenuto risultati che confermano, con valori di significatività statistica, quelli osservati nel nostro studio.

In particolare Hermans et al hanno riportato i risultati su 105 pazienti mostrando che pazienti con bassi valori perfusionali pre-trattamento mostravano maggiore tasso di fallimento locale ( $p < 0,05$ ) (28).

Nella sottostante tabella 8 sono elencati i principali studi prospettici che hanno valutato il ruolo predittivo della CTP nelle neoplasie del distretto testa-collo ad istotipo squamoso

Risultati simili erano già stati evidenziati non solo nei HNC ma anche nei tumori del retto e del polmone.

<b>Autore</b>	<b>Neoplasia</b>	<b>n. di pazienti</b>	<b>Parametri predittivi</b>	<b>p-value</b>
<b>Hermans et al (28)</b>	HNC	105	Valore perfusionale medio	0,01
<b>Zima et al (23)</b>	HNC	17	BF BV	<0,03 <0,004
<b>Bisdas et al (29)</b>	Neoplasia orofaringe localmente avanzata	19	BF BV PS MTT	<0,001
<b>Petralia et al (25)</b>	HNC	25	BV	0,015
<b>Bisdas et al (30)</b>	Neoplasie cavo orale, orafaringe e ipofaringe	21	BF BV MTT PS BFmax BVmax	0,004 <0,001
<b>Bisdas et al (31)</b>	HNC	84	BF PS BF-BV mismatch	<0,0001 0,01

Tabella 8. Studi prospettici che hanno valutato il ruolo predittivo della CTP.

Il rationale su cui sono stati disegnati gli studi per definire il potenziale ruolo della CTP nel predire la risposta alle terapie non chirurgiche dei HNC è che la risposta ai trattamenti è fortemente influenzata dalla perfusione e dall'ossigenazione tumorale.

L'ipossia infatti gioca un ruolo fondamentale nella risposta terapeutica dei HNC poiché le cellule squamose ipossiche sono resistenti sia alla RT che agli agenti citostatici ed è inoltre un forte stimolo per l'angiogenesi.

Goh (32) ha riportato come i vasi tumorali siano differenti strutturalmente da quelli sani presentando shunt artero-venosi, flusso intermittente o invertito; l'endotelio che riveste la parete dei vasi tumorali, a causa della pressione interstiziale, perde le connessioni, crea fenestrature causando una iperpermeabilità.

L'incremento della densità micro vascolare (MDV) tumorale è un indicatore di elevato rischio di ricaduta loco-regionale di malattia, di sviluppo di metastasi a distanza e riduzione della sopravvivenza globale in molte neoplasie, come il carcinoma della mammella, del polmone, della cervice, dell'esofago e della prostata, oltre che le neoplasie del distretto testa-collo (33).

La valutazione istopatologica dei biomarcatori dell'angiogenesi (come la MVD) è però una metodica invasiva, costosa e per questo non diffusa nella pratica clinica quotidiana (34).

La CTP, potrebbe pertanto essere utile nel fornire informazioni uguali o simili (grado di neoangiogenesi; volume e flusso sanguigno intratumorale) in maniera non invasiva e con costi decisamente ridotti.

Alcuni autori suggeriscono pertanto che la CTP possa avere un ruolo fondamentale anche nella valutazione della risposta ai trattamenti in alternativa all'esame CT/PET o alla RM data la diffusione della CT sul territorio.

## **CONCLUSIONI**

La CTP è una metodica relativamente recente e non ancora validata nell'utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

I dati attualmente presenti in letteratura sono ancora limitati e prevalentemente rivolti all'impiego della stessa nella discriminazione tra tessuto tumorale e sano piuttosto che nella valutazione della risposta tumorale al trattamento.

I risultati della nostra esperienza preliminare confermano in buona parte quelli già riportati dalle altre esperienze facendo emergere però, in maniera ancora più evidente, il ruolo del parametro PS come possibile fattore predittivo di risposta tumorale.

Data l'esiguità campionaria ma soprattutto il breve follow-up della nostra casistica, è stato possibile solo confrontare i risultati della CTP con quelli della PET/CT.

Riteniamo invece che un follow-up più lungo ed una maggior numerosità campionaria saranno utili in futuro per capire se il decremento di uno o più parametri perfusionali sia predittivo di un miglior outcome oncologico in termini di recidiva locoregionale e sopravvivenza.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society, [www.cancer.org](http://www.cancer.org),
2. H.S. van Monsjou, A.J.M. Balm, M.M. van den Brekel et al. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: a unique disease on the rise? *Oral Oncol*, vol 46, n 11, pp. 780-785, 2010
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) version 1.2015, NCCN.org
4. J. Ma, Y. Liu, X. Huang et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol*, vol 48, n 11, pp 1076-1084, 2012
5. J.A. Bonner, P.M. Harrari, J. Giralt et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N Engl J Med*, vol 354, n 6, pp 567-578, 2006
6. A.A. Forastiere, H. Goepfert, M. Maor. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, vol 349, pp 2091-2098, 2003
7. H. Quon and D.M. Brizel. Predictive and prognostic role of functional imaging of head and neck squamous cell carcinomas. *Semin Radiat Oncol*, vol 22, n 3, pp 220-232, 2012
8. L. Preda, E. Lovati, F. Chiesa et al. Measurement by multi detector scan of the volume of hypopharyngeal and laryngeal tumours: accuracy and reproducibility. *Eur Radiol*, vol 17, n 8, pp 2096-2102, 2007
9. T. Gupta, Z. Master, S. Kannan et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol 38, n 11, pp 2083-2095, 2011
10. P. Bhatnagar, M. Subesinghe, C. Patel et al. Functional Imaging for Radiation Treatment Planning, Response Assessment, and Adaptive Therapy in Head and Neck Cancer, *Radio Graphics*, vol 33, pp 1909-1929, 2013
11. L. Faggioni, E. Neri, C. Bartolozzi. CT perfusion of head and neck tumors: how we do it. *AJR Am J Roentgenol*, vol 194, n 1, pp 62-69, 2010

12. R.J. Sanderson, J.A. Ironside. Squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMJ*, vol325, pp 822-827, 2002
13. N. Lee, P. Xia, N.J. Fischbein et al. Intensity modulated radiation therapy for head and neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol 57, pp 49-60, 2003
14. A. Eisbruch, L.H. Marsh, L.A. Bradford et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head and neck cancer. Implications for target delineation in high neck and parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol 59, pp 28-42, 2004
15. C.H. Baek, M.K. Chung, Y.I. Son et al. Tumor volume assessment by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med*, Vol 49, n 9, pp 1422-1428, 2008
16. C.A. Connell, J. Corry, A.D. Milner et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/TC in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head Neck*, vol 29, n 11, pp 986-995, 2007
17. M.G. Isles, C. McConkey, H.M. Mehanna. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow-up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol*, vol 33, pp 210-222, 2008
18. L. Axel. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis *Radiology*, vol 137, pp 679-686, 1980
19. K.A. Miles. Perfusion imaging with computed tomography: brain and beyond. *Eur Radiol* vol 16(suppl 7), pp 37-43, 2006
20. D. Gandhi, E.G. Hoeffner, R.C. Carlos et al. Computed tomography perfusion of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Initial results. *J Comput Assist Tomogr*, vol23 pp 687-693, 2003
21. L. Faggioni, E. Neri, F. Cerri et al. 64-row MDCT perfusion of head and neck squamous cell carcinoma: tecnica feasibility and quantitative analysis of perfusion parameters
22. M. Bellomi, S. Viotti, I. Preda et al. Perfusion CT in solid body-tumors. Part II: clinical applications and future development. *Radiol Med*, vol 115, n 6, pp 858-874, 2010

23. A. Zima, R. carlos, D. Gandhi et al. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? *AJNR Am J Neuroradiol*, vol 28, n 2, pp 328-334, 2007
24. D. Gandhi, D.B. Chepeha, T. Miller 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-presevation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*, vol 27, pp 101-106, 2006
25. G. Petralia, L. Preda, G. Giugliano et al. Perfusion computed tomography for monitoring induction chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: correlation between changes in tumor perfusion and tumor volume. *J. Comput Assist Tomogr*, vol 33, n 4, pp 552-559, 2009
26. M.T. Truong, N. Saito, A. Ozonoff et al. Prediction of locoregional control in head and neck squamous cell carcinoma with serial CT perfusion during radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol*, vol 32, pp 1195-1201, 2011
27. K.S. Surlan-Popovic, S. Bisdas, Z. Rumbold et al. Changes in perfusion CT of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated during the course of concomitant chemoradiotherapy. *AJNR Am J Neurorad*, vol 31, n 3, pp 570-575, 2010
28. R. Hermans, M. Meijerink, W. Van den Bogaert et al. Tumor perfusion rate determined noninvasively by dynamic computed tomography predicts outcome in head and neck cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol 57, n 5, pp 1351-1356, 2003
29. S. Bisdas, Z. Rumbold, J. Wagenblast et al. Response and progression free survival in oropharynx squamous cell carcinoma assessed by pretreatment perfusion CT: comparison with tumor volume measurements. *AJNR Am J Neurorad*, vol 30, n 2, pp 793-799, 2009
30. S. Bisdas, S.A. Nguyen, S.K. Anand et al. Outcome prediction chemoradiation of in the oral cavity, oropharynx, and hypopharynx: use of baseline perfusion CT microcirculatory parameters vs tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol 73, n 5, pp 1313-1318, 2009
31. S Bisdas, Z. Rumboldt, K. Surlan-Popovic et al. Perfusion CT in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: long-term predictive value of baseline perfusion CT measurements. *AJNR Am J Neurorad*, vol 31, n 3, pp 576-581, 2010

32. V. Goh, R. Gilyenne-Jones. Perfusion CT imaging of colorectal cancer. *Br J Radiol*, vol 87, pp 2059-2091, 2014
33. L. Ash, T.N. Teknos, D. Gandhi et al. Head and neck squamous cell carcinoma: CT perfusion can help noninvasively predict intratumoral micro vessel density. *Radiology*, vol 251, pp 422-428, 2009
34. J. Jansen, J. Koutcher, A. Dave. Non invasive imaging of angiogenesis in head nd neck squamous cell carcinoma. *Angiogenesis*, vol 13, pp 149-160, 2013

## **Ringraziamenti**

*Alla fine di questo percorso vorrei ringraziare il dott. Ursino che mi ha affidato questo progetto e che mi ha seguita ed aiutata nella stesura della tesi. Un ringraziamento particolare al dott. Faggioni e alla dott.ssa Pancrazi della UO Radiodiagnostica Universitaria, alla dott.ssa F. Guidoccio della UO Medicina Nucleare Universitaria per la preziosa collaborazione e al dott. Morganti che ha curato l'analisi statistica.*

*Ringrazio anche la dott.ssa Fatigante e il Prof. Caramella e tutti i medici strutturati del reparto per questi anni di insegnamenti che mi hanno fatto crescere professionalmente e fatto amare questa specializzazione. Un pensiero particolare va al dott. Colosimo e al dott. Moda per avermi accolta in questo reparto quando mi sono trasferita in questa città ormai cinque anni fà.*

*Ai miei colleghi presenti e passati, in particolare alla "mi sorella" Paola, a Valentina e Luna, perché avete reso liete le giornate e fruttuoso lo scambio di opinioni per la mia crescita personale e professionale.*

*A mia madre, mio padre, mia sorella, mio marito e alla mia nipotina Gaia, per avermi spronata, accompagnata, supportata e consolata in tutti questi anni di studio. Non ce l'avrei mai fatta senza il vostro supporto e il vostro amore.*

*E infine a loro. Alcuni non ci sono più, altri sì. È stata proprio questa professione a farci incontrare. Grazie dal più profondo del mio cuore, senza voi non sarei mai stata quella che sono ora. Grazie a Vero, Mario, Luigi, Maria Grazia, Patrizia, Mirko ed Elisa, Andrea, Gianni, Rosa Antonietta, Marianna, Rosanna, Maria Luisa, Filomena, Claudio, Gabriella, Caterina, Imolo, Roberta e Mauro. Vi porterò sempre nel mio cuore in qualunque parte del mondo andrò.*