



Associazione  
Italiana  
Radioterapia  
Oncologica



Oral Oncology 97 (2019) 76–81



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Oral Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/oraloncology](http://www.elsevier.com/locate/oraloncology)



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

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

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

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

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

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

***a cura di Martina Venezia***

## Abstract

***Obiettivi dello studio:*** nei tumori del distretto testa-collo, è possibile utilizzare una rivalutazione con PET-TC a 12 settimane dal termine del trattamento radioterapico, al fine di omettere l'intervento di svuotamento linfonodale del collo, senza impattare negativamente sulla sopravvivenza.

I tumori ad eziologia virale, da Papillomavirus umano (HPV), dopo la radioterapia presentano un aspetto caratteristico all' imaging convenzionale, ma non è noto se questa peculiarità sia riscontrabile anche nelle immagini PET-TC e se lo status di HPV positivo impatti sull' accuratezza di questa metodica.

Scopo di questo studio è determinare il valore predittivo negativo ed il valore predittivo positivo (NPV e PPV) della PET-TC di rivalutazione eseguita a 12 settimane dalla radioterapia, nei tumori HPV positivi ed HPV negativi, ed identificare elementi predittivi di ripresa di malattia nei pazienti con risposta dubbia (o responders dubbi).

*Materiali e metodi:* si tratta di uno studio di coorte retrospettivo, realizzato nel centro oncologico ad alta specializzazione di un ospedale del Regno Unito, tra il 2013 ed il 2016.

Lo studio includeva pazienti adulti affetti da carcinoma squamocellulare dell'orofaringe oppure da primitivo sconosciuto del testa-collo HPV positivo, trattati con radioterapia.

*Risultati:* il valore predittivo positivo (PPV) della PET-TC a 12 settimane nei tumori HPV positivi è del 30%, mentre il PPV nei tumori HPV negativi è dell'81,8% ( $p < 0,01$ ). Il valore predittivo negativo (NPV) della PET-TC a 12 settimane è del 92,9% nei tumori HPV positivi e del 55,6% in quelli HPV negativi ( $p < 0,01$ ). Il 67% dei pazienti con tumori HPV positivi che presentavano una risposta dubbia alla PET-TC a 12 settimane, ha raggiunto la risposta completa entro le 24 settimane dal termine della RT. La sopravvivenza dei pazienti con malattia HPV positiva e risposta dubbia alla PET-TC, è stata statisticamente sovrapponibile a quella dei pazienti con risposta completa. Al confronto delle caratteristiche di malattia e dell' imaging, non sono stati rilevati fattori predittivi di residuo di malattia.

*Conclusioni:* nei tumori HPV positivi, la PET-CT di rivalutazione a 12 settimane ha uno scarso PPV (del 30%) e queste patologie necessitano di più tempo per ottenere una risposta completa. È opportuno considerare un periodo di sorveglianza più lungo, invece di procedere con lo svuotamento linfonodale del collo, in questo gruppo di pazienti.

## Introduzione

Le nuove diagnosi di carcinoma del distretto testa-collo sono oltre 12.000 ogni anno, nel Regno Unito, il 62% delle quali si riferisce a malattie in fase avanzata [1].

Per i carcinomi dell'orofaringe in stadio III o IV (secondo la stadiazione TNM UICC / AJCC 7a edizione), il trattamento prevedeva la radioterapia (con o senza chemioterapia) e lo svuotamento linfonodale del collo.

Lo studio "PET-Neck" ha modificato la pratica clinica, dimostrando che nei pazienti con risposta completa alla tomografia computerizzata ad emissione di positroni con <sup>18</sup>-fluororodesossiglucosio (18-FDG PET-TC) eseguita 12 settimane dopo il completamento della radioterapia, lo svuotamento linfonodale del collo poteva essere omesso senza impattare negativamente sulla sopravvivenza [2].

Lo studio "PET-Neck" suddivideva i pazienti in base alla risposta ottenuta alla PET-TC eseguita a 12 settimane dal termine del trattamento, identificando:

- pazienti con risposta completa
- pazienti con risposta parziale
- pazienti con risposta dubbia.

I pazienti con risposta parziale o dubbia, venivano sottoposti a svuotamento linfonodale del collo, mentre quelli con risposta completa proseguivano il follow up clinico-strumentale.

A seguito di questo studio, queste due opzioni sono diventate la routine della pratica clinica [3].

Nello studio PET-Neck, i pazienti non sono stati stratificati in base allo stato di HPV, ma gli stessi autori sostengono la possibilità di aumentare il tempo di attesa prima di procedere allo svuotamento linfonodale del collo, nei pazienti con malattia HPV positiva che mostrino una risposta dubbia alla PET-TC.

Questo per due ragioni: in primo luogo, lo status di HPV è un fattore prognostico significativo, con i tumori HPV positivi che hanno una sopravvivenza a 3 anni dell'82% rispetto al 57% dei tumori HPV negativi [4].

In secondo luogo, i tumori HPV positivi presentano una diversa risposta all'imaging rispetto agli HPV negativi, sia in tomografia computerizzata (TC) che in risonanza magnetica (MRI), manifestando il maggior decremento dimensionale entro le 12 settimane, ma impiegando più tempo rispetto alla malattia HPV negativa per raggiungere la riduzione definitiva, in alcuni casi fino a 36 settimane [5].

Una recente meta-analisi ha dimostrato che la PET-TC ha un eccellente valore predittivo negativo (NPV) del 95-97%, ma uno scarso valore predittivo positivo (PPV), del 64-69% [6]. La stessa meta-analisi mostra come l'accuratezza diagnostica della PET-TC risulti superiore quando l'esame viene eseguito dopo 3 mesi, se confrontata con quella di una PET-TC eseguita prima di 3 mesi dal termine del trattamento, ma non è stato possibile ricavare una correlazione tra questo dato e lo status di HPV.

Pertanto, mentre sappiamo che i tumori HPV positivi hanno una prognosi migliore e impiegano più tempo a rispondere all'imaging anatomico, ci mancano dati sull'accuratezza della PET-TC eseguita dopo 12 settimane, in relazione allo status di HPV.

Dal momento che la rivalutazione con PET-TC è attualmente lo standard della pratica clinica, questa informazione è importante in quanto influenza la decisione di procedere con lo svuotamento linfonodale del collo (con i rischi e gli effetti collaterali associati) o continuare con la sorveglianza.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è identificare il PPV per la presenza di residuo di malattia della PET-TC di rivalutazione a 12 settimane, nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare dell'orofaringe HPV positivi e negativi, e studiare il gruppo di pazienti con risposta dubbia per identificare eventuali fattori predittivi di residuo di malattia.

## Metodi

### Considerazioni etiche

Per questo studio sono state utilizzate informazioni anonimizzate dei pazienti, raccolte in modo retrospettivo, e pertanto è stato esentato dalla revisione del comitato etico regionale.

### Pazienti

Questa è una review retrospettiva del Cancer Center di Beatson West of Scotland, un centro oncologico ad alta specializzazione che ha un bacino di utenza di 2,4 milioni di pazienti.

I pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe (OPSCC) istologicamente definito, oppure affetti da tumore primitivo sconosciuto HPV positivo (HPV+ CUP), trattati con radioterapia definitiva (con o senza chemioterapia) e sottoposti a sorveglianza PET-TC, sono stati identificati nel relativo database.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio se non avevano malattia linfonodale, oppure se lo status di HPV era sconosciuto. Le caratteristiche del trattamento e del paziente sono state ottenute dalle cartelle cliniche elettroniche. I pazienti sono stati stadiati secondo l'UICC / AJCC TNM 7a edizione. Lo status di HPV è stato determinato attraverso l'HPV DNA nell'87,4% dei pazienti e attraverso una colorazione positiva per p16 nel 12,6% (considerando positiva una colorazione superiore al 70%).

### Trattamento

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia definitiva, con una dose di 65 Gy in 30 frazioni a livello delle sedi note di malattia, e una dose di 54 Gy in 30 frazioni come irradiazione profilattica dei livelli linfonodali indicati dalle linee guida internazionali [7,8].

I trattamenti sono stati pianificati utilizzando il sistema di pianificazione Eclipse™ (Varian Medical System, Palo Alto, USA) e tutti i pazienti sono stati trattati con arcoterapia volumetrica (VMAT).

Nello studio sono stati inclusi i pazienti che hanno ricevuto chemioterapia di induzione a base di platino e/o chemioterapia concomitante a base di platino o cetuximab.

## Follow up

I pazienti sono stati rivalutati 6 settimane dopo la radioterapia, poi a 12 settimane dal trattamento e in seguito ogni 2-3 mesi, con visita clinica e fibrolaringoscopia, se indicata.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti 18FDG PET-TC, 12 settimane dopo la fine della radioterapia.

Altre modalità di imaging (TC, risonanza magnetica, ecografia) sono state utilizzate a discrezione del medico, durante il periodo di follow-up.

Le immagini della PET-CT a 12 settimane, sono state qualitativamente valutate da specialisti in medicina nucleare, che le hanno classificate come:

- **risposta incompleta**, per valori di assorbimento massimo standardizzato (SUVmax) maggiori del valore di assorbimento epatico di riferimento, indipendentemente dalla dimensione linfonodale
- **risposta dubbia**, per valori di SUVmax maggiori del pool ematico ma inferiori ai valori di assorbimento epatico, in linfonodi di dimensioni normali; oppure nessun assorbimento di FDG in linfonodi di dimensioni aumentate
- **risposta completa**, in caso di assenza di captazione del 18-FDG e di linfonodi di dimensioni aumentate, in accordo col protocollo dello studio PET-Neck.

Per testare il PPV ed il NPV, le risposte dubbie e quelle incomplete sono state considerate test positivi, mentre le risposte complete, test negativi.

I casi di risposta dubbia e quelli di risposta incompleta, sono stati discussi all'interno di riunioni di team multidisciplinari (MDT).

I trattamenti sono stati ritagliati sul singolo paziente, dando di volta in volta indicazione allo svuotamento linfonodale del collo; ad ulteriori indagini diagnostiche (ad es. biopsia ecoguidata) oppure al proseguimento della sorveglianza.

Al fine di individuare possibili fattori predittivi di malattia residua nei pazienti con risposta dubbia, il valore del SUVmax è stato registrato ed esaminato da specialisti in medicina nucleare.

Il volume della malattia linfonodale (nodal gross tumor volume - GTVn) era stato calcolato dalla scansione TC di pianificazione del trattamento radioterapico, prima dell'inizio della radioterapia.

La percentuale di riduzione dimensionale dei linfonodi è stata ottenuta identificando il diametro più lungo del linfonodo di dimensioni maggiori sulla TC di pianificazione, e confrontandolo con il diametro più lungo dello stesso linfonodo sulla PET-TC a 12 settimane.

La definizione di recidiva comprendeva:

- residuo di malattia istologicamente dimostrata;
- ripresa di malattia a livello dei linfonodi del collo;
- ripresa di malattia a distanza;
- metastasi linfonodali nel collo o metastasi a distanza identificate in diversi esami di imaging successivi.

### Analisi statistica

PPV, NPV, sensibilità e specificità della PET-TC a 12 settimane, sono stati calcolati con intervalli di confidenza al 95% e confrontati usando un test proporzionale a due campioni.

I dati sulle recidive nei pazienti HPV positivi con risposta incompleta o dubbia, sono stati confrontati con un test esatto di Fisher.

I fattori predittivi di recidiva sono stati confrontati usando i t-tests per le variabili continue e i test Chi-quadro per le variabili categoriali.

La sopravvivenza nei diversi gruppi di risposta è stata calcolata utilizzando il metodo Kaplan-Meier e confrontata usando un test log-rank.

La sopravvivenza globale (OS) è stata calcolata a partire dall'inizio della radioterapia.

Tutti i test hanno utilizzato un livello di significatività a due code del 5%. I calcoli statistici sono stati eseguiti utilizzando SPSS versione 23 (IBM, Armonk, US).

## Risultati

### Caratteristiche dei pazienti

Da gennaio 2013 a settembre 2016, sono stati identificati 155 pazienti affetti da OPSCC con linfonodi positivi oppure da HPV+ CUP (primitivo sconosciuto HPV positivo), trattati con radioterapia definitiva con o senza chemioterapia. Tutti i pazienti hanno completato il trattamento radioterapico previsto.

Le caratteristiche al baseline sono mostrate nella **tabella 1**.

L'87% dei pazienti era HPV positivo, e l'86% aveva una malattia N2 o N3.

L'età media era di 57 anni (range 39–82) e il follow-up mediano di 32,3 mesi (intervallo 0.4–57.7).

I pazienti HPV negativi erano tutti fumatori, il che risulta coerente con la storia naturale della malattia.

		Total n = 155, (%)	HPV positive n = 135, (%)	HPV negative n = 20, (%)	
Gender	Male	74.2	100 (74.1)	15 (75)	p = 0.93 (Chi-sq test)
	Female	25.8	35 (25.9)	5 (5)	
Mean age (years, range)			57.8 (39–82)	61.4 (45–78)	p = 0.12 (t-test)
T-classification	T0-T2	97 (62.6)	85 (62.9)	12 (60)	p = 0.80 (Chi-sq test)
	T3-T4	58 (37.4)	50 (37.1)	8 (40)	
N-classification	N1	22 (14.2)	17 (12.6)	5 (25)	p = 0.25 (Chi-sq test)
	N2	128 (82.6)	113 (83.7)	15 (75)	
	N3	5 (3.2)	5 (3.7)	0 (0)	
Smoking*	Never	61 (39.9)	61 (45.9)	0 (0)	p < 0.01 (Chi-sq test)
	Current/Former	92 (60.1)	72 (54.1)	20 (100)	
Mean time to PET-CT (days, range)			102 (43–284 <sup>†</sup> )	97.7 (55–187 <sup>†</sup> )	p = 0.66 (t-test)
Mean follow-up (months, range)			33.1 (0.4–57.5)	26.1 (6.9–50.3)	p = 0.06 (t-test)

**Tabella 1**

Caratteristiche al baseline: si evince come le uniche differenze significative tra il gruppo dei pazienti HPV positivi e quello degli HPV negativi dell'HPV riguardino l'abitudine tabagica (dato noto solo per 153 pazienti).

<sup>†</sup> Si sono verificati due errori di gestione amministrativa, per cui quei due pazienti sono stati sottoposti ad una TC anziché ad una PET-TC a 3 mesi, per questo la PET-TC risulta posticipata a 284 e 187 giorni. Per un altro errore amministrativo, un paziente ha eseguito la PET-TC 43 giorni dopo la radioterapia; un altro paziente ha invece eseguito la PET-TC a 55 giorni a causa di un dubbio clinico sulla resecabilità della sua malattia.

### Risposte alla PET-TC a 12 settimane e PPV / NPV

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una PET-TC di rivalutazione, in media dopo 90 giorni dal termine del trattamento (intervallo 43-284 giorni).

34 pazienti hanno sviluppato una recidiva di malattia in corso di follow-up: 21 pazienti HPV positivi (15,6%) e 13 pazienti HPV negativi (65%): vedere Tabella 2.

HPV positive	No relapse (%)	Relapse (%)	
CR	79	6	85
EQR/ICR	35	15	50
	114 (84,4)	21 (15,6)	135
HPV negative			
CR	5	4	9
EQR/ICR	2	9	11
	7 (35)	13 (65)	20

**Tabella 2**

*Recidiva di malattia in base allo status di HPV.  
CR (risposta completa), EQR (risposta dubbia/equivoca),  
ICR (risposta incompleta).*

Il PPV della PET-TC a 12 settimane nella malattia HPV positiva e negativa, è del 30% (IC 95% 22,6-38,7%) e dell'81,8% (IC 95% 56,9-93,9%), rispettivamente ( $p <0,01$ , due test proporzionali del campione).

Il NPV della PET-TC a 12 settimane nella malattia HPV positiva e negativa è del 92,9% (IC 95% 86,9-96,3%) e del 55,6% (IC 95% 32,8-76,2%), rispettivamente ( $p <0,01$ , test proporzionale a due campioni).

La specificità e la sensibilità della PET-TC a 12 settimane sia per la malattia HPV positiva che per quella negativa è del 69,3% e del 71,3%.

Per indagare il motivo per cui il PPV era basso nella malattia HPV positiva, i pazienti di questo gruppo sono stati divisi in responder dubbi e responder incompleti: vedere tabella 3.

HPV positive		No relapse	Relapse	
Response	<i>Equivocal</i>	27	7	$p = 0.049$
	<i>Incomplete</i>	8	8	
		35	15	

**Tabella 3**

*Pazienti HPV positivi con risposta dubbia o incompleta, suddivisi in base allo stato di recidiva.*

Il PPV era rispettivamente del 20% e del 50% per la malattia HPV positiva e negativa.

C'era una differenza significativa nel tasso di recidiva tra responder dubbi e incompleti ( $p = 0,049$ , test esatto di Fisher).

#### Outcome dei pazienti HPV positivi con risposta dubbia

La **Fig. 1** mostra la gestione dei 34 pazienti HPV positivi con risposta dubbia alla PET-TC a 12 settimane.

2/3 dei pazienti hanno eseguito un nuovo controllo di imaging a 6 mesi, che mostrava una risposta completa o nessun segno sospetto di malignità attiva.

Le modalità di imaging a 6 mesi erano le seguenti:

- nuova PET-TC (13),
- ecografia (6),
- TC (3)
- RM (1).

Non si sono verificati casi di ripresa di malattia in questo gruppo.

Tuttavia, nove pazienti (26%) tra quelli che avevano ripetuto l'imgaging a sei mesi, presentavano malattia residua.

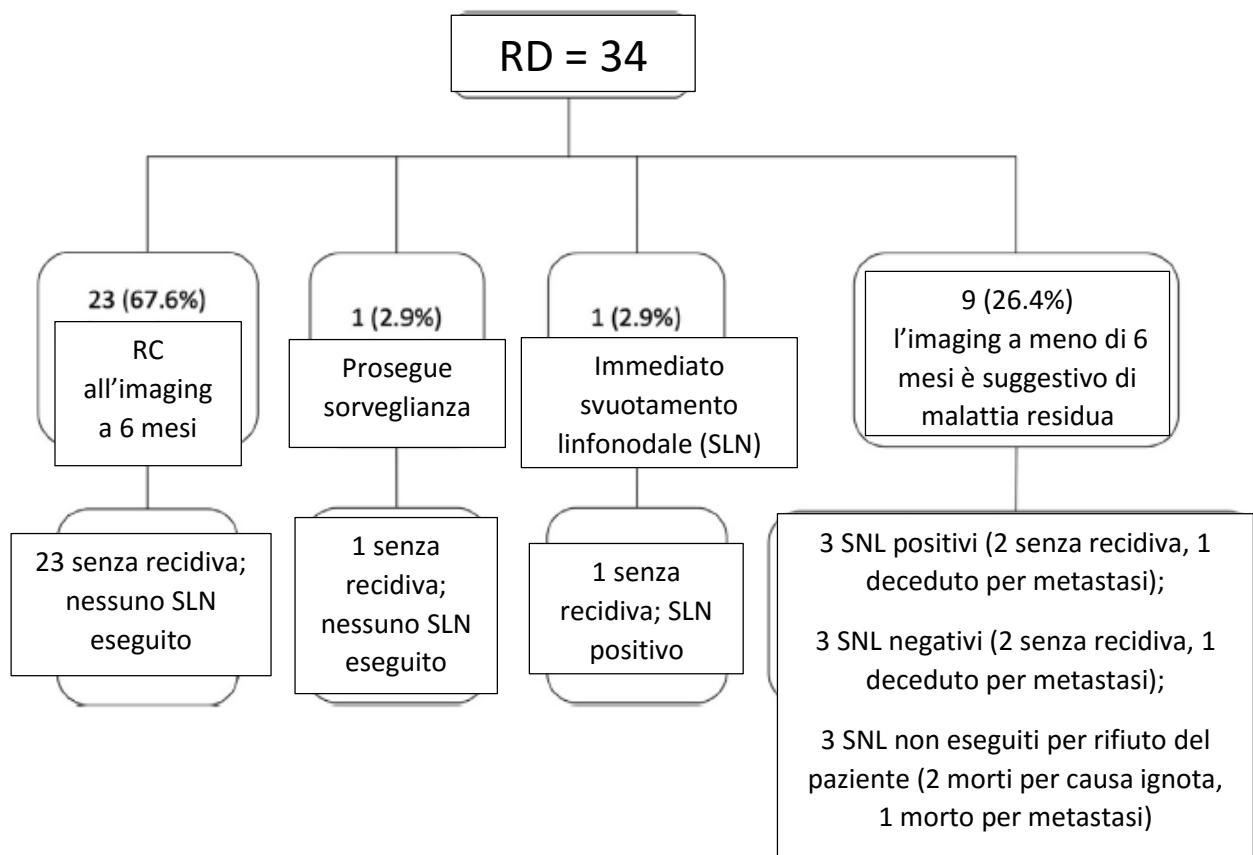
Sei pazienti sono stati sottoposti a svuotamento linfonodale del collo: in tre pazienti è risultato patologicamente negativo, negli altri tre patologicamente positivo.

Due pazienti hanno rifiutato l'intervento e un paziente, dopo svuotamento linfonodale del collo, ha sviluppato una malattia metastatica a due anni dal completamento della radioterapia.

Altri due pazienti non hanno eseguito un nuovo imaging a 6 mesi: un paziente è stato sopposto a svuotamento linfonodale del collo risultato patologicamente positivo a 4 mesi e un paziente è stato sottoposto a sorveglianza clinica dopo una discussione MDT.

Entrambi i pazienti sono vivi e senza recidive.

In totale, 27 responder dubbi HPV positivi (il 79,4%), si sono dimostrati liberi da malattia nel collo a 6 mesi.



## FIGURA 1

Diagramma di flusso dei pazienti HPV positivi con risposta dubbia (RD) alla PET-TC a 12 settimane.

\**SLN: svuotamento linfonodale del collo;*

\**RC: risposta completa; \*RD: risposta dubbia.*

### Fattori predittivi di recidiva nei responder dubbi HPV positivi

All'analisi univariata, non sono state evidenziate caratteristiche basali significativamente associate alla recidiva.

Non vi era alcuna differenza significativa nella percentuale di riduzione linfonodale, del volume di malattia linfonodale iniziale (GTVn iniziale) e nel SUVmax tra il gruppo recidiva e quello non recidiva (vedere Tabella 4).

HPV positive EQR		No neck relapse	Neck relapse	
Mean age		56.8	61.6	$p = 0.097$ (t-test)
Gender	<i>Female</i>	10	4	$p = 0.436$ (Fisher's exact)
	<i>Male</i>	30	6	
T-classification	<i>T0-2</i>	20	4	$p = 0.728$ (Fisher's exact)
	<i>T3-4</i>	20	6	
N-classification	<i>N1</i>	3	1	$p = 0.753$ (Chi-sq)
	<i>N2</i>	35	9	
	<i>N3</i>	2	0	
Smoking	<i>Never</i>	18	3	$p = 0.478$ (Fisher's exact)
	<i>Current/former</i>	20	7	
Concurrent Chemo	<i>Yes</i>	36	8	$p = 0.586$ (Fisher's exact)
	<i>No</i>	4	2	
Mean % nodal reduction		60.6	45.6	$p = 0.08$ (t-test)
Volume of initial GTVn (cm <sup>3</sup> )		27.6	30.1	$p = 0.84$ (t-test)
Mean SUVmax		3.66	3.61	$p = 0.94$ (t-test)

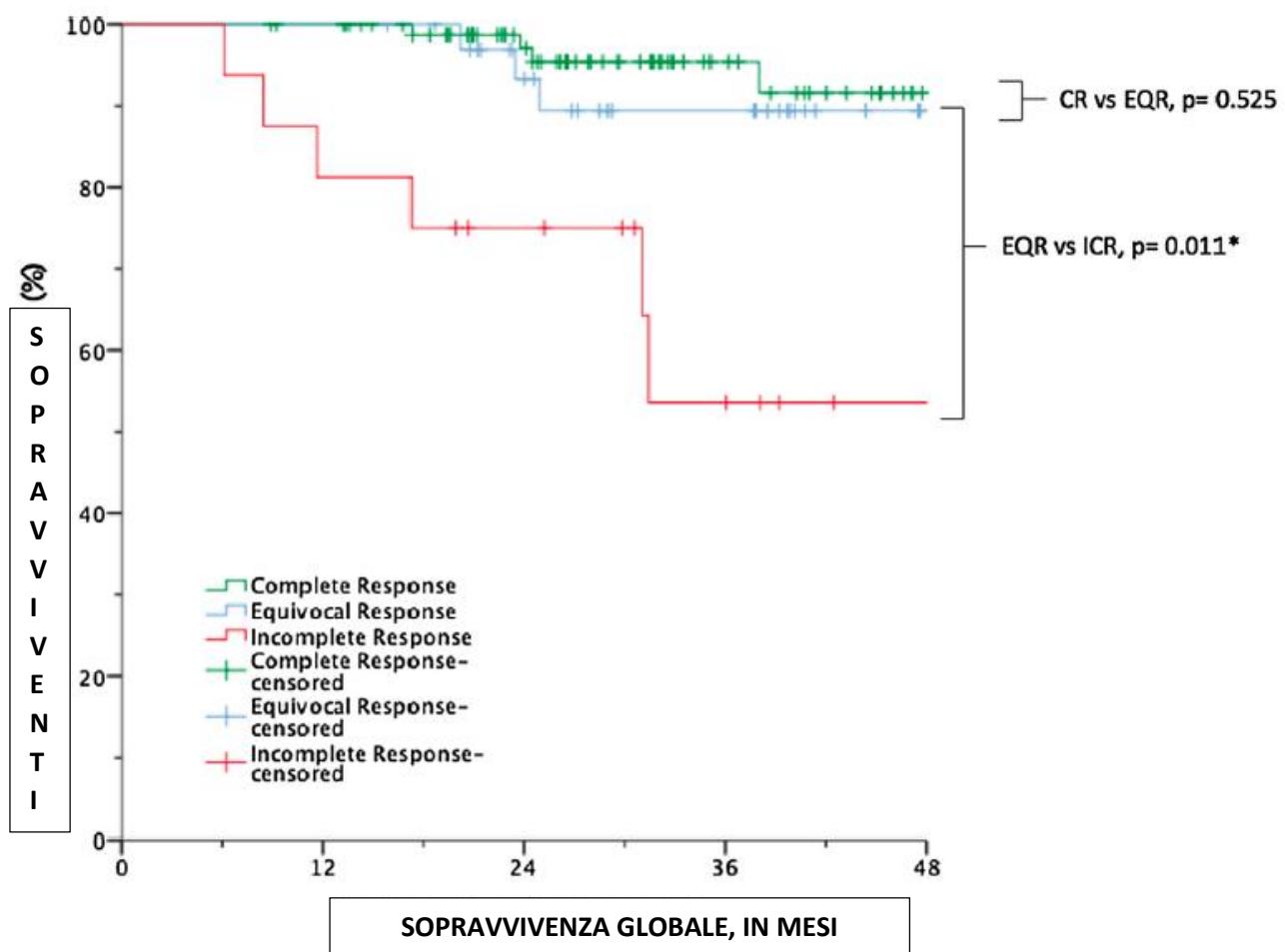
#### **Tabella 4**

*Analisi univariata delle caratteristiche di malattia nei pazienti HPV positivi con risposta dubbia che hanno presentato o meno recidiva linfonodale nel collo.*

#### Sopravvivenza globale

La sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta nei pazienti HPV positivi con risposta completa, incompleta e dubbia.

Non vi era alcuna differenza nella sopravvivenza tra i responder completi ed i responder dubbi, ma i responder incompleti avevano una sopravvivenza significativamente più breve rispetto ai responder dubbi (test log-rank  $p = 0,011$ , mostrato in Fig. 2).



**Figura 2**

Un diagramma di Kaplan Meier sulla sopravvivenza globale dei pazienti HPV positivi, in relazione alla loro risposta alla PET-TC a 12 settimane, che non mostra differenze significative tra la sopravvivenza dei responders dubbi e quella dei responders completi, ma al contrario evidenzia una netta differenza in sopravvivenza tra i responders dubbi e i responders incompleti.

La sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta in nessuno dei gruppi.

\*CR= risposta completa; EQR= risposta dubbia

## **Discussion**

### *Sinossi dei risultati chiave/nuovi risultati*

Questi dati dimostrano che la PET-TC di rivalutazione a 12 settimane ha uno scarso PPV, del 30%, nei pazienti con malattia HPV positiva, significativamente diverso da quello riscontrato nei pazienti HPV negativi.

Ciò è dovuto in parte al fatto che il 67% dei responder dubbi con malattia HPV positiva raggiunge più tardi la risposta completa, evidente all'imaging a 6 mesi, ed in parte al fatto che il 79,4% dei pazienti di questo gruppo è libero da malattia linfonodale al follow-up.

La sopravvivenza globale dei pazienti HPV positivi responder dubbi, non è significativamente diversa da quella dei responder completi.

Non sono state rilevate caratteristiche di malattia associabili alla recidiva nel gruppo di pazienti HPV positivi.

### *Confronti con altri studi*

Questo studio mostra come la PET-TC di rivalutazione a 12 settimane abbia un NPV elevato, in accordo con lo studio "PET-Neck" e con precedenti meta-analisi [6,9].

I dati di questo studio supportano anche l'osservazione che la malattia HPV positiva impiega più di 3 mesi per raggiungere una risposta radiologica completa, non solo all'imaging convenzionale ma anche alla PET-TC.

Un recente studio ha confrontato il PPV della PET-TC di rivalutazione eseguita a 12 settimane e a 16 settimane nei tumori dell'orofaringe positivi all'HPV, dimostrando che il PPV aumenta dal 12% al 33% e che il 71% dei pazienti con risposte dubbie o incomplete, raggiunge la risposta completa dopo 4 settimane, simile alla percentuale del 67% dopo 6 mesi dal trattamento riscontrata in questo studio [10].

16 settimane potrebbero essere un tempo troppo breve per ripetere la PET-TC, considerando che in questo studio la risposta completa è stata osservata entro 6 mesi e che negli studi sull'imaging non metabolico, nei pazienti HPV positivi la risposta completa è stata osservata a 36 settimane.

Le tempistiche per il proseguimento della sorveglianza dopo la PET-TC a 12 settimane, nella malattia HPV positiva, sono un argomento controverso.

Posticipare la successiva rivalutazione PET-TC può essere utile ai pazienti, perché riduce il numero di svuotamenti linfonodali del collo non necessari, tuttavia, questo deve essere bilanciato con la possibilità di ottenere una diagnosi precoce e di eseguire un tempestivo intervento chirurgico di salvataggio.

Inoltre, posticipare il controllo può contribuire all'angoscia psicologica vissuta dai pazienti che aspettano i risultati dell'imaging per conoscere l'esito del trattamento.

La sopravvivenza del gruppo di pazienti HPV positivi con risposta completa o dubbia è superiore al 90% a 3 anni, il che è coerente con molti studi e supporta la volontà di de-escalation dei trattamenti in questa categoria. [11].

Questo studio ha inoltre evidenziato come anche nella malattia HPV positiva esista un gruppo di pazienti che mostra una risposta incompleta ed ha una prognosi significativamente peggiore, suggerendo che non tutti i pazienti affetti da tumori HPV positivi beneficerebbero di una de-escalation del trattamento.

Per cercare di identificare i pazienti con malattia residua nel gruppo di quelli HPV positivi con risposta dubbia, è stato analizzato il SUVmax.

Il SUVmax medio rilevato era di 3,6, tanto nel gruppo con recidiva che in quello senza, mentre in uno studio precedente, un SUVmax inferiore a 2 era stato associato ad assenza di malattia residua [12].

Ciò mette in evidenza una criticità: sia la malattia tumorale residua che l'infiammazione post-radioterapia possono determinare assorbimento di FDG, rendendo difficile l'interpretazione della PET-TC.

### Punti di forza e limiti dello studio

Questo studio è il primo ad esaminare in modo specifico il sottogruppo di responder dubbi tra i pazienti HPV positivi, dimostrando che questi potrebbero essere gestiti diversamente dai responder incompleti, poiché la sopravvivenza in questo gruppo è simile a quella dei responder completi.

Lo studio supporta l'attuale pratica clinica di offrire l'intervento chirurgico di svuotamento linfonodale del collo ai pazienti con risposta incompleta, indipendentemente dallo stato di HPV.

Fornisce inoltre prova del fatto che la malattia HPV positiva impiega più tempo a rispondere all'imaging metabolico, supportando le conclusioni di Liu et al., in una coorte più ampia di pazienti i cui dati sono stati raccolti in un periodo di tempo più breve.

Comprendendo quindi come la patologia dei pazienti HPV positivi con risposta dubbia sia una malattia a lenta risoluzione, può essere appropriato proporre a questo gruppo di pazienti un proseguimento della sorveglianza.

Questo studio è anche il primo a ricercare caratteristiche specifiche di malattia, che possano essere considerate fattori predittivi di recidiva nei pazienti con risposta dubbia all'imaging di sorveglianza.

Questo studio presenta diversi limiti.

Si tratta di una review retrospettiva con un follow-up breve e una dimensione del campione modesta.

Solo 18 pazienti nel gruppo a risposta dubbia hanno un follow-up superiore o uguale a 36 mesi, pertanto esiste il rischio che con un

periodo di osservazione più lungo, la sopravvivenza globale in questo gruppo possa peggiorare.

Associare i dati provenienti da altri centri di oncologia permetterebbe di rafforzare le conclusioni di questo studio, oltre che di esplorare possibili fattori predittivi di recidiva.

Le tecniche utilizzate per diagnosticare la risposta completa a 6 mesi sono state un mix non omogeneo tra imaging convenzionale e metabolico.

Tuttavia, l'assenza recidive in questo gruppo di pazienti, rassicura sul fatto che qualunque sia stata la modalità di imaging utilizzata, la diagnosi di risposta completa senza alcun residuo di malattia, è stata accurata.

La maggior parte dei tumori del distretto testa-collo recidiva entro 3 anni dalla radioterapia: il follow-up mediano in questo studio è di 32,3 mesi, pertanto alcune recidive tardive potrebbero non essere state identificate.

Il gold standard per la validazione della PET-TC a 12 settimane, sarebbe uno svuotamento linfonodale del collo pre-pianificato. Tuttavia, in questo studio si è scelto di utilizzare un marker surrogato di recidiva (uno svuotamento linfonodale positivo oppure una ripresa di malattia loco-regionale o a distanza all'imaging di sorveglianza) che potrebbe sottostimare la quantità effettiva di malattia residua presente.

Questo marker surrogato rimane però uno strumento razionale per valutare l'esito del trattamento, anche perché uno svuotamento linfonodale del collo pianificato a 12 settimane potrebbe sovrastimare il carico di malattia, identificando come patologiche cellule tumorali che si trovano in uno stato di senescenza post-radioterapia e che non avrebbero determinato una recidiva.

Nonostante i suddetti limiti, questo studio aggiunge significative prove a supporto di un periodo di sorveglianza prolungata dopo il termine della radioterapia, per i pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe HPV positivo, che presentino una risposta dubbia alla PET-TC a 12 settimane.

Per generare evidenza di livello I per la gestione degli HPV positivi responder dubbi, sarebbe necessario un ampio studio clinico, che sarà di difficile realizzazione dato che un paradigma di trattamento è già stato adottato nella pratica clinica, per questo sottogruppo.

Nonostante la prognosi dei pazienti HPV positivi responder dubbi sia stata complessivamente buona, il 26% ha presentato segni di residuo di malattia a 6 mesi: ulteriori sforzi sono necessari per identificare meglio questo sottogruppo.

Lo studio non ha individuato dei fattori radiologici predittivi di recidiva: tecniche emergenti come la misurazione del DNA circolante dell'HPV nel sangue potrebbero rivelarsi utili come marker precoci di malattia residua [13].

### Applicabilità clinica dello studio

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare dell'orofaringe HPV positivo e una risposta dubbia alla PET-TC a 12 settimane, si può considerare un prolungamento della sorveglianza piuttosto che procedere con lo svuotamento linfonodale del collo, poiché la maggior parte di questi pazienti svilupperà una risposta completa a 6 mesi.

Al contrario, nei pazienti HPV positivi con risposte incomplete e nei pazienti HPV negativi con risposte dubbie o incomplete, è indicato lo svuotamento linfonodale del collo.

Sono necessari ulteriori sforzi per definire dei marker predittivi nei pazienti con malattia HPV positiva e risposta dubbia, per poter meglio

identificare quelli tra loro che trarrebbero beneficio da un intervento di svuotamento linfonodale del collo.

## Conclusioni

I pazienti HPV positivi impiegano più tempo ad ottenere una risposta radiologica completa, e la loro PET-TC di rivalutazione a 12 settimane ha uno scarso PPV.

In questo gruppo di pazienti si può considerare un prolungamento dell'osservazione, invece di procedere con un immediato intervento di svuotamento linfonodale del collo.

### **Riferimenti bibliografici**

- [1] Cancer Research UK. Cancer research UK statistics; 2019. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancertype/head-and-neck-cancers/incidence#headingthree>.
- [2] Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1444–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514493>.
- [3] Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130(S2):S161–9. <https://doi.org/10.1017/S002221511600058X>.
- [4] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>.
- [5] Huang SH, O’Sullivan B, Xu W, et al. Temporal nodal regression and regional control after primary radiation therapy for N2–N3 head-and-neck cancer stratified by HPV status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):1078–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.08.049>.
- [6] Wong ET, Dmytriw AA, Yu E, et al. 18 F-FDG PET/CT for locoregional surveillance following definitive treatment of head and neck cancer: A meta-analysis of reported studies. *Head Neck* 2019;41(2):551–61. <https://doi.org/10.1002/hed.25513>.

[7] Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyhler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135–50.

[8] Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Supplement 5):v184–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq185>.

[9] Gupta T, Master Z, Kannan S, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(11):2083–95. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1893-y>.

[10] Liu HY, Hao, Milne R, Lock G, et al. Utility of a repeat PET/CT scan in HPV-associated oropharyngeal cancer following incomplete nodal response from (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol*. 2019;88(September 2018):153–9. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.033>.

[11] Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand? *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;8:4–11. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.10.005>.

[12] Chan JYK, Sanguineti G, Richmon JD, et al. Retrospective review of positron emission tomography with contrast-enhanced computed tomography in the posttreatment setting in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 2012;138(11):1040. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.607>.

[13] Lee JY, Garcia-Murillas I, Cutts RJ, et al. Predicting response to radical (chemo)radiotherapy with circulating HPV DNA in locally advanced head and neck squamouscarcinoma. *Br J Cancer* 2017;117(6):876–83. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.258>. R. Rulach, et al. *Oral Oncology* 97 (2019) 76–81