

AOOI

Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani

La Scintigrafia in Otorinolaringoiatria

A Cura di : Paolo Bruschini e Giuliano Mariani



Documento



Tutti i Diritti Riservati



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI
Presidente: DELFO CASOLINO**

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

**a cura di
Paolo Bruschini
Giuliano Mariani**

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

© *Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I.*

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

a cura di

PAOLO BRUSCHINI

Direttore del Dipartimento di Organi di Senso - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

GIULIANO MARIANI

Direttore del Centro Regionale di Medicina Nucleare - Università degli Studi di Pisa



La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni od altro, sono proibite senza il permesso scritto della A.O.O.I. (Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani).

Realizzazione editoriale e stampa:

TorGraf

S.S. 476 per Lecce - km. 1.700

Galatina (Le) - Tel. 0836.561417

e-mail: torgraf@mail.clio.it

PRESENTAZIONI

L'ottavo volume dei Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I. conferma, questa volta per merito dell'amico Paolo Bruschini, Direttore del Dipartimento di Organi di Senso della Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, e di Giuliano Mariani, Direttore del Centro Regionale di Medicina Nucleare Università degli Studi di Pisa, i caratteri di attualità e di interesse che hanno fino ad ora contraddistinto le pubblicazioni di questa collana.

Senza dubbio la trattazione del tema della "Scintigrafia in otorinolaringoiatria" colma lacune ed arricchisce conoscenze in un settore che per la maggior parte di noi otorinolaringoiatri è di confine e per tanto non abitudinarmente aggiornato.

Le metodiche di Medicina Nucleare, negli ultimi venti anni, si sono progressivamente espanse grazie alle importanti innovazioni sui radiofarmaci, sulle apparecchiature per la rilevazione della radioattività e, nella fattispecie, per le molteplici applicazioni e innovazioni che hanno interessato la nostra specialità.

Per quanto riguarda i traccianti radioattivi si è passati, nello studio morfofunzionale della tiroide, dal radioiodio al tecnezio e, attualmente alle modernissime indagini con i positroni utilizzati nella PET. Quest'ultima metodica, fra l'altro, sta sempre più affermandosi per le rilevanti applicazioni in campo oncologico.

Nello stesso tempo vengono più largamente impiegati nuovi indicatori oncologici ed accanto al Ga67 si sta diffondendo l'uso della Tetrafosfamina tecnezata insieme ad anticorpi monoclonali e, assai di recente, dei peptidi diretti contro i recettori della somatostatina, con concrete prospettive di risultati affidabili non solo per la diagnosi, ma anche, in prospettiva, per eventuali applicazioni terapeutiche.

Non meno rilevanti sono gli interessi per quanto concerne lo studio del linfonodo sentinella ormai standardizzato nella stadiazione del melanoma e suscettibile di vaste applicazioni in numerose neoplasie dei nostri distretti.

D'altra parte gli strumenti impiegati per la registrazione della radioattività corporea diventano sempre più precisi e sensibili. Oggi tutte le gamma-camere sono computerizzate e la maggior parte di queste è in grado di eseguire studi SPECT ed indagini total-body.

Ma al di là delle argomentazioni tecniche, vi sono almeno altre due motivazioni che certamente rendono ancor più utile il lavoro dei colleghi di Pisa: in

primo luogo è sufficientemente intuitivo che le elevate tecnologie della Medicina Nucleare hanno necessità, per un ottimale impiego, di una non superficiale sinergia tra gli operatori del settore ed i clinici al fine di trarre il massimo profitto sul piano diagnostico e terapeutico a tutto vantaggio dei pazienti.

In secondo luogo si deve considerare che l'utilizzo di queste moderne tecnologie ha costi medio-alti: ciò non significa affatto che si debba indiscriminatamente economizzare, ma certamente significa che è necessario uno sforzo di conoscenza e di appropriatezza in tutti i casi nei quali queste tecniche si rendono necessarie.

In tal modo si mantengono elevati i livelli qualitativi dell'assistenza e si può ottenere un effettivo risparmio in termini di risorse.

Sono certo che i fruitori di questo volume (orientato ai giovani e non solo) sapranno anche apprezzare lo stile semplice ma efficace e la felice scelta degli argomenti che i curatori hanno adottato: ne scaturisce una pubblicazione che fa onore alla A.O.O.I. e che, nella biblioteca del professionista, si colloca "a portata di mano" per la quotidiana consultazione.

DELFO CASOLINO

Nel rivedere la letteratura prodotta in passato su questo tema, mi è capitata sotto gli occhi una vecchia Relazione Ufficiale della nostra Società dal titolo “Scintigrafia in Otorinolaringologia” edita nel 1971. L’ho sfogliata con curiosità, perché era una delle prime monografie sulla diagnostica medico nucleare nella nostra Specialità ed anche con una certa commozione, perché l’edizione era stata curata da uno dei Maestri della mia Scuola, quando muovevo i primi passi nella Clinica Otorinolaringoiatria di Pisa, il Prof Giuseppe Scalori.

Nella Relazione erano indicate le prime esperienze della scintigrafia in oncologia e nella diagnostica tiroidea e salivare, con apparecchiature “pionieristiche”.

Da quella data ad oggi la medicina nucleare è evoluta a tal punto che metodiche ed attrezzature non sono più confrontabili. Le principali tappe della evoluzione sono segnate dalla introduzione di un numero sempre maggiore di radiofarmaci con indicazioni diagnostiche elettive e dallo sviluppo delle apparecchiature, dalla scintigrafia planare, alla Tomografia Computerizzata a Singolo Fotone (SPECT) ed alla più recente Tomografia ad Emissione di Positroni (PET).

Lo sviluppo parallelo delle metodiche di imaging TC ed RM e della ecografia ha modificato molte linee guida della diagnostica clinica, definendo il ruolo più elettivo e specifico delle metodiche scintigrafiche. Un esempio di questo cambiamento è la scintigrafia tiroidea, che ha costituito per anni la principale metodica di indagine della patologia della tiroide ed è sostituita oggi, nello screening e nello studio morfologico, dall’ecografia e dalla TC o dalla RM.

Alla scintigrafia rimane, comunque, il vasto campo di utilizzazione nella diagnostica “funzionale” e “morfo-funzionale”, a fianco e ad integrazione della diagnostica esclusivamente “morfologica” della TC, della RM e dell’ecografia.

La scintigrafia mantiene un ruolo di primo piano nello studio della patologia della tiroide e delle paratiroidi, con utilizzazioni elettive nel monitoraggio della terapia e nel follow-up. E’ l’unica metodica che consente lo studio semiquantitativo della funzione salivare. E’ uno dei principali test diagnostici della S. di Sjögren, in grado di indicarne lo stadio di evoluzione. L’impiego di radiofarmaci specifici consente di identificare i tumori glomici, alcuni tumori salivari e le localizzazioni dei linfomi e della sarcoidosi. L’imaging funzionale SPECT e PET è la metodica più sensibile per lo studio della perfusione ematica cerebrale e del consumo neuronale di ossigeno e glucosio, utile a fini clinici e di ricerca.

Nella oncologia del distretto testa collo SPECT e PET hanno importanti appli-

cazioni, dove TC od RM trovano limiti diagnostici, come nella identificazione dei tumori primitivi occulti e delle metastasi linfonodali cervicali occulte, nella diagnosi precoce delle metastasi a distanza e nella valutazione degli esiti dopo chirurgia e/o radiochemioterapia. Le attuali metodiche linfoscintigrafiche di ricerca del linfonodo "sentinella" cervicale aprono nuove prospettive nella diagnosi e nel trattamento delle metastasi occulte cervicali.

Altre utilizzazioni meno note, per lo studio della deglutizione, della pervietà tubarica, della otosclerosi labirintica, delle S. algico disfunzionali temporo-mandibolari e della otite esterna maligna, attestano l'interesse e le potenzialità della scintigrafia nella ricerca applicata della nostra Specialità.

Considerando che dopo la Relazione Ufficiale della nostra Società, edita più di 30 anni fa a cura del mio Maestro, nessun'altra monografia ha trattato questo tema, ne ho ritenuto utile l'aggiornamento. Ho avuto la fortuna di contare sulla disponibilità e la competenza di numerosi Colleghi ed Amici Otorinolaringoiatri e Radiologi e Medici Nucleari della Università e del CNR di Pisa. Li ringrazio tutti sentitamente, senza i loro contributi questo lavoro non sarebbe stato possibile.

PAOLO BRUSCHINI

INDICE

Presentazioni

<i>D. Casolino</i>	pag. 3
<i>P. Bruschini</i>	» 5

Elenco Autori

Metodologia di base

Medicina nucleare: concetti generali, i radioisotopi, i radiofarmaci, gli strumenti di rilevazione della radioattività	
<i>D. Volterrani, P. Erba, M. Grosso, G. Mariani</i>	» 11
La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)	
<i>D. Volterrani, A. Giorgetti, P. Erba, S. Chiacchio, G. Mariani</i>	» 33

La scintigrafia nella oncologia del distretto cervico-facciale

Problematiche cliniche nella oncologia del distretto cervico-facciale	
<i>O. Gallo, L. Bruschini</i>	» 45
Ruolo della scintigrafia planare e della SPECT	
<i>D. Volterrani, S. Suriano, B. Fattori, F. Ursino, L. Bruschini, M. Grosso</i>	» 59
La SPECT con ^{99m} Tc-Tetrofosmina nella stadiazione del carcinoma squamoso della laringe	
<i>B. Fattori, M. Grosso, F. Ursino, A. Nacci, L. Bruschini, F. Bianchi, G. Mariani</i>	» 69
Metodologia ed applicazioni cliniche della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con 2-[¹⁸ F]Fluorodesossiglucosio (FDG)	
<i>D. Volterrani, F. Ursino, B. Fattori, S. Chiacchio, L. Bruschini, F. Matteucci</i>	» 81
La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con 2[¹⁸ F]Fluorodeossiglucosio (FDG) nei carcinomi squamocellulari del distretto cervico-facciale	
<i>L. Bruschini, B. Fattori, F. Ursino, I. Paglianiti, A. Giorgetti, P. Bruschini</i>	» 97

Linfoscintigrafia e linfonodo sentinella: radiofarmaci, metodologia di esame	
<i>G. Manca, F. Bianchi, G. Boni, A. Alsharif, G. Mariani</i>	pag. 115
Il linfonodo sentinella nei carcinomi squamocellulari del distretto cervico-facciale	
<i>F. Chiesa, F. Ionna, G. Giugliano, M. Ansarin, R. Bruschini, P. Tredici, C. De Cicco, G. Mazzarol, L. Calabrese</i>	» 123
Tecniche medico nucleari nella diagnosi delle malattie della tiroide	
Metodologia ed applicazioni cliniche	
<i>G. Boni, M. Grosso, B. Fattori, A. Nacci, F. Bianchi, L. Bruschini</i>	» 137
La scintigrafia nella patologia della loggia tiroidea	
<i>A. Caroggio, A. Frasoldati, D. Serafini</i>	» 159
Scintigrafia e fisiopatologia delle ghiandole salivari	
<i>G. Panattoni, P. Erba, F. Matteucci, L. Bruschini, E. Lazzeri</i>	» 167
La scintigrafia cerebrale nella fisiopatologia otoneurologica	
La scintigrafia nello studio delle vie acustiche e vestibolari	
<i>L. Bruschini, D. Manzoni</i>	» 177
La SPECT cerebrale nelle sindromi vertiginose di origine vascolare	
<i>B. Fattori, P. Ghilardi, G. Manca, A. Nacci, N. Molea, F. Ursino, S. Suriano, G. Boni</i>	» 193
Altre applicazioni	
Diagnostica scintigrafica in otologia	
<i>L. Bruschini, D. Volterrani, G. Boni, G. Panattoni, E. Lazzeri</i>	» 203
La scintigrafia nello studio della fisiopatologia della deglutizione	
<i>F. Matteucci, B. Fattori, M. Grosso, F. Bianchi, A. Alsharif, G. Boni, F. Ursino</i>	» 211
La scintigrafia nella diagnosi della patologia dell'articolazione temporo-mandibolare	
<i>I. Paglianiti, D. Volterrani, E. Lazzeri, G. Boni, A. Calderazzi</i>	» 221

AUTORI

Aledallatif ALSHARIF

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Università degli Studi di Pisa

Mohssen ANSARIN

Divisione di Oncologia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Francesca BIANCHI

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Giuseppe BONI

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Luca BRUSCHINI

U.O. Otorinolaringoiatria 2, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Paolo BRUSCHINI

U.O. Otorinolaringoiatria 2, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Roberto BRUSCHINI

Divisione di Oncologia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Luca CALABRESE

Divisione di Oncologia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Andrea CALDERAZZI

Divisione di Radiologia, Università degli Studi di Pisa

Angelo CAROGGIO

U.O. Otorinolaringoiatria, Arcispedale S. Maria Nuova – Azienda Osped. di Reggio E.

Serena CHIACCHIO

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Università degli Studi di Pisa

Fausto CHIESA

Divisione di Oncologia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Concetta DE CICCO

Medicina Nucleare, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Paola ERBA

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Università degli Studi di Pisa

Bruno FATTORI

U.O. Otorinolaringoiatria 3, Università degli Studi di Pisa

Andrea FRASOLDATI

U.O. Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova – Azienda Osped. di Reggio E.

Gioacchino GIUGLIANO

Divisione di Oncologia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Oreste GALLO

U.O. Otorinolaringoiatria 1, Università degli Studi di Firenze

Pierluigi GHILARDI

U.O. Otorinolaringoiatria 3, Università degli Studi di Pisa

Assuero GIORGETTI

Istituto di Fisiologia Clinica CNR-CREAS, Pisa

Mariano GROSSO

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Franco IONNA

Divisione di Oncologia Cervico-facciale, Istituto Nazionale Tumori, Napoli

Elena LAZZERI

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Giampiero MANCA

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Diego MANZONI

Dipartimento di Fisiologia e Biochimica, Università degli Studi di Pisa

Giuliano MARIANI

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Università degli Studi di Pisa

Fabio MATTEUCCI

U.O. Otorinolaringoiatria 3, Università degli Studi di Pisa

Giovanni MAZZAROL

Divisione di Anatomia Patologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Nicola MOLEA

U.O. Medicina Nucleare, Ospedale Civile di Livorno

Andrea NACCI

U.O. Otorinolaringoiatria 3, Università degli Studi di Pisa

Italia PAGLIANITI

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Giovanni PANATTONI

U.O. Otorinolaringoiatria 2, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Paola TREDICI

Divisione di Oncologia Cervico-facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Desiderio SERAFINI

U.O. Medicina Nucleare, Arcispedale S. Maria Nuova – Azienda Osped. di Reggio E.

Sergio SURIANO

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Università degli Studi di Pisa

Francesco URSINO

U.O. Otorinolaringoiatria 3, Università degli Studi di Pisa

Duccio VOLTERRANI

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Università degli Studi di Pisa

METODOLOGIA DI BASE

MEDICINA NUCLEARE: CONCETTI GENERALI, I RADIOISOTOPI, I RADIOFARMACI, GLI STRUMENTI DI RILEVAZIONE DELLA RADIOATTIVITÀ

D. Volterrani, P. Erba, M. Grosso, G. Mariani

Per medicina nucleare si intende un insieme di procedimenti diagnostici e terapeutici basati sull'impiego di sostanze radioattive in forma non sigillata. Questa definizione semplificata identifica alcune delle caratteristiche essenziali di questa disciplina:

- a) la medicina nucleare può avere finalità sia diagnostiche che terapeutiche, a seconda del tipo di sostanza radioattiva e della dose utilizzata;
- b) le sostanze radioattive utilizzate, denominate "radiofarmaci", non sono esterne al corpo del paziente (come, per es., una fonte di raggi X per realizzare una radiografia, oppure una fonte di radiazioni gamma ad alta energia per realizzare la radioterapia convenzionale), ma sono invece *somministrate* al paziente.

Il paziente diventa, quindi, esso stesso fonte di radiazioni ionizzanti la cui distribuzione all'interno dell'organismo riflette la natura chimica del radiofarmaco e la funzione dei vari organi e apparati. Appositi strumenti permettono di rilevare dall'esterno del corpo la distribuzione di questi radiofarmaci, fornendo, così, informazioni sullo stato di funzione normale o alterata di un determinato organo o apparato. Il risultato delle indagini diagnostiche medico-nucleari è quindi una immagine prevalentemente funzionale, nella quale la concentrazione di un certo radiofarmaco in un determinato organo (o la sua variazione di concentrazione nel tempo) è strettamente legata ai processi biochimici che determinano e definiscono la funzione stessa di quell'organo.

L'esempio riportato nella Figura 1 illustra questi concetti basilari. Nell'indagine radiologica comunemente intesa (Figura 1A), un fascio di raggi X prodotto da una sorgente radiogena esterna attraversa il corpo del paziente, venendo più o meno attenuato in funzione della maggiore o minore densità delle strutture che trova lungo il suo percorso. Il fascio che emerge dall'altra parte del corpo impressiona quindi i vari punti del mezzo radiosensibile posto ortogonally

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

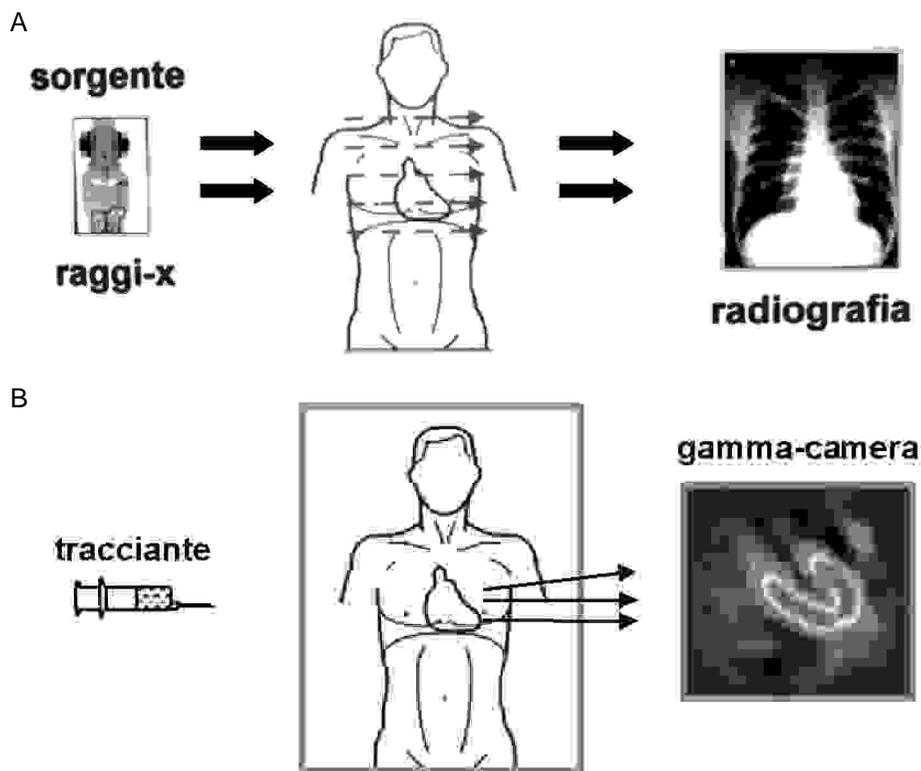


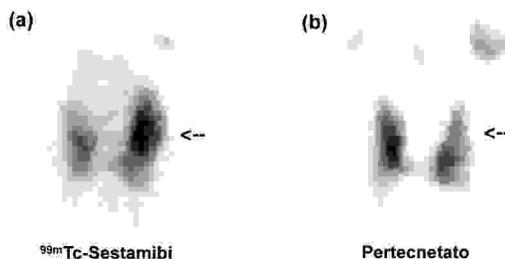
Figura 1: A) fascio esterno di raggi X attenuati dalle diverse strutture in base alla loro diversa densità.
 B) Nelle più comuni metodiche medico nucleari, il tracciante viene iniettato per via e.v. e si localizza nei distretti corporei in funzione delle loro specifiche funzioni metaboliche. La produzione di immagini avviene mediante rilevazione dall'esterno con gamma-camera della distribuzione del tracciante all'interno dell'organismo.

mente al corpo (comunemente una pellicola radiografica, o altro supporto idoneo) in modo inversamente proporzionale alla densità delle strutture corporee attraversate (massima per l'osso, minima per il contenuto aereo). L'immagine risultante è, quindi, prevalentemente morfologica nella tecnica radiologica di base (senza impiego di mezzo di contrasto); l'immagine radiologica può naturalmente rivestire aspetti morfo-funzionali quando sia impiegato anche un mezzo di contrasto radio-opaco idoneo a visualizzare, per esempio, le proprietà contrattili di un organo cavo, o le proprietà di un emuntorio fisiologico (come quello renale o quello biliare), la pervietà di un vaso, etc.

Nella Figura 1B è schematicamente rappresentato il concetto basilare di un

 Medicina nucleare

Figura 2: A sinistra (a) un'immagine della tiroide ottenuta con ^{99m}Tc -sestamibi, radiofarmaco di "cellularità" che rappresenta la tiroide con un nodulo tiroideo solido captante il radiofarmaco al polo superiore sinistro. A destra (b) l'immagine della stessa tiroide con ^{99m}Tc -pertecnato, radiofarmaco che si accumula elettivamente nel tessuto tiroideo funzionante: si apprezza il normale parenchima tiroideo, con un'area nodulare ipofissante (ipofunzionante) all'apice del lobo sinistro.



esame medico-nucleare, cioè la somministrazione di un radiofarmaco (in questo caso per via endovenosa), che si distribuisce all'interno del corpo e la cui rilevazione dall'esterno mediante apposito strumento (gamma-camera) fornisce una immagine morfo-funzionale che dipende dal tipo di sostanza radioattiva impiegata (in questo caso un radiofarmaco che si concentra nei miocardiociti). Nell'esempio riportato in Figura 2 (a sinistra) è invece utilizzato un radiofarmaco di "cellularità" che viene captato dalle cellule tiroidee follicolari normali ma anche (in misura anche maggiore) da quelle che costituiscono una neoformazione nodulare solida: l'immagine risultante rappresenta quindi la tiroide ed un nodulo solido captante il radiofarmaco. Se, invece, si utilizza un radiofarmaco che si accumula elettivamente nel tessuto tiroideo normale, si ottiene l'immagine riportata nella Figura 2 (a destra), che rappresenta la massa tiroidea funzionante con la presenza di un'area nodulare ipofunzionante.

I radioisotopi

Si presume nota la teoria generale della radioattività naturale e artificiale. E' qui sufficiente ricordare che, "bombardando" determinati elementi con protoni o neutroni (prodotti o accelerati con opportune macchine, come un reattore nucleare, un ciclotrone, etc.) si possono indurre nel loro nucleo fenomeni di transmutazione chimica, rendendoli al tempo stesso capaci di emettere radiazioni ionizzanti. L'emissione radioattiva da parte dei nuclei così eccitati e resi instabili (che costituisce praticamente una forma di cessione dell'eccesso di energia apportata da tale bombardamento) comporta un processo di decadimento a forme chimiche stabili diverse dall'elemento di partenza. La radiazione ionizzante emessa può essere costituita da particelle alfa (nuclei di elio), da particelle beta negative (elettroni) o positive (positroni), oppure da radiazione gamma, spesso da una combinazione di più di questi componenti. Tale decadimento avviene secondo una legge generale (di tipo esponenziale, statisticamente casuale) che ne deter-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

mina il periodo di dimezzamento, o emivita fisica, cioè il tempo necessario perché la radioattività contenuta in una certa quantità di radioisotopo si riduca alla metà del valore iniziale. Il periodo di dimezzamento (che può variare da alcuni secondi fino ad alcuni minuti, alcune ore, o molti anni) è una costante specifica caratteristica per ogni radioisotopo, come pure caratteristica è la distribuzione di energia per le radiazioni ionizzanti emesse da ogni radioisotopo (distribuzione che costituisce lo spettro di emissione per quel determinato radioisotopo).

Un'altra proprietà fondamentale dei radioisotopi è che la reattività chimica di tali elementi è identica a quella dei corrispondenti elementi stabili. La reattività chimica caratteristica di ogni elemento è infatti legata alla conformazione dell'orbita elettronica più esterna (che determina la valenza chimica di ogni elemento), che è identica nel radioisotopo (la cui unica variazione riguarda il nucleo) rispetto all'elemento stabile. Ciò che distingue un radioisotopo dal corrispondente elemento nativo è soltanto l'instabilità nucleare e quindi l'emissione di radioattività; è proprio questa emissione radioattiva (o meglio la sua misura dall'esterno del corpo) che permette l'esecuzione degli esami medico-nucleari, mentre i sistemi biologici (cellule, tessuti, organi) non sono in grado di riconoscere il radioisotopo come diverso dall'elemento stabile nativo (analogamente a quanto avviene per un isotopo stabile di massa). Pertanto, determinare la distribuzione nell'organismo di una determinata sostanza radioattiva equivale a determinare la distribuzione della corrispondente sostanza non radioattiva.

Le radiazioni ionizzanti di tipo alfa e beta negative sono generalmente assorbite quasi totalmente da strutture biologiche di piccolo spessore (pochi micron o pochi millimetri al massimo); i radioisotopi che emettono prevalentemente questo tipo di radiazioni ionizzanti non sono quindi generalmente utilizzati per applicazioni medico-nucleari diagnostiche, che sono di regola basate sulla rilevazione dall'esterno del corpo della distribuzione di radiofarmaci all'interno dell'organismo vivente. Per scopi diagnostici in vivo sono quindi impiegati radioisotopi che emettono prevalentemente radiazioni gamma di energia idonea per la loro misura dall'esterno mediante gli strumenti medico-nucleari più comunemente utilizzati, cioè le gamma-camere (vedi avanti).

Fra i radioisotopi gamma-emittenti, sono privilegiati quelli con minima emissione corpuscolata alfa o beta, dotati di un potenziale effetto terapeutico se concentrati elettivamente nelle lesioni neoplastiche, ma comportanti un carico radiobiologico non giustificato nel caso delle applicazioni diagnostiche. Inoltre, sono preferiti i radioisotopi gamma-emittenti con un breve periodo di dimezzamento, così che sia possibile somministrarne dosi tali da consentirne la rilevazione dall'esterno con misure statisticamente soddisfacenti, ma al tempo stesso senza comportare rischi radiobiologici significativi per i pazienti sottoposti all'esame diagnostico.

Il Tecnezio-99m (^{99m}Tc) soddisfa a molti di questi requisiti, dato che la sua emissione radioattiva è costituita quasi esclusivamente da radiazione gamma con un singolo picco di energia (140 keV), sufficiente per una buona penetrazione attraverso le strutture corporee, quindi per una buona rilevazione dall'esterno mediante le attuali strumentazioni (gamma-camere). Inoltre, la sua emivita relativamente breve (circa 6 ore) consente di somministrare al singolo paziente dosi relativamente elevate, pur mantenendo il carico radiobiologico a livelli estremamente bassi. Questo radioisotopo costituisce pertanto attualmente la base di più ampio impiego per la preparazione di radiofarmaci utilizzati a scopo diagnostico nella medicina nucleare convenzionale.

I radiofarmaci

Un concetto fondamentale che distingue le sostanze somministrate per esami medico-nucleari (cioè i radiofarmaci) rispetto ai mezzi di contrasto impiegati nelle indagini radiologiche, è che i radiofarmaci sono somministrati in quantità assolute (cioè in termini di massa) del tutto trascurabili, inferiori spesso a quantità nanomolari. La loro rilevazione dall'esterno non è infatti basata sulla attenuazione di un fascio di raggi X (come nelle indagini radiologiche), ma semplicemente sulla emissione da parte loro di radiazioni gamma di energia idonea per la rilevazione dall'esterno. I sistemi biologici così studiati non subiscono quindi alcuna "perturbazione" metabolica, e gli effetti collaterali indesiderati legati alla somministrazione dei radiofarmaci sono da considerarsi del tutto eccezionali.

I radiofarmaci possono essere costituiti da specie molecolari molto semplici (come il radioiodio sotto forma chimica di ioduro di sodio), oppure da specie molecolari molto complesse (come una immunoglobulina specifica per un antigene tumore-associato, o un messaggero riconosciuto da strutture recettoriali, etc.). Il radioiodio rappresenta probabilmente l'esempio storicamente più consolidato di radioisotopo utilizzato per preparare radiofarmaci diversi. Infatti, nella forma di semplice ione ioduro (classicamente nella forma atomica di Iodio-131, attualmente nella forma atomica di Iodio-123, entrambi comunque identici dal punto di vista chimico allo Iodio-127 nativo presente come elemento essenziale nella nostra alimentazione), esso costituisce il radiofarmaco ideale per valutare morfo-funzionalmente l'organo che utilizza normalmente questo elemento per i suoi processi di sintesi ormonale, cioè la ghiandola tiroide. Tuttavia, il radioiodio può essere incorporato anche in molecole più complesse come, per esempio, l'acido orto-iodoippurico, sostanza che subisce normalmente una totale escrezione a livello dei glomeruli e tubuli renali. Questa sostanza così marcata con radioiodio costituisce quindi un radiofarmaco che, mediante valutazione della sua clearance renale, permette di stimare la portata renale plasmatica effettiva.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Tuttavia, il radioiodio può marcare molecole anche più complesse, fino a proteine come gli anticorpi diretti specificatamente contro certi antigeni tumore-associati espressi alla superficie delle cellule neoplastiche (consentendo quindi di localizzare scintigraficamente lesioni tumorali), e così via. Il concetto importante è che la distribuzione all'interno del corpo di un determinato radiofarmaco non dipende dalle caratteristiche fisiche del radioisotopo impiegato per la sua preparazione (come l'emivita fisica o il tipo di emissione radioattiva), ma esclusivamente dalla forma chimica del radiofarmaco stesso.

Questo concetto spiega come mai, nonostante il numero dei radioisotopi maggiormente utilizzati per la medicina nucleare convenzionale sia relativamente limitato (cioè il Tecnezio-99m, lo Iodio-131, lo Iodio-123, il Gallio-67, il Tallio-201, l'Indio-111, e lo Xenon-133), il numero di radiofarmaci convenzionali effettivamente disponibili sia molto superiore, cioè più di 30.

Dal punto di vista generale, i vari radiofarmaci si comportano nell'organismo in modo diverso, seguendo fondamentalmente due tipi di distribuzione. In alcuni casi il radiofarmaco fornisce una indicazione diagnostica accumulandosi in elevata concentrazione a livello di un tessuto patologico; l'esempio già citato dell'anticorpo marcato che si accumula nelle lesioni tumorali che esprimono alla loro superficie l'antigene tumore-associato riconosciuto dall'anticorpo stesso rappresenta il comportamento dei radiofarmaci che rientrano così nella categoria dei cosiddetti "indicatori positivi" (il processo patologico è quindi identificato scintigraficamente come "area calda").

Alcuni radiofarmaci si accumulano, invece, fisiologicamente nei tessuti normofunzionanti, per cui l'indicazione diagnostica è fornita dal loro assente accumulo (o captazione) nella porzione di organo dove il tessuto sano è sostituito da tessuto patologico; l'esempio già citato del radiofarmaco che non visualizza un settore di miocardio ventricolare (per un difetto di perfusione determinato da stenosi coronarica significativa) rappresenta il comportamento dei radiofarmaci che rientrano così nella categoria dei cosiddetti "indicatori negativi" (il processo patologico è quindi identificato scintigraficamente come "area fredda").

Tecnezio-99m (^{99m}Tc)

Per una serie di motivazioni fisiche, chimiche, biologiche, e logistiche, il Tecnezio-99m costituisce una base quasi ideale per la preparazione di molti radiofarmaci comunemente impiegati nella diagnostica medico-nucleare. Dal punto di vista fisico, l'emivita relativamente breve di questo radioisotopo (6 ore soltanto) potrebbe a prima vista rappresentare un fattore limitante ad un suo vasto impiego; infatti, riesce difficile immaginare una rete di distribuzione che possa garantire l'arrivo tempestivo di quantità utili di questo radioisotopo in tutto il ter-

ritorio nazionale, considerando che le sedi di produzione commerciale possono essere all'estremità opposta rispetto alla sede di utilizzazione clinica, e perfino in un'altra nazione o continente.

Tuttavia, il Tecnezio-99m costituisce il prodotto "figlio" di un altro radioisotopo, cioè il Molibdeno-99. Questo radioisotopo "genitore" ha una emivita fisica molto più lunga, cioè 65 ore (quasi 3 giorni) rispetto alle 6 ore del Tecnezio-99m. Si tratta quindi di un periodo di dimezzamento che consente ampi margini per la distribuzione anche a lunga distanza dalla sede di produzione. Il Molibdeno-99 è fissato stabilmente su un supporto inerte (per es., particelle di alluminio), in modo che non possa passare in soluzione. Al contrario, il Tecnezio-99m (continuamente prodotto dal suo decadimento) è altamente idrosolubile, e può essere quindi facilmente eluito in un sistema cromatografico costituito da una colonna attraverso la quale possa passare semplice soluzione fisiologica. In questo modo, il radioisotopo con emivita fisica più lunga (il Molibdeno-99) rifornirà continuamente, mediante questo sistema "generatore" il cui tempo di dimezzamento corrisponde a quello del Molibdeno-99 stesso e che può essere agevolmente distribuito a tutti i centri di medicina nucleare, il radioisotopo con emivita fisica più breve (il Tecnezio-99m).

Così come viene eluito con soluzione fisiologica, il Tecnezio-99m si trova sotto forma chimica di ione eptavalente, cioè come pertechnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$). Questo ione possiede alcune analogie di comportamento con lo ione ioduro, cioè viene captato dalle cellule tiroidee in maniera simile a quanto le cellule tiroidee fanno con il radio-ioduro. Anche se il $^{99m}\text{TcO}_4^-$ non subisce poi nella tiroide tutte le tappe metaboliche che portano alla sintesi degli ormoni tiroidei (come avviene invece per il radioiodio), esso è comunque impiegato routinariamente per effettuare la scintigrafia della tiroide, in sostituzione allo Iodio-131 (attualmente non utilizzato a questo scopo per le sue proprietà fisiche non ottimali per la visualizzazione scintigrafica mediante gamma-camera) e allo Iodio-123 (che sarebbe invece ottimale per la visualizzazione scintigrafica mediante gamma-camera, ma che è molto costoso e che pone problemi di distribuzione per la sua emivita fisica di sole 13 ore, senza che sia disponibile un sistema "generatore" analogo a quello del ^{99m}Tc).

E'opportuno ricordare che, nella forma chimica di ione pertechnetato, il ^{99m}Tc è utilizzabile direttamente soltanto per la visualizzazione scintigrafica della tiroide o delle ghiandole salivari, mentre tutti gli altri impieghi diagnostici di questo radioisotopo comportano la sua coniugazione stabile con altre molecole più complesse a formare radiofarmaci diversi. Infatti, in presenza di sostanze riducenti (come lo ione stannoso, acido ascorbico, etc.) lo ione $^{99m}\text{TcO}_4^-$ presente nella soluzione eluita dal generatore di Molibdeno diviene altamente reattivo verso

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

sostanze chelanti, come l'acido dietilen-triamino-penta-acetico (DTPA) formando così composti più stabili. Alcuni di questi composti costituiscono di per sé un radiofarmaco, come il ^{99m}Tc -DTPA, che ha un comportamento in vivo analogo a quello dell'inulina, e può essere quindi impiegato per valutare il filtrato glomerulare. In altri casi l'agente chelante costituisce semplicemente un "ponte" mediante il quale il Tecnezio-99m può marcare stabilmente altre molecole più complesse, costituendo così radiofarmaci utilizzabili per esplorare la funzione coniugante epato-biliare, la funzione colloidale del sistema reticolo-endoteliale, il rinnovamento minerale dell'osso, il flusso ematico cerebrale, il flusso miocardico, etc.

Di seguito sono riportate nel dettaglio le caratteristiche di alcuni radiofarmaci utilizzati nell'ambito di esami diagnostici nel settore otorinolaringoiatrico e delle neoplasie testa-collo.

Radiofarmaci per lo studio dello scheletro: i composti fosfatici

Negli anni passati è stato utilizzato un largo numero di farmaci a trofismo osseo per lo studio dello scheletro. Gli studi metabolici con radionuclidi sono iniziati nel 1935 con Chievitz e Hevesy con il ^{32}P ortofosfato e quindi sviluppati negli anni successivi con l'uso del fluoro (^{18}F), del calcio (^{45}Ca), dello stronzio (^{85}Sr , ^{87m}Sr , e ^{89}Sr), e del gallio (^{67}Ga).

Le prime immagini della scintigrafia ossea furono ottenute nel 1961 da Fleming utilizzando lo stronzio-85 (^{85}Sr). Lo stronzio (^{85}Sr , ^{87m}Sr e ^{89}Sr), appartenendo alla stessa famiglia del calcio (IIA) sulla tavola periodica degli elementi, segue le vie metaboliche e biochimiche del calcio presente nell'organismo e, per questo motivo, si deposita in alta concentrazione a livello della struttura minerale dell'osso nelle molecole di idrossiapatite. In particolare, questo elemento si localizza nelle sedi di accelerato turn-over minerale, quali le aree iper reattive adiacenti alle lesioni metastatiche scheletriche. Lo stronzio, oggi, non viene più utilizzato a causa dell'elevato numero di radiazioni che emette; infatti, l'isotopo decade emettendo fotoni gamma con energia di 512 KeV, troppo alta per la misurazione in vivo.

Dal 1972, sono stati introdotti i fosfati e i difosfati per lo studio per imaging osseo. I composti fosfatici (pirofosfato, metilendifosfonato, idrossimetilendifosfonato) marcati con ^{99m}Tc sono i radiofarmaci oggi comunemente utilizzati per la scintigrafia scheletrica. L'elemento caratterizzante questa classe di composti è il legame P-O-P (pirofosfato) oppure P-C-P (difosfonati, più stabili alla fisiologica idrolisi enzimatica esercitata dalle fosfatasi ossee). La captazione di questi radiofarmaci da parte dell'osso avviene, con meccanismi ancora non del tutto chiariti, mediante una fase iniziale di chemio-adsorbimento sulla superficie dei cristalli di

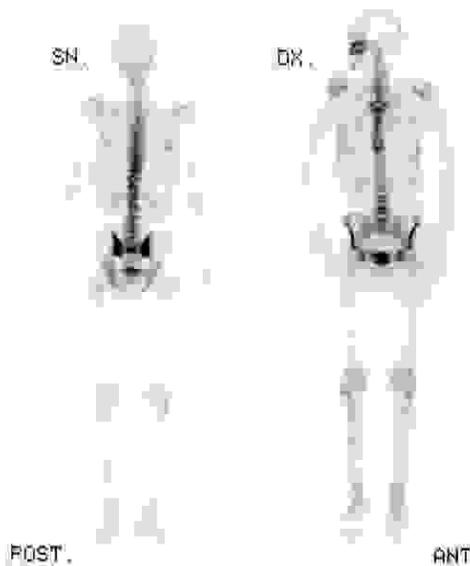


Figura 3: Scintigrafia ossea normale con ^{99m}Tc -metilendifosfonato. Si osservi l'iper captazione fisiologica del radiofarmaco nei segmenti ossei a flusso ematico regionale e ricambio minerale distrettuale più intensi (sterno, colonna vertebrale, articolazioni sacroiliache).

idrossiapatite di calcio di nuova formazione. Tale deposizione riflette quindi essenzialmente l'entità dei fenomeni osteoblastici; infatti, la scintigrafia scheletrica di un soggetto giovane in fase di crescita mostra netta ipercaptazione nelle fisiologiche sedi di accrescimento osseo. A maturazione scheletrica avvenuta risaltano nelle immagini scintigrafiche, su una base di diffusa e omogenea captazione legata al fisiologico ricambio minerale che costantemente interessa tutto lo scheletro, i distretti con ricambio minerale più intenso (Figura 3). Grazie alla rapida escrezione renale, i fosfati hanno un elevato rapporto ossa/tessuti molli 2-3 ore dopo l'iniezione. Il 50-60% della dose iniettata si localizza al livello osseo, e la parte rimanente viene escreta dal rene. La captazione dei fosfati da parte dell'osso è correlata

ad un alto numero di fattori; i più importanti sono l'apporto ematico e l'entità del turnover osseo. Condizione essenziale perché il radiofarmaco sia depositato su un certo segmento osseo è, infatti, che quel segmento osseo riceva un adeguato apporto ematico; infatti, nei casi di necrosi avascolare, ad esempio della testa del femore, la scintigrafia scheletrica mostra in questa sede una assente captazione nelle fasi iniziali dopo il verificarsi dell'evento patologico (1-2 settimane). Soltanto più tardivamente, quando sono iniziati i fenomeni di rimodellamento osseo riparativo, la stessa area che era in precedenza scintigraficamente "fredda" mostra ipercaptazione del radiofarmaco. Fenomeni di iperafflusso ematico sono invece evidenziati scintigraficamente con un aumento di captazione del radiofarmaco.

Radiofarmaci di perfusione e di "cellularità": Tallio-201 Cloruro (^{201}Tl), ^{99m}Tc -Sestamibi e ^{99m}Tc -Tetrofosmina

Il ^{201}Tl , isotopo radioattivo del Tallio (Tl 81, massa atomica 204), decade per cattura elettronica emettendo tre tipi di raggi X con un'emivita di 73 ore ed è un

 LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

catione con proprietà chimiche analoghe a quelle del K^+ . Infatti, come il K^+ ha una distribuzione prevalentemente intracellulare ed il suo trasporto all'interno del citoplasma presuppone la presenza di cellule con membrana cellulare integra. I meccanismi di trasporto intracellulare sono diversi, alcuni dei quali probabilmente non ancora del tutto chiariti:

- a) pompa sodio-potassio ATP-dipendente;
- b) sistema di co-trasporto di potassio/sodio/cloruro;
- c) trasporto attraverso i canali Ca^{++} dipendenti.

Per tali ragioni, il ^{201}Tl tende ad accumularsi nei tessuti con elevata cellularità e con vitalità cellulare. E' invece trascurabile il suo accumulo a carico dei tessuti necrotici, e scarso a livello dei tessuti infiammatori e del connettivo. Altri fattori che influenzano positivamente l'accumulo del ^{201}Tl a livello di un tessuto sono il flusso ematico (la sua distribuzione nel contesto di un organo è direttamente proporzionale al flusso ematico regionale), l'aumentata permeabilità vascolare e di membrana cellulare.

Il cuore, il fegato, la milza, i muscoli, la tiroide, le ghiandole salivari ed i reni sono sedi di normale accumulo del ^{201}Tl .

Il ^{201}Tl viene correntemente utilizzato fin dagli anni '70 per studiare la perfusione miocardica nella valutazione della cardiopatia ischemica.

Per quanto riguarda il suo impiego in campo oncologico, i primi studi sono stati effettuati per la diagnosi differenziale dei noduli tiroidei. In seguito è stato impiegato nella diagnostica di vari tipi di neoplasie, tra le quali le neoplasie cerebrali e quelle delle paratiroidi. L'accumulo del ^{201}Tl da parte di diverse neoplasie è legato alla presenza di fattori favorenti come elevato flusso ematico, alta attività mitotica, istotipo neoplastico, aumentata permeabilità di membrana e neovasi immaturi. Gli svantaggi del ^{201}Tl risiedono principalmente nelle caratteristiche fisiche di questo radionuclide, quali:

- la lunga emivita che comporta elevata dosimetria al paziente e la necessità di impiegare quindi attività contenute, causando un segnale con basso flusso di fotoni;
- la bassa energia di emissione (72 KeV) che è causa di una bassa risoluzione di immagine.

Inoltre, l'elevata captazione da parte di strutture della regione testa-collo, come ghiandole salivari, tiroide, muscoli, rende la neoplasia talvolta difficilmente identificabile, se situata in prossimità o nel loro contesto.

Il ^{99m}Tc -Sestamibi (esakis-2-metossi-isobutil-isonitrile) (Cardiolite , Bristol-Myers Squibb Medical Imaging) e la ^{99m}Tc -Tetrofosmina (6,9-bis(2-etossietil)-3, 12-dioxa-6,9-difosfa-tetradecano) (Myoview , Amersham Health) sono radiofarmaci cationici lipofili, in grado di creare dei complessi con il tec-

nezio allo stato ridotto. Come il ^{201}Tl , hanno una distribuzione prevalentemente intracellulare. Le due caratteristiche chimiche di queste molecole sono alla base del meccanismo di accumulo a livello cellulare:

- a) la lipofilicità che consente il superamento della membrana cellulare;
- b) la polarità positiva che permette l'intrappolamento della molecola all'interno della cellula grazie al potenziale elettronegativo transmembrana; il potenziale elettronegativo, maggiore all'interno dei mitocondri rispetto al citoplasma, spiega il preferenziale accumulo del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi e della $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmina all'interno dei mitocondri.

Per quanto il loro esatto meccanismo di accumulo a livello delle neoplasie non sia ancora completamente conosciuto, si ritiene che tale accumulo dipenda dal flusso ematico regionale, dall'intensità del metabolismo ATP-dipendente e al grado di cellularità. Entrambi i radiofarmaci sono un substrato per la Glicoproteina P, che è una proteina della membrana cellulare del peso molecolare di 170 KDa codificata dal gene della multi-drug resistance. Questa proteina, che funge da pompa di efflusso cellulare per molti chemioterapici o agenti citotossici, quando iperespressa è in grado di trasportare al di fuori delle cellule tumorali anche $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmina. Per questo motivo, recenti pubblicazioni suggeriscono l'impiego di questi due radiofarmaci quali indicatori in vivo della multi-drug resistance.

La normale distribuzione del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi e della $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmina avviene a livello delle ghiandole salivari, della tiroide, del miocardio, del fegato, della colecisti, del tenue, del colon, dei reni, della vescica, dei plessi corioidei e dei muscoli scheletrici.

Gli analoghi della somatostatina: Indio-111 octreotide

La somatostatina è un piccolo neuropeptide ciclico presente nei neuroni e nelle cellule endocrine particolarmente rappresentato a livello cerebrale, nei neuroni periferici, nel pancreas endocrino e nel tratto gastroenterico. La somatostatina nativa ha una emivita plasmatica molto breve (1-3 minuti) e per questo motivo sono stati sviluppati, con finalità terapeutiche, suoi analoghi sintetici: l'octreotide-acetato è uno degli analoghi disponibili. Nella molecola di ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide (Octreoscan, Byk-Gulden) l'anello aromatico biologicamente attivo è intatto; in corrispondenza di un gruppo fenilalaninico si inserisce il DTPA che viene marcato con ^{111}In . Le molecole di ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide si legano in modo specifico ai recettori della somatostatina, con particolare affinità per i sottotipi 2 e 5. I recettori per la somatostatina sono stati individuati in numerose cellule di origine neuroendocrina; la loro presenza con diversi livelli di densità è stata inoltre documentata in alcune cellule non neuronali e non endocrine.

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Per queste ragioni, possono essere visualizzate attraverso la scintigrafia con octreotide le neoplasie che originano dalle linee cellulari che esprimono recettori per la somatostatina.

L'indicazione principale all'esecuzione di scintigrafia con ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide è rappresentata dai tumori neuroendocrini che mostrano una alta densità di recettori per la somatostatina e possono essere facilmente visualizzati alla scintigrafia. L'esame è indicato per localizzare la sede primitiva del tumore e delle metastasi eventualmente presenti, per diagnosticare la ripresa di malattia o la sua progressione, per monitorare l'effetto della terapia chirurgica, radiante o della chemioterapia, per predire la risposta alla terapia come fattore prognostico, per selezionare i pazienti da sottoporre a terapia radiometabolica con un analogo della somatostatina marcato con un radionuclide β -emittente come l' ^{90}Y trio-90.

Dal momento che la densità dei recettori per la somatostatina nei tumori neuroendocrini è molto variabile, la sensibilità della metodica nei diversi istotipi è molto varia. Inoltre, essa può essere ridotta in caso di concomitante terapia con octreotide acetato.

Nel caso di neoplasie non neuroendocrine, la scintigrafia con ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide non rappresenta un esame di prima scelta, se non nel determinare la concentrazione di recettori per la somatostatina presenti nel tessuto.

La molecola di ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide è rapidamente eliminata dal circolo, ed infatti a 10 minuti dalla somministrazione solo il 35% dell'attività iniettata rimane in circolo, quota che a 20 minuti scende all'1%. L'eliminazione avviene principalmente per via renale: circa il 50% dell'attività iniettata si ritrova nelle urine dopo 6 ore e l'85% dopo 24 ore dall'iniezione. L'eliminazione avviene anche attraverso il sistema epatobiliare.

I recettori per la somatostatina sono espressi in molte cellule di diversi organi che vengono visualizzati normalmente durante una scintigrafia con ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide: fegato, milza, ipofisi, tiroide, reni. Anche i surreni dopo stimolazione possono essere debolmente visualizzati. Altri organi appaiono in tempi diversi come risultato del processo di eliminazione del tracciante: colecisti, intestino, pelvi renale, uretere e vescica.

La Iodio-123/Iodio-131 Metaiodio benzilguanidina (MIBG)

La MIBG è un precursore delle catecolamine impiegato nello studio in vivo del tessuto simpaticomidollare; per questa sua caratteristica, dopo marcatura con ^{123}I o ^{131}I è utilizzata per lo studio scintigrafico nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti con feocromocitoma o con neuroblastoma.

Una volta iniettata per via endovenosa la MIBG si distribuisce rapidamente nel circolo ematico (non attraversa la barriera emato-encefalica), entra nei glo-

buli rossi per diffusione passiva e nelle piastrine per trasporto attivo con una clearance plasmatica rapida. La sua escrezione avviene principalmente a livello renale (65% della dose entro 24 ore e 90% entro 96 ore). La sua biodistribuzione è caratterizzata da un accumulo negli organi con importante innervazione simpatica (ghiandole salivari e lacrimali, cuore e milza). La normale componente midollare del surrene è raramente visualizzata con la ^{131}I -MIBG, mentre può essere evidente con la ^{123}I -MIBG. Anche le sedi di eliminazione del tracciante (reni, vescica, intestino) e del suo metabolismo (fegato) possono essere evidenti.

La MIBG si accumula a livello cellulare attraverso un meccanismo di trasporto attivo, sodio-dipendente, specifico e saturabile. Nel citoplasma viene poi depositata in granuli e, successivamente a depolarizzazioni di membrana con conseguente ingresso di calcio, avviene la sua esocitosi dalle vescicole. Tutte queste tappe del suo metabolismo sono soggette a possibile interferenza farmacologica, per cui per l'esecuzione dell'esame è necessaria la sospensione di diversi tipi di farmaci.

Come conseguenza della deionizzazione del radiofarmaco che avviene in vivo, il radioiodio che si libera può accumularsi a livello tiroideo; è quindi opportuno eseguire un "blocco" della tiroide con soluzione di Lugol (XX gocce 3 volte al giorno da 5 giorni prima a 5 giorni dopo l'iniezione del tracciante).

Le immagini scintigrafiche sono ottenute 1, 2 e 3 giorni dopo la somministrazione di 0,5-1 mCi di ^{131}I -MIBG, oppure 1 e 2 giorni dopo la somministrazione di 3-10 mCi di ^{123}I -MIBG, in funzione del peso corporeo. L'impiego di ^{123}I -MIBG permette di acquisire immagini di qualità superiore rispetto a quelle che si ottengono con ^{131}I -MIBG; inoltre, la dosimetria favorevole dello ^{123}I consente di aumentare la dose del tracciante così da poter acquisire immagini SPECT.

Il Gallio-67 Citrato (^{67}Ga)

Il ^{67}Ga è un elemento metallico del gruppo IIIA della tavola periodica che possiede vari isotopi radioattivi, due dei quali trovano applicazione clinica: il ^{67}Ga che decade per cattura elettronica emettendo raggi X in uno spettro compreso tra i 90 ed i 400 KeV e il ^{68}Ga , generato dal decadimento β^- del ^{68}Ge , che emette positroni.

Il ^{67}Ga è stato uno dei primi radiofarmaci utilizzati in oncologia. La scoperta delle sue proprietà di concentrarsi nelle neoplasie risale al 1969. Il meccanismo di localizzazione di questo indicatore è stato oggetto di numerosissime ricerche, fino a chiarirne le principali caratteristiche (ruolo dei recettori della transferrina e delle connessioni con i processi d'incorporazione del ferro nei tessuti normali e neoplastici; partecipazione di altri sistemi); il ^{67}Ga , con un comporta-

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

mento di tipo ferromimetico, viene attivamente incorporato da focolai di proliferazione cellulare, sia neoplastici che infiammatori. Iniettato per via endovenosa, si lega alle proteine del sangue, soprattutto alla transferrina; il complesso formato, ^{67}Ga -transferrina, viene veicolato verso recettori cellulari specifici di membrana che consentono l'entrata del ^{67}Ga nella cellula e la sua internalizzazione in vescicole di deposito prevalentemente nelle cellule contenenti lattoferrina, come leucociti e diverse cellule neoplastiche, proteina per la quale possiede un'elevata affinità. La normale biodistribuzione del ^{67}Ga avviene nel fegato, nella milza, nel midollo osseo e nell'osso e, in minor misura, nelle ghiandole lacrimali, nelle ghiandole salivari, nella mucosa nasale, nei genitali esterni e nella mammella.

Leucociti autologhi marcati

Una più recente tecnica per il rilievo scintigrafico di focolai di infezione (applicabile anche nell'ambito dei tessuti molli oltre che delle strutture scheletriche) è basata sull'impiego di leucociti autologhi marcati. In breve, viene eseguito dapprima un prelievo di sangue al paziente (circa 50 ml) e vengono da questo campione di sangue isolati mediante sedimentazione su gradiente e centrifugazione sequenziale, in ambiente rigorosamente sterile, i granulociti del paziente stesso. Questi granulociti possono essere "radiomarcati" abbastanza facilmente mediante incubazione con un radiofarmaco marcato con tecnezio, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (Ceretek, Amersham Health). L'incorporazione del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO all'interno dei granulociti avviene per la sua elevata lipofilità. Il preparato è stabile per alcune ore senza alterare significativamente la reattività biologica dei granulociti, che vengono così reinfusi e.v. nel paziente dal quale era stato ottenuto il campione di sangue (sempre rispettando condizione di rigorosa sterilità). Una volta reiniettati, i granulociti marcati seguono il loro destino fisiologico, concentrandosi in corrispondenza dei focolai di infezione. E' così possibile acquisire immagini scintigrafiche (in genere 4-6 ore, quindi 20-24 dopo l'infusione dei leucociti marcati) nelle quali i focolai di infezione sono evidenziati come aree di ipercaptazione.

I granulociti marcati possono essere utilizzati per la ricerca di focolai di flogosi di tutto il corpo, in particolare dei tessuti molli del distretto capo-collo.

Leucociti marcati con anticorpi

I granulociti possono essere "visualizzati", mediante acquisizione scintigrafica, dopo la loro marcatura con frammenti di anticorpi radiomarcati, specifici per i loro antigeni di membrana (NCA-95). E' possibile, infatti, iniettare e.v. una dose di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fab' (Leukoscan®, Byk-Gulden), un frammento di immunoglobulina-G, ed acquisire dopo 4 e 24 ore le immagini scintigrafiche per la ricerca delle

aree di focale iperaccumulo, indicazione indiretta di accumulo leucocitario e quindi di focolaio flogistico.

Si utilizza la marcatura dei leucociti con anticorpi per la ricerca di focolai di osteomielite, situazione nella quale la sensibilità e la specificità della metodica è più alta rispetto a quella della marcatura dei leucociti autologhi (90% *versus* 84% e 84.6% *versus* 76.5%).

Radiocolloidi

Questo tipo di radiofarmaci trova impiego nella linfoscintigrafia. I radiocolloidi sono essenzialmente rappresentati da particelle colloidali (costituiti in genere da albumina umana) di dimensioni comprese tra 2,5 e 1.000 nm, marcate con ^{99m}Tc . Immessi nel torrente linfatico per via interstiziale, vengono drenati con una velocità che è inversamente proporzionale alle dimensioni delle particelle che li costituiscono. La loro ritenzione a livello linfonodale è strettamente legata a processi di fagocitosi attiva da parte dei macrofagi che rivestono gli spazi sinusoidali. La fagocitosi dei colloidi da parte dei macrofagi, mediata dall'attivazione dei recettori specifici di membrana, dipende essenzialmente dalla loro carica negativa e dal preliminare processo di opsonizzazione ad opera di alcuni componenti del complemento (C3, C4b, C5) e di alcune α e β -globuline. Tali proprietà sono possedute da preparazioni commerciali sia di tipo inorganico (^{198}Au -colloidale, ^{99m}Tc -solfuro colloidale) che biologico (nano o microcolloidi di albumina umana marcata con ^{99m}Tc).

La distribuzione delle dimensioni delle particelle all'interno di ciascuna preparazione colloidale radioattiva è, in generale, di tipo dispersivo (non sempre secondo una curva gaussiana), intorno ai valori medi indicati dal produttore sulla confezione. Pertanto, tale distribuzione è una determinante importante della cinetica di clearance del radiofarmaco attraverso il drenaggio linfatico.

In questi ultimi anni sono stati utilizzati ampiamente per la ricerca intraoperatoria radioguidata del "linfonodo sentinella".

Radiofarmaci per lo studio del SNC: ^{99m}Tc -HMPAO e ^{99m}Tc -ECD

Lo studio del SNC mediante tecnica SPECT maggiormente diffuso nella pratica clinica consiste nella valutazione del flusso ematico regionale basato sull'impiego di radiofarmaci cosiddetti diffusibili, come il ^{99m}Tc -HMPAO (Ceretek®, Amersham Health) ed il ^{99m}Tc -ECD (Neurolyte®, Bristol-Myers Squibb Medical Imaging). Questi radiofarmaci, subito dopo la loro somministrazione per via e.v., seguendo un gradiente di concentrazione, sono in grado di superare facilmente la barriera emato-encefalica, e quindi di attraversare la membrana cellulare neuronale in virtù della loro lipofilità, accumulandosi rapida-

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

mente all'interno dei neuroni. La fuoriuscita dai neuroni in una fase successiva (quando la concentrazione nell'ambiente extracellulare è diminuita) è impedita dal fatto che all'interno della cellula questi radiofarmaci sono ridotto, da parte di sistemi enzimatici, ad una forma chimica non più lipofila, ma polare. Si realizza quindi un vero e proprio "intrappolamento" del radiofarmaco all'interno delle cellule, in misura proporzionale alle loro condizioni combinate di perfusione ematica e di attivazione metabolica cerebrale.

Sebbene questa non sia la sede per entrare nel merito di tutti gli altri radiofarmaci impiegati per lo studio del SNC, è bene ricordare che con la SPECT cerebrale è possibile anche la valutazione di variabili che hanno una relazione con la funzione di popolazioni neuronali diverse (imaging recettoriale). I due approcci (studio del flusso cerebrale e della densità recettoriale) sono complementari e possono essere usati per la valutazione di alterazioni della funzione cerebrale e della trasmissione neurochimica. La maggior parte delle patologie del sistema nervoso centrale, infatti, comportano alterazioni neurochimiche che coinvolgono la sintesi di neurotrasmettitori. Per questo motivo, l'imaging neurorecettoriale è importante per comprendere le basi neurochimiche intrinseche alle diverse patologie di tipo neurologico e psichiatrico.

Strumenti di rilevazione della radioattività

La gamma-camera

L'apparecchiatura utilizzata in medicina nucleare diagnostica in vivo è la gamma-camera, strumento nel quale la componente dedicata alla rilevazione esterna e misura della distribuzione di radioattività all'interno del corpo è costituita dalla testata di rivelazione. Anche se tecnologicamente superato e quindi non più utilizzato nella routine clinica, per una più agevole comprensione dei meccanismi di funzionamento della gamma-camera si ritiene comunque utile descrivere prima succintamente le caratteristiche del primo, semplice strumento che ha consentito di produrre immagini scintigrafiche in vivo, cioè lo scintigrafo lineare.

In questo strumento, l'elemento base per la misura delle radiazioni ionizzanti è il cosiddetto "cristallo" di rivelazione. Si tratta di un vero e proprio cristallo perfettamente trasparente, costituito chimicamente da ioduro di sodio attivato al tallio [NaI(Tl)]. La elevata densità elettronica di questa sostanza rende altamente probabile che (nel suo procedere in linea retta con la velocità della luce) un fotone gamma incidente sia assorbito (e quindi arrestato) all'interno del cristallo stesso, analogamente a quanto avviene quando si scherma con protezioni di piombo una sorgente di radiazioni ionizzanti. Quando un fotone viene arrestato per interazione con la materia, esso cede alla materia la sua energia elettromagnetica, fenomeno che, nel caso del cristallo di NaI(Tl), si traduce nella libera-

zione di elettroni di ionizzazione. Anche questi elettroni cedono la loro energia cinetica in successive interazioni, e vengono quindi “intrappolati” transitoriamente nei centri di attivazione generati dalle impurezze di Tl presenti nel cristallo; essi sono infine catturati da uno ione atomico positivo e, all’atto della ricombinazione, cedono l’energia residua in forma di fotoni luminosi, che sono liberati in quantità proporzionale all’energia radiante assorbita nel cristallo.

Questi fotoni luminosi (o scintille) si propagano all’interno del cristallo, che è perfettamente trasparente, in maniera identica a quanto avviene con la luce. Il cristallo, che è di solito di forma cilindrica, deve quindi essere perfettamente schermato dalla luce esterna in tutte le sue facce (è sufficiente un sottile rivestimento di alluminio, che non frena i raggi gamma emessi dai radioisotopi utilizzati per uso diagnostico in vivo), eccetto che nella faccia rivolta verso il tubo

fotomoltiplicatore, la cui funzione è quella di trasformare in un segnale elettricamente misurabile il fotone luminoso liberato dopo cessione dell’energia del raggio gamma assorbito dal cristallo. Anche la faccia del tubo fotomoltiplicatore che “vede” il cristallo è trasparente (vetro), e i due mezzi trasparenti sono accoppiati da una “guida” di luce, termine tecnico che indica semplicemente del balsamo ottico o silicone (analogamente a quanto avviene per l’accoppiamento delle diverse lenti ottiche di un obiettivo fotografico) (Figura 4).

La parte di tubo fotomoltiplicatore accoppiata otticamente con il cristallo è costituita da un fotocatodo di materiale fotosensibile, che assorbe fotoni luminosi e libera in loro vece elettroni. All’interno del tubo fotomoltiplicatore (dove è stato creato il vuoto) sono disposti dinodi in sequenza, con potenziale positivo che aumenta progressivamente da quello più vicino a quello più lontano dal fotocatodo. Mediante la differenza di potenziale (energia) applicata

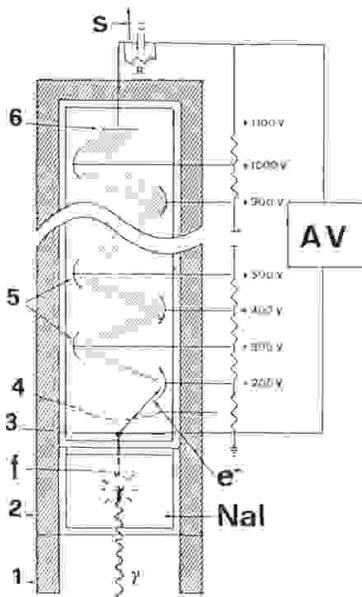


Figura 4: Rappresentazione schematica di un tubo rivelatore di NaI attivato con Tl. AV- alimentazione ad alto voltaggio, 1- collimatore, 2- schermatura, 3- fotocatodo, 4- griglia di focalizzazione, 5- dinodi, 6- anodo, S- segnale. Il fotone γ induce nel cristallo l’emissione di fotoni luminosi, i quali, a loro volta, inducono l’emissione da parte del fotocatodo di elettroni, assoggettati a moltiplicazione nel transito lungo i dinodi

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

dall'esterno, gli elettroni liberati dal fotocatodo sono quindi accelerati nel passaggio da un dinodo al successivo, interagendo con energia progressivamente crescente con il supporto del dinodo stesso e amplificandosi così numericamente con meccanismo "a cascata". Un circuito di raccolta collegato all'anodo del fotomoltiplicatore genera infine un segnale elettrico impulsuale di ampiezza proporzionale all'energia totale del fotone gamma assorbito nel cristallo.

Nello scintigrafo lineare il cristallo è in genere un cilindro con diametro di 8-10 cm e altezza di 5-8 cm; le due facce piane del cilindro sono poste, rispettivamente, verso la sorgente di radiazioni gamma (cioè il corpo del paziente) e verso il fotocatodo del tubo fotomoltiplicatore. Questo insieme (un singolo cristallo accoppiato a un singolo tubo fotomoltiplicatore) costituisce l'apparato di rivelazione dello scintigrafo lineare, completato da un altro elemento fondamentale, cioè il collimatore. Nel considerare ogni apparato di rivelazione utilizzato in medicina nucleare, è necessario tener conto che l'emissione dei raggi gamma avviene in ogni direzione e in ogni piano a 360°: ogni punto radioattivo origina cioè una specie di "sfera radiante" occupata dai raggi gamma che si dipartono dal punto stesso. Soltanto una piccola parte di tutti questi raggi gamma viene in realtà "vista" e misurata dall'apparato di rivelazione, cioè la frazione percentuale compresa nell'angolo solido sotteso dal punto radioattivo (come vertice dell'angolo solido) e i margini esterni della faccia del cristallo di scintillazione. Tuttavia, il cristallo di per sé non distingue l'origine dei raggi gamma, cioè se i fotoni luminosi liberati al suo interno sono legati all'assorbimento di raggi gamma perpendicolari oppure obliqui rispetto al suo asse. Questo rende necessario dotare la testa di rivelazione di un collimatore, che ha la funzione di far arrivare al cristallo soltanto i raggi gamma originati lungo l'asse principale del cristallo stesso. Il collimatore è in realtà costituito da un insieme di fori longitudinali lungo l'asse dell'apparato di rivelazione (in sezione trasversale si ha spesso l'aspetto di esagoni a celle di alveare). Lo spessore del piombo fra i fori ha il compito di arrestare i raggi gamma obliqui rispetto all'asse principale. I fori sono spesso convergenti verso un ellissoide posto ad alcuni cm di distanza dalla superficie libera del collimatore, che produce così un effetto focalizzante per una piccola zona di massima efficienza all'interno del corpo del paziente. Si realizza così un effetto di risoluzione dello strumento, che è quindi in grado di distinguere due punti radioattivi diversi posti a una certa distanza fra loro.

L'apparato di rivelazione così costituito è in grado di misurare la radioattività soltanto in una piccola area del corpo alla volta, sia a causa delle dimensioni relativamente piccole del cristallo, sia a causa della collimazione del cristallo stesso. Un meccanismo operato da un motorino elettrico e da un pantografo guida allo-

ra la testa di rivelazione a esplorare progressivamente l'area in esame con movimenti di avanzamento lineare. L'impulso elettrico in uscita dall'apparato di rivelazione, di misura e di analisi (cioè un insieme di componenti aggiuntivi rispetto alla semplice unità costituita da cristallo e tubo fotomoltiplicatore) pone meccanicamente in azione, punto a punto secondo il funzionamento del pantografo, un martelletto che disegna progressivamente su idoneo supporto (per es., su carta, oppure su pellicola radiografica se il martelletto viene sostituito da un pennello di luce) la mappa di distribuzione del radiofarmaco nell'organo in studio.

Sono evidenti i limiti di funzionamento dello scintigrafo lineare, costituiti essenzialmente dalla bassa risoluzione (intorno a 15 mm) e dalla impossibilità di valutare fenomeni dinamici di distribuzione del radiofarmaco. Infatti, per l'esplorazione di un settore del corpo come il torace, oppure l'addome superiore, sono necessari 15-20 minuti, e questo tempo è incompatibile con la valutazione scintigrafica di eventi fisiologici che si modificano in tempi dell'ordine di pochi minuti (come per es., l'escrezione epatobiliare di alcuni radiofarmaci) o di pochi secondi (come l'escrezione renale di altri radiofarmaci), e perfino inferiori al secondo (come un ciclo cardiaco).

Diverse evoluzioni tecnologiche hanno portato alla realizzazione della gamma-camera, prima di tutto la possibilità di produrre cristalli di scintillazione di grandi dimensioni, cioè fino anche a lastre rettangolari relativamente sottili (spessore di 10-15 mm) ma di ampia superficie, fino a circa 40x70 cm. La testa di rivelazione di una moderna gamma-camera è quindi in grado di "vedere" simultaneamente una vasta area del corpo (per es., tutto il torace o tutto l'addome), e quindi di valutare dinamicamente, con una risoluzione temporale ben inferiore al secondo tutti gli eventi fisiologici che si verificano nel suo ampio campo di vista. Il piccolo spessore del cristallo della gamma-camera si traduce in buona efficienza per la rilevazione dei raggi gamma di energia compresa fra circa 100 e 200 keV, per cui risulta ottimale l'impiego del Tecnezio-99m (140 keV), oppure quello dello Iodio-123 (159 keV) per la preparazione di radiofarmaci. A differenza che per lo scintigrafo lineare, non sono invece rilevate efficientemente le radiazioni gamma di energia superiore (come per esempio lo Iodio-131, con emissione massima di 364 keV), che attraversano il cristallo interagendo minimamente con esso (senza quindi cedere parte della loro energia per la produzione di fotoni luminosi). E' bene infatti ricordare che ogni raggio gamma che attraversa il cristallo senza cedere la sua energia e così senza liberare fotoni luminosi, è praticamente "perso" dal punto di vista del conteggio e della misura della radioattività.

Il cristallo della gamma-camera (che può avere una o più testate di rivelazione, fino a tre per poter quasi circondare tutta la circonferenza del corpo) è

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

accoppiato a numerosi fotomoltiplicatori (fino a più di 90), disposti su di esso come singole tessere di un mosaico (i fotomoltiplicatori possono essere circolari oppure, per una migliore giustapposizione, esagonali e quadrati). Un procedimento elettronico complesso, realizzato mediante un circuito di posizionamento che utilizza un sistema di coordinate X-Y con origine al centro del cristallo nel quale ogni tubo fotomoltiplicatore fornisce un segnale al quadrante cartesiano nel quale è situato, rende possibile trattare in modo simultaneo i fotoni gamma che provengono da diverse aree della regione corporea in esame e localizzarne il punto da cui provengono. Possono così essere ricostruite e poi visualizzate su monitor in forma singola o sequenziale immagini che sono espressione della distribuzione spaziale o spazio-temporale del radiofarmaco. Ogni singola immagine è prodotta dalla registrazione di un numero di eventi variabile da 50.000 a 1.000.000 in un tempo che oscilla tra pochi secondi a vari minuti. La risoluzione spaziale intrinseca del sistema di posizionamento elettronico è di circa 2 mm; tuttavia, il potere effettivo di risoluzione spaziale globale delle gamma-camere attuali con collimatori ad alta risoluzione è mediamente di circa 8 mm.

La SPECT

Le immagini scintigrafiche che si ottengono con il procedimento finora descritto sono dette “planari”, poiché l’immagine della regione corporea esplorata è di tipo bidimensionale; analogamente a quanto succede in una immagine radiografica convenzionale, le strutture poste ad una diversa profondità sono proiettate in un unico piano, senza alcuna possibilità di discriminazione.

E’ tuttavia possibile ottenere immagini che visualizzano la distribuzione della radioattività in singoli strati corporei di spessore variabile, cioè tomografiche, impiegando una gamma-camera con il/i rilevatore/i in grado di ruotare intorno all’asse longitudinale del paziente. Questa tecnica tomoscintigrafica è chiamata comunemente SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Il reale vantaggio della SPECT rispetto alle acquisizioni di tipo planare consiste in un netto guadagno della risoluzione di contrasto e nella possibilità di localizzazione spaziale tridimensionale delle strutture corporee in esame. Rispetto alle acquisizioni planari non si ottiene tuttavia un miglioramento della risoluzione spaziale, che risulta dell’ordine del centimetro. La tecnica SPECT si basa sull’acquisizione di una serie di immagini bidimensionali (64-128) ottenute con incrementi angolari di pochi gradi lungo un’orbita circolare o ellittica di 180-360° intorno ad un segmento corporeo in esame (Fig. 5). L’acquisizione di queste immagini, cosiddette “grezze” o primitive (raw data), richiede un tempo variabile di circa 10-30 minuti (la durata dell’acquisizione può variare in rapporto a diversi fattori, in particolare in base al tipo di esame), durante i quali il paziente mantiene la

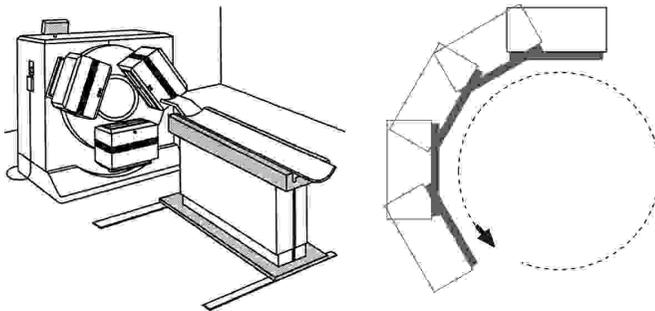


Figura 5: A sinistra, gamma-camera con triplo detector per acquisizioni SPECT. A destra, rappresentazione della rotazione del detector che è alla base dell'acquisizione SPECT.

posizione evitando movimenti che produrrebbero artefatti in fase di ricostruzione tomografica. Le immagini sono poi ricostruite utilizzando algoritmi che si basano sulla retroproiezione filtrata oppure, di più recente introduzione, su sofisticati algoritmi matematici di tipo iterativo. Nel processo di ricostruzione tomografica, avviene la generazione delle sezioni trasversali del segmento corporeo incluso nel campo di vista partendo dalle varie proiezioni (raw data) ottenute nella scansione intorno al paziente. Convenzionalmente le immagini tomografiche ottenute sono visualizzate nei tre piani ortogonali (trasversali, sagittali e coronali) oppure ricorrendo a piani obliqui.

Sonde per chirurgia radioguidata

Le sonde per la chirurgia radioguidata sono caratterizzate da un'elevata sensibilità, che consente di rilevare attività molto ridotte, e da un'elevata risoluzione spaziale, che consente di discriminare due regioni tessutali captanti e vicine. In generale, le sonde sono formate da un rivelatore, che può essere composto da un cristallo scintillatore, per es. NaI(Tl) o CsI(Tl) o da un semiconduttore (CdTe), a sua volta protetto da uno schermo laterale metallico e dotato di un collimatore, per ridurre l'effetto della radiazione diffusa (Figura 6). Le

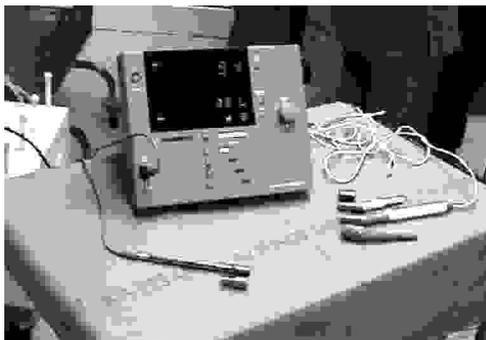


Figura 6: Sonda per chirurgia radioguidata

caratteristiche geometriche ed i tipi di materiale del rivelatore, della schermatura e della collimazione ne determinano le fondamentali proprietà fisiche, quali l'efficienza, la sensibilità, l'intervallo di risposta lineare e la risoluzione spaziale. Alcune sonde, dotate di collimazione variabile, consentono di variare la risoluzione spaziale e la sensibi-

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

lità. Per le applicazioni della chirurgia radioguidata, la sensibilità risulta essere una caratteristica fondamentale. I rivelatori a scintillazione sono tipicamente caratterizzati da un'elevata sensibilità e da una discreta risoluzione spaziale; le sonde a semiconduttore offrono generalmente una sensibilità inferiore, ma una migliore risoluzione spaziale, minori dimensioni e una maggior maneggevolezza. Le sonde sono collegate a un analizzatore, attraverso il quale è possibile regolare vari parametri in funzione delle applicazioni (per es. la soglia e la larghezza della finestra energetica di acquisizione, la scala di sensibilità), effettuare la calibrazione e visualizzare il segnale di output (count rate). Alcuni strumenti hanno la possibilità di essere associati ad un software che consente di visualizzare e registrare i segnali rilevati e gli spettri energetici acquisiti.

Lecture consigliate

- Green MV, Seidel J. Single photon imaging. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, eds. Nuclear Medicine. Diagnosis and Therapy. New York: Thieme Medical Publisher, 1996:87-120.
- Harbert JC, Coursey BM. Radiation detectors systems. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, eds. Nuclear Medicine. Diagnosis and Therapy. New York: Thieme Medical Publisher, 1996:21-40.
- Harbert JC. Production of radionuclides. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, eds. Nuclear Medicine. Diagnosis and Therapy. New York: Thieme Medical Publisher, 1996:195-202.
- Murray IPC, Ell PJ, eds. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 2nd Edition, Elsevier Science, 1998.
- Saha GB, ed. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Heidelberg: Springer-Verlag, 1998.
- Saha GB, ed. Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine, 2nd Edition. Heidelberg: Springer-Verlag, 2000.
- Verbeke K, Verbruggen A. Radiopharmaceuticals: Recent Developments and Trends. In Schiepers C, ed. Diagnostic Nuclear Medicine. Heidelberg: Springer-Verlag, 2000:197-220.
- Ziegler SI. Instrumentation and data acquisition In: Schiepers C, ed. Diagnostic Nuclear Medicine. Heidelberg: Springer-Verlag, 2000:221-235.

LA TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

D. Volterrani, A. Giorgetti, P. Erba, S. Chiacchio, G. Mariani

Principi dell'imaging PET

Il cuore del principio di funzionamento della PET è dato dal processo di decadimento positronico.

I positroni, ovvero elettroni con carica positiva, vengono emessi da nuclei di atomi caratterizzati da un eccesso di protoni. Il positrone, una volta emesso, incontra rapidamente nel suo percorso un elettrone carico negativamente, perdendo completamente la propria energia. In particolare, il positrone, combinandosi con l'elettrone carico negativamente, forma il positronio che va incontro ad annichilazione, dove la massa totale del positronio (positrone + elettrone) si converte in due fotoni di 511 keV. I due fotoni generati si dirigono in direzioni opposte (Figura 1). La registrazione simultanea della loro emissione avviene mediante un sistema di rivelatori, che costituisce il cuore del tomografo PET.

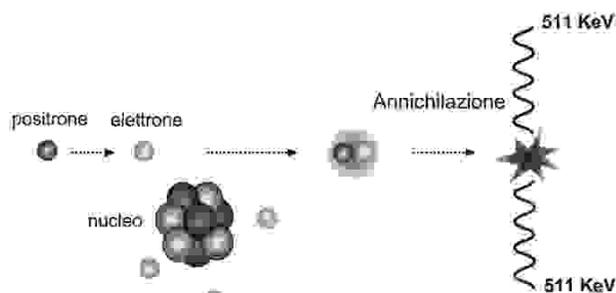


Figura 1: Rappresentazione schematica del fenomeno dell'annichilazione tra positrone e elettrone che è alla base dell'imaging PET

Le componenti essenziali di un centro PET sono costituite da un ciclotrone, necessario per la produzione dei radioisotopi, da un laboratorio di radiochimica per l'incorporazione del radionuclide prodotto dal ciclotrone nel composto da somministrare al paziente, e da un tomografo PET.

Produzione di radionuclidi

Recentemente sono stati messi a punto e commercializzati piccoli ciclotroni autoschermati, da 10 a 17 MeV, dedicati alla produzione di positroni per uso medico, più affidabili rispetto ai primi prototipi e gestibili da poco personale in

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

quanto molto automatizzati; essi forniscono elevate rese di produzione di Fluoro-18 (intorno ai 500-600 mCi) con un'ora di bombardamento. Sono comunemente prodotti da ciclotrone radioisotopi come il Fluoro-18, Ossigeno-15, Carbonio-11 e Azoto-13. Questi possono essere utilizzati per marcare molecole di interesse biologico. Le tecniche di marcatura di tali molecole, opportunamente standardizzate e automatizzate, richiedono tempi di esecuzione relativamente brevi (dell'ordine dei 30-60 minuti), compatibili con la breve emivita fisica degli stessi radioisotopi.

Il Ciclotrone

Il meccanismo di funzionamento di un ciclotrone è basato sull'accelerazione ripetuta, attraverso voltaggi di corrente intermedi, di particelle cariche, fino a quando queste ultime non acquisiscono un'energia elevata. L'accelerazione delle particelle ha luogo all'interno di cavità di metallo conosciute come Dees. I ciclotroni per uso medico impiegano dai 2 ai 4 di questi Dees. Un campo elettrico alternato situato negli intervalli tra due Dees (che lavora di solito a frequenze pari a 72 MHz), fa sì che le particelle vengano sottoposte ad una accelerazione quando passano in questi intervalli. I Dees sono situati in un campo magnetico, pari a circa 1,2 T, generato da un elettromagnete che assicura un movimento circolare delle particelle. Il diametro massimo dell'orbita è intorno al metro.

La maggior parte dei ciclotroni impiegati per l'uso medico utilizzano ioni negativi originati dalla ionizzazione di un gas, di solito l'idrogeno od il deuterio, nel centro del Dees. Le particelle accelerate terminano il loro percorso "impattando" sull'elemento target. Relativamente all'energia posseduta, la particella incidente può abbandonare il nucleo colpito dopo averne ceduto una parte, oppure può essere completamente assorbita dal nucleo target. In entrambi i casi viene a crearsi un nucleo con una determinata energia di eccitazione che viene rilasciata con l'emissione di nucleoni (protoni o neutroni). All'aumentare dell'energia della particella irradiante aumenta il numero di nucleoni emessi, e quindi la possibilità di produrre una maggiore quantità e varietà di radionuclidi. Se invece le particelle irradianti hanno un'energia inferiore ad una certa soglia, la reazione nucleare non ha luogo. Questa energia minima richiesta si calcola dalla differenza tra le masse del nucleo target e della particella irradiante e le masse del nuclide prodotto e della particella emessa. Generalmente il target è costituito da un unico elemento puro, per evitare che nella reazione si producano più radionuclidi indesiderati. Allo stesso fine vengono predeterminate energia e tipo di particella irradiante per la reazione. Tuttavia la reazione tra particella irradiante e nucleo target può comunque portare alla produzione di una miscela di diversi nuclidi, che in questo caso dovranno essere separati per isolare l'elemento desi-

 La tomografia ad emissione di positroni (PET)

derato mediante procedure chimiche (estrazione con solventi, precipitazione, distillazione, etc.).

Un esempio di un radionuclide prodotto nel ciclotrone è dato dal ^{18}F , che si ottiene irradiando ^{18}O , contenuto in un target di acqua, con protoni di pochi MeV di energia: $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, dove ^{18}O è il target, il protone p è la particella irradiante, il neutrone n è la particella emessa e ^{18}F è il radionuclide prodotto. Il ^{18}F viene quindi recuperato dall'acqua mediante l'impiego di una resina di ammonio-quaternario. Lo stato di eccitazione del ^{18}F verrà dissipato con l'emissione di positroni con una emivita di circa 110 minuti.

I radiofarmaci

I radionuclidi emettitori di positroni sono caratterizzati da una breve emivita e da alte energie di radiazione. I principali radionuclidi comunemente impiegati sono rappresentati dal Carbonio-11, Azoto-13, Ossigeno-15 e da Fluoro-18, caratterizzati rispettivamente da una emivita di 20 minuti, 10 minuti, 2 minuti e 110 minuti.

Diversi di questi elementi sono presenti in substrati metabolici (glucosio, amminoacidi, acidi nucleici, ossigeno, acqua, ammoniaca, neurotrasmettitori vari) comunemente utilizzati dall'organismo e, per questa ragione, la PET rappresenta una tecnica che permette lo studio diretto *in vivo* di molte funzioni d'organo e di diversi processi metabolici in cui sono coinvolte queste sostanze.

Fluoro-18 (^{18}F)

Lo ione [^{18}F]Fluoruro legato al fluoruro di sodio (NaF) viene utilizzato per lo studio PET del turnover osseo, come nella identificazione delle metastasi ossee. Il [^{18}F]NaF attraverso il circolo ematico diffonde agli spazi extracellulari ossei, dove viene idrossilato contribuendo a formare l'idrossiapatite che si deposita sulla superficie dell'osso. La PET con [^{18}F]NaF ha dimostrato possedere un'alta sensibilità e specificità per la identificazione di metastasi ossee.

Il [^{18}F]F-2-deossiglucosio ([^{18}F]FDG) è impiegato in neurologia, cardiologia ed oncologia per studiare il metabolismo regionale di glucosio.

Attualmente, questo tracciante rappresenta il tracciante più comunemente impiegato negli studi clinici PET. Una volta somministrato per via venosa, il [^{18}F]FDG si distribuisce in misura proporzionale al flusso ematico distrettuale e viene trasportato all'interno dell'ambiente cellulare tramite un meccanismo di trasporto transmembrana facilitato (mediante sistema di trasporto comune con il glucosio nativo, basato su proteine cosiddette "glucose transporter 1" o GLUT-1). Una volta all'interno della cellula, il [^{18}F]FDG segue lo stesso destino metabolico del glucosio nativo endogeno, essendo quindi fosforilato dall'enzima esochinasi-II a formare [^{18}F]FDG-6-P. L'analogia strutturale con il glucosio termina a questo

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

punto, dato che il [^{18}F]FDG non può proseguire ulteriormente nella cascata metabolica (glicolisi) per la presenza del Fluoro al posto del gruppo idrossile in posizione 2. In questo modo il [^{18}F]FDG-6-P si accumula nelle cellule in funzione della loro attività glicometabolica e permette di visualizzare la sede di accumulo più agevolmente di quanto non sarebbe possibile utilizzando lo stesso substrato metabolico non modificato (per esempio, glucosio marcato con Carbonio-11). Infatti, l'azione della glucosio-6-fosfatasi indurrebbe una rapida uscita del tracciante dal compartimento intracellulare, uscita che è invece lentissima nel caso del [^{18}F]FDG-6-P, per il quale il passaggio transmembrana nel senso intra-extracellulare è trascurabile. Pertanto, circa 50-60 minuti dopo la somministrazione del tracciante si raggiunge un plateau (o meglio una fase di più lento accumulo intracellulare del tracciante che può durare anche fino a oltre 3 ore) durante il quale la radioattività intracellulare è riferibile quasi interamente al [^{18}F]FDG-6-P. In questa fase il pool ematico del [^{18}F]FDG è estremamente ridotto (come pure quello del tracciante intracellulare libero, ancora non fosforilato) e si realizza il migliore rapporto [^{18}F]FDG-6-P/[^{18}F]FDG libero. L'attività registrata in corrispondenza di un determinato distretto corporeo rappresenta quindi un indice affidabile dell'effettivo consumo di glucosio da parte di quel determinato distretto.

Diversi altri radiofarmaci sfruttano la chimica del [^{18}F] e vengono impiegati in diversi settori:

la [^{18}F]Fluorodopa per la valutazione dei pazienti con morbo di Parkinson, il [^{18}F]F-Fluoroetilspiperone, ligando per i recettori dopaminergici D2 nella valutazione di alcune sindromi parkinsoniane e nella schizofrenia, il [^{18}F]Fluorouracile per valutare la distribuzione di alcuni antitumorali impiegati in chemioterapia.

Ossigeno-15 (^{15}O)

Le principali applicazioni PET di questo radioisotopo sono rappresentate dallo studio del metabolismo ossidativo e del flusso ematico miocardico e cerebrale.

[Ossigeno-15]Acqua ($\text{H}_2[^{15}\text{O}]$)

L'acqua marcata con ^{15}O è stata impiegata, insieme all' ^{15}O , per valutare il metabolismo ossidativo, il flusso ematico, ed il volume ematico in corso di studi di fisiopatologia cerebrale. Infatti, la tecnica di inalazione di ^{15}O consente, in un'unica sessione di esame, di stimare contemporaneamente l'estrazione tessutale di ossigeno, il flusso cerebrale (sulla base dell' $\text{H}_2[^{15}\text{O}]$ che ricircola) ed il volume ematico cerebrale. Calcolando la concentrazione di O_2 in arteria è infine possibile risalire al turnover rate dell'ossigeno. Data l'emivita molto breve dell' ^{15}O (circa 2 minuti) lo studio della perfusione cerebrale con questo radiofarmaco può essere eseguito più volte, in una stessa seduta, in condizioni basali e durante l'applicazione di stimoli di varia natura.

La tomografia ad emissione di positroni (PET)

L'acqua marcata con ^{15}O è inoltre utilizzata come tracciante di perfusione coronarica.

Azoto-13 (^{13}N)

L'ammoniaca marcata con ^{13}N ($^{13}\text{NH}_3$) può essere impiegata per gli studi di flusso. Questo radiofarmaco è trasportato dallo spazio vascolare ai tessuti attraverso due meccanismi: trasporto attivo attraverso la pompa sodio-potassio e diffusione passiva. All'interno delle cellule è poi metabolizzato attraverso la via metabolica dell'acido glutammico/glutamina.

La rapida clearance di questo tracciante dal circolo ematico e l'alta frazione di ritenzione tissutale permettono di ottenere immagini ad alto contrasto del miocardio. Spesso gli studi con [^{13}N]Ammoniaca sono combinati con studi di metabolismo miocardico con [^{18}F]FDG con lo scopo di determinare la presenza di aree di "mismatch" flusso/metabolismo, indicativo della presenza di tessuto vitale con compromessa vascolarizzazione.

Carbonio-11 (^{11}C)

Gli aminoacidi marcati con [^{11}C] come [^{11}C]Leucina, [^{11}C]Metionina, [^{11}C]Colina possono essere impiegati per valutare l'entità della captazione di aminoacidi e la sintesi proteica, fornendo importanti informazioni sul metabolismo delle cellule neoplastiche. Le principali indicazioni di questi traccianti sono in campo oncologico ed il loro impiego è importante in quelle situazioni dove il [^{18}F]FDG non è in grado di caratterizzare al meglio il metabolismo delle cellule neoplastiche, come nel caso di alcuni tumori cerebrali e del carcinoma della prostata.

Come è facilmente intuibile, il ^{11}C costituisce il radioisotopo ideale per la costruzione di nuovi radiofarmaci assolutamente "fisiologici", poiché tutte o quasi le molecole del nostro organismo sono basate sul carbonio.

Il sistema di rilevazione PET

Le caratteristiche principali di un sistema di rilevazione PET sono un'elevata risoluzione spaziale (circa 5 mm), un'alta efficienza di rivelazione che consente di acquisire un elevato numero di fotoni a costituire l'immagine, ed un rivelatore dotato di caratteristiche che massimizzino il tasso di conteggio rivelato e minimizzino l'incertezza nella determinazione di eventi di coincidenza reale. A differenza del sistema di rivelazione mediante gamma-camera, dove la qualità delle immagini è principalmente limitata dalla necessità di impiegare una collimazione dei fotoni, nel tomografo PET il problema maggiore è quello di avere una elevata risoluzione temporale per facilitare l'individuazione dei fotoni di coincidenza emessi simultaneamente, alle elevate frequenze di emissione comunemente presenti.

Il tomografo

Le caratteristiche ideali del materiale di cui è composto il sistema di rilevazione sono un elevato potere di frenamento per raggi gamma di 511 keV, un tempo di reazione sufficientemente rapido (cioè un breve tempo di fluorescenza), una buona risoluzione energetica ed un basso effetto Compton all'interno del cristallo.

Di solito, la maggior parte dei sistemi PET impiegano sistemi con cristallo di germanato di bismuto (BGO), mentre nel caso siano utilizzate gamma-camere il cristallo è di NaI(Tl). In entrambi casi la funzione del cristallo è quella di interagire con il fotone emesso, restituendolo sotto forma di fotone luminoso (scintillazione). Il vantaggio principale del BGO è rappresentato dalla sua densità pari a 7.1 g/cm^3 , circa due volte quella del NaI(Tl), che gli conferisce un elevato potere di frenamento fotonico e che si traduce in alta efficienza di rivelazione. Al contrario, il tempo di scintillazione (300 nsec) rende il tempo di risposta del BGO inferiore a quello del NaI(Tl). Inoltre, la sua resa in luce è inferiore di 8 volte rispetto a quella del NaI(Tl). Recentemente nuovi tipi di materiali si sono affacciati nel panorama dei tomografi PET, l'ortosilicato di lutezio (LSO) o di gadolinio (GSO), che coniugano elevato potere frenante, breve tempo di scintillazione (40 nsec) e migliore resa in luce.

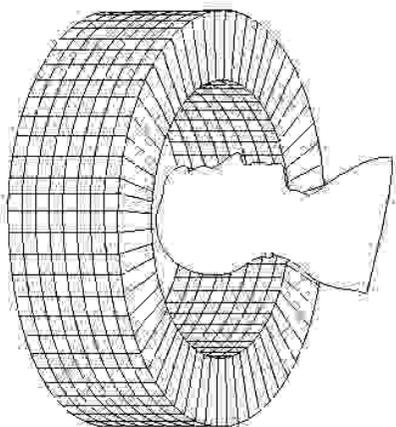
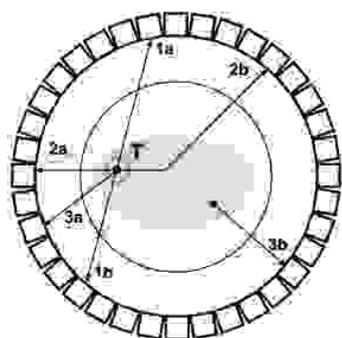


Figura 2: schema che illustra la disposizione ad anello dei rivelatori di un tomografo PET

La maggior parte dei sistemi PET impiegano un insieme di cristalli delle dimensioni di circa $6 \times 6 \times 20 \text{ mm}$ di spessore, disposti ad anello. Il numero di anelli di rivelatori varia a seconda dell'apparecchiatura. Tipicamente un sistema a due anelli, vale a dire con 16 file di rivelatori, può produrre 31 sezioni, mentre uno a 3 anelli produce 47 sezioni (Figura 2).

Le misure della localizzazione del positrone dipendono dall'accuratezza nella determinazione dell'arrivo in coincidenza del paio di fotoni. Sebbene venga usato il termine coincidenza, di fatto esiste una piccola differenza di tempo per tutte le emissioni, che non originano dal centro del sistema. Nel caso del corpo umano, le differenze sono nell'ordine dei 2 nsec. A causa del tempo di risposta del materiale del rivelatore viene impiegata una finestra temporale di 12 nsec, vengono cioè registrati dal sistema quegli eventi che vengono rivelati da due cristalli disposti

La tomografia ad emissione di positroni (PET)



1. Eventi veri coincidenti
2. Eventi scatter
3. Eventi coincidenti casuali

Figura 3: Rappresentazione schematica delle diverse circostanze che possono verificarsi nel processo di rilevazione in coincidenza. Esempio di eventi veri coincidenti, eventi scatter e eventi coincidenti casuali

lungo una determinata linea di coincidenza entro una finestra di 12 nsec. Associati al fenomeno di coincidenza reale, fenomeni di falsa coincidenza possono degradare l'immagine. Questi possono essere *casuali* (ovvero i due fotoni vengono individuati come se fossero arrivati in coincidenza originano, di fatto, da disintegrazioni diverse), legati ad *eventi scatter* (uno dei due fotoni è andato incontro ad effetto Compton prima di essere rivelato) o a *coincidenze multiple* (più di due fotoni arrivano in coincidenza) (Figura 3).

Escludendo la coincidenza reale, tutti gli altri tipi danno un'informazione spaziale errata. Proprio per questo motivo, il sistema di coincidenza deve essere strutturato in modo da avere un tempo di elaborazione ridotto al minimo e da ridurre gli effetti della falsa coincidenza.

Correzione per l'attenuazione

Uno dei vantaggi della PET è rappresentato dalla capacità di quantificare accuratamente la radioattività presente in un organo o in una regione di interesse. Consideriamo una sorgente collocata ad una distanza x da uno dei rivelatori e stabiliamo che lo spessore attraversato da entrambi i fotoni sia pari a D . Dato che abbiamo a che fare con una coppia di fotoni diretti in direzioni opposte, il numero di coppie di fotoni individuati, N , sarà correlato al numero di fotoni emessi, N_0 , dalla relazione: $N = N_0 e^{-\mu x} \times e^{-\mu(D-x)} = N_0 e^{-\mu D}$.

Così N dipende da μ , che è il coefficiente di attenuazione effettivo del materiale attraverso il quale il fotone passa, e dallo spessore totale del tessuto attraverso il quale i due fotoni sono passati, ma non dalla localizzazione della sorgente nel corpo.

L'attenuazione viene corretta mediante l'acquisizione di una "scansione di trasmissione" mediante una sorgente esterna di positroni, di solito ^{68}Ge che ha un tempo di dimezzamento di circa 280 giorni. La sorgente ha la forma di un anello o di una barra; nel secondo caso la barra ruota attorno al paziente in relazione al rivelatore che individua la coincidenza. Viene misurata l'attenuazione per ogni linea di risposta. Questo processo richiede circa 20 minuti e può essere effettua-

to contemporaneamente alla scansione di emissione. Più recentemente, lo stato dell'arte della tomografia PET vede l'uso di raggi X (originati da un tubo radio-geno posto in contiguità con gli anelli di rivelatori dei raggi gamma) per determinare la densità dei tessuti nei vari distretti corporei esplorati. Si realizza in questo modo una duplice finalità, cioè quella di ottenere i fattori di correzione per l'attenuazione subita dai raggi gamma nell'attraversare i vari distretti corporei e quella di abbinare all'immagine metabolico-funzionale tipica della metodolo-gia PET, la corrispondente immagine radiologica. In particolare, la moderna tecnologia consente ora una combinazione dei tomografi PET con veri e propri dispositivi TC di generazione avanzata (basati sulla tecnologia "slip-ring"), uti-lizzati per produrre immagini morfologiche ad alta definizione. Sono evidenti i vantaggi derivanti da questo sviluppo tecnologico, abbinato anche all'uso di ido-nei algoritmi per la fusione di immagini, particolarmente in ambito oncologico (Figura 4, pag. 230). E' anche evidente che, per quanto avanzata possa essere la tecnologia TC combinata con il tomografo PET (tale da configurare una qualità delle immagini TC di livello diagnostico anche avanzato) le immagini TC così ottenute hanno semplicemente la funzione di consentire una migliore localizza-zione topografica (e quindi una maggiore accuratezza diagnostica) delle lesioni rilevabili mediante l'uso di traccianti PET; questa localizzazione topografica è particolarmente importante in alcuni distretti corporei, nei quali l'interpretazione dei soli dati di emissione (PET) può essere difficoltosa a causa di specifiche com-plexità anatomiche (per esempio a livello del mediastino, oppure del distretto testa-collo).

Acquisizione

I moderni tomografi sono forniti di numerosi rivelatori arrangiati ad anel-lo (full-ring scanner), e più anelli sono connessi tra loro costituendo un campo di vista cilindrico (di circa 15 cm), all'interno del quale viene posta la regio-ne corporea da esaminare. Lo scorrimento del lettino sul quale è situato il paziente rende anche possibili acquisizioni total body. Nelle acquisizioni cosiddette 2D, la presenza di setti di tungsteno permette la collimazione dei fotoni emergenti lungo la linea di rivelazione dei detettori contrapposti, all'in-terno di ciascun anello. Questo determina un incremento di risoluzione spa-ziale (che nei tomografi attuali varia tra i 4 e gli 8 mm) a detrimento della sta-tistica di conteggio. Viceversa, nella tecnologia 3D, la rimozione dei setti rende possibile la rivelazione di eventi tra rivelatori appartenenti ad anelli diversi, ottenendosi un notevole incremento della sensibilità dello scanner, permettendo anche l'impiego di attività minori e/o tempi di acquisizione più brevi.

 La tomografia ad emissione di positroni (PET)

Ricostruzione e analisi dei dati

Per ciascuna coppia di fotoni in coincidenza c'è una linea di risposta (LOR), che unisce i due rivelatori. Ciascuna LOR viene identificata in base all'angolo che forma con l'asse dello scanner e in base alla distanza del punto di separazione dei due fotoni dall'asse. Il dato viene immagazzinato in un sinogramma, che costituisce una rappresentazione bidimensionale della distribuzione dei dati, in cui ciascun punto rappresenta il numero di LOR con una particolare caratteristica (posizione della colonna nella rappresentazione) e angolo (posizione della riga). Prima della ricostruzione i dati del sinogramma vengono corretti per l'attenuazione. Nella modalità 2D il numero di sezioni determina la risoluzione nella direzione assiale, ossia in direzione longitudinale rispetto al letto.

Analisi matematiche più o meno complesse possono essere applicate alla valutazione dell'immagine metabolico-funzionale PET. Quella basata sull'approccio descritto originariamente da Patlak e coll., ad esempio, fornisce valori quantitativi assoluti espressi come micromoli di glucosio estratte nell'unità di tempo per grammo di tessuto, valori che sono di particolare interesse nel chiarimento di specifici quesiti fisiopatologici in ambito più generale (per esempio a livello della corteccia cerebrale o del miocardio). Tali approcci più sofisticati e accurati sono di solito impiegati soltanto per indagini di ricerca, dato che le modalità di acquisizione dei dati sono più complesse, sono indispensabili specifiche conoscenze in tema di cinetica dei traccianti, e l'analisi in sé dei dati acquisiti richiede maggior lavoro.

Per quanto riguarda l'interpretazione qualitativa delle immagini PET, questa richiede una formazione professionale in medicina nucleare non generica ma specifica per la metodologia PET. In campo oncologico l'analisi qualitativa fornisce importanti informazioni sulla sede e sull'estensione della malattia neoplastica, nonché sulla caratterizzazione biologica della malattia in termini di aggressività del tumore. In particolare, l'intensità di captazione in corrispondenza di determinate lesioni di interesse clinico (espressione di esaltato metabolismo e quindi anche di aggressività biologica del tumore) può essere valutata utilizzando un dato semiquantitativo adimensionale definito "standardized uptake value" (SUV), espresso dalla seguente formula:

$$\text{SUV} = \frac{\text{dose corretta per il decadimento/cm}^3 \text{ di tumore}}{\text{Dose iniettata/peso del paziente in grammi}}$$

In termini semplificativi, questo valore esprime il rapporto fra quantità di tracciante accumulata in una certa lesione e quantità di tracciante che sarebbe ipoteticamente presente in una regione di ugual volume se il tracciante fosse

 LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

distribuito omogeneamente in tutto il corpo. Pertanto, un valore di SUV superiore a 1 indica un accumulo preferenziale in quella determinata lesione, mentre un valore inferiore a 1 indica, al contrario, un ridotto accumulo rispetto a quello che potremmo considerare una concentrazione radioattiva di fondo.

Considerando che il SUV aumenta all'aumentare del peso del paziente anche nei tessuti normali, è stato proposto di correggere tale valore per la massa magra corporea ("SUV lean") espressa in grammi. Tuttavia, nella routine clinica tale correzione viene applicata soltanto raramente. Riferendosi ad opportuni valori soglia di normalità, il valore del SUV consente di disporre di un indice della captazione distrettuale del radiofarmaco che, oltre che avvalorare l'esame ispettivo qualitativo, è relativamente indipendente da tutti i parametri in grado di influenzare la captazione del tracciante (variabilità individuali nei tempi e nelle modalità di estrazione e di accumulo del radiofarmaco; modalità tecniche di esecuzione, ecc.).

Inoltre, il valore del SUV è facilmente confrontabile tra i diversi centri, e può costituire una base di monitoraggio nel tempo relativamente a una determinata lesione tumorale nel singolo paziente. Ad esempio, la organizzazione europea per la ricerca e cura del cancro (EORTC) raccomanda l'utilizzo del SUV per stimare la completezza o meno di risposta al trattamento della patologia neoplastica in esame.

L'utilizzo clinico

L'introduzione e il successo nel sistema sanitario di ogni nuova tecnologia diagnostica o terapeutica sono in genere motivati da una combinazione di fattori non immediatamente riconducibili a valutazioni di tipo strettamente economico sul contenimento dei costi, esigenza sempre più sentita in tutte le nazioni industrialmente avanzate, Italia compresa. Per quanto riguarda la PET, le evidenze cliniche e le conseguenti analisi di costo-impatto-efficacia accumulate ormai copiosamente in varie nazioni dimostrano l'elevato grado di ottimizzazione delle risorse reso possibile da un razionale impiego clinico della PET. Tuttavia, sarebbe foriero di delusioni ritenere che l'installazione di un Centro PET in un determinato ambito socio-sanitario possa riflettersi a breve termine in un effettivo risparmio della spesa sanitaria, come sarebbe quello derivante da una riduzione nel numero di indagini eseguite con altre metodiche diagnostiche.

D'altra parte, è esperienza comune in tutti i Centri dove la PET è diventata una realtà clinica, che la sua introduzione promuove una più stretta collaborazione fra reparti che effettuano altre indagini diagnostiche per immagini, con un continuo affinamento reciproco delle capacità interpretative che conduce in ultima analisi ad un miglioramento delle competenze professionali sia del Medico

La tomografia ad emissione di positroni (PET)

Nucleare che del Radiologo, come pure dei clinici che in prima persona gestiscono i pazienti, come l'oncologo medico e l'oncologo chirurgo.

E' anche comune esperienza che le potenzialità di un Centro PET sono sfruttate in modo ottimale se la metodica PET viene gestita nell'ambito di un Centro di Medicina Nucleare dotato di strumentazione e di competenze professionali già avanzate per quanto riguarda le applicazioni della Medicina Nucleare convenzionale. L'inizio di una attività così importante come quella di un Centro PET deve essere coordinata in modo da portare alla conoscenza dei referenti clinici (oncologi, chirurghi, cardiologi, neurologi) le possibilità di questa nuova tecnologia, senza creare facili entusiasmi e guidando le richieste secondo protocolli prestabiliti.

L'impiego della PET in ambito oncologico si è progressivamente affermato fino ad assumere un ruolo del tutto preminente fra le applicazioni di questa metodica a scopo clinico. Infatti, attualmente gli esami PET in ambito oncologico sfiorano il 90% di tutti gli esami effettuati pressoché in tutti i Centri PET caratterizzati da prevalente impronta clinica, con il restante 10% suddiviso fra esami di interesse neurologico ed esami di interesse cardiologico. Questo andamento della suddivisione percentuale fra esami PET nelle tre principali applicazioni riflette un analogo andamento per quanto riguarda anche gli sviluppi di ricerca secondo le varie linee di applicazione.

————— LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA —————

Lecture consigliate

- Cohade C, Wahl RL. PET scanning and measuring the impact of treatment. *Cancer J.* 2002;8:119-34. Review.
- Daube-Witherspoon ME, Herscovitch P. Positron Emission Tomography. In: Harbert JC, Eckelman WC, Neumann RD, eds. *Nuclear Medicine. Diagnosis and Therapy.* New York: Thieme Medical Publisher, 1996:121-144.
- Delbeke D, Martin WH, Patton J, Sandler MP. *Practical FDG imaging. A teaching file.* New York: Springer-Verlag, 2002.
- Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of ^{18}F FDG. *Semin Nucl Med.* 2002; 32:6-12. Review.
- Giorgetti A, Volterrani D, Mariani G. Clinical oncological applications of Positron Emission Tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiol Med.* 2002;103:293-318. Review.
- Saha GB, ed. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy.* Heidelberg: Springer-Verlag, 1998.
- Valk PE, Bailey D.L, Townsend DW; Maisey MN. *Positron Emission Tomography Basic Science and Clinical Practice.* Heidelberg: Springer-Verlag, 2003.
- Wahl RL, ed. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2002.

*LA SCINTIGRAFIA NELLA ONCOLOGIA
DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE*

**PROBLEMATICHE CLINICHE NELLA ONCOLOGIA DEL
DISTRETTO CERVICO-FACCIALE**

O. Gallo, L. Bruschini

Introduzione

Il carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo (HNC) è una delle neoplasie più frequenti nel mondo, con un'incidenza globale di 500.000 casi all'anno rappresenta circa il 5-6% di tutte le neoplasie maligne nell'uomo e costituisce più del 90% della patologia oncologica a partenza dalle vie aereo-digestive superiori (26, 39).

La diagnosi clinica del tumore primitivo (T) e delle eventuali localizzazioni metastatiche ai linfonodi laterocervicali (N) ed a distanza (M), si basa su di una metodologia di stadiazione standardizzata, che comprende, oltre all'esame clinico (ispezione, palpazione del collo e biopsia), l'ecografia, l'imaging TC od RM ed alcune metodiche strumentali (panendoscopia, ed agobiopsia diretta od ecoguidata). La stadiazione clinica standard consente di classificare correttamente la gran parte dei T e degli N e di definire in tal modo le linee guida del trattamento e la prognosi. Ma nonostante la correttezza metodologica ed il contributo di apparecchiature d'imaging TC od RM sofisticate, alcune neoplasie pongono ancora problematiche cliniche complesse di diagnosi e di terapia. Tra queste hanno una rilevanza particolare: a) le metastasi linfoghiandolari laterocervicali occulte, b) i tumori primitivi multipli e c) i tumori primitivi occulti.

La recente introduzione nella diagnostica oncologica di nuove metodiche di indagine basate sulla scintigrafia, come la PET-FDG e la linfoscintigrafia, sembra poter dare un contributo nella diagnosi di queste neoplasie.

In questo capitolo affronteremo le problematiche poste da queste neoplasie, da un punto di vista clinico, come premessa allo studio delle applicazioni delle metodiche radio-diagnostiche, molte già standardizzate ed alcune ancora in corso di sperimentazione, nella diagnosi e cura degli HNC.

Le metastasi linfonodali laterocervicali occulte

La corretta stadiazione dei linfonodi cervicali in pazienti con carcinoma

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

squamoso delle vie aereo-digestive superiori con collo clinicamente indenne (N0), continua ad essere una delle principali sfide diagnostiche. La stadiazione clinica pre-trattamento, comprendente l'esame obiettivo clinico e strumentale e le metodiche di imaging standard (ecografia, TC od RM), non consente ancora di identificare con accuratezza i pazienti portatori di metastasi linfonodali occulte, per i quali la chirurgia combinata di T ed N è determinante ai fini della radicalità curativa e della prognosi. Tale sfida appare ancor più importante, se consideriamo che la presenza di metastasi linfonodali (clinicamente evidenti od occulte) è il fattore prognostico più sfavorevole in questi pazienti, essendo in grado di determinare, da sola, una riduzione della sopravvivenza di circa il 50% a parità di classe del tumore primitivo (T).

L'incidenza di metastasi linfonodali dipende dalle caratteristiche anatomiche e biologiche del tumore primitivo (29).

Tra le principali: 1) *la sede di sviluppo di T*; la ricchezza della rete linfatica adiacente al T, rappresenta un fattore di rischio per la diffusione metastatica linfonodale e giustifica l'alta incidenza di metastasi occulte (superiore al 30%) in colli clinicamente N0, nei T sviluppatasi in sedi a stretto contatto con aree di tessuto linfoepiteliale dell'anello del Waldeyer (tonsilla palatina, linguale e rinofaringea), od in sedi come il seno piriforme o la laringe sopraglottica, dotate di una rete linfatica molto sviluppata (incidenza di metastasi occulte del 20-30%) (30).

2) *Le dimensioni di T*: i T piccoli iniziali presentano un minore rischio di diffusione metastatica linfonodale, al contrario dei tumori avanzati di grandi dimensioni, per i quali la massa di cellule maligne, rimasta a lungo in contiguità con le reti vascolari linfatiche, determina con più facilità la diffusione di emboli neoplastici ai linfonodi satelliti.

3) *La classe di T*: all'aumentare della classe corrisponde l'incremento dell'incidenza di metastasi occulte, che varia da percentuali trascurabili nei T1 (dal 5 al 10% per il cavo orale e la laringe) fino al 40% ed oltre nei T4 (laringe sopraglottica, orofaringe, ed ipofaringe) (17, 30, 31).

4) *Il tipo istologico ed il grading istologico*: tumori primitivi a basso grado di differenziazione si caratterizzano non solo per la maggiore aggressività locale (infiltrazione di ossa, cartilagini o vasi adiacenti al tumore), ma anche per una accentuata linfocitosi, che è causa della diffusione metastatica.

5) *La vascolarizzazione tumorale*: recenti studi immunocitochimici, con l'ausilio di anticorpi monoclonali diretti contro antigeni espressi dagli endoteli linfatici e sanguigni, hanno dimostrato la stretta correlazione tra densità microvascolare del tumore primitivo e la diffusione metastatica linfonodale e suggeriscono la potenziale utilità della caratterizzazione biologica della neoplasia nello staging del tumore, mediante l'impiego di altri markers tumorali come il

————— *Problematiche cliniche nella oncologia del distretto cervico-facciale* —————

PCNA, il p53, o la ciclina D, suggestivi della presenza di metastasi linfonodali (3, 10).

La diagnosi di metastasi linfonodale. L'esame obiettivo clinico resta a tutt'oggi una parte fondamentale della diagnosi dei pazienti con carcinoma del testa-collo, anche se la sua accuratezza nell'identificazione delle metastasi linfonodali è insufficiente. Le percentuali di linfonodi falsi negativi alla palpazione del collo (metastasi occulte alla palpazione), riportati nelle diverse casistiche, variano dal 20% al 51%. Questa notevole variabilità dipende non solo dall'esperienza dell'esaminatore e dalle peculiarità anatomiche del collo del paziente, ma anche da eventuali precedenti trattamenti chirurgici o radianti. Le tecniche d'immagine contribuiscono ad incrementare l'accuratezza diagnostica della stadiazione del collo negativo alla palpazione, anche se tra le varie metodiche utilizzate come l'ecografia associata o meno alla agobiopsia, la TC e la RM, non è ancora certa quale offra i vantaggi maggiori. In ogni caso il 10-20% delle metastasi occulte alla palpazione, restano tali nonostante l'impiego di tali metodiche anche in associazione (37).

La diagnosi TC od RM si basa su criteri morfologici, che comprendono uno o più parametri di identificazione dei linfonodi metastatici, come le dimensioni dei diametri maggiore e/o minore del linfonodo, la forma arrotondata rispetto alla ovoidale, il raggruppamento di tre o più linfonodi con dimensioni bordeline o l'evidenza di aree di necrosi centrale (lucentezza centrale). La diversità dei criteri e la varietà dei parametri di identificazione adottati dagli Autori ha determinato una notevole variabilità dei valori di sensibilità e specificità dell'imaging TC od RM per questa diagnosi, riportata nelle diverse casistiche. Tra i diversi parametri di identificazione, quello dimensionale incide più degli altri sulla variabilità dei valori. Friedman e coll. (11), considerando patologico ogni linfonodo più grande di 10 mm, rilevano che la diagnosi TC di metastasi linfonodale nel collo clinicamente N0 ha una elevata sensibilità (95%), accompagnata però da una scarsa specificità (77%). Al contrario Feinmesser e coll. (7), usando come unico criterio di malignità, le dimensioni linfonodali maggiori di 15 mm, rilevano una sensibilità scarsa (60%) ed una specificità elevata (85%). Anche la lucentezza centrale del linfonodo, come segno radiologico indicante la necrosi dovuta a metastasi, può portare ad errori diagnostici, indicando talvolta la metaplasia adiposa del linfonodo od una arteria con neoformazione ateromatosa.

Un confronto della sensibilità, specificità ed accuratezza delle diverse metodiche di diagnosi dei linfonodi metastatici (palpazione, imaging TC od RM, ecografia ed agobiopsia ecoguidata), è stato effettuato dal gruppo di Snow (36). In uno studio condotto su 132 pazienti consecutivi, su cui sono stati effettuati 180 svuotamenti laterocervicali con 109 positività istologiche (pN+), l'uso dell'ago-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

biopsia ecoguidata ha fornito i risultati più interessanti, con una sensibilità del 90%, una specificità del 100% ed un'accuratezza del 93%. Al contrario il peggior risultato è della palpazione e della ecografia con una sensibilità del 75%, una specificità 73% ed un'accuratezza del 75%. Tra TC e RM quest'ultima ha una maggiore specificità (81% vs 70%) ed una migliore accuratezza (82% vs 78%). La forma del linfonodo è risultata meno indicativa per una corretta diagnosi, rispetto al criterio dimensionale, mentre la necrosi del linfonodo è risultata il fattore prognostico più accurato.

Il trattamento del collo N0 nei pazienti con carcinoma del testa collo è uno degli argomenti ancora oggi più controversi. Le linee guida terapeutiche che si confrontano sono sostanzialmente tre: l'astensione dal trattamento (c.d. politica del "wait and see"), oppure lo svuotamento preventivo, oppure la radioterapia.

A favore della *politica del "wait and see"* vengono portate alcune argomentazioni:

1) Lo svuotamento funzionale o selettivo comporta l'asportazione di linfonodi loco-regionali sani importanti ai fini di una corretta risposta immunitaria anti-tumorale dell'ospite.

2) Il significato delle micrometastasi, che spesso sono repertate nei linfonodi clinicamente indenni svuotati precauzionalmente, appare ancora poco chiaro, dal momento che non tutti i microfocolai neoplastici darebbero origine a metastasi clinicamente apprezzabili.

3) I dati che valutano la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con metastasi occulte trattate con chirurgia preventiva sono sovrapponibili a quelli dei pazienti trattati per una metastasi che si è resa clinicamente evidente nel follow-up (14, 17).

4) Un follow-up accurato consente la precoce identificazione delle metastasi ed un conseguente trattamento chirurgico in termini di sicurezza.

5) Un over-treatment chirurgico e/o radioterapico sulle stazioni linfoghiandolari laterocervicali è causa di un incremento della morbilità e della mortalità.

In contrapposizione a queste argomentazioni ed a sostegno del *trattamento chirurgico di principio* si considera che:

1) La rete linfatica non è di aiuto alle difese anti-tumorali del paziente. A tale proposito, da un lato è stata dimostrata una possibile attivazione funzionale dei linfonodi satelliti falsi positivi (pN1-2) in pazienti con carcinoma laringeo, da un altro lato è stata documentata l'analogia dei dati di sopravvivenza dei pazienti con collo N0 sottoposti a svuotamenti inutili, con quelli che sono stati solamente osservati (13).

2) Tutte le micrometastasi sono destinate a diventare nel tempo metastasi conclamate.

————— *Problematiche cliniche nella oncologia del distretto cervico-facciale* —————

3) Il persistere di cellule neoplastiche occulte in alcuni linfonodi facilita la diffusione ad altri linfonodi ed aumenta il rischio di metastasi a distanza (14, 17).

4) Il collo clinicamente N0 è dovuto ad una stadiazione poco corretta ed il rischio di undertreatment è elevato.

Per altro, lo studio delle vie di diffusione linfonodale e dei linfonodi patologici coinvolti, in rapporto alla sede di T, ha consentito la messa a punto nell'ultimo decennio, di tecniche di svuotamento linfonodale selettivo, che consentono di trattare i pazienti a più alto rischio di metastasi, con una minima morbilità (33).

Alternativa alla chirurgia preventiva del collo, viene proposta *la radioterapia elettiva a basso dosaggio* (circa 5000 cGy) sulle stazioni a rischio. In pratica, sebbene sia ben tollerata, viene attuata soltanto se il T necessita di un trattamento adiuvante, riservando la radioterapia esclusiva di N al trattamento delle recidive.

In conclusione, possiamo affermare che non esistono linee guida per un trattamento univoco del collo clinicamente N0 nei pazienti con carcinoma squamoso del testa collo. Lo svuotamento selettivo in soggetti con un rischio di metastasi linfonodali superiore al 25-30%, in base alle caratteristiche del T sopraindicate, viene oggi frequentemente praticato in molti centri oncologici di riferimento, anche se i potenziali benefici, in termini di controllo della malattia e di sopravvivenza, non sono ancora definiti.

I tumori multipli

Lo sviluppo di tumori multipli è più frequente nel distretto testa-collo, che in qualunque altro distretto (25) e rappresenta la principale causa di morte dei pazienti che sopravvivono alla prima neoplasia (16, 38). I 2/3 dei secondi tumori si sviluppano nelle vie aerodigestive superiori (1/3 testa-collo, 1/3 esofago) e l'1/3 restante nel polmone (21). Questi tumori condividono fattori di rischio patogenetici comuni a quelli del tumore primario testa-collo (l'esposizione al fumo o l'abuso di alcool) come il cancro della vescica o dello stomaco. I tumori secondari sincroni interessano più frequentemente il distretto cervico-facciale, mentre la maggior parte dei tumori metacroni si sviluppa nel polmone e nell'esofago (38).

Dopo che Billroth nel 1882 aveva segnalato che un singolo paziente poteva sviluppare simultaneamente due tumori primitivi indipendenti numerosi studi epidemiologici ne hanno valutato l'incidenza. Nel 1932 Warren e Gates in 1.078 pazienti con carcinoma testa-collo rilevano il 3.7% di secondi tumori e nel 1933 Lund rileva un'incidenza del 6% di secondi tumori in 1.548 pazienti affetti da carcinoma della mucosa orale. Nel 1946 Slaughter valuta un'incidenza del 18%

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

e postula per primo la teoria dell'origine multicentrica del carcinoma orale. L'incidenza riportata nei numerosi studi più recenti ha dei range di variabilità notevole: il 13% secondo Wynder e coll. (41), il 10-30% secondo Day (5) ed addirittura del 10-40% in relazione alla sede ed allo stadio del 1° tumore secondo Schwartz (28). Questa variabilità dipende sia dalla difficoltà di differenziare i secondi tumori dai tumori multicentrici e dalle recidive, sia dalla durata del follow up, essendo possibile l'osservazione di tumori metacroni anche a lunga distanza di tempo dalla diagnosi del 1° tumore (32).

I tumori multipli primari vengono definiti secondo i seguenti criteri (16):

1) Sono definiti "simultanei" i secondi tumori identificati contemporaneamente od entro 1 mese dalla diagnosi del 1° tumore, "sincroni" quelli identificati entro 6 mesi dalla diagnosi del 1° tumore e "metacroni" quelli identificati oltre i 6 mesi. In un recente studio epidemiologico i tumori metacroni sono identificati mediamente dopo 3,6 anni dal 1° tumore, in un range temporale che va dai 6 mesi ai 21,7 anni (6).

2) Un secondo tumore primitivo deve essere separato dal 1° tumore da almeno 2 cm di epitelio normale. Due tumori uniti da mucosa displasica costituiscono un tumore multicentrico e non un 1° ed un 2° tumore.

3) Deve essere esclusa la possibilità che il secondo tumore primitivo rappresenti una metastasi o una recidiva locale.

4) Nel polmone un secondo tumore deve essere solitario ed istologicamente distinto dal 1° tumore, a meno che non sia identificato a distanza di oltre 3 anni dal 1° tumore.

Teorie patogenetiche. Nel 1953, Slaughter e coll. hanno documentato che l'induzione di lesioni cancerigne nella regione testa-collo è attribuibile a ripetuti insulti di carcinogeni ambientali a carico delle mucose aerodigestive superiori. L'insulto di carcinogeni può determinare modificazioni genetiche multiple in più punti, con il conseguente sviluppo di più focolai di potenziale trasformazione cancerigna. L'esposizione ripetuta e/o persistente nel tempo aumenta la probabilità che foci di alterazione maligni multipli ed indipendenti, si sviluppino nell'epitelio delle vie aerodigestive superiori, che è continuamente esposto a agenti cancerogeni. Tale teoria va sotto il nome di *field cancerization*.

Una teoria alternativa, postulata da Bedi e Sidransky nel 1996 (1), si basa sulla premessa che ogni evento di trasformazione, rappresenti un evento raro. In seguito alla trasformazione iniziale si ipotizza che la progenie del clone trasformato si diffonda attraverso la mucosa e dia luogo a secondi tumori geograficamente distinti, ma geneticamente correlati (ipotesi delle *monoclonalità del secondo tumore*). Biologicamente, quindi, queste cellule monoclonali possono migrare verso altre localizzazioni anatomiche e rimpiazzare la mucosa normale o possono essere

————— *Problematiche cliniche nella oncologia del distretto cervico-facciale* —————

immagazzinate nella saliva e depositarsi in un'area in cui vi sia una piccola erosione della mucosa. Qualunque sia la modalità di trasferimento, la cellula che si è staccata porta con sé le alterazioni genetiche della cellula progenitrice della lesione iniziale. Da questo punto in avanti, questa cellula continua a dividersi, crescere, e accumulare alterazioni genetiche addizionali indipendentemente dal clone progenitore. Questa migrazione può avvenire anche prima che un tumore diventi invasivo, forse anche solo dopo l'accumulo di poche alterazioni genetiche.

La possibilità di identificare, con lo studio di marcatori genetici, cellule appartenenti allo stesso clone neoplastico ha chiarito come alcuni tumori, apparentemente indipendenti e metacroni, presentino una comune origine clonale, avvallando l'ipotesi di una monoclonalità in tumori apparentemente indipendenti, mentre altri sono geneticamente distinti, come postulato dalla teoria della field cancerization.

Fattori di rischio. L'aumentata frequenza dei secondi tumori in pazienti già trattati per un carcinoma del testa-collo, sta ad indicare la molteplicità del danno mucoso legata alla cronica esposizione a fattori voluttuari di uso comune, quali il tabacco e l'alcool, che si comportano come carcinogeni su tutto l'epitelio esposto. L'azione cancerogena sinergica del tabacco e dell'alcool si verifica, prevalentemente su cavo orale, faringe, laringe ed esofago, mentre il fumo è la causa predominante di cancro polmonare. Day e coll. (5), hanno analizzato il rischio apportato dal tabacco e dall'alcool per lo sviluppo di seconde neoplasie in 1090 pazienti portatori di cancro orale. Il rischio di secondi tumori del tratto aero-digestivo aumenta in relazione alla quantità ed alla durata della esposizione al fumo e si incrementa in modo significativo nei fumatori di oltre 40 sigarette al giorno per più di venti anni e nei forti bevitori (oltre 15 birre per settimana). Il fumo incide in misura maggiore rispetto all'alcool nello sviluppo dei secondi tumori sia del tratto aero-digestivo, che del polmone. Il rischio risulta significativamente ridotto cinque anni dopo la cessazione del fumo. Soltanto il 6% dei non fumatori sviluppa un secondo tumore. Accanto ai fattori "voluttuari" un ruolo importante sembra svolto dai fattori genetici ereditari, in grado di determinare una "susceptibilità" individuale allo sviluppo di neoplasie (15, 27, 34). La predisposizione genetica nello sviluppo dei tumori multipli trova conferme nelle ricerche di Foulkes e coll. (9), nelle quali si rileva che, per i figli di pazienti affetti da tumori multipli del distretto testa collo, il rischio di sviluppare una neoplasia dello stesso distretto è significativamente superiore, rispetto ai figli dei pazienti affetti da un solo tumore.

E' possibile ipotizzare che "susceptibilità" individuale ed esposizione a carcinogeni agiscano in concorso, nel modulare il rischio di cancro (4). Lo sviluppo di tumori multipli potrebbe dipendere da anomalie dei geni implicati nel con-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

trollo dell'integrità del DNA, indotte dall'esposizione a sostanza cancerogene nelle sedi a rischio.

Gli effetti della radioterapia effettuata per la cura del 1° tumore sullo sviluppo di secondi tumori, sono stati a lungo indagati con risultati discordanti. A supporto del presupposto teorico che la radioterapia è grado di distruggere i foci tumorali microscopici, è stata da taluni rilevata una minore incidenza di secondi tumori nei tessuti irradiati, rispetto ai tessuti non esposti (35), ma altri studi segnalano risultati opposti (41)

Alcune sedi di localizzazione del 1° tumore si accompagnano con maggiore frequenza di altre alla comparsa di un secondo tumore, indicando un diverso rischio di sviluppo di secondi tumori in relazione alla sede del 1° tumore. Tra le sedi a maggior rischio sono indicate l'orofaringe ed il cavo orale, tra le sottose- di, il pavimento della bocca e la lingua mobile, mentre la sedi a rischio minore sono il naso ed il rinofaringe (6, 8, 32). Nella laringe la sede sopraglottica si associa alla comparsa di un secondo tumore con una incidenza 3 volte superiore della sede glottica.

Riguardo alle *sedi di localizzazione* dei secondi tumori, il polmone con il 37% ed nel distretto testa collo con il 36% sono le sedi di maggiore incidenza, il restante 23 si localizza nell'esofago. Nel distretto testa collo la frequenza maggiore si rileva nel cavo orale (35%) seguito dall'orofaringe (23%), dall'ipofaringe (22%), dalla glottide (12%), dalla regione sopraglottica (7%) e dell'esofago cervicale (1%) (6).

Riguardo al *tempo di comparsa del secondo tumore*, la gran parte dei secondi tumori si sviluppa nel range temporale tra i 6 mesi ed i 5 anni dalla diagnosi del 1° tumore e la metà circa entro i primi due anni, anche se alcuni tumori metacroni possono essere diagnosticati dopo 10 anni (19, 22, 32).

Sopravvivenza e prognosi. I secondi tumori del polmone e dell'esofago toracico sono solitamente associati ad una patologia tumorale avanzata e correlati a bassi tassi di sopravvivenza, mentre i secondi tumori del distretto testa-collo hanno una prognosi lievemente migliore. Le percentuali di sopravvivenza a 5 anni nei secondi tumori del polmone è del 2%, per l'esofago del 3% e del 17-20% per il distretto testa collo. Tra le sedi di localizzazione del distretto testa collo a prognosi peggiore, la base linguale ed il seno piriforme (sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 9% e del 11%) (8, 19, 23, 32). La prognosi migliora se la diagnosi è precoce ed il tumore è in uno stadio iniziale. In uno studio recente sui secondi tumori del distretto testa collo, il 55% dei tumori metacroni erano associati ad una malattia limitata e correlati con tassi di sopravvivenza a cinque anni del 50% (6). Una differenza nella prognosi tra i tumori sincroni ed i metacroni non è stata rilevata (28).

Metastasi da primitivo sconosciuto

La scoperta di una metastasi a partenza da una sede ignota in un linfonodo laterocervicale è un evento relativamente raro. In uno studio condotto su 10000 carcinomi del distretto testa-collo in un periodo di 12 anni presso il Centro Oncologico Oscar Lambert a Lille in Francia, solo 559 pazienti (5.5%) si erano rivolti al Centro per la comparsa di una tumefazione laterocervicale ed in 209 di questi (2%) è stata identificata una metastasi di carcinoma nei linfonodi (20). Una percentuale simile (1,5%) è indicata nella casistica del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di NYC, USA (30).

Modalità di interessamento del collo e potenziali sedi del tumore primitivo. Nella maggior parte dei pazienti (42-56%) la tumefazione linfonodale metastatica che compare al collo è unica, nel 15% è multipla e nel 10-20% è bilaterale (20, 40).

La localizzazione ai linfonodi più alti di II livello, ne indica la probabile origine dal rinofaringe, dall'orofaringe, dalla parotide o, più raramente da un melanoma o da un carcinoma spinocellulare della cute del volto o del cuoio capelluto. Una localizzazione ai linfonodi sottodigastrici ne indica l'origine dal cavo orale, dalla laringe, o dall'ipofaringe. Anche il linfoma non-Hodgking potrebbe presentarsi come una massa linfonodale in questa sede, mentre il linfoma di Hodgking raramente presenta questa modalità di esordio. La presenza di tumefazioni bilaterali ne indica la probabile origine nel rinofaringe, nella base linguale, nel palato molle, nella laringe sopraglottica, o nel seno piriforme, oppure fa sospettare il linfoma. Una tumefazione isolata della loggia sottomascellare può indicare una metastasi a partenza dal cavo orale, dal labbro o dal vestibolo nasale od un tumore primitivo della ghiandola sottomascellare. Rara è la localizzazione solitaria sottomentoniera.

I livelli linfonodali III e IV sono coinvolti meno frequentemente. Una metastasi al III livello origina più frequentemente da una neoplasia primitiva della laringe o dell'ipofaringe, più di rado della tiroide o dell'esofago cervicale, mentre una massa al IV livello a sinistra è patognomonica di un'origine addominale o toracica, anche se la tiroide e l'esofago cervicale non possono essere esclusi. Talvolta il IV livello è sede di linfomi. Il coinvolgimento del V livello è una evenienza relativamente rara nei carcinomi del rinofaringe, mentre la localizzazione parotideica è dovuta a metastasi di carcinomi spinocellulari della cute del volto o del cuoio capelluto.

La identificazione del tumore primitivo è possibile mediamente in 1/3 di questi pazienti (24), negli altri 2/3 il tumore primitivo può non rendersi clinicamente evidente nel tempo (tumore primitivo occulto), anche se la terapia (chirurgia e/o radioterapia) è limitata alla sola localizzazione linfonodale. La ragione della

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

mancata identificazione clinica di un così elevato numero di tumori non è chiara. Principalmente si sostiene che il trattamento radiante esclusivo o postoperatorio di N possa consentire la inconsapevole sterilizzazione dei microfocolai neoplastici primitivi. Un'ipotesi suggestiva è che cellule displastiche fenotipicamente non maligne del cavo orale, della faringe o di altre sedi correlate, seguano i vasi linfatici cervicali ed evolvano in senso maligno nei linfonodi, determinando lo sviluppo di una metastasi, in assenza del tumore primitivo (2). E' anche possibile che molti pazienti muoiano per la metastasi cervicale o per metastasi a distanza, prima che il tumore primitivo si renda clinicamente evidente.

Diagnosi e Stadiazione. La biopsia incisionale od escissionale della massa linfonodale è generalmente sconsigliata, perché causa di diffusione locale della neoplasia. Al suo posto in termini di sicurezza oncologica è indicata la biopsia con ago sottile. L'istologia della tumefazione linfonodale riflette la possibile sede di origine della metastasi, ma spesso l'esame istologico della tumefazione rivela la presenza di neoplasie altamente indifferenziate, la cui sede d'origine appare difficile da stabilire. La presenza di un adenocarcinoma suggerisce invece un'origine sottoclavicolare, anche se raramente il tumore potrebbe derivare dalle ghiandole salivari, dalla tiroide o da rari tumori paratiroidei. La presenza di cellule pigmentate suggerisce la possibile origine cutanea, da un melanoma misconosciuto. Più in generale, alcune colorazioni immunoistochimiche, così come la ricerca con tecniche di PCR o di ibridazione in situ con sonde anti EBV-DNA o mRNA, potrebbero aiutare nella diagnosi di carcinomi indifferenziati di origine rinofaringea.

L'esecuzione di biopsie ripetute random sulle tonsille palatine o sulla base linguale o su altre sedi probabili, o la tonsillectomia, per l'identificazione del tumore primitivo, non trova uniformità di consensi. Invece hanno un utile significato diagnostico le biopsie ripetute rinofaringee nei pazienti ad alto rischio di primitivo rinofaringeo per la rizza o per le indicazioni dell'esame istologico o della sede della massa linfonodale (30).

La stadiazione comprende oltre all'esame obiettivo clinico e strumentale (ispezione, palpazione, panendoscopia), l'esecuzione di metodiche di imaging standard come ecografia, TC e/o RM ed agobiopsia diretta od ecoguidata, utili anche per l'identificazione del tumore primitivo.

La terapia di elezione delle metastasi da carcinoma squamoso occulto è chirurgica, seguita dalla radioterapia post-operatoria a dosi convenzionali sul collo e sulle potenziali aree a rischio di sviluppo del tumore primitivo (di solito 5500 cGy a 180 cGy per frazione a cui aggiungere un extra dosaggio da 500 a 1000 cGy su ogni sede sospetta) (24). Poiché di solito lo stadio di N è avanzato (N2-N3), lo svuotamento radicale consente un miglior controllo locale della neopla-

————— *Problematiche cliniche nella oncologia del distretto cervico-facciale* —————

sia, rispetto ad uno svuotamento radicale modificato (15% vs 25% di recidive regionali). Tuttavia al momento della diagnosi in quasi la metà dei pazienti lo stadio della neoplasia è talmente avanzato o le condizioni generali sono così precarie, da consentire solo trattamenti palliativi (30, 20).

I dati della letteratura sono concordi nell'indicare una *prognosi* sostanzialmente infausta per pazienti con metastasi da primitivo occulto, oscillando la sopravvivenza intorno a valori inferiori al 30% a 5 anni. Nello studio di Lille la sopravvivenza a 5 anni per l'intera casistica è stata del 20%, oscillando dal 5% per i pazienti sottoposti a cure palliative, al 32% per coloro che sono stati trattati con intento curativo. Il tumore primitivo è stato identificato nel follow-up nel 17% dei casi (il 33% di questi erano carcinomi dell'orofaringe). Dati analoghi di sopravvivenza a 5 anni (18%) sono riportati nella casistica del Princess Margaret Hospital di Toronto. Pazienti con adenopatia limitata ai linfonodi del II e III livello, trattati con la sola radioterapia presentano una prognosi migliore con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 44% (12). Dati analoghi di sopravvivenza a 5 anni del 43% sono indicati nei pazienti del M.D. Anderson Hospital di Houston. Tra questi, hanno una prognosi peggiore proprio coloro nei quali viene identificato il tumore primitivo nel follow up, rispetto a quelli in cui non è stato diagnosticato alcun tumore dopo il trattamento curativo (31% vs 58% a 3 anni) (18).

Il coinvolgimento linfonodale multiplo (presente nel 64% dei pezzi operatori di svuotamento cervicale) od il coinvolgimento dei livelli linfonodali IV e V o la rottura capsulare, costituiscono un fattore prognostico negativo (30).

Bibliografia

1. Bedi GC, Westra WH, Gabrielson E, Koch W, Sidransky D. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Res* 1996; 56: 2484-7.
2. Califano J, Westra WH, Meininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin Cancer Res* 2000 ;6 :347-52.
3. Capaccio P, Pruneri G, Carboni N, Pagliari AV, Quatela M, Cesana BM, Pignataro L. Cyclin D1 expression is predictive of occult metastases in head and neck cancer patients with clinically negative cervical lymph nodes. *Head Neck* 2000; 22: 234-40.
4. Cloos J, Spitz MR, Schantz SP, Hsu TC, Zhang ZF, Tobi H, Braakhuis BJ, Snow GB. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996 ;88 :530-5.
5. Day GL, Blot WJ, Shore RE, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Liff JM, Preston-Martin S, Sarkar S, Schoenberg JB, et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 131-7.
6. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1358-62.
7. Feinmesser R, Freeman JL, Feinmesser M, Noyek A, Mullen JB. Role of modern imaging in decision-making for elective neck dissection. *Head Neck* 1992; 14: 173-6.
8. Fijuth J, Mazon JJ, Le Pechoux C, Piedbois P, Martin M, Haddad E, Calitchi E, Pierquin B, Le Bourgeois JP. Second head and neck cancers following radiation therapy of T1 and T2 cancers of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 59-64.
9. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *BMJ* 1996; 313: 716-21.
10. Franchi A, Gallo O, Boddi V, Santucci M. Prediction of occult neck metastases in laryngeal carcinoma: role of proliferating cell nuclear antigen, MIB-1, and E-cadherin immunohistochemical determination. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1801-8.
11. Friedman M, Roberts N, Kirshenbaum GL, Colombo J. Nodal size of metastatic squamous cell carcinoma of the neck. *Laryngoscope* 1993; 103: 854-6.
12. Fritpatrick PJ, Kotalik JF. Cervical lymph node from an unknown primary tumor. *Radiology* 1974; 110:659-63.
13. Gallo O, Boddi V, Bottai GV, Franchi A, Storchi OF. Prognostic significance of clinically false positive cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 1077-83.
14. Gallo O, Boddi V, Bottai GV, Parrella F, Storchi OF. Treatment of the clinically negative neck in laryngeal cancer patients. *Head Neck* 1996; 18: 566-72.
15. Gallo O, Sardi I, Pepe G, Franchi A, Attanasio M, Giusti B, Bocciolini C, Abbate R. Multiple primary tumors of the upper aerodigestive tract: is there a role for constitutional mutations in the p53 gene? *Int J Cancer* 1999; 82: 180-6.
16. Hong WK, O'Donoghue GM, Sheetz S, Fofonoff S, Dorman EB, Welch J, Vaughan CW, Karp DD, Willett B, Strong S. Sequential response patterns to chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer: potential impact of treatment in advanced laryngeal cancer. *Prog Clin Biol Res* 1985; 201: 191-7.

————— *Problematiche cliniche nella oncologia del distretto cervico-facciale* —————

17. Hughes CJ, Gallo O, Spiro RH, Shah JP. Management of occult neck metastases in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 1993; 166: 380-3.
18. Jesse RH, Perez CA, Fletcher GH. Cervical lymph node metastasis: unknown primary cancer *Cancer* 1973; 31: 854-9.
19. Jesse RH, Sugarbaker EV. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: why we fail. *Am J Surg* 1976; 132: 435-8.
20. Lefebvre JL, Coche-Dequancat B., Van JT., Buisset E., Adenis A., Cervical lymph node from an unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg* 1990; 160:443-6.
21. Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ;17 :467-76.
22. Marchetta FC, Sako K, Camp F. Multiple malignancies in patients with head and neck cancer. *Am J Surg* 1965; 110: 537-41.
23. McDonald S, Haie C, Rubin P, Nelson D, Divers LD. Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 457- 65.
24. Million RR, Cassisi NJ. The unknown primary. In:Management of Head & Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. Second Edition JPLippincott Co., Philadelphia, USA, 311-20, 1994.
25. Ogden GR. Second malignant tumours in head and neck cancer. *BMJ* 1991; 302: 193-4.
26. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-97.
27. Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic marker for risk of multiple primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1773-5.
28. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, Lacau-Saint-Guily J, Laugier A, Schlienger M. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994; 74: 1933-8.
29. Shah JP, Medina JE, Shaha AR, Schantz SP, Marti JR. Cervical lymph node metastasis. *Curr Probl Surg* 1993; 30: 1-335.
30. Shah JP. Cervical lymph node metastasis. *Curr probl Surg* 1993; 33: 273-344.
31. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160: 405-9.
32. Shons AR, McQuarrie DG. Multiple primary epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Surg* 1985; 120: 1007-9.
33. Spiro RH, Gallo O, Shah JP. Selective jugular node dissection in patients with squamous carcinoma of the larynx or pharynx. *Am J Surg* 1993; 166: 399-402.
34. Spitz MR, Hoque A, Trizna Z, Schantz SP, Amos CI, King TM, Bondy ML, Hong WK, Hsu TC. Mutagen sensitivity as a risk factor for second malignant tumors following malignancies of the upper aerodigestive tract. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1681-4.
35. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet* 1981; 2: 547-9.
36. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 11-7.
37. Van Den Brekel MW, Snow GB, Castelijns JA. MRI in cervical lymph node staging. *J Otolaryngol* 1990; 19: 358-9.

————— *LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA* —————

38. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984; 6: 734- 7.
39. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 184-94.
40. Wang Q, Takashima S, Takayama F, Wang JC, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, Sone S. Detection of occult metastatic lymph nodes in the neck with gray-scale and power Doppler US. *Acta Radiol* 2001; 42: 312-9.
41. Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977; 40S: 1872-8.

RUOLO DELLA SCINTIGRAFIA PLANARE E DELLA SPECT

D. Volterrani, S. Suriano, B. Fattori, F. Ursino, L. Bruschini, M. Grosso

In campo oncologico gli orientamenti diagnostici che derivano dai dati della ricerca di base ed applicata vanno verso due direzioni: a) l'esigenza di definire precocemente e nei dettagli la morfologia e la diffusione della neoplasia, b) l'esigenza di caratterizzarne gli aspetti biologici (proliferazione, aggressività, differenziazione, stato recettoriale, ecc.) (1). Le metodiche di imaging morfologico (ecografia, TC, RM) giocano un ruolo principale in questo iter diagnostico. Le procedure medico nucleari, fornendo informazioni di carattere metabolico e funzionale, hanno un ruolo diverso spesso complementare, ma altrettanto importante, sia nella diagnosi, che nella stadiazione e nel follow-up, per la ricerca di recidive e la valutazione della risposta al trattamento (2).

Lo sviluppo della medicina nucleare nella diagnostica oncologica ha fatto seguito alla scoperta ed alla utilizzazione clinica dei radiofarmaci cosiddetti oncotropi come il Tallio-201 Cloruro (^{201}Tl), il ^{99}Tc -Sestamibi, la ^{99}Tc -Tetrofosmina, il Gallio-67 Citrato (^{67}Ga) e l'Indio-111 octreotide (vedi radiofarmaci, cap. 1), che hanno la proprietà di concentrarsi nei tessuti con alta densità cellulare e con fabbisogno metabolico esaltato, oppure che esprimono particolari recettori, consentendo di esplorare il corpo intero con un'unica indagine.

La maggior parte dei tumori testa-collo, eccetto i tumori cutanei ed i melanomi, sono rappresentati per il 90% dai carcinomi squamocellulari della cavità orale, della faringe e della laringe. I tumori tiroidei rappresentano il secondo gruppo più frequente, seguiti poi dalle neoplasie delle ghiandole salivari, dai linfomi, dai sarcomi e tumori rari, come i paragangliomi (3, 4).

Rispetto all'esecuzione con semplice acquisizione planare, il ricorso alle tecniche tomografiche SPECT nello studio dell'estensione loco-regionale dei tumori testa-collo incrementa la sensibilità diagnostica e permette il calcolo della concentrazione della radioattività nelle strutture esplorate. Il contributo delle tecniche SPECT risulta fondamentale anche per la valutazione delle stazioni linfonodali (4, 5).

Carcinomi squamocellulari della mucosa del cavo orale, della faringe e della laringe.

La visualizzazione diretta di queste neoplasie può essere effettuata con l'impiego di ^{201}Tl o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (4). Nonostante studi recenti abbiano riportato risultati incoraggianti, le indagini SPECT non sono ancora entrate di routine nei protocolli di studio dei carcinomi squamosi testa-collo.

Valdes Olmos e collaboratori (6), esaminando una casistica di 69 pazienti affetti da carcinoma squamo-cellulare della regione testa collo, hanno dimostrato l'utilità della SPECT con ^{201}Tl nella diagnosi iniziale dei tumori occulti (soprattutto nei carcinomi di rino- ed orofaringe) e nella ricerca delle recidive loco-regionali, con un'accuratezza diagnostica simile a quella della ^{18}F FDG-PET (87%) e superiore a quella evidenziata dalla TC e RM (64%). Gli stessi autori hanno riscontrato una specificità molto più alta rispetto alle tecniche di imaging morfologico nella diagnosi differenziale tra metastasi linfonodali e linfadenopatie reattive.

Per quanto riguarda il carcinoma del rinofaringe, gli studi scintigrafici effettuati con ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi hanno mostrato un'accuratezza più elevata (85% e 82% rispettivamente) rispetto a quella della TC e RM (61%) nel follow-up del paziente trattato. Nello stesso studio gli Autori riportano una migliore accuratezza del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi rispetto al ^{201}Tl nella diagnosi di metastasi regionali all'esordio di malattia suggerendo, così, l'introduzione della SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi come studio basale, nella determinazione dello stadio iniziale dei carcinomi del rinofaringe (7). Tuttavia, le dimensioni minime delle lesioni visualizzabili con le due tecniche scintigrafiche sono di circa 1,6 cm e lo studio della lesione neoplastica primitiva (identificazione ed estensione anatomica) può essere reso difficile dal fisiologico elevato uptake del radiofarmaco a livello delle ghiandole salivari e della tiroide (4, 7). Al pari di TC e RM, la SPECT con ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi possiede un'elevata specificità nella ricerca di recidive dei tumori rinofaringei e può costituire, pertanto, una valida alternativa diagnostica, soprattutto nei centri di medicina nucleare dove non è possibile eseguire un'indagine PET (4, 6, 7).

La valutazione dell'estensione della lesione primitiva alle strutture ossee contigue può essere effettuata con la tradizionale scintigrafia ossea che prevede l'impiego di radiofosfonati (4, 8). L'estensione clinica e subclinica dei carcinomi del distretto testa-collo alle numerose strutture ossee circostanti del massiccio facciale e della base cranica può essere studiata con la SPECT ossea, da sola o associata alle suddette procedure medico nucleari di visualizzazione diretta del tumore. Tale aspetto è assai rilevante per i carcinomi del cavo orale, soprattutto per quelli del trigono retromolare e del pavimento della bocca, che sono frequentemente

Ruolo della scintigrafia planare e della SPECT

associati ad invasione subclinica della mandibola (8, 9). Questa informazione può condizionare le possibili scelte terapeutiche. Chan e coll. hanno documentato che la SPECT ossea non solo può escludere l'invasione ossea, ma, attraverso l'analisi semiquantitativa dei conteggi a livello delle aree di ipercaptazione delle strutture ossee esaminate, consente anche la diagnosi differenziale tra reazione periostale ed invasione ossea da parte dei carcinomi squamo-cellulari intraorali, permettendo quindi al chirurgo di rimuovere eventualmente soltanto il periostio (8). L'interessamento osseo può essere ancora più accuratamente studiato confrontando le informazioni ottenute dalla SPECT ossea con quelle ottenute dallo studio SPECT con ^{99m}Tc -Sestamibi della lesione neoplastica primitiva, con possibilità di escludere l'invasione ossea anche in caso di positività dell'indagine SPECT ossea. Leitha e coll. hanno notato, infatti, che in alcuni casi la SPECT ossea può risultare positiva anche in presenza di reazione periostale non specifica, confermata successivamente dai dati istopatologici; tuttavia, l'accuratezza diagnostica di tale metodica nel documentare l'invasione ossea risulterebbe superiore a quella dimostrata dalla TC (10). Analogamente, l'invasione della base cranica, che costituisce un importante fattore prognostico, può essere definita precocemente attraverso un duplice studio SPECT impiegando difosfonati e ^{201}Tl (9). Ampil e coll. hanno proposto la tradizionale scintigrafia scheletrica total body con ^{99m}Tc -HMDP come test di screening nei pazienti asintomatici affetti da tumori maligni della testa e del collo localmente avanzati (11).

Tumori della tiroide

La Medicina Nucleare ha un ruolo tradizionale nella patologia tiroidea; infatti, la scintigrafia con ^{131}I e l'esame ecografico della regione cervicale continuano ad essere le principali procedure diagnostiche nella valutazione dei tumori differenziati della tiroide (12, 13) (Figura 1). In particolare, la scintigrafia corporea total-body con ^{131}I o con altri radiofarmaci non specifici rappresenta ormai un esame indispensabile per la ricerca di lesioni secondarie; tuttavia, i carcinomi meno differenziati hanno una limitata capacità di concentrare il radioiodio (14) e possono essere identificati con una migliore sensibilità con un esame whole-body [^{18}F]FSDG-PET. A questo proposito, Davis e coll. (15) hanno osservato che il diverso atteggiamento funzionale delle lesioni secondarie, evidenziate alcune dalla [^{18}F]FDG-PET ed altre dalla scintigrafia con ^{131}I , correla con il grado di differenziazione della neoplasia.

Carcinoma midollare

Nel carcinoma midollare della tiroide la scintigrafia recettoriale con ^{111}In -Octreotide consente sia l'identificazione di recidiva loco-regionale che la ricerca di metastasi a distanza (16, 17). L'impiego clinico di radiofarmaci che sfruttano

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA



Figura 1: Scintigrafia con Iodio-131, esame whole-body dopo 7 giorni dalla somministrazione di dose terapeutica di ^{131}I (3.7 GBq). L'esame mette in evidenza un'area di intenso accumulo del radiofarmaco a livello sovragiugulare paramediana a sinistra, riferibile a residuo tiroideo post-chirurgico. Non si apprezzano altre aree di iperfissazione patologica del radioiodio nelle restanti regioni corporee (assenza di metastasi iodofissanti da carcinoma differenziato della tiroide).

un meccanismo d'azione ed una distribuzione tissutale così elettivi come la somatostatina, costituisce da alcuni anni un capitolo ormai consolidato dell'imaging oncologico.

Carcinoma delle paratiroidi

Attualmente non sono disponibili radiofarmaci con tropismo elettivo per le paratiroidi; pertanto viene impiegato un tracciante di perfusione, in genere il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, che viene captato sia dalla tiroide che dalle paratiroidi. La selettiva visualizzazione della presenza di aree di iperaccumulo in sede paratiroidea, espressione di tessuto paratiroideo iperfunzionante, viene effettuata mediante due tecniche: 1) sottrazione dall'immagine ottenuta con il tracciante di perfusione di quella ottenuta con il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato (tracciante captato dalla sola tiroide); 2) ripetizione dell'immagine ottenuta con il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi a distanza di 2-3 ore dalla somministrazione (tecnica dual-phase). Nel caso del carcinoma paratiroideo, tumore endocrino generalmente iperfunzionante che costituisce una rara causa di iperparatiroidismo primario, nessun indice clinico o biumorale ne consente con certezza la diagnosi preoperatoria; la diagnosi risulta peraltro difficile anche sulla base di aspetti istologici e procedure immunostochi-

miche. La scintigrafia con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi costituisce pertanto, al pari dell'ecografia, della TC o della RM, un'indagine di pura localizzazione preoperatoria con una sensibilità di circa l'87% (18) (Figura 2). Più recentemente, la procedura medico nucleare è stata impiegata come fase integrata alla paratiroidectomia radioguidata nei pazienti con iperparatiroidismo. La tecnica per la guida intraoperatoria mediante "gamma probe" e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi costituisce il più recente apporto alla chirurgia dell'iperparatiroidismo primitivo, di cui sempre più diffusamente si stanno affermando approcci chirurgici mini-invasivi, cervicoscopici, video-assistiti o cervicotomici tradizionali, ma con esplorazione unilaterale del collo. Tale metodica è particolarmente utile, inoltre, nei pazienti con lesione paratiroidea a localizzazione mediastinica ed in quelli già



Figura 2: Scintigrafia della regione cervicale con ^{99m}Tc -Sestamibi. Esame planare eseguito 15 minuti e 3 ore dopo la somministrazione del radiofarmaco. Si apprezza un'area nodulare di accumulo precoce del radiofarmaco a livello della loggia paratiroidea superiore destra. La persistenza anche dopo 3 ore depone per la presenza di un adenoma paratiroideo. Il wash-out del radiofarmaco è infatti caratteristicamente più lento a livello paratiroideo rispetto al parenchima tiroideo.

operati di tiroidectomia, condizioni nelle quali viene meno l'interferenza dovuta alla radioattività del tessuto tiroideo (Figura 3). Tuttavia, il ruolo della sonda intraoperatoria nel trattamento di un iperparatiroidismo primitivo senza l'utilizzo di tecniche di imaging preoperatorie non è ancora chiaro (19).

Tumori maligni delle ghiandole salivari

Le procedure medico nucleari descritte per lo studio dei carcinomi squamocellulari del cavo orale, della faringe e della laringe possono essere impiegate anche nella stadiazione dei tumori maligni della parotide, frequentemente associati ad invasione ossea della mandibola e della base cranica; mentre, in generale, nei tumori maligni delle ghiandole salivari il contributo clinico fornito dalle tecniche di imaging funzionale, inclusa la PET, non è attualmente significativo (20).

Melanomi maligni

Nello staging dei melanomi cutanei la linfo-scintigrafia possiede un ruolo fondamentale per lo studio del drenaggio linfatico della neoplasia ad una o più strutture linfonodali (*linfonodo sentinella*), che devono quindi essere sottoposte ad esame biotico. Sebbene il concetto di linfonodo sentinella sia più difficilmente applicabile in una regione anatomica così complessa e densa di strutture come quella della testa-collo rispetto ad altri distretti del corpo, la dimostrazione di metastasi linfonodali rende necessaria la dissezione linfonodale regionale (21). Un passo successivo potrebbe essere rappresentato dalla non esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella che non evidenzia iperaccumulo di ^{18}F FDG all'esame PET, ma questo possibile ed auspicabile atteggiamento diagnostico e terapeutico deve essere ancora validato da ulteriori studi di correlazione (22).

Linfomi

La scintigrafia con ^{67}Ga ha trovato applicazione clinica negli ultimi trent'an-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

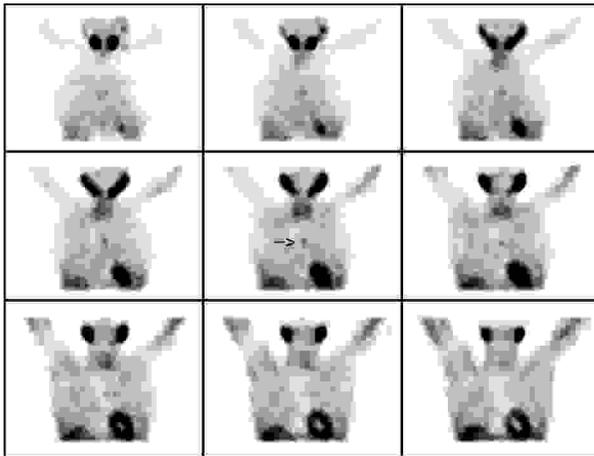


Figura 3: SPECT con ^{99m}Tc -Sestamibi della regione collo-torace. Le sezioni coronali (in progressione anteriore/posteriore) evidenziano un'area di accumulo patologico del radiofarmaco in sede mediastinica (paratiroide intratimica).

ni nello studio di numerose neoplasie maligne e per la visualizzazione dell'estensione e del grado di attività dei focolai infiammatori. Nella seconda parte degli anni 80 si è osservato un rinnovato interesse nello studio dei linfomi maligni, in rapporto alla disponibilità di gamma-camere a grande campo in grado di

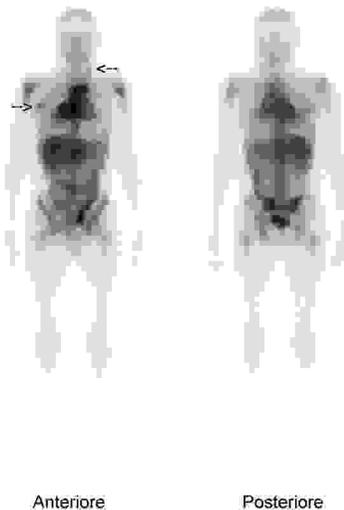


Figura 4: Scintigrafia total body con gallio- ^{67}Ga -citrato. Paziente affetto da Linfoma non-Hodgkin. Presenza di aree di accumulo patologico del radiofarmaco in sede mediastinica parailare bilaterale, latero-cervicale sinistro ed a carico del cavo ascellare destro

acquisire sui tre picchi principali di emissione e all'impiego di dosi più elevate. Questa procedura scintigrafica è stata impiegata anche nella stadiazione iniziale dei linfomi maligni di Hodgkin e non-Hodgkin di alto grado, completando lo studio planare con esami SPET e ricorrendo ad acquisizioni tardive a distanza di 7 giorni dalla somministrazione del radiofarmaco (Figura 4).

Lo studio con ^{67}Ga mantiene tuttora un utilissimo ruolo nel restaging dei linfomi, con risultati di accuratezza globale superiori a TC e RM; infatti, la sua sensibilità nello stabilire dopo terapia la presenza o meno di ricadute, risulta mediamente pari al 95%, mentre la specificità è di circa il 90%. Il principale limite della scintigrafia con ^{67}Ga consiste nella bassa risoluzione spaziale, che raramente permette di evidenziare lesio-

ni con diametro inferiore ad 1 cm e solamente il 25% delle lesioni di 2 cm; la sensibilità aumenta in maniera quasi lineare per diametri compresi tra i 2 e 5 cm. Nella valutazione di presenza o assenza di tessuto linfomatoso vitale nell'ambito della massa residua la scintigrafia planare total-body va sempre completata da uno studio tomografico, in quanto la SPET presenta sensibilità e specificità significativamente superiori (23). Il riscontro di un reperto positivo o negativo all'esame con ^{67}Ga dopo chemioterapia ha un rilevante valore prognostico, essendo stata dimostrata una buona correlazione tra presenza o assenza di fissazione del tracciante e sopravvivenza dei pazienti. Per ciò che concerne il follow up dei pazienti trattati, è opportuno ricordare che gli esami scintigrafici, eseguiti in genere a distanza di 6, 12 e 24 mesi dal termine dei trattamenti terapeutici, oltre a consentire il riconoscimento di una ripresa di malattia, permettono di documentare l'eventuale comparsa di localizzazioni linfomatose in nuove sedi, frequentemente prima della comparsa di sintomi clinici o del rilievo di anomalie di altri test, consentendo pertanto di attuare un precoce reintervento terapeutico con cicli aggiuntivi di chemioterapia e/o radioterapia (24).

La scintigrafia con ^{67}Ga è stata utilizzata con risultati discordanti anche per la valutazione di altre neoplasie della testa e del collo, dove le percentuali di positività di neoplasie primitive e secondarie nel loro insieme presentano una variazione compresa tra il 48 e il 65% per lesioni superiori ai 2 cm di diametro. Una certa utilità della scintigrafia con ^{67}Ga è stata documentata nella diagnosi differenziale tra sinusite cronica del mascellare e neoplasia; infatti, secondo quanto riportato Higashi e coll., pazienti portatori di carcinomi di tipo squamoso del seno mascellare presentavano sorprendentemente una captazione molto elevata di radiogallio rispetto a pazienti con processi infiammatori in tale sede (25). Un certo grado di fissazione di questo radiofarmaco è stato riscontrato nei tumori della tiroide. In particolare, si è osservata una elevata ipercaptazione nei carcinomi anaplastici, raggiungendo valori di sensibilità vicini al 90%. Al contrario, è stata riscontrata una bassa affinità del tracciante per i carcinomi differenziati di tipo papillare e follicolare. Infine, per quanto riguarda i linfomi della tiroide, nonostante alcuni Autori abbiano riscontrato una sensibilità dell'85%, il ^{67}Ga ha l'inconveniente di essere captato in tiroidi colpite da tiroidite cronica, che difficilmente si differenzia dalla malattia linfomatosa (26).

Tumori rari

Nello studio dei paragangliomi glomo-giugolo-timpanici o dei tumori carcinoidi trovano applicazione in particolare radiofarmaci come ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide e MIBG. Nei rari paragangliomi della testa e del collo un'indagine funzionale in grado di fornire informazioni specifiche sull'attività endocrina

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

della neoplasia, come la scintigrafia con ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide, rappresenta al momento un esame diagnostico complementare alla RM ed alla TC nella diagnosi differenziale tra i tumori del glomo carotideo della base cranica ed i neurinomi, e nella ricerca di recidiva di malattia (17). Lavori di Mandigers (27) sottolineano l'utilità dell'impiego della MIBG nella diagnosi del tumore carcinoidale dell'orecchio medio sia per la valutazione della neoplasia primitiva, sia per evidenziare possibili metastasi a distanza, così come per il follow-up di questi pazienti. L' ^{111}In -[DTPA D-Phe] octreotide, secondo l'esperienza di Muros, sarebbe dotato di una sensibilità maggiore (100%) nella diagnosi di chemodectoma, rispetto alla MIBG (sensibilità del 50%) (28).

Questi due studi consentono inoltre la ricerca di lesioni secondarie occulte, persino quando la neoplasia primitiva è già stata documentata dalle più diffuse indagini morfologiche (TC, RM) (29).

Ruolo della scintigrafia planare e della SPECT

Bibliografia

1. Wagner H.N. Nuclear Medicine: what it is what it does. In: Principles of Nuclear Medicine H.N. Wagner, Z. Szabo, J.W. Buchanan, Eds. W.B. Saunders Company 1995.
2. Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Il problema cancro, il paziente neoplastico e la medicina oncologica. In: Medicina Oncologica. Bonadonna G, Robustelli della Cuna, Ed. Masson 1994.
3. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Kikong W. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:184-194.
4. Chisin R. Nuclear Medicine in head and neck oncology: reality and perspectives. *J Nucl Med* 1999; 40: 91-95.
5. Bailey DL, Parker JA. Single photon emission computerized tomography. In: Nuclear Medicine Murray IPC, Ell. P.J, Ed. London: Churchill Livingstone 1994.
6. Valdes Olmos RAV, Balm AJM, Hilgers FJM, Koops W, Loftus BM, Tan IB, Muller SH, Hoefnagel CA, Gregor RT. Thallium-201 SPECT in the diagnosis of head and neck cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 873-879.
7. Kostaglu L, Uysal U, Ozyar E, Elahi N, Haayran M, Uzal D, Demirkkazik FB, Kars A, Ugur O, Atahn L, Bekdik CF. Pre- and post-therapy thallium-201 and technetium-99m-sestamibi SPECT in nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 1956-62.
8. Chan KM, Merrick MV, Mitchell R. Bone SPECT to assess mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas. *J Nucl Med* 1996; 37: 42-45.
9. Zieron JO, Lauer I, Remmert S, Sieg P. Single photon emission tomography: scintigraphy in the assessment of mandibular invasion of head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23: 979-84.
10. Leitha T, Glaser C, Pruckmayer M, Rasse M, Millesi W, Lang S, Nasel C, Backfrieder W, Kainberger F. Technetium-99m-MIBI in primary and recurrent head and neck tumors: contribution of bone SPECT image fusion. *J Nucl Med* 1998; 39: 1166-71.
11. Ampil FL, Wood MJ, Chin HW, Hoasjoe DK, Aarstad RF, Hilton DL. Screening bone scintigraphy in the staging of locally advanced head and neck cancer. *J Craniomaxillofac Surg* 1995; 23: 115-118.
12. Boudreau RJ, Remley KB. Advances in imaging the thyroid and parathyroid glands: nuclear scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Thyroid Today* 1996; 19: 1-16.
13. Klain M, Maurea S, Cuocolo A, Colao A, Marzano L, Lombardi G, Salvatore M. Tc-99m tetrofosmin imaging in thyroid diseases. Comparison with Tc-99m pertechnetate, thallium-201 and Tc-99m methoxyisobutyl isonitrile scans. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1568-1574.
14. Grunwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Bultmann T, Palmedo H, Ruhlmann J, Kozak B, Viersack HJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 312-319.
15. Davis JP, Maisey NM, Chevreton EB. Positron emission tomography: a useful imaging technique for otolaryngology, head and neck surgery? *J Laryngol Otol* 1998; 112: 125-127.
16. Dorr U, Sautter-Bihl ML, Bihl H. The contribution of somatostatin-receptor scintigraphy to the diagnosis of recurrent medullary carcinoma of the thyroid. *Semin Oncol* 1994; 21: 42-45.
17. Hansman Whiteman ML, Serafini AN, Telischi FF, Civantos IC, Falcone S. 111-In octreotide scintigraphy in the evaluation of head and neck lesions. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1073-1080.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

18. Moka F, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 2000; 128: 29-35.
19. Casara D, Rubello D, Piotto A, Pelizzo MR. ^{99m}Tc-MIBI Radioguided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined ^{99m}Tc-MIBI scan and ultrasound imaging protocol. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1300-4.
20. Keyes JW, Harkness BA, Greven KM, Williams DW III, Watson NE, McGuirt WF. Salivary gland tumors: pretherapy evaluation with PET. *Radiology* 1994; 192: 99-102.
21. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howlman-Giles RB, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, Quinn MJ, McCarty WH. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995; 170: 461-466.
22. Kokoska MS, Olson G, Kelemen PR, Fosko S, Dunphy F, Lowe VJ, Stack BC. The use of lymphoscintigraphy and PET in the management of head and neck melanoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 213-20.
23. Walsh RM, Wong WL, Chevretton EB, Beaney RP. The use of PET-¹⁸FDG imaging in the clinical evaluation of head and neck lymphoma. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1996; 8: 51-54.
24. Front MD, Israel O, Epelbaum R, Ben Haim S, Sapir EE, Jerushalmi J, Kolodny GM, Robinson E. Ga-67 SPET before and after treatment of lymphoma. *Radiology* 1990; 175: 515-519.
25. Higashi T, Auyama W, Mory Y. Gallium-67 scanning in the differentiation of maxillary sinus carcinoma from chronic maxillary sinusitis. *Radiology* 1977; 123: 117-120.
26. Higashi T, Ito K, Mimura T. Clinical evaluation of ⁶⁷Ga scanning in the diagnosis of anaplastic carcinoma and malignant lymphoma of the thyroid. *Radiology* 1981; 141: 491-496.
27. Mandigers CM, van Gils AP, Derksen J, van der Mey AG, Hogendoorn PC. Carcinoid tumor of the jugulo-tympanic region. *J Nucl Med* 1996; 37: 270-2.
28. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Rodriguez A, Ramirez A, Gomez M, Arraez MA, Valencia E, Vilchez R. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy is superior to ¹²³I-MIBG scintigraphy in the diagnosis and location of chemodectoma. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 735-42.
29. Reuland P, Overkamp D, Aicher KP, Bien S, Muller-Schauenburg W, Feine U. Catecholamine secreting glomus tumor detected by iodine-123-MIBG scintigraphy. *J Nucl Med* 1996; 37: 463-465.

LA SPECT CON ^{99m}Tc TETROFOSMINA NELLA STADIAZIONE DEL CARCINOMA QUAMOSO DELLA LARINGE

B. Fattori, M. Grosso, F. Ursino, A. Nacci, L. Bruschini, F. Bianchi, G. Mariani

Introduzione

La ^{99m}Tc -Tetrofosmina (6,9-bis(2-etossietil)-3, 12-dioxa-6,9-difosfa-tetradecano) è un radiofarmaco cationico, lipofilico, in grado di formare complessi con il tecnezio allo stato ridotto. Come ^{99m}Tc -Sestamibi (2-metossi-isobutil-isonitrile) ed il ^{201}Tl (Tallio), ha una distribuzione prevalentemente intracellulare, correlata alla lipofilia ed alla polarità positiva, che ne facilitano il passaggio attraverso le membrane cellulari e la concentrazione nel citoplasma ed all'interno dei mitocondri (1, 5, 20). La captazione da parte delle neoplasie è favorita dall'elevato metabolismo delle cellule tumorali, dal grado di cellularità e dal conseguente incremento della vascolarizzazione, del flusso ematico e della permeabilità capillare del tumore.

La ^{99m}Tc -Tetrofosmina è stata originariamente impiegata per la scintigrafia miocardica (8) e solo di recente utilizzata in oncologia. Rambaldi e coll. (17), per primi, ne documentarono l'elevata captazione, in una lesione neoplastica mammaria di una paziente sottoposta a scintigrafia miocardica perfusionale. Successivamente è stata impiegata nella diagnosi delle neoplasie della mammella, dimostrando elevata specificità e sensibilità sia per l'identificazione del tumore primitivo (100% e 92,8%), che delle metastasi ai linfonodi ascellari (91,6 % e 92,3%) (13). Anche il carcinoma del polmone (2), gli adenomi delle paratiroidi (15) ed il carcinoma della tiroide, comprese le recidive e le metastasi loco regionali ed a distanza (4, 6, 9, 11, 12) dimostrano una intensa captazione di ^{99m}Tc -Tetrofosmina. Nel distretto testa collo è stata di recente impiegata nella stadiazione e nel follow up dei carcinomi rinofaringei dimostrando una accuratezza diagnostica sensibilmente superiore alla RM (10, 18). In questo studio ci proponiamo di valutare i risultati della sua utilizzazione nella diagnosi del tumore primitivo e delle metastasi ai linfonodi cervicali nei pazienti affetti da carcinoma della laringe.

 LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Casistica

Sono stati studiati 22 pazienti, 21 uomini ed 1 donna di età variabile dai 44 agli 81 anni (media 63.8 ± 10.5) affetti da carcinoma a cellule squamose della laringe. Ogni paziente aveva dato preventivamente il consenso alla scintigrafia dopo essere stato informato che la ^{99m}Tc -Tetrofosmina era impiegata con un protocollo diverso da quello indicato per la sua registrazione, secondo le direttive del Comitato Etico dell'Università di Pisa.

Dopo la stadiazione in 11 pazienti è stata effettuata la laringectomia totale ed in 4 la laringectomia parziale sopraglottica e lo svuotamento laterocervicale funzionale o radicale in monoblocco, mentre 7 pazienti sono stati sottoposti a terapia radiante neo-adiuvante (50 Gy) e chemioterapia (4 cicli di carboplatino + 5-fluorouracile). L'esame istologico delle lesioni primitive evidenziava nella maggior parte dei pazienti (17/22) la presenza di un carcinoma a differenziazione intermedia, (77%), seguito dal ben differenziato (3/22, 14%) e dallo scarsamente differenziato (2/22, 9%).

Stadiazione

Oltre all'esame clinico, all'endoscopia ed alla biopsia endoscopica del tumore della laringe, tutti i pazienti venivano sottoposti alla radiografia standard del torace, all'ecografia del collo e alla TC spirale del collo e del mediastino superiore. Nei 7 pazienti trattati con radio-chemioterapia era effettuata una agobiopsia diretta od ecoguidata di un linfonodo.

L'acquisizione di scansioni TC del collo erano ottenute con l'uso di uno scanner CT/I Hi Speed (GE Medical System, Milwaukee, Wis) per includere lo spazio anatomico compreso tra l'arco malare e l'arco aortico. L'esame veniva eseguito sia in condizioni basali che dopo la somministrazione e.v. di iohexolo (Omnipaque 350 [100 mL]; Nycomed Amersham, Princeton, NJ). Dopo 30' dalla somministrazione del mezzo di contrasto venivano acquisite immagini elicali con l'uso di un collimatore di 5 mm.

Scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina

Per lo studio veniva utilizzata una preparazione commerciale di ^{99m}Tc -Tetrofosmina (Myoview, Nycomed Amersham plc, Amersham, UK). I controlli di qualità erano effettuati secondo le istruzioni della casa produttrice. L'efficienza di marcatura era sempre maggiore del 95%.

L'esame scintigrafico veniva eseguito utilizzando una gamma camera a doppia testa rettangolare (ELGEMS Millennium^R MG-GenieTM Acquisition V 2.3.1) a grande campo (LFOV) e collimatore a fori paralleli per basse energie ed alta risoluzione (LEHR); finestra energetica su 140 KeV ($\pm 10\%$).

— La SPECT con ^{99m}Tc Tetrofosmina nella stadiazione del carcinoma squamoso della laringe —

Il radiofarmaco veniva iniettato per via endovenosa in singolo bolo, alla dose di 740 MBq (20 mCi) seguito da lavaggio del tragitto venoso con soluzione fisiologica (20 ml) onde evitare un accumulo aspecifico del tracciante. In tutti i pazienti sono state acquisite scansioni “whole-body” anteriori e posteriori (matrice 512x128, zoom 1.0, 10 minuti/metro) ed immagini planari mirate in corrispondenza della regione cervicale in proiezione anteriore e laterale (matrice 128x128, 1.000 K-conti, zoom 1.33), dopo 5-10' dall'iniezione del radiofarmaco. Immediatamente dopo la registrazione delle immagini planari, è stata effettuata una SPECT della regione cervico-toracica utilizzando i seguenti parametri: scansione circolare 30 sec/step per 360° (64 frames) con matrice 64x64 e zoom 1.14.

I dati della SPET venivano ricostruiti mediante retroproiezione filtrata applicando un filtro passo basso Butterworth (ordine 10, cut-off 0.39 cicli/pixel) prima della ricostruzione tomografica. Le sezioni trasverse ottenute (spessore 4 mm) venivano utilizzate per una valutazione qualitativa e semiquantitativa.

Tutte le immagini scintigrafiche ottenute venivano interpretate con criterio qualitativo da parte di due specialisti di Medicina Nucleare di provata esperienza, che non erano a conoscenza dei dati clinici e strumentali. Le immagini venivano classificate come positive se era presente una significativa e focale ipercaptazione della ^{99m}Tc -Tetrofosmina a livello della regione cervicale (regione laringea, linfonodi laterocervicali) e/o in corrispondenza del torace (metastasi polmonari).

La valutazione semiquantitativa è stata effettuata sulle immagini planari mediante la definizione di una regione di interesse (ROI) in corrispondenza della laringe, mentre la radioattività di fondo veniva calcolata con una ROI di 20 pixels disegnata a livello dell'apice del polmone destro. Veniva, poi, calcolato un indice di captazione della ^{99m}Tc -Tetrofosmina (TUI) come rapporto tra la media dei conteggi per pixel in corrispondenza della lesione primitiva e la media dei conteggi per pixel in corrispondenza della ROI del fondo.

Come gruppo di controllo per il TUI, venivano selezionati 15 pazienti di sesso maschile e con intervallo d'età comparabile, sottoposti a scintigrafia miocardica con ^{99m}Tc -Tetrofosmina, acquisendo immagini planari a livello della regione cervicale e della regione toracica superiore prima di effettuare lo studio SPECT richiesto.

Analisi statistica

Il test di Mc Nemar per dati appaiati veniva utilizzato per comparare la sensibilità e la specificità della scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina e l'esame TC. Tale test è usato per valutare l'uguaglianza dei rapporti di risposta binaria tra due popolazioni, dove i dati sono rappresentati da risposte appaiate dipendenti provenienti da ciascuna popolazione. L'indice di Youden (J), calcolato come [(Sensibilità +

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Specificità) – 1)], era utilizzato per stimare l'efficacia diagnostica globale della scintigrafia e della TC. Gli intervalli di confidenza (95%), usati per valutare sensibilità, specificità e indice di Youden, venivano calcolati mediante una esatta distribuzione binomiale probabilistica. Per i calcoli statistici è stato utilizzato StatXact Software.

Risultati

Tumore primitivo. Le dimensioni dei carcinomi laringei erano misurate sui pezzi operatori nei 15/22 pazienti operati e sulle immagini TC nei 7/22 pazienti trattati con radio-chemioterapia. Esse variavano da 1.5 cm a 5 cm di diametro (media 2.78 ± 1.1 cm) (Tab.1).

Tabella 1: Identificazione del tumore primitivo con scintigrafia planare e SPECT con ^{99m}Tc -Tetrofosmina e con imaging TC, nei 22 pazienti trattati, in relazione al grading istologico ed alle dimensioni.

Pazienti	Grading istologico§	Dimensioni del tumore (mm.)	Captazione di ^{99m}Tc -Tf (planare) #	Captazione di ^{99m}Tc -Tf (SPECT) #	TUI (planare)	TUI (SPECT)	Imaging TC
1	2	20 x 25	0		1,28		+
2	2	20 x 20	0	3	1,21	4,83	+
3	1	20 x 18	2		1,49		-
4	2	20 x 25	3	3	1,27	4,29	+
5	2	20 x 15	1		1,48		-
6	2	20 x 20	1	3	1,57	4,02	+
7	1	50 x 40	3	1	1,31	2,76	+
8*	2	25 x 20	3	2	1,62	3,20	+
9	3	20 x 16	2	1	1,50	2,47	+
10*	2	20 x 15	2	2	1,47	3,59	+
11	2	20 x 17	3	3	1,50	6,30	+
12	2	15 x 13	1	1	1,51	2,78	+
13*	2	30 x 23	2		1,61		+
14	2	30 x 27	2		1,49		+
15	1	20 x 18	1		1,34		+
16*	2	50 x 40	1	1	1,37	2,63	+
17	2	15 x 10	2	2	1,61	3,65	+
18*	2	40 x 35	3		4,83		+
19	2	25 x 20	2		1,61		+
20*	2	50 x 45	2		1,61		+
21	2	40 x 36	3	3	1,97	6,81	+
22*	3	20 x 18	3		4,00		+

(*) pazienti trattati con radio-chemioterapia.(§) 1= bene differenziato, 2= moderatamente differenziato, 3= scarsamente differenziato.(#) 0= assenza di captazione, 1= captazione identificabile ma minore dei tessuti muscolari, 2= captazione identificabile come nei tessuti muscolari, 3= captazione maggiore dei tessuti muscolari.

— La SPECT con ^{99m}Tc Tetrafosmina nella stadiazione del carcinoma squamoso della laringe —

La captazione di ^{99m}Tc -Tetrafosmina in corrispondenza del tumore era evidente (con variazioni da “intensa come nel tessuto muscolare” a “identificabile ma più debole del muscolo”) in 21/22 pazienti (95,4%), uno di questi era negativo alla scintigrafia planare, ma ben identificabile con la SPECT. L'unico paziente con scintigrafia planare e SPECT negative (1/22 - 4,6%) aveva un carcinoma a sede glottica con corde vocali mobili (T1b) (Tab.1). Il valore medio del TUI per i tumori laringei era 1.75 ± 0.88 nelle immagini planari e 3.92 ± 0.66 per la SPECT (verso 1.9 ± 0.21 del gruppo di controllo). Le variazioni della captazione della ^{99m}Tc -Tetrafosmina non erano correlate né alle dimensioni del tumore, né al grading istologico.

La TC identificava il tumore primitivo in 20/22 pazienti (90.9%), mentre era negativa nei restanti 2/22. In questi due pazienti il tumore di dimensioni < 2cm. interessava la faccia vestibolare dell'epiglottide senza infiltrare la cartilagine (T1) ed era identificato dalla scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrafosmina (Fig. 1).

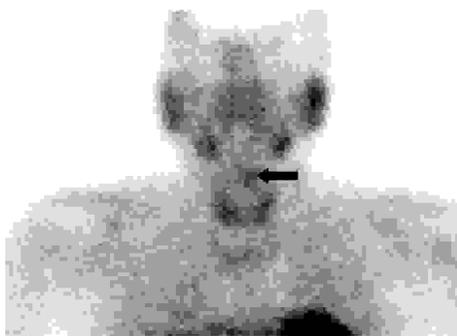


Figura 1: Paziente con lesione neoplastica faccia vestibolare dell'epiglottide: area di iperaccumulo del radiofarmaco (^{99m}Tc -Tetrafosmina) nella laringe.

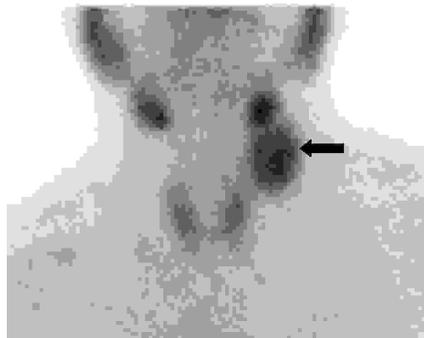


Figura 2: Estesa aerea di iperaccumulo del radiofarmaco (^{99m}Tc -Tetrafosmina) in regione latero-cervicale sinistra, da riferire a ripetizione linfonodale

Linfonodi. Sono riportate le dimensioni del linfonodo più grande, misurate sui pezzi operatori nei 15/22 pazienti operati e sulle immagini TC nei 7/22 pazienti trattati con radio-chemioterapia. Esse erano comprese tra 8 e 55 mm (valore medio $18.1 \pm 14,6$ mm). Nei 15/22 pazienti operati è stato effettuato l'esame istologico di tutti i linfonodi asportati con la chirurgia, mentre nei restanti 7/22, curati con radio-chemioterapia, sono stati praticati esami biotici per agoaspirazione dei linfonodi clinicamente sospetti. Nel complesso 13/22 pazienti risultavano liberi da metastasi, mentre 9/22 avevano metastasi istologicamente documentate (Tab. 2).

LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Tabella 2: Identificazione delle metastasi linfoghiandolari cervicali con scintigrafia planare e SPECT con ^{99m}Tc -Tetrofosmina e con imaging TC, nei 22 pazienti trattati

Pazienti	Linfonodi metastatici (es. istol.)§	Dimensioni dei linfonodi (mm.)#		Linfonodi palpabili	Linfonodi metastatici (scintigrafia planare)	Linfonodi metastatici (SPECT)	Linfonodi metastatici (TC)
		Dx	Sn				
1	-	10		-	-	-	+ dx
2	+ sn	10	55	+	-	-	+ sn
3	-	15		-	-	-	+ dx
4	-	8		-	-	-	-
5	-	8		-	-	-	-
6	-	10		-	-	-	-
7	-	15		-	-	-	+ dx
8*	-	10		-	-	-	-
9	-	9		-	-	-	-
10*	-	5		-	-	-	-
11	+ dx	20		+	+ dx	+ dx	+ dx
12	-	15		-	-	-	+ dx
13*	+ sn	10	10	-	-	-	-
14	-	10		-	-	-	-
15	-	15		-	-	-	+ dx
16*	+ dx	15	10	+	-	-	+ sn
17	+ sn	15		+	-	-	+ sn
18*	+ dx	25	25	+	+ dx	+ dx	+ dx e
19	-	15		-	-	-	sn
20*	+ sn	25		+	+ sn	+ sn	+ dx
21	+ sn	25		+	+ sn	+ sn	+ sn
22*	+ sn		50	+	-	-	+ sn

(*) pazienti trattati con radio-chemioterapia.(§) istologia dei pezzi operatori in 15/22 pazienti operati ed agobiopsia i 7/22 trattati con radio-chemioterapia.(#) misura dei pezzi operatori in 15/22 pazienti operati e sulle immagini TC nei 7/22 trattati con radio-chemioterapia.

La scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina e la TC davano indicazioni di linfonodi positivi o negativi concordanti 12/22 pazienti, mentre nei restanti 10/22 i risultati delle due metodiche erano discordanti. La scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina indicava metastasi linfonodali in 4 dei 9 pazienti con diagnosi istologica di metastasi (Fig. 2), mentre era negativa nei restanti 5 pazienti. Di questi, 4 trattati con chemio radioterapia, presentavano linfonodi con vaste aree di necrosi e di colliquazione parenchimale, ben evidenziate dalla TC.

L'esame TC indicava metastasi linfonodali in 8 dei 9 pazienti con diagnosi istologica di metastasi ed in 6 dei 13 pazienti con diagnosi istologica negativa, in questi ultimi, le dimensioni dei linfonodi erano inferiori al 1.5 cm (valore medio 1.0 ± 0.4 cm) (Tab.2).

— La SPECT con ^{99m}Tc Tetrofosmina nella stadiazione del carcinoma squamoso della laringe —

Pertanto con ^{99m}Tc -Tetrofosmina non era indicato nessun linfonodo falso positivo (specificità 100%) e 4/9 falsi negativi (sensibilità 44%), mentre l'esame TC indicava 6/13 pazienti con linfonodi falsi positivi (specificità 54%) ed 1 solo su 9 falso negativo (sensibilità 89%). Delle due metodiche di imaging, la ^{99m}Tc -Tetrofosmina risultava sensibilmente più specifica (differenza statisticamente significativa tra le due metodiche ($p < 0.032$ test di Mc Nemar)) e la TC più sensibile (anche se non era rilevabile una differenza statisticamente significativa ($p < 0.12$)).

Nel complesso i valori finali delle performance diagnostiche delle due metodiche nella valutazione delle lesioni primitive e/o delle metastasi linfonodali laterocervicali misurati con l'indice di Youden ($J=0.43$ verso $J=0.44$) erano virtualmente sovrapponibili, probabilmente per gli ampi intervalli di confidenza (95%) presenti in queste misure.

Metastasi a distanza. La scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina indicava metastasi a distanza in 2 dei 22 pazienti. In particolare sono state evidenziate metastasi polmonari in un paziente, confermando la indicazione diagnostica della radiografia standard del torace, mentre nel secondo paziente sono state scoperte metastasi ossee multiple asintomatiche, successivamente confermate da una scintigrafia ossea convenzionale con un radiofarmaco specifico per lo studio dell'osso (^{99m}Tc -HDP).

Discussione

La stadiazione clinica standard del carcinoma della laringe si basa sull'esame clinico (ispezione, endoscopia e la biopsia) e l'imaging TC od RM, comunemente utilizzato per valutare le dimensioni del tumore primitivo, l'estensione endo od extra-laringea, l'infiltrazione di cartilagini o vasi e la presenza di metastasi linfoghiandolari cervicali (7, 14, 16, 20, 21). L'ecografia può aggiungere informazioni sulla eventuale infiltrazione dei vasi cervicali e l'agobiopsia diretta o ecoguidata può confermare la diagnosi di metastasi linfoghiandolari. Ciò nonostante, alcune diagnosi restano incerte, come la identificazione dei tumori primitivi di piccole dimensioni ($<1\text{cm}$) e le metastasi nei linfonodi piccoli ($<1,5\text{cm}$). Un altro problema è la identificazione di metastasi a distanza asintomatiche, che richiede l'esecuzione di RM o TC total body e/o la scintigrafia con radiofarmaci specifici, in genere non comprese nella stadiazione standard. Considerando questi elementi di incertezza diagnostica, l'introduzione di esami complementari, come la scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina, può risultare utile.

In questo studio, la scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina identificava il carcinoma laringeo primitivo nel 95.5% dei casi (21/22 pazienti), indipendentemente

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

dalla sottosede laringea e dalle dimensioni del tumore. L'unico falso negativo era un carcinoma a sede glottica (due terzi anteriori delle corde vocali) ad estensione superficiale (T1b). Questo tumore era per altro ben identificato dall'esame TC. Al contrario la scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina identificava 2 carcinomi della epiglottide non infiltranti la cartilagine < 2 cm (T1), non evidenziati dall'imaging TC.

Nella identificazione del tumore primitivo la SPECT è risultata più sensibile della scintigrafia planare, dimostrando sempre elevati valori di TUI. In un paziente negativo alla scintigrafia planare, la SPECT ha reso possibile la identificazione del tumore (Fig. 3).



Figura 3: Acquisizione di immagini SPECT: dopo 15 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco (^{99m}Tc -Tetrofosmina) si osserva iperaccumulo in sede laringea.

Riguardo alla identificazione delle metastasi ai linfonodi cervicali, la scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina ha dimostrato una specificità assoluta (100%) associata però ad una scarsa sensibilità (44%), in confronto alla TC, che ha dimostrato una minore specificità (54%), ma una sensibilità notevolmente superiore (89%). La specificità della scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina è risultata superiore a quella della TC in

modo statisticamente significativo ($p < 0.032$). Da rilevare che i "falsi negativi" per la scintigrafia erano, per lo più, linfonodi necrotici e colliquati che, presumibilmente, per queste condizioni avanzate di involuzione, avevano una captazione ridotta od assente del radiofarmaco e che i "falsi positivi" per la TC erano linfonodi piccoli inferiori ad 1,5 cm. (valore medio 1.0 ± 0.4 cm). Da rilevare inoltre, che la scintigrafia ha consentito la diagnosi di metastasi a distanza in due pazienti confermando in uno la diagnosi di metastasi polmonari indicata dalla radiografia standard ed evidenziando, nel secondo, metastasi ossee multiple asintomatiche (Fig. 4). Nel complesso questo studio ha messo in evidenza i limiti diagnostici della TC nella identificazione dei tumori < 3 cm (T1) della faccia laringea della epiglottide e delle metastasi ai linfonodi cervicali di dimensioni < 1,5 cm (N1), la capacità della scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrofosmina di identificare i carcinomi della laringe e la sua elevata specificità, accompagnata però ad una scarsa sensibilità nella diagnosi delle metastasi linfatiche. Un dato di rilievo è

— La SPECT con ^{99m}Tc Tetrafosmina nella stadiazione del carcinoma squamoso della laringe —

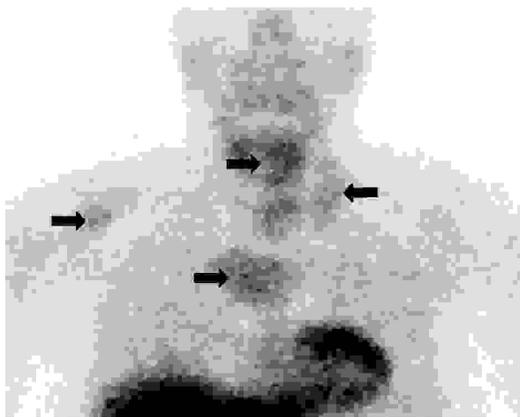


Figura 4: Estese aree di iperaccumulo del radiofarmaco (^{99m}Tc -Tetrafosmina) in sede laringea ed in regione laterocervicale sinistra e paragiugulare sinistra (lesione primitiva e ripetizioni linfonodali), ed a livello sternale e dell'articolazione scapolo-omerale destra da riferire a ripetizioni ossee.

stata la diagnosi delle metastasi a distanza. Con un solo esame scintigrafico è stato possibile identificare sia il tumore primitivo, che le metastasi locoregionali e le metastasi a distanza.

Per queste proprietà, considerando anche il costo relativamente basso rispetto alle altre metodiche di imaging e la possibilità di eseguire l'esame con attrezzature standard presenti in tutti i centri di medicina nucleare, riteniamo che la scintigrafia con ^{99m}Tc -Tetrafosmina possa affiancarsi utilmente alla TC nella stadiazione dei tumori della laringe.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Bibliografia

1. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T. Uptake of technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 in tumor cell lines. *J Nucl Med* 1996; 37:1551-1556.
2. Basoglu T, Sahin M, Coskune C, Koparan A, Bernay I, Erkan L. 99mTc-tetrofosmin uptake in malignant lung tumors. *Eur J Nucl Med* 1995; 22:687-689.
3. Becker M, Zbaren P, Laeng H, Stoupis C, Porcellini B, Vock P. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology* 1995; 194:661-669.
4. Boni G, Grosso M, Bellina CR, Manca G, Volterrani D, Bianchi R. 99mTc-Tetrofosmin scintigraphy in the pre-surgical of thyroid carcinoma. Proceedings of the 71st Annual Meeting of the American Thyroid Association. Portland, Oregon 16-20 Sept. 1998. P29.
5. Chiu ML, Kronange JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990; 31:1646-1653.
6. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Mikosch P, Pipam W, Gomez I, Lind P. Tc99m-tetrofosmin scintigraphy: an alternative scintigraphic method for following up differentiated thyroid carcinoma. Preliminary results. *Nuklearmedizin* 1996; 35:230-235.
7. Horowitz BL, Woodson GE, Bryan RN. CT of laryngeal tumors. *Radiol Clin North Am* 1984; 22:265-279.
8. Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning LR. Technetium-99m-Tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1993; 34:222-227.
9. Klain M, Maurea S, Lastoria S, Cuccolo A, Colao A, Lombardi G, Salvatore M. Technetium-99m-tetrofosmin imaging of differentiated mixed thyroid cancer. *J Nucl Med* 1995; 36:2248-2251.
10. Kostakoglu L, Uysal U, Ozyar E, Demirkazik BF, Hayran M, Atahan L, Bekdik CF. A comparative study of technetium-99m sestamibi and technetium-99m tetrofosmin single-photon tomography in the detection of nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 621-8.
11. Kosuda S, Yokoyama H, Katayama M, Yokokawa T, Kusano S, Yamamoto O. Technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m sestamibi imaging of multiple metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 36:1218-1220.
12. Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteger W, Kresnik E, Mikosch P, Gomez I. Technetium-99m tetrofosmin whole body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38:348-352.
13. Mansi L, Rambaldi PF, Procaccini E, Gregorio FD, Laprovitera A, Pecori B. Scintimammography with technetium-99m tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:932-939.
14. Maroldi R, Battaglia G, Maculotti P, Farina D, Codazzi F, Chiesa A. Spiral CTvs. subsecond conventional CT in head and neck malignancies. In: Kresting GP, Glazer GM, eds. *Advances in CTIV. 4th International Scientific User Conference SOMATOM PLUS CT*. Berlin: Springer Inc 1998; 74-75.
15. Masaoshi I, Hidemi N, Tsutomu K. Tc-99m tetrofosmin. A new diagnostic tracer for parathyroid imaging. *Clin Nucl Med* 1995; 10:902-905.
16. Mukherji SK, Castillo M, Huda W, Suojanen J, Kubilis P, Tart RP, Dhillon G. Comparison of

— *La SPECT con ^{99m}Tc Tetrafosmina nella stadiazione del carcinoma squamoso della laringe* —

- dynamic and spiral CT for imaging of the glottic larynx. J Comput Assist Tomogr 1995; 19:899-904.
17. Rambaldi PF, Mansi L, Procaccini E, Di Gregorio F, Del Vecchio E. Breast cancer detection with Tc-99^mtetrafosmin. Clin Nucl Med 1995; 20: 703-705.
 18. Shen YY, Kao CH, Changlai SP, Chieng PU, Yen TC. Detection of nasopharyngeal carcinoma with head and neck Tc-99^m tetrafosmin SPECT imaging. Clin Nucl Med 1998; 23: 305-308.
 19. Silverman PM, Zeiberg AS, Session RB, Troost TR, Zeman RK. Three-dimensional imaging of the hypopharynx and larynx by means of helical (spiral) computed tomography. Comparison of radiological and otolaryngological evaluation. Ann Otol Rhynol Laryngol 1995; 104:425-431.
 20. Songadele JA, Younès A, Maublant J, Veyre A, Platts EA, Pickett RD. Uptake of ^{99m}Tc-Tetrafosmin in isolated mitochondria: evidence for an active mechanism (abstract). J Nucl Med 1994; 35(s):46-47.
 21. Williams DW. Imaging of laryngeal cancer. Otolaryngol Clin North Am 1997; 30:35-58.
 22. Zbaren P, Becker M, Lang H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. Eur Arch Otolaryngol 1997; 254 (s):117-122.

+

METODOLOGIA ED APPLICAZIONI CLINICHE DELLA TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET) CON 2^[18F]FLUORODESOSSIGLUCOSIO (FDG)

D. Volterrani, F. Ursino, B. Fattori, S. Chiacchio, L. Bruschini, F. Matteucci, G. Mariani

Introduzione

Le significative prospettive di impiego dell'imaging PET in oncologia si basano sulla capacità di questa metodica di rendere possibile lo studio in vivo di processi fisiologici e metabolici e di poterne effettuare l'analisi in modo quantitativo oltre che qualitativo. La recente introduzione della PET per l'esecuzione di una scansione "total body" ha notevolmente ampliato lo spettro delle possibili indicazioni cliniche di questa tecnica medico nucleare, passando dalla diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne alla stadiazione (identificazione della fase evolutiva della malattia e quindi della scelta terapeutica), alla ristadiazione (rivalutazione dello stato di malattia a distanza dalla prima diagnosi dopo trattamento), e al monitoraggio della risposta terapeutica (valutazione dell'efficacia dell'intervento terapeutico e dell'opportunità della sua prosecuzione).

Fisiopatologia dei tumori e PET

Si deve a Warburg, circa 70 anni or sono, l'importante scoperta che le cellule neoplastiche hanno una esaltata attività glicolitica rispetto alle cellule normali dello stesso tipo istologico. Da allora la ricerca scientifica ha dimostrato che il tessuto tumorale presenta numerose altre alterazioni biochimiche e metaboliche. Questa peculiarità biologica ha rappresentato il principale bersaglio della ricerca radiofarmaceutica, portando alla scoperta di numerosi traccianti impiegabili solo negli studi PET. Attualmente, oltre il 90% degli studi clinici PET fornisce immagini del metabolismo del glucosio, ottenute con l'impiego di un analogo del glucosio, il 2-deossiglucosio, marcato con Fluoro-18 (^[18F]FDG).

L'esame PET con il tracciante ^[18F]FDG nel paziente oncologico è costituito da protocolli clinici di semplice attuazione logistica. Il paziente deve essere digiuno da almeno 6 ore, poiché il glucosio compete con il ^[18F]FDG per la captazione

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

cellulare (il rapporto tra la captazione netta di glucosio e di [^{18}F]FDG è espresso da un indice chiamato "lumped constant" che in realtà varia in funzione del tessuto in esame e, forse dal livello di insulinemia). Prima dell'iniezione del radiofarmaco si provvede ad una stima della glicemia, semplicemente per valutare se una bassa qualità delle immagini, che può ridurne il potenziale diagnostico, possa essere dovuta ad elevati livelli glicemici, per esempio nei pazienti diabetici (in questi casi, alcuni autori suggeriscono l'uso di insulina pronta per riportare la glicemia almeno sotto i 150 mg/dL, mezz'ora prima della somministrazione di [^{18}F]FDG). Il radiofarmaco (nella dose di 370 MBq per i tomografi con rivelatori al germanato di bismuto, circa 110 MBq per i tomografi con rivelatori al NaI(Tl)) viene somministrato per via endovenosa in bolo unico, e l'esame inizia poi dopo circa 50-60 minuti, periodo durante il quale è opportuno provvedere ad adeguata idratazione per ridurre il ristagno di tracciante nell'emuntore renale.

Una volta somministrato per via venosa, il [^{18}F]FDG si distribuisce in misura proporzionale al flusso ematico distrettuale e viene trasportato all'interno dell'ambiente cellulare tramite un meccanismo di trasporto transmembrana facilitato (mediante sistema di trasporto comune con il glucosio nativo, basato su proteine cosiddette "glucose transporter 1" o GLUT-1). Una volta all'interno della cellula, il [^{18}F]FDG segue lo stesso destino metabolico del glucosio nativo endogeno, essendo quindi fosforilato dall'enzima esochinasi-II a formare [^{18}F]FDG-6-P. L'analogia strutturale con il glucosio termina a questo punto, dato che il [^{18}F]FDG non può proseguire ulteriormente nella cascata metabolica (glicolisi) per la presenza del Fluoro al posto del gruppo idrossile in posizione 2. In questo modo il [^{18}F]FDG-6-P si accumula nelle cellule in funzione della loro attività glicometabolica e permette di visualizzare la sede di accumulo più agevolmente di quanto non sarebbe possibile utilizzando lo stesso substrato metabolico non modificato (per esempio, glucosio marcato con Carbonio-11). Infatti, l'azione della glucosio-6-fosfatasi indurrebbe una rapida uscita del tracciante dal compartimento intracellulare, uscita che è invece lentissima nel caso del [^{18}F]FDG-6-P, per il quale il passaggio transmembrana in senso intra→extracellulare è trascurabile. Pertanto, circa 50-60 minuti dopo la somministrazione del tracciante si raggiunge un plateau (o meglio una fase di più lento accumulo intracellulare del tracciante che può durare anche fino a oltre 3 ore) durante il quale la radioattività intracellulare è riferibile quasi interamente al [^{18}F]FDG-6-P. In questa fase il pool ematico del [^{18}F]FDG è estremamente ridotto (come pure quello del tracciante intracellulare libero, ancora non fosforilato) e si realizza il migliore rapporto [^{18}F]FDG-6-P/[^{18}F]FDG libero; l'attività registrata in corrispondenza di un determinato distretto corporeo rappresenta quindi un indice affidabile dell'effettivo consumo di glucosio da parte di quel determinato distretto.

— Metodologia ed applicazioni cliniche della tomografia ad emissione di positroni (PET) —

Metodologia

L'applicazione clinica del [^{18}F]FDG nello studio dei tumori testa-collo, così come in generale in ambito oncologico, prevede l'attuazione di un protocollo, i cui punti cardine sono:

- valutazione della glicemia al momento dello studio;
- somministrazione endovenosa del [^{18}F]FDG in stato di riposo e digiuno da almeno 12 ore;
- intervallo temporale per permettere la distribuzione del radiofarmaco (45-60 minuti);
- esecuzione delle acquisizioni entro un intervallo temporale di circa 90 minuti;
- eventuale raccolta delle urine e verifica della dose eliminata per via urinaria.

Per lo studio dei tumori testa-collo le immagini dovrebbero essere acquisite entro approssimativamente 60 minuti dall'iniezione, includendo almeno le regioni contenute tra i seni mascellari e l'arco aortico. I dati derivati dall'emissione di positroni vengono corretti con l'uso di una mappa densitometrica che migliora le possibilità di identificazione dei linfonodi situati vicino alla superficie cutanea o la valutazione dei rapporti anatomici con le vie aeree e le strutture ossee adiacenti.

Per l'analisi dei dati, il metodo maggiormente utilizzato prevede la valutazione qualitativa delle sezioni trasverse, coronali e sagittali; tuttavia, una valutazione semiquantitativa delle immagini acquisite mediante la normalizzazione della dose somministrata rispetto ad opportuni parametri (massa magra corporea, superficie corporea, peso, glicemia) e l'elaborazione dei dati standardizzati di estrazione (SUV = standardized uptake value).

Applicazioni cliniche generali

La revisione della letteratura scientifica internazionale fornisce al clinico informazioni comprovanti l'efficacia della PET con [^{18}F]FDG nella pratica oncologica. Questo ambito si avvale quasi quotidianamente di nuove conferme ed originali applicazioni, che dimostrano il valore incrementale di tale metodica associato a proficue considerazioni di costo/beneficio. Se vero che la scarsa diffusione sul territorio di tale risorsa ne ha limitato fino ad oggi l'impiego clinico estensivo, ormai appare altrettanto evidente che gli sforzi socio-sanitari, nei rispettivi ambiti nazionali, mirano all'attuazione di strategie operative che faranno della PET con [^{18}F]FDG uno strumento di ampia applicazione nel prossimo futuro. Analogamente, è verosimile che una maggiore conoscenza della fisiopatologia del processo neoplastico, associata allo sviluppo e l'uso di radiofarmaci emittenti positroni tumore-specifici, faranno della PET un'arma unica nella lotta alle patologie proliferative.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Le applicazioni della PET in ambito oncologico si sono ampliate e diversificate e comprendono la diagnosi differenziale e la caratterizzazione di lesioni, la stadiazione e la valutazione dell'estensione delle neoplasie, la diagnosi differenziale delle recidive neoplastiche nei confronti delle fibrosi post-chirurgiche o post-radioterapiche, e il monitoraggio del successo o dell'insuccesso di un trattamento terapeutico. Di seguito sono riportate alcune delle applicazioni più comuni della PET in campo oncologico.

Di Chiro e coll. furono i primi ricercatori a riconoscere il potenziale diagnostico della PET con [¹⁸F]FDG nei tumori cerebrali nel 1982 (1). Da allora numerosi studi hanno validato l'uso della PET nel grading istologico, dimostrando la capacità di differenziare tra neoplasie a basso grado e quelle ad alto grado di malignità (2), e nella diagnostica differenziale tra fibrosi e recidiva post-trattamento (3). Risultati promettenti sembrano fornire anche la [¹¹C]metionina e la [¹¹C]timidina (4,5), particolarmente nella identificazione di focolai neoplastici in pazienti con elevato rischio di masse cerebrali sia di origine maligna che flogistico-settica, quali i pazienti immunodepressi (6). Per quanto riguarda lo studio del polmone, la problematica concernente il nodulo polmonare solitario talvolta non trova una risposta esauriente nonostante l'impiego di indagini più sofisticate quali la TC. Vari studi effettuati mediante la PET documentano la validità di questa tecnica nella diagnosi del nodulo polmonare benigno e maligno (7-9). Per quanto riguarda la stadiazione dei linfonodi mediastinici, la PET si propone come metodica di prima scelta per il corretto inquadramento diagnostico capace di modificare il management del paziente nel 20-40% dei casi (10, 12). Nel follow-up post-trattamento chirurgico e/o medico, la PET ha dimostrato maggiore sensibilità rispetto alla TC e RM nella diagnosi differenziale tra recidiva/persistenza e fibrosi con un valore aggiuntivo del 20-35% rispetto alle metodiche convenzionali (13,14).

La PET con [¹⁸F]FDG, nonostante sia stata impiegata con relativo successo nella diagnostica differenziale nodulo benigno/ nodulo maligno (15, 16), è certamente di maggiore importanza nella stadiazione preoperatoria delle neoplasie della mammella per la possibilità di valutare in maniera non invasiva le linfadenopatie del cavo ascellare (17-20). Nel follow-up della paziente con patologia neoplastica mammaria la PET risulta inoltre utile per la diagnosi precoce di malattia metastatica in caso di aumento di marker e nella individuazione di recidiva locale in paziente sottoposte a ricostruzione mammaria, nelle quali l'applicazione di protesi può generare artefatti all'imaging TC o RM. Interessante ambito di applicazione, ancora in fase di sviluppo, rappresenta la valutazione della risposta al trattamento (21-23).

La PET si propone oggi come metodica di prima scelta nella stadiazione e

— Metodologia ed applicazioni cliniche della tomografia ad emissione di positroni (PET) —

follow-up del paziente con malattia linfoproliferativa (24-27), e può risultare particolarmente utile anche nel monitoraggio terapeutico della malattia (28, 29).

In merito al carcinoma del colon retto, la PET con [¹⁸F]FDG rappresenta un ausilio di particolare utilità per il clinico, in corso di staging (30) e soprattutto nel follow-up del paziente, permettendo un precoce riconoscimento della recidiva locale (accuratezza diagnostica PET 95% *versus* TC 65%) e della progressione della malattia (PET vs imaging tradizionale: sensibilità 95% vs 45%; specificità 97% *versus* 67%) (31-38).

Il carcinoma del pancreas è stata una delle prime neoplasie indagate con la PET utilizzando diversi tipi di radiofarmaco ([¹¹C]triptofano; [¹¹C]metionina; [¹⁵O]-acqua). L'accumulo pancreatico del [¹⁸F]FDG è strettamente correlato con l'espressione tumorale del trasportatore di membrana GLUT-1 e con i livelli glicemici (39). La PET con [¹⁸F]FDG ha fornito elevati livelli di accuratezza nella diagnosi differenziale benigna/maligna di masse pancreatiche, anche a carattere cistico (40). Ricorrendo alla determinazione del SUV, si ottengono valori di sensibilità e specificità dell'88% e del 100%, rispettivamente (40-43). Particolare interesse riveste la possibilità di identificare la progressione della patologia, soprattutto a livello linfonodale, con una sensibilità incrementale rispetto all'imaging tradizionale nel range del 35-50%. Infine, recenti indagini sottolineano l'importanza dell'imaging PET nella valutazione dell'esito finale del paziente con adenocarcinoma pancreatico (44).

L'identificazione dei tumori neuroendocrini rappresenta un quesito di non facile soluzione per il clinico. L'accuratezza diagnostica della PET con [¹⁸F]FDG risulta sicuramente inferiore rispetto a quella ottenibile in altre forme di patologia neoplastica, verosimilmente in rapporto allo scarso atteggiamento ipermetabolico-proliferativo delle lesioni. Tuttavia, l'uso di traccianti specifici (come il [¹¹C]idrossitriptofano, precursore della serotonina), fornisce informazioni uniche sulla sede, numero di lesioni e diffusione della malattia (45).

Il cancro dell'esofago rappresenta il nono tipo di tumore per incidenza nel mondo. Poiché in questa malattia la sopravvivenza è intimamente correlata allo stadio di progressione della malattia al momento della diagnosi, il precoce riconoscimento della sede ed estensione della neoplasia può influenzare fortemente la prognosi. I dati disponibili in letteratura concernenti il possibile ruolo della PET nell'inquadramento diagnostico del paziente con tumore dell'esofago non sono molti ma appaiono estremamente incoraggianti. In un recente studio di Flanagan e collaboratori la PET presentava un'accuratezza superiore rispetto alla TC nella caratterizzazione dei linfonodi asportati, con un corretto riconoscimento di metastatizzazione loco-regionale nel 76% dei pazienti, contro il 45% dell'imaging convenzionale (46). Analogamente, Block e collaboratori dimostravano

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

una maggiore sensibilità diagnostica della PET con [^{18}F]FDG rispetto alla TC nella identificazione di metastasi a distanza di pazienti con cancro esofageo (47). Pertanto, questi dati suggeriscono che la PET può svolgere in futuro un ruolo di rilievo sia in fase di stadiazione che in fase di follow-up dei pazienti con carcinoma del distretto esofageo (48).

Il 20-40% dei pazienti affetti da melanoma presentano un tumore apparentemente localizzato che dopo asportazione chirurgica risulta, in realtà, disseminato alle stazioni linfatiche loco-regionali. Sia in corso di stadiazione che di follow-up la PET con [^{18}F]FDG ha dimostrato un valore incrementale (circa del 50%) di sensibilità e valori assoluti di accuratezza nel riconoscimento di progressione della malattia superiori alle metodiche convenzionali (49-50).

Per quanto riguarda le neoplasie dell'apparato nefrouinario, a causa dell'eliminazione del fluorodesossiglucosio attraverso l'emuntore renale le neoplasie del rene e della vescica risultano particolarmente difficili da indagare con la PET (51). Teoricamente la PET dovrebbe possedere un valore diagnostico aggiuntivo, rispetto alla TC, per la sua potenziale capacità di caratterizzare dal punto di vista metabolico-proliferativo le masse renali. Alcuni dati preliminari della letteratura appaiono incoraggianti e rilevano l'importanza di ritardare l'imaging PET, rispetto al momento dell'iniezione di [^{18}F]FDG, per ottenere un rapporto tumore/rene sufficientemente alto (52). Inoltre, Goldberg e coll. (53) hanno recentemente sottolineato che la combinazione di un imaging PET negativo con agobiopsia negativa garantisce una elevata accuratezza nella definizione di masse renali indeterminate. Considerazioni analoghe possono essere fatte per il carcinoma della vescica e della prostata, per i quali scarse sono le informazioni fornite dalla letteratura scientifica e limitate rimangono le applicazioni in fase diagnostica primaria (54). Di contro, l'imaging PET conserva tutto il suo potenziale diagnostico in corso di stadiazione e nel follow-up dei pazienti affetti da tali patologie, permettendo il precoce riconoscimento della progressione loco-regionale della malattia e la presenza di metastasi a distanza.

La PET può essere utilizzata, inoltre, per l'identificazione dei tumori ovarici (55,56) e del testicolo (57); tuttavia, il principale ruolo svolto da tale metodica in questi casi rimangono i contributi che possono essere forniti in fase di stadiazione, valutazione della risposta al trattamento e riconoscimento precoce di recidiva della malattia (58-60).

Infine, i carcinomi a primitività sconosciuta rappresentano una realtà clinica relativamente comune rappresentando circa il 5% di tutte le diagnosi in ambito oncologico. Recenti indagini confermerebbero l'efficacia della PET con [^{18}F]FDG nell'identificazione della primitività sconosciuta (fino al 53% dei pazienti studiati), con elevati valori di accuratezza diagnostica sia nella identifi-

— *Metodologia ed applicazioni cliniche della tomografia ad emissione di positroni (PET)* —

cazione della sede di insorgenza della patologia che nel riconoscimento della diffusione loco-regionale ed a distanza della malattia (61-64).

Applicazioni cliniche nei tumori testa collo

Le principali indicazioni cliniche della PET nei tumori testa-collo sono costituite dalla stadiazione, monitoraggio della risposta terapeutica e dall'identificazione di recidiva di malattia (65-67).

Lo staging tumorale è basato sulla valutazione delle dimensioni del tumore primario, sulla presenza del coinvolgimento linfonodale e sulla ricerca di metastasi a distanza. Nel primo caso, cioè nell'identificazione del tumore primitivo (T), le metodiche radiologiche tradizionali (ECO, TC e RM) forniscono maggiori dettagli anatomici sulla lesione neoplastica primitiva rispetto alla PET; tuttavia, in circa 5% dei casi il tumore primitivo non viene identificato ("primitivo sconosciuto"), ed è proprio in questo caso che l'indagine PET può essere indicata, in quanto è in grado di identificare una neoplasia primitiva sconosciuta in circa il 25-30 % dei casi (68,69). La sensibilità per la visualizzazione del tumore primitivo è pari al 88-100% con una sensibilità aggiuntiva nei confronti dell'imaging convenzionale del 22-54 % (70,71).

Per quanto concerne le metastasi linfonodali (N), numerosi studi hanno dimostrato che uno dei vantaggi principali della PET con [¹⁸F]FDG, nei confronti delle metodiche di imaging tradizionali, consiste nel fatto che l'individuazione della malattia, con questa tecnica, è correlata solamente alla presenza di ipermetabolismo (67-70). Pertanto, mentre sulla base dell'imaging anatomico-volumetrico, vengono considerati sospetti/patologici i soli linfonodi con diametro superiore a 1-1,5 cm, la PET è in grado di individuare come patologici anche linfonodi di normali dimensioni (< 1 cm), con micrometastasi al loro interno. Il più piccolo linfonodo metastatico identificato con la PET aveva un diametro massimo di 4 mm (69). In uno studio condotto su circa 1400 linfonodi in 60 pazienti, Adams et al. hanno dimostrato che la sensibilità e la specificità della PET, nell'identificazione di metastasi linfonodali sono entrambe di circa il 10% superiori a quelle delle indagini morfologiche (72). Inoltre, la PET risulta di grande utilità qualora il chirurgo opti per un intervento di linfadenectomia loco-regionale funzionale, ove intenda cioè asportare i soli linfonodi positivi o presunti tali. Per una ottimale pianificazione terapeutica è quindi estremamente importante disporre di una metodica che abbia un valore predittivo negativo assai elevato, come quello della PET con [¹⁸F]FDG (73). Va segnalato inoltre che le metastasi linfonodali sono presenti nel 40% dei pazienti alla diagnosi di malattia e che la prognosi è strettamente legata a questo fattore; infatti, la sopravvivenza a 5 anni è superiore al 50% in assenza, ma inferiore al 30% in presenza di interessamento

LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

linfonodale. In questo caso, la determinazione del SUV, o di altri parametri quantitativi, non assume un particolare valore clinico, in quanto anche piccoli linfonodi con modesta entità di captazione del radiofarmaco possono essere sede di micrometastasi, meritando di essere segnalati ed asportati (74).

L'imaging PET nelle neoplasie testa-collo trova indicazione anche per quanto riguarda la ricerca di metastasi a distanza (M) consentendo di disporre di una stadiazione completa del paziente. I limiti di questo approccio consistono nella possibilità di falsi positivi per la coesistenza di processi infiammatori (ad esempio a livello polmonare) e per la bassa sensibilità per lesioni secondarie di piccole dimensioni (< 5mm).

Il valore incrementale della PET rispetto alla TC e alla RM è ancora più evidente nella valutazione della risposta terapeutica alla radioterapia, chemioterapia o alla chirurgia, con valori di sensibilità e specificità sensibilmente superiori, poiché le alterazioni anatomiche del collo (fibrosi, eritema, edema) indotte dalla terapia, soprattutto dalla chemio- e radioterapia, rendono assai complessa l'interpretazione dei risultati ottenuti con metodiche tradizionali (75). Poiché la PET è uno studio funzionale metabolico, si possono identificare facilmente cambiamenti nel metabolismo tumorale post-terapeutici. La radioterapia, ad esempio, induce un ipermetabolismo infiammatorio acuto, che può essere confuso con quello di tipo neoplastico (76). Nei normali tessuti molli superficiali delle regioni irradiate si osserva, in genere, un significativo aumento della captazione di [¹⁸F]FDG; tale iperaccumulo nelle regioni irradiate si può osservare fino a 12-16 mesi dal trattamento, anche se la sua durata effettiva è al momento attuale ancora oggetto di studio. In genere la determinazione del SUV consente la diagnosi differenziale tra recidiva ed esiti di radioterapia, anche se, in alcuni casi, la captazione del tracciante può risultare in un range di dubbio significato diagnostico; alcuni studi hanno evidenziato che una precoce riduzione della captazione di [¹⁸F]FDG da parte della neoplasia dopo trattamento radioterapico non ha necessariamente un valore prognostico positivo (77). Al contrario, le variazioni metaboliche successive al trattamento chemioterapico correlano maggiormente con la risposta terapeutica; infatti, alcune neoplasie mostrano una significativa riduzione della captazione patologica del tracciante, associata ad una buona risposta terapeutica (una riduzione dell'80% del SUV è predittiva di una completa risposta terapeutica). Inoltre, la presenza di un atteggiamento ipermetabolico secondario a flogosi post-chemioterapia non sembra costituire un problema significativo, come invece per il trattamento radioterapico (78).

La sensibilità e la specificità della [¹⁸F]FDG-PET nell'identificazione di malattia residua dopo chemioterapia sono di circa il 90%. In uno studio prospettico, Lowe et al. hanno dimostrato che la PET possiede una sensibilità analoga a

— Metodologia ed applicazioni cliniche della tomografia ad emissione di positroni (PET) —

quella della biopsia (circa 90 %) nella ricerca di residuo di malattia dopo chemioterapia ed una specificità dell'83% (78); in un altro studio prospettico condotto da Greven et al., la PET ha mostrato una sensibilità del 80 % ed una specificità del 81% nell'identificazione di residuo di malattia o di recidiva tumorale in pazienti sottoposti a trattamento radioterapico (79).

Bisogna, infine, citare il contributo fornito da Reisser et al. nell'interpretazione del significato da attribuire alle modificazioni nella captazione di [^{18}F]FDG che si possono riscontrare precocemente all'inizio della chemioterapia (80). Secondo questi Autori, esiste una correlazione lineare tra l'accumulo del radiofarmaco ed il tasso di crescita cellulare nel corso della terapia, per cui un aumento nell'uptake di [^{18}F]FDG è indice del fallimento del trattamento eseguito. In questo modo si possono facilmente identificare i soggetti "non responders" e quindi, di conseguenza, sospendendo in questi pazienti la terapia pianificata, si possono evitare i gravi effetti collaterali successivi ad un trattamento che risulterebbe nel tempo inutile, oppure mettere a punto un nuovo schema terapeutico.

Le comuni metodiche di indagine di tipo morfologico possono incontrare notevoli difficoltà nella diagnosi di recidiva di malattia a causa delle alterazioni a carico dei tessuti molli successive al trattamento chirurgico e radioterapico, in particolare a livello della laringe, della base della lingua e dell'orofaringe. Ad esempio, in uno studio eseguito da Chong et al., la RM e la TC hanno mostrato una sensibilità di circa il 50% nell'identificazione di recidiva di carcinoma rinofaringeo, con una certa variabilità di interpretazione tra i vari operatori (81). Al contrario, in vari studi la PET ha evidenziato una sensibilità ed una specificità nettamente superiori a quelle delle metodiche morfologiche standard (77); infatti, nel follow-up di pazienti con tumori testa-collo, al termine del protocollo terapeutico, la PET è stata in grado di identificare circa il doppio delle recidive tumorali rispetto alle convenzionali indagini morfologiche (82,83). Questa elevata sensibilità è legata al fatto che la maggior parte delle recidive hanno piccole dimensioni e, pertanto, richiedono ripetute biopsie di conferma. Se la biopsia iniziale risulta negativa, ma la PET mostra una patologica ipercaptazione, il paziente andrebbe sottoposto a biopsie ripetute nel tempo o ad uno stretto follow-up (84).

Quali sono i limiti tecnici della PET con [^{18}F]FDG nell'imaging della regione testa-collo? Sono essenzialmente costituiti dalla possibilità di reperti falsamente positivi dovuti principalmente alle varianti fisiologiche di captazione del [^{18}F]FDG: non è infrequente osservare un iperaccumulo del radiofarmaco a livello delle tonsille (adenoidee, palatina e linguale), del pavimento della bocca e della muscolatura laringea che può talvolta essere di incerta interpretazione. Occasionalmente, si può evidenziare anche una fisiologica ipercaptazione a cari-

————— *LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA* —————

co di alcuni muscoli, tra cui lo sternocleidomastoideo (la captazione muscolare del [^{18}F]FDG è in rapporto al grado di attività muscolare). Anche se raramente, altri muscoli di questo distretto, come per esempio alcuni muscoli masticatori, possono mostrare un'aumentata captazione del tracciante. Per questo motivo, alcuni autori ritengono utile l'uso del diazepam come miorilassante. Inoltre, in corrispondenza del terzo inferiore del collo una certa iperattività a livello dei punti di inserzione clavari dei muscoli cervicali può essere facilmente confuso con linfadenopatie sovraclavari bilaterali, anche se la captazione di pertinenza muscolare è in genere simmetrica.

— *Metodologia ed applicazioni cliniche della tomografia ad emissione di positroni (PET)* —

Bibliografia

1. Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (¹⁸F) fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982; 32: 1323-1329.
2. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, et al. Optimal cut-off levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiated of low grade from high grade brain tumors with PET. *Radiology* 1995; 195: 47-52.
3. Schifter T, Hoffman JM, Hanson MW, et al. Serial FDG-PET studies in the prediction of survival in patients with primary brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 509-61.
4. Ribom D, Eriksson A, Hartman M, et al. Positron emission tomography ¹¹C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 2001; 92: 1541-1549.
5. De Reuck J, Santens P, Goethals P, et al. [Methyl-¹¹C]thymidine positron emission tomography in tumoral and non-tumoral cerebral lesions. *Acta Neurol Belg* 1999; 99: 118-25.
6. O'Doherty MJ, Barrington SF, Campbell M, et al. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. *J Nucl Med* 1997; 38: 1575-83.
7. Gould MK, Lillington GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Thorax* 1998; 53: S32-7.
8. Chiti A, Schreiner FA, Crippa F, et al. Nuclear medicine procedures in lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 533-55.
9. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000; 20: 59-66.
10. Dhital K, Saunders CA, Seed PT, et al. [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 425-8.
11. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1441-56.
12. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, et al. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001; 120: 521-7.
13. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP et al. The utility of ¹⁸F-FDG PET for suspected recurrent non-small cell lung cancer after potentially curative therapy: impact on management and prognostic stratification. *J Nucl Med* 2001; 42: 1605-13.
14. Mac Manus MP, Hicks RJ, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001; 92: 886-95.
15. Avril N, Dose J, Janicke F, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1848-57.
16. Avril N, Bense S, Ziegler SI, et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997; 38: 1186-91.
17. Hubner KF, Smith GT, Thie JA, et al. The Potential of F-18-FDG PET in breast cancer. Detection of primary lesions, axillary lymph node metastases, or distant metastases. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 197-205.
18. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3495-502.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

19. Hoh CK, Schiepers C. 18-FDG imaging in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 49-56.
20. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. *Semin Roentgenol* 2001; 36: 250-60.
21. Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 931-8.
22. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1689-95.
23. Gennari A, Donati S, Salvadori B, et al. Role of 2-[¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clinical Breast Cancer* 2000; 1: 156-161.
24. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, et al. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 1994; 190: 111-6.
25. de Wit M, Bumann D, Beyer W, et al. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol* 1997; 8 S: 57-60.
26. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203: 795-800.
27. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 721-8.
28. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 543-53.
29. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001; 91: 889-99.
30. Berlin JW, Gore RM, Yaghmai V, et al. Staging of colorectal cancer. *Semin Roentgenol* 2000; 35: 370-84.
31. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PETscan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 759-67.
32. Kalff VV, Hicks R, Ware R, et al. F-18 FDG PET for suspected or confirmed regional recurrence of colon Cancer. A prospective study of impact and outcome. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 183.
33. Imbriaco M, Akhurst T, Hilton S, et al. Whole-Body FDG-PET in patients with recurrent colorectal carcinoma. A comparative study with CT. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 107-114.
34. Arulampalam TG, Costa DG, Visvikis DG, et al. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1758-65.
35. Meta J, Seltzer M, Schiepers C, et al. Impact of ¹⁸F-FDG PET on managing patients with colorectal cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001; 42: 586-90.
36. Park KC, Schwimmer J, Shepherd JE, et al. Decision analysis for the cost-effective management of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 2001; 233: 310-9.
37. Arulampalam TH, Costa DC, Loizidou M, et al. Positron emission tomography and colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 176-89.
38. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with [F-

— *Metodologia ed applicazioni cliniche della tomografia ad emissione di positroni (PET)* —

- 18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal cancer and liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 388-95.
39. Higashi T, Tamaki N, Honda T, et al. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study. *J Nucl Med* 1997; 38: 1337-44.
 40. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, et al. Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2001; 234: 675-80.
 41. Zimny M, Bares R, Fass J, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 678-82.
 42. Keogan MT, Tyler D, Clark L, et al. Diagnosis of pancreatic carcinoma: role of FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1565-70.
 43. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, et al. Delayed ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 2000; 89: 2547-54.
 44. Maisey NR, Webb A, Flux GD, et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas: a pilot study. *Br J Cancer* 2000; 83: 287-93.
 45. Eriksson B, Bergstrom M, Orlefors H, et al. Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 68-76.
 46. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Staging of esophageal cancer with ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997.
 47. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 770-777.
 48. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3202-10.
 49. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, et al. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89: 1019-25.
 50. Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 70-5.
 51. Hofer C, Kubler H, Hartung R, et al. Diagnosis and monitoring of urological tumors using positron emission tomography. *Eur Urol* 2001; 40: 481-7.
 52. Wahl RL, Harney J, Hutchins G, et al. Imaging of renal cancer using positron emission tomography with 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-glucose: pilot animal and human studies. *J Urol* 1991; 146: 1470-4.
 53. Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, et al. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. *Clin Radiol.* 1997; 52: 510-5.
 54. Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 108-11.
 55. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, et al. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[¹⁸F]deoxyglucose (2-[¹⁸F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993; 51: 197-204.
 56. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK, et al. Value of [¹⁸F]-FDG positron emis-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

- sion tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000; 10: 761-7.
57. Cremerius U, Effert PJ, Adam G, et al. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. *J Nucl Med* 1998; 39: 815-22.
 58. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 310-5.
 59. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, et al. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 17-21.
 60. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2001; 176: 1449-54.
 61. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82: 1160-6.
 62. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, et al. ¹⁸F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumour (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35: 1076-82.
 63. Trampal C, Sorensen J, Engler H, et al. ¹⁸F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in the detection of unknown primary tumors. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 160.
 64. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 294-301.
 65. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler, et al. Evaluation of head and neck cancer with ¹⁸FDG-PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 816-821.
 66. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23: 1056-1060.
 67. Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23: 933-941.
 68. Hollenbeak CS, Lowe VJ, Stack BC. The cost-effectiveness of fluorodeoxyglucose 18-F positron emission tomography in the N0 neck. *Cancer* 2001; 92: 2341-2348.
 69. Braams JM, Pruim J, Kole AC, et al. Detection of unknown occult primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 112-115.
 70. Laubenbacher C, Saumbweber D, Wagner MC, et al. Comparison of fluorine-18-fluoro-deoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995; 36: 1747-1757.
 71. Wong WL, Chevretton EB, McGurk M, et al. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Appl Sci* 1997; 22: 209-214.
 72. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of ¹⁸F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1255-1260.
 73. Myers LL, Wax MK, Nabi H, et al. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998; 108: 232-236.
 74. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, et al. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 332-335.

— *Metodologia ed applicazioni cliniche della tomografia ad emissione di positroni (PET)* —

75. McGuirt WF, Greven K, Williams D 3rd, et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck* 1998; 20: 208-15.
76. Rege SD, Chaiken L, Hoh CK, et al. Change induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck: quantitation with PET. *Radiology* 1993; 189: 807-812.
77. Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2001; 23: 942-6.
78. Lowe V, Dunphy F, Varvares M, et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using FDG-PET. *Head Neck* 1997; 19: 666-674.
79. Greven KM, Williams D, Keyes JJ, et al. Can positron emission tomography distinguish tumor recurrence from irradiation sequelae in patients treated for larynx cancer? *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 353-357.
80. Reisser C, Haberkorn U, et al. Chemotherapeutic management of head and neck malignancies with positron emission tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 272-276.
81. Chong VFH, Fan Y-H. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CT. *Radiology* 1997; 202: 463-470.
82. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996; 200: 135-141.
83. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1773-82.
84. Lowe VJ, Dunphy F, Boyd J, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2000; 18: 651-658.

+

LA TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET) CON 2-[¹⁸F]FLUORODEOSSIGLUCOSIO (FDG) NEI CARCINOMI SQUAMOCELLULARI DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE

L. Bruschini, B. Fattori, F. Ursino, I. Paglianiti, A. Giorgetti, P. Bruschini

Introduzione

La tomografia ad emissione di positroni (PET) con 2-(¹⁸F)-Fluorodeossiglucosio (FDG) come tracciante, è una metodica di imaging funzionale, che consente di identificare le neoplasie in base ad alterazioni del metabolismo cellulare. L'FDG è l'analogo radioattivo del glucosio, e come tale con un meccanismo di trasporto transmembrana facilitato, si concentra nelle cellule dei tessuti sani e neoplastici in proporzione al loro metabolismo glucidico. Dentro alla cellula l'FDG è fosforilato a FDG-6-fosfato da esochinasi intracellulari. In questa forma non può essere utilizzato come substrato metabolico nelle successive tappe della glicolisi, nè può diffondere al livello extracellulare. L'FDG è così metabolicamente intrappolato nello spazio intracellulare. Il forte incremento del metabolismo glucidico di molte neoplasie è noto da tempo (76). Per questo molte neoplasie concentrano l'FDG in quantità molto superiore ai tessuti sani circostanti e vengono così identificate. Tutti i carcinomi del distretto testa collo (HNC) hanno una elevata attività glicometabolica e di conseguenza una elevata captazione di FDG.

L'impiego dell'imaging PET-FDG come metodica diagnostica clinica negli HNC è relativamente recente. La prima utilizzazione risale al 1992 (6). In seguito è stata impiegata sia nella stadiazione prima del trattamento, che nel follow-up, con specifiche indicazioni, dove l'imaging TC od RM trova limitazioni diagnostiche, come nella identificazione dei tumori primitivi occulti; nella stadiazione del collo in assenza di metastasi clinicamente identificabili (collo clinicamente N0); nella identificazione dei secondi tumori primitivi simultanei, sincroni, o metacroni, e delle metastasi a distanza asintomatiche, nella diagnosi di tumore residuo/recidiva dopo chirurgia e/o radio-chemioterapia; e nella valutazione della risposta alla radio-chemioterapia.

Identificazione dei tumori primitivi occulti

L'1-6% degli HNC si manifestano con evidenti linfadenopatie laterocervicali metastatiche, senza che venga identificato il tumore primitivo, né dall'esame obiettivo clinico (ispezione, panendoscopia, biopsie multiple), né dall'imaging radiologico TC od RM (tumori primitivi occulti) (15, 50). Sono T1 piccoli (<1cm) situati in sedi difficilmente esplorabili come la rinofaringe od il seno piriforme. Alcuni si confondono con i tessuti sani circostanti nella base linguale o nella tonsilla palatina. L'imaging TC od RM identifica solo il 10-30% circa dei T1 piccoli e l'esame obiettivo clinico (ispezione, panendoscopia e biopsia) è addirittura più sensibile dell'imaging radiologico in questa diagnosi (22, 50, 66). Cause della mancata identificazione radiologica, oltre alle piccole dimensioni, la diffusione superficiale in sedi come la glottide e la faringe, dove le minime alterazioni strutturali sono invisibili all'imaging TC od RM. In alcuni casi per altro, il T1 piccolo può regredire spontaneamente dopo aver dato metastasi e nei casi sottoposti a radioterapia può regredire in seguito alla terapia, senza essere stato mai identificato (50). Rispetto all'imaging TC od RM, la PET-FDG ha il vantaggio di identificare queste piccole neoplasie in base alla loro attività metabolica e non alla loro morfologia. Per questo, consente di identificare il 22-50% dei T occulti alla stadiazione clinica standard (ispezione, panendoscopia ed imaging TC od RM), anche di dimensioni molto piccole (Fig.1). I T1 più piccoli sono stati diagnosticati nella faringe (rinofaringe, tonsilla palatina, base linguale) ed avevano diametri da 0,3 a 0,6 cm (7, 9). La PET-FDG è indicata come

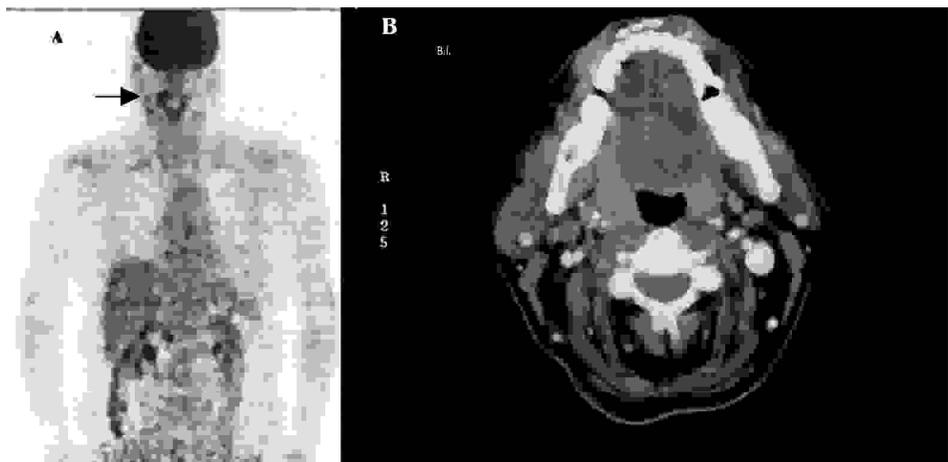


Figura 1: A) PET total body: tumore primitivo della parete laterale destra dell'orofaringe. B) Scansione TC assiale dopo somministrazione di mdc ev: a livello delle logge tonsillari non si rilevano asimmetrie del lume aereo, nè immagini di espanso.

— La tomografia ad emissione di positroni (PET) con $2^{[18F]}$ Fluorodesossiglucosio (FDG) —

la metodica attualmente più sensibile per l'identificazione dei tumori primitivi occulti del distretto testa collo (1, 35, 46).

Stadiazione clinica del tumore primitivo prima del trattamento

La stadiazione clinica ha lo scopo di identificare il tumore primitivo (T) e di definirne le dimensioni, la eventuale estensione ai tessuti molli adiacenti e l'infiltrazione di cartilagini, ossa e vasi. Le metodiche diagnostiche standard sono l'esame obiettivo clinico (ispezione, panendoscopia, biopsia) e l'imaging TC od RM (22). L'esame obiettivo clinico consente di stadiare correttamente soltanto una metà dei T, restando gli altri in genere sottostadiati, per l'insufficiente definizione della estensione del tumore ai tessuti adiacenti e della infiltrazione di ossa cartilagini o vasi. L'esame obiettivo, per altro, consente di identificare alcuni T1 piccoli, invisibili all'imaging TC od RM (40, 57). L'imaging TC od RM consente la stadiazione corretta della gran parte dei tumori primitivi non trattati (77-81%) (66) ed in particolar modo delle forme avanzate. Per l'identificazione dei tumori piccoli ($T1 < 1\text{cm}$) la sensibilità delle due metodiche decresce (soltanto il 10-30% circa viene correttamente identificato) (66).

A questo riguardo la PET-FDG ha dei vantaggi sull'imaging morfologico, perché consente di identificare T in relazione alla sua attività metabolica, indipendentemente dalle dimensioni, dalla sede (superficiale o sottomucosa) e dalle modifiche indotte nei tessuti circostanti (Fig. 2, pag. 230). Ed infatti la PET-FDG consente l'identificazione del 25-50% dei T1 piccoli "occulti" alla stadiazione clinica standard.

Tuttavia l'imaging PET-FDG non consente di stadiare T con la stessa correttezza di TC od RM per la peggiore definizione di immagine (0,5 vs 0,1cm) e per la diffusione di FDG nei tessuti infiammatori e nella mucosa circostante al tumore. In genere le dimensioni di T vengono sovrastimate (39).

Nella stadiazione prima del trattamento, la PET-FDG è stata utilizzata anche per valutare le caratteristiche di accrescimento e di aggressività degli HNC, considerando che lo sviluppo del tumore è in genere correlato all'incremento della sua attività metabolica. Valori di captazione elevati di FDG sono stati osservati nelle neoplasie più avanzate con prognosi peggiore (51). Anche il grado di differenziazione cellulare è stato correlato con la captazione di FDG dimostrando un rapporto diretto tra SUV (valore di captazione FDG standardizzato) ed il grading istologico più elevato del tumore. Tuttavia una relazione statisticamente significativa non è stata dimostrata (27, 39).

Nel complesso le informazioni che la PET-FDG è in grado di fornire sono di integrazione all'imaging TC od RM impiegati nella stadiazione clinica standard pretrattamento, ma non ne giustificano la sistematica utilizzazione considerando il costo elevato dell'esame.

Stadiazione clinica delle metastasi linfonodali cervicali prima del trattamento

La stadiazione clinica dei linfonodi metastatici (N) prima del trattamento, ha lo scopo di identificare i linfonodi patologici e di definire la loro morfologia (dimensioni, diffusione ai tessuti adiacenti, infiltrazione di ossa, cartilagini o vasi). Le metodiche diagnostiche standard sono la palpazione del collo e l'imaging TC od RM. L'ecografia è più comunemente impiegata nel follow-up (52). Con la stadiazione clinica si distinguono i colli clinicamente N0, nei quali non sono messi in evidenza linfonodi patologici, dai colli clinicamente N+ dove palpazione e/o imaging radiologici identificano 1 o più linfonodi patologici.

Colli clinicamente N0

Le dimensioni dei linfonodi normali nell'adulto variano da 0,2 a 2 cm. (29). I linfonodi di 2 cm. sono palpabili in qualsiasi parte del collo, mentre la palpazione dei linfonodi piccoli dipende dalla sede e dalla consistenza dei linfonodi e dalle dimensioni del collo. Nei colli di dimensioni medie sono palpabili linfonodi di 0,5 cm. in sedi superficiali come la loggia sottomandibolare o la sottomentoniera e di 1 cm. in aree più profonde come la loggia sopraclaveare o la iugodiagastica. La palpazione del collo è soggetta a variazioni ed errori diagnostici a seconda della posizione del paziente, della dimensione del collo od alla radioterapia (62). Come metodica di stadiazione è scarsamente accurata. Sensibilità e specificità nella diagnosi di metastasi linfonodali sono indicate nel range del 60-70% e decrescono nelle sedi meno accessibili (3, 62). Ne consegue che il 30-40% di colli negativi alla palpazione sono a rischio di metastasi occulte.

L'imaging TC od RM identifica le metastasi principalmente in base ad alterazioni strutturali come la necrosi centrale e la rottura capsulare con la diffusione della metastasi ai tessuti vicini (extranodal spread). Queste alterazioni sono tipiche dei linfonodi iperplastici nei colli positivi alla palpazione, mentre le micrometastasi dei linfonodi piccoli nei colli negativi alla palpazione non sono radiologicamente evidenziabili (71). In questi sono prese in considerazione modificazioni della morfologia del linfonodo che indicano in modo indiretto la probabile presenza di metastasi, come la forma ovoidale od arrotondata il raggruppamento di 3 o più linfonodi e la dimensione del linfonodo (65, 72). La forma arrotondata è considerata assai più sospetta della forma ovoidale o piatta. Nella maggior parte dei linfonodi infiammatori il rapporto tra il diametro massimo ed il minimo è ≥ 2 , mentre nei linfonodi arrotondati i due diametri sono uguali. La misura critica del diametro al di sotto della quale è possibile escludere la metastasi è stata oggetto di molti studi. Sono state indicate misure variabili da 0,5 a 3 cm. in relazione anche ai diversi livelli cervicali interessati. Le misure intorno ad 1 cm. del diametro minimo del linfonodo sono in genere condivise dalla maggior parte dei radiologi (13, 20, 45, 63, 67, 72). Questa misura incide

—La tomografia ad emissione di positroni (PET) con 2^[18F]Fluorodesossiglucosio (FDG)—

significativamente sulla accuratezza della diagnosi radiologica: se la misura del diametro indicante la probabile metastasi è piccola, la sensibilità dell'imaging TC od RM nella identificazione della metastasi diventa elevata, mentre la specificità è bassa, il contrario se la misura scelta è grande. Nel complesso i tre parametri, dimensione forma e raggruppamento dei linfonodi variamente combinati tra loro, costituiscono i criteri principali di identificazione radiologica delle metastasi nei linfonodi piccoli dei colli negativi alla palpazione (Tab.1).

Tab.1: Criteri di identificazione dei linfonodi patologici utilizzati da differenti autori

Mancuso (45)	1983	Linfonodi retrofaringei di 8 mm, o 15 mm agli altri livelli, o raggruppamento di 3 o più linfonodi di 8-15 mm
Close (13)	1989	Linfonodi ovali di 30 mm o rotondi di 10 mm, o raggruppamenti di 2 o più linfonodi di 10-30 mm
Stern (67)	1990	Linfonodi di 15 mm in tutti i livelli
Som (63)	1992	Linfonodi di 15 mm nei livelli 1° e 2°, 10 mm negli altri livelli
Friedman (20)	1993	Linfonodi 10 mm in tutti i livelli
van den Brekel (72)	1994	Diametro minimo di 11 mm al 2° livello, 10 mm negli altri livelli, raggruppamento di 3 o più linfonodi di 8-10 mm
Steinkamp (65)	1995	Diametro minimo di 8 mm o diametro massimo di 8mm e diametro massimo / diametro minimo <2

I criteri diversi di identificazione radiologica delle metastasi nei linfonodi piccoli determinano una notevole variabilità dei valori della sensibilità e specificità dell'imaging TC od RM nella stadiazione dei colli negativi alla palpazione riportati nelle diverse casistiche: la sensibilità varia dal 40 al 68% e la specificità dal 78 al 100%. Delle due metodiche la TC ha valori di sensibilità e specificità leggermente superiori, ma senza differenze statisticamente significative con la RM (Tab. 2).

Questi valori indicano che la stadiazione TC od RM consente di identificare oltre il 40% di metastasi occulte alla palpazione, restando tuttavia il rischio residuo di metastasi occulte (metastasi occulte radiologiche) nei colli clinicamente N0 nell'ordine del 32-60%, decisamente ancora troppo elevato perché TC od RM possano incidere sulla opzione chirurgica.

Tab.2: Sensibilità e specificità dell'imaging TC od RM nella stadiazione dei colli clinicamente N0.

		Imaging	sensibilità	specificità	N pazienti
Stern (67)	1990	TC	40	92	53
Friedman (20)	1990	TC	68	90	68
Moreau (54)	1990	TC	50	86	32
van den Brekel (72)	1993	TC	49	78	86
		RM	55	88	83
Righi (59)	1997	TC	60	100	25
Yucel (82)	1997	RM	57	92	20

La identificazione PET delle metastasi linfonodali non dipende in alcun modo dai criteri morfologici su esposti per la TC e la RM, ma esclusivamente

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

dall'aumento della captazione di FDG da parte delle cellule metastatiche. Vengono così identificate metastasi in linfonodi di diametro assai inferiore ad 1 cm con un incremento sensibile della accuratezza diagnostica rispetto a TC ed RM. Il linfonodo patologico più piccolo identificato dalla PET-FDG aveva un diametro di 0,4 cm. (10). Nei colli clinicamente N0 la sensibilità è indicata nel range del 67-90%, e la specificità nel range del 82-100% con differenze statisticamente significative in confronto alla TC ed alla RM segnalate in alcuni studi (Tab.3). Causa di falsi negativi sono le piccole metastasi vicine a grandi tumori primitivi che mascherano la captazione del linfonodo patologico (10), mentre i falsi positivi sono messi in relazione alla ipercaptazione dei macrofagi presenti nei linfonodi infiammatori (10, 36). La PET-FDG è indicata come la metodica più sensibile e specifica nella stadiazione di N, con una sensibilità aggiuntiva rispetto all'imaging TC od RM nell'ordine del 8-10% (43, 60) (Fig.3).

Tab.3: Confronto PET-FDG vs TC od RM nella stadiazione di N nei colli clinicamente N0

Autore		n. pazienti	Sensibilità PET	Specificità PET	Sensibilità TC-RM	Specificità TC-RM	Significatività PET/TC-RM
Rege (58)	1994	34	88	89	81 RM	89 RM	-
Laubenbacher (39)	1995	22	90	96	78 RM	71 RM	P< 05
Mc Guirt (49)	1995	49	83	82	78 TC	86 TC	-
Benchaou (7)	1996	48	72	99	67 TC	97TC	P=.25
Wong (79)	1997	16	67	100	67 TC/RM	25 TC/RM	-
Myers (55)	1998	14	78	100	57 TC	90 TC	P= 11
Adams (2)	1998	60	90	94	82 TC 80 RM	85 TC 79 RM	P<0.017 P<0.012

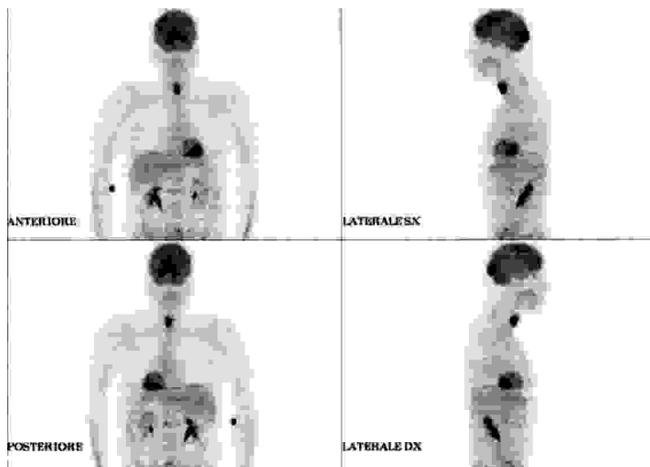


Figura 3: PET total body: tumore della laringe N0M0

Colli clinicamente N+

La stadiazione dei colli clinicamente N+ ha lo scopo di definire la configurazione dei linfonodi iperplastici patologici (dimensioni, diffusione ai tessuti adiacenti, infiltrazione di ossa, cartilagini o vasi) e di identificare tutti i linfonodi metastatici, compresi i linfonodi piccoli, che accompagnano nei diversi livelli cervicali,

—La tomografia ad emissione di positroni (PET) con $2^{[18F]}$ Fluorodesossiglucosio (FDG)—

le metastasi più grandi clinicamente evidenti. Le caratteristiche radiologiche dei linfonodi patologici sono, oltre all'aumento delle dimensioni, la forma arrotondata e la presenza di aree centrali disomogenee più chiare per la mancata diffusione del mezzo di contrasto dovute alla necrosi. La rottura capsulare (extranodal spread), caratterizzata dalla scomparsa dei piani di tessuto cellulo adiposo per la diffusione della neoplasia e dalla irregolarità del bordo dei linfonodi interessati, è particolarmente indagata, perché indica una prognosi grave ed incide sulla decisione di una chirurgia radicale (73). Nella identificazione di "extranodal spread" TC ed RM hanno una sufficiente accuratezza (78-90%) (81), anche se una corretta identificazione appare possibile solo nei linfonodi iperplastici. La rottura capsulare e la diffusione "microscopica" non è comunque identificabile e rimane un reperto istopatologico postoperatorio (73). La identificazione della infiltrazione di strutture vitali come la vena giugulare e la carotide o della estensione delle metastasi alla base cranica od al mediastino è rilevante clinicamente, perché incide sulla scelta della terapia chirurgica e/o radiante ed indica una prognosi seria. L'imaging TC ed RM ha una accuratezza elevata nella diagnosi di infiltrazione della parete della carotide (37, 80). La caratteristica radiologica tipica è data dal tumore che circonda il vaso per più di 270° . In questa diagnosi anche l'ecografia dà un contributo apprezzabile, indicando la fissità del tumore rispetto alla parete del vaso (26). La estensione delle metastasi agli spazi retrofaringei o paratracheali può non essere diagnosticata dall'imaging TC od RM se i linfonodi interessati sono piccoli. Come la identificazione dei linfonodi patologici piccoli, che accompagnano i più grandi clinicamente evidenti, pone gli stessi

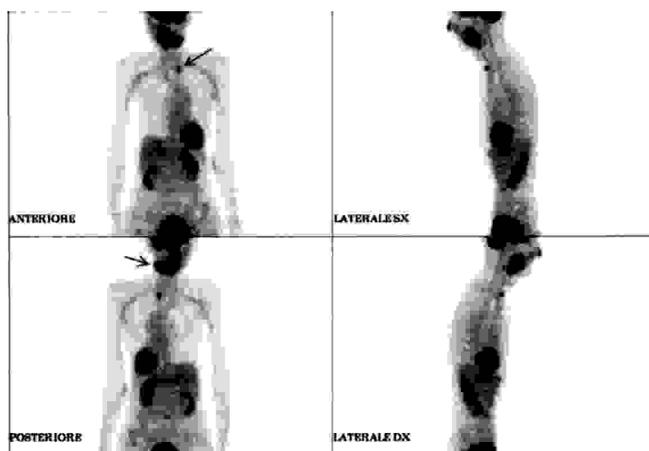


Figura 4: tumore del cavo orale con infiltrazione della mandibola e metastasi linfonodale sopraclavicolare (T4N1M0).

quesiti diagnostici già indicati per il collo clinicamente N0, per quali l'imaging PET-FDG ha indicazioni elettive (Fig.4).

Considerazioni cliniche

Il rischio di metastasi occulte nei colli clinicamente N0 varia in relazione alle dimensioni ed alla sede e ad altre caratteristiche biologiche e strutturali del tumore primitivo. Nei T

glottici o nei piccoli T rinosinusalì è relativamente basso (10-15%), mentre in molti T della rinofaringe, della faringe e del cavo orale, anche di piccole dimensioni, il rischio di metastasi occulte è del 50%, e nei T sopraglottici è del 20-50% con differenze sensibili a seconda delle sottosedi (31, 34, 49, 64). Se il T ha una sede centrale o si estende oltre la line mediana questo rischio coinvolge sia il collo ipsi che il controlaterale. Se il rischio di metastasi occulte è alto, è generalmente seguita l'opzione chirurgica, consistente nello svuotamento funzionale o selettivo mono o bilaterale; se è basso, come nei piccoli T1 rinosinusalì o del cavo orale; molti chirurghi scelgono l'opzione "wait and see". Un modello statistico basato sulla analisi dei dati prognostici della letteratura indica nel 20% il rischio di metastasi occulte al di sopra del quale è indicata l'opzione chirurgica (78). Sulla scelta della terapia la stadiazione clinica standard ha una scarsa rilevanza, perché dopo la palpazione del collo e l'imaging TC od RM il rischio residuo di metastasi occulte resta troppo elevato (32-60%). Con l'imaging PET-FDG il rischio residuo di metastasi occulte nel collo clinicamente N0 si riduce nel range dell'11-21%. I risultati della PET-FDG possono pertanto essere di supporto sia per l'opzione "wait and see", sia per la scelta del collo da operare (svuotamento funzionale monolaterale al posto del bilaterale) o dei livelli da operare di svuotamento selettivo.

Identificazione dei tumori simultanei, sincroni e metacroni primitivi

Dopo che Billroth per primo aveva segnalato che un singolo paziente poteva sviluppare simultaneamente due tumori primitivi indipendenti nel distretto testa-collo (8), numerose serie di casi di tumori primitivi simultanei sono comparsi nella letteratura (14, 16, 23, 47). L'incidenza di secondi tumori primitivi "simultanei" (tumori identificati contemporaneamente od entro 1 mese dalla diagnosi del 1° tumore) o "sincroni" (tumori identificati entro 6 mesi) nella regione testa-collo varia dal 2% al 7% nei principali studi epidemiologici (28, 47, 56, 61, 75). Le sedi più frequenti di localizzazione sono la base della lingua e l'ipofaringe e l'esofago cervicale. Le forme iniziali sono di piccole dimensioni e possono sfuggire alla stadiazione clinica standard. Nei casi operati per il 1° tumore gli esiti cicatriziali od infiammatori possono mascherare il tumore sincrono sia all'esame obiettivo clinico, che all'imaging TC od RM. In una casistica di 68 HNC, stadiati con la PET-FDG oltre che con la TC, Stokkel ha osservato ben 12 secondi tumori, con una incidenza del 18%, quasi 3 volte superiore a quella generalmente indicata nei precedenti studi epidemiologici. La PET-FDG nella identificazione di questi tumori ha una sensibilità del 100% contro una sensibilità della TC del 25% (68). Secondo Stokkel la PET-FDG è in grado di identificare in uno stadio iniziale, oltre ai tumori simultanei o sincroni, anche

—La tomografia ad emissione di positroni (PET) con $2^{[18F]}$ Fluorodesossiglucosio (FDG)—

molti di quei tumori che si manifestano clinicamente dopo oltre 6 mesi dalla diagnosi del primo tumore (tumori metacroni) (68). La valutazione di casistiche più numerose a questo riguardo appare comunque necessaria.

Identificazione delle metastasi a distanza

L'incidenza delle metastasi a distanza (M) documentate clinicamente negli HNC varia dal 4,3% al 25,1% (11, 17), mentre l'incidenza delle stesse metastasi documentate dall'esame autoptico è assai più elevata, nell'ordine del 40% (70). Nonostante questa alta incidenza la stadiazione clinica standard degli HNC non prevede la ricerca sistematica di M nelle forme asintomatiche. Per altro nelle forme sospette sono necessari numerosi esami di imaging quali la TC del torace, l'ecografia e/o la TC dell'addome, la TC o la RM cerebrale e la scintigrafia ossea per identificare eventuali localizzazioni scheletriche.

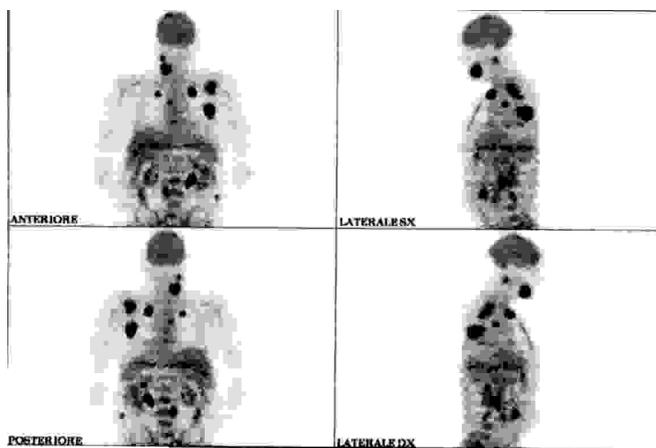


Figura 5: carcinoma del cavo orale infiltrante la mandibola con metastasi laterocervicale e a distanza (T4N1M1).

La FDG-PET è l'unica metodica di imaging che consente lo studio contemporaneo del tumore primitivo e delle metastasi locoregionali e a distanza. Nella diagnosi di M la FDG-PET ha una sensibilità del 90% e una specificità del 94% (46) (Fig.5).

Identificazione delle recidive o del tumore residuo loco-regionale dopo chirurgia e/o radio chemioterapia

I controlli clinici degli operati di HNC sono spesso complicati dalle profonde alterazioni anatomiche e tessutali dovute alla terapia chirurgica e/o radiante. Gli esiti della chirurgia sono la cicatrizzazione e la fibrosi con la scomparsa o la distorsione dei normali piani anatomici. Le grandi demolizioni o le ricostruzioni con lembi aggiungono cambiamenti radicali della anatomia della regione. L'esito più comune della radioterapia è l'edema acuto e cronico, cui può far seguito la fibrosi, l'infezione e la necrosi. L'edema cronico compare gradualmente dopo 6 mesi dall'inizio della radioterapia e si stabilizza per 1-2 anni (44, 53), proprio nel

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

periodo del maggior rischio di recidiva tumorale e può risultare difficile distinguere tra l'edema e la recidiva se questa si sviluppa al di sotto di una mucosa apparentemente normale (5). La procedura diagnostica standard in questi casi è l'endoscopia e la biopsia in anestesia generale, che ha tuttavia una sensibilità scarsa. Soltanto una metà circa delle recidive dopo radioterapia viene così diagnosticata (48, 69). Spesso queste procedure debbono essere ripetute più di una volta, causando ritardi nella diagnosi (77) e la diagnosi tardiva di recidiva dopo radioterapia è causa, nelle forme avanzate, di una alta percentuale di casi inoperabili. Per altro la biopsia dei tessuti irradiati non è priva di complicazioni come l'emorragia, l'infezione e la necrosi e, nella laringe, la condronecrosi e la disfonia per la lesione cordale (21, 74). Recenti valutazioni dell'imaging TC od RM indicano una sensibilità del 25-92% ed una specificità del 50-100% in questa diagnosi, con notevoli variazioni tra le diverse casistiche (Tab.4). Nel complesso l'imaging TC od RM è considerata poco accurata nella diagnosi differenziale tra tumore residuo/recidiva e le modificazioni anatomiche e tessutali dovute alla terapia chirurgica e/o radiante.

In questa diagnosi l'imaging PET-FDG ha una sensibilità dell'80-100% ed una specificità del 64-100%, sensibilmente superiori all'imaging TC od RM. La ripetizione di più esami PET nel follow-up porta ad un ulteriore incremento della sensibilità ed in misura maggiore della specificità della metodica diagnostica (69) (Tab.4). I falsi negativi sono causati sia dalla presenza di recidive di dimensioni molto piccole, che dalla presenza di recidive grandi, ma in gran parte necrotiche nelle quali non si concentra il FDG (18). I falsi positivi sono determinati dall'accumulo di FDG in sedi circoscritte di infiammazione come granulazioni, ulcere od aree di infezione causate anche dagli interventi biotipici. Anche la saliva ipercapta FDG e se si deposita nell'orofaringe o nelle vallecule può simulare l'ipercaptazione di una neoplasia (33).

Tab.4:Confronto PET-FDG vs TC od RM nella identificazione del tumore residuo/recidiva dopo radioterapia.

Autori	anno	pazienti	Sensibilità PET	Specificità PET	Sensibilità TC od RM	Specificità TC od RM	Differenza significativa
Greven (24)	1994	31	80	81 TC	58 TC	100 TC	-
Rege (58)	1994	17	90	100	60 RM	57 RM	-
Lapela (38)	1995	22	88	86	92 TC	50 TC	-
Anzai (4)	1996	12	88	100	25 TC/RM	75 TC/RM	P= 03
Wong (79)	1997	13	100 (N)	100 (N)	75 TC/RM (N)	80 TC/RM (N)	-
Fischbein (18)	1998	35	100 (T)	64(T)			
				93 (N)			
Terhaard (69)	2001	37	92 (1°esame)	63 (1°esame)			
			97 (vari esami)	82 (vari esami)			

—La tomografia ad emissione di positroni (PET) con $2^{[18F]}$ Fluorodesossiglucosio (FDG)—

Un fattore importante nella indagine PET-FDG dei tumori residui/recidive dopo radioterapia è la distanza di tempo dalla fine del trattamento alla quale viene eseguito l'esame. La radioterapia causa una decadenza dell'assorbimento di FDG nel periodo immediatamente successivo al trattamento, probabilmente legata al danno vascolare ed alla conseguente ridotta perfusione del tumore (30), senza che ciò corrisponda necessariamente alla sterilizzazione delle cellule tumorali. Ne deriva una alta incidenza di falsi negativi rilevati in esami PET-FDG eseguiti nel 1° mese dopo il trattamento radiante, che si riduce sensibilmente nel 2°-4° mese, successivamente si incrementano i falsi positivi (25, 43). In base a queste considerazioni il tempo più indicato per la diagnosi PET dopo la radioterapia è considerato da taluni tra il 1° ed il 4° mese (60), ma altri preferiscono un tempo successivo, sostenendo che prima dei 4 mesi la diagnosi differenziale PET tra radionecrosi e tumore residuo /recidiva sia incerta (68). Comunque la distanza di tempo ideale deve ancora essere determinata. Nel complesso la PET-FDG è l'esame più sensibile in assoluto nella identificazione del tumore residuo/recidiva dopo terapia, ma non sufficientemente specifico. La sua negatività può escludere il ricorso ad ulteriori procedure diagnostiche (endoscopia e biopsia), mentre la positività pone il problema di distinguere tra tumore residuo/recidiva ed infiammazione (granulazione, ulcera, infezione, necrosi) (18, 41).

Valutazione della risposta alla radioterapia ed alla chemioterapia

Radio e chemioterapia inducono modificazioni morfologiche e metaboliche nelle neoplasie sensibili, indicate dalla progressiva riduzione delle dimensioni e della attività glicometabolica fino alla guarigione. L'imaging TC od RM è poco accurato nella valutazione precoce di questi cambiamenti per le alterazioni concomitanti dei tessuti (edema fibrosi) ed anche perché la riduzione delle dimensioni del tumore è tardiva rispetto ai cambiamenti metabolici (43). Poiché la PET-FDG è uno studio funzionale del metabolismo delle neoplasie, ha una indicazione specifica in questa utilizzazione, mostrando tuttavia possibilità diverse nella valutazione della radiosensibilità o della chemiosensibilità.

Una correlazione tra la l'ipercaptazione di FDG e l'attività proliferativa od il grading più elevato della neoplasia sono state segnalate in diversi studi (27, 31, 39). Parallelamente è stata rilevata una relazione tra captazione di FDG prima del trattamento radiante e la radiosensibilità, con differenze significative tra le neoplasie radiosensibili che sono fortemente ipercaptanti, dalle radioresistenti che hanno una captazione sensibilmente inferiore (32). Analogo significato metabolico ha la riduzione della captazione di FDG dopo la radioterapia nelle neoplasie radiosensibili (31, 27, 69) ed il suo incremento nelle neoplasie radioresistenti,

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

come indice di tumore residuo/recidiva (12). Tuttavia la valutazione PET-FDG della risposta della neoplasia alla radioterapia durante il trattamento è compromessa dall'ipermetabolismo acuto infiammatorio dei tessuti irradiati, che maschera l'ipermetabolismo della neoplasia. Molti tessuti normali esposti in superficie alla radioterapia ipercaptano FDG, a differenza dei tessuti più profondi meno esposti. L'ipermetabolismo infiammatorio dei tessuti normali dopo radioterapia può essere rilevante anche dopo 12-16 mesi dal termine della radioterapia, determinando confusione nella valutazione PET-FDG della risposta alla radioterapia (43).

La chemioterapia, al contrario, induce una sensibile riduzione del metabolismo di molte neoplasie senza determinare cambiamenti metabolici infiammatori di rilievo nei tessuti normali. Per questo la PET-FDG rappresenta una metodica accurata di valutazione della risposta alla chemioterapia. Già dopo 1 settimana dalla fine della chemioterapia la captazione di FDG della neoplasia può essere analoga a quella dei tessuti normali nelle neoplasie chemiosensibili (43) e la riduzione della captazione (SUV) dell'80% al termine del trattamento è indicativa di una risposta terapeutica completa. Analogamente la PET-FDG ha sensibilità e specificità elevate (90%) nella identificazione del tumore residuo/recidiva dopo chemioterapia. I mutamenti metabolici precoci delle neoplasie durante la chemioterapia sono correntemente indagati con la PET-FDG (43).

— La tomografia ad emissione di positroni (PET) con 2^[18F]Fluorodesossiglucosio (FDG) —

Bibliografia

1. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI, Dillon WP, Hawkins RA. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210: 177-181.
2. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. Proespective comparison of ¹⁸F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1255-1260.
3. Ali S, Tiwari RM, Snow GB. False positive and false negative neck nodes. *Head Neck Surg* 1985; 8: 78-82.
4. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, Bradford CR, Minoshima S, Wolf GT, Wahl RL. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996; 200: 135-41.
5. Bahadur S, Amatya RC, Kacker SK. The enigma of post-irradiation oedema and residual or recurrent carcinoma of the larynx and pyriform fossa. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 763-5.
6. Baillet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope* 1992; 102: 281-8.
7. Benchaud M, Lehmann W, Slosman DO, Becker M, Lemoine R, Rufenacht D, Donath A. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 332-5.
8. Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie. Ihr 51 Vorlesungen: Ein Handbuch für studierende und aerzte. Berlin: Riemer 980,1882.
9. Braams JM, Pruijm J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A, Roodenburg JL. Detection of unknown occult primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 112-115.
10. Braams JW, Pruijm J, Freling NJM, Nikkels PGJ, Roodenburg JLN, Boering G, Vaalburg W, Vermey A. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36: 211-216.
11. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 1994; 104, 1199-205.
12. Chaiken L, Rege S, Hoh C, Choi Y, Jabour B, Juillard G, Hawkins R, Parker R. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumour response and control after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 455-64.
13. Close LG, Merkel M, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. Computed tomographic evaluation of regional lymph node involvement in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck* 1989; 11: 309-17.
14. Cohn AM, Peppard SB. Multiple primary malignant tumours of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1980; 1: 411-7.
15. de Braud F, Heilbrun LK, Ahmed K, Sakr W, Ensley JF, Kish JA, Tapazoglou E, al-Sarraf M. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck: advantages of an aggressive treatment. *Cancer* 1989; 64: 510-5.
16. De Vries N, Van der Waal I, Snow GB. Multiple primary tumours in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986; 15, 85-7.
17. Dennigton ML, Carter DR, Meyers AD. Distant metastases in head and neck epidermoid carcinoma. *Laryngoscope* 1980; 90: 196-201.

LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

18. Fischbein O, Aassar S, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC, Dillon WP, Hawkins RA. Clinical utility of Positron Emission Tomography with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1189-1196.
19. Friedman M, Mafee MF, Pacella BL, Strorigl TL, Dew LL, Toriumi DM. Rationale for elective neck dissection in 1990. *Laryngoscope* 1990; 100: 54-9.
20. Friedman M, Roberts N, Kirshenbaun GL, Colombo J. Nodal size of metastatic squamous cell carcinoma of the neck. *Laryngoscope* 1993; 103: 854-6.
21. Fu KK, Woodhouse RJ, Quivey JM, Phillips TL, Dedo HH. The significance of laryngeal edema following radiotherapy of carcinoma of the vocal cord. *Cancer* 1982; 49: 665-658.
22. Glazer H, Nimeyer JH, Blafes DM, Devineni VR, Emami B, Hayden RE, Aronberg DJ, Levitt RG, Ward MP, Sagel SS, et al. Neck neoplasms: MRI imaging part 1° initial evaluation. *Radiology* 1986; 160: 343-8.
23. Gluckman JL. Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 597-8.
24. Greven KM, Williams DW, Keyes JV, McGuirt WF, Watson NE Jr, Randall ME, Raben M, Geisinger KR, Cappellari JO. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 74: 1193-5.
25. Greven KM, Williams DW, McGuirt WF, Harkness BA, D'Agostino RB, Keyes JW, Watson NE. Serial Positron Emission Tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23: 942-946.
26. Gritzmann N, Grasl MC, Helmer M, Steiner E. Invasion of the carotid artery and jugular vein by lymph node metastases: detection with sonography. *Am J Radiol* 1990; 154: 411-4.
27. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, Oberdorfer F, Rudat V, van Kaick G. Glucose Uptake perfusion and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. *J Nucl Med* 1991; 32: 1548-55.
28. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 105-12.
29. Hendrick JW. Occult cancer with cervical lymph node metastases. In: Conley J, *Cancer of the Head and Neck*, Washington: eds Butterworths 1967.
30. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. In vitro assessment of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, L-methionine and thymidine as agents to monitor the early response of a human adenocarcinoma cell line to radiotherapy. *J Nucl Med* 1993; 34: 773-9.
31. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck* 1992; 14: 359-63.
32. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Yoshikai T, Fukumura T, Jingu K, Masuda K. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1991; 32: 1655-60.
33. Jabour BA, Choi Y, Hoc CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB, Hanafee WN, Maddahi J, Chaiken L, Baitel J, Phelps ME, Hawkins RA, Abemeyor E. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 1993; 186: 27-35.
34. Kligerman J, Olivatto LO, Lima RA, Freitas EQ, Soares JR, Dias FL, Melo LE, Sa GM, Duccini E. Elective neck dissection in the treatment of T3/T4 N0 squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1995; 170: 436-9.

— La tomografia ad emissione di positroni (PET) con 2-[¹⁸F]Fluorodesossiglucosio (FDG) —

35. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82: 1160-1166.
36. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992; 33: 1972-1980.
37. Langman AW, Kaplan MJ, Dillon WP, Gooding GA. Radiologic assessment of tumor and the carotid artery: Correlation of magnetic resonance imaging/ ultrasound and computed tomography with surgical findings. *Head Neck* 1989; 11: 443-9.
38. Lapela M, Grenman R, Kurki T, Joensuu H, Leskinen S, Lindholm P, Haaparanta M, Ruotsalainen U, Minn H. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 197: 205-11.
39. Laubenbacher C, Saumbweber D, Wagner MC, Kau RJ, Herz M, Avril N, Ziegler S, Kruschke C, Arnold W, Schwaiger M. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995; 36: 1747-1757.
40. Lenz M, Bongers H, Ozdoba C, Skalej M. The clinical value of computed tomography in the pretherapeutic T-staging of orofacial tumors. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1989; 151: 138-44.
41. Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron Emission Tomography with Fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000; 110: 1493-1497.
42. Lowe V, Dunphy F, Varvares M, Kim H, Wittry M, Dunphy CH, Dunleavy T, McDonough E, Minster J, Fletcher JW, Boyd JH. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997; 19: 666-74.
43. Lowe V, Stack B. Positron Emission Tomography imaging. *Nuclear oncology: Diagnosis and Therapy*. Ed by Khalkhali. Philadelphia 2001.
44. Manara M. Histological changes of the human larynx irradiated with various technical therapeutic methods. *Arch Ital Otolaringol* 1966; 79: 590-635.
45. Mancuso AA, Harnsberger HR, Muraki AS, Stevens MH. Computed tomography of cervical and retrofaryngeal lymph nodes: normal anatomy, variants of normal, and applications in staging head and neck cancer. Part II: pathology. *Radiology* 1983; 148: 715-23.
46. Manolidis S, Donald PJ, Volk P, Pounds TR. The use of Positron Emission Tomography scanning in occult and recurrent head and neck cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998; S534: 5-11.
47. McGarry GW, Mackenzie K, Periasamy P, McGurk F, Gatehouse S. Multiple primary malignant tumours in patients with head and neck cancer: the implications for follow-up. *Clin Otolaryngol* 1992; 17: 558-62.
48. McGuirt WF, Greven KM, Keyes Jr JW, Williams DW3rd, Watson N. Laryngeal radio necrosis versus recurrent cancer: a clinical approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 293-6.
49. McGuirt WF, Jonson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of Mouth carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 278-82.
50. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. The unknown primary. In *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. Ed. Million Philadelphia: Lippincott 311, 1994.
51. Minn H, Paul R, Ahonen A. Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1998; 29: 1521-1525.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

52. Molinari R. Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per I tumori epiteliali della testa e del collo. Progetto finalizzato applicazioni cliniche della ricerca oncologica del CNR 1999
53. Moore MJ. The effect of radiation on connective tissue. *Otolaryngol Clin N Am* 1984; 17: 389-399.
54. Moreau P, Goffart Y, Collignon J. Computed tomography of metastatic cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1190-3.
55. Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron Emission Tomography in the evaluation of the N0 Neck. *Laryngoscope* 1998; 108: 232-236.
56. Parker JT, Hill JH. Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope* 1998; 98: 147-152.
57. Prehn RB, Pasic TR, Harari P, Brown WD, Ford CN. Influence of computed tomography on pretherapeutic tumor staging in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 628-33.
58. Rege S, Maass BS, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, Juillard G, Maddahi J, Phelps ME. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extra cranial head and neck cancers. *Cancer* 1994; 73: 3047-58.
59. Righi PD, Kopodeky KK, Caldemeyer KS, Ball VA, Weisberger EC, Radpour S. Comparison of ultrasound fine needle aspiration and computed tomography in patients undergoing elective neck dissection. *Head Neck* 1997; 19: 604-10.
60. Schechter NR, Gillenwater AM, Byers RM, Garden AS, Morrison WH, Nguyen LN, Podoloff DA, Ang KK. Can Positron Emission Tomography improve the quality of care for head and neck cancer patients? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 51: 4-9.
61. Shibuya H, Hisamitsu S, Shiori S, Horiuchi J, Suzuki S. Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1987; 60: 3083-6.
62. Soko K, Pradier RN, Marchetta FC, Pickren JW. Fallibility of palpation in the diagnoses of metastases to cervical nodes. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 989-90.
63. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *Am J Radiol* 1992; 158: 961-9.
64. Spiro RH, Morgan GJ, Strong EW, Shah JP. Supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1996; 172: 650-3.
65. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R. Cervical lymphadenopathy: ratio of long to short axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J radiol* 1995; 68: 266-70.
66. Steinkamp HJ, Heim T, Zwicker C, Mathe F, Schorner W, Felix R. The value of nuclear magnetic resonance tomography in tumor staging of laryngeal-hypopharyngeal cancer. *HNO* 1992; 40: 339-45.
67. Stern WBR, Silver CE, Zeifer BA, Persky MS, Heller KS. Computed tomography of the clinically negative neck. *Head Neck* 1990; 12: 109-13.
68. Stokkel MPM, ten Broek FW, van Rijk PP. The role of FDG PET in the clinical management of head and neck cancer. *Oral Oncology* 1998; 34: 466-471.
69. Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-gucose positron-emission-tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001; 23: 933-941.
70. Troell JT, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope* 1994; 105: 247-52.
71. van den Brekel MW, Castelijns JA, Croll GA, Stel HV, Valk J, van der Waal I, Golding RP,

— La tomografia ad emissione di positroni (PET) con 2^[18F]Fluorodesossiglucosio (FDG) —

- Meyer CJ, Snow GB. Magnetic resonance imaging vs palpation of lymph node metastasis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 663-73.
72. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Detection of lymph node metastases in the neck: radiologic criteria. *Radiology* 1994; 192: 617-8.
73. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Diagnostic evaluation of the neck. *Otolaryngol Clin N Am* 1998; 31: 601-620.
74. Vianni L, Stell PM, Dalby JE. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 577-81.
75. Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aero digestive system. *Ann Otol Rhin Laryngol* 1979; 88: 846-52.
76. Warburg O, Wind F, Negelein E. On the metabolism of tumors in the body. In: Warburg O. *The metabolism of tumors*. London: Constable: 254, 1930.
77. Ward PH, Calcaterra TC, Kagan AR. The enigma of post irradiation oedema and recurrent or residual carcinoma of the larynx. *Laryngoscope* 1975; 85: 522-9.
78. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 699-702.
79. Wong W, Chevretton E, McGurk M, Hussain K, Davis J, Beaney R, Baddeley H, Tierney P, Maisey M. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 209-14.
80. Yousem DM, Hatabu H, Hurst RW, Seigerman HM, Montone KT, Weinstein GS, Hayden RE, Goldberg AN, Bigelow DC, Kotapka MJ. Carotid artery invasion by head and neck masses: prediction with MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 715-20.
81. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, Schwaibold F, Hendrix RA. Central nodal necrosis and extra capsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* 1992; 182: 753-9.
82. Yucel T, Saatci I, Sennaroglu L, Cekirge S, Aydingoz U, Kaya S. MR imaging in squamous cell carcinoma of the head and neck no palpable lymph nodes. *Acta Radiol* 1997; 38: 810-4.

+

LINFOSCINTIGRAFIA ED IDENTIFICAZIONE DEL LINFONODO SENTINELLA: RADIOFARMACI, METODOLOGIA DI ESAME

G. Manca, F. Bianchi, G. Boni, A. Alsharif, G. Mariani

Introduzione

Il comportamento del chirurgo nei confronti dei linfonodi clinicamente indenni da metastasi (cN0) varia tra l'atteggiamento "aggressivo", orientato verso la linfoadenectomia profilattica o di principio e l'atteggiamento "attendistico" (cosiddetta politica del "wait and see"), teso alla sorveglianza del paziente, riservando la linfoadenectomia all'eventuale comparsa di linfonodi patologici.

Entrambi i comportamenti trovano solidi supporti sia nella letteratura che nella pratica clinica. Numerosi studi prospettici hanno dimostrato che i risultati delle linfoadenectomie profilattiche e delle linfoadenectomie terapeutiche si equivalgono per molte neoplasie. Gli interventisti sostengono il vantaggio di praticare una chirurgia in un tempo unico, con il rispetto dei principi della chirurgia oncologica (exeresi in monoblocco) e con una maggiore tempestività. I sostenitori della politica di attesa sottolineano che in tal modo si evita un alto numero di linfoadenectomie inutili, con il relativo aggravio in termini di morbilità, mortalità e sequele postoperatorie, senza nulla togliere alla sopravvivenza a distanza.

Il problema è di fondamentale importanza se si considera che soltanto il 20-40 % dei pazienti affetti da melanoma pT2-T3 cN0, sottoposti a linfoadenectomia, presenta metastasi all'esame istopatologico (1). Anche il cancro della mammella pT1-T2 cN0 sviluppa metastasi linfonodali locoregionali in meno del 40% delle pazienti (2). La linfoadenectomia come "overtreatment" è riportata in un elevato numero di casi (65-85%) nei T < 1 cm (3,4). Peraltro, nonostante il supporto di metodiche di imaging morfologico come l'ecografia, la TC e la RM, o funzionale, anche sofisticate, come la SPECT e la PET, il problema della diagnosi clinica pretrattamento delle micrometastasi linfonodali è a tutt'oggi irrisolto.

La ricerca, l'exeresi e la diagnosi istopatologica del "linfonodo sentinella" nei linfonodi cN0 è una metodologia che affronta questo problema diagnostico, consentendo opzioni terapeutiche, in alternativa ai due indirizzi attendistico ed interventistico sopra riferiti. Il "linfonodo sentinella" è il primo linfonodo che drena la neoplasia. Da questo, il drenaggio diffonde a cascata attraverso la catena linfo-

 LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

ghiandolare di quella stazione. L'assenza di malattia nel "linfonodo sentinella" dovrebbe garantire la stessa condizione nei restanti linfonodi distrettuali (5).

La metodologia diagnostica del "linfonodo sentinella" è stata messa a punto da Morton nel 1994 per il melanoma della cute. Essa prevedeva l'iniezione di un colorante (vital blue) intorno al tumore primitivo, l'identificazione del primo linfonodo a cui afferiva il colorante, l'isolamento e l'exeresi con procedure minimamente invasive, e l'esame istologico.

Partendo dalla metodologia messa a punto da Morton, l'utilizzo della linfo-scintigrafia ha consentito di ottimizzare la ricerca del "linfonodo sentinella" in fase intraoperatoria (6)

Bisogna peraltro sottolineare che, nel collo, il linfonodo che drena una determinata regione non corrisponde necessariamente a quello indicato dalle "mappe anatomiche" come il primo in ordine di localizzazione spaziale. I pattern di drenaggio linfo-scintigrafico discordano da quelli anatomici nel 30-60% dei casi (4, 7). Le metastasi linfonodali che saltano i linfonodi vicini al tumore primitivo e vanno a colonizzare linfonodi distanti dalla lesione ("skip metastases"), potrebbero essere dovute proprio alla elevata variabilità individuale dell'anatomia dei vasi linfatici del collo, dimostrabile con la linfo-scintigrafia. In questo senso, la metodologia del "linfonodo sentinella" sembra in grado di fornire utili indicazioni sia per l'opzione terapeutica (linfoadenectomia o "wait and see"), sia per il tipo di chirurgia da effettuare (livelli dello svuotamento cervicale, svuotamento omolaterale o bilaterale, svuotamento controlaterale).

Radiofarmaci

Il radiofarmaco ideale per la ricerca radioguidata del "linfonodo sentinella" dovrebbe soddisfare le seguenti condizioni: a) visualizzazione scintigrafica delle vie linfatiche drenanti la lesione primitiva, b) accumulo selettivo nel primo linfonodo (o linfonodi) che riceve la linfa direttamente dal tumore.

I radiofarmaci comunemente utilizzati per la linfo-scintigrafia sono rappresentati da particelle colloidali, che hanno dimensioni comprese tra 2,5 e 1,000 nm, marcate con ^{99m}Tc . La loro ritenzione a livello linfonodale è strettamente legata a processi di fagocitosi attiva da parte dei macrofagi che rivestono gli spazi sinusoidali (8). La fagocitosi dei colloidi da parte dei macrofagi, mediata dall'attivazione di recettori specifici di membrana, dipende essenzialmente dalla loro carica negativa e da un preliminare processo di opsonizzazione ad opera di alcuni componenti del complemento (C3, C4b, C5) e di alcune α e γ -globuline (9,10). Tali proprietà sono possedute da preparazioni commerciali sia di tipo inorganico (^{198}Au -colloidale, ^{99m}Tc -solfuro colloidale), che biologico (nano o microcolloidi di albumina umana marcata con ^{99m}Tc).

—Linfoscintigrafia ed identificazione del linfonodo sentinella: radiofarmaci, metodologia di esame—

Immessi nel torrente linfatico per via interstiziale, i colloidi radioattivi vengono drenati dal sito di iniezione con una velocità che è inversamente proporzionale alle dimensioni delle particelle che li costituiscono.

La distribuzione delle dimensioni delle particelle all'interno di ciascuna preparazione colloidale radioattiva è, in generale, di tipo dispersivo (non sempre secondo una curva gaussiana), intorno ai valori medi indicati dal produttore sulla confezione. Tale distribuzione è una determinante importante della cinetica di clearance del radiofarmaco attraverso il drenaggio linfatico.

La modalità e il tempo di visualizzazione del linfonodo sentinella variano a seconda del radiofarmaco usato. L'impiego di microcolloidi di piccolo diametro (< 50 nm) consente l'identificazione del linfonodo sentinella relativamente precoce e la visualizzazione scintigrafica dei distretti linfonodali posti a monte. Al contrario, i traccianti di diametro maggiore (>300 nm) si distribuiscono più lentamente all'interno dei vasi linfatici, e sono captati tardivamente e in maniera selettiva dal "linfonodo sentinella", che intrappola il radiofarmaco e ne ostacola la diffusione ai linfonodi successivi.

I radiocolloidi costituiti da particelle di dimensioni comprese tra 80 e 100 nm rappresentano il compromesso migliore tra le esigenze di un drenaggio linfatico rapido ed efficiente (compatibile con la visualizzazione scintigrafica rapida delle vie linfatiche) e la necessità di una adeguata ritenzione del radiofarmaco nel "linfonodo sentinella" (compatibile con la sua successiva identificazione intraoperatoria radioguidata) (11).

Due tipi di preparazioni radiocolloidali sono comunemente usati per la linfoscintigrafia associata alla chirurgia radioguidata per la ricerca del "linfonodo sentinella". Il ^{99m}Tc -solfuro colloidale è l'agente più largamente utilizzato negli Stati Uniti, sia non filtrato (particelle di dimensioni comprese tra 15 e 5.000 nm), che filtrato (particelle di dimensioni pari a 50-100 o 50-200 nm).

La maggior parte dei ricercatori europei utilizza i nanocolloidi di albumina umana marcata con ^{99m}Tc , con particelle di dimensioni comprese tra 4 e 100 nm (95% delle particelle < 80 nm). Al momento attuale questo radiofarmaco offre il range di grandezza migliore, avvicinandosi a quello ideale, e presenta caratteristiche ottimali di stabilità in vitro e in vivo.

Un ulteriore fattore per l'ottimizzazione della tecnica di ricerca radioguidata del "linfonodo sentinella" è rappresentato dalla quantità delle particelle iniettate (attività specifica della preparazione commerciale). Infatti, maggiore è il numero delle particelle che dalla sede di somministrazione arrivano al primo linfonodo drenante, più rapidamente i macrofagi vengono "saturati" e le particelle procedono a visualizzare i linfonodi successivi. In realtà solo una piccola frazione delle particelle costituenti una preparazione colloidale si lega al ^{99m}Tc durante le

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

comuni procedure di marcatura. Nei nanocolloidi di albumina umana marcati con ^{99m}Tc , solo il 5% delle particelle è legato al pertecnetato. E' auspicabile, quindi, che in futuro la radiochimica migliori la tecnica di marcatura per incrementare questa frazione, in modo da ottenere formulazioni costituite dal minor numero di particelle, ma con una radioattività sufficientemente alta da consentire sia l'identificazione scintigrafica del "linfonodo sentinella", che la sua successiva localizzazione intraoperatoria radioguidata (12).

Metodologia dell'esame

La linfo-scintigrafia ha lo scopo di studiare il drenaggio linfatico del tumore per determinare il distretto (o i distretti) linfonodale di competenza e nell'ambito di questo discriminare il "linfonodo sentinella".

L'iniezione del radiofarmaco può essere eseguita nel giorno precedente l'intervento chirurgico (15-18 ore prima), oppure il giorno stesso (5-6 ore prima dell'intervento). Questa seconda procedura è preferibile se si utilizzano colloidali di piccole dimensioni, aventi una cinetica di distribuzione più veloce.

La somministrazione del tracciante viene eseguita per via sottomucosa o sottodermica mediante l'inoculazione di piccole quantità di radiocolloidi (7-18 MBq in 0,2-0,4 ml) in più punti intorno alla lesione primitiva (2-4 iniezioni) od alla cicatrice chirurgica, in caso di pregressa escissione biptica (13). Per i tumori del cavo orale, dopo la iniezione del radiofarmaco, è consigliabile invitare il

paziente a sciacquare la bocca per eliminare la radioattività residua.

Al fine di seguire costantemente la cinetica di distribuzione del radiofarmaco in funzione del tempo, le immagini scintigrafiche vengono acquisite in fase iniziale con modalità dinamica (1 frame al minuto per 30 minuti, con matrice 64x64 pixels), ed in fase tardiva con proiezioni statiche (anteriore, laterale ed eventualmente oblique, con una statistica di conteggio pari a 400-500.000 e matrice 128x128 pixels) (Figura 1).

Le immagini vengono acquisite mediante gamma-camera munita di collimatore ad alta risoluzio-

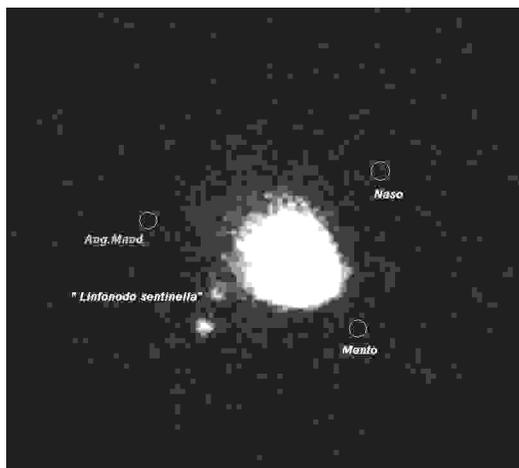


Figura 1: Linfo-scintigrafia con ^{99m}Tc -colloidi di albumina umana (Nanocol®), con visualizzazione di un "linfonodo sentinella" al livello I laterocervicale destro in paziente con carcinoma a cellule squamose (T1N0M0) del pavimento bocca.

—*Linfoscintigrafia ed identificazione del linfonodo sentinella: radiofarmaci, metodologia di esame*—

ne, settata sul fotopicco di emissione del ^{99m}Tc (140 KeV) con un'ampiezza della finestra pari a $\pm 10\%$ (14).

Per ottenere la visualizzazione scintigrafica dell'intero sistema linfatico in una singola immagine, è preferibile l'uso di una gamma-camera a grande campo. Tuttavia, in alcuni casi una gamma-camera a piccolo campo può ottenere una più accurata localizzazione topografica del "linfonodo sentinella", potendo essere posizionata più vicina al distretto corporeo da esaminare.

E' consigliabile definire il profilo del corpo in corrispondenza del distretto esaminato per localizzare topograficamente le aree di iperaccumulo del tracciante. Tale profilo può essere facilmente ottenuto attraverso una scansione effettuata con un flusso di raggi da una sorgente planare di ^{57}Co (cosiddetto "flood"), o semplicemente muovendo una piccola sorgente radioattiva lungo il contorno del corpo durante l'acquisizione delle immagini scintigrafiche.

Una fase integrale e finale della linfoscintigrafia è quella di localizzare l'esatta proiezione cutanea del "linfonodo sentinella", utilizzando una penna radioattiva in corrispondenza delle aree di maggiore iperaccumulo .

Un conteggio radioattivo esterno con un rapporto target/background > 2 (tipicamente da 3 a 10) identifica il "linfonodo o i linfonodi sentinella". In questa fase il paziente dovrebbe trovarsi approssimativamente nella stessa posizione dell'intervento chirurgico. L'intera procedura assume fondamentale importanza in quanto fornisce al chirurgo le coordinate topografiche del "linfonodo sentinella", riducendo i tempi dell'identificazione chirurgica e limitando al minimo l'estensione dell'incisione.

La ricerca intraoperatoria del "linfonodo sentinella" con una sonda portatile per chirurgia radioguidata (probe) si basa sulla rilevazione di un'area di iperaccumulo della radioattività nella regione di interesse (campo chirurgico aperto). Il "linfonodo sentinella", essendo il più radioattivo (in quanto concentra in maniera selettiva i colloidi radiomarcanti iniettati per via interstiziale) viene identificato confrontando la misura della radioattività (numero di conteggi al secondo) proveniente da un'area "calda" (corrispondente al linfonodo sentinella) e la radioattività di fondo, definita come la media dei conteggi provenienti dai linfonodi non-sentinella circostanti.

Il rapporto tra i conteggi provenienti dal "linfonodo sentinella" e quelli relativi ad una regione di fondo è variamente compreso tra 10 e 100. Tale variabilità dipende da diversi fattori quali la dose iniettata, il tipo di radiocolloide utilizzato, l'intervallo di tempo intercorso tra l'iniezione del tracciante e l'intervento chirurgico e il tipo di probe usato.

Asportato il "linfonodo sentinella", un'ulteriore verifica dovrebbe essere effettuata nell'ambito del campo operatorio per confermare la scomparsa dell'a-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

rea “calda” mediante la riduzione del valore dei conteggi nella regione d’interesse rispetto a quelli del fondo.

L’analisi istopatologica viene effettuata sul linfonodo con il conteggio maggiore, e sui linfonodi con radioattività pari almeno al 20% del valore del linfonodo più “caldo”.

Al momento attuale non esistono in letteratura dati significativi riguardanti i valori di sensibilità della linfo-scintigrafia nell’identificare il “linfonodo sentinella” nei tumori testa-collo. Per quanto riguarda l’applicazione della tecnica nel melanoma e nel carcinoma della mammella, casistiche controllate riportano valori di sensibilità pari a circa il 97-98% (15).

L’identificazione del “linfonodo sentinella” mediante il solo uso di coloranti vitali (Patent blue) ha un valore di sensibilità più basso (75-80%); mentre tale valore sale al 99-100% se utilizzati in associazione alle procedure medico-nucleari. Questa combinazione determina un sensibile incremento dell’accuratezza della metodica nei casi di “linfonodi sentinella” diffusamente metastatici con minore capacità di trattenere il radiocolloide (Tabella 1).

Tabella 1

Autore		Sensibilità Linfo-scintigrafia	Sensibilità Coloranti Vitali	Sensibilità Combinata	Patologia
Gennari	2000	97%	80,8 %	99%	Melanoma
Mozzillo	2001			95%	Testa-Collo
Paganelli	2000		80 %	98%	Mammella
Veronesi	2001	98,7 %			Mammella
De Cicco	1998	98,7%	68,5 %		Mammella
Kern	2002	95 %	86 %		Mammella
BergKvist	2001	90%	60-100 %		Mammella
Canavese	2001	92 %	77 %		Mammella

Radioprotezione

L’utilizzo di sostanze radioattive, previsto dai protocolli medico-nucleari di ricerca radioguidata del linfonodo sentinella, deve essere “giustificato” da un effettivo beneficio per i pazienti senza eccessivo rischio di esposizione per il personale ospedaliero non medico-nucleare coinvolto nella procedura (chirurghi, infermieri di sala operatoria, anatomopatologi).

Recenti studi (16) hanno dimostrato che questi protocolli sono sicuri in termini radioprotezionistici sia per i bassi livelli di radioattività somministrata che per le ottimali caratteristiche fisiche del ^{99m}Tc (breve emivita, esclusiva emissione di raggi γ , etc.). Bisogna peraltro sottolineare che le zone corporee del pazien-

—Linfoscintigrafia ed identificazione del linfonodo sentinella: radiofarmaci, metodologia di esame—

te che ricevono le quantità maggiore di radioattività (la sede di iniezione ed il “linfonodo sentinella”) vengono asportate durante l’intervento chirurgico.

Per quanto riguarda il personale sanitario non medico-nucleare coinvolto nella procedura, le dosi cumulative al corpo del chirurgo (la persona con l’esposizione più alta) per 100 interventi chirurgici di “biopsia radioguidata del linfonodo sentinella”, corrispondono a circa 1% (dose media assorbita) e al 10% (dose media efficace) dei limiti di dose annuale per la popolazione generale. Questo conferma che non è necessaria alcuna ulteriore misura radioprotezionistica e che è inappropriata la classificazione di “lavoratore esposto” del personale non medico-nucleare coinvolto in questa procedura (Tabella 2)

Tabella 2: Stima delle dosi assorbite dagli operatori nel trattamento di 100 pazienti sottoposti alla tecnica del “linfonodo sentinella” (Cremonesi et al. *Nucl Med Commun* 1999;20:919-9249)

	Dose assorbita (μSv) per 100 casi	Limiti di dose annui (μSv) per le persone del pubblico IRCP60 – D. Lgs. 230/95
mani chirurgo / ferrista	450 ± 20	50000
mani anatomo-patologo	80 ± 3	
cristallino chirurgo	110 ± 30	15000
cristallino anatomo-patologo	15 ± 5	
esposizione globale chirurgo	90 ± 25	1000
esposizione globale anatomo-patologo	15 ± 4	

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Bibliografia

1. Morton DL, Thompson JF, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999; 230: 453-63.
2. Bass SS, Dauway E, Mahatme A, Ku NN, et al. Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with cancers < 1 centimeter (T1A-T1B). *Am Surg* 1999; 65: 857-61.
3. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, et al. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 223: 217-224.
4. Alex JC, Krag DN, Harlow SP, Meijer S, Loggie BW, Kuhn J, Gadd M, Weaver DL. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 135-40.
5. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
6. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 4-10.
7. Klutmann S, Bohuslavizki KH, Brenner W, Hoft S, Kroger S, Werner JA, Henze E, Clausen M. Lymphoscintigraphy in tumors of the head and neck using double tracer technique. *J Nucl Med* 1999; 40: 776-82.
8. Bergqvist L, Stundberg R, Ryden S, Strand S-E. The "critical colloid dose" in studies of reticuloendothelial function. *J Nucl Med* 1987; 28: 1424-1429.
9. Moghimi SM, Hawley AE, Christy NM, Gray T, Illum L, Davis SS. Surface engineered nanoparticles with enhanced drainage into lymphatics and uptake by macrophages of the regional lymph nodes. *FEBS Lett* 1994; 344: 2.
10. Moghimi SM, Patel HM. Differential properties of organ-specific serum opsonins for liver and spleen macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1989; 984: 379-383.
11. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-2084.
12. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001; 42: 1198-1215.
13. Keshtgar MRS, Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 57-67.
14. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1238-1241.
15. Mariani G, Gipponi Marco, Moresco L, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 2002; 43:811-827.
16. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Comun* 1999; 20: 919-224.

IL LINFONODO SENTINELLA NEI CARCINOMI SQUAMOCELLULARI DEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE

F. Chiesa, F. Ionna, G. Giugliano, M. Ansarin, R. Bruschini, P. Tredici, C. De Cicco, G. Mazzarol, L. Calabrese

Introduzione

La storia naturale delle neoplasie squamocellulari derivanti dall'epitelio di rivestimento delle mucose del distretto cervico-facciale è caratterizzata dalla evoluzione loco-regionale ed il coinvolgimento dei linfonodi latero-cervicali (pN1- N3) ne costituisce il fattore prognostico più importante in quanto riduce del 50% la sopravvivenza a 5 anni rispetto a quella dei pazienti con linfonodi negativi (pN0).

Le adenopatie metastatiche (cN1) possono essere diagnosticate nella maggioranza dei casi e tutti concordano che i pazienti classificati cN1 vadano sottoposti a linfadenectomia.

Il problema principale è individuare le micrometastasi linfonodali (cN0 pN1) in quanto attualmente non esistono modalità biologiche, cliniche o per immagini in grado di individuarle. Esse sono riscontrabili con una incidenza variabile (10% - 50%) nelle neoplasie originanti dalle diverse sedi del distretto; lingua mobile ed orofaringe sono le più a rischio. Il comportamento terapeutico nei confronti di questi pazienti è oggetto di annosa e vivace discussione: alcuni autori consigliano e praticano una sistematica linfadenectomia (e si discute quali livelli asportare); altri preferiscono un atteggiamento attendista (vigile attesa), intervenendo solo qualora venisse evidenziato un linfonodo regionale metastatico nel corso dei frequenti e ravvicinati controlli clinici e strumentali, successivi alla terapia della neoplasia primitiva. La letteratura è ricca di contributi a favore di ciascuna di queste opzioni con argomentazioni sicuramente valide; riportiamo qui per semplicità le conclusioni di un convegno internazionale - che può essere considerato una Consensus Conference - tenutosi sull'argomento nel 1992 a Gottingen (D): *fino a quando non saranno disponibili tecniche diagnostiche affidabili per identificare i linfonodi clinicamente negativi, ma patologicamente micrometastatici (cN0 pN+) tutti i tumori clinicamente classificati cN0 ad alta*

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

probabilità (30% - 50%) di sviluppare metastasi linfonodali per localizzazione (margine linguale, oro-ipofaringe) o per estensione locale (cT3 -cT4) vanno sottoposti a linfadenectomia regionale precauzionale. Da allora questo suggerimento rappresenta il gold standard nella programmazione della terapia delle aree linfatiche regionali cN0 dei tumori della testa e collo.

Queste problematiche hanno stimolato fortemente la ricerca di base, in particolare lo studio della biologia delle neoplasie e della clinica, con la messa a punto di sofisticate strategie diagnostico-terapeutiche quali il Linfonodo Sentinella (LS) e la linfo-scintigrafia preoperatoria.

In questo capitolo ci proponiamo di analizzare criticamente le esperienze dei vari gruppi che si sono cimentati in questa ricerca e di identificare le strategie per il prossimo futuro. Faremo riferimento particolarmente ai carcinomi del cavo orale e della lingua per due motivi: essi hanno una elevata incidenza di cN0pN1 e rappresentano un ottimo modello di sperimentazione, tanto che la maggioranza degli studi sul LS in oncologia cervico-facciale è stata condotta su neoplasie insorte in questa sede.

Razionale

Nel 20% - 35% dei carcinomi orali cN0 si riscontrano linfonodi con micro-metastasi e quasi il 60% di questi ha rottura capsulare. Come già accennato la sopravvivenza è strettamente correlata alla presenza di metastasi linfonodali ed in particolare alla rottura capsulare (Tabella 1)

Tabella 1: correlazione fra stato dei linfonodi e sopravvivenza in una serie di carcinomi orali (Da E Myers, modificata)

Istologia linfonodi	Sopravvivenza a 5 anni
pN0	73%
pN+ ECS-	51%
pN+ ECS+	29%
	p< 0.0001

pN0= istologia negativa; pN+= metastasi linfonodali; ECS = rottura capsulare

La rottura capsulare in particolare sembra svolgere un importante ruolo nella comparsa di recidive regionali sul campo di svuotamento e nella comparsa di metastasi a distanza (Tabella 2, da Myers E, modificata).

— *Il linfonodo sentinella nei carcinomi squamocellulari del distretto cervico-facciale* —

Tabella 2: correlazione fra rottura capsulare e causa di insuccesso in una serie di carcinomi orali (da E Myers, modificata)

Recidive locali	Incidenza
pN0	13%
pN+ ECS-	19%
pN+ ECS+	13%
<hr/>	
Recidive regionali	
pN0	13%
pN+ ECS -	19%
pN+ ECS +	29%
<hr/>	
Metastasi a distanza	
pN0	3%
pN+ ECS -	8%
pN+ ECS +	24%

pN0= istologia negativa; pN+= metastasi linfonodali; ECS = rottura capsulare

La frequenza di micrometastasi è correlata con la sede d'insorgenza e l'estensione della neoplasia primaria. Ad esempio i tumori in stadio iniziale del labbro e delle corde vocali sono considerati a basso rischio di coinvolgimento linfonodale. Al contrario nel 20% - 35% dei carcinomi della lingua classificati cN0 si riscontrano micrometastasi linfonodali. In considerazione dell'impatto che essi hanno sulla successiva evoluzione della neoplasia appare indispensabile identificare questo gruppo di pazienti e trattarli correttamente. La risonanza magnetica e la tomografia computerizzata hanno un limite diagnostico su linfonodi di dimensioni inferiori al centimetro nonostante il continuo miglioramento tecnologico e la standardizzazione di alcuni criteri diagnostici quali l'alterazione della struttura linfonodale, la presenza di un'area di necrosi centrale, la perdita di clivaggio dai tessuti limitrofi. La loro affidabilità diagnostica è comunque superiore alla sola valutazione clinica ed insieme a quest'ultima si attesta su elevati valori (90%). Stessi risultati sono segnalati per l'ecografia con agoaspirato. Promettente (con limite diagnostico intorno ai 5 mm) il ruolo della PET, che rimane comunque un esame costoso e non utilizzabile routinariamente allo stato attuale.

Presupposto fondamentale per una corretta strategia terapeutica, è l'individuazione delle aree linfatiche di drenaggio e quindi delle possibili sedi di coinvolgimento metastatico.

Il Linfonodo Sentinella

Il ruolo della linfoadenectomia profilattica nei carcinomi cN0 rimane comunque incerto, perché una quota variabile di pazienti operati (cN0pN0) va incontro a complicanze iatrogene senza alcun beneficio oncologico. Per evitare questo over-treatment, non essendo disponibili - come già detto - fattori predittivi dello status dei linfonodi è stata formulata l'ipotesi del LS.

Definizione

LS è il primo linfonodo raggiunto dal flusso linfatico che drena la neoplasia primitiva, sulla base di una interpretazione meccanicistica secondo la quale le cellule si diffondono lungo la rete linfatica in successione da una stazione linfonodale all'altra. Pertanto se nel LS non sono presenti cellule neoplastiche è molto improbabile che i linfonodi dei livelli successivi siano metastatici.

L'identificazione del LS e la sua valutazione istologica rappresentano la metodica proposta per diagnosticare i pazienti cN0pN1 da sottoporre a linfoadenectomia radicale.

Storia del LS

Una procedura analoga era già stata inserita nei protocolli diagnostici e terapeutici dell'Istituto Gustave Roussy negli anni '70 dello scorso secolo, senza tuttavia ottenere i risultati sperati. Essi infatti basavano il loro atteggiamento sull'ipotesi che la stazione linfonodale sottodigastrica (linfonodo di Kuttner) rappresentasse, in tutti i pazienti, la prima stazione linfonodale del collo raggiunta dalla linfa da qualunque area del distretto cervico-facciale e riflettesse la situazione oncologica dell'albero linfatico a valle. Se l'esame istologico estemporaneo del linfonodo di Kuttner era negativo, si limitavano a controllare il paziente, se era positivo lo sottoponevano a linfoadenectomia radicale. Questa ipotesi si è rivelata non corretta, in quanto circa un terzo dei pazienti con Kuttner negativo hanno successivamente sviluppato una metastasi linfonodale laterocervicale.

In seguito a questi risultati e sulla scorta di studi patologici sulla distribuzione dei linfonodi metastatici nel collo, in relazione alla sede di origine del tumore, si è cercato di identificare una via linfatica tipica per ogni sede del distretto ed è stata formulata una ipotesi nuova sulla progressione delle cellule neoplastiche. Essa avverrebbe attraverso vie anatomicamente precostituite: dalla neoplasia primitiva le cellule penetrano nei collettori linfatici e raggiungono una prima stazione di drenaggio costituita da uno o più linfonodi e successivamente si diffondono alle stazioni linfonodali situate più a valle. La localizzazione della prima stazione raggiunta dipende da una serie di fattori quali la probabilità dell'evento, la direzione del flusso linfatico, la distribuzione territoriale dei gruppi

— Il linfonodo sentinella nei carcinomi squamocellulari del distretto cervico-facciale —

linfonodali. Sulla base di queste nozioni teoriche si ritiene che i tumori con origine dalle varie sedi del distretto cervico-facciale abbiano la tendenza a metastatizzare preferenzialmente in uno dei livelli indicati dalla Tabella 3, con una probabilità diversa a seconda della sede primitiva e della dimensione del tumore. La bontà di questa ipotesi sembrerebbe essere confermata dai risultati di alcuni studi retrospettivi sulla distribuzione patologica delle metastasi linfonodali, che hanno dimostrato nei carcinomi spinocellulari del cavo orale un progressivo interessamento dei livelli da I a IV. Tuttavia queste considerazioni hanno unicamente una base statistica su valutazioni di clinica applicata e non ci consentono di evidenziare clinicamente le micrometastasi. Oggi sappiamo, sulla scorta di esperienze maturate in altre patologie neoplastiche, in particolare nei melanomi e nei ca. della mammella, che questa ipotesi si avvicina alla realtà, la quale è tuttavia molto più complessa in quanto il LS non è un concetto statico, bensì dinamico.

Tabella 3: Ipotesi di correlazione fra sede della neoplasia e prima stazione di drenaggio linfatico

Drenaggio linfatico	Sede primaria probabile
I LIVELLO	
Sottomentoniero	Labbro inferiore, cavo orale anteriore (compresi terzo anteriore della lingua e pavimento della bocca)
Sottomandibolare	Labbro inferiore e superiore, pavimento della bocca, cute del volto
II LIVELLO	Cavo orale e labbro inferiore (incluso il palato molle, la base della lingua, i seni piriformi)
III LIVELLO	Laringe, faringe, tiroide
IV LIVELLO	Tiroide, esofago cervicale, trachea
V LIVELLO	Faringe, tiroide, seni paranasali, cuoio capelluto

Tecnica

a) Individuazione pre-operatoria

Il giorno precedente l'intervento vengono iniettati con ago da insulina (Figura 1a) nel contesto della neoplasia primitiva 0.2 cc di soluzione salina contenente albumina marcata con Tecnezio -99 (0.2 mCi = 7.4MBq). Il paziente viene invitato a sciacquare accuratamente la bocca per rimuovere ogni eventuale residuo radioattivo. Dopo 15, 30 e 45 minuti dalla iniezione vengono acquisite immagini scintigrafiche (Figura 1b) in proiezione anteriore e laterale, con il paziente supino e con la testa iperestesa. Al termine della scintigrafia viene segnata con china sul collo la posizione del LS.

b) Individuazione intraoperatoria

I pazienti da sottoporre alla ricerca del linfonodo sentinella, dopo la induzione della anestesia generale, vengono preparati nella maniera abitudinaria secondo le tecniche di asepsi, inclusa la somministrazione di antibiotico alla induzione. La metodica prevede cinque tempi: cervicotomia, iniezione del blu, identificazione del linfonodo (blu e gamma camera), sua rimozione. Prima dell'intervento vengono iniettati nel tumore, o alla sua periferia, 1 - 2 ml di Patent Blu V con ago 25 G (Figura 1a, pag. 231) e tale sede leggermente massaggiata per favorire il passaggio del colorante lungo i linfatici. L'incisione viene eseguita nella sede segnalata dopo la scintigrafia, sulla guida di un Gamma Counter portatile, in modo da non compromettere la futura dissezione linfonodale (Figura 1c, pag. 231). La preparazione dei lembi cutanei e del sottocutaneo deve essere accurata in modo da poter seguire i vasi linfatici dall'estremità della ferita fino al linfonodo marcato che appare colorato di blu (Figura 1d, pag. 231). E' necessaria un'attenta esplorazione per identificare altri linfonodi e distinguerli dal LS. Quest'ultimo viene inviato a parte per l'esame istologico, previo controllo della sua radioattività al di fuori del campo operatorio. Infine si controlla la radioattività residua sul campo operatorio allo scopo di evidenziare la presenza di eventuali altri linfonodi captanti. La dissezione del collo è quindi effettuata secondo le tecniche correnti.

Risultati

I risultati dei primi studi sulla biopsia del LS in testa e collo non sono stati incoraggianti. Infatti in una prima serie di 16 casi, Pitman, utilizzando il colorante Isosulfan blu, non è riuscito ad identificare alcun linfonodo colorato. I risultati sono migliorati con l'introduzione della linfoscintigrafia, che può essere statica, cioè con una sola acquisizione eseguita dopo 1 ora dell'iniezione, o dinamica, cioè con multiple seriate acquisizioni per seguire il flusso linfatico. La valutazione statica permette di individuare il LS, mentre la forma dinamica evidenzia le vie di diffusione linfatica per ogni singolo paziente.

Le esperienze di Koch e Bilchik con l'utilizzazione di un radiocolloide su pochi pazienti, eterogenei per sede di origine della neoplasia, segnalano l'affidabilità della tecnica, che è stata successivamente confermata da numerosi autori.

Lo studio di Milano e Napoli

In Italia dopo alcune esperienze di fattibilità monoistituzionali è stato realizzato uno studio clinico in collaborazione fra le Divisioni di Chirurgia Cervico-Facciale dell'Istituto Europeo di Oncologia e dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli. Esso è tra i più significativi finora eseguiti in oncologia cervico-fac-

— *Il linfonodo sentinella nei carcinomi squamocellulari del distretto cervico-facciale* —

ciale, perché l'unico condotto su una casistica omogenea (carcinomi del margine linguale, non pretrattati, candidati a chirurgia radicale sul tumore primitivo e sul collo).

I pazienti sono stati sottoposti ad una stadiazione che comprendeva: esame obiettivo del distretto, ecografia del collo, TAC cavo orale e collo senza e con mezzo di contrasto, Rx torace in doppia proiezione ed altri esami in caso di necessità di approfondimento diagnostico.

La stadiazione preoperatoria ha evidenziato una neoplasia T₁ in 18 casi; T₂ in 23 casi.

La ricerca del LS e la dissezione linfonodale sono state effettuate secondo le modalità descritte in precedenza. Alla procedura di individuazione e rimozione del LS ha fatto seguito la tradizionale linfadenectomia, per verificare la fattibilità e l'attendibilità del metodo.

La valutazione anatomopatologica del LS è stata effettuata con la tecnica delle sezioni seriate, con colorazione con ematossilina-eosina e valutazione immunoistochimica mediante anticorpi monoclonali anti-citocheratine ad ampio spettro. L'integrazione di tali metodiche ha aumentato la sensibilità dell'esame anatomo-patologico.

Il follow-up comprende un esame clinico completo del distretto ed una ecografia del collo ogni tre mesi nel corso del primo anno, ogni sei mesi per i due anni successivi ed annualmente in seguito, esami di laboratorio, emocromo ed Rx torace. Tutti i 41 pazienti inseriti erano cNO al momento dell'arruolamento. Il follow-up medio è attualmente di 36 mesi (9-58).

Il LS è stato identificato in 39 dei 41 pazienti (95%). In quattro casi (10%) il LS era più di uno: in 2 casi omolaterale ed in 2 casi bilaterale. In 7 casi era situato al IV e V livello, al di fuori quindi dei livelli attesi.

38 linfonodi sentinella in 35 pazienti (2 casi bilaterali ed uno con 2 linfonodi omolaterali) erano negativi all'esame istologico e quindi corretti predittori dello stato patologico del collo (pN0). Tutti questi pazienti attualmente sono liberi da malattia.

Cinque linfonodi sentinella in 4 pazienti (1 caso con 2 linfonodi omolaterali) avevano micrometastasi ed erano gli unici linfonodi metastatici identificati sul collo. Solo 1 paziente ha sviluppato metastasi linfonodale controlaterale a 10 mesi dall'intervento. Tutti gli altri sono liberi da malattia.

Lo studio di Glasgow

Il gruppo di Glasgow coordinato da David Soutar dopo avere saggiato la fattibilità e l'affidabilità della metodica su un centinaio di pazienti, ha inserito lo studio del LS nei propri protocolli diagnostici e terapeutici: in caso di negatività

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

patologica del LS individuato ed asportato non viene effettuato lo svuotamento. I risultati preliminari dello studio sono stati presentati al 1° Congresso Internazionale sul LS in testa e collo, svoltosi a Glasgow nel Giugno 2001. In 2\36 pazienti non è stato individuato il LS. Nei rimanenti 34 pazienti sono stati indagati 39 colli. La biopsia del LS è stata utilizzata in 31 pazienti per valutare un collo clinicamente negativo, mentre in 3 pazienti è stato utilizzato per valutare lo stato del collo controlaterale ad un collo positivo. Sono stati prelevati 73 linfonodi sentinella ed in 8 di essi sono state riscontrate micrometastasi, cui ha fatto seguito uno svuotamento linfonodale terapeutico. Ad oggi, con un follow-up di 2-24 mesi, 2\26 dei pazienti, T4 alla valutazione istologica del primario, non sottoposti a svuotamento per negatività della biopsia del LS, hanno sviluppato una metastasi linfonodale a 5 e 8 mesi rispettivamente.

Lo studio EORTC

Questi interessanti risultati richiedono follow-up e casistica adeguata e non possono giustificare l'introduzione routinaria della metodica nella pratica. Per tale motivo la EORTC ha promosso uno studio osservazionale multicentrico, iniziato recentemente, che prevede l'adozione del protocollo in uso a Glasgow.

Luci ed ombre

Diversi autori, in particolare il gruppo di Amsterdam diretto da Gordon Snow, stanno valutando la possibilità di migliorare la tecnica, rendendola meno cruenta e più semplice: essi infatti completano la stadiazione pre-operatoria mediante un agoaspirato ecoguidato sul linfonodo sentinella identificato scintigraficamente. I risultati preliminari sono interessanti, ma non risolutivi.

L'identificazione del LS non è comunque semplice e richiede una particolare esperienza chirurgica ed un training specifico. Nel corso del citato convegno di Glasgow è emerso che la sensibilità della metodica è pari al 95% nei centri che ne eseguono più di 20 ogni anno ed al 57% in quelli che ne eseguono meno di 10 per anno.

La biopsia del LS è lo standard nella strategia terapeutica per molti tumori. Il LS ha completamente cambiato la modalità del trattamento regionale dei melanomi maligni e dei tumori della mammella. In questi ultimi, ad esempio, lo studio del LS rappresenta un'ottima modalità di stadiazione, in quanto la dissezione ascellare ha importanti effetti collaterali e le metastasi regionali sono predictive di possibile diffusione a distanza, mentre le recidive sul campo di svuotamento sono trascurabili. In caso di positività del LS si deciderà di effettuare una dissezione ascellare ed un trattamento neo-adiuvante, mentre in caso di negatività si potrà evitare la morbidità causata da uno svuotamento ascellare.

I risultati dei primi studi sulla biopsia del LS in testa e collo non sono stati

— *Il linfonodo sentinella nei carcinomi squamocellulari del distretto cervico-facciale* —

incoraggianti, poiché vi sono stati errori nella identificazione del linfonodo da esaminare, presumibilmente dovuti a carenze tecniche ed in particolare alla mancata effettuazione della linfo-scintigrafia. Oggi infatti tutti coloro che si occupano di questo problema, noi compresi, hanno abbandonato l'uso dei coloranti vitali ed usano esclusivamente la "linfo-scintigrafia" con Albumina marcata con ^{99m}Tc , che consente, mediante l'uso di una Gamma-camera, di poter identificare, pre ed intraoperatoriamente, il LS anche in livelli diversi da quelli normalmente attesi per la sede del tumore primitivo, così come i casi di drenaggio bilaterale.

Da queste esperienze il LS sembrerebbe un affidabile monitor dello stato dei linfonodi regionali anche nella testa e collo e potrebbe evitare lo svuotamento linfonodale nei pazienti cN0 pN0. L'affidabilità della tecnica di ricerca del LS e la corrispondenza fra stato istologico del linfonodo ed i restanti linfonodi latero-cervicali, che supera il 90%, segnalano il trend positivo dello studio nonostante l'esiguo numero di casi studiati e la mancanza di adeguato follow-up.

Comunque il problema è ben lontano dall'essere risolto in quanto rispetto al tumore mammario ed al melanoma dove l'end-point dello studio è ridurre la morbidità senza modificare la prognosi, nella testa e collo lo svuotamento linfonodale latero cervicale è un trattamento curativo, piuttosto che una procedura di stadiazione. Le recidive linfonodali anche nei cN0 pN1 sono frequenti ed influenzano pesantemente la prognosi, mentre d'altra parte la morbidità della dissezione linfonodale laterocervicale selettiva è trascurabile.

Quesiti aperti

Nonostante questi risultati soddisfacenti rimangono ancora tanti dubbi da risolvere e molte domande cui rispondere. Ne riportiamo alcune:

La ricerca del LS in testa e collo rappresenta realmente una riduzione di morbidità?

Se si considera un over-treatment l'asportazione di linfonodi istologicamente negativi per neoplasia, la risposta è affermativa. Anzi, l'aumento della morbidità è progressivo, passando dalla biopsia linfonodale, alla linfoadenectomia selettiva, ai vari tipi di svuotamenti radicali modificati. Tuttavia mentre la morbidità degli svuotamenti radicali è ben conosciuta, si dà per scontata l'assenza di effetti collaterali iatrogeni, conseguente ad una biopsia linfonodale o ad una linfoadenectomia selettiva. In realtà anche la semplice biopsia del LS richiede un'attenta dissezione di vasi e nervi limitrofi ed ha quindi una morbidità che non è molto dissimile da quella di un intervento selettivo.

In caso di LS positivo quali livelli linfonodali vanno rimossi?

In presenza di un linfonodo metastatico tutti i livelli linfonodali successivi sono a rischio, e vanno asportati mediante uno svuotamento radicale modificato

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

di III tipo (conservativo di tutte le strutture vascolo-nervose del collo). Questo atteggiamento terapeutico trova una conferma nei risultati dello studio di Napoli e Milano: 7 su 37 linfonodi sentinella (18.9%) localizzati al IV e V livello.

Qual è il timing della biopsia linfonodale o della dissezione rispetto al trattamento del tumore primitivo?

L'albumina marcata raggiunge il LS pochi minuti dopo l'iniezione, ma naturalmente questo non può essere paragonato al tempo impiegato per lo stesso percorso da un embolo neoplastico, che è attualmente non valutabile. L'assenza di questa informazione non comporta problemi, qualora si adotti una radioterapia esclusiva o una tecnica chirurgica che preveda asportazione in continuità del tumore e della rete linfonodale. Nel caso di discontinuità chirurgica, tipico della tecnica del LS, ove il tumore viene asportato per via transorale e separatamente si effettua la biopsia linfonodale, la conoscenza dei tempi di transito assume una enorme importanza per pianificare un ottimale trattamento. In letteratura esistono due lavori che indirettamente trattano l'argomento. Molinari nel 1970 in un gruppo di 407 svuotamenti radicali patologicamente negativi ha trovato il 2% di recidive sul collo, senza segni di ripresa del primario. Leemans nel 1995 ha confrontato due differenti strategie nella terapia chirurgica di tumori della lingua e pavimento: l'asportazione in blocco del tumore con lo svuotamento linfonodale vs l'asportazione contemporanea non in blocco. I risultati hanno evidenziato un significativo aumento delle recidive nell'area non dissecata del gruppo trattato con chirurgia discontinua, verosimilmente legate a metastasi in transito, site nel tratto di rete linfatica non rimossa. Analogamente questo è un problema emergente e di grande rilevanza clinica nei melanomi. Negli ultimi tre anni Cascinelli e Harlow hanno trovato rispettivamente 10% e 22 % di linfonodi sentinella falsi negativi e Roozendaal e Gershweld rispettivamente il 13 e 18 % di metastasi in transito. Quindi il corretto timing chirurgico dipende dal tempo impiegato dalla cellula neoplastica a spostarsi dal tumore primario al linfonodo, informazione che attualmente ignoriamo.

In attesa di chiarire questo aspetto e considerando che spesso i linfonodi laterocervicali vengono comunque rimossi per altre ragioni si pone un'altra domanda:

Quali livelli vanno asportati in caso di un LS negativo?

La domanda trova la sua logica nel concetto che circa 85 % dei pazienti affetti da neoplasia del cavo orale per motivi diversi vengono comunque sottoposti ad uno svuotamento linfonodale.

L'approccio chirurgico ottimale delle neoplasie del cavo orale è frequentemente combinato transorale-cervicale. Inoltre le ricostruzioni successive alla fase demolitiva sono alquanto sofisticate e spesso comportano la manipolazione della rete linfatica del collo: in questi casi sarebbe un grave errore oncologico non ese-

— Il linfonodo sentinella nei carcinomi squamocellulari del distretto cervico-facciale —

guire una dissezione linfonodale. Quindi l'approccio chirurgico transmandibolare, più o meno conservativo, la ricerca di vasi donatori cervicali per un'anastomosi microchirurgica, la dissezione di peduncoli vascolari di lembi regionali o lo scollamento cervicale per il passaggio di lembi muscolari, devono essere preceduti da una linfoadenectomia in continuità.

In questi casi è molto importante avere ulteriori informazioni sul comportamento del flusso linfatico, per stabilire una strategia oncologicamente corretta e funzionalmente efficace.

Oltre il linfonodo sentinella

La distribuzione delle metastasi cervicali nelle neoplasie cervico-facciali è stata studiata accuratamente nell'ultimo decennio. Per esemplificazione riportiamo la distribuzione delle metastasi linfonodali singole e multiple in 99 pazienti portatori di carcinomi spinocellulari della lingua (cT2-cT4 cN0-cN2), non pretrattati e candidati a chirurgia di elezione sul tumore e sui linfonodi, operati all'IEO dal 1995 al 1999. La linfoadenectomia è stata omolaterale in 77 pazienti e bilaterale in 12: istologicamente 49 erano pN+, 26 con una metastasi singola e 23 con multiple metastasi, gli altri 50 pN0.

- Ib: 7,7%
- Ila: 60%
- III: 23%
- IVa: 15%
- IVb: 3,9%

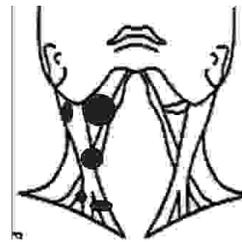


Figura 2: distribuzione dei linfonodi metastatici singoli in 26/99 pazienti operati per carcinoma linguale.

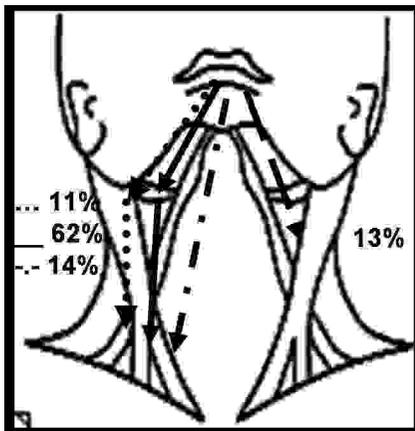


Figura 3: distribuzione dei linfonodi metastatici multipli in 23/99 pazienti operati per carcinoma linguale.

Le metastasi linfonodali singole presentano diverse localizzazioni (Fig. 2), confermando la variabilità individuale della sede del LS. La distribuzione delle metastasi multiple suggerisce uno schema di possibile progressione della diffusione metastatica (Fig. 3). Si è evidenziato che il flusso linfatico dalla lingua segue tre vie: una anteriore (livelli I-IV 14%), una mediana (livelli I - IIa - III - IV 62%) e una posteriore (livelli I - IIa - IIb - V 11%). Ancora, in circa il 13% dei pazienti con lesione strettamente omolaterale il flusso è anche controlaterale.

A questo proposito di particolare importanza è lo studio scintigrafico

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

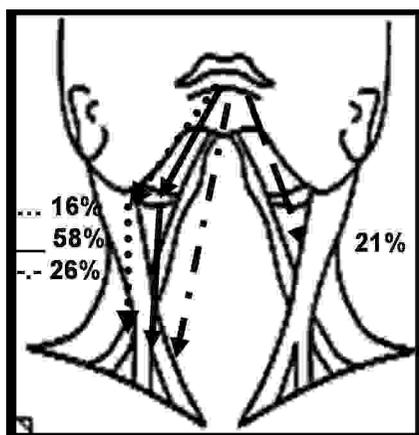


Figura 4: distribuzione del flusso linfatico in 22 pazienti portatori di carcinoma linguale sottoposti scintigrafia dinamica del collo preoperatoria.

dinamico preoperatorio che abbiamo eseguito all'Istituto Europeo di Oncologia su 22 pazienti portatori di carcinomi iniziali (T1-T2) del margine linguale. L'iniezione submucosa perilesionale di tracciante è stata effettuata il giorno precedente l'intervento; la linfoscintigrafia eseguita ogni minuto per 15' e quindi a 30' - 60' - 120' ha permesso di ottenere una mappa del decorso linfatico. I dati preliminari ottenuti con questa metodica, hanno confermato che il flusso linfatico dalla lingua segue tre vie: una anteriore (livelli I-IV 26%), una mediana (livelli I - IIa - III - IV 58%) e una posteriore (livelli I - IIa - IIb - V 16%). Ancora, in circa il 21% dei pazienti

il flusso è anche controlaterale (Fig. 4).

I risultati di questi studi pre e post-operatori sono sorprendentemente simili e suggeriscono che i tumori della lingua si possono diffondere lungo quattro diverse vie linfatiche cervicali.

Sembra esistere una corrispondenza fra la distribuzione delle metastasi e lo schema di diffusione linfatica. L'incidenza di recidive controlaterali e nell'area postero laterale se non trattata (recidive marginali) è collegabile alla percentuale di configurazione della rete linfatica in queste aree.

Questo significa che lo svuotamento in pazienti senza alterazioni precedenti della rete linfatica può essere selettivo, ma personalizzato, sulla base della distribuzione della rete linfatica valutata preoperatoriamente.

Conclusioni

Il LS nasce con l'obiettivo di ridurre la elevata morbilità della dissezione ascellare o inguinale nei tumori della mammella e nei melanomi. In queste neoplasie le metastasi regionali sono predittive di metastasi a distanza e la loro presenza influenza relativamente la prognosi loco-regionale, quindi sono una procedura diagnostica che permette di selezionare pazienti da sottoporre a trattamenti adiuvanti.

Nei tumori orali il collo rappresenta un punto centrale delle strategie terapeutiche. Il 30% dei pazienti con un tumore della lingua ha metastasi linfonodali clinicamente evidenti (cN1 pN1). Il 30% dei pazienti clinicamente negativi

— *Il linfonodo sentinella nei carcinomi squamocellulari del distretto cervico-facciale* —

ha all'esame istologico micrometastasi (cN0 pN1). La presenza di una metastasi linfonodale (cN1- cN0 pN1) riduce la sopravvivenza del 50%, essa va perciò sempre identificata e trattata. Non sono, al momento attuale, disponibili modalità di stadiazione o markers biologici capaci di diagnosticare le micrometastasi. La tecnica del LS rappresenta una metodica affidabile nell'individuare il primo linfonodo di drenaggio e predire lo stato patologico del collo, ma probabilmente esso rappresenta solo un intermediate end-point.

Al momento attuale non vi sono dati sulla effettiva riduzione della morbilità; non vi sono dati sufficienti sulla sopravvivenza e sul controllo regionale; non vi sono informazioni adeguate sul timing della procedura. L'importanza della tecnica inoltre rimane limitata ai casi in cui il trattamento del primitivo non richieda una cervicotomia (circa il 15%), in quanto nella maggioranza dei casi il collo va disseccato per ragioni ricostruttive o di approccio chirurgico.

Può essere di aiuto, in particolare, la linfoscintigrafia dinamica, nel guidare la scelta su quali livelli disseccare omo o controlaterali (svuotamento dell'area V o controlaterale). Infatti la linfoscintigrafia dinamica suggerisce che: esiste una complessità anatomica funzionale; esiste una variabilità delle sedi di metastasi; esiste una corrispondenza fra la distribuzione delle metastasi e lo schema di diffusione linfatica; l'incidenza di recidive controlaterali e nell'area postero laterale, se non trattata (recidive marginali), è analoga a quella della diffusione linfatica in queste aree.

E' necessario che queste informazioni siano confermate da studi successivi su casistiche più ampie, perché in caso positivo, il trattamento delle aree linfatiche del collo dovrebbe essere personalizzato sulla base delle informazioni fornite dalla linfoscintigrafia dinamica preoperatoria.

LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Bibliografia scelta

Stadiazione

AJCC. Cancer Staging Handbook. Sixth Edition, Springer, 2002.

Fattori prognostici

Kowalski L. Am J Surg 1998; 176: 422-427.
Woolgar J. Br J Oral Maxillofac Surg 1999; 37: 205-209.
Kowalski LP, Bagietto R, et al Head Neck. 2000; 22:207-214.
Russolo M. Laryngoscope 2002; 112: 449-452.
Myers E. Cancer 2001; 92: 30303-3036.

Linfonodo sentinella

Chiesa F, Mauri S, et al. Surgery. 2000; 128: 16-21.
Mozzillo N, Chiesa F, et al. Ann Surg Oncol. 2001; 8: 103S-105S.
Shoaib T, Soutar DS, et al. Cancer. 2001; 91: 2077-2083.
Colnot DR, Nieuwenhuis EJ, et al. Radiology. 2001; 218: 289-293.
Taylor RJ, Wahl RL, et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001; 127: 970-974.
Stoeckli SJ, Pfaltz M, et al. Laryngoscope 2002; 112: 111-115.
Wein RO, Winkle MR, et al. Laryngoscope 2002; 112: 1006-1009.
Barzan L, Sulfaro S, et al. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002; 111: 794-798.
Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, et al. Head Neck 2002; 24: 282-289.
Ross GL et al. Ann Surg Oncol 2002; 9: 406-410.
Ionna F, Chiesa F, et al. Tumori 2002; 88: S18-99.

Indirizzo

Fausto Chiesa
Divisione di Oncologia Cervico-facciale
Istituto Europeo di Oncologia
Via Ripamonti 435
20141 Milano
e-mail fausto.chiesa@ieo.it

Ringraziamenti

Questo studio è stato in parte finanziato dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Roma

*TECNICHE MEDICO NUCLEARI NELLA DIAGNOSI
DELLE MALATTIE DELLA TIROIDE*

METODOLOGIA ED APPLICAZIONI CLINICHE

G. Boni, M. Grosso, B. Fattori, A. Nacci, F. Bianchi, L. Bruschini

Introduzione

Nell'ambito della diagnostica, terapia e follow-up della patologia tiroidea benigna e maligna, le tecniche di medicina nucleare hanno sempre svolto un ruolo preminente. E' da ricordare infatti che una vera svolta nella diagnosi e trattamento delle patologie suddette si è verificata proprio con l'introduzione nella pratica clinica delle tecniche radioimmunologiche di dosaggio ormonale e scintigrafiche per lo studio della funzionalità tiroidea in vivo. Tuttavia, la messa a punto di nuove tecniche di imaging non radioisotopico come l'ecografia, TC e RM e la più diffusa utilizzazione dell'agoaspirazione nella patologia nodulare tiroidea hanno ristretto l'impiego delle tecniche di medicina nucleare in vivo ad alcuni campi ben definiti, nei quali però esse si dimostrano ancora insostituibili.

Nel presente capitolo cercheremo di presentare le attuali tecniche medico-nucleari più frequentemente utilizzate nella diagnostica in "vivo" delle malattie della tiroide.

Imaging tiroideo

1) Tecniche scintigrafiche nella diagnostica generale delle tireopatie.

La scintigrafia tiroidea è l'unica tecnica che fornisce contemporaneamente informazioni sia anatomiche che funzionali della ghiandola. Mediante l'impiego di radiosotopi gamma-emittenti, che tracciano la captazione e l'organificazione dello iodio nel parenchima tiroideo, è possibile determinare dall'esterno con opportuni sistemi di rivelazione l'attività funzionale distrettuale della ghiandola.

Tali informazioni possono essere utilizzate in molteplici situazioni cliniche, quali lo studio delle iperfunzioni ghiandolari diffuse, di formazioni nodulari solitarie o nell'ambito di un gozzo, la ricerca di tessuto tiroideo in sede ectopica o la individuazione di un gozzo immerso.

I radioisotopi più frequentemente utilizzati nell'imaging tiroideo, con le loro caratteristiche fisiche ed i principali impieghi, sono riportati nella tabella 1.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Tabella 1: radiofarmaci più frequentemente utilizzati nell'imaging tiroideo e paratiroideo

Radiofarmaco	Tipo di emissione	Emivita	Tempo di immagine	Principali applicazioni
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	gamma	6 h	20 min	Scintigrafia tiroidea
^{123}INa	gamma	13 h	4-6 h	Captazione + scintigrafia tiroidea
^{131}INa	gamma e β^-	8 gg	6-24 h 2 h 5-7gg	Captazione + scintigrafia tiroidea Scint. "whole body" ca. tiroide Terapia ca. tiroide/ipertiroidismo
$^{201}\text{TlCl}$	gamma	73 h	10 min	Scint. "whole body" ca. midollare tiroide scint. paratiroidea (Tl/Tc)
^{99m}Tc -sestamibi	gamma	6 h	30 min 15 min - 3 h	Scint. "whole body" ca. differenz. tiroide Scint. paratiroidea (MIBI o MIBI/Tc)
^{99m}Tc -DMSA V	gamma	6 h	6-24 h	Scint. "whole body" ca. midollare tiroide
^{123}I -MIBG	gamma	13 h	6-24-48 h	Scint. "whole body" ca. midollare tiroide
^{99m}Tc -anti-CEA (MoAb)	gamma	6 h	6-24 h	Scint. "whole body" ca. midollare tiroide
^{111}In -octreotide	gamma	67 h	6-24 h	Scint. "whole body" ca. midollare tiroide

Tra questi, il Tecnezio-99m pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) è il radiofarmaco più comunemente impiegato nello screening medico-nucleare delle tireopatie dato il suo basso costo, la ridotta dose di radiazioni somministrate al paziente e la breve durata dell'esame scintigrafico (1). Il $^{99m}\text{TcO}_4^-$ è concentrato ma non organificato dai follicoli tiroidei; pertanto l'immagine scintigrafica ottenuta con il pertecnetato riflette solo uno degli aspetti funzionali (captazione) della tiroide, mentre quella ottenuta con isotopi radioattivi dello iodio consente di dimostrare in vivo entrambi i fenomeni (captazione e organificazione dello iodio). Tuttavia è da notare che solo raramente vi è una discordanza tra le immagini ottenute con il $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ed il radioiodio, per cui l'impiego di quest'ultimo è limitato a particolari situazioni cliniche, come i difetti dell'ormonogenesi (2, 3).

Tra i radioisotopi dello iodio, il ^{131}I è quello che da più tempo viene impiegato nell'imaging tiroideo. Attualmente esso viene progressivamente sostituito in molti impieghi diagnostici dal ^{123}I , un radioisotopo a breve emivita con proprietà fisiche e dosimetriche ottimali per l'imaging tiroideo mediante gammacamera che lo rendono particolarmente vantaggioso (4).

Si deve comunque sottolineare l'insostituibile utilizzo del ^{131}I nel trattamen-

to e follow-up del carcinoma tiroideo e nella terapia dell'ipertiroidismo, in relazione al fatto che questo isotopo dello iodio produce particelle beta- (elettroni) nel corso del decadimento radioattivo che sono responsabili del danno tissutale ed in ultima analisi dell'effetto terapeutico.

La scintigrafia tiroidea viene effettuata senza alcuna preparazione dopo circa 20 minuti dalla somministrazione di $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (2-24 e 18-24 ore rispettivamente nel caso di ^{123}I e ^{131}I). Al fine di escludere possibili interferenze farmacologiche con la captazione tiroidea del radiofarmaco, prima dell'esame è necessario assicurarsi che il paziente non abbia effettuato di recente indagini radiologiche con somministrazione e.v. di mezzo di contrasto iodato o trattamenti con ormoni tiroidei a dosi soppressive o con farmaci o preparati contenenti iodio (es. amiodarone, colluttori contenenti iodio, ecc.).

Le immagini vengono ottenute in genere utilizzando gamma-camere (o meno frequentemente "scanners rettilinei") muniti di collimatori a fori paralleli a bassa energia (^{123}I e $^{99m}\text{TcO}_4^-$) e ad alta risoluzione con particolare forma ("pinhole"), e registrate su di una matrice di 128x128 pixel. Viene effettuata generalmente una proiezione anteriore del collo, raggiungendo una statistica di conteggio di almeno 100.000, seguita da altre proiezioni in caso di gozzi immersi.

In un normale quadro scintigrafico entrambi i lobi tiroidei appaiono di forma ellittica ed orientati verso il basso con margini lineari o convessi. La presenza di margini concavi deve far sospettare una lesione occupante spazio. L'istmo può essere o meno visualizzabile, e nel 10% dei casi è presente il lobo piramidale. Vengono inoltre visualizzate le ghiandole salivari e la mucosa gastrica (5).

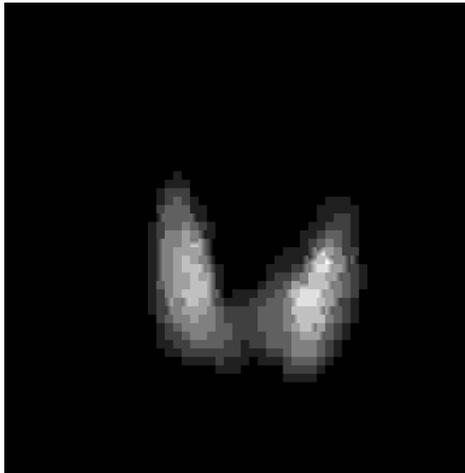


Figura 1: Scintigrafia con ^{99m}Tc -pertechnetato, esame planare con tecnica pinhole. Morbo di Basedow: intenso e diffuso aumento di fissazione del radiofarmaco.

Un diffuso e marcato iperaccumulo del radiofarmaco nel parenchima tiroideo (rispetto ai tessuti circostanti ed all'attività presente nelle ghiandole salivari) può essere indicativo di iperfunzione tiroidea, ed è in genere riscontrato nel morbo di Basedow (Figura 1). In questo caso uno studio della captazione tiroidea con radioiodio (4-6 e 24 ore) associato ad una stima del volume ghiandolare (che può essere determinato mediante esame scintigrafico ottenuto in più

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

proiezioni o mediante tecnica ecografica), si rende necessaria per determinare la dose ottimale di ^{131}I da somministrare per il trattamento radiometabolico.

La scintigrafia tiroidea trova poche indicazioni nell'ipotiroidismo, mentre risulta di utile impiego nella diagnosi di agenesia tiroidea, oppure per identificare presenza di tessuto tiroideo in sede ectopica (cisti del dotto tiroglossale, tiroide linguale, struma ovarii) o per identificare anomalie della ormonogenesi responsabili di un quadro clinico di gozzo. In quest'ultimo caso, lo studio della captazione tiroidea del radioiodio prima e dopo somministrazione di perclorato (farmaco che blocca la captazione ma non la organificazione dello iodio) può consentire di individuare pazienti con difetti congeniti o acquisiti di organificazione dello iodio (6).

2) *Tecniche scintigrafiche nella caratterizzazione del nodulo tiroideo*

Generalità sul nodulo tiroideo

Una rapida crescita di un nodulo tiroideo solitario, duro alla palpazione, è un reperto assai suggestivo per malignità, specialmente se associato a linfadenomegalia latero-cervicale non dolente. Tra i fattori che sono associati ad un aumentato rischio di malignità dei noduli tiroidei palpabili sono rappresentati dall'età avanzata, il sesso maschile, il volume del nodulo.

Negli anni '60 e '70 la scintigrafia tiroidea era considerata il test più importante nella valutazione dei noduli tiroidei. Con lo sviluppo di tecniche ecografiche e il miglioramento dell'esame citologico mediante agoaspirazione, il ruolo della scintigrafia è stato ridefinito.

La prima linea diagnostica in un paziente con un nodulo sospetto per malignità include la misurazione del TSH se è sospettata l'autonomia funzionale, la citologia mediante agoaspirazione, l'ecografia e la scintigrafia in combinazione tra loro. La utilizzazione di questi test dipende molto dalla esperienza locale e dalla prevalenza di deficienza iodica della regione.

All'ecografia il pattern classico del carcinoma tiroideo è rappresentato da un nodulo solido ipoecogeno a margini non ben definiti ed irregolari, con assente alone, microcalcificazioni, vascolarizzazione intranodulare al Color-Doppler (CD) e linfadenopatia latero-cervicale.

Questi aspetti ecografici possono essere molto sensibili nella diagnosi di cancro tiroideo, ma spesso poco specifici. Infatti, la sensibilità di questa tecnica, nel caso di un nodulo ipoecogeno è del 90%, con una specificità solo del 5-10%. Alcuni autori hanno osservato come combinando alcuni pattern ecografici si potesse aumentare la specificità. L'assenza dell'alone, la presenza di microcalcificazioni e la vascolarizzazione intranodulare al CD fornivano una specificità del 97,2%. Poiché tuttavia questa combinazione viene trovata soltanto in una mino-

ranza di casi, la sensibilità è bassa (16,6%). Con l'introduzione di nuovi trasduttori (13 MHz) si potranno certamente utilizzare al meglio gli ultrasuoni nella diagnosi di malignità nei prossimi anni.

E' ormai assodato che l'aspirazione con ago sottile (FNA) dei noduli tiroidei è il più accurato test singolo nell'identificazione dei noduli tiroidei maligni. In uno studio che riguardava circa 370.000 FNA la sensibilità del FNA nei noduli palpabili non caldi scintigraficamente risultava del 91,8% e la specificità del 75,5%. In questa serie la probabilità pre-test di carcinoma tiroideo del 4% era ridotta allo 0,4% in paziente con citologia benigna, mentre in pazienti con citologia positiva il rischio di cancro saliva al 90,7%. Il problema maggiore è rappresentato dai prelievi inadeguati.

Scintigrafia

La scintigrafia tiroidea fornisce informazioni sulla funzione nodulare e resta il solo test che dimostra la presenza di tessuto tiroideo funzionalmente autonomo. La diagnosi di nodulo autonomo preclude la presenza di un cancro tiroideo con elevata probabilità, sebbene siano stati descritti alcuni carcinomi con elevato uptake. Nelle zone non a carenza iodica l'iperfunzione nodulare viene sospettata dai valori bassi del TSH. In queste regioni numerosi autori suggeriscono l'utilizzazione del FNA come prima linea diagnostica se il valore del TSH risulta normale. Se invece il TSH risulta basso la scintigrafia viene effettuata per confermare la diagnosi di autonomia, evitando ulteriori indagini invasive.

Questo algoritmo non può essere trasferito acriticamente alle zone a carenza iodica, in cui la sintesi dell'ormone può essere così bassa da alterare il meccanismo di feedback quando una autonomia è presente. In uno studio recentemente pubblicato riguardante una zona dell'Europa Occidentale a carenza iodica, il 21% dei noduli autonomi presentano valori di TSH nei limiti, suggerendo pertanto l'utilizzo della scintigrafia come prima indagine in queste zone.

Confrontata con l'ecografia, la scintigrafia presenta una limitata risoluzione spaziale. Pertanto, una normale distribuzione del radiofarmaco non esclude un cancro tiroideo.

Generalmente formazioni nodulari iperfunzionanti (o "calde") (Figure 2-3) possono essere rilevate anche se di ridotte dimensioni (>5 mm), mentre noduli ipo-

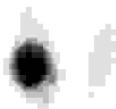


Figura 2: Scintigrafia con ^{99m}Tc -pertechnetato, esame planare con tecnica pinhole. Adenoma tossico del lobo destro: zona di iperaccumulo in sede mediolobare destra con associata inibizione funzionale del restante parenchima ghiandolare.

LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA



Figura 3: Gozzo multinodulare con aree di autonomia funzionale. Immagine eseguita dopo 10 minuti dalla somministrazione di ^{99m}Tc -pertechnetato (185 MBq). Disomogenea distribuzione del radiofarmaco per la presenza di due aree di iperaccumulo in sede istmica ed equatoriale interna destra (aree di autonomia funzionale) e di alcune zone ipocaptanti in sede apicale destra e basale sinistra. Esame istologico: gozzo multinodulare.



Figura 4: Nodulo "freddo". Immagine eseguita dopo 10 minuti dalla somministrazione di ^{99m}Tc -pertechnetato (185 MBq) mediante tecnica pinhole. Presenza di voluminosa zona di assente fissazione a carico della porzione medio-basale esterna del lobo destro. Al polo inferiore del lobo sinistro è visibile un nodulo minore con relativa ipercaptazione, non sufficiente a inibire la captazione da parte del circostante parenchima normale. Esame istologico: carcinoma papillare della tiroide (nodulo maggiore).

funzionanti (o "freddi") (Figura 4) inferiori al centimetro posizionati nella parte centrale del lobo possono non essere visibili a causa dell'attività presente nel parenchima circostante.

Nella maggior parte dei casi il cancro tiroideo si presenta come un nodulo freddo alla scintigrafia eseguita sia con pertechnetato che con radioiodio. La presenza di un nodulo freddo risulta sensibile per malignità, ma insufficientemente specifico (non più del 10%). Nelle zone a deficienza iodica la frequenza di malignità nei noduli freddi è del 5,3%, mentre in zone a normale apporto iodico è solo del 2,7%.

Imaging del carcinoma tiroideo

Introduzione

Il carcinoma tiroideo è la più frequente neoplasia maligna del sistema endocrino. Circa l'85% dei carcinomi tiroidei deriva dall'epitelio follicolare ed è rappresentato da forme differenziate (carcinoma papillare e follicolare), a prognosi favorevole. Il restante 15% è costituito da forme poco differenziate o indifferenziate a prognosi meno favorevole, rappresentate rispettivamente da varianti aggressive di forme papillari e follicolari e dal carcinoma midollare (derivante dalle cellule parafollicolari C) o anaplastico (che probabilmente deriva dalla trasformazione di preesistenti tumori epiteliali a basso grado di malignità).

Carcinoma differenziato

Carcinoma papillare

Il carcinoma papillare è la più frequente forma di carcinoma tiroideo

Metodologia ed applicazioni cliniche

(60%). Questo tipo include sia la forma pura che quella mista. Si verifica più frequentemente tra i 20 e 40 anni. Alla presentazione la maggior parte dei tumori è unilaterale (70-80%), ma può essere multifocale fino al 25-40% dei pazienti. Metastasi linfonodali o a distanza sono presenti nel 15% dei pazienti.

In generale questa forma tende a crescere lentamente e la sopravvivenza a lungo termine è del 93-95% in pazienti con intervento chirurgico radicale ed assenza di metastasi a distanza. Fattori prognostici negativi sono rappresentati dal sesso maschile, dall'età superiore a 45 anni, dalla presenza di metastasi al momento della diagnosi, dalle dimensioni del tumore primitivo (superiore a 2 cm).

L'interessamento dei linfonodi del collo è frequente e fino al 50% dei pazienti presenta metastasi linfonodali al momento della diagnosi. Tuttavia ciò non influenza la prognosi a distanza.

Le metastasi per via ematogena sono infrequenti (circa il 3-7% al momento della diagnosi e il 5% fino a 10 anni). Il polmone è la sede più frequentemente interessata, seguita da mediastino, ossa, cervello, fegato.

Carcinoma follicolare

Il carcinoma follicolare (20%) si verifica più frequentemente in età più avanzata (superiore a 50 anni) rispetto al carcinoma papillare. In 10-25% dei casi il tumore è multifocale e la presenza di invasione capsulare è un fattore prognostico negativo. Nel 50% dei casi è presente angioinvasione, e metastasi per via ematogena sono presenti nel 10-15% dei pazienti al momento della diagnosi e nel 25% in fase più tardiva. La sede più frequente di metastasi a distanza è il polmone (70%), seguito da ossa (65%) e cervello (20%). Metastasi linfonodali sono presenti solo nel 10% dei pazienti. Nel 50% dei pazienti si riscontrano metastasi funzionanti che possono determinare ipertiroidismo nel caso che vi sia un esteso interessamento metastatico. La sopravvivenza a lungo termine è dell'80%.

Carcinoma a Cellule di Hürtle

Il carcinoma a cellule di Hürtle, considerato una variante della forma follicolare, rappresenta meno del 10% dei carcinomi tiroidei. Questo tumore è grado di sintetizzare tireoglobulina, ma accumula il radioiodio solo nel 10% dei casi. Diffusione locale e recidive sono presenti nel 40% dei casi. Si possono riscontrare sia metastasi linfonodali (30%) che per via ematogena. I pazienti con carcinoma a cellule di Hürtle hanno una prognosi globale peggiore rispetto alle altre forme, con sopravvivenza a 10 anni del 65%.

Follow-up

Dopo intervento chirurgico di tiroidectomia totale ed ablazione radiometabolica del residuo tiroideo con ¹³¹I, il follow-up del paziente affetto da carcino-

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

ma differenziato prevede un esame clinico, il dosaggio del TSH, degli ormoni tiroidei, della tireoglobulina sierica e degli anticorpi anti-Tg, ed uno studio ecografico del collo. Tali esami vengono effettuati con cadenza inizialmente semestrale e successivamente annuale in caso di remissione di malattia. Uno studio scintigrafico diagnostico con radioiodio dopo sospensione del trattamento sostitutivo con l-tiroxina è effettuato dopo sei-otto mesi dal trattamento radiometabolico per rilevare malattia residua. In caso di negatività dello scan diagnostico e del dosaggio della tireoglobulina sierica (in assenza di significativi livelli di Ab anti-Tg), successivi studi scintigrafici sono consigliati dopo 3 e 5 anni.

Circa il 10-30% dei pazienti apparentemente liberi da malattia dopo il primo trattamento presenta successivamente recidive o metastasi. Tra questi l'80% sono recidive o metastasi in sede cervicale, mentre il restante 20% sono a distanza (prevalentemente nel polmone). In presenza di elevati livelli circolanti di tireoglobulina e scintigrafia diagnostica con radioiodio positiva, viene effettuato un ulteriore trattamento radiometabolico.

Tuttavia, fino al 25% di recidive e metastasi di carcinoma differenziato della tiroide non presentano significativa captazione di radioiodio. In questi casi altre tecniche di imaging sia medico-nucleari (^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina, ^{18}F]FDG-PET) che radiologiche (ecografia, TC, RM) vengono utilizzate per determinare la sede e l'estensione di recidive o metastasi.

Scintigrafia con radioiodio

La scintigrafia "whole body" con radioiodio è la metodica di elezione per la ricerca, dopo intervento di tiroidectomia, di tessuto tiroideo residuo e di recidive e/o metastasi di carcinoma differenziato della tiroide (Figura 5). Essa presuppone la persistenza nella cellula neoplastica dei meccanismi di accumulo dello iodio che permettano al tracciante di rimanere stabilmente concentrato nel tessuto tiroideo per un tempo sufficiente al raggiungimento di un ottimale rapporto lesione/fondo.

Procedura scintigrafica

a) Preparazione del paziente

Dato che lo stimolo indispensabile per la captazione dello ioduro da parte del tessuto tiroideo funzionante è rappresentato dall'ormone tireotropo (TSH), per ottenere una stimolazione massimale nelle cellule neoplastiche (e quindi un'elevata sensibilità del test scintigrafico) è necessario ottenere concentrazioni ematiche di TSH sufficientemente elevate (almeno di 30-50 $\mu\text{UI/ml}$) durante lo studio scintigrafico. Tale risultato viene raggiunto in genere dopo un periodo di 4-6 settimane dall'intervento di tiroidectomia totale o dalla sospensione del trattamen-

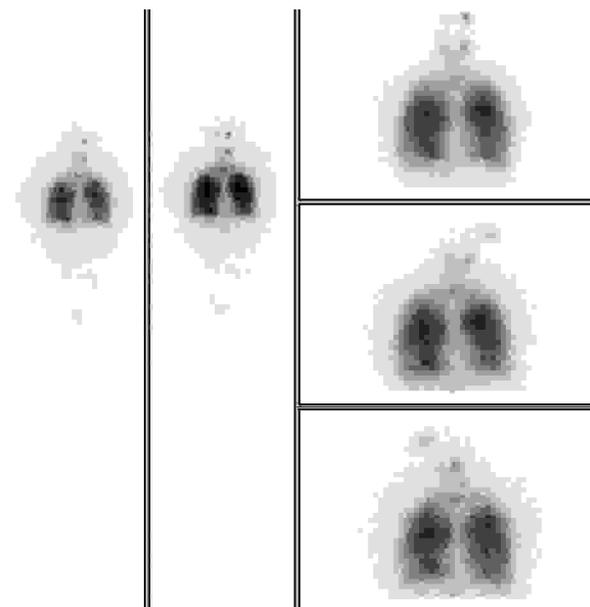
Metodologia ed applicazioni cliniche

Figura 5: Metastasi polmonari diffuse e linfonodali iodofissanti da carcinoma papillare della tiroide. Immagini whole-body e planari mirate in regione cervico-toracica eseguite dopo 7 giorni dalla somministrazione di una dose terapeutica di ^{131}I (6,66 GBq). Presenza di diffusa iodofissazione in entrambi i campi polmonari (metastasi polmonari) ed alcune zone di iperaccumulo in regione latero-cervicale sinistra e mediastiniche, da riferire a linfadenopatia.

to sostitutivo e soppressivo con l-tiroxina (10-14 giorni dopo sospensione di T3). Lo svantaggio principale di questa procedura è di rendere ipotiroideo il paziente per un tempo abbastanza lungo.

Per evitare questo problema, è stato di recente proposto un metodo alternativo per elevare i livelli di TSH circolante in corso di trattamento ormonale sostitutivo. Esso prevede la somministrazione di TSH umano prodotto con tecnica DNA-ricombinante, il quale non determina significativi effetti collaterali e consente, allo stesso modo della sospensione del trattamento ormonale, la rilevazione di residui e metastasi di carcinoma tiroideo mediante scintigrafia con radioiodio.

Un'ulteriore misura da adottare per aumentare la captazione del radioiodio nel tessuto neoplastico è quella di ridurre il pool iodico corporeo. E' considerata adeguata una riduzione dell'escrezione urinaria di iodio a meno di 50-100 $\mu\text{g}/\text{giorno}$. Ciò può essere ottenuto: 1) sottoponendo il paziente a dieta con ridotto contenuto di iodio a partire da 10-15 giorni prima dell'esame scintigrafico e per tutta la durata dello stesso, 2) eliminando l'assunzione di farmaci o preparazioni ad elevato contenuto di iodio, 3) evitando che il paziente si sottoponga a esami diagnostici radiologici che prevedono l'impiego di mezzi di contrasto iodati nel periodo precedente lo studio scintigrafico. Qualora tali indagini siano indispensabili, è necessario consigliare l'impiego di mezzi di contrasto non ionici, instaurare eventuale trattamento con diuretici e procrastinare lo studio scintigrafico di almeno 8-10 settimane monitorando la ioduria fino al raggiungimento di valori adeguati per l'esame.

b) Radioisotopi e strumentazione

Il radioisotopo correntemente utilizzato è lo ^{131}I . Per quanto riguarda l'attività ottimale da somministrare per lo studio scintigrafico diagnostico (variabile tra 7,4 e 1110 MBq), non vi è ancora consenso unanime in letteratura. Infatti, se con l'aumentare della dose si riduce il numero di falsi negativi, dosi più elevate inducono significativi effetti radiobiologici nelle cellule tiroidee tali da ridurre marcatamente la captazione del radioiodio da parte del tessuto tiroideo normale o patologico nel corso di trattamento radiometabolico (effetto "stunning" del tessuto tiroideo). Infine, sono da tenere presenti sia problemi radioprotezionistici che l'incremento di artefatti da contaminazione che può comportare l'utilizzo di dosi diagnostiche più elevate.

In pratica l'attività di ^{131}I normalmente utilizzata è compresa tra 37 e 185 MBq. Il radiofarmaco viene somministrato generalmente per os sotto forma di ioduro di sodio incluso in capsule di gelatina. In caso di notevoli difficoltà alla deglutizione, sono disponibili in alternativa preparazioni liquide sia per somministrazione orale che endovenosa. E' necessario che il paziente sia digiuno da almeno 4 ore e lo rimanga per un'ora dalla somministrazione orale del radiofarmaco, al fine di garantirne un rapido assorbimento. Inoltre, è utile consigliare al paziente di aumentare l'idratazione fino al momento dell'acquisizione e di assumere un blando lassativo la sera precedente l'esame scintigrafico per ridurre la dose assorbita e semplificare l'interpretazione delle immagini.

Per lo ^{131}I sono utilizzate allo stato attuale due tipi di strumentazione:

1) gamma-camera a largo campo con spessore del cristallo di ioduro di sodio di almeno 3/8 di pollice (ottimale 1/2 pollice), collimatore "high-energy" utilizzando il picco di energia a 364 KeV con finestra del 20%;

2) scanner lineare.

L'intervallo di tempo tra somministrazione ed acquisizione di immagini scintigrafiche varia in relazione alla dose di ^{131}I utilizzata.

In caso di dose diagnostica è generalmente considerato ottimale un intervallo di 48-72 ore. Acquisizioni più tardive sono utili talora per definire meglio lesioni a bassa attività in caso di fondo persistentemente elevato.

Dopo dose terapeutica di radioiodio è consigliabile invece effettuare immagini scintigrafiche dopo almeno 5-10 giorni. In caso di metastasi scarsamente iodocaptanti è necessario effettuare ulteriori scansioni ancora più tardivamente.

Un altro isotopo utilizzato è il ^{123}I . Questo radioisotopo, già impiegato da tempo nella diagnostica tiroidea, presenta indubbi vantaggi sia per l'energia di emissione (che consente immagini di ottima qualità) che per l'assenza di emissioni β^- responsabili dell'effetto terapeutico e del fenomeno di "stunning" del

Metodologia ed applicazioni cliniche

tessuto tiroideo indotto dal ^{131}I . Tuttavia, per ora l'elevato costo limita fortemente il suo impiego.

In caso di utilizzo di ^{123}I si somministra una dose di 185-370 MBq e si acquisiscono a 24 ore immagini whole body anteriori e posteriori e planari su collo e torace con gamma-camera a largo campo e collimatore LEGP.

c) Esecuzione dell'esame

L'esame scintigrafico viene effettuato in posizione supina. Prima dello studio è necessario far mangiare il paziente. Inoltre, si invita il paziente a bere per eliminare attività residue a livello della bocca ed esofago, causa talora di false positività.

Vengono quindi acquisite scansioni "whole body" anteriore e posteriore della durata di 30 minuti ed immagini planari mirate su testa, collo, torace addome e pelvi della durata di 10-15 minuti per proiezione, ottenendo una statistica di conteggio non inferiore a 100.000 per immagine.

E' necessario talora effettuare immagini mirate, specie sulle regioni cervicale e toracica, al fine di identificare sede ed estensione di recidive o metastasi linfonodali laterocervicali e lesioni mediastiniche e polmonari.

Devono essere sempre associati alle immagini markers su punti di repere anatomici, specie a livello del collo (giugulo, angolo mandibolare, mento) e sulle zone di iodofissazione, al fine di precisare la sede delle lesioni e di identificare il tessuto tiroideo residuo, le ghiandole salivari, recidive e metastasi linfonodali.

In alcuni casi può essere utile visualizzare alcune strutture anatomiche (ghiandole salivari, scheletro, esofago, fegato, reni) con altri radiofarmaci, ed effettuare acquisizioni a doppio picco per una migliore localizzazione delle lesioni neoplastiche o per escludere false positività scintigrafiche.

Infine, si possono effettuare misure di captazione sia in sede tiroidea che a livello di metastasi iodofissanti per stimare più accuratamente la dose terapeutica di radioiodio da somministrare al paziente.

d) Interpretazione

Per l'interpretazione delle immagini scintigrafiche è necessaria la conoscenza dei dati clinici ed anamnestici del paziente, dei risultati del dosaggio del TSH, della tireoglobulina sierica e degli anticorpi anti-Tg, degli esami strumentali eventualmente effettuati ivi inclusi precedenti studi scintigrafici.

Ogni area di accumulo del radioiodio deve essere considerata sede di tessuto tiroideo funzionante (normale o patologico), una volta escluse le normali zone di fisiologica distribuzione e talune condizioni suscettibili di produrre false positività scintigrafiche.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Oltre al tessuto tiroideo, le normali sedi di fisiologico accumulo ed eliminazione del radioiodio sono rappresentate dai plessi corioidei, ghiandole salivari, mammelle (evidenti nel 6% dei casi, talora in modo asimmetrico), cavo orale, mucosa nasale, timo, stomaco, colon e vescica. Pool ematico può essere ancora evidente nelle immagini ottenute precocemente dopo dose terapeutica di radioiodio.

Un diffusa attività a livello epatico può talora riscontrarsi sia nelle immagini diagnostiche che post-trattamento; tale reperto è dovuto al metabolismo epatico di ormoni tiroidei marcati prodotti da tessuto tiroideo residuo e/o da metastasi funzionanti.

La presenza e l'entità della captazione del residuo tiroideo varia in relazione alla radicalità dell'intervento chirurgico ed a precedenti trattamenti radiometabolici. In genere, si considera significativo un uptake in regione tiroidea a 24-48 ore maggiore dello 0.5% della dose somministrata.

Tanto più risulta essere elevata l'attività residua in sede tiroidea, tanto meno è possibile identificare zone metastatiche in altre sedi. Ciò è da mettere in relazione al fatto che normalmente il tessuto tiroideo neoplastico presenta una capacità di concentrare lo iodio di almeno 50 volte inferiore rispetto al tessuto normale. Pertanto, in presenza di significativo residuo tiroideo la scintigrafia con radioiodio può non riconoscere la presenza di metastasi ed in particolare di quelle linfonodali, che presentano normalmente una minor iodofissazione.

Linfonodi, polmone ed ossa sono le sedi metastatiche più frequentemente visualizzate. Rare sono le localizzazioni in altre sedi (sistema nervoso centrale, fegato, surreni, tessuti molli).

In presenza di iodofissazione a livello polmonare, è importante valutarne il tipo di distribuzione, in quanto un "pattern" di tipo diffuso (riferibile a micro-metastasi) presenta una maggior captazione di radioiodio e miglior prognosi rispetto a quello di tipo focale (causato da metastasi macronodulari), caratterizzato da ridotta captazione e prognosi nettamente peggiore.

Le metastasi ossee sono più frequentemente multiple (70%) e localizzate più spesso a livello vertebrale. La scintigrafia con ^{131}I presenta una sensibilità maggiore rispetto ai $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonati nell'identificare lesioni ossee metastatiche.

In presenza di negatività della scintigrafia diagnostica con radioiodio in pazienti con lesioni documentate con altre tecniche, si devono considerare molteplici cause: 1) ridotte dimensioni della lesione, 2) perdita o riduzione della captazione del radioiodio (per sdifferenziazione del tumore o espansione del pool corporeo di iodio, 3) ridotto rapporto tumore/fondo per aumento di background specie a livello vascolare e gastrointestinale, 4) problemi inerenti alla strumentazione impiegata, alla modalità di preparazione del paziente e di acquisizione delle immagini scintigrafiche.

Applicazioni cliniche

La scintigrafia con radioiodio trova l'indicazione fondamentale nel definire la presenza di malattia residua e determinare la possibilità del trattamento radio-metabolico con ^{131}I .

Sono riportati in letteratura valori di sensibilità dello scan diagnostico con ^{131}I compresi tra il 50 ed il 90%; tale variabilità è da riferire in parte a disomogeneità delle casistiche considerate. Per quanto riguarda le cause di questa sensibilità non elevata, è da tenere presente che la capacità di concentrare lo iodio da parte del tumore presenta significative variazioni in dipendenza del tipo istologico e del grado di differenziazione. Inoltre, è da ricordare che la rilevazione delle aree iodofissanti è in parte correlata con la dose di radioiodio somministrata. Come dimostrato in letteratura, metastasi apparentemente non iodofissanti allo studio diagnostico dimostrano di essere iodocaptanti dopo studio scintigrafico post-dose terapeutica di radioiodio in almeno il 15% di pazienti con elevati livelli di tireoglobulina.

Scintigrafia con indicatori positivi

Altri radiofarmaci sono stati impiegati nella diagnosi e nel follow-up del carcinoma tiroideo, tra cui il ^{201}Tl , il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmina e l' ^{111}In -Octreotide.

Essi presentano alcuni vantaggi rispetto allo ^{131}I : 1) non è necessario effettuare la sospensione del trattamento sostitutivo con ormoni tiroidei per lo studio scintigrafico, 2) si accumulano nel 25% di recidive e metastasi di carcinomi differenziati tiroidei che non concentrano il radioiodio, 3) vengono captati in alcuni tumori tiroidei che raramente fissano il radioiodio, come il carcinoma midollare e quello a cellule di Hürtle, 3) possono evidenziare lesioni metastatiche in presenza di livelli circolanti di TSH normale o soppressi.

^{201}Tl

Il ^{201}Tl è un metallo del gruppo III A, ma presenta un comportamento analogo al potassio per le simili dimensioni dello ione idratato. Per tale motivo, attraverso le membrane cellulari, utilizzando vari meccanismi (pompa Na/K ATP dipendente, sistema dei canali del calcio ed altri). L'accumulo del tallio nei tumori è multifattoriale, dipendendo dal flusso ematico distrettuale, dal ritmo di proliferazione, dall'attività metabolica e dall'aumento della permeabilità cellulare.

La scintigrafia con ^{201}Tl cloruro viene effettuata mediante somministrazione endovenosa di 74-185 MBq in paziente preferibilmente digiuno per evitare un aumento dell'attività nell'area splancnica. L'accumulo del radiofarmaco nelle lesioni neoplastiche presenta un andamento analogo alla captazione del tessuto

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

miocardico, con un rapporto tumore/fondo massimo dopo 10-15 minuti dall'iniezione. Successivamente si osserva un "washout" del radiofarmaco dalle lesioni. Pertanto, l'acquisizione delle immagini deve iniziare in tempi brevi (15 minuti).

Generalmente si acquiscono immagini statiche su collo e torace (sedi più frequenti di localizzazioni secondarie) di durata variabile in relazione all'attività somministrata (circa 5 min.) con collimatore LEAP, in matrice 128x128, finestra del 20% simmetrica centrata su 72 KeV. Successivamente si effettuano scansioni whole body anteriori e posteriori. E' utile talora effettuare uno studio SPECT del distretto cervico-toracico, dato che in letteratura è stata riportata una maggior sensibilità della tecnica SPECT nell'identificare lesioni basicervicali, mediastiniche e polmonari.

Le sedi di distribuzione fisiologica del ^{201}Tl nel corpo sono rappresentate dai plessi corioidei, ghiandole lacrimali, ghiandole salivari, tiroide, miocardio, fegato, milza, reni, vescica intestino (specie se in fase di attività), testicoli e dalle strutture muscolari in modo diffuso.

Non emerge dalla letteratura ancora unanime consenso circa l'efficacia diagnostica del radiotallio nel follow-up del carcinoma tiroideo. Sono infatti riportati valori di sensibilità per lesioni metastatiche da carcinoma differenziato compresi tra il 35 ed il 95%. Diversi fattori sono stati ipotizzati per spiegare questo dato: tipo di strumentazione utilizzata, modalità di acquisizione, dimensioni e sede delle lesioni esaminate.

A livello del letto tiroideo, il ^{201}Tl presenta una minor sensibilità rispetto allo ^{131}I nell'identificare tessuto residuo prima del trattamento ablativo. Al contrario, il radiotallio è più sensibile nell'identificare metastasi linfonodali laterocervicali e mediastiniche (di dimensioni maggiori di 1 cm) in confronto allo scan diagnostico con radioiodio, mentre possiede sensibilità paragonabile rispetto allo studio scintigrafico post-dose terapeutica di ^{131}I .

Il ^{201}Tl è inoltre meno sensibile rispetto al radioiodio nello studio di metastasi ossee, epatiche e polmonari diffuse, mentre appare più utile per identificare con tecnica SPECT lesioni nodulari polmonari di dimensioni non inferiori a 1.5 cm.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina

Questi due radiofarmaci cationici e lipofilici con comportamento molto simile a quella del tallio-201, vengono captati da numerosi tumori compresi i carcinomi tiroidei.

L'esatto meccanismo dell'uptake cellulare non è ancora definitivamente compreso. Tuttavia, dati recenti suggeriscono che l'accumulo e la ritenzione

intracellulare avviene preferenzialmente a livello mitocondriale ed è dipendente dalla lipofilicità e dal potenziale di membrana.

Dopo 20-60 minuti dalla somministrazione endovenosa di 370-740 MBq di ^{99m}Tc -sestamibi o ^{99m}Tc -tetrofosmina, vengono acquisite immagini scintigrafiche in posizione supina sia in scansione whole body anteriore e posteriore che mirate in regione cervico-toracica. Date le ottime qualità di imaging (derivanti dalla marcatura con il tecnezio-99m) possedute da questi radiocomposti, è importante effettuare acquisizioni SPECT al fine di aumentare la sensibilità diagnostica del test scintigrafico (Figure 6 e 7).

Le sedi di normale distribuzione corporea del ^{99m}Tc -sestamibi e della ^{99m}Tc -tetrofosmina includono, oltre al miocardio, i plessi corioidei, le ghiandole salivari, la tiroide, il fegato, i reni, la vescica, l'intestino e le gonadi. Un'elevata attività a livello della colecisti è presente dopo circa 30 minuti dalla somministrazione. L'accumulo polmonare di questi radiocomposti è inferiore rispetto a quella del ^{201}Tl .

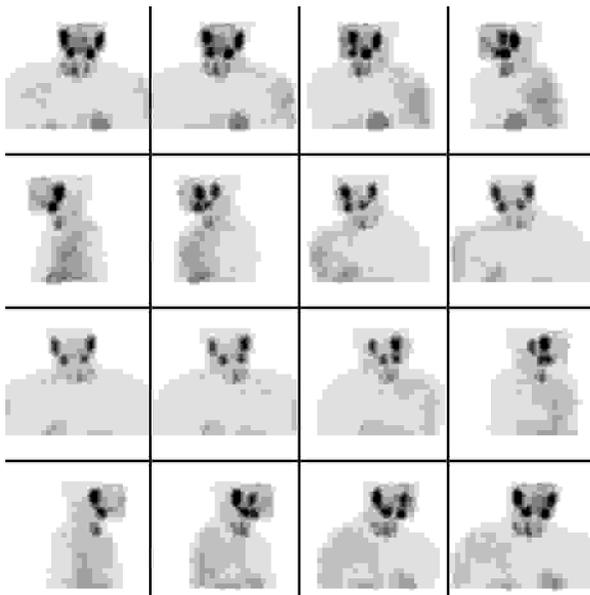


Figura 6: Carcinoma papillare del lobo destro della tiroide con metastasi linfonodali latero-cervicali destre. Immagini SPECT 3D eseguite dopo 20 minuti dalla somministrazione di una dose e.v. di Sestamibi- ^{99m}Tc (740 MBq). Due aree di iperaccumulo a livello del lobo destro (lesione primitiva) e due aree di iperaccumulo in regione latero-cervicale destra (ripetizioni linfonodali).

circolante, sensibilità e dosimetria. Rispetto al ^{201}Tl , entrambi i radiofarmaci presentano una maggior sensibilità nell'evidenziare residui tiroidei, metastasi polmonari ed ossee.

Anche per questi radiofarmaci al momento l'indicazione più importante

I dati riportati in letteratura suggeriscono che ^{99m}Tc -sestamibi e ^{99m}Tc -tetrofosmina presentano analoga efficacia nell'identificazione di recidive e metastasi da carcinoma tiroideo.

Vantaggi lievemente superiori sono descritti per la ^{99m}Tc -tetrofosmina in termini di rapporto di captazione tumore/fondo, più rapida riduzione del fondo

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

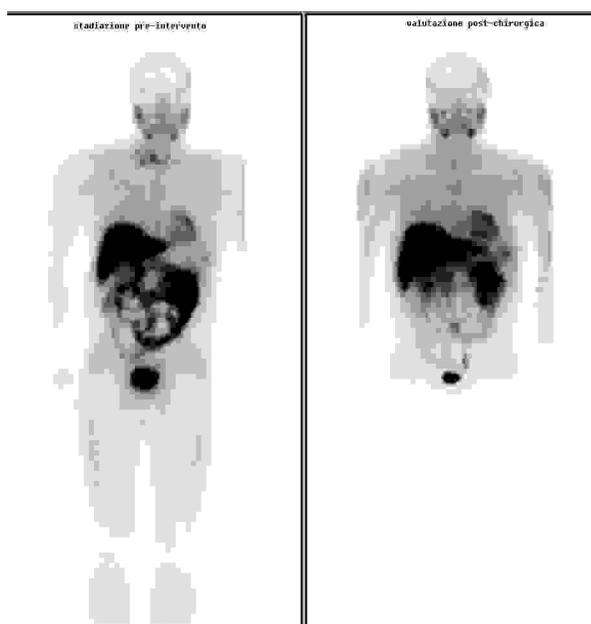


Figura 7: Immagini whole-body eseguite dopo 20 minuti dalla somministrazione di una dose e.v. di ^{99m}Tc -sestamibi (740 MBq), pre- e post-intervento chirurgico di tiroidectomia totale e svuotamento linfonodale latero-cervicale destro.

riguarda la ricerca di recidive o metastasi in presenza di elevati livelli di Tg e scan diagnostico negativo.

^{111}In -octreotide

Recentemente è stata dimostrata la presenza di recettori per la somatostatina anche nei carcinomi tiroidei non midollari. Tuttavia, non è ancora possibile esprimere un giudizio circa l'utilità di questa metodica, dato il ridotto numero di casi riportati in letteratura. Dati preliminari indicano la possibilità di rilevare recidive o metastasi di carcinomi poco differenziati (come il carcinoma insulare).

Carcinoma midollare

Il carcinoma midollare deriva dalle cellule parafollicolari C e rappresenta meno del 10% dei carcinomi tiroidei. Questo tumore produce di norma elevate quantità di calcitonina, ma può secernere numerosi peptidi e altre sostanze attive. Frequentemente si riscontra in questi pazienti un'incremento dei livelli sierici di CEA.

Esistono due varietà di carcinoma midollare: 1) sporadica (80%) ad insorgenza unifocale, e 2) familiare (20%) multifocale. Talora si presenta associato con altre patologie nelle sindromi endocrine multiple (MEN) 2A (carcinoma midollare, feocromocitoma, iperparatiroidismo) e 2B (carcinoma midollare, feocromocitoma, neuromi multipli mucosi, fenotipo marfanoid).

Il carcinoma midollare si presenta clinicamente con noduli tiroidei singoli o multipli ed aumento dei livelli circolanti di calcitonina (basalmente o dopo stimolo con pentagastrina) e del CEA. Meno frequentemente il paziente presenta all'esordio diarrea o linfadenopatia laterocervicale (palpabile). Oltre a questa sede, presente nel 50-80% dei casi, il tumore metastatizza più frequentemente a

livello del mediastino. Si possono infine riscontrare metastasi a distanza a livello epatico, scheletrico, polmonare, e più raramente in sede cerebrale.

La diagnosi di carcinoma midollare viene effettuata mediante agoaspirazione del nodulo o linfonodo sospetto, ma talora è dimostrata solo dall'escissione chirurgica. I livelli circolanti di calcitonina sono in genere elevati basalmente, ma possono essere normali in pazienti con tumore di dimensioni microscopiche o nello stadio di iperplasia delle cellule C. In questi casi può essere utile un test di stimolo con pentagastrina, la quale induce dopo 2-5 minuti dalla somministrazione e.v. un abnorme incremento dei livelli plasmatici di calcitonina.

Dopo trattamento chirurgico, un incremento della calcitonina plasmatica (basale o dopo stimolo con pentagastrina) e del CEA indicano presenza di malattia residua. In questo caso si rendono necessarie tecniche di imaging per la localizzazione delle recidive o metastasi.

Le indagini scintigrafiche con indicatori di lesione (^{99m}Tc -DMSA pentavalente, ^{201}Tl , ^{99m}Tc -sestamibi e ^{99m}Tc -tetrofosmina), con anticorpi monoclonali anti-CEA, o con traccianti del tessuto cromaffine (^{123}I o ^{131}I -MIBG) o dei recettori della somatostatina (^{111}In -Octreotide) possono risultare utili nell'identificazioni di lesioni non evidenziate dalle più recenti tecniche di imaging radiologico.

^{99m}Tc (V)-DMSA

Il ^{99m}Tc -DMSA pentavalente è il radiofarmaco per imaging tumorale che ha dimostrato la maggiore sensibilità tra quelli finora impiegati nello studio del carcinoma midollare della tiroide. Il complesso ^{99m}Tc (V)-DMSA presenta caratteristiche simili allo ione ortofosfato; questo ione si accumula a livello del tumore probabilmente in relazione alla presenza di microcalcificazioni.

Le lesioni neoplastiche vengono meglio visualizzate a 2-4 ore dalla somministrazione del radiofarmaco. In genere un accumulo maggiore è osservato nei siti neoplastici presenti nei tessuti molli rispetto a quelli localizzati nell'osso.

Normalmente il radiofarmaco si distribuisce a livello della mucosa nasale, reni, vescica ed in misura minore nello scheletro. Un discreto pool ematico è evidente a livello cardiaco, epatico e splenico. L'assenza di accumulo specifico a livello epatico consente di visualizzare metastasi in tale sede in misura nettamente superiore rispetto ad altri radiofarmaci.

Per questo esame non è necessaria alcuna preparazione del paziente. Si somministra per via endovenosa 370-740 MBq di ^{99m}Tc (V)-DMSA e si effettuano rapide scansioni whole body anteriore e posteriore ed acquisizioni planari su testa-collo, torace, addome superiore. E'consigliato effettuare uno studio SPECT su collo e mediastino, dato che recenti lavori hanno dimostrato in queste sedi un incremento di sensibilità rispetto allo studio planare.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Per quanto riguarda le applicazioni cliniche, la scintigrafia con DMSA pentavalente svolge un ruolo importante nella stadiazione del carcinoma midollare della tiroide, ma soprattutto nel follow-up postchirurgico. Sono riportati in letteratura valori di sensibilità per lesioni primitive e metastatiche variabili tra il 60 e 90%. La specificità è inferiore rispetto ad altri radiofarmaci (70-80%), in relazione a false positività segnalate per traumatismi scheletrici, flogosi localizzate, esiti intervento chirurgico.

Nella diagnosi della lesione primitiva questo test è di utilità per confermare il sospetto di carcinoma midollare. Dato che i carcinomi papillari e follicolari non accumulano il radiofarmaco, la positività scintigrafica di un nodulo tiroideo "freddo" al ^{99m}Tc -pertechnetato è fortemente suggestiva per carcinoma midollare. Inoltre, lo studio scintigrafico whole body è utile nella stadiazione preoperatoria, dimostrando metastasi ossee e nei tessuti molli con elevata sensibilità, e definendo più accuratamente l'estensione del tumore primitivo.

Nel follow-up postoperatorio questo radiofarmaco è di aiuto nello stabilire sia la presenza di tessuto residuo che di recidive in presenza di progressivo incremento dei livelli circolanti di calcitonina. In particolare, è stata dimostrata l'utilità della scansione tomografica nel rilevare piccole lesioni in sede mediastinica.

Pertanto, il $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA è considerato attualmente il radiofarmaco di scelta per l'identificazione di recidive di carcinoma midollare in considerazione dell'elevata sensibilità, della buona qualità delle immagini, favorevole dosimetria e del basso costo.

^{201}Tl , ^{99m}Tc -sestamibi e ^{99m}Tc -tetrofosmina

Questi radiofarmaci vengono impiegati nel carcinoma midollare della tiroide con modalità e risultati simili a quelli esposti per il carcinoma differenziato.

^{111}In -octreotide

Un analogo radiomarcato della somatostatina (^{111}In -octreotide) è stato di recente utilizzato per l'imaging del carcinoma midollare della tiroide, un tumore di derivazione neuroectodermica che esprime recettori per la somatostatina.

Dopo somministrazione endovenosa, il ^{111}In -octreotide si distribuisce normalmente nel fegato, colecisti, milza, reni, vescica e, in misura minore, nella tiroide e pancreas ed ipofisi. Il fegato, la milza ed i reni sono gli organi che si presentano più evidenti nelle immagini scintigrafiche.

Il radiofarmaco viene eliminato immodificato per la maggior parte con le urine (85% della dose a 24 ore); una piccola quota (2-10%) escreta con la bile si ritrova in fase tardiva a livello intestinale.

Metodologia ed applicazioni cliniche

Per l'esame non è necessario il digiuno né l'interruzione di trattamenti farmacologici, tranne le preparazioni contenenti octreotide che devono essere sospese da almeno 72 ore. E' consigliabile idratare il paziente durante l'esame e far assumere un blando lassativo prima delle immagini tardive.

Lo studio scintigrafico viene generalmente effettuato a 4 e 24 ore dalla somministrazione endovenosa di 150-250 MBq di octreotide (10-15 µg) marcato con ^{111}In , in scansione whole body anteriore e posteriore e con acquisizioni statiche sui distretti cervicale e toracico (10-15 minuti per proiezione). Nell'80-90% dei casi di studio scintigrafico positivo, questo è evidente già a 4 ore. Immagini registrate in fase tardiva (fino a 48 ore) sono a volte necessarie per visualizzare siti tumorali a bassa attività.

Lo studio SPECT del collo, torace e addome superiore è spesso utile in quanto consente di identificare nuovi siti tumorali e/o di caratterizzare meglio la sede e l'estensione di lesioni già evidenti nelle immagini planari.

Per quanto riguarda l'identificazione di lesioni primitive o metastatiche da carcinoma midollare della tiroide con octreotide marcato, sono riportati in letteratura valori di sensibilità oscillanti tra il 60 ed il 70%, sebbene lavori più recenti indichino sensibilità maggiori. Falsi negativi sono riportati per lesioni di piccole dimensioni (1 cm o meno), per localizzazioni epatiche e tiroidee, e per lesioni sdifferenziate con ridotto numero di recettori per la somatostatina.

Pertanto, la scintigrafia con ^{111}In -octreotide trova indicazione quale tecnica complementare per la ricerca di recidive o metastasi di carcinoma midollare, in particolare per l'identificazione dei pazienti che possono trarre beneficio del trattamento medico con analoghi delle somatostatina e della terapia radiometabolica con ^{90}Y -Dotatoc (Fig. 8).

^{131}I e ^{123}I MIBG

La meta-iodo-benzil guanidina (MIBG) è un analogo strutturale della noradrenalina senza effetto farmacologico che si accumula nei tumori di derivazione neuroectodermi-

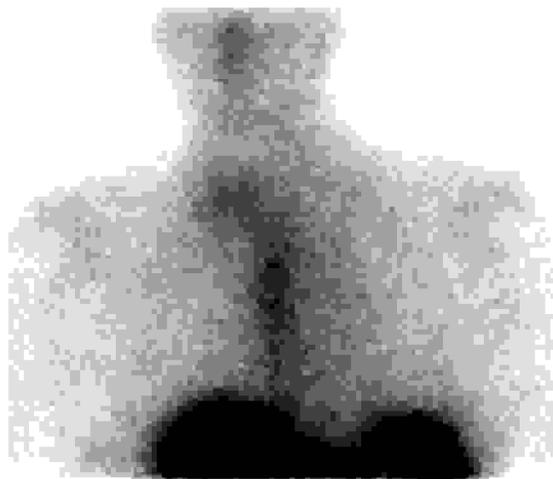


Figura 8: Immagini eseguite dopo 24 ore dalla somministrazione e.v. di ^{111}In -Octreotide. Area di iperaccumulo in sede sovraclaveare destra, da riferire a ripetizione linfonodale da carcinoma midollare della tiroide.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

ca, compreso il carcinoma midollare della tiroide. Il radiocomposto ^{131}I o ^{123}I -MIBG è stato estesamente impiegato nella ricerca di recidive o metastasi di carcinoma midollare. Pur possedendo un'elevata specificità, questo radiofarmaco non viene utilizzato come radiofarmaco di prima scelta in relazione alla bassa sensibilità riscontrata in letteratura (30-35%) nonostante l'uso della forma marcata con ^{123}I .

Pertanto, è suggerito l'impiego di ^{123}I -MIBG per selezionare pazienti con recidiva o metastasi di carcinoma midollare già documentate con altre tecniche, ma potenzialmente suscettibili di trattamento radiometabolico con ^{131}I MIBG (Figura 9). Inoltre, è stata documentata l'utilità della scintigrafia con ^{123}I -MIBG nella stadiazione di pazienti con MEN 2.

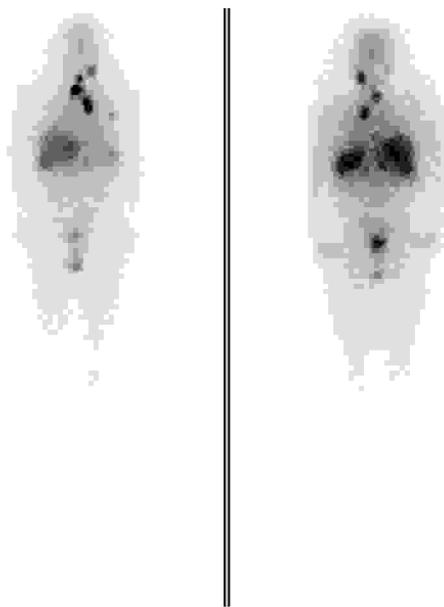


Figura 9: Immagini eseguite dopo 7 giorni dalla somministrazione e.v. di una dose terapeutica di ^{131}I -MIBG (6.66 GBq). Aree di patologico accumulo del radiofarmaco in sede latero-cervicale sinistra, sovraclaveare destra mediana e mediastinica superiore sinistra (da riferire a linfadenopatie) ed a carico del polmone sinistro, compatibile con metastasi polmonari.

Anticorpi monoclonali

Numerosi anticorpi monoclonali sono stati utilizzati nello studio del carcinoma midollare della tiroide. Significativi risultati sono stati ottenuti solo con anticorpi anti-CEA (interi o $\text{F(ab}')_2$) marcati con ^{131}I o ^{111}I .

Questo radiofarmaco dimostra una sensibilità inferiore nell'identificare recidive di carcinoma midollare nei confronti del $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA, ma superiore rispetto al ^{131}I -MIBG. L'elevato rapporto tumore/fondo e l'elevata specificità che si ottiene con questo anticorpo monoclonale ne consigliano l'impiego come radiofarmaco di seconda scelta, per confermare e definire meglio l'estensione di recidive o metastasi in pazienti con malattia metastatica che presentano livelli sierici di CEA in fase di crescita o persistentemente elevati.

Bibliografia

1. Dos Remedios LV, Weber PM, Jasko IA. Thyroid scintiphotography in 1,000 patients: rational use of ^{99m}Tc and ^{131}I compounds. *J Nucl Med* 1971; 12: 673.
2. Turner JW, Spencer RP. Thyroid carcinoma presenting as a pertechnetate "hot" nodule", but without ^{131}I uptake: case report. *J Nucl Med* 1976; 17: 22.
3. Task Force on Short-Lived Radionuclides for Medical Applications. Evaluation of diseases of the thyroid gland with the in vivo use of radionuclides. *J Nucl Med* 1978; 19: 107.
4. Floyd JL, Rosen PR, Borchert RD, et al. Thyroid uptake and imaging with iodine-123 at 4-5 hours: replacement of the 24-hour iodine-131 standard. *J Nucl Med* 1985; 26: 884.
5. Ross Mc Dougall I. Thyroid Scintigraphy. In Braverman EL, Utiger RD, eds. *The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: 445.
6. Hilditch TE, Horton PW, McCrudden DC, et al. Defects in intrathyroidal binding of iodine and the perchlorate discharge test. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100: 237.
7. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; 3: 297.
8. Spies WG, Wojtowitz CH, Spies SM, et al. Value of post-therapy whole-body I-131 imaging in the evaluation of patients with thyroid carcinoma having undergone high dose I-131 therapy. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 793.
9. Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28: 1888.
10. Bianchi R, Iervasi G, Matteucci F, et al. Chromatographic identification in serum of endogenously radioiodinated thyroid hormones after iodine-131 whole body scan in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1993; 34: 2032.
11. Briele B, Hotze A, Kropp J, et al. A comparison of ^{201}Tl and ^{99m}Tc -MIBI in the follow-up of differentiated thyroid carcinomas. *Nuklearmedizin* 1991; 30: 115.
12. Ochi H, Yamamoto K, Endo K, et al. A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1984; 25: 323.
13. Itoh H, Sugie K, Toyooka S, et al. Detection of metastatic medullary thyroid cancer with ^{131}I MIBG scans in Sipple's syndrome. *J Nucl Med* 1986; 11: 502.
14. Krausz Y, Ish-Shalom S. Somatostatin receptor imaging of medullary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 416.
15. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, et al. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med* 1983; 24: 438.
16. Winzelberg GC, Hydowitz JD, O'Hara KR, et al. Parathyroid adenomas evaluated by Tl-201/Tc-99m pertechnetate subtraction scintigraphy and high-resolution ultrasonography. *Radiology* 1985; 155: 231.
17. Gupta, S, Belsky JL, Spencer RP, et al. Parathyroid adenomas and hyperplasia. *Clin Nucl Med* 1985; 10: 243.

+

LA SCINTIGRAFIA NELLA PATOLOGIA DELLA LOGGIA TIROIDEA

A. Caroggio, A. Frasoldati, D. Serafini

Tiroide

I radiofarmaci utilizzati per lo studio scintigrafico della ghiandola tiroide sono isotopi dello jodio (generalmente ^{123}I alla dose di 2 mCi equivalenti a 74 MBq) o del tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertecnetato alla dose di 1 mCi equivalente a 37 MBq). Il meccanismo di captazione è identico per entrambi, ma solo il radiojodio viene organificato dalla ghiandola.

Poiché la scintigrafia tiroidea fornisce esclusivamente un'informazione di tipo morfo-funzionale, evidenziando aree caratterizzate da attività aumentata o ridotta rispetto al parenchima circostante, oggi per lo studio del nodulo tiroideo è di fatto superata dall'ecotomografia che soprattutto con l'impiego di sonde a frequenza elevata è in grado di fornire una risoluzione del dettaglio morfologico parenchimale assai superiore. In effetti, la diagnosi scintigrafica di nodulo "freddo", caratteristica comune ad almeno il 75-80% delle lesioni nodulari tiroidee, non è di alcuna utilità per la caratterizzazione istopatologica della lesione.

Pertanto, i casi in cui la scintigrafia tiroidea conserva oggi ancora una indicazione esclusiva sono rappresentati dalle forme di struma uni- o plurinodulare associate ad ipertiroidismo subclinico nelle quali è utile per svelare l'iperfunzione di una o più lesioni nodulari e rappresenta il presupposto per il loro trattamento con il radiojodio.

Paratiroidi

Nel paziente affetto da iperparatiroidismo primario l'utilità della scintigrafia per la localizzazione della/e ghiandola/e patologica/e preliminare al primo intervento è controversa, ma diventa essenziale in caso di re-intervento per recidiva o persistenza della malattia.

Gli argomenti a favore del suo impiego sistematico si basano sostanzialmente sulla possibilità di semplificare la procedura chirurgica con un intervento "mirato" unilaterale, utilizzando un accesso mini-invasivo (soprattutto qualora

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

venga associata la misurazione del PTH intraoperatorio) per ridurre tempi chirurgici e complicanze e di identificare prima dell'intervento adenomi su ghiandole ectopiche (che rappresentano il 5-10%) per evitare un'esplorazione chirurgica complessa, invasiva e spesso inconclusiva. Infine, occorre rilevare che l'identificazione pre-operatoria dell'adenoma paratiroideo rassicura il paziente, spesso riluttante al concetto di una chirurgia "esplorativa".

La difficoltà principale della scintigrafia paratiroidea consiste nella mancanza di traccianti specifici. Quelli utilizzati (^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestaMIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin) hanno la caratteristica di venire captati anche dalla tiroide e l'entità della captazione cellulare, che ha basi biologiche non ancora completamente note, dipende principalmente dal flusso ematico parenchimale e dalla concentrazione numerica di cellule metabolicamente attive. Per queste ragioni essi si concentrano maggiormente nelle ghiandole paratiroidei "iperfunzionanti" che però devono venire "scorporate" dal parenchima tiroideo limitrofo.

Sulla base di questi concetti due sono le tecniche scintigrafiche impiegate nell'"imaging" delle ghiandole paratiroidei.

La tecnica classica, definita "*a doppio tracciante e sottrazione di immagine*" si basa sul confronto computerizzato delle immagini sequenziali ottenute con ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestaMIBI o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrafosmin che si fissano su entrambi i parenchimi e quelle con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertecnetato, che si accumula nel parenchima tiroideo. Talvolta la ghiandola iperfunzionante viene già identificata con il primo tracciante, ma più spesso la captazione paratiroidea, uguale o inferiore a quella della tiroide, richiede la sottrazione dell'immagine tiroidea per risaltare come focalità sull'attività di fondo. Questa tecnica non consente di visualizzare paratiroidei normali o comunque di dimensioni inferiori ai 5 mm di diametro (corrispondenti approssimativamente a 1 gr di parenchima).

La scintigrafia in "*doppia fase*", nata nei primi anni '90 per eliminare o comunque ridurre i problemi di accuratezza diagnostica, propri della tecnica precedente, è attualmente la tecnica di "imaging" paratiroideo più utilizzata. Questa metodica sfrutta i diversi tempi di rilascio parenchimale ("wash-out") del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestaMIBI che è assai più rapido dal parenchima tiroideo rispetto a quello paratiroideo, dove dopo 2-3 ore è ancora presente una significativa captazione. La tecnica in "doppia fase", rispetto a quella "a sottrazione di immagine", oltre ad essere più economica, è più semplice, eroga una minor dose di radioattività, è meglio accettata dal paziente, elimina completamente gli artefatti da movimento e, infine, è utilizzabile anche in caso di funzione tiroidea ridotta o inibita. I suoi limiti sono rappresentati dai casi "falsi negativi" per "wash out" paratiroideo troppo rapido ovvero per ghiandola/e di dimensioni inferiori alla sensibilità del metodo (in genere nell'iperparatiroidismo da iperplasia multighiandolare), e

————— *La scintigrafia nella patologia della loggia tiroidea* —————

“falsi positivi” per la presenza di un nodulo tiroideo adenomatoso o neoplastico che fissi intensamente ed a lungo il ^{99m}Tc - sestaMIBI. Recentemente, per aumentare la sensibilità dell’indagine è stato proposto l’impiego di perclorato di potassio che facilita il “wash-out” tiroideo.

Le recentissime esperienze con l’impiego della *Single-photon emission computed tomography* (SPECT) in associazione con ^{99m}Tc Tetrofosmin o ^{99m}Tc -sestaMIBI hanno mostrato una sensibilità più elevata di quella delle tecniche tradizionali (87-95%) con miglior dettaglio topografico di localizzazione, ma l’utilizzo sistematico di questa metodica viene limitato dai costi più alti e, pertanto, la sua indicazione resta per ora come indagine di 3° livello.

In ogni caso, il limite principale dell’”imaging” scintigrafico è ancora rappresentato dalle dimensioni della singola ghiandola patologica (fattore dimensionale) che riduce criticamente la sua sensibilità nell’adenoma multiplo e, principalmente, nell’iperplasia multighiandola.

Lo studio scintigrafico è utile per:

- a) identificare lesioni ectopiche o comunque non localizzabili mediante ecografia;
- b) evidenziare l’eventuale presenza di un adenoma doppio o di una iperplasia multighiandola;
- c) confermare la natura paratiroidea di una lesione documentata in ecografia, ma non suscettibile di agobiopsia.

	Scintigrafia	Ecografia
Mazzeo et al., AJR 1996	62 %*-82%°	85%
Isibashi et al., J Nucl Med 1998	83%°	78%
Klieger et al., Clin Nucl Med 1998	83%°	n.d.
Hindie et al., J Nucl Med 1998	79°-94%*	n.d.
Klinger et al., World J Surg 1998	82%*	75%
Gallowitsh et al, Invest Radiology 2000	87%*	78%
Chang et al., Am J Otorinol 2000	60%°	n.d.
Jones et al., Clinical Radiology 2001	83.7%*	n.d.
Castellani et al., J Nucl Med 2001	84%°	67%

* = tecnica a sottrazione, ° = tecnica a doppia fase.

Scintigrafia “total-body” con ^{131}I nel carcinoma tiroideo differenziato

Valutazione post-tiroidectomia

La scintigrafia totale corporea (“total-body”) con ^{131}I dopo intervento di tiroidectomia per neoplasia maligna differenziata è indicata sia per stabilire la presenza di un possibile residuo di parenchima tiroideo, valutare le sue dimensioni e definire la dose ottimale per il suo trattamento radioablativo, sia per svelare eventuali localizzazioni secondarie linfatiche e/o a distanza della malattia.

La scintigrafia viene eseguita con dosi di radiofarmaco generalmente comprese tra 74 e 185 MBq per non compromettere l’adeguata captazione successiva di una eventuale dose terapeutica, fenomeno noto col termine di “stunning”. Tuttavia, poiché la “sensibilità” della dose di radiofarmaco cosiddetta “diagnostica” è inferiore a quella “terapeutica”, l’indicazione sistematica a questa sequenza operativa è controversa, soprattutto se in un’ottica oncologica è già comunque in programma il trattamento radioablativo, perché per la definizione ottimale della dose terapeutica è sufficiente un test di iodocaptazione con ioduro di sodio marcato (740 KBq).

In generale, se il paziente viene correttamente studiato in condizioni di ipotiroidismo marcato (TSH > 50 $\mu\text{U/ml}$), vale a dire 4-6 settimane dopo la sospensione dell’opoterapia sostitutiva con L-Tiroxina [Eutirox®] (per l’emivita più breve l’astensione di l-triiodotironina [Ti-Tre®] può essere contenuta in soli 15 giorni), e in dieta a basso contenuto iodico da 15 giorni per ridurre il “pool” iodico dell’organismo, almeno il 50% delle lesioni secondarie ad una neoplasia differenziata, papillare o follicolare, viene individuato con la scintigrafia “diagnostica”. Fa eccezione solo l’istotipo “a cellule di Hürtle” nel quale la sensibilità dell’indagine si riduce in misura significativa (10-15%).

Una captazione sull’area tiroidea superiore a 0.5% della dose erogata a distanza di 24-48 ore dalla somministrazione di ^{131}I richiede la somministrazione di una dose ablativa perché il parenchima residuo può “mascherare” eventuali localizzazioni secondarie della malattia mentre valori di captazione >10-15%, ovvero un residuo parenchimale superiore alla metà di un lobo, devono fare considerare l’opportunità di rimandare il paziente al chirurgo per una tiroidectomia cosiddetta “di completamento”. Infatti, oltre alla mancata identificazione di localizzazioni secondarie della neoplasia, caratterizzate da una capacità di iodocaptazione circa 50 volte inferiore rispetto al tessuto tiroideo normale, la somministrazione di una dose elevata di radioiodio a scopo ablativo del residuo parenchimale ha un rischio concreto di indurre fenomeni collaterali cervicali rilevanti (edema flogistico).

Unanimemente ritenuto fondamentale è invece il ruolo della scintigrafia tota-

La scintigrafia nella patologia della loggia tiroidea

le corporea (“total-body”) dopo una dose “terapeutica” di ^{131}I perché circa il 70% delle metastasi a distanza (polmonari, ossee, cerebrali, epatiche) da carcinoma tiroideo differenziato viene rilevato grazie a questa indagine e tale informazione è naturalmente in grado di influenzare in misura significativa l’inquadramento prognostico e il programma terapeutico del paziente. Naturalmente, la negatività scintigrafica non può escludere del tutto una malattia metastatica, rappresentata da lesioni di dimensioni inferiori alla sensibilità del metodo (micrometastasi), ovvero secondaria ad una neoplasia non jodocaptante perché poco differenziata.

Per quanto la specificità della scintigrafia totale corporea con ^{131}I possa essere considerata elevata, sono possibili casi “falsi positivi”. Infatti il radioiodio può concentrarsi in tessuti e organi extratiroidei (ghiandole salivari, mammella, mucosa gastrica, intestino, vescica, secrezioni mucose della rinofaringe), oppure in aree di flogosi, lesioni cistiche, neoplasie, amartomi, nel timo dei soggetti più giovani, soprattutto nell’infanzia, ed infine nel fegato per captazione legata alla degradazione metabolica della tiroxina o della tireoglobulina marcate.

Ruolo della scintigrafia nel “follow-up” del carcinoma tiroideo differenziato

Il “follow-up” del carcinoma tiroideo differenziato è stato per molti decenni imperniato sull’impiego sistematico della scintigrafia totale corporea: di norma, l’indagine veniva ripetuta 6-12 mesi dopo il trattamento radioablativo con lo scopo di documentare l’avvenuta siderazione del residuo e la presenza di eventuali metastasi loco-regionali e/o a distanza, e successivamente ad intervalli predefiniti (in genere non superiori ai tre-cinque anni), anche in assenza di manifestazione clinica della malattia.

Negli ultimi tempi tale strategia, per anni oggetto di controversie, ha subito una giustificata revisione critica tanto da essere oggi abbandonata in diversi centri, sia perché la prolungata sospensione della L-Tiroxina propedeutica allo studio scintigrafico incide significativamente sulla qualità della vita del paziente in stato di ipotiroidismo spinto, sia perché questa metodica è sostanzialmente poco efficace in termini di contributo diagnostico nel 40-45% dei casi.

Alla scintigrafia totale corporea con ^{131}I viene oggi riservato un ruolo assai più selezionato, integrato con le informazioni provenienti da altri strumenti diagnostici quali il livello serico di tireoglobulina (Tg) e l’ecografia della regione cervicale.

Il significato della Tg è aumentato, sia per la migliore affidabilità della metodica, sia per l’introduzione del test con TSH umano ricombinante (rhTSH) che evita la sospensione della terapia sostitutiva perché, somministrato per via intramuscolare in due dosi di 0.9 mg / die in corso di trattamento con L-Tiroxina, induce una potente stimolazione alla secrezione di Tg da parte di residui tiroidei

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

o focolai di malattia. I numerosi studi multicentrici che hanno preceduto l'introduzione del rhTSH nella pratica clinica hanno evidenziato che l'associazione della determinazione dei livelli sierici di Tg alla scintigrafia "total-body" (4-5 mCi di ^{131}I) dopo somministrazione di rhTSH consente di raggiungere una sensibilità del 100% nella individuazione delle metastasi da carcinoma tiroideo differenziato.

Impiego di altri radionuclidi

Il ^{123}I rappresenta una valida alternativa al ^{131}I per la sua ottimale energia di emissione (159 Kev) in assenza di emissione beta, responsabile del fenomeno noto come *stunning*, ma il suo costo elevato e la breve emivita ne limitano a tutt'oggi l'impiego su vasta scala.

Il ^{99}Tc -sestamibi è stato proposto nei pazienti con carcinoma a cellule di Hürtle per l'elevata affinità del tracciante con la ricca componente mitocondriale di questo isotipo. Negli ultimi anni, sono stati pubblicati alcuni studi relativi all'impiego della scintigrafia con ^{111}In -pentreotide (Octreoscan), suggerito dalla positività per i recettori della somatostatina riscontrata in metastasi di carcinoma tiroideo differenziato. Anche se non mancano evidenze di una buona sensibilità, i risultati ottenuti sono nel complesso controversi.

Infine, la PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) con ^{18}F -FDG (fluorodeossiglucosio), rappresenta una valida alternativa alle suddette indagini, soprattutto nelle forme meno differenziate o in fase di dedifferenziazione, ma il suo impiego resta attualmente limitato dallo scarso numero di installazioni di questa nuova tecnologia.

— *La scintigrafia nella patologia della loggia tiroidea* —

Bibliografia Essenziale

Scintigrafia totale corporea con 131-I nel carcinoma tiroideo differenziato

Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 85:175-178, 2000.

Cavalieri R. Nuclear imaging in the management of thyroid cancer. *Thyroid* 6:485-492, 1996.

Coakley AJ. Thyroid Stunning *Eur J Nucl Med* 25:203-204.

Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. *Cancer* 85:945-951, 1999.

Haugen B, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3877-3885, 1999.

Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 337:888-896, 1997.

Leger FA, Izembart M, Dagousset F, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 25:242-246, 1998.

Mandel SJ, Shankar LK, Benard F et al. Superiority of iodine-123 compared with iodine 131-I scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 26:6-9, 2001.

Muratet JP, Daver A, Minier JF et al. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 39:1546-1550, 1998.

MC Dougall I Whole body scintigraphy with radioiodine -131. *Clin Nucl Med* 20:869-875, 1995.

Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, et al. Clinical utility of post-treatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78:629-634, 1994.

Schlumberger M Use of a radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer: towards a selective approach *J Clin Endocrinol Metab* 83:4201-4203, 1999.

Scintigrafia paratiroidea

Arici C Cheah WK, Ituarte PH et al. Can localization studies be directed focused parathyroid operations? *Surgery* 129: 720-729, 2001.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

- Castellani M., Reschini E, Longari V et al. Role of Tc-99m sestamibi scintigraphy in the diagnosis and surgical decision-making process in primary hyperparathyroid disease. *Clin Nucl Med* 26:139-144, 2001.
- Chang CW, Tsue TT, Hermreck AS et al. Efficacy of preoperative dual-phase sestamibi scanning in hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol* 21:355-359, 2000.
- Klieger P, O'Mara R The diagnostic utility of dual phase Tc-99m sestamibi parathyroid imaging *Clin Nucl Med* 23:208-211, 1998.
- Klinger PJ, Stolz S, Profanter C et al. Management of hyperparathyroidism in an endemic goiter area. *World J Surg* 22:301-308, 1998.
- Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E et al. Comparison between 99mTc-tetrofosmin/pertechnetate subtraction scintigraphy and 99mTc-tetrofosmin SPECT for preoperative localization of parathyroid adenoma in an endemic goiter area. *Invest Radiol.* 35: 453-9, 2000.
- Hindie E, Melliere D, Simon D et al, Primary hyperparathyroidism: is technetium 99m-sestamibi/iodine 123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged glands before surgery? *J Clin Endocrinol Metab* 80: 302-307, 1995.
- Hindie E, Melliere D, Jeanguillaume C, Perlemuter L, Chehade F, Galle P Parathyroid imaging using simultaneous double-window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine 123. *J Nucl Med*, 39:1100-1105, 1998.
- Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y et al. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrafosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 39:320-324, 1998.
- Jones JM, Colin FJ, Ferguson RW, Laird JD. Pre-operative Sestamibi-Technetium subtraction scintigraphy in primary hyperparathyroidism: experience of 156 consecutive patients. *Clinical Radiology* 2001; 56: 556-559.
- Mazzeo S, Caramella D, Lencioni R et al. Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy, and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions. *Am J Roentgenol* 166(6):1465-70, 1996.
- Nordin AJ, Larcos G, Ung O. Dual phase 99m-technetium Sestamibi imaging with single photon emission computed tomography in primary hyperparathyroidism: influence on surgery. *Australas Radiol* 45(1):31-4, 2001.
- Rubello D., Saladini G., Casara D et al. Parathyroid imaging with pertechnetate plus perchlorate/MIBI subtraction scintigraphy: a fast and effective technique. *Clin Nucl Med* 25:527-531, 2000.
- Yousem DM. Parathyroid and Thyroid Imaging. *Neuroimag Clin North Am* 6: 435-458, 1996.

SCINTIGRAFIA E FISIOPATOLOGIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI

SCINTIGRAFIA E FISIOPATOLOGIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI

G. Panattoni, P. Erba, F. Matteucci, L. Bruschini, E. Lazzeri

Introduzione

L'esame clinico delle malattie delle ghiandole salivari si avvale di indagini morfologiche e funzionali. Le indagini morfologiche indispensabili per la stadiazione delle neoplasie e la diagnosi delle scialoadeniti delle ghiandole salivari maggiori, si basano principalmente sull'ecografia e sull'imaging TC od RM. Le indagini funzionali, utili per la diagnosi di tutte le malattie delle ghiandole salivari maggiori e minori che causano xerostomia o scialorrea, si avvalgono quasi esclusivamente della metodica scintigrafica, ovvero della scialoscintigrafia.

La capacità delle ghiandole salivari di concentrare lo Iodio-131 (^{131}I), somministrato per via endovenosa, fu notata già durante le prime indagini funzionali sulla tiroide, ma le caratteristiche fisiche di questo isotopo (364 keV di emissione gamma con contemporanea emissione anche di particelle beta, ed emivita fisica relativamente lunga, di 8,1 giorni) non consentivano il suo utilizzo nella diagnostica di routine delle ghiandole salivari (9). La metodica di indagine delle ghiandole salivari con radioisotopi a fini clinici progredì soltanto dopo il 1965, allorché fu introdotto l'uso del Tecnezio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (22). Questo isotopo presenta, rispetto allo ^{131}I , numerosi vantaggi in relazione alle sue proprietà fisiche (emivita di sole 6 ore, emissione gamma di 140 KeV, senza associata emissione beta) e biologiche, oltre a quelle chimiche e tossicologiche. E' facilmente reperibile con basso costo ed il suo utilizzo comporta una bassissima radiodosimetria assorbita (assente emissione di particelle beta). Il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato è un anione che si comporta, a livello cellulare ghiandolare, in modo simile a quello di alcuni anioni biologici come lo ioduro. Analogamente allo ioduro, e con l'intervento di un sistema di trasporto attivo transmembrana basato sul cosiddetto "simporter", il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato circolante viene concentrato dalle ghiandole salivari mediante accumulo intracellulare, mediato da un meccanismo associato con la pompa Na^+/K^+ . Il tracciante permane, senza essere organificato, all'interno della

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

cellula per circa 30-40 minuti e, successivamente viene dismesso in cavità orale. E' quindi possibile studiare le modalità ed i tempi di concentrazione del radionuclide nelle ghiandole salivari, principalmente nelle maggiori (parotidi e sottomascellari), fino alla precisa codificazione delle fasi di "irrorazione ematica", di "accumulo parenchimale", e "secretoria" del radionuclide. Queste indagini consentono anche di rappresentare scintigraficamente la mappatura di tutte le ghiandole in esame: prima le parotidi, poi le sottomascellari ed infine le sottolinguali e le palatine (4, 8, 17, 18). L'acquisizione di immagini scintigrafiche in successione consente quindi uno studio funzionale delle ghiandole salivari, basato sulla valutazione dell'entità dell'accumulo del ^{99m}Tc nelle ghiandole salivari e sulla modalità della sua escrezione fisiologica o da stimolo parasimpatico (mediante somministrazione di succo di limone). Raramente, e solo nelle diagnostica oncologica, è stato utilizzato il ^{67}Ga -citrato (14), data la nota proprietà di questo radioelemento di concentrarsi in tessuti ad alta densità cellulare e con fabbisogno metabolico aumentato. In alcune condizioni sperimentali è stato utilizzato anche il bicloruro di mercurio-197, o mercurio-203 (radioisotopo con affinità aspecifica per le neoplasie maligne), valutando comparativamente la captazione di questo elemento con quella del ^{99m}Tc . Studi comparati sul confronto di varie tecniche di "imaging" delle ghiandole salivari, come scintigrafia vs TAC od RM, ecografia e scialografia, hanno generalmente confermato come ciascuna di loro abbia proprie indicazioni e ruoli, in gran parte complementari.

Metodica dell'esame con ^{99m}Tc pertecnetato

Il paziente esegue l'esame scintigrafico in posizione supina, con gamma camera posizionata in proiezione anteriore rispetto alla testa del paziente che deve mantenere una certa immobilità per tutta la durata dello studio. Dopo l'iniezione per via endovenosa di 185 MBq di ^{99m}Tc pertecnetato, vengono acquisite immagini sequenziali della durata di 60 secondi ciascuna per circa 60 minuti. La captazione del ^{99m}Tc pertecnetato da parte delle ghiandole salivari maggiori ha 3 fasi temporali: 1) una prima fase "vascolare", di breve durata, termina dopo poco più di 1 minuto dopo l'iniezione del tracciante. 2) Una fase di "concentrazione" del radiofarmaco nelle ghiandole salivari, che dura di norma circa 30 minuti raggiungendo rapidamente un picco tra i 10 ed i 25 minuti. 3) Una fase "escretoria" spontanea della durata di 15-30 minuti. L'escrezione salivare può essere provocata più precocemente mediante la somministrazione di succo di limone, che determina una rapida caduta della radioattività ghiandolare della durata di 2-5 minuti (Fig. 1). La risposta allo stimolo escretorio del succo di limone è un test di particolare interesse clinico perché esplora tutto l'arco riflesso gustativo-salivare escretore. La curva di captazione del radiofar-

Scintigrafia e fisiopatologia delle ghiandole salivari

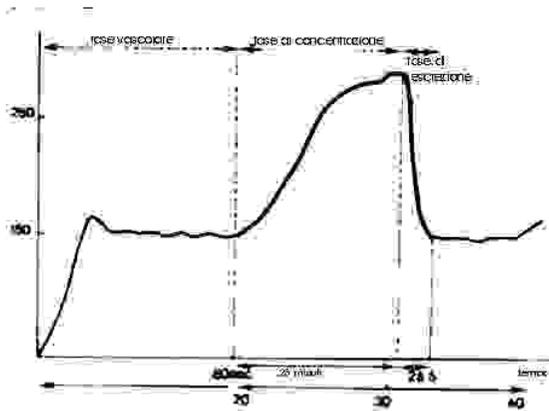


Figura 1: Le 3 fasi “vascolare”, di “concentrazione” e di “escrezione” del ^{99m}Tc -pertechnetato nelle ghiandole salivari.

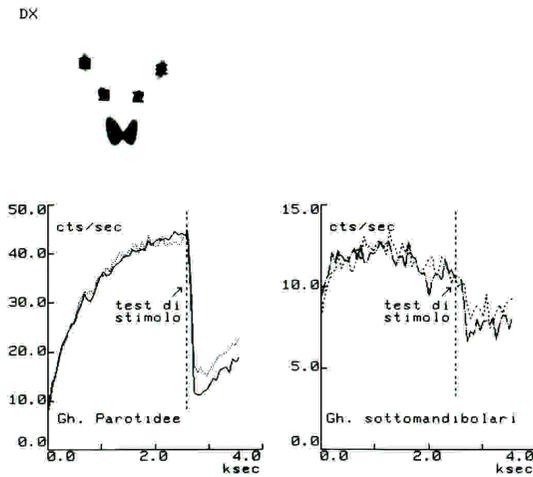


Figura 2: curve di concentrazione ed escrezione provocata, nelle ghiandole parotidi e sottomandibolari normali.

maco in funzione del tempo, nelle 3 fasi, indica con dati numerici la funzionalità delle ghiandole salivari.

Le curve di captazione ed escrezione provocata sono diverse nelle ghiandole parotidi e nelle sottomandibolari del soggetto normale, in queste ultime la concentrazione del radiofarmaco è complessivamente più debole (Fig.2). Ai fini clinici la funzionalità delle ghiandole salivari viene valutata in base alle curve dinamiche di concentrazione e di escrezione spontanea e/o provocata, in funzione del tempo, secondo un criterio semiquantitativo, oppure in base alla valutazione della concentrazione e della escrezione del radiofarmaco, distinta in 4 stadi, secondo un criterio esclusivamente qualitativo (18). Nel 1° stadio la fase di assorbimento è normale, mentre la fase di escrezione è prolungata (>10 minuti). Nel 2° stadio c'è un assorbimento ridotto del ^{99m}Tc pertechnetato ed un allungamento del tempo di escrezione (20 minuti) e nel 3° stadio una severa riduzione

di assorbimento ed un notevole allungamento del tempo di escrezione (60 minuti). Nel 4° stadio l'assorbimento ghiandolare del ^{99m}Tc pertechnetato è praticamente assente e non si rileva escrezione nel cavo orale dopo 60 minuti dalla iniezione del radiofarmaco.

Scintigrafia planare e Tomografia ad Emissione di Positroni(PET) nei tumori benigni e maligni delle ghiandole salivari

La maggior parte delle neoplasie delle ghiandole salivari non captano il ^{99m}Tc pertecnetato e si evidenziano come aree “fredde” rotondeggianti nel contesto del parenchima ghiandolare sano ipercaptante. Fanno eccezione i tumori a cellule oncocitiche come il cistoadenolinfoma, l'oncocitoma e l'adenoma ossifilo, che sono ipercaptanti e si evidenziano come aree “calde”. Questa distinzione tuttavia non è sempre valida perché alcune neoplasie maligne molto vascolarizzate come alcuni carcinomi squamosi od i carcinomi mucoepidermoidi possono apparire ipercaptanti nella fase “vascolare” di concentrazione del radiofarmaco. Anche alcuni tumori misti possono essere ipercaptanti. Nel complesso la scintigrafia planare con ^{99m}Tc pertecnetato non è specifica per il cistoadenolinfoma, non consente la diagnosi di tumore benigno o maligno e, per la scarsa risoluzione, non identifica le neoplasie inferiori ad 1 cm. Utilizzata in passato, oggi non trova alcuna indicazione nella diagnosi delle neoplasie salivari, sostituita dalla ecografia e dall'imaging TC od RM.

L'imaging PET-FDG è stato più di recente impiegato per la diagnosi differenziale tra neoplasie benigne e maligne delle ghiandole salivari ed in particolare della ghiandola parotide. La PET-FDG è molto sensibile e specifica nella diagnosi del carcinoma del distretto testa collo, dove consente di identificare le neoplasie maligne, per il loro elevato assorbimento del radiofarmaco (FDG). Purtroppo i tumori benigni e maligni delle ghiandole salivari, per la loro complessa composizione istologica, non hanno un assorbimento differenziato. Il tumore di Warthin ha un assorbimento di FDG molto elevato, che dipende probabilmente dalla ricca infiltrazione linfocitaria (10, 11, 16). L'adenoma pleomorfo ha in media un valore di assorbimento (SUV = Standard Uptake Value) più basso rispetto al tumore di Warthin e ai tumori maligni, ma l'ampio range di variabilità dei valori di assorbimento, non rende possibile la diagnosi differenziale (15). Analogamente molti tumori maligni hanno un valore del SUV mediamente molto elevato, ma con range di variabilità troppo ampi, che non consentono di differenziarli dalla gran parte dei tumori benigni (16). Nel complesso la sensibilità e la specificità della PET-FDG in queste diagnosi sono insufficienti.

Scintigrafia e xerostomia

La xerostomia è il sintomo principale di molte malattie delle ghiandole salivari di diversa eziologia. Lo si ritrova tipicamente nella Sindrome di Sjögren e negli esiti della radioterapia per neoplasie cervico facciali, ma è presente in misura variabile nelle sialoadeniti croniche ed in molte scialoadenosi.

In questi casi la scintigrafia con ^{99m}Tc pertechnetato è in grado di dare un contributo alla diagnosi indicando l'entità e l'evoluzione nel tempo del danno salivare.

La *sindrome di Sjögren* è una malattia cronica autoimmune, clinicamente definita dalla triade xerostomia, xeroftalmia, poliartrite reumatoide. Tutte le salivari sono coinvolte con lesioni che evolvono lentamente verso la fibrosi e l'atrofia ghiandolare. La xerostomia è il sintomo più comune della malattia (3, 6). La scintigrafia non consente la diagnosi differenziale della S. di Sjögren con le sialoadeniti croniche, ma la contemporanea presenza di ipocaptazione del ^{99m}Tc pertechnetato nelle ghiandole lacrimali e salivari è patognomonica della sindrome. Le alterazioni della funzionalità delle ghiandole salivari possono essere classificate in base alla curva di assorbimento ed escrezione del ^{99m}Tc pertechnetato in 4 stadi di gravità, correlati alla evoluzione della sindrome. Nel 1° stadio la fase di concentrazione ha un andamento normale con un massimo di attività entro i 30 minuti, mentre la fase di escrezione può essere leggermente allungata. I pazienti non hanno xerostomia. Nel 2° stadio l'assorbimento del ^{99m}Tc pertechnetato è ridotto e ritardato e l'escrezione è ritardata. I pazienti hanno

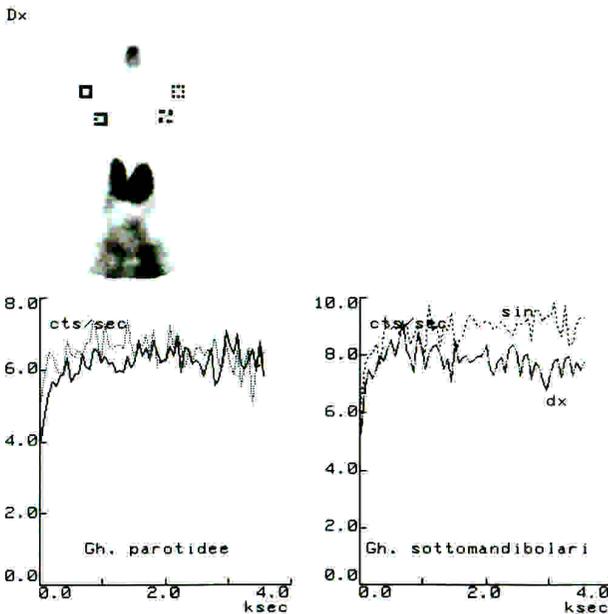


Figura 3: curve di captazione ed escrezione provocata, nelle ghiandole parotidi e sottomascellari in un soggetto con Sindrome di Sjögren al 4° stadio (assenza di captazione e escrezione).

secchezza al mattino e dopo aver parlato a lungo. Nel 3° stadio assorbimento ed escrezione sono fortemente ridotti e ritardati per cui solo dopo oltre 60-90 minuti si ritrova il ^{99m}Tc pertechnetato nel cavo orale. Questi pazienti hanno difficoltà nella masticazione e nella deglutizione e devono bere molta acqua durante i pasti. Nel 4° stadio dopo l'iniezione non si rileva presenza di ^{99m}Tc pertechnetato né nelle salivari, né nel cavo orale (Fig 3). I pazienti hanno continuo bisogno di assumere acqua, pre-

LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

sentano carie dentaria e sono positivi a tutti gli altri test che caratterizzano la sindrome. Questa classificazione è utile oltre che per la diagnosi, per la valutazione della evoluzione della malattia in relazione alla terapia medica con steroidi e/o immunosoppressori. La diagnosi scintigrafica con ^{99m}Tc pertecnetato è inserita insieme ai sintomi ed ai test oculari ed orali, all'istologia delle ghiandole salivari minori ed alla ricerca di anticorpi nel siero, tra i criteri diagnostici standard della S. di Sjögren (21)

La radioterapia per neoplasie del distretto testa collo determina in fase acuta l'infiammazione degli acini e dei dotti salivari e la presenza di mucopus nei dotti principali, che evolve nella atrofia del tessuto ghiandolare e la fibrosi, se l'irradiazione continua. Anche lo ^{131}I impiegato nel trattamento del carcinoma della tiroide può determinare lesioni simili. Più sensibili sono le ghiandole a predominante composizione sierosa come le parotidi. La xerostomia è il sintomo più frequente indicante il danno ghiandolare. L'esatta relazione tra la dose delle radiazioni ed il danno delle ghiandole salivari non è ben conosciuta. La dose di 26 Gy sembra la soglia oltre la quale si determinano alterazioni salivari, ma anche a dosi minori si osservano numerose alterazioni salivari radioindotte (5). La valutazione della curva dinamica di assorbimento ed escrezione spontanea e/o provocata del ^{99m}Tc pertecnetato è la metodica più sensibile e meno invasiva per monitorare la funzione delle ghiandole salivari durante la radioterapia (20). Confrontando la curva effettuata prima e dopo 1 mese dal termine della radioterapia, si può rilevare un normale assorbimento ed una alterata escrezione ghiandolare indicanti un danno funzionale lieve (13, 20). La radioterapia non sembra alterare la fase di assorbimento delle salivari, mentre induce una alterazione progressiva della fase escretoria delle salivari proporzionale alla dose, fino ai 35 Gy (20). La fase di assorbimento viene alterata per dosi di trattamento superiori ai 55 Gy (23).

Scintigrafia nelle paralisi del nervo facciale e nella sezione della corda del timpano

La diagnostica della paralisi del nervo facciale si basa tutt'ora su diversi test indicanti sia la gravità, che la sede della lesione, come l'esame elettroencefalografico dei muscoli facciali, il test di Schirmer, l'esame del riflesso stapediale ed il test della secrezione salivare sottomandibolare. Quest'ultimo, messo a punto da Blatt e Magielski nel 1958 (2) è stato ripreso ed attuato con metodica scintigrafica da Bernard nel 1972 (1). Il test valuta la curva di assorbimento ed escrezione del ^{99m}Tc pertecnetato della ghiandola sottomascellare del lato della paralisi facciale o della sezione (chirurgica o traumatica) della corda del timpano, in confronto con quella del lato sano controlaterale. La captazione del ^{99m}Tc pertecne-

tato dal lato della lesione si mantiene a lungo più elevata di quella del lato normale, perché la fase di escrezione salivare è sensibilmente ritardata. L'alterazione della escrezione sottomandibolare così misurata, è considerata un indice affidabile di valutazione della evoluzione della paralisi del nervo facciale. Una differenza tra le curve di captazione del lato della lesione e del lato sano, superiore al 20%, è considerata una indicazione all'intervento chirurgico di decompressione del nervo (19).

Scintigrafia nelle scialoadeniti croniche secondarie aspecifiche e specifiche

Indipendentemente dalla eziopatogenesi infettiva, tossica o traumatica, tutte le *scialoadeniti croniche secondarie aspecifiche* si caratterizzano dal punto di vista funzionale, per la riduzione della escrezione, la stasi salivare e le alterazioni biochimiche e macroscopiche della saliva (saliva densa, fibrinosa, ricca di mucina) e dal punto di vista istopatologico, per le alterazioni degli acini ghiandolari e dei dotti escretori (ectasie, stenosi, calcoli, malformazioni duttali) e per l'infiltrazione linfocitaria interstiziale. Tali alterazioni sono ben evidenziate dall'esame scialografico. La scintigrafia dimostra alterazioni della curva di assorbimento ed escrezione del ^{99m}Tc pertecnetato di varia entità, a seconda dello stadio del danno salivare, con la fase di escrezione particolarmente ritardata per la stasi salivare dovuta a calcoli o a stenosi duttali. Tra le scialoadeniti croniche specifiche, insieme alla forma tubercolare, luetica ed actinomicotica, è classificata la *scialoadenite della sarcoidosi*. La sarcoidosi o reticoloendoteliosi benigna o malattia di Besnier-Boeck-Schaumann è una malattia granulomatosa cronica ad evoluzione sistemica la cui eziologia è sconosciuta. Le più comuni sedi di localizzazione sono i linfonodi (in particolare gli intratoracici), i polmoni, il fegato e la milza, la cute e l'occhio. La compromissione delle salivari è presente nel 33% dei casi di sarcoidosi sistemica, ma si manifesta clinicamente solo nel 6%. Una localizzazione salivare della sarcoidosi è presente nella sindrome di Heerfordt o febbre uveo parotidea, che si manifesta con uveite, tumefazione parotidea e paralisi facciale ad evoluzione benigna. La diagnosi di sarcoidosi oltre che sull'esame clinico e sull'imaging polmonare, si basa sull'esame istologico della lesione, indicante il tipico granuloma non caseoso. Tra gli esami di laboratorio hanno rilievo diagnostico, il dosaggio dei livelli plasmatici dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), che risultano sempre elevati e la misura delle sottopopolazioni linfocitarie. La scintigrafia con ^{67}Ga è tra le metodiche di imaging più sensibili, poiché il ^{67}Ga si fissa elettivamente ai granulomi sarcoidosici indicando tutte le sedi attive di localizzazione. Riguardo all'interessamento delle ghiandole salivari, è tipico e patognomonico della malattia l'aspetto scintigrafico del cosid-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

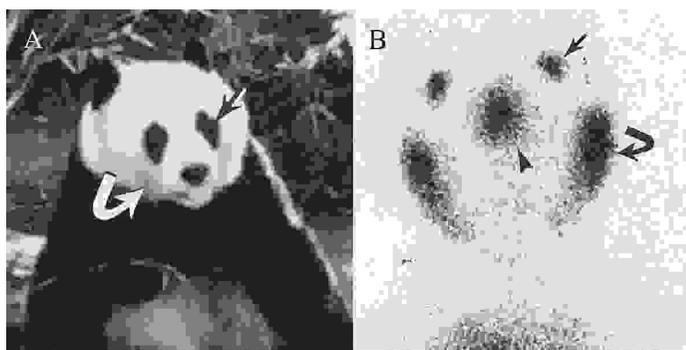


Figura 4: Scintigrafia con ^{67}Ga nella sarcoidosi: aumento della captazione al livello lacrimale, nasale e salivare (immagine scintigrafia tipo "panda")

detto "segno del panda" (Fig. 4), dovuto alla intensa ipercaptazione del ^{67}Ga da parte delle ghiandole salivari maggiori e minori (parotidi, sottomascellari, cavità orale) e delle ghiandole lacrimali (12).

Bibliografia

1. Bernard AM, Duraffour R, Mounier-Kuhn P, Gaillard J. Radioisotope exploration of salivary gland with 99m technetium during facial paralysis. *J FR Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac* 1972; 21:419-9.
2. Blatt I, Magielski JE. Submaxillary salivary flow: a test of chorda timpani nerve function. As an aid diagnosis and prognosis of facial nerve paralysis. *Laryngoscope* 1958; 68: 1770-5.
3. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. 1965. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 386-401.
4. Blue P, Wand Jackson L. Stimulated salivary clearance of technetium-99m pertechnetate. *J Nucl Med* 1985; 27: 308-311.
5. Eisbruch A, Dawson LA, Kim HM, Bradford CR, Terrell JE, Chepeha DB, Teknos TN, Anzai Y, Marsh LH, Martel MK, Ten Haken RK, Wolf GT, Ship JA. Conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer: the potential for improved target irradiation, salivary gland function, and quality of life. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999; 53: 271-5.
6. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 77-105.
7. Gates GA, Work WP. Radioisotope scanning of the salivary glands. A preliminary report. *Laryngoscope* 1967; 77: 861-75.
8. Greyson ND, Noyek AM. Radionuclide salivary scanning. *J Otolaryngol* 1982; 11: 1-47.
9. Harper PV, Beck R, Charleston D. Optimization of scanning methods using Tc-99m. *Med Nucleonics* 1964; 22: 50-57.
10. Horiuchi M, Yasuda S, Shohtsu A, Ide M. Four cases of Warthin's tumor of the parotid gland detected with FDG PET. *Ann Nucl Med* 1998; 12: 47-50.
11. Keyes JW Jr, Harkness BA, Greven KM, Williams DW 3rd, Watson NE Jr, McGuirt WF. Salivary gland tumors: pretherapy evaluation with PET. *Radiology* 1994; 192: 99-102.
12. Kurdziel KA. The panda sign. *Radiology* 2000; 215: 884-5.
13. Liem IH, Olmos RA, Balm AJ, Keus RB, van Tinteren H, Takes RP, Muller SH, Bruce AM, Hoefnagel CA, Hilgers FJ. Evidence for early and persistent impairment of salivary gland excretion after irradiation of head and neck tumours. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1485-90.
14. Lubat E, Kramer EC. Gallium -67 citrate accumulation in parotid and submandibular glands in sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 1985; 10: 593-8.
15. Matsuda M, Sakamoto H, Okamura T, Nakai Y, Ohashi Y, Kawabe J, Ochi H, Wakasa K. Positron emission tomographic imaging of pleomorphic adenoma in the parotid gland. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 538: 214-20
16. McGuirt WF, Keyes JW Jr, Greven KM, Williams DW 3rd, Watson NE Jr, Cappellari JO. Preoperative identification of benign versus malignant parotid masses: a comparative study including positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995; 105: 579-84.
17. Ohrt HJ, Shafer RB. An atlas of salivary gland disorders. *Clin Nuc Med* 1982; 7: 370-376.
18. Schall GL, Di Chiro G. Clinical usefulness of salivary gland scanning. *Semin Nucl Med* 1972; 2: 270-7.
19. Serafini G, Balloni U, Simmoncelli C, Ripani G, Palombo R. Stapedial reflex and submandibular salivary gland scintigraphy in Bell's palsy. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1995; 116: 323-325.
20. Van Acker F, Flamen P, Lambin P, Maes A, Kutcher GJ, Weltens C, Hermans R, Baetens J,

————— LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA —————

- Dupont P, Rijnders A, Maes A, van den Bogaert W, Mortelmans L. The utility of SPECT in determining the relationship between radiation dose and salivary gland dysfunction after radiotherapy. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 225-31.
21. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
 22. Witcofski RL, Bolliger TT. The use of ^{99m}Tc pertechnetate in cardiac scanning. *J Nucl Med* 1965; 6: 555-9.
 23. Zhang L, Murata Y, Ishida R, Ohashi I, Yoshimura R, Shibuya H. Functional evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MRI in irradiated salivary glands: a correlative study with salivary gland scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 223-9.

*LA SCINTIGRAFIA CEREBRALE
NELLA FISIOPATOLOGIA OTONEUROLOGICA*

LA SCINTIGRAFIA NELLO STUDIO DELLE VIE ACUSTICHE E VESTIBOLARI

L. Bruschini, D. Manzoni

Localizzazione delle funzioni cerebrali: contributo della PET

L'ipotesi che funzioni cerebrali specifiche fossero localizzate in aree circoscritte della corteccia cerebrale risale al 1700-1800, quando Gall e il suo collaboratore Spurzheim (28, 85) misero in relazione lo sviluppo di particolari circonvoluzioni e lobi cerebrali a funzioni mentali specifiche, che includevano quasi tutti gli aspetti della personalità.

Successivamente, Broca (15), descrivendo le aree cerebrali la cui distruzione era in grado di produrre afasia, mise in evidenza come la lesione di una regione cerebrale specifica fosse associata a un particolare tipo di deficit funzionale. In seguito, lo studio degli effetti delle lesioni cerebrali ha permesso notevoli passi avanti nell'interpretazione della relazione esistente fra aree cerebrali e funzioni sensoriali, motorie e cognitive. Il limite di questo approccio consiste nel fatto che le conseguenze di una lesione cerebrale non rivelano specificatamente le funzioni dell'area danneggiata, ma piuttosto le capacità delle regioni intatte del cervello (59). Inoltre, come riconosciuto da von Monakow, la lesione di una regione corticale può portare a profonde modificazioni nell'attività di zone lontane da quella danneggiata (88).

Un altro metodo per comprendere la funzione di un'area cerebrale, può essere quello di osservare gli effetti ottenuti a seguito della sua stimolazione. Queste ricerche furono inaugurate nell'800 da David Ferrier, che lavorò su animali da esperimento. Verso la metà del 900 Wilder Penfield (69) evidenziava nell'uomo l'esistenza delle aree motorie e sensoriali primarie, utilizzando una metodica di microstimolazione elettrica delle aree cerebrali in pazienti svegli, durante l'esecuzione di operazioni neurochirurgiche. A seconda della regione attivata, la microstimolazione poteva produrre effetti motori o percezioni sensoriali specifiche (visive, acustiche, tattili). Il limite principale di questa metodica consiste nel fatto che la stimolazione elettrica di una regione cerebrale genera un tipo di attivazione molto diverso da quello che si verifica in condizioni fisiologiche.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

La recente evoluzione delle tecniche di imaging funzionale (FI) del sistema nervoso ha aperto nuove possibilità per lo studio delle funzioni cerebrali in condizioni fisiologiche e patologiche. Le metodiche di FI misurano il flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF) nonché l'estrazione di ossigeno (OER) o di glucosio prodotti da incrementi dell'attività neuronale locale (24, 76). La relazione fra flusso cerebrale e attività neuronale è stata proposta per la prima volta nell'800 da Roy e Sherrington (81), i quali si resero conto che, in animali da esperimento, si poteva osservare un lieve incremento del volume encefalico durante le crisi epilettiche. Gli autori attribuirono tale rigonfiamento ad un incremento del flusso cerebrale, legato all'attività nervosa associata all'epilessia. Oggi sappiamo che le cellule nervose possono incrementare la loro attività metabolica solo grazie a un aumento del flusso sanguigno (75). Tale incremento di flusso è localizzato all'area cerebrale in cui si è verificato l'incremento di attività.

Le tecniche di FI sono la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fRM). Nella PET, un tracciante radioattivo iniettato in circolo può permettere di misurare, oltre al rCBF, anche altri indicatori fisiologici dell'attività neurale come il metabolismo del glucosio o il legame di neurotrasmettitori con gli specifici recettori (vedi anche capitolo introduttivo sulla metodologia di base della PET).

La PET permette di misurare: a) il rCBF in condizioni basali e b) le sue modificazioni indotte da stimoli sensoriali o da attività motorie o cognitive.

La seconda tecnica di FI, la fRM, valuta le variazioni dell'ossigenazione del sangue legata alle variazioni di attività cerebrale. Essa può solo misurare le modificazioni di attività cerebrale ma non i suoi livelli basali. Ha però il vantaggio di non richiedere un tracciante radioattivo (54).

Nei pochi studi esistenti che hanno utilizzato sia la PET che la fRM, è stato dimostrato che le aree di attivazione cerebrale evidenziate con la fRM sono più numerose rispetto a quelle evidenziate con la PET (34). Questo dipende dal fatto che la PET ha una risoluzione e una capacità di acquisizione del segnale inferiore rispetto alla fRM.

Le ricerche eseguite con queste moderne tecniche di FI hanno portato a un'elaborazione del concetto di localizzazione delle funzioni cerebrali. Oggi si ritiene che le funzioni sensoriali, motorie e cognitive che caratterizzano il comportamento umano, siano in realtà fenomeni complessi che si avvalgono dell'azione integrata di diverse aree cerebrali. Pertanto, è probabile che la lesione di una regione cerebrale specifica impedisca il processo integrativo richiesto per la messa in esecuzione della funzione ad essa associabile. Ciò che sarebbe dunque localizzata, non è tanto una funzione cerebrale specifica, quanto piuttosto un tipo

di elaborazione particolare dei segnali afferenti, che può essere indispensabile per l'esistenza della funzione considerata (49).

Impiego della PET per lo studio della fisiologia e della patologia delle vie acustiche centrali

Le conoscenze di base sull'elaborazione delle informazioni acustiche da parte del sistema nervoso centrale (SNC) derivano da studi neuroanatomici e neurofisiologici su animali anestetizzati, che hanno analizzato le connessioni anatomiche e le risposte agli stimoli sonori dei neuroni acustici localizzati nel tronco cerebrale, nel collicolo inferiore, nel talamo e nella corteccia. Queste ricerche hanno messo in evidenza l'organizzazione tonotopica del sistema acustico centrale.

I primi studi neurofisiologici nell'uomo sono stati condotti in pazienti sottoposti a trattamento chirurgico dell'epilessia o di altre patologie cerebrali (69). Nel corso di questi esperimenti venivano stimulate le aree corticali acustiche e si chiedeva al paziente di descrivere la sensazione percepita. Successivamente, metodi di registrazione non-invasivi dell'attività cerebrale, quali l'elettroencefalografia e la magnetoencefalografia, hanno permesso di studiare le risposte delle aree cerebrali acustiche agli stimoli sonori e di chiarire la loro organizzazione funzionale (9, 67, 68).

Questi metodi di registrazione permettono di valutare l'attività di una porzione relativamente ristretta del sistema nervoso centrale. La tomografia ad emissione di positroni (PET) permette, invece, di studiare l'intero sistema nervoso a riposo e sotto stimolazione, in una singola sessione sperimentale, ma con una bassa risoluzione. Tale limitazione può essere superata utilizzando tecniche appropriate di analisi che confrontano l'immagine PET con la mappa stereotassica delle strutture corrispondenti, ottenuta dall'osservazione di numerosi (100) cervelli (87). L'immagine PET può anche essere sommata a immagini di tomografia computerizzata (TC) o di risonanza magnetica (RM) dello stesso soggetto (23, 25, 72).

Regioni subcorticali. L'indagine PET eseguita da Lockwood e coll. (56), utilizzando come stimoli acustici toni monoaurali di diversa ampiezza e frequenza, ha messo in evidenza una attivazione essenzialmente controlaterale di strutture sottocorticali, localizzate al livello del tegmento pontino laterale, in una regione che dovrebbe corrispondere ai nuclei cocleari e al complesso olivare superiore. Paradossalmente, non è stato possibile evidenziare una attivazione dei nuclei cocleari ipsilaterali. Fra le regioni sottocorticali attivate si riscontra un'area che potrebbe corrispondere al corpo genicolato mediale. Nel cervelletto si osserva

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

una forte attivazione del parafloccolo, dato questo che trova riscontro nei risultati degli studi condotti sugli animali da esperimento (8). Sorprendentemente, non risulta attivato il verme cerebellare, una regione che sembrerebbe invece ricevere informazioni acustiche nell'animale da esperimento (42, 1).

Regioni corticali. Gli stimoli tonali attivano anche aree corticali localizzate nei lobi temporali di entrambi gli emisferi, che sembrano estendersi al di là dei confini della corteccia acustica primaria (52, 51, 56). Questi stessi studi hanno messo in evidenza anche una attivazione omolaterale della porzione posteriore e media del giro del cingolo (56). Tutte queste attivazioni sono più estese per stimoli ad alta frequenza (4000 Hz) che a bassa frequenza (500 Hz). Inoltre, l'area corticale acustica temporale controlaterale, ma non quella ipsilaterale, sembra presentare un'organizzazione tonotopica più o meno complessa (51, 56). A tal proposito, i dati di Lauter indicano che nella corteccia acustica primaria, la regione più mediale risponde preferenzialmente ai toni di alta frequenza, mentre quella più laterale ai toni di bassa frequenza (51). I dati di Lockwood (56) pur confermando l'esistenza di una regione mediale attivata preferenzialmente dalle alte frequenze mettono in evidenza un'organizzazione tonotopica più complessa.

Per quanto riguarda il giro del cingolo, regione connessa con la corteccia acustica, è interessante osservare come la sua attivazione sia maggiore per stimoli di bassa intensità (56). Ciò fa pensare che questa regione possa regolare il guadagno dei sistemi neuronali che elaborano informazioni acustiche, permettendo così di distinguere suoni la cui intensità varia fra 0 e 100 dB. Un'altra funzione, che potrebbe giustificare la maggiore attivazione per stimoli di bassa intensità, è il ruolo che questa struttura esercita nei fenomeni di attenzione (74). È anche possibile che le variazioni di flusso osservate nel giro del cingolo siano in relazione al suo coinvolgimento nella memoria acustica. Tale coinvolgimento è documentato non solo da osservazioni in pazienti affetti da lesioni cerebrali ma anche da studi effettuati con la PET (22, 30, 82, 89).

La PET è stata anche utilizzata per analizzare l'attività corticale durante l'ascolto di suoni provenienti da sorgenti in movimento (reale o apparente). La simulazione di un moto lineare della sorgente sonora di fronte all'ascoltatore può essere generata attraverso l'uso di stimoli presentati separatamente alle due orecchie (dicotici), di cui viene fatta variare in maniera opportuna l'intensità e la fase. In questi casi, quando il soggetto percepisce il moto apparente della sorgente, nell'una o nell'altra direzione, si osserva una attivazione dell'area superiore del lobo parietale inferiore di destra (33). L'attivazione della corteccia acustica primaria è pressoché identica nelle due condizioni di sorgente sonora stazionaria e in moto apparente (34). Queste osservazioni sono in accordo con dati clinici (10, 32), i quali indicano che l'analisi della localizzazione spaziale del suono avviene in

strutture corticali dell'emisfero destro al di fuori della corteccia acustica primaria.

Quando viene generata la sensazione di un movimento rotatorio della sorgente sonora attorno all'ascoltatore (ciò può essere fatto utilizzando 4 diversi altoparlanti la cui emissione è sfasata sequenzialmente di 90°) si può osservare che, oltre alla corteccia acustica e la corteccia parietale destra, si attiva anche la corteccia premotoria sui due lati (31). Tale attivazione coinvolge il campo oculare frontale e l'area premotoria ventrale. L'attivazione di questa ultima area corticale può essere legata all'analisi spaziale del suono, ma anche alla preparazione di un movimento, della testa o della mano, in risposta allo stimolo sonoro (86).

Un altro aspetto dell'analisi dei suoni affrontato utilizzando la PET è stato quello relativo alla loro struttura temporale, parametro di fondamentale importanza per il loro riconoscimento. È stato dimostrato che i suoni di struttura più regolare producono, a parità di intensità e altezza percepita, una maggiore attivazione della corteccia acustica (33). Questo suggerisce che proprio al livello della corteccia acustica primaria viene analizzata la regolarità temporale dello spettro sonoro (35).

La stimolazione con sequenze sonore complesse, quali le melodie o il canto, porta all'attivazione bilaterale di aree corticali non contigue alla regione acustica primaria, localizzate nel lobo temporale anteriore e posteriore (33). Anche in questo caso l'attivazione varia in funzione della struttura della sequenza. Le melodie formate da note diverse tra loro portano a una attivazione maggiore rispetto a quella che si osserva a seguito dell'ascolto di sequenze sonore semplici in cui l'altezza aumenta linearmente nel tempo. Queste aree corticali hanno connessioni con la corteccia acustica primaria e la loro lesione produce nell'uomo deficit nella percezione della melodia e della prosodia (71, 95).

Impiego della PET per lo studio della fisiologia e della patologia della corteccia vestibolare

Studi su animali hanno identificato alcune aree distinte e separate di corteccia parietale e temporale che ricevono afferenze vestibolari, come le aree 2 e 3a del sulcus intraparietale, la corteccia vestibolare parieto-insulare (PIVC) localizzata nella parte terminale posteriore dell'insula, nonché l'area 7 del lobulo parietale inferiore (27).

Le nostre conoscenze sulla corteccia vestibolare nell'uomo sono meno precise. In questo campo i dati ottenuti con la PET (e la fRM) hanno integrato quelli derivanti dai vecchi esperimenti di stimolazione intracranica. Negli studi eseguiti con la PET è stata utilizzata l'irrigazione del meato acustico esterno con

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

acqua calda o fredda (stimolazione calorica) per modificare l'attività delle afferenze vestibolari (11, 13).

La stimolazione calorica con acqua fredda del meato acustico di sinistra diminuisce la scarica delle afferenze ampollari corrispondenti e produce un aumento del flusso cerebrale al livello della corteccia perisilviana dell'emisfero destro, comprendente l'insula, la corteccia retroinsulare, S2 e la corteccia temporo-parietale. Una attivazione, più limitata spazialmente, si può osservare anche nelle aree perisilviane omologhe del lobo sinistro. Inoltre, risultano attivate bilateralmente la corteccia cingolata e il putamen. Altre zone di attivazione sono localizzate nelle strutture mediane del cervelletto, nel talamo di sinistra e nel tronco dell'encefalo. Infine, il flusso ematico cerebrale aumenta bilateralmente anche a livello dello splenio del corpo calloso, nella regione della commessura anteriore e nella corteccia prefrontale ventromesiale. Oltre a queste aree di attivazione si osservano anche regioni cerebrali in cui il flusso ematico è notevolmente diminuito (deattivazione). Queste aree comprendono la corteccia striata ed extrastriata del lobo occipitale temporale e l'area dorsale prefrontale localizzata anteriormente rispetto al campo oculare frontale. In tutti questi casi la deattivazione è bilaterale. Poiché lo stimolo calorico produce, oltre alla stimolazione dei recettori ampollari, anche movimenti oculari involontari (nistagmo), che possono modificare il rCBF, è opportuno confrontare le attivazioni/deattivazioni corticali osservate in questi esperimenti con i dati di anatomia e neurofisiologia ottenuti sui primati inferiori, nonché con quelli degli studi condotti nei pazienti neurologici, stimolando elettricamente le aree cerebrali, oppure utilizzando metodi psicofisici.

Regione parietale e insulare. L'attivazione osservata nell'insula posteriore e nella regione retroinsulare dell'uomo è in accordo con i risultati di esperimenti anatomici (36) e fisiologici (2, 37), dimostranti l'esistenza di proiezioni vestibolari ad aree omologhe della corteccia della scimmia. Per quanto riguarda invece la corteccia parietale, appare minore la corrispondenza fra le aree attivate con la stimolazione calorica nell'uomo e le regioni che nella scimmia ricevono informazioni vestibolari. In particolare, nell'uomo, non si notano attivazioni nell'area 2 e 3a, che ricevono invece informazioni vestibolari nei primati inferiori. Sono invece attivate le regioni del giro sopramarginale, in prossimità della giunzione temporo-parietale e nella porzione ventrale posteriore (parte parietale) della fessura silviana. Queste ultime zone potrebbero corrispondere alle regioni "vestibolari" 7b e 7op della corteccia parietale di scimmia. Infine, nell'uomo risulta attivata l'area S2, che non sembra ricevere informazioni vestibolari nella scimmia (39).

Corteccia temporale. Lo stimolo calorico aumenta il flusso ematico cerebrale in una regione del giro temporale trasverso (13). Dati simili sono stati ottenu-

ti utilizzando la stimolazione galvanica del labirinto unita alla fRM (17). È interessante ricordare che esperimenti di stimolazione elettrica e di psicofisica in pazienti neurologici indicano che le informazioni vestibolari raggiungono la metà posteriore del giro temporale superiore (14, 70).

Corteccia del cingolo. L'attivazione osservata nel giro del cingolo è in accordo con l'osservazione che nei primati questa regione proietta al complesso vestibolare (5). Inoltre la stimolazione della stessa regione, in pazienti epilettici durante chirurgia stereotassica, sembra produrre sensazioni vertiginose (11).

Corteccia premotoria. L'area di attivazione osservata durante stimolazione calorica a livello della parte ventrale della corteccia premotoria, è in accordo col fatto che, nella scimmia, questa regione è connessa con la corteccia insulare-retroinsulare e proietta direttamente ai nuclei vestibolari (4, 5, 38).

Regioni sottocorticali. L'attivazione talamica osservata con la PET (11) non è sorprendente, in quanto i dati ottenuti nella scimmia indicano che le aree vestibolari corticali ricevono informazioni da regioni specifiche del complesso ventroposteriore e dal pulvinar (3, 48). L'esistenza di una proiezioni vestibolo-talamica è sostenuta anche da osservazioni cliniche eseguite su pazienti sottoposti a chirurgia stereotassica (40), o affetti da lesioni talamiche (14). Infine, anche esperimenti condotti con la fRM hanno evidenziato attivazione nel pulvinar e nel talamo mediale anteriore a seguito di stimolazione galvanica del labirinto (17).

Per quanto riguarda i gangli della base, i dati ottenuti con la PET, che dimostrano una attivazione del putamen da parte dello stimolo calorico (11, 92), confermano altri risultati ottenuti sempre nell'uomo utilizzando la fRM (55). Nonostante non ci siano prove sperimentali di proiezioni vestibolari al putamen, i dati clinici nell'uomo sembrano indicare che la lesione di questa struttura è associata con una percezione alterata della verticalità, tipico segno di disfunzione vestibolare statica (14). Inoltre pazienti affetti da morbo di Parkinson (sindrome associata a atrofia del putamen) mostrano deficit nel controllo della postura, funzione strettamente dipendente dalle informazioni labirintiche. Considerando le proiezioni che questa struttura riceve dalla corteccia sensorimotoria e da quella visiva (80), si può ipotizzare che le informazioni vestibolari che giungono al putamen servano per orientare il movimento nello spazio.

Cervelletto. L'attivazione delle strutture cerebellari mediali è chiaramente legata alla funzione che questa struttura svolge nel controllo della motilità oculare e della postura. Ricordiamo che esperimenti condotti sui mammiferi da esperimento hanno dimostrato che diverse regioni cerebellari ricevono informazioni vestibolari dirette e indirette (16, 45, 93). In particolare, i dati ottenuti indicano che l'elaborazione dei segnali labirintici, nel lobulo flocculo-nodulare e nella corteccia vermiana del lobus anterior è di fondamentale importanza rispettiva-

mente nel controllo dei riflessi vestibolo-oculari (90) e di quelli vestibolo-spinali (60).

Deattivazioni corticali. I dati ottenuti con la PET hanno messo in evidenza come la stimolazione calorica del labirinto produca una marcata riduzione del flusso ematico cerebrale a livello della corteccia visiva extrastriata, particolarmente marcata sul lato dello stimolo (11, 12). È probabile, che questo tipo di fenomeno sia da mettere in relazione a meccanismi compensatori che riducono la scarica dei neuroni visivi durante i movimenti oculari prodotti dallo stimolo vestibolare, in modo tale da garantire la stabilità della scena visiva. Questo fenomeno potrebbe avvenire anche durante i movimenti oculari volontari: in questa condizione, infatti, l'attivazione del campo oculare frontale aumenta proporzionalmente alla velocità del movimento medesimo, mentre si riduce quella delle aree corticali visive.

Studi in pazienti con acufeni

A partire dagli anni '90 molti lavori scientifici hanno studiato l'attività cerebrale in soggetti con acufeni. Mentre la maggior parte degli autori si sono interessati all'acufene soggettivo idiopatico, che si manifesta in soggetti senza patologie oto-neurologiche (6, 57, 62), alcuni hanno studiato l'acufene in pazienti con neurinoma dell'acustico (58). Le metodiche utilizzate per lo studio delle aree che si attivano durante la percezione degli acufeni sono state la PET (6, 7, 29, 57, 58, 62) e la fRM (18, 54, 61).

Le tecniche di FI sono state applicate allo studio degli acufeni in tre modi diversi.

- In pazienti con acufene soggettivo, capaci di modulare l'intensità del proprio acufene con azioni volontarie (guardare lateralmente, aprire e chiudere la bocca), oppure a seguito di stimolazioni cutanee della mano (19, 29, 57, 58), sono state valutate le differenze di irrorazione cerebrale tra la condizione basale (acufene normale) e la condizione di auto-modulazione.
- Altri studi hanno valutato le variazioni di irrorazione delle aree cerebrali ottenute modulando l'intensità dell'acufene attraverso l'uso di un mascheratore acustico e/o l'iniezione endovena di lidocaina (6, 62, 63).
- Infine, è stata studiata l'attività basale del sistema nervoso durante la percezione di acufeni (7, 84).

Mentre per i due primi approcci sono state utilizzate sia la PET che la fRM, il terzo gruppo di ricerche ha richiesto l'uso della PET, l'unica tecnica di FI che permette lo studio dei livelli di attività basale del sistema nervoso.

Nei soggetti con acufene bilaterale, si osserva un incremento del segnale PET

————— *La scintigrafia nello studio delle vie acustiche e vestibolari* —————

a livello della corteccia temporo-parietale sinistra, della corteccia frontale destra, del lobulus gracilis cerebellare di sinistra e del verme cerebellare (6). Si osserva, inoltre una inibizione della corteccia frontale sinistra, della corteccia temporale destra, e della corteccia visiva (6).

L'incremento di attività della corteccia frontale a destra e la diminuzione a sinistra sembrano legati allo stress indotto dall'acufene (6). Infatti, sia le osservazioni sui pazienti, che i risultati ottenuti nelle indagini elettrofisiologiche e di imaging funzionale (PET), indicano che l'attività della corteccia frontale sinistra è legata ad emozioni positive, mentre quella della corteccia frontale destra a emozioni negative (20).

Lo studio delle aree acustiche con la PET ha permesso di apportare nuove evidenze sperimentali circa il meccanismo eziopatogenetico degli acufeni. La stretta associazione tra la ipoacusia neurosensoriale, il danno cocleare e gli acufeni aveva fatto supporre che questi ultimi dipendessero da lesioni cocleari (50). Il fatto che esistano pazienti in cui gli acufeni persistono dopo resezione chirurgica del nervo acustico o della coclea implicano un'origine centrale dell'acufene (21, 46, 47, 53). I dati ottenuti con la PET avvalorano l'ipotesi dell'origine centrale e non cocleare degli acufeni (57).

Innanzitutto, uno stimolo acustico monoaurale, in soggetti normali e in soggetti affetti da acufene monolaterale, porta ad una attivazione bilaterale della corteccia acustica (57). Questo concorda con i dati ottenuti nell'animale da esperimento sull'organizzazione delle vie acustiche (91). Malgrado ciò, se l'intensità soggettiva dell'acufene viene modificata mediante azioni volontarie del soggetto stesso, i cambiamenti di attività erano limitati alla corteccia acustica controlaterale all'orecchio con acufene, e non estesi ai due lati (57). Questo dato è in accordo con l'ipotesi che l'acufene sia generato al livello delle vie acustiche centrali.

Le regioni corticali attivate da uno stimolo acustico monoaurale sono più estese nei pazienti con acufene e lieve ipoacusia (bilaterale) rispetto ai soggetti normoacusici e senza acufene (57). Questa espansione delle aree di attivazione nei pazienti ipoacusici con acufene è in accordo con le osservazioni negli animali, che dimostrano una "drammatica" riorganizzazione della corteccia acustica dopo un danno al giro basale (alte frequenze) della coclea (77). Nell'animale è stato dimostrato che, diversi mesi dopo una lesione del giro basale, la regione della corteccia acustica responsiva alle alte frequenze diventa responsiva alle frequenze più basse. In queste condizioni, le frequenze più basse (normalmente percepite) determinano una attivazione corticale maggiore e più dispersa rispetto al normale.

Anche la deafferentazione unilaterale del nervo acustico nei soggetti con neurinoma porta, come l'ipoacusia, ad una espansione delle aree corticali responsive al suono, evidenziabile con la PET (58). In questo caso l'espansione delle

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

regioni attivate è probabilmente il risultato dell'invasione delle aree corticali deafferentate da parte delle informazioni acustiche provenienti dall'orecchio normale. Questi risultati sono in accordo con studi precedenti sull'animale da esperimento (78, 83, 73).

Nel loro insieme, questi dati di imaging funzionale suggeriscono che l'acufene sia associato a modificazioni plastiche del sistema acustico centrale, prodotte da fenomeni di parziale deafferentazione sensoriale (7, 57, 58, 65).

La PET ha permesso anche di formulare ipotesi circa il meccanismo che sta alla base della modulazione volontaria dell'acufene riscontrata in alcuni pazienti, quando lo sguardo viene spostato in posizione eccentrica (gaze-evoked tinnitus, GET). In soggetti con GET prodotto dalla neurectomia unilaterale dell'ottavo per il trattamento del neurinoma dell'acustico, la PET mostra, a riposo, un flusso ematico più elevato della norma nei nuclei vestibolari e nel nucleo cocleare dorsale sullo stesso lato. Questo dato è interessante perché i nuclei vestibolari sono una struttura sicuramente coinvolta nello spostamento dello sguardo che in questi soggetti produce l'acufene. Mentre, nei soggetti normali, che mantengono lo sguardo in posizione eccentrica estrema, si osserva una soppressione dell'attività della corteccia acustica dello stesso lato, questo fenomeno non si verifica nei pazienti quando lo sguardo è deviato verso il lato della neurectomia. Per quanto l'interpretazione di questi dati non sia semplice, gli autori ipotizzano che il GET abbia origine da una o più delle seguenti cause: 1) una anomala interazione tra le vie nervose che controllano i movimenti oculari e il sistema acustico centrale, 2) una anomala attività della corteccia acustica, 3) una mancata inibizione della corteccia acustica a seguito della deviazione laterale dello sguardo (57, 58).

Valutazione del soggetto con impianto cocleare

Nel paziente con impianto cocleare sono necessari molti mesi o anni di riabilitazione per migliorare l'abilità di riconoscere le parole. Nonostante che i segnali inviati dall'impianto cocleare al sistema nervoso siano molto più semplici rispetto a quelli che elaborerebbe un orecchio normale, il soggetto impiantato è in grado comunque di capire il parlato, probabilmente grazie a una riorganizzazione della corteccia acustica. L'abilità di riconoscere le vocali, le consonanti e il linguaggio parlato aumenta progressivamente dopo l'operazione (43, 44).

La tomografia ad emissione di positroni (PET), effettuata prima dell'operazione in soggetti con sordità post-linguale e ipoacusia neurosensoriale profonda bilaterale, non mostra attivazione della corteccia acustica primaria e secondaria durante la stimolazione sonora con linguaggio parlato.

Negli stessi soggetti post-linguali, dopo l'operazione di impianto cocleare (unilaterale) e l'inizio della riabilitazione, gli stessi stimoli attivano la corteccia temporo-parietale, bilateralmente (41). Tale incremento di attività sarebbe comunque maggiore a livello dell'emisfero dominante per il linguaggio (43, 44); esso si riscontra non solo a livello della corteccia acustica primaria, ma anche delle aree acustiche associative (41, 43, 44), che nell'individuo normoacusico sono attivate dal linguaggio parlato (94). Poiché le aree cerebrali che si attivano con lo stimolo sonoro nel soggetto con ipoacusia neurosensoriale profonda post-linguale e impianto cocleare sono le stesse del soggetto normoacusico, è molto probabile che il processo di analisi del linguaggio sia identico (64). Inoltre, tanto migliore è la strategia di analisi del suono dell'impianto cocleare, tanto maggiore è l'attivazione della corteccia acustica secondaria (26).

È interessante osservare che il parlare di più persone contemporaneamente porta ad un'attivazione delle aree corticali acustiche maggiore nel soggetto con impianto cocleare rispetto al normoacusico (64). Questo dato potrebbe essere in relazione alla maggiore difficoltà che il soggetto con impianto cocleare incontra nel distinguere le voci delle diverse persone.

Nel soggetto con ipoacusia profonda bilaterale pre-linguale e impianto cocleare la stimolazione sonora verbale porta ad una attivazione corticale delle aree acustiche associative significativamente inferiore rispetto al soggetto con sordità post-linguale e impianto cocleare (66). Questo, secondo Naito, è dovuto al fatto che le aree corticali per l'analisi del linguaggio non si sviluppano completamente nell'individuo con ipoacusia pre-linguale. Tali aree non possono quindi essere attivate in maniera adeguata se il soggetto è sottoposto all'impianto cocleare dopo il periodo dell'acquisizione del linguaggio. È pertanto di cruciale importanza, secondo l'autore, che l'impianto cocleare venga effettuato il prima possibile.

Le metodiche che utilizzano immagini scintigrafiche potrebbero essere utilizzate in futuro non solo per la ricerca scientifica ma anche per finalità puramente cliniche. In soggetti candidati all'impianto cocleare con residui uditivi, la PET o la SPECT possono permettere di determinare il grado di attivazione corticale prodotto da stimoli sonori. Questi dati, possono essere importanti per decidere quale coclea sottoporre all'impianto. Successivamente, queste metodiche potrebbero fornire informazioni importanti sul grado di recupero funzionale post-operatorio (79).

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Bibliografia

1. Aitkin L e Park V. Audition and the auditory pathway of a vocal New World primate. The common marmoset. *Prog neurobiol* 1993; 41: 345-67.
2. Akbarian S, Berndt K, Grusser OJ, Guldin WO, Pause M, Schreier U. Responses of single neurons in the parietoinsular cortex of primates. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 545: 187-202.
3. Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO. Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol* 1992; 326: 423-41.
4. Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO. Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1994; 339: 421-37.
5. Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO. Corticofugal projections to the vestibular nuclei in squirrel monkeys: further evidence of multiple cortical vestibular fields. *J Comp Neurol* 1993; 332: 89-104.
6. Anderson G, Lyttkens L, Hirvela C, Furmark T, Tillfors M, Fredrikson M. Regional cerebral blood flow during tinnitus: a PET case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 967-972.
7. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W, Schwaiger M. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [¹⁸F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol relat Spec* 1996; 58: 195-9.
8. Azizi SA, Burne RA, Woodward DJ. The auditory corticopontocerebellar projection in the rat: inputs to the paraflocculus and midvermis. An anatomical and physiological study. *Exp Brain Res* 1985; 59: 36-49.
9. Bertrand O, Perrin F, Pernier J. Evidence of tonotopic organization of the auditory cortex observed with auditory evoked potentials. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991; 491: 116-122.
10. Bisiach E, Cornacchia L, Sterzi R, Vallar G. Disorders of perceived auditory lateralesation after lesion of the right hemisphere. *Brain* 1984; 107: 37-52.
11. Bottini G, Karnath HO, Vallar G, Sterzi R, Frith CD, Frackowiak RSJ, Paulesu E. Cerebral representations for egocentric space. Functional-anatomical evidence from caloric stimulation and neck vibration. *Brain* 2001; 124: 1182-1196.
12. Bottini G, Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. Functional anatomy of the human vestibular cortex. In: Collard M, Jaennerod M and Christen Y, editors. *Le cortex vestibulaire*. Paris: Editions Irvinn. 1996: 27-48.
13. Bottini G, Sterzi R, Paulesu E, Vallar G, Cappa SF, Erminio F, Passingham RE, Frith CD, Frackowiak RS. Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp Brain Res* 1994; 99: 164-9.
14. Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol* 1994; 35: 403-12.
15. Broca P. Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bull Soc Anthropol* 1865; 6: 377-393.
16. Brodal A. *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*. New York: Oxford University Press. 1981.
17. Bucher SF, Dieterich M, Wiesmann M, Weiss A, Zink R, Yousry TA, Brant T. Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann Neurol* 1998; 44: 120-5.
18. Cacace AT, Cousin JP, Moonen CTW, van Gelderen P, Miller D, Parnes SM, Lovely TJ. In vivo localization of phantom auditory perceptions during functional magnetic resonance imaging of the human brain. In: *Proc. Fifth Int. Tinnitus Seminar* 1995; 5: 397-401.

————— *La scintigrafia nello studio delle vie acustiche e vestibolari* —————

19. Cacace AT, Cousin JP, Parnes SM, Semenoff D, Holmes T, McFarland DJ, Davenport C, Stegbauer K, Lovely TJ. Cutaneous-evoked tinnitus. *Audiol Neurootol* 1999; 4: 247-257.
20. Davidson RJ, Abercrombie H, Nitschke JB, Putman K. Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 228-34.
21. Eggermont JJ e Sininger Y. Correlated neural activity and tinnitus. In: Vernon JA, Møller AR, eds. *Mechanism of tinnitus*. Boston: Allyn and Bacon 1995: 21-34.
22. Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ. Brain system for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. An *in vivo* study in humans. *Brain* 1995; 118: 401-416.
23. Fox PT, Mintum MA, Reiman EM, Raichle ME. Enhanced detection of focal brain responses using intersubject averaging and change-distribution analysis of subtracted PET images. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 642-653.
24. Fox PT. Functional brain mapping with positron emission tomography. *Semin Neurol* 1989; 9: 323-329.
25. Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. *Human brain function*. NY: Academic Press 1997.
26. Fujiwara N, Naito Y, Hirano S, Kojima H, Kamoto Y, Nishizawa S, Konishi J, Honjo I. Influence of speech-coding strategy on cortical activity in cochlear implant user: a positron emission tomography study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998; 118: 797-802.
27. Fukushima K. Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations. *Exp Brain Res* 1997; 117: 1-16.
28. Gall FJ e Spurzheim JG. *Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier, avec des observations sur la possibilité de recommander plusieurs dispositions intellectuelles et moralismes de l'homme et des animaux, par la configuration de leur têtes*. Paris Schole 1810.
29. Giraud AL, Chery-Croze S, Fischer G, Fischer C, Vighetto A, Gregorie MC, Lavenne F, Collet L. A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport* 1999; 10: 1-5.
30. Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, Bench C, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory. *Brain* 1993; 116: 1-20.
31. Griffiths TD e Green GGR. Cortical activation during perception of a rotating wide-field acoustic stimulus. *NeuroImage* 1999; 10: 84-90.
32. Griffiths TD, Rees A, Witton C, Shakir RA, Herming GB, Green GG. Evidence for a sound movement centre in the human cerebral cortex. *Nature* 1996; 383: 425-427.
33. Griffiths TD, Buchel C, Frackowiak RSJ, Patterson RD. Analysis of temporal structure in sound by the human brain. *Nature Neuroscience* 1998; 1: 422-427.
34. Griffiths TD, Rees G, Rees A, Green GGR, Witton C, Rowe D, Buchel C, Turner R, Frackowiak RSJ. Right parietal cortex is involved in the perception of sound movement in humans. *Nature Neuroscience* 1998; 1: 74-79.
35. Griffiths TD. Human complex sound analysis. *Clinical Science* 1999; 96: 231-234.
36. Grusser OJ, Guldin W, Harris L, Lefebvre JC, Pause M. Cortical representation of head-in-space movement and same psychophysical experiments on head movement. In: Berthoz A, Graf W, Vidal PP, editors. *The head-neck sensory motor system*. NY: Oxford University Press 1992: 497-509.
37. Grusser OJ, Pause M, Schreier U. Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Physiol (Lond)* 1990; 430: 537-57.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

38. Guildin WO, Akbarian S, Grusser OJ. Cortico-cortical connections and cytoarchitectonics of the primate vestibular cortex. A study in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol* 1992; 326: 375-401.
39. Guldin WO e Grusser OJ. Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci* 1998; 21: 254-9.
40. Hawrylyshyn PA, Rubin AM, Tasker RR, Organ LW, fredrickson JM. Vestibulothalamic projections in man – a sixth primary sensory pethway. *J Neurophysiol* 1978; 2: 394-401.
41. Howard D, Patterson K, Wise R, Brown WD, Friston K, Weiller C, Frackowiak R. The cortical localization of the lexicons. *Brain* 1992; 115: 1769-82.
42. Huang C e Liu G. Organization of the auditory area in the posterior vermis of the cat. *Exp Brain Res* 1990; 81: 377-383.
43. Ito J, Sakakibara J, Honjo I, Iwasaki Y, Yonekura Y. Positron emission tomography study of auditory sensation in a patient with a cochlear implant. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1437-1439.
44. Ito J, Sakakibara J, Iwasaki Y, Yonekura Y. Positron emission tomography of auditory sensation in deaf patients and patients with cochlear implants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 797-801.
45. Ito M. *The cerebellum and neural control*. Raven, New York 1984.
46. Jastreboff PJ e Hazell WP. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *Br J Audiol* 1993; 27: 7-17.
47. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanism of generation and perception. *Neurosci Res* 1990; 8: 221-254.
48. Kaas JH. Somatosensory system. In: Paxinos G, editor. *The human nervous system*. San Diego: Accademic press, 1990: 813-44.
49. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*. Elsevier, NY 1991.
50. Kiang NYS, Moxon EC, Levine RA. Auditory nerve activity in cats with normal and abnormal cochleas. In: *Sensorineural hearing loss*. Wolstenholme and J Knight eds. London 1970: 241-273.
51. Lauter JL, Herscovitch P, Formby C, Raichle ME. Tonotopic organization in human cortex revealed by positron emission tomography. *Hear Res* 1985; 20: 199-205.
52. Le Scao Y, Baulieu JL, Robier A, Pourcelot L, Beutter P. Increment of brain temporal perfusion during auditory stimulation. Preliminary study with technetium-99m HMPAO SPECT. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 981-983.
53. Lenarz T, Schreiner C, Snyder RL, Ernst A. neural mechanisms of tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 249: 4441-446.
54. Levine RA, Bensin RR, Talavage TM, Meclcher JR, Rosen BR. Functional magnetic resonance imaging and tinnitus: Preliminary results. *Assoc Res Otolaryngol Abst* 1997; 20: 65.
55. Lobel E, Le Bihan D, Leroy-Willig A, Berthoz A. Searching for vestibular cortex with functional MRI. *Neuroimage* 1996; 3: S351.
56. Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Arnold SA, Wack DS, Murphy BW, Burkard RF. The functional anatomy of the normal human auditory system: responses to 0.5 and 4.0 kHz tones at varied intensities. *Cerebral Cortex* 1999; 9: 65-76.
57. Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW. The functional neuroanatomy of tinnitus. Evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology* 1998; 50: 114-120.
58. Lockwood AH, Wack DS, burkard RF, Coad ML, Reyes SA, Arnold SA, Salvi RJ. The functional anatomy af gaze-evoked tinnitus and sustained lateral gaze. *Neurology* 2001; 56: 472-480.

La scintigrafia nello studio delle vie acustiche e vestibolari

59. Luria AR. Higher cortical functions in man. 2nd edn. Basic Books, NY 1980.
60. Manzoni D, Andre P, Pompeiano O. Changes in gain and spatiotemporal properties of the vestibulospinal reflex after injection of a GABA-Aagonist in the cerebellar anterior vermis. *J Vest Res* 1997; 7: 7-20.
61. Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ, Levine RA. Lateralezed tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol* 2000; 83: 1058-1072.
62. Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB. Cortical networks subserving the perception of tinnitus – a PET study. *Acta Otolaryngol* 2000; S543: 241-243.
63. Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, Johannsen P, Ovesen T, Stodkilde-Jorgensen H, Gjedde A. Positron emission tomography of cortical centres of tinnitus. *Hear Res* 1999; 134: 133-44.
64. Miyamoto R, Wong D, Pisoni DB, Hutchins G, Seghal M, fain R. Positron emission tomography in cochlear implant and auditory brain stem implant recipients. *Am J Otol* 1999; 20: 596-601.
65. Muhlnickel W, Elbert, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10340-10343.
66. Naito Y, Hirano S, Honjo I, Okazawa H, Ishizu K, Takahashi H, Fujiki N, Shiomi Y, Yonekura Y, Konishi J. Sound-induced activation of auditory cortices in cochlear implant user with post-and prelingual deafness demonstrated by positron emission tomography. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 490-496.
67. Pantev C, Bertrand O, Eulitz C, Verkindt C, Hampson S, Schuierer G, Albert T. Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94: 26-40.
68. Pantev C, Ross B, Berg P, Elbert T, Rockstroh B. Study of the human auditory cortices using a whole-head magnetometer: left vs. right hemispheres and ipsilaterale vs. controlateral stimulation. *Audiol Neurootol* 1998; 3: 183-190.
69. Penfield W e Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston, MA: Little Brown 1954.
70. Penfield W. Vestibular sensation and the cerebral cortex. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1957; 66: 691-8.
71. Peretz I, Kalinsky R, Trano M, Labrecque R, Hublet C, Demeurisse G, Belleville S. functional dissociations following bilateral lesions of auditory cortex. *Brain* 1994; 117: 1283-1301.
72. Pietrzyk U, Herholz K, Schuster A, Stockhausen HMV, Lucht H, Heiss WD. Clinical applications of registration and fusion of multimodality brain images from PET, SPECT, CT, and MRI. *Eur J Radiol* 1996; 21: 174-182.
73. Popelar J, Erre Jp, Aran JM, Cazal Y. Plastic change in ipsi-contralateral differences of auditory cortex and inferior colliculus after injury to one ear in the guinea pig. *Hear Res* 1994; 72: 125-134.
74. Posner MI e Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-42.
75. Raichle ME. Circulatory and metabolic correlates of brain function. In: Plum F, ed. *The nervous system: higher functions of the brain*. American Physiological Society, Bethesda. 1987: 643- 674.
76. Raichle ME. Developing a functional anatomy of the human visual system with positron emission tomography. In: Cohen B, Bodis-Woller I, eds. *Vision and the brain*. Raven press, NY 1990: 257-270.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

77. Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci* 1993; 13: 87-103.
78. Robertson D e Irvine DRF. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 1989; 282: 456-471.
79. Roland PS, Tobey EA, Devous MD. Preoperative functional assessment of auditory cortex in adult cochlear implant user. *Laryngoscope* 2001; 111: 77-83.
80. Rolle ET e Johnstone S. Neurophysiological analysis of striatal function. In: Vallar G, Cappa SF, Wallesch CW, editors. *Neuropsychological disorders associated with subcortical lesions*. Oxford: Oxford University Press. 1992: 61-97.
81. Roy CS e Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiology* 1890; 11: 85-108.
82. Rudge P e Warrington EK. Selective impairment of memory and visual perception in splenial tumors. *Brain* 1991; 114: 349-360.
83. Salvi RJ, Lockwood AH, Sakowitz A. identification of cerebral sites mediating tinnitus. *Neurology* 1996; 46: A462.
84. Shulman A, Strashum AM, Afriyie M, Aronson F, Abel W, Goldstein B. SPECT imaging of brain and tinnitus – neurotologic/neurologic implications. *Int Tinnitus J* 1995; 1: 13-29.
85. Spurzheim JM. *Apology, or the doctrine of the Mind*. 3rd ed London: Knight 1825.
86. Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Bauman AO, Frith CD, Frackowiak RSJ. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 1995; 73: 373-386.
87. Talairach J e Tournoux P. *Referentially oriented cerebral MRI anatomy*. New York: Georg Thieme Verlag. 1993.
88. Trimble MR. *Biological psychiatry*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester 1988.
89. Valenstein E, Browsers D, Verfaellie M, Heilman KM, Day A, Watson RT. Retrosplenial amnesia. *Brain* 1987; 110: 1631-1646.
90. van Neerven J, Pompeiano O, Collewijn H. Depression of the vestibulo-ocular and optokinetic responses by intrafloccular microinjection of GABA-A and GABA-B agonist in the rabbit. *Arch Ital Biol* 1989; 127: 243-63.
91. Webster DB, Popper AN, Fay RR, eds. *The mammalian auditory pathway: neuroanatomy*. New York: Springer-Verlag 1992.
92. Wenzel R, Bartenstein P, Dieterich M, Danek A, Weindl A, Minoshima S. deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study. *Brain* 1996; 119: 101-10.
93. Wilson VJ e Melvill Jones G. *Mammalian vestibular physiology*. Plenum Press, NY 1979.
94. Wise R, Chollet F, Hadar U, Friston K, Hoffner E, Frackowiak R. Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain* 1991; 114: 1803-17.
95. Zatorre RJ e Halpern AR. Effect of unilateral temporal lobe excision on perception and imagery of songs. *Neuropsychologia* 1993; 31: 221-232.

LA SPECT CEREBRALE NELLE SINDROMI VERTIGINOSE DI ORIGINE VASCOLARE

B.Fattori, P. Ghilardi, G. Manca, A. Nacci, N. Molea, F. Ursino, S. Suriano, G. Boni

Introduzione

L'ischemia transitoria del sistema vertebro-basilare è una causa comune di vertigine episodica nell'anziano (15). Tuttavia, non è semplice correlare una sindrome vertiginosa, specie se monosintomatica, ad un'insufficienza cerebro-vascolare e più specificamente ad una insufficienza vertebro-basilare (IVB). L'IVB si caratterizza per una insufficiente perfusione del tronco dell'encefalo, con comparsa, fra i primi sintomi, di disturbi dell'equilibrio (27), conseguenti ad una riduzione di flusso nelle arterie vertebrali o basilare (10, 19, 23). Per porre diagnosi è necessario dimostrare, accanto ai dati clinici ed anamnestici e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare, la reale esistenza di un deficit di perfusione ematica cerebrale a livello del tronco dell'encefalo (26).

La sola valutazione del flusso dei vasi cerebro-afferenti, con le metodiche ecografiche tradizionali (Eco-Doppler), non è strettamente correlabile alle reali condizioni della perfusione ematica cerebrale, perché una diminuzione di flusso nelle arterie vertebrali può essere vicariata dalle carotidi attraverso il circolo di Willis. Inoltre, la stenosi parziale dei vasi cerebro-afferenti non è necessariamente causa di ipoperfusione ematica cerebrale (7).

Lo studio del sistema nervoso con le metodiche di imaging morfologiche, quali la TC e la RM, permette di valutare aree ischemiche anche millimetriche, ma non di rilevare il grado di riduzione di perfusione ematica di aree cerebrali (24,25).

Per la valutazione delle sindromi vertiginose di origine vascolare è importante disporre di esami non invasivi che consentano di fornire con buona approssimazione un'indicazione sulla reale perfusione cerebrale. Al di fuori di questo, etichettare una patologia vertiginosa come IVB, rimarrà una diagnosi di presunzione, senza un reale riscontro strumentale.

Lo studio regionale della perfusione cerebrale può essere effettuato mediante metodiche di imaging funzionali scintigrafiche, quali la Tomografia

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Computerizzata ad Emissione di Singolo Fotone (SPECT) (2, 4, 8, 9, 15, 18, 21, 22) e la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) (13). La SPECT è di semplice esecuzione e di costi inferiori alla PET, anche se la risoluzione spaziale di quest'ultima è nettamente superiore. Inoltre, a differenza della PET, la SPECT non può fornire misurazioni dirette del metabolismo cerebrale regionale; può solo dare indicazioni semiquantitative sul livello di flusso ematico cerebrale.

La SPECT richiede l'iniezione endovenosa di un tracciante lipofilo, che passi attraverso la barriera ematoencefalica per diffusione passiva. Il radiofarmaco comunemente impiegato è il complesso lipofilo ^{99m}Tc -HMPAO (esametil-propilene-ammina-ossima). Questo composto si converte rapidamente in forma idrofila quando è solubilizzato in soluzione fisiologica o quando entra in contatto con liquidi biologici. Quando questa conversione avviene all'interno della cellula, la molecola non è più in grado di attraversare la membrana cellulare e rimane intrappolata a livello intracellulare. Questo fenomeno è alla base della prolungata ritenzione del composto nel sistema nervoso centrale.

La distribuzione intracerebrale avviene al primo passaggio attraverso l'organo. In condizioni normali l'uptake di ^{99m}Tc -HMPAO dipende dal flusso cerebrale e permette di differenziare tra sostanza bianca e grigia. Le aree di maggior accumulo del radiofarmaco sono la corteccia visiva, i gangli della base, il talamo e il cervelletto. La corteccia frontale parietale e occipitale mostrano un accumulo variabile del tracciante a seconda della conformazione anatomica locale e dell'attività funzionale.

Lo scopo di questo lavoro era valutare l'utilità della SPECT con ^{99m}Tc -HMPAO per lo studio della perfusione cerebrale, in pazienti con vertigine di sospetta origine vascolare.

Materiali e metodi

Abbiamo arruolato 25 pazienti (15 maschi e 10 femmine, età media anni $63,92 \pm 4,18$ SD) nei quali era fortemente sospettabile una genesi vascolare dei disturbi vertiginosi, sulla base dei dati clinico-anamnestici. In tutti erano presenti uno o più fattori di rischio cardiovascolare: obesità, iperlipemia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, alterazioni della viscosità ematica, presenza di pregressi fatti ischemici (cardiaci o agli arti inferiori).

La sintomatologia vertiginosa si presentava isolata in 8 casi, mentre era associata a disturbi uditivi in 17 pazienti. In 8 soggetti le manifestazioni vertiginose avevano le caratteristiche di attacchi ischemici transitori (TIA), in 17 casi il sintomo prevalente era un disequilibrio che si accentuava nei rapidi movimenti della testa o per brusche modificazioni della postura. In 13 pazienti la sintomatologia vertiginosa rap-

————— *La SPECT cerebrale nelle sindromi vertiginose di origine vascolare* —————

presentava la conseguenza di una lesione vestibolare periferica non compensata.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame audiometrico e vestibolare con elettro-nistagmografia (ENG), ai potenziali evocati uditivi (PEA), ad indagine Eco-Doppler dei vasi cerebro-afferenti, a TC, in 20 casi a RM, e a SPECT cerebrale con ^{99m}Tc -HMPAO.

Lo studio SPECT era eseguito dopo la somministrazione endovenosa di ^{99m}Tc -HMPAO con l'acquisizione di immagini tomografiche con collimatore ad alta risoluzione, con matrice 64x64 pixel per un totale di 64 proiezioni su 360° in circa 30 minuti. Successivamente, si eseguiva la ricostruzione delle immagini delle sezioni transassiali, coronali, sagittali e di eventuali sezioni oblique, in modo da poter paragonare tali sezioni con immagini dello stesso livello ottenute con immagini TC o RM. L'esame permetteva di riconoscere le regioni di ridotta captazione del tracciante. Le asimmetrie di distribuzione del radiofarmaco potevano essere così valutate sia ispettivamente che attraverso il calcolo degli indici di captazione ricavate da regioni di interesse simmetriche, costruite sulle sezioni transassiali significative.

Allo stesso staging diagnostico abbiamo sottoposto un gruppo di controllo rappresentato da 18 pazienti, non vertiginosi, paragonabili per età ai casi in studio (età media anni $63,06 \pm 5,63$ SD).

Analisi quantitativa dei dati

L'analisi dei dati della scintigrafia si basa su due diversi momenti, la visione diretta dell'immagine, quale risulta sullo schermo del sistema computerizzato interfacciato con la gamma camera, e la sua quantificazione con il metodo delle ROI (regione di interesse). Questa elaborazione consente di tracciare sull'immagine una linea che circonda un'area, sulla quale il computer effettua il conteggio della radioattività presente.

Nella SPECT l'analisi quantitativa dei dati può essere effettuata comparando i rapporti di captazione del cervello e del cervelletto, calcolati disegnando ROI regolari ed irregolari sulle varie "sezioni" ottenute. Con il metodo generale vengono sommate le immagini di tre sezioni di cervelletto e di sei-otto sezioni di cervello (18). Su queste immagini vengono calcolate le ROI corrispondenti alle varie aree di interesse. Questo permette di calcolare l'attività totale, il conteggio medio per pixel e la sua percentuale di uptake delle varie aree cerebrali (4).

Con il metodo delle ROI irregolari vengono calcolate le percentuali di uptake di singole aree rispetto all'intera sezione. Con il metodo delle ROI regolari vengono tracciate ROI di 4x4 pixel su sezioni di 2 pixel di larghezza. Vengono tracciate le aree di interesse in ciascuna sezione e viene quindi calcolato il rapporto di attività tra la corteccia cerebrale ed il cervelletto, preso come organo di riferimento (conteggio medio per voxel) (20).

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Risultati

L'esame elettronistagmografico ha rilevato segni di interessamento vestibolare centrale in 14 pazienti, periferico in 10. In un paziente si evidenziava un coinvolgimento combinato sia centrale che periferico. Dei 10 pazienti con vestibolopatia periferica, 9 presentavano segni di deficit acuto unilaterale non compensato, mentre in 1 caso si trattava di una grave iporeflettività bilaterale.

L'audiometria tonale liminare risultava alterata in 19 casi. I PEA, in 14 pazienti con ipoacusia monolaterale, evidenziavano un'alterazione a sede cocleare in 11 casi, in 3 pazienti rilevarono un'anomalia della conduzione centrale.

L'esame Eco-Doppler dei vasi cerebro-afferenti risultava alterato in 10 casi (10/25 - 40%).

Tutti i controlli sani avevano un esame vestibolare normale, mentre 13/18 presentavano una ipoacusia neurosensoriale a sede cocleare, diagnosticata con l'esame audiometrico ed i PEA.

Nei 25 pazienti vertiginosi, la TC del cranio risultava nei limiti della norma, fuorché in un paziente con segni di atrofia corticale.

La RM, eseguita in 20 soggetti malati, risultava normale, eccetto in un paziente dove furono riscontrati segni di degenerazione della sostanza bianca su base vascolare.

In 21 casi, su 25 pazienti esaminati con la SPECT, furono riscontrate alterazioni di fissazione del tracciante nelle varie sedi corticali (Tab. 1), indice di ipoperfusione distrettuale (Fig. 1).

Tabella 1

N paziente	E.N.G.	TC	RM	Eco-Doppler	SPECT
1	C	-	-	+	+
2	C	-	-	+	+
3	C	-	-	-	+
4	C	-	-	+	+
5	P	-	-	-	-
6	P	-	-	+	+
7	C	-	-	-	+
8	P	-	-	-	+
9	CP	-	-	+	+
10	C	-	-	-	+
11	C	+	-	+	+
12	P	-	-	-	+
13	P	-	-	-	+
14	C	-	-	-	+
15	P	-	-	-	+

————— *La SPECT cerebrale nelle sindromi vertiginose di origine vascolare* —————

N paziente	E.N.G.	TC	RM	Eco-Doppler	SPECT
16	C	-	-	-	+
17	C	-	+	+	+
18	P	-	-	-	-
19	P	-	-	-	-
20	C	-	-	+	+
21	C	-	-	-	+
22	C	-	-	-	+
23	P	-	-	-	+
24	P	-	-	+	-
25	C	-	-	+	+

C = alterazione centrale; P = alterazione periferica.

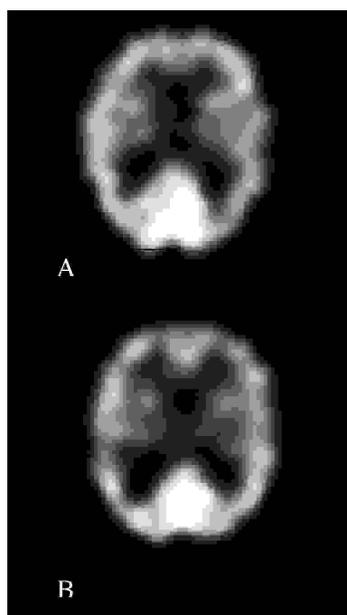


Figura 1: Tomoscintigrafia cerebrale eseguita con ^{99m}Tc -HMPAO
 A) Moderato deficit di perfusione in sede parieto-temporale sinistra.
 B) Focale deficit di perfusione in corrispondenza del giro temporale superiore destro.

Il confronto dei risultati ottenuti all'Eco-Doppler dei vasi cerebro-afferenti e alla SPECT evidenziava una concordanza dei dati in 12 pazienti (9 concordanze positive e 3 negative) ed una discordanza negli altri 13 casi (12 positivi alla SPECT e negativi all'Eco-Doppler, 1 negativo alla SPECT e positivo all'Eco-Doppler).

In tutti i soggetti di controllo l'indagine SPECT e TC risultarono negative.

Conclusioni

In questo studio abbiamo sottoposto 25 pazienti con diagnosi di probabile sindrome vertiginosa di origine vascolare ad esami di imaging morfologica (TC e RM), e di imaging funzionale (SPECT con ^{99m}Tc -HMPAO).

Lo scopo del lavoro era valutare l'utilità della scintigrafia nel confermare la diagnosi di insufficienza vertebro-basilare (IVB), solo ipotizzata con l'esame anamnestico-clinico e strumentale. La TC e la RM non hanno evidenziato alterazioni significative sia nei pazienti vertiginosi, sia nei soggetti di controllo dello studio. Le metodiche radiologiche tradizionali non sono in

grado di valutare l'ipoperfusione cerebrale (12) e nella nostra casistica hanno mostrato, tra i pazienti vertiginosi, solo un caso di atrofia corticale ed un caso di degenerazione della sostanza bianca.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Al contrario, sono stati rilevanti i risultati ottenuti con la SPECT: la scintigrafia evidenziava aree di ipoperfusione cerebrale in 21/25 casi di sospetta IVB (84%), risultando alterata anche in 12 pazienti in cui l'Eco-Doppler dei vasi cerebro-afferenti non aveva evidenziato stenosi emodinamicamente significative. La SPECT ha mostrato un'area di ipoperfusione cerebrale in tutti i 14 soggetti con interessamento vestibolare centrale, riscontrato all'esame clinico-vestibolare, nel paziente con vestibolopatia sia centrale che periferica e in 6/10 casi (60%) di vestibolopatia periferica. In tutti i 6 casi di labirintopatia monolaterale, la zona di ipoafflusso cerebrale evidenziata all'indagine SPECT concordava con la diagnosi di lato della lesione vestibolare. La scintigrafia non ha messo in evidenza aree di ipoperfusione nel gruppo di controllo.

L'Eco-Doppler dei vasi cerebro-afferenti risultava alterato solo nel 40% dei casi (10 pazienti), sottolineando la scarsa affidabilità di questo esame per la diagnosi di IVB.

Nella patologia cerebrovascolare di tipo infartuale la SPECT fornisce precise informazioni sulle anomalie di flusso cerebrale, riconoscibile sia come aree di ipoperfusione, sia come zone di iperperfusione "luxury perfusion" (8). Queste informazioni funzionali si complementano con i dati anatomici forniti dalla TC o dalla RM, permettendo così di ottenere un quadro completo del danno cerebrale di origine vascolare (1, 5, 6, 16, 17). Nel caso di un ischemia cerebrale transitoria (TIA), l'efficacia diagnostica della SPECT è direttamente proporzionale alla precocità dell'esecuzione dell'esame. La SPECT può essere utile nell'identificazione di pazienti ad alto rischio di infarto cerebrale dopo un TIA, tanto che una riduzione del 30% del flusso cerebrale nei giorni successivi ad un TIA, può essere associata ad elevato rischio di ICTUS nella prima settimana dopo il TIA (3, 11). Nei pazienti affetti da sindrome vertiginosa con aspetti di tipo centrale in cui non sia nota l'etiologia sulla base dei risultati dei comuni test audio-vestibolari, l'associazione di SPECT ed Eco-Doppler transcranico permette di scoprire un deficit circolatorio cerebrale in un'elevata percentuale di questi soggetti, potendo così indicare un preciso fattore etiologico (28). La SPECT permette di ottenere informazioni funzionali sulla circolazione cerebrale non riscontrabili con gli esami di imaging morfologici, TC e RM, ad un costo paragonabile a quello della TC (1).

La SPECT cerebrale, però, non è in grado di dare indicazioni dirette circa il livello di perfusione ematica del tronco dell'encefalo, poiché evidenzia soprattutto la captazione cerebellare e corticale. I dati che ne derivano possono essere considerati assai indicativi di una reale patologia che coinvolge l'emodinamica di tutto il circolo cerebrale e, in particolare, di quello posteriore. Si tratta di dati

————— *La SPECT cerebrale nelle sindromi vertiginose di origine vascolare* —————

semiquantitativi, un'esatta quantificazione del flusso ematico in termini di ml/mg di tessuto cerebrale non è ancora possibile perché non è noto il meccanismo di uptake del tracciante utilizzato (1, 2). Trattandosi quindi di un'indagine semiquantitativa non si può correlare l'entità del deficit di flusso alla gravità dei sintomi e dei riscontri obiettivi, anche perché questi ultimi si riferiscono più spesso ad un interessamento del tronco cerebrale.

In ogni caso, la SPECT cerebrale appare, alla luce dei nostri risultati, come un'indagine molto valida quando, in presenza di una sindrome vertiginosa a sospetta etiologia vascolare, si presenti la necessità di valutare le condizioni di perfusione ematica cerebrale, in modo da ottenere utilissime indicazioni ai fini terapeutici e prognostici.

LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Bibliografia

1. Altrocchi PH. Assessment of brain SPECT. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 46,278-285,1996.
2. Bartolini A., Gasparetto B., Bacigalupo F., Ruffinengo U., Amore R., Loeb C.: Single Photon Computed Tomography with Technetium-99, Hexamethyl propylennamino oxime in the clinical assessment of cerebral ischemia. *Eur. Neurol*, 28,232-235,1988.
3. Bogousslavsky J. Delaloye-Bischof A., Regli F., Delaloye B.: Prolonged hypoperfusion and early stroke after transient ischemic attack. *Stroke*, 21, 40-46, 1990.
4. Bull U., Braun H., Fwerbert A., Stirner H., Weiller C., Rtingelsten E.B.: Combined SPECT imaging of regional cerebral blood flow (99mtc-Hexamethyl-Propyleneamine-Oxime, HM-PAO) and blood volume (99m-Tc-RBC) to assess regional cerebral perfusion reserve in patients with cerebrovascular disease. *Nucl Med.*, 27,1-7,1988.
5. Casani A., Ghilardi P.L., Fattori B., Molea N.: La vertigine vascolare: diagnostica per immagini. *Atti 111 Giornata di Vestibologia Pratica*, Formenti Ed., Milano, 1990.
6. Casani A., Molea N., Ghilardi P.L. Boni G., Fattori B., Piragine F., Bianchi R.: Impiego della SPET nella diagnosi delle sindromi vertiginose di natura vascolare. *Acta ORL Italica*, 10,539-548, 1990.
7. Cohn Am., Burres S.A.: Otologic considerations in vascular disorders of vertebrobasilar system. In: Berguer R., Bauer R.B. (eds.) *Vertebrobasilar arterial occlusive disease*. Raven Press, New York, 1984.
8. De Roo M., Mortelmans L., Devos P., Verbruggen A., Wils V., Van Der Berg R.: Clinical experience with Tc-99m HM-PAO high resolution SPECT of the brain in patients with cerebrovascular accidents. *Nucl. Med.*, 15,9-15,1989.
9. Delecluse F., Voordecker P., Raftopoulos C.: Vertebrobasilar insufficiency revealed by Xenon-133 inhalation SPECT. *Stroke*, 20,952-956,1989.
10. Ghilardi P.L., Guglielmino S., Casani A.: Linsufficienza vertebro-basilare. *Atti VII Giornata Italiana di Nistagmografia Clinica*, Formenti Ed., milano7 1987.
11. Grad A., Baloh R.W.: Vertigo of vascular origin. *Arch. Neurol.*, 46, 281-284, 1989.
12. Heiss W.D., Herholz K., Bocher-Schwarz H.G., Pawlik G., Wienhard K, Steinbrichw, Friedmann G.: PET, TC, and MR in cerebrovascular disease. *J.Comp. Ass. Tom.*, 10,903-911,1986.
13. Herscovitch R: Evaluation of the brain by positron emission tomography. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 19, 765-794,1993.
14. Igarashi M.: Vestibular compensation: an overview. *Acta Otolaryngol.*, Suppl. 406,78-82,1984.
15. Koyuncu M., Elhami A.R., Akan H. Sahin M., Basoglu T., Simsek M. Investigation of the vertebrobasilar arterial system in vertigo by vestibulocochlear test, SPECT and angiography. *Auris Nasus Larynx* 28: 23-28, 2001.
16. Kumar A., Dobben G.D.: Central auditory and vestibular pathology. Diagnostic imaging in otolaryngology. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 21,377-389,1988.
17. Liard P., Hausler R.: Le role de l'infection et des troubles cardiocirculatoires sur la compensation et la récupération du deficit vestibulaire brusque. *Revue d'o.N.O.*, 1,183-186,1989.
18. Molea N., Silvestri M., Boni G., Casani A., Ghilardi P.L., Carmassi F., Mariani G., Malvezzi C., Bianchi R: Use of 99mtc-HM-PAO SPECT for diagnosis of reduced blood flow in patients affected by vestibular disease. *J. Nucl. Med.*, 33,163-164,1989.

————— *La SPECT cerebrale nelle sindromi vertiginose di origine vascolare* —————

19. Pallestrini E.A., Accomando E., Bertoglio C., Gatti M., Garaventa G. Castiglia G.C.: Nistagmo da privazione vertebro-basilare. *Oto-Rino-Laring.* 34,259-271,1984.
20. Podreka I., Suess E., Goldenberg G., Steiner M., Brucke T., Muller C., Lang W., Neirinckx R.D., Deecke L.: Initial experience with technetium-99m-HMPAO brain SPECT. *J. Nucl. Med.*, 28,1657-1666,1987.
21. Sharp P.F.: Technetium-99m-HMPAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: human volunteer studies. *Eur. J. Nucl. Med.*, 27,171-177,1986.
22. Spreafico G., Cammelli F., Gadola G., Nicola G., Zancaner F., Tonnarelli G., Sala E., Freschi R.: Initial experience with SPECT of the brain using 99mTc-HMPAO. *Eur. J. Nucl. Med.*, 12,557-559,1987.
23. Troost B.T.: Dizziness and vertigo in vertebrobasilar disease. *Stroke*, 11, 413-415 1980
24. Valvassori G.E., Mahmood F.M., Dobben G.D.: Evaluation of the blood regional circulation of the hindbrain by dynamic computed tomography. *Laryngoscope*, 91, 1695-1701,1981.
25. Valvassori G.E.: Diagnosis of retrocochlear and central vestibular disease by magnetic resonance imaging. *Ann. Otol.*, 97,19-22,1988.
26. Valvassori G.E.: Vertigo in vertebrobasilar insufficiency. *Rev. Laryngol.*, 106,215-218,1985.
27. Williams D., Wilson T.G. The diagnosis of the major and minor syndromes of basilar insufficiency. *Brain* 85: 741-74, 1963.
28. Wooley S.M., Rubin A.M., Chronis C.B., Dailey V., Bork C.E., Gerard G.: Static stabilometry, transcranial doppler and single photon emission computed tomography in patients with central dizziness. *Am. J. Otol.*, 5, 739-747,1994.

+

ALTRE APPLICAZIONI

DIAGNOSTICA SCINTIGRAFICA IN OTOLOGIA

L. Bruschini, D. Volterrani, G. Boni, G. Panattoni, E. Lazzeri

Scintigrafia della capsula labirintica nella otosclerosi

L'otosclerosi è una osteodistrofia che si caratterizza per i "foci" di riassorbimento (otospongiosi) e di riapposizione di nuovo osso (otosclerosi) diffusi a tutta la capsula otica. Ha un tipico andamento progressivo attraverso fasi di quiescenza e di attività di durata variabile. Nelle fasi attive l'osso dei foci è rarefatto, "spugnoso", per la presenza di spazi midollari larghi, ben vascolarizzati, con osteoclasti ed osteoblasti numerosi ed attivi, mentre nelle fasi di quiescenza l'osso è addensato, "sclerotico", con spazi midollari ridotti, con pochi vasi e cellule ossee inattive al loro interno.

L'imaging TC consente di diagnosticare i due aspetti dell'osso otosclerotico distinguendo le aree di rarefazione e di addensamento, ma l'identificazione dei foci otosclerotici piccoli situati nella finestra ovale, utile ai fini chirurgici, ha una accuratezza insufficiente.

L'imaging scintigrafico si basa sulla proprietà di alcuni radiofarmaci di concentrarsi nelle aree di osso a più alta attività metabolica e quindi nei foci otosclerotici attivi. La scintigrafia della capsula otica otosclerotica con ^{85}Sr (Radioisotopo 85 dello Stronzio) è stata utilizzata per valutare le modificazioni indotte sui focolai otosclerotici attivi, dalla terapia prolungata con fluoruro di sodio (16). Il ^{85}Sr , insieme ad altri radiofarmaci come il ^{18}F , il ^{45}Ca e lo ^{89}Sr comunemente utilizzati in passato per la scintigrafia ossea, non viene più utilizzato nell'uomo a causa della lunga emivita (64 giorni) e la conseguente tossicità, per la durata della esposizione alle radiazioni.

Più di recente, la proprietà dei difosfonati (metilen-difosfonato MDP o dicarbossipropano-difosfonato DPD) di legarsi alle cellule attive del rimodellamento osseo, ha suggerito il loro impiego, legati al Tecnezio radioattivo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), nella scintigrafia ossea, come marker specifici della attività metabolica. Utilizzando il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP è stata messa a punto una metodica di imaging della capsula otica, la timpano-cocleo-scintigrafia (TCS) (4, 23, 24) che consente una valutazione semi-quantitativa della attività delle lesioni otosclerotiche. La TCS dà una imma-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

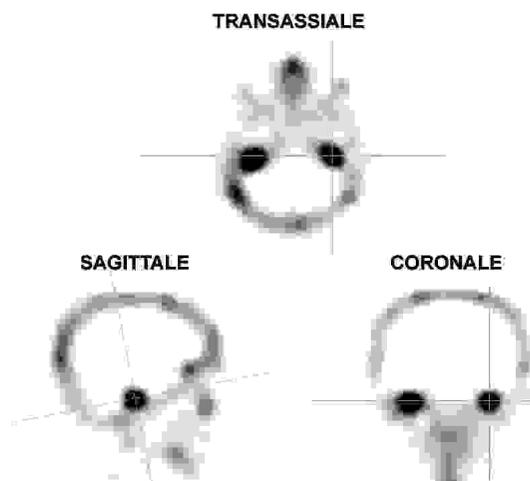


Figura 1: Sezioni transassiale, sagittale e coronale di timpano-cocleo-scintigrafia con ^{99m}Tc -metilendifosfonato in soggetto con otosclerosi bilaterale

gine a bassa risoluzione della teca cranica, della rocca petrosa e della capsula otica con una gradazione di colore corrispondente alla concentrazione del radiofarmaco assorbito dai tessuti.

In Fig. 1 possiamo vedere delle immagini della TCS in un soggetto con otosclerosi; sono evidenti i focolai otosclerotici “neri” al livello della rocca petrosa, rispetto al restante tessuto osseo della teca cranica “grigio chiaro”.

La TCS può essere utile nella diagnosi dell'otosclerosi cocleare, ma non aggiunge informazioni per la diagnosi o la prognosi della otosclerosi

stapedo-ovalare, rispetto alla consueta valutazione audiologica e clinica.

Scintigrafia della tuba di Eustachio

Metodiche scintigrafiche sono state utilizzate per valutare la funzione della tuba di Eustachio iniettando il radiofarmaco dalla cassa timpanica attraverso una perforazione della membrana, o dal rinofaringe insufflando il radiofarmaco nella tuba con un catetere o con la manovra di Valsalva (5). Le prime scintigrafie del transito tubarico di radiofarmaci iniettati nella cassa timpanica sono state effettuate agli inizi degli anni '60 (11, 22). La scintigrafia con un radiofarmaco gassoso l' ^{133}X (Xenon 133) spruzzato nel rinofaringe ed inoculato nella tuba con ripetute manovre di Valsala è stata in più occasioni utilizzata perché non invasiva, corrispondente alla fisiologia del transito aereo della tuba e sufficientemente accurata nella diagnosi (5, 13, 14). L'impiego dei radiofarmaci gassosi è stato tuttavia abbandonato oggi in quasi tutti gli Istituti di Medicina Nucleare per il rischio di inquinamento radioattivo ambientale.

I radiofarmaci liquidi come il ^{99m}Tc legato ad aggregati di albumina, vengono oggi preferiti per la maggiore maneggevolezza. Le immagini scintigrafiche del transito tubarico del radiofarmaco, danno una indicazione qualitativa e quantitativa della pervietà, con differenze significativamente apprezzabili tra la tuba

Diagnostica scintigrafica in otologia

normale e patologica. Il ^{99m}Tc legato a aggregati di albumina, iniettato nella cassa del timpano, attraversa la tuba di Eustachio in tutti i soggetti sani e solo nel 15% circa dei soggetti con otite media acuta purulenta ed i tempi di transito variano in relazione alle dimensioni degli aggregati di albumina ed alle condizioni patologiche dell'orecchio medio (6). Il transito tubarico dei macroaggregati di albumina iniettato dal rinofaringe, dura mediamente 2-3 minuti nel soggetto normale ed in ogni caso non più di 10 minuti, mentre nell'orecchio medio patologico è superiore ai 10 minuti e necessita di ripetute deglutizioni (11, 15). Di recente sono stati impiegati i microaggregati di albumina legati al Tecnezio (^{99m}Tc -nanocolloidi, ^{99m}Tc -NC). Il ^{99m}Tc -NC, transita nella tuba normale in 1 minuto, mentre nella tuba patologica il tempo di transito è superiore a 2 minuti (19). L'utilizzo di ^{99m}Tc -nanocolloidi permette, entro certi limiti, di quantificare l'ostruzione tubarica distinguendo la tuba normale ed il grado di ostruzione della tuba patologica, mentre i macro-aggregati consentono la sola diagnosi qualitativa di ostruzione o di pervietà. In figura 2 mostriamo una scintigrafia tubarica con ^{99m}Tc -NC iniettati nella cassa del timpano attraverso l'orecchio esterno in un soggetto con una tuba normale (A) e in un soggetto con parziale ostruzione tubarica (B). Nel soggetto normale (Fig. 2 A) il radiofarmaco si accumula nell'orecchio medio (OM) passa attraverso la tuba, si accumula al livello del rinofaringe e passa all'orofaringe. Nel soggetto con ostruzione tubarica (Fig. 2B) il radiofarmaco si accumula nella cassa del timpano, passando solo in minima parte attraverso la tuba nel rinofaringe.

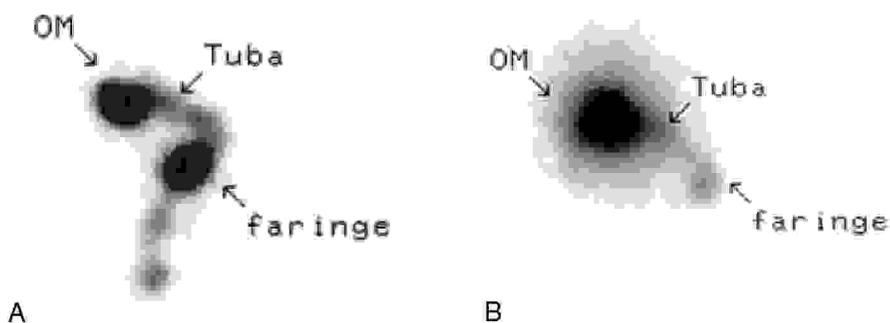


Figura 2: Immagini della scintigrafica tubarica con ^{99m}Tc -nanocolloidi iniettato nella cassa del timpano: A) in un soggetto normale, B) soggetto con occlusione della tuba di Eustachio per un processo infiammatorio cronico.

Scintigrafia dei paragangliomi del distretto cervico-facciale

Il sistema paraganglionare è costituito da un insieme di cellule distribuite ubiquitariamente nell'organismo, che originano dalla cresta neurale e posseggono caratteristiche istologiche e biochimiche analoghe. Tali cellule (cellule principali o di tipo 1°), frammiste nei paragangli a cellule di sostegno (cellule di tipo 2°), contengono granuli secretori di ammine vasoattive e sono potenzialmente secernenti. I paragangliomi, altresì denominati chemodectomi o tumori glomici, sono tumori pseudocapsulati a lenta crescita più espansiva che infiltrativa, che originano dalle cellule di tipo 1° dei paragangli. Nel distretto cervico-facciale si riscontrano nel glomo carotideo, sulla faccia posteriore della biforcazione carotidea (paragangliomi carotidei) e nel temporale a ridosso dell'avventizia della vena giugulare interna all'altezza del forame lacero (paragangliomi giugulari) o nella cassa timpanica lungo il decorso del nervo di Jacobson o del nervo di Arnold (paragangliomi timpanici). Più raramente si sviluppano a ridosso del ganglio plessiforme (paragangliomi vagali), a livello dell'arteria sotto-claveare (paragangliomi sovraclaveari), in rapporto al nervi laringeo superiore ed inferiore (nella cartilagine tiroidea o cricoidea) o nella rinofaringe, nelle orbite, nelle fosse nasali (paragangliomi ectopici). Si accrescono lentamente invadendo le strutture vascolari, nervose ed ossee adiacenti. I paragangliomi carotidei infiltrano l'avventizia della carotide ed i giugulari infiltrano l'osso temporale estendendosi all'endocranio, alla base cranica ed al rinofaringe. Possono dare metastasi ai linfonodi cervicali ed a distanza, al polmone, al fegato, ed alle ossa. I paragangliomi cervico-facciali non sono in genere secernenti, ma conservano le caratteristiche fondamentali del sistema paraganglionare: la potenzialità secretoria, la possibilità di associazione a neoplasie endocrine multiple od alla malattia di Von Recklinghausen e la possibile presenza di localizzazioni multiple.

La diagnosi si avvale fondamentalmente dell'imaging. Essendo tumori molto vascolarizzati, l'angiografia è stata considerata fino a qualche anno fa, l'esame di scelta: la forma e le dimensioni del tumore sono delineate dalla fitta rete vascolare ed i peduncoli vascolari possono essere identificati ed embolizzati. L'ecografia e soprattutto l'eco-color-doppler può essere utile per studiare i rapporti del tumore con la parete delle carotidi. L'imaging RM è oggi l'esame di elezione consentendo lo studio preciso dell'estensione locale del tumore e la diagnosi differenziale con il neurinoma e l'aneurisma arterioso (8).

La scintigrafia ha assunto negli ultimi anni una importanza di rilievo nell'iter diagnostico e terapeutico. Per lo studio dei paragangliomi sono utilizzati analoghi delle ammine vasoattive, come la metaiodobenzilguanidina o il pentreotide, che vengono captati elettivamente dalle cellule tumorali. La metaiodobenzilguanidina marcata con radioiodio (I^{123} -MIBG) è il tracciante utilizzato in mag-

Diagnostica scintigrafica in otologia

gior misura e da più tempo (17). L'Indio¹¹¹-pentetreotide, introdotto più di recente, sembra avere una maggiore sensibilità nella identificazione dei paragangliomi e delle eventuali metastasi (18). L'impiego della scintigrafia con In¹¹¹-pentetreotide ha consentito di individuare il tumore nel 30% circa di pazienti in più rispetto all'imaging TC e/o RM (8). Nel complesso la scintigrafia, con I¹²³-MIBG o con In¹¹¹-pentetreotide ha un duplice vantaggio: 1) permette la valutazione globale del tumore e delle metastasi (acquisizione total body) e 2) la captazione di I¹²³-MIBG da parte del tumore è il presupposto per poter somministrare dosi terapeutiche di I¹²³-MIBG. Se le cellule tumorali captano avidamente I¹²³-MIBG od In¹¹¹-pentetreotide è possibile attuare anche la terapia con Somatostatina fredda che agisce bloccando i recettori e la crescita del tumore (8).

Scintigrafia nell'otite media cronica colesteatomatosa

La diagnosi di otite cronica colesteatomatosa si avvale classicamente dell'imaging TC che consente di valutare con accuratezza le caratteristiche morfologiche della infiammazione necessarie per la programmazione chirurgica (dimensioni del colesteatoma, estensione del riassorbimento osseo, l'interessamento di vasi e nervi, estensione al labirinto, all'endocranio ecc.). Considerando le utili indicazioni cliniche della scintigrafia con radiofarmaci osteotropi nelle infiammazioni della articolazione temporo-mandibolare, dei seni paranasali e nella otite esterna maligna, la SPECT con Tc^{99m}-MDP (Tecnezio ^{99m} metilendifosfonato) è stata impiegata nel colesteatoma secondario (1). Rispetto alla TC non consente la definizione della morfologia della lesione, ma identifica la lesione ossea attiva più precocemente.

Scintigrafia nella otite esterna maligna

La malattia è stata descritta per la prima volta da Meltzer e Kelemen nel 1959, ma la definizione di "otite esterna maligna" (OEM) è stata indicata da Chandler nel 1968 (7). I termini di "necrotizzante", "invasiva" e "progressiva", proposti successivamente, caratterizzano diversi aspetti della evoluzione istopatologica e clinica (20). L'OEM è una infezione della cute e dell'osso del condotto uditivo esterno, causata dallo *Pseudomonas aeruginosa*, che si estende progressivamente all'orecchio medio, all'osso petroso, alla base cranica ed ai tessuti molli adiacenti ed ai nervi cranici. In base al coinvolgimento osseo viene classificata in 4 stadi: nel 1° sono colpiti esclusivamente i tessuti molli del condotto uditivo esterno, nel 2° le ossa dell'orecchio medio, nel 3° l'osso petroso, nel 4° le ossa della base cranica (3). Sono colpiti soggetti anziani e diabetici. Il quadro

LASCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

clinico si caratterizza per il dolore auricolare, l'otorrea purulenta, l'edema e le granulazioni polipoidi ostruenti il condotto uditivo esterno, la sordità progressiva, la paralisi periferica del facciale, e la paresi dei nervi motori e misti della rocca petrosa. La scarsa sensibilità alla terapia, la progressione della necrosi e l'esito spesso mortale, ne hanno suggerito in passato la definizione infausta. Prima della terapia con antibiotici efficaci sullo *Pseudomonas* il trattamento elettivo era la chirurgia radicale con esiti incerti o nulli. La terapia antibiotica mirata, instaurata precocemente e mantenuta a lungo a dosaggio pieno, ha ridotto sensibilmente la mortalità. Un problema diagnostico è la valutazione della guarigione della osteomielite. I criteri clinici come la scomparsa del dolore o la risoluzione dell'edema e della infezione granulomatosa del condotto uditivo esterno o la regressione della paresi di nervi cranici, possono indicare erroneamente la guarigione clinica della malattia, quando l'osteomielite ancora persiste. L'imaging TC od RM consente di valutare la estensione della infezione ai tessuti molli ed alle ossa della base cranica, ma non permette di monitorare l'evoluzione della infezione, indicando precocemente la guarigione o la persistenza di foci attivi. La scintigrafia con radiofarmaci osteotropi o marcatori di flogosi sembra in grado di risolvere questo quesito diagnostico da cui dipende la decisione di interrompere la terapia antibiotica. Il Ga^{67} (Gallio⁶⁷citrato) è un marcatore specifico di flogosi, che, veicolato nel sangue e nei tessuti dalla transferrina plasmatica, si lega specificatamente ai macrofagi presenti nelle sedi di infiammazione. La scintigrafia con Ga^{67} è stata molto impiegata in passato per la diagnosi di OEM (2, 9, 12, 25), ma è poco specifica per la valutazione della guarigione e può indicare la persistenza della infiammazione anche molto tempo dopo la effettiva guarigione anatomopatologica. Il ^{99m}Tc -MDP (Tecnezio^{99m} metilendifosfonato) è un tracciante osteotropo che consente di valutare la compromissione ossea provocata dalla infezione. Nella valutazione della risoluzione della OEM ha lo stesso limite di specificità del Ga^{67} non potendo distinguere le aree di rimodellamento osseo dalle sedi di infiammazione e/o infezione residue. La scintigrafia con ^{111}In -WBC (Indio ¹¹¹ legato a globuli bianchi) è invece, scarsamente sensibile nella valutazione della persistenza della OEM, indicando un numero elevato di false guarigioni. Il ^{99m}Tc -NC (Tecnezio ^{99m} legato a nanocolloidi) sembra risolvere i limiti di specificità e di sensibilità degli altri radiofarmaci. E' un tipico tracciante di flogosi costituito da particelle di colloide di albumina di diametro di 30-50 nm che sono in grado di attraversare l'endotelio della membrana basale dei vasi iperemici delle aree di infiammazione. Nella OEM consente di valutare la estensione della infiammazione e di monitorare la terapia antibiotica, indicando con sufficiente accuratezza e tempestività la guarigione della osteomielite (10).

*Diagnostica scintigrafica in otologia***Bibliografia**

1. Ano T, Ciurana R, Figuerola E, Martinez de Virgala C, Reverter C, Risco J. Bone SPECT in cholesteatoma Assessment. *Acta Otorhinolaryngol belg* 1997; 51: 35-38.
2. Behjati K, Boyd CM, Balachandran S, Pallin C. Value of Gallium⁶⁷ SPECT in a patient with "malignant" otitis externa. *Clin Nucl Med* 1987; 12: 229-230.
3. Benecke JE. Management of osteomyelitis of the skull base. *Laryngoscope* 1989; 99: 1220-1223.
4. Bornemann H, Hundeshagen H, Franke KD. Digitale szintigraphie des ohres. *Archiv der Ohr-Nas-Kehlkopfheilkunde* 1981; 231: 689-691.
5. Brenner W, Bohuslavizki H, Kroker B, Peters W, Wolf H, Sippel C, Clausen M, Godbersen GS, Henze E. Ventilatin scintigraphy of the middle ear. *J Nucl Med* 1997; 38: 66-70.
6. Celen Z, Kanlykama M, Yildirim Bayazit A, Mumbuc BS, Zincirkeser S, Ozbay E. Scintigraphic evaluation of the Eustachian tube functions. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1999; 120: 123-5.
7. Chandler JR. Malignant external otitis. *Laryngoscope* 1968; 78: 1257-94
8. Chiesa F, Calabrese, Tradati N, Mazzarol G, Grana C. Paraganglioma. In: *Tumori ectodermici primitivi in ORL. XIII giornate italiane di otoneurologia. Forte dei Marmi* 1996.
9. Cohen D, Friedman P, Eilon A. Malignant external otitis versus acute external otitis. *J Lryngol Otol* 1987; 101: 211-215.
10. Comacchio F, D'Eredità R, Bison E, Chierichetti f, Ferlin G, Marchiori C. La SPECTTC 99m nanocolloide nella diagnosi e follow up delle otiti esterne necrotizzanti. *Acta Otorhinol Ital* 1993; 13: 517-524.
11. Compere WE. Appreciation radiologique de la fonction de la trompe d'Eustache. *Arch Otolaring* 1960; 71: 386.
12. Garty I, Rosen G, Holdstein Y. The radionuclide diagnosis otitis (MEO). The value of immediate blood scanning. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 109-115.
13. Karasen RM, Varoglu E, Yildirim M, Eryilmaz K, Sutbeyaz Y, Sirin S. Evaluation of Eustachian tube with ventilation scintigraphy by using 133Xe gas. *J Laringol Otol* 1999; 113: 509-11.
14. Kirchner FR. Radio scanning studies of ear and sinuses. *Laringoscope* 1974; 84: 1894-1904.
15. Lafaye M, Gaillard de Collogny L, Jourde H, Plagne R, Callier J, Meyniel G. Etude de la perméabilité de la trompe d'Eustache par les radio-isotopes. *Ann Oto-Laryng* 1974; 91: 665-680.
16. Linthicum FH, House HP, Althaus SR. The effect of sodium fluoride on otosclerotic activity as determined by strontium 85. *Ann: Otol* 1973; 82: 609-615.
17. Mandigers CM, van Gils AP, Derksen J, van der Mey AG, Hogendoorn PC. Carcinoid tumor of the jugulo-tympanic region. *J Nucl Med* 1996; 37: 270-2.
18. Muros MA, Llamas-Elvira JM, Rodriguez A, Ramirez A, Gomez M, Arraez MA, Valencia E, Vilchez R. 111In-pentetreotide scintigraphy is superior to 123I-MIBG scintigraphy in the diagnosis and location of chemodectoma. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 735-42.
19. Paludetti G, Di Nardo W, Galli J, De Rossi G, Almadori G. Functional study of the Eustachian tube with sequential scintigraphy. *ORLJ Otorhinolaryngol Relat Spec* 1992; 54: 76-9.
20. Rachidi-Alaoui F, Benchekroun L, Lazrak A, Kzadri M. Les otites externes malignes: a propos de 19 cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1995; 116: 315-319.
21. Redlaf MI, Angeli SI, McCabe BF. Indium 111-labeled white blood cell scintigraphy as an

————— LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA —————

- unreliable indicator of malignant external otitis resolution. *An Otol Rhinol Laryngol* 103; 444: 1994.
22. Rogers RL, Kirchner FR, Proud GO. The evaluation of Eustachian tubal function by fluorescent dye studies. *Laryngoscope* 1962; 72: 456.
 23. Ross UH, Laszig R, Bornemann H, Ulrich C. Osteogenesis imperfecta: clinical symptoms and update findings in computed tomography and tympano-cochlear scintigraphy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; 113: 620-624.
 24. Ross UH, Reinhardt MJ, Berlis A. Localization of active otosclerotic foci by tympano-cochlear scintigraphy (TCS) using correlative imaging. *The Journal of Laryngology and Otology* 1995; 109: 1051-1056.
 25. Uri N, Gips S, Front A, Meyer SW, Hardoff R. Quantitative bone and ^{67}Ga scintigraphy in the differentiation of necrotizing external otitis from severe external otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 623-626.

LA SCINTIGRAFIA NELLO STUDIO DELLA FISIOPATOLOGIA DELLA DEGLUTIZIONE

F. Matteucci, B. Fattori, M. Grosso, F. Bianchi, A. Alsharif, G. Boni, F. Ursino

Introduzione

Recentemente lo studio della deglutizione (D) e della sua patologia ha suscitato un grande interesse sia da parte degli otorinolaringoiatri, che dei gastroenterologi, dei neurologi e dei foniatrici, che con diversa impostazione si avvicinano al problema. La complessità del processo deglutitorio e le alterazioni che ne conseguono per patologie organiche, neurogene o secondarie a chirurgia demolitiva del cavo orale o della faringe e della laringe, pongono serie problematiche interpretative. La ricca innervazione sia di tipo volontario che involontario determina un susseguirsi di azioni motorie, che creando la cosiddetta onda peristaltica, determina un plastico movimento del bolo dalla cavità orale all'esofago. Una metodologia clinica che consenta lo studio della patologia della D, sia da un punto di vista morfologico, che funzionale (distretto interessato, meccanismo e tempo di progressione del bolo) è indispensabile per la diagnosi e la terapia.

Cenni di fisiologia della deglutizione

La D è data da movimenti sia di tipo volontario (fase iniziale) che riflesso. Tale processo, superata la prima fase, viene portato a termine in modo stereotipato, non potendo essere interrotto o modificato per azione della volontà (11). Nella deglutizione si riconoscono classicamente tre fasi: a) fase orale, b) fase faringea, c) fase esofagea.

Nella fase orale il bolo alimentare viene compresso contro il palato duro e quindi spinto verso la faringe dall'azione dei muscoli della lingua. La seconda fase, quella faringea è data da meccanismi riflessi. La componente volontaria termina infatti allorché il bolo giunge a contatto delle aree riflessogene delle fauci e della parete posteriore della faringe. Attraverso le fibre sensitive del V, XI e X paio di nervi cranici, gli stimoli raggiungono i rispettivi nuclei sensitivi del tronco dell'encefalo e da qui impulsi afferenti arrivano nel bulbo al centro della deglutizione (6). La scarica riflessa così prodotta determina la progressione del bolo fino all'ingresso nello stomaco. Tale risposta riflessa è caratterizzata da

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

rilassamento dei pilastri palatini e dall'elevazione del palato molle (impedendo così la penetrazione del cibo nella cavità nasale). La contrazione dei muscoli della lingua, della faringe e degli estrinseci della laringe, con l'abbassamento meccanico dell'epiglottide, favoriscono l'ingresso del bolo nell'esofago. Qui le fibrocellule muscolari striate del terzo cefalico e quelle muscolari lisce dei due terzi distali, vengono eccitate rispettivamente dai motoneuroni del nucleo ambiguo, e da neuroni parasimpatici pregangliari del nucleo dorsale del vago. Sia le fibre motrici somatiche che le pregangliari parasimpatiche raggiungono l'esofago attraverso fibre del vago. La penetrazione in esofago è favorita dal sollevamento della laringe e dell'osso ioide che determinano il rilasciamento dello sfintere superiore dell'esofago. La stimolazione duplice delle fibre striate e delle lisce avviene secondo una sequenza spaziale che determina la progressione del bolo alimentare attraverso l'esofago, che è percorso nella sua interezza in circa 9 secondi. Si realizza la cosiddetta azione peristaltica di origine centrale già dimostrata dal Mosso nel 1876.

Metodologie di indagine

La D è un fenomeno complesso non passivo, ma certamente attivo, essendo possibile realizzarlo sia in posizione ortostatica, che in decubito supino o a testa in basso. Una così complessa attività alla cui realizzazione concorre un gran numero di fenomeni motori volontari ed involontari ha interessato sempre più un crescente numero di fisiologi, da Magendie a Claude Bernard, a Chauveau, a Mosso, Ranvier.

Ma è alla fine del XIX secolo che si sono fatti i passi più significativi nello studio del fenomeno. Con l'avvento dello studio radiologico Cannon ha potuto già nel 1898 visualizzare la progressione del bolo radiopaco lungo il canale alimentare. Mosher nel 1927 introdusse la tecnica videofluoroscopica, che da allora viene largamente usata (1). Si devono però a Barklay nel 1930 e 1936 precise descrizioni radiologiche dell'evento deglutitorio. Nel 1936 Janker introdusse la ripresa cinematografica. Verso la metà dello scorso secolo (1957) fu introdotto lo studio elettromanometrico (Fyke e Code, Atkinson e Kramer); lo studio elettromiografico seguì di pochi anni. Poi, con l'avvento della endoscopia a fibre ottiche, si è potuto analizzare il fenomeno dall'interno, osservando la progressione del bolo e verificando il percorso seguito e gli eventuali siti in cui si verificano dei ristagni (2).

L'indagine manometrica permette di valutare le variazioni pressorie che si susseguono durante la progressione del bolo in esofago e le eventuali alterazioni di progressione dell'onda sfingica. Questa indagine però non consente di analizzare l'alterazione da un punto di vista anatomico, né permette una valutazione temporale degli eventi.

La videofluoroscopia è una indagine morfofunzionale, che consente una

—————*La scintigrafia nello studio della fisiopatologia della deglutizione*—————

buona definizione dell'anatomia delle strutture interessate dalla D e lo studio dinamico.

La endoscopia flessibile con fibra ottica consente di analizzare la cavità dall'interno, permettendo di visualizzare i siti dove si deposita il bolo e le eventuali alterazioni anatomiche che possono essere la causa della patologia della D. E' una metodica semplice, ripetibile con attrezzature oggi largamente disponibili, utile quindi nello screening e nel follow up (2).

La metodica scintigrafica fu introdotta verso la metà degli anni '70, ma ancora oggi si discute circa il suo effettivo ruolo nella valutazione di pazienti con difetti di motilità faringo-esofagea. Ancora oggi come afferma Klein (10) ci si pongono domande sulla sua reale utilità e sulla modalità e metodologia di conduzione dell'esame. Tra le diverse opinioni sembra prevalere quella che dà alla scintigrafia un ruolo di complementarietà, fornendo informazioni funzionali non disponibili con altre metodiche, ma insufficiente per la diagnosi della causa della disfunzione di D ed inadeguata per la diagnosi morfologica. Secondo Chang e coll. (3) l'associazione delle diverse metodiche, quando è possibile, dà i migliori risultati diagnostici.

La scintigrafia è l'unica metodica che permette di fare una valutazione quantitativa del materiale inalato nell'albero respiratorio (5) e di studiare i tempi delle tre fasi della D. L'inalazione laringo-tracheo-bronchiale è stata indagata sia nella patologia organica tumorale del distretto testa collo, che nella patologia funzionale neurologica.

Sono state così documentate e quantificate alterazioni funzionali quali l'acalasia, il reflusso e lo spasmo esofageo, non diagnosticate dall'indagine manometrica (15). Nella patologia neurologica e neoplastica distrettuale la metodica scintigrafica è risultata più sensibile della videofluoroscopia nel rilevare aspirazione di bolo al di sotto delle corde vocali (12). Sono stati studiati i tempi delle fasi orale, faringea ed esofagea della deglutizione nei soggetti normali e nella patologia della D (9), le modalità del transito faringo-esofageo nel soggetto seduto e supino (13) e la modalità di inalazione laringo-tracheale e di aspirazione polmonare nei soggetti disfagici (14). Nei pazienti affetti da OSAe negli operati di laringectomia parziale è stata valutata la deglutizione dopo la chirurgia UPP (8, 16).

Tecnica dell'esame

La scintigrafia è di facile esecuzione, ben tollerata dal paziente e ripetibile.

Prevede una prima fase in cui viene utilizzata acqua non radiomarcata per rassicurare il paziente sulla non invasività dell'esame e per valutarne la capacità di assumere la quota di liquido (circa 10 cc). Dopo 5 minuti si inizia l'esame con il paziente in posizione ortostatica ed il volto in proiezione obliqua a circa 80°

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

davanti ad una gamma-camera a singola testa rettangolare (CAMSTAR G.E.) a grande campo (LFOV) dotata di collimatore a fori paralleli per basse energie LEHR, finestra energetica su 140 Kev ($\pm 10\%$). Si somministrano mediante una cannucchia in bolo unico 10 cc di acqua marcata con 37 MBq (1 mCi) di ^{99m}Tc -nanocolloide (Nanocoll-Amersham, UK). Vengono acquisite 8 immagini al secondo (0.125 sec/frame) per un minuto mediante acquisizioni dinamiche con matrice 128 e zoom 1.33 comprendendo nel campo di vista la regione orale fino alla regione epigastrica. Dopo circa 3-4 secondi dallo start si invita il paziente a deglutire mediante atto unico. Al termine dell'esame si acquisiscono delle immagini statiche seriate della durata di circa 45 secondi, con il paziente nella stessa proiezione per valutare la presenza di eventuale aspirato tracheo-bronchiale.

Trascorso un intervallo di 30 minuti si somministra al paziente un cucchiaino di bevanda gelificata (Novartis) marcata con 37 MBq (1 mCi) di ^{99m}Tc -nanocolloide (Nanocoll-Amersham, UK) per lo studio della deglutizione con semisolido, acquisendo lo studio scintigrafico con gli stessi tempi e modalità.

L'elaborazione consiste nel calcolare i tempi di transito oro-faringo-esofagei disegnando delle regioni di interesse (ROI) rispettivamente a livello del cavo-orale, della regione faringea e dell'esofago. Su quest'ultimo è possibile ottenere altre ROI sulla porzione superiore, media ed inferiore.

Vengono presi in considerazione i seguenti parametri semiquantitativi:

Tempo di Transito Orale: si verifica in meno di un secondo e rappresenta il tempo necessario al bolo per lasciare il cavo-orale dopo l'invito a deglutire. L'andamento della curva è caratterizzato da un rapido decremento della radioattività dal 100% a meno del 5%.

Tempo di Transito Faringeo: si verifica in meno di 1,2 secondi con residuo inferiore al 5% ed è rappresentato dall'intervallo di tempo tra l'ingresso e l'uscita del bolo deglutito dal faringe. L'andamento della curva è caratterizzato da un rapido incremento e successivo decremento della radioattività dallo 0% al 100% e ritorno a 0.

Tempo di Transito Esofageo: si verifica in meno di 10 secondi (valore medio 5.5 secondi ± 4) con residuo inferiore al 10% ed è rappresentato dall'intervallo di tempo tra l'ingresso del bolo nell'esofago e l'uscita nello stomaco. L'andamento della curva è caratterizzato da un rapido incremento della radioattività seguito da un decremento più lento.

Indice di Ritenzione: fornisce la quantità di liquido residua dopo 10 secondi. Nei soggetti sani tale valore risulta essere uguale allo 0 o inferiore al 10% dopo 10 secondi dalla deglutizione e può fornire una scala di valori sulla gravità dell'alterato tempo di transito. A livello oro-faringeo tale valore è inferiore al 5% dopo la deglutizione ed il passaggio del bolo, mentre a livello esofageo è inferiore al 20%.

—————*La scintigrafia nello studio della fisiopatologia della deglutizione*—————

Esophageal emptying rate (E.R. 10 sec): si ottiene attraverso la seguente formula: $[(E_{max} - E_{10\ sec}) / E_{max}] \times 100$, dove E_{max} è dato dal conteggio massimo ottenuto sull'esofago, mentre $E_{10\ sec}$ rappresenta l'indice di svuotamento dopo 10 secondi. Tale valore nei soggetti normali è superiore all' 80%.

In caso di presenza della radioattività a livello laringeo e dell'albero tracheo-bronchiale si può calcolare la percentuale di aspirazione dividendo i conteggi ottenuti nella regione di aspirazione per l'attività iniziale rilevata nel cavo orale prima dell'inizio della deglutizione.

Casistica

Si riportano a scopo esemplificativo 4 casi di patologia disfagia di diversa origine: 1) paziente affetto da ulcerazione esofagea, 2) paziente sottoposto a laringectomia totale circa 7 mesi prima dell'indagine, 3) paziente affetta da SLA, 4) esito di laringectomia sopraglottica con problemi di inalazione (Tab.1).

Tabella 1

	sexso	età	patologia
1	F	69	ulcerazione esofagea
2	M	64	laringectomia totale
3	F	57	SLA
4	M	66	laringectomia sopraglottica

I pazienti sono stati preventivamente sottoposti ad esame farinoscopico e/o faringolaringoscopico.

I risultati della scintigrafia della D di questi pazienti sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo di soggetti normali.

Caso 1

Paziente di sesso femminile dell'età di 69 anni con disfagia per i solidi. La paziente era stata trattata circa 5 anni fa per linfoma con interessamento mediastinico. L'esame scintigrafico condotto sia con bolo liquido (acqua) che semisolido (materiale gelatinoso), evidenzia da un punto di vista quantitativo un ritardo di transito con un tasso di svuotamento esofageo a 10 secondi del 60% per il liquido e del 20% per il semisolido (v.n. > 80%). Era presente nel tracciato con bolo semisolido un'area di abnorme accumulo del radiofarmaco nel terzo distale dell'esofago interpretato in prima istanza come diverticolo esofageo. Ad un successivo esame esofagoscopico è risultato dipendere da un'ulcerazione con stenosi cicatriziale sulla quale sono stati effettuati prelevi biotipici risultati negativi per patologia tumorale (Fig.1). La successiva terapia con antiacidi e protettori della mucosa ha migliorato il quadro clinico.



Figura 1: Paziente con disfagia per i solidi: l'immagine scintigrafica ottenuta in ortostatismo dopo 20 secondi dalla somministrazione per os di un bolo di nanocolloidi marcati con ^{99m}Tc (37 MBq) diluiti in soluzione semisolida documenta un rallentato transito esofageo del bolo con visualizzazione nel terzo distale dell'esofago di una raccolta riferibile ad ulcerazione esofagea.

Caso 2

Soggetto di sesso maschile sottoposto a laringectomia totale circa sette mesi prima.

Accusa disfagia per i solidi. Un preventivo esame esofagoscopico ha escluso problemi di canalizzazione. L'indagine è stata condotta sia con bolo liquido che solido. L'indagine con bolo liquido evidenzia un normale transito sia a livello orofaringeo che esofago (Fig. 2), studio del rapporto A/T (attività/tempo) (A) analisi del transito (B). L'indagine condotta con solido evidenzia invece un rallentamento nel transito esofageo (Fig. 3). Come indicato dalla freccia infatti l'attività permane per un tempo nettamente superiore alla norma (Fig. 3), ed il transito esofageo appare rallentato (Fig. 3B).

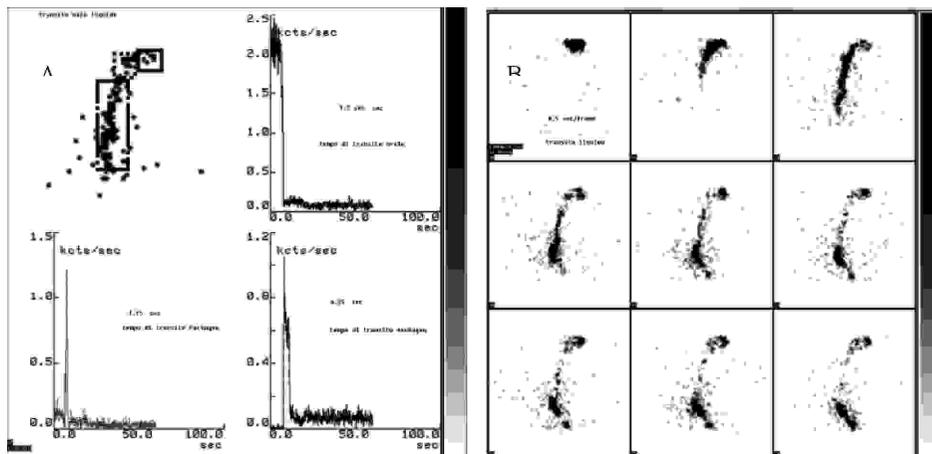


Figura 2: Soggetto sottoposto a laringectomia con disfagia per i solidi: l'immagine scintigrafica ottenuta in ortostatismo dopo somministrazione per os di un bolo di nanocolloidi marcati con ^{99m}Tc (37 MBq) diluiti in acqua documenta un regolare tempo di transito in tutte e tre le fasi della deglutizione evidenziabile nell'analisi temporale (in ascissa il tempo, in ordinata la variazione di segnale radioattivo). Le curve A/T generate da regioni di interesse (ROI) posizionate sulla bocca, sul faringe e sull'esofago documentano un tempo di transito orale di 1 sec. (v.n. < 0.9 sec) in alto a destra, un tempo di transito faringeo di 1 sec. (v.n. < 1.25 sec.) in basso a sinistra, ed un tempo di transito esofageo di 3 sec. (v.n. 5.6 sec.) in basso a destra con una percentuale dell'Esophageal emptying rate (E.R. 10 sec): del 92% (v.n. < 80 %) (fig. A). L'analisi qualitativa del tracciato scintigrafico permette di rilevare una regolare progressione del tracciante (fig. B).

— La scintigrafia nello studio della fisiopatologia della deglutizione —

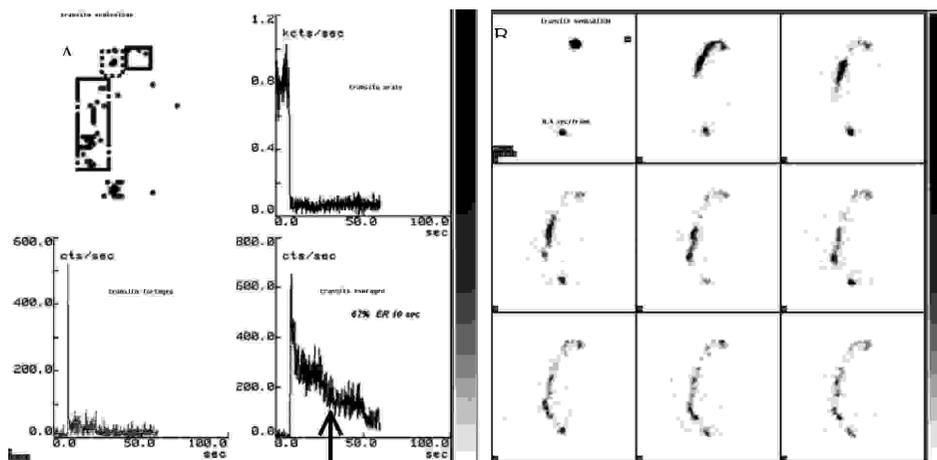


Figura 3: Stesso soggetto della figura 2: l'immagine scintigrafica ottenuta in ortostatismo dopo somministrazione per os di un bolo di nanocolloidi marcati con ^{99m}Tc (37 MBq) diluiti in soluzione semisolida documenta un aumento del tempo di transito esofageo evidenziabile nell'analisi temporale (in ascissa il tempo, in ordinata la variazione di segnale radioattivo). Le curve A/T generate da regioni di interesse (ROI) posizionate sulla bocca, sul faringe e sull'esofago documentano un tempo di transito orale di 1 sec. (v.n. < 1 sec) in alto a destra, un tempo di transito faringeo di 1.1 sec. (v.n. < 1.25 sec.) in basso a sinistra, ed un tempo di transito esofageo di 25 sec. (v.n. 5.6 sec.) in basso a destra con una percentuale dell'Esophageal emptying rate (E.R. 10 sec): di circa il 60% (v.n. < 80 %) (fig. A). L'analisi qualitativa del tracciato scintigrafico permette di rilevare un ritardo nell'allontanamento dall'esofago del bolo semisolido marcato (fig. B).

Caso 3

Soggetto di sesso femminile affetto da SLA che presenta disturbi della deglutizione.

Come si può vedere dalla Fig. 4 la paziente presenta notevole aumento dei tempi di transito sia a livello orofaringeo che faringo-esofageo. Quattro secondi per la fase sia orale che faringea e addirittura cinquanta per la esofagea. L'indice di ritenzione esofagea è del 25% (v.n. >80%). Tale risultato dimostra l'impegno neurogeno di tutte le fasi della deglutizione.

Caso 4

Soggetto di sesso maschile sottoposto a laringectomia sopraglottica circa due mesi prima. Accusa tosse durante la fase di deglutizione sia con liquido che con solido. L'esame endoscopico evidenzia un buon spazio respiratorio laringeo.

L'indagine condotta sia con bolo liquido, che solido evidenzia un normale transito, sia a livello orofaringeo, che esofageo (Fig. 5). Studio del rapporto A/T (A), mentre l'analisi del transito (B) documenta la comparsa di aspirato tracheo-bronchiale. Come indicato dalla freccia infatti la discesa del bolo radiomarcato è

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

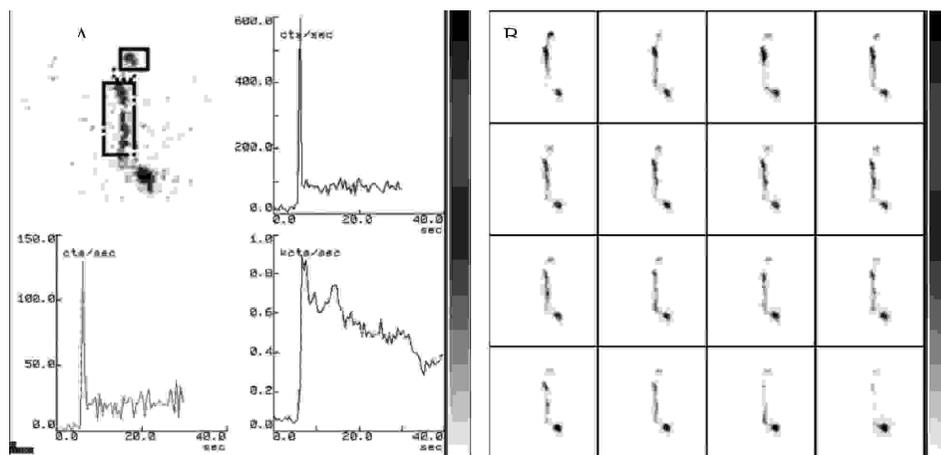


Figura 4: Paziente affetta da SLA. L'immagine scintigrafica ottenuta in ortostatismo dopo somministrazione per os di un bolo di nanocolloidi marcati con ^{99m}Tc (37 MBq) diluiti in soluzione semisolida documenta un difetto di transito in tutte e tre le fasi della deglutizione, evidenziabile dall'analisi temporale (in ascissa il tempo, in ordinata la variazione di segnale radioattivo) dove le curve A/T generate da regioni di interesse (ROI) posizionate sulla bocca, sul faringe e sull'esofago documentano un tempo di transito orale di 3.9 sec. (v.n. < 1 sec) in alto a destra, un tempo di transito faringeo di 4.1 sec. (v.n. < 1.25 sec.) in basso a sinistra, ed un tempo di transito esofageo di 49 sec. (v.n. 5.6 sec.) in basso a destra con una percentuale dell'Esophageal emptying rate (E.R. 10 sec): di circa il 25% (v.n. < 80 %) (fig. A). L'analisi qualitativa del tracciato scintigrafico permette di rilevare un rallentamento della progressione del bolo radioattivo lungo il canale oro-faringo-esofageo (fig. B).

normale fino a livello faringeo. A livello laringeo si evidenzia una deviazione verso la trachea e bronco destro.

Conclusioni

Sebbene le metodiche strumentali più usate per l'analisi della patologia della deglutizione siano rappresentate dalla videofluoroscopia e dalla endoscopia con fibra ottica (4), la scintigrafia ha un suo ruolo ben preciso nell'analisi temporale di tale fenomeno. In campo ORL fornisce infatti informazioni circa le modalità con cui il bolo passa attraverso le tre fasi orale, faringea ed esofagea della deglutizione, ne identifica in maniera precisa i tempi di transito, la percentuale di ristagno ed eventualmente la percentuale di inalazione nell'albero tracheo bronchiale. E' un'indagine che espone il paziente ad una dose minimale di radiazioni, di semplice esecuzione, ben tollerata, ripetibile nel follow-up allorché si vogliono valutare sia l'evoluzione della patologia che le eventuali modificazioni legate alla terapia sia medico-chirurgica, che riabilitativa. D'altra parte non fornisce un

La scintigrafia nello studio della fisiopatologia della deglutizione

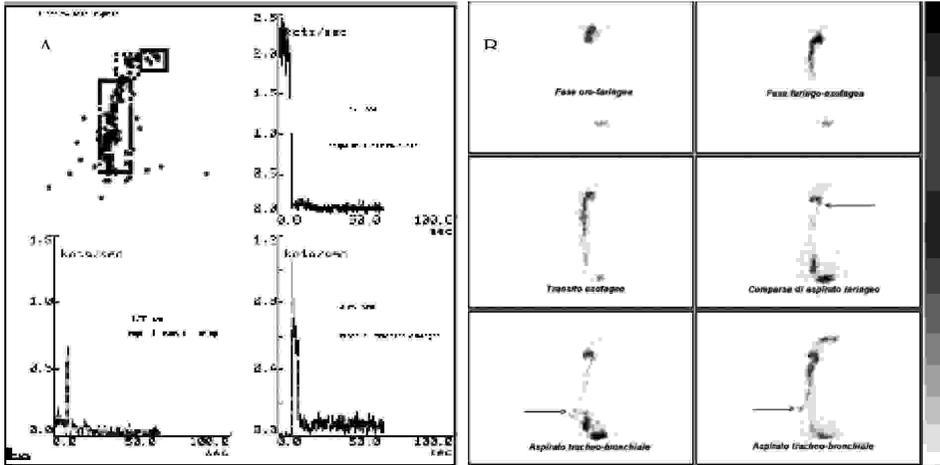


Figura 5: Soggetto sottoposto a laringectomia sopraglottica: l'immagine scintigrafica ottenuta in ortostatismo dopo somministrazione per os di un bolo di nanocolloidi marcati con ^{99m}Tc (37 MBq) diluiti in acqua documenta un regolare tempo di transito in tutte e tre le fasi della deglutizione evidenziabile nell'analisi temporale (in ascissa il tempo, in ordinata la variazione di segnale radioattivo). Le curve A/T generate da regioni di interesse (ROI) posizionate sulla bocca, sul faringe e sull'esofago documentano un tempo di transito orale di 1 sec. (v.n. < 1 sec) in alto a destra, un tempo di transito faringeo di 1.1 sec. (v.n. < 1.25 sec.) in basso a sinistra, ed un tempo di transito esofageo di 4 sec. (v.n. 5.6 sec.) in basso a destra con una percentuale dell'Esophageal emptying rate (E.R. 10 sec): di circa il 90% (v.n. < 80 %) (fig. A). L'analisi qualitativa del tracciato scintigrafico permette di rilevare una regolare canalizzazione faringo-esofagea con comparsa di una quota della radioattività a livello tracheo-bronchiale in seguito ad inalazione del tracciante (fig. B).

adeguato contributo allo studio anatomico, per il quale è necessario ricorrere alle altre metodiche morfologiche o morfo-funzionali sopraccitate e principalmente alla videofluoroscopia.

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

Bibliografia

1. Bastian RW. Contemporary diagnosis of the dysphagic patient. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31: 489-506.
2. Bastian RW. Videoendoscopic evaluation of patients with dysphagia: An adjunct to the modified barium swallow. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104: 339-350.
3. Chang FY, Lee CT, Yeh CL, Lee SD, Chu LS. Correlation of esophageal manometry and radionuclide esophageal transit in subject. *Chin J Physiol*, 1995; 38: 43-6.
4. Galli J, Valenza V, D'Alatri L, Gasate Samanes AM, Reale F, La Mura F. Validità della metodica scintigrafica nello studio della disfagia neurogena. *Acta Otorinolaryngol Ital* 2000; 20: 250-259.
5. Galli J, Valenza V, Paludetti G, D'Alatri L, Di Nardo W, Meduri G, De Rossi G. Studio della deglutizione con scintigrafia oro-faringo-esofagea. *Acta Otorinolaryngol Ital* 1996; 16, 412-419.
6. Haguenaer J.P. Physiologie de la déglutition *Encyclopédie Medico-Chirurgicale*: 20801 A¹⁰-4.1.11
7. Hamlet SL, Muz J, Patterson R, Jones L. Pharyngeal transit time: assessment with videofluoroscopic and scintigraphic techniques. *Dysphagia* 1989; 4: 4-7.
8. Hamlet SL, Wilson S., Stachler RJ, Salwen W, Muz J, Hilbrun LK. Scintigraphic assessment of swallow efficiency postlaryngectomy. *Laryngoscope* , 1994; 104: 1159-62.
9. Holt S, Miron SD, Diaz MC, Shield R, Ingrham D, Bellon EM. Scintigraphic measurement of oropharyngeal transit in man. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 1198-204.
10. Klein HA. Esophageal transit scintigraphy. *Semin Nucl Med* 1995; 25: 306-17.
11. Moruzzi G. Deglutizione. In "Fisiologia della vita vegetativa" Utet 1978; XXIV: 410-413.
12. Muz J, Mathog RH, Rosen R, Miller PR, Borrero G. Detection and quantification of laryngo-tracheopulmonary aspiration with scintigraphy. *Laryngoscope* 1987; 97: 1180-85.
13. Osugi H, Higashigino M, Kinoshita H, Shimonishi Y, Omura M, Ikeda H, Oda J, Ochi H. Quantitative evaluation of deglutition in the upper esophagus by scintigraphy. *Kaku Igaku* 1992; 29: 1237-43.
14. Silver KH, Van Nostrand D. The use of scintigraphy in the management of patients with pulmonary aspiration. *Dysphagia* 1994; 9: 107-115.
15. Tolin RD, Malmud LS, Reilley J, Fisher RS. Esophageal scintigraphy to quantitate esophageal transit (quantification of esophageal transit). *Gastroenterology* 1979; 76: 1402-8.
16. Zohar Y, Grusko I, Sulkes J, Melloul MM. Oropharyngeal scintigraphy: a computerized analysis of swallowing in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1998; 108: 37-41.

SCINTIGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELLA PATOLOGIA DELL'ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE

I. Paglianiti, D. Volterrani, E. Lazzeri, G. Boni, A. Calderazzi

Anatomia, fisiologia, fisiopatologia

L'articolazione temporomandibolare (ATM) è un'articolazione complessa, classificata come una condilartrosi, in cui l'osso temporale del cranio e la mandibola si articolano tra loro attraverso due processi articolari ellissoidi e convessi (condilo del temporale e condilo della mandibola). La superficie articolare della mandibola è situata sul processo condiloideo, che ha una forma ovoidale, mentre la superficie articolare dell'osso temporale è situata sulla faccia inferiore della squama, al davanti della parte timpanica.

L'incongruenza tra questi capi articolari è eliminata dalla presenza di un disco fibrocartilagineo biconcavo, intrarticolare (menisco o disco articolare). Il disco articolare si presenta come una lamina fibrosa di forma ovale, dotata di considerevole consistenza, con una porzione centrale notevolmente più sottile rispetto alla periferia ed un margine posteriore particolarmente ispessito. Il condilo del temporale che delimita anteriormente la fossa mandibolare, definita cavità glenoide, è rivestito di cartilagine fibrosa.

La capsula fibrosa costituita da tessuto fibrocartilagineo si inserisce alla periferia delle superfici articolari e al contorno del menisco, ed è rinforzata da legamenti laterali. Soprattutto la superficie laterale della capsula fibrosa risulta rinforzata ad opera di un distinto legamento temporo-mandibolare.

Nell'articolazione temporomandibolare si descrivono inoltre due legamenti accessori, e cioè il legamento sfeno-mandibolare e il legamento stilo-mandibolare. Nessuno dei due esercita alcuna influenza sui movimenti della mandibola.

Dell'apparato muscolo-ligamentoso fanno parte tradizionalmente quattro potenti muscoli masticatori, cioè il massetere, il temporale, lo pterigoideo interno e lo pterigoideo esterno. Due dei precedenti muscoli, cioè il massetere e lo pterigoideo interno, risultano fra loro associati in un dispositivo a fionda e, per la massima parte, essi agiscono determinando movimenti in direzione superiore ed anteriore. La maggior parte del muscolo temporale è situata anteriormente, e

 LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

opera esercitando una trazione verso l'alto, su un asse pressoché verticale. L'azione traente del muscolo pterigoideo esterno si verifica invece verso l'avanti, su un piano pressoché orizzontale.

La funzione dell'articolazione temporo-mandibolare è complessa, dato che due apparati articolari devono agire sincronicamente, ed è rappresentata da movimenti di apertura e chiusura (attraverso un movimento coordinato del condilo, dei muscoli della masticazione e del disco), di proiezione anteriore e laterale. L'apertura della mandibola richiede un movimento coordinato del condilo, dei muscoli della masticazione e del disco. Il disco e il condilo si muovono in avanti in modo sincronizzato, essendo il disco biconcavo interposto nella parte inferiore tra la superficie condilare convessa e i margini convessi dell'osso temporale nella parte superiore. Durante la chiusura della mandibola, il disco continua a mantenere la propria posizione di interposizione e si muove in maniera coordinata tra il condilo e l'osso temporale.

Si parla di disfunzione meccanica dell'ATM quando il disco non è più posizionato correttamente, con conseguente mancato coordinamento meccanico. Le anomalie intrarticolari più comuni dell'ATM sono:

la sindrome algico-disfunzionale (SAD), definita come un'anomalia nella relazione funzionale di posizione tra il disco, il processo condiloideo della mandibola e le superfici articolari dell'osso temporale;

l'artrite degenerativa, legata da una rapporto di causa-effetto con la precedente e caratterizzata dal deterioramento e abrasione della cartilagine articolare e da processi simultanei di rimodellamento nell'osso sottostante;

la dislocazione del disco con e senza riduzione: la prima è un disturbo anatomico-funzionale in cui il disco è dislocato anteriormente ma con uno scatto o uno schiocco ritorna in posizione normale quando si apre la mandibola. Clinicamente è caratterizzato da rumore di schiocco sia in apertura che in chiusura e da dolori articolari, muscolari e facciali. Nella seconda condizione il disco rimane dislocato anteriormente rispetto alla testa del condilo in tutte le posizioni mandibolari. Questa condizione è tipicamente associata a limitazione dell'apertura della mandibola ("blocco chiuso") e, poiché la mobilità traslatoria condilare è comunemente compromessa soltanto dalla parte interessata dalla patologia, si associa a deviazione della mediana mandibolare verso il lato colpito nel tentativo di aprire al massimo la bocca. Una dislocazione del disco senza riduzione può avere come conseguenza lo stiramento, il distacco o la rottura del ligamento posteriore del disco.

Diagnosi clinica

Il quadro clinico a più ampia prevalenza è rappresentato dalle sindromi algico-disfunzionali, il cui sintomo principale è normalmente rappresentato dal dolore

— *Scintigrafia nella diagnosi della patologia dell'articolazione temporo-mandibolare* —

unilaterale all'orecchio o nella zona periauricolare che può irradiarsi alla regione temporo-mandibolare, latero-cervicale o all'angolo della mandibola. E' generalmente un dolore sordo e costante che compare spesso la mattina, in particolare se il paziente ha avuto bruxismo notturno, associato a limitazione del movimento della mandibola. All'esame fisico si trova iperestesia muscolare esaminando la regione del processo condiloideo all'attacco del muscolo temporale sulla faccia interna del ramo mandibolare e posteriormente alla tuberosità mascellare. Altro segno frequente di questa sindrome è la lussazione dell'articolazione.

Diagnostica per immagini

Il ruolo dell'imaging nella diagnosi di questa patologia è stato ampiamente indagato e, nonostante la finezza discriminativa delle metodiche di ultima generazione (RM, TC, ecc.), rimane una scarsa evidenza sull'attività del processo destrutturante da un unico esame con quelle tecniche che prescindono da una valutazione funzionale del complesso articolare. La medicina nucleare è capace di evidenziare indirettamente il turnover metabolico del tessuto osseo dell'ATM, esprimendo in modo sensibile l'attività osteoblastica neoappositiva presente nei capi articolari. Per questo, la scintigrafia ed in particolare la tomoscintigrafia (SPECT) sono state proposte come metodiche di elezione, fin dalla seconda metà degli anni '70.

Il protocollo di studio dell'ATM utilizza le seguenti metodiche:

Radiografia dell'ATM con proiezione radiologica transcranica della parte sinistra e destra, a bocca chiusa e aperta. E' utile prevalentemente come screening, ma non aiuta nella visualizzazione delle parti molli dell'articolazione.

Ortopantomografia: consente una visione completa delle arcate dentarie e dei condili.

Tomografia simmetrica unidirezionale eseguita a bocca aperta e chiusa: tecnica che dà una visione esatta della relazione esistente tra condilo e cavità glenoide e fornisce un contorno esatto del profilo di questa struttura. Permette inoltre lo studio della posizione mandibolare sia statica che dinamica ed il paragone tra le due articolazioni del paziente. Tale metodica consente di riconoscere una patologia ossea dei capi articolari: ipoplasia del condilo, lussazione anteriore e posteriore, artrosi, traumi, etc. Limite di tale metodica è che non fornisce informazioni sulle strutture molli e non consente l'accurata valutazione nel tempo dell'evoluzione di una patologia sottoposta a terapia, in quanto non permette di riprodurre un reperto nella stessa posizione durante l'esame del controllo.

Teletermografia: metodica molto sensibile ma poco specifica, che utilizza il messaggio termico dei tessuti sotto forma di una radiazione infrarossa ed è

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

influenzata da numerosi fattori esogeni ed endogeni. Essa valuta soprattutto le alterazioni fisiopatologiche dei tessuti molli.

L'artrografia è indicata per la valutazione delle parti molli dell'ATM, in particolare la posizione, la funzionalità e la morfologia del disco nei pazienti con sospetta SAD, nei quali i reperti artrografici sono generalmente positivi nel 75-80% dei casi. E' necessaria l'introduzione di un mezzo di contrasto idrosolubile nel compartimento inferiore e/o superiore dell'articolazione con guida fluoroscopica. In seguito vengono registrate immagini fluoroscopiche dinamiche a bocca aperta, semiaperta e chiusa su videocassetta durante le fasi di apertura e chiusura della bocca. L'esame artrotomografico comprende piani tomografici sagittali con spessore di 3 mm attraverso l'articolazione con la bocca chiusa e aperta al massimo. L'obiettivo dell'artrotomografia dell'ATM consiste nella osservazione dello spazio articolare dalla posizione mediale a quella centrale e laterale, al fine di individuare il tipo e il grado di dislocazione anatomica del disco. Un notevole vantaggio dell'artrografia rispetto alle altre modalità di imaging consiste nel fatto che permette una valutazione ottimale degli aspetti dinamici della funzione e delle disfunzioni articolari. Vantaggi: 1) rappresenta con precisione la relazione anatomica del disco rispetto al condilo e all'osso temporale, 2) permette una valutazione funzionale dinamica della fisiologia normale e non, 3) è di semplice esecuzione se eseguita da personale esperto, 4) è economica rispetto alla TC e alla RMN. Svantaggi: 1) elevata dose di radiazioni che colpisce una popolazione prevalentemente giovane e di sesso femminile, 2) è una procedura invasiva, 3) non è precisa per le patologie ossee, 4) non è in grado di rappresentare direttamente le strutture molli dell'articolazione.

Risonanza magnetica: la RM con bobine di superficie rappresenta il metodo di elezione per la valutazione delle sindromi algico-disfunzionali della mandibola, e viene anche utilizzata per valutare l'efficacia della terapia con stecche sporgenti e le alterazioni post-chirurgiche. Vantaggi: non invasiva, non utilizza radiazioni ionizzanti, permette la visualizzazione diretta del disco e delle strutture articolari, realizza immagini multiplanari immediate e di facile interpretazione; risulta inoltre molto precisa come si rileva da studi comparativi su cadavere. Svantaggi: incapace di rappresentare le perforazioni del legamento posteriore, e produce comunque soltanto immagini statiche. L'applicazione di acquisizione in steady-state sembra promettere la rappresentazione di posizioni sequenziali del disco; tuttavia, la dinamica dello schiocco non può essere illustrata a causa dei tempi relativamente lunghi di presa delle immagini.

Scintigrafia: metodica più sensibile della radiografia convenzionale, della TC o della RM nell'evidenziare iniziali processi patologici a carico dell'ATM, ma aspecifica. La scintigrafia ossea planare spesso non consente la valutazione

— *Scintigrafia nella diagnosi della patologia dell'articolazione temporo-mandibolare* —

delle distanze relative tra le diverse strutture ossee e la localizzazione spaziale delle lesioni, in particolare se di piccole dimensioni. Tuttavia, utilizzando una gamma-camera che ha la possibilità di ruotare per 360 gradi intorno alla struttura cranica, si ottengono una serie di immagini che opportunamente elaborate ed orientate secondo i tre assi anatomici (sagittale, trasversale e coronale) permettono la generazione di immagini tomografiche. L'imaging radioisotopico, ed in particolare la SPECT, ha assunto un ruolo peculiare nella diagnostica non invasiva della patologia dell'articolazione temporo-mandibolare. Viene utilizzato come test di screening delle patologie ossee a carico dell'ATM, in quanto eseguibile con una minima dose di radiazioni per il paziente, ed è inoltre utile nell'evidenziare non soltanto le affezioni degenerative e la rimodellizzazione, ma anche le altre patologie algogene dell'ATM.

La patologia dell'ATM colpisce circa il 25% della popolazione adulta occidentale, con una netta prevalenza dei casi di sindrome algico-disfunzionale (SAD). Da qui la necessità di poter utilizzare una tecnica in grado di evidenziare la presenza di una eventuale patologia dell'ATM in fase precoce e prima che si siano instaurati processi osteoarticolari degenerativi irreversibili, che sia di facile esecuzione, scarsamente invasiva e di costo limitato. La scintigrafia ed in particolare la SPECT, sembra rispondere a questi requisiti e può quindi essere utilizzata nella pratica clinica per integrare i dati clinici-anamnestici e i risultati di altri esami strumentali (1, 4). L'esame non richiede nessuna preparazione.

La scintigrafia planare statica consiste nella acquisizione di immagini 3 ore dopo la somministrazione endovenosa di 25 mCi (925 MBq) di ^{99m}Tc -HDP (idrossietilendifosfonato) nelle proiezioni anteriore, laterale destra e sinistra, con un conteggio di almeno 500.000 conti per proiezione e matrice 128x1218.

La tomoscintigrafia delle articolazioni temporomandibolari (SPECT) consiste analogamente nell'acquisizione delle immagini a tre ore dopo la somministrazione endovenosa del radiofarmaco. I dati sono elaborati mediante computer dedicato e ricostruiti con la tecnica della retroproiezione filtrata, in modo da ottenere una ricostruzione tomografica su differenti sezioni ortogonali tra loro (transassiali, sagittali e coronali). I dati possono infine essere valutati mediante analisi qualitativa visiva e/o semiquantitativa (5, 6) (Fig. 1).

Craemer e Ficara, sulla base dei risultati di uno studio condotto su 125 pazienti affetti da patologia temporo-mandibolare, hanno raccomandato prudenza nel porre indicazione per l'esame scintigrafico in pazienti affetti da patologia temporo-mandibolare, di età inferiore ai 20 anni, per la maggiore positività dei reperti nei pazienti giovani da attribuire alla presenza dei centri di accrescimen-

LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA

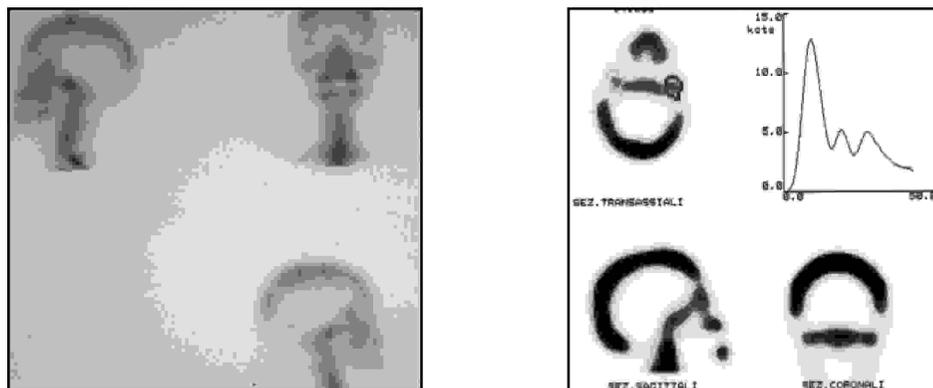


Fig. 1: Esempio di scintigrafia planare (a sinistra) e SPECT (a destra) ottenuta circa 3 ore dopo la somministrazione e.v. di ^{99m}Tc -MDP in un paziente con patologia dell'articolazione temporo-mandibolare sinistra. L'iper captazione del radiofarmaco a carico della ATM sinistra rispetto alla controlaterale è ben rilavabile anche nella scintigrafia planare (proiezione sinistra). La elaborazione SPECT (nella quale il contrasto artificialmente accentuato riduce la definizione morfologica delle strutture anatomiche esplorate) conferma la ipercaptazione a carico della ATM sinistra (sezione transassiale). Le due regioni di interesse (ROI) definite sulla sezione transassiale in corrispondenza dei due condili permette di determinare un profilo di attività (curva in alto a destra) che permette di quantificare la asimmetria di captazione fra i due lati (per esigenze di elaborazione, i picchi della curva appaiono ribaltati, cioè il picco più vicino all'asse verticale corrisponde alla ATM sinistra).

to ancora attivi (7). L'impiego della scintigrafia ossea nella diagnosi delle artropatie dell'ATM è stata raccomandata da Goldestein e Bloom che, col riscontro istologico, ne hanno evidenziato in 8 casi la netta superiorità rispetto all'esame clinico ed a quello radiologico convenzionale, allo scopo di individuare precocemente alterazioni degenerative (8). La sensibilità della scintigrafia ossea ed in particolare della SPECT è stata valutata in rapporto al sintomo dolore articolare ed alla dolorabilità indotta durante l'esame clinico condotto su un campione di 8 pazienti, ed è stata dimostrata una correlazione statisticamente significativa tra il reperto scintigrafico ed il sintomo soggettivo anche in quei casi che risultavano negativi all'esame obiettivo.

Collier ha valutato la sensibilità della SPECT nei confronti della scintigrafia planare e della radiografia transcraniale in 36 pazienti affetti da alterazioni intracapsulari dell'ATM per i quali si poneva l'indicazione della chirurgia, sostenendo la superiorità della SPECT nei riguardi delle altre tecniche di imaging per la precocità nella individuazione di alterazioni intracapsulari (9). Altri studi confermano la maggiore sensibilità della SPECT rispetto all'artrografia e all'artrotomografia pluridirezionale per la rilevazione di alterazioni ossee in fase iniziale,

— *Scintigrafia nella diagnosi della patologia dell'articolazione temporo-mandibolare* —

anche se ne sottolineano la scarsa specificità che non consente di differenziare tra patologie disfunzionali dell'ATM e condizioni di artrite primaria o reumatoide o rimodellamento osseo secondario a stress funzionali nei casi normali o patologici.

In uno studio comparativo per valutare la sensibilità del SPECT e della RM eseguito da Krasnow in pazienti con dislocazione condilo-discale e utilizzando l'artrografia come tecnica di riferimento, si conclude che la RM dimostra una maggiore sensibilità nei riguardi del SPECT allo scopo di individuare alterazioni posizionali e di definire i dettagli morfologici; tuttavia, la SPECT dimostra una maggiore sensibilità per condizioni sintomatiche senza evidenza di alterazioni posizionali (10).

Nel nostro centro abbiamo valutato 128 pazienti di età tra i 20-65 anni con anamnesi fortemente sospetta per patologia a carico di una o di entrambe le articolazioni temporomandibolari, e suddivisi in base alla diagnosi definitiva in quattro gruppi: 1) sindrome algico-disfunzionale (82%), 2) esiti di fratture condilari (14,1%), 3) fratture condilari recenti (3,1%), 4) patologia rara (iperplasia condilare) (0,8%) ai fini di validare la SPECT delle articolazioni temporomandibolari (data la sua scarsa specificità) e correlarla con le altre tecniche di imaging.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ortopantomografia e a stratigrafia delle articolazioni temporomandibolari a bocca chiusa e aperta, quest'ultima eseguita simmetricamente e unidirezionalmente secondo tomogrammi ortogonali al maggior asse condilare distanziati tra loro di 0,5 mm. 53 dei 128 pazienti hanno eseguito sia la scintigrafia planare statica che la SPECT delle articolazioni temporomandibolari. Le immagini sono state analizzate sia qualitativamente, valutando rispettivamente l'entità e la simmetria di captazione del radiofarmaco a livello delle due articolazioni, sia con una valutazione semiquantitativa mediante analisi statistica dell'attività calcolata a livello di regioni di interesse (ROI) opportunamente posizionate sull'area di ipercaptazione del radiofarmaco che si proietta in corrispondenza delle articolazioni temporomandibolari.

Abbiamo considerato come reperto positivo l'aumento di captazione del radiofarmaco in una o entrambe le articolazioni temporomandibolari rispetto a quella della teca cranica adiacente valutata in modo semiquantitativo.

In tutti i pazienti studiati, come primo esame, con stratigrafia a bocca aperta e chiusa, la SPECT ha mostrato nel 98% dei pazienti una ipercaptazione del radiofarmaco. In particolare, due pazienti con esiti di frattura condilare e persistenza di sintomatologia soggettiva e/o obiettiva, con quadro radiologico normale, sono risultati intensamente ipercaptanti a livello dell'ATM in esame; infatti, la positività del reperto tomoscintigrafico può persistere per diversi anni dopo

————— *LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA* —————

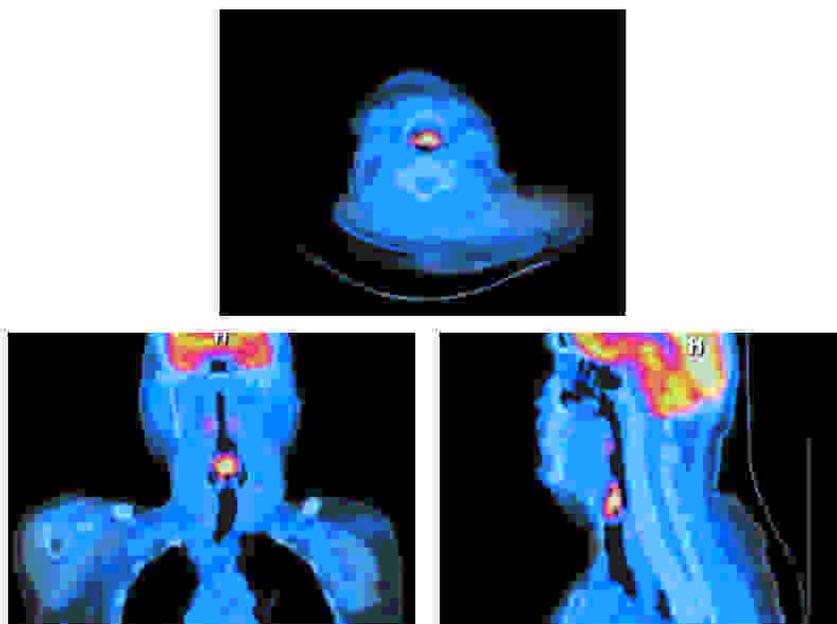
l'avvenuta guarigione clinica ed è da mettere in relazione ai fenomeni di rimangiamento osseo. Tale ipercaptazione non consente una risoluzione finemente analitica dei dettagli morfostrutturali e non è patognomonica di alcun processo morboso specifico, per cui è stato necessario l'integrazione diagnostica con TC e/o con RM.

Dal nostro studio è emerso che in una larga quota dei pazienti con evidenza clinica di patologia dell'ATM, l'ortopantomografia e la stratigrafia a bocca aperta e chiusa non sono in grado di evidenziare alcun reperto patologico, sottolineando l'importanza dell'esame medico-nucleare nel correlare adeguatamente il quadro clinico con un reperto strumentale ed in particolare dell'esame SPECT in pazienti con sintomatologia positiva a carico di una o entrambe le articolazioni temporo-mandibolari e quadro radiologico normale.

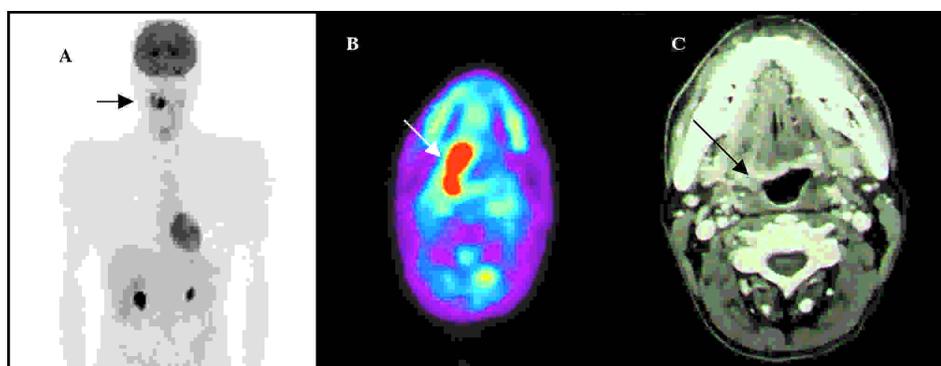
— *Scintigrafia nella diagnosi della patologia dell'articolazione temporo-mandibolare* —

Bibliografia

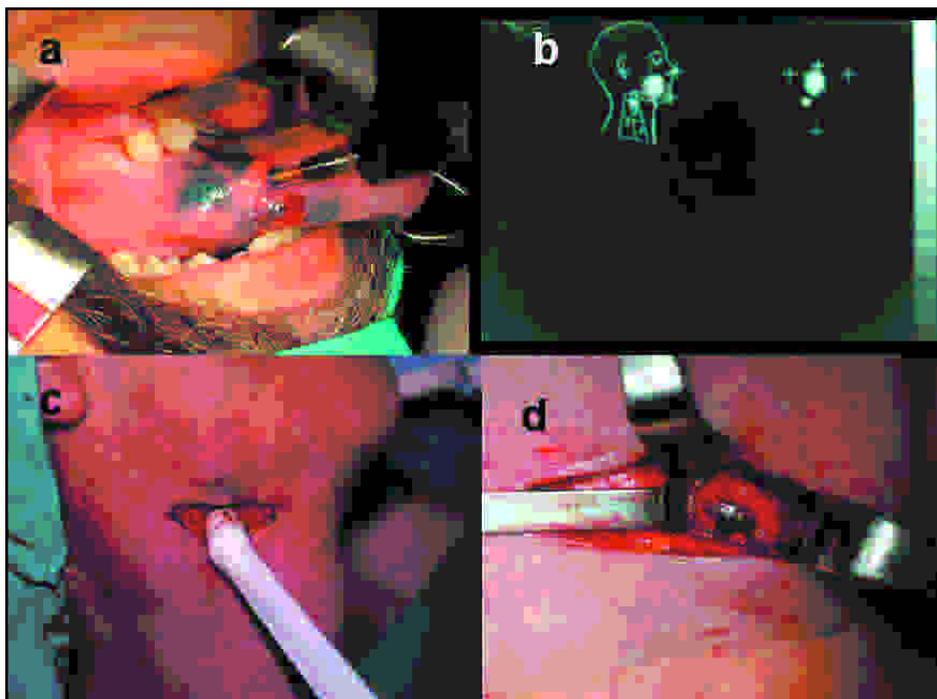
1. Toni MG, Calderazzi A, Battolla L, De Gaudio C, Mita A. SPECT in the study of pathology of the temporomandibular joint. The authors' personal experience. *Radiol Med (Torino)* 1992;84:549-52.
2. Kircos LT, Ortendahl DA, Hattner RS, Faulkner D, Chafetz NI, Taylor RC. Emission imaging of patients with craniomandibular dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:249-54.
3. Nuebler-Moritz M, Marienhagen J, Held P, Bock E, Dammer R, Niederdellmann H, Eilles C, Feuerbach S. High-resolution SPECT of the temporomandibular joint in chronic craniofacial pain disorders: a pilot study. *Acta Stomatol Belg* 1995;92:125-8.
4. Ota T, Yamamoto I, Ohnishi H. Three-dimensional bone scintigraphy using volume-rendering technique and SPECT. *J Nucl Med* 1996;37:1567-70.
5. Collier BD, Jr, Hellman RS, Krasnow AZ. Bone SPECT. *Semin Nucl Med* 1987;17:247-66.
6. Oesterreich FU, Jend-Rossmann I, Jend HH, Triebel HJ. Semiquantitative SPECT imaging for assessment of bone reactions in internal derangements of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:1022-8.
7. Craemer TD, Ficara AJ. The value of the nuclear medical scan in the diagnosis of temporomandibular joint disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:382-5.
8. Goldstein HA, Bloom CY. Detection of degenerative disease of the temporomandibular joint by bone scintigraphy: concise communication. *J Nucl Med* 1980;21:928-30.
9. Collier BD, Carrera GF, Messer EJ, et al. Internal derangement of the temporomandibular joint: detection by single-photon emission computed tomography. Work in progress. *Radiology* 1983;149:557-61.
10. Krasnow AZ, Collier BD, Kneeland JB, et al. Comparison of high-resolution MRI and SPECT bone scintigraphy for noninvasive imaging of the temporomandibular joint. *J Nucl Med* 1987;28:1268-74.



(Pag. 40) - **Figura 4:** Immagini tomografiche di fusione, rispettivamente in sezione trasversale (in alto), in sezione coronale (in basso a sinistra) e in sezione sagittale (in basso a destra), ottenute dopo iniezione di $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ in un paziente per ricerca della sede primitiva di carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo. Mentre si sospettava originariamente la base della lingua o la laringe propriamente dette quale sede primitiva, le immagini di fusione (base azzurrina per la componente TC, colore arancione per la componente PET) dimostrano che si tratta di una neoplasia dell'epiglottide. Immagini ottenute dal Dr. H. William Strauss, Nuclear Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York.



(Pag. 99) - **Figura 2:** A) PET total body: tumore primitivo della parete anteriore a destra dell'orofaringe. B) scansione PET assiale: tumore primitivo della parete anteriore destra dell'orofaringe. C) Scansione TC assiale dopo somministrazione di mdc ev (allo stesso livello della scansione PET): a livello della base lingua a destra si rileva una asimmetria.



(Pag. 128) - Figura 1: Tecnica per la ricerca del LS: a) iniezione del blu e del tracciante nella neoplasia linguale; b) scintigrafia preoperatoria; c) ricerca intraoperatoria del LS; d) identificazione intraoperatoria del LS.

Finito di stampare nel mese di febbraio 2003
presso lo stabilimento tipolitografico **TorGraf** Galatina (Le) - Tel. 0836.561417

Medicina nucleare

————— LA SCINTIGRAFIA IN OTORINOLARINGOIATRIA —————

Medicina nucleare

GioFil

IL PORTALE DELL'INFORMAZIONE SANITARIA FARMACEUTICA

[Chi è GioFil](#)

[Iscrizione](#)

[Email](#)

[Archivi](#)

Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

[MEDICI e VETERINARI](#)

[FARMACISTI](#)

[CLIENTI](#)

[ACCESSO LIBERO](#)



GioFil.TV e TG Sanità

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO TG SANITÀ](#)

[ACCESSO GioFil TV](#)



ECM-Formazione a distanza

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO DIRETTO](#)



GioFil-Altri progetti

[Engine](#)

[Accessi privilegiati](#)

[GioFil Off-Line](#)

