



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

TESI DI LAUREA

**“RUOLO DELLA PET/TC 18F-DOPA CON
ACQUISIZIONE DINAMICA PER LA
STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DEI
PAZIENTI CON GLIOMI”**

Relatrice
Prof.ssa Silvia Daniela Morbelli

Candidata
Chiara Demontis

anno accademico 2022/2023

INDICE

| | |
|---|-----------|
| ABSTRACT | 1 |
| INTRODUZIONE | 3 |
| CAPITOLO 1 | 6 |
| 1.1 CARATTERISTICHE CLINICHE, ISTOLOGICHE, MOLECOLARI, DIAGNOSI E TERAPIA DEI GLIOMI DI ALTO GRADO | 6 |
| Caratteristiche del tumore..... | 6 |
| Biologia | 7 |
| Classificazione..... | 10 |
| Clinica e imaging..... | 17 |
| Terapia..... | 22 |
| 1.2 RUOLO DELLA PET NEI TUMORI DI ALTO GRADO E LINEE GUIDA PROCEDURALI EANM/RANO/EANO | 26 |
| Linee guida EANM | 27 |
| Indicazioni cliniche comuni | 28 |
| PET FDG | 29 |
| Traccianti amminoacidici..... | 31 |
| FET..... | 32 |
| F-DOPA..... | 33 |
| MET..... | 35 |
| 1.3 LE NOVITÀ DEGLI ULTIMI ANNI | 38 |
| CAPITOLO 2 | 45 |
| STUDIO SPERIMENTALE SU DOPA PET DINAMICA | 45 |
| Background..... | 45 |
| Metodi..... | 45 |
| Acquisizione delle immagini..... | 46 |

| | |
|--|------------------|
| Analisi delle immagini e analisi statistiche | 47 |
| Risultati..... | 49 |
| <i>CAPITOLO 3</i> | <i>51</i> |
| <i>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</i> | <i>51</i> |
| <i>BIBLIOGRAFIA</i> | <i>54</i> |
| <i>RINGRAZIAMENTI</i> | <i>58</i> |

ABSTRACT

Obiettivo: La PET 18F-DOPA può essere usata per diagnosticare e potenzialmente stratificare l'aggressività dei gliomi. Tuttavia, si ritiene che i parametri standard di acquisizione statica sottoperformino nel definire la prognosi dei pazienti. In questo studio si è testato se la PET 18F-DOPA possa migliorare la capacità della stessa nel definire la prognosi dei pazienti e correlarla con parametri molecolari e sequenze avanzate di RM.

Pazienti e metodi: sono stati reclutati 22 pazienti nel trial GLI-HOPE (finanziato dal Ministero italiano della Salute) i quali sono stati sottoposti alla PET 18F-DOPA dinamica. I parametri statici (TBR mean e il rapporto massimo tumore/striato) e i dinamici, calcolati sulla curva tempo/attività del tumore (TAC), incluso il tempo al picco (TTP), la pendenza della curva, la morfologia della curva (in accumulo vs a plateau), sono stati valutati come perditori di aggressività. Per raggiungere questo obiettivo i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base allo stato di mutazione IDH ed è stata riscontrata una differenza in termini di parametri statici e dinamici in base al test del t-student.

Risultati: TBR mean, TBR max, TTP, la pendenza della curva TAC non sono risultati significativamente differenti nei sottogruppi di pazienti divisi a seconda del diverso profilo molecolare.

I parametri dinamici hanno reso possibile differenziare i gliomi in base alle caratteristiche molecolari descritte (stato di mutazione IDH e co-delezione 1p/19q) laddove non ci sono riusciti i parametri statici. In particolare, la morfologia in accumulo della curva TAC era evidente soltanto nel gruppo di gliomi di alto grado con mutazione IDH (2 pazienti su 6), tuttavia un tempo al picco più lungo è stato l'unico miglior perditore indipendente per identificare lo stato di mutazione IDH rispetto ai pazienti con glioma di alto grado wild-type (900 vs 290 secondi $p < 0.01$).

In particolare, il tempo al picco è stato più alto di 1200 secondi in due su tre pazienti con stato di co-delezione 1p/19q.

Conclusioni: L'analisi PET 18F-DOPA con acquisizioni dinamiche supera di gran lunga la valutazione delle caratteristiche molecolari dei pazienti con parametri statici. La predizione delle caratteristiche molecolari dei gliomi neo diagnosticati con PET 18F-DOPA e soprattutto la presenza o meno di una mutazione di IDH, può essere ottenuta con le acquisizioni dinamiche ma non con i correnti parametri statici.

INTRODUZIONE

La medicina nucleare è quella branca specialistica della medicina che si occupa di procedimenti diagnostici ed anche terapeutici basati sull'impiego di sostanze radioattive denominate radiofarmaci.¹

Essi vengono somministrati al paziente in piccole quantità, con modalità e tempi opportuni così che egli diventi una vera e propria sorgente di radiazioni.

Appositi strumenti permettono poi di rilevare dall'esterno la distribuzione del radiofarmaco all'interno del corpo del paziente fornendo così importanti informazioni sull'organo oggetto di studio.

In ambito neurologico essa si occupa per la maggior parte di malattie non oncologiche. In particolare, il focus in neurologia riguarda soprattutto le malattie neurodegenerative. Le indicazioni all'esecuzione di un esame PET e SPECT in neurologia, infatti, riguardano prevalentemente lo studio delle demenze neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer, la demenza frontotemporale e la demenza a corpi di Lewy; trovano poi campo anche in pazienti con disturbi del movimento affetti, ad esempio, dal morbo di Parkinson e dai Parkinsonismi neurodegenerativi.

Negli ultimi anni stanno emergendo anche indicazioni in ambito oncologico con particolare riferimento ai tumori cerebrali primitivi ed in minor misura alle localizzazioni secondarie da tumori solidi; ed è proprio nell'ambito della neuro-oncologia che sta crescendo il ruolo diagnostico e prognostico della medicina nucleare.

In particolar modo, con il presente elaborato si vuole porre l'attenzione sul grande contributo che l'utilizzo della PET fluorodopa in acquisizione dinamica può fornire nella stratificazione prognostica dei gliomi cerebrali di alto grado.

Nonostante la risonanza magnetica multiparametrica sia ad oggi l'esame Gold Standard imprescindibile nella diagnosi e nello studio dei tumori cerebrali in genere e dei glioblastomi in particolare, la PET, in quanto esame non invasivo e funzionale, sta assumendo sempre di più un ruolo cruciale nell'iter diagnostico, nel follow up e nell'inquadramento clinico del paziente affetto da glioblastoma cerebrale.

¹ Cittadini et al., *Cittadini*.

L'obiettivo è infatti quello di dimostrare come l'acquisizione dinamica delle immagini PET con l'utilizzo del tracciante amminoacidico fluorodopa possa fornire importanti informazioni utili alla caratterizzazione dei gliomi di alto grado grazie all'analisi delle modalità di acquisizione del tracciante stesso da parte del tumore.

Ad oggi, la PET con fluorodopa in acquisizione dinamica non è ancora citata nelle linee guida procedurali EANM del 2018 ed è considerata uno strumento diagnostico di subordinate riguardo al quale la letteratura è ancora scarsa.

I recenti studi in materia però promettono nuove prospettive per il futuro di questa patologia e costituiscono certamente solo l'inizio di un grande movimento di ricerca a cui si assisterà nei prossimi anni.

Nel presente elaborato, in particolare, si vuole approfondire e verificare la capacità che ha la PET 18F-DOPA in acquisizioni dinamiche di delineare il profilo prognostico del paziente correlando, fin dalla prima diagnosi di malattia, l'imaging ottenuto con il grading tumorale e soprattutto con il profilo molecolare ad esso correlato.

Grazie alla nuova classificazione istologico-molecolare WHO 2021 dei gliomi cerebrali, risultano infatti di maggiore importanza in termini prognostici le caratteristiche di biologia molecolare dei tumori stessi rispetto a quelle istopatologiche.

Si vuole dunque comprendere se la PET dinamica possa dire fin da subito qualcosa in più sulla natura molecolare della neoplasia rispetto a quello che direbbero i parametri statici.

Alla luce di queste opportunità, laddove ci sono dei quadri che non si chiariscono con il solo studio in risonanza, la PET dinamica, oltre a fornire le informazioni che già possiamo ottenere dalle acquisizioni statiche come il grading tumorale e la diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne, potrà fornire inoltre informazioni prognostiche, guidare il chirurgo alla sede migliore in cui effettuare la biopsia, ma soprattutto risulterà particolarmente utile nel follow up delle forme a basso grado.

In prospettiva futura, infatti, si prevede che la PET dinamica in particolare potrà aiutare sia a fotografare l'eventuale cambiamento del grading di forme a basso grado che tendono all'evoluzione in tumori ad alto grado, ma soprattutto risulterà molto preziosa in quei casi in cui la risonanza non riesce a determinare in modo sicuro la diagnosi di

ricidiva post terapia e nella diagnosi differenziale rispetto a radionecrosi nel paziente che ha eseguito in fase post-operatoria sedute di radioterapia.

Ciò assume quindi potenzialmente una grande importanza nel follow up del paziente spesso chirurgico, non solo per l'individuazione precoce della progressione di malattia, ma anche e soprattutto per una precoce presa in carico del malato progredito o che è andato incontro a ricaduta di malattia influenzando profondamente la sua prognosi *quoad vitam*.

CAPITOLO 1

1.1 CARATTERISTICHE CLINICHE, ISTOLOGICHE, MOLECOLARI, DIAGNOSI E TERAPIA DEI GLIOMI DI ALTO GRADO

Caratteristiche del tumore

I glioblastomi sono il tipo più comune di tumore cerebrale primitivo del sistema nervoso centrale.

La loro aggressività comporta una prognosi infausta, sono infatti responsabili della maggior parte dei decessi tra i pazienti con tumori cerebrali primari.²

Sebbene siano stati compiuti recentemente importanti progressi nella comprensione della biologia di questi tumori, ciò non si è tradotto fino ad ora in miglioramenti significativi nelle terapie o prognosi per i pazienti.

I glioblastomi rappresentano il 14,5 % di tutti i tumori primari del SNC e il 48,6% di tutti i tumori maligni del SNC.

Da un punto di vista epidemiologico l'incidenza complessiva del glioblastoma aggiustata per età negli Stati Uniti è di 3,22 casi ogni 100.000 persone anche se l'incidenza varia in tutto il mondo ed è influenzata oltre che dall'età anche dal sesso e dall'etnia.

Il tasso di incidenza, infatti, aumenta esponenzialmente oltre i 40 anni con una età media alla diagnosi di 65 anni e un picco nel decennio successivo; esso è inoltre un tumore più comune nel sesso maschile e quasi doppiamente più frequente tra i pazienti caucasici rispetto a quelli di etnia afroamericana.³

Questi tumori possono essere classificati in GBM primari e secondari, in base alla lesione preesistente.

Il sottotipo primario rappresenta il 90-95% dei GBM ed è il più comune tra gli anziani, soprattutto superati i 50 anni.

² Nozza, «Nuova classificazione WHO dei tumori cerebrali».

³ Wen et al., «Glioblastoma in Adults».

I GBM secondari si sviluppano dall'evoluzione di tumori astrocitici di basso grado e astrocitomi anaplastici nel corso di 4-5 anni circa. Rappresentano dal 5% al 10% dei GBM e sono più comuni tra i giovani.⁴

I glioblastomi contribuiscono in modo sproporzionato alla morbilità e alla mortalità, con una sopravvivenza relativa complessiva di 5 anni di solo il 6,8%, che varia in base all'età alla diagnosi e al sesso e una sopravvivenza globale mediana di 15 mesi nei pazienti trattati con l'applicazione del protocollo Stupp (vedi terapia).⁵

Numerosi studi hanno tentato di delineare un profilo di rischio per lo sviluppo di tale tipologia di tumore.

I fattori di rischio noti per il glioblastoma rappresentano però ad oggi una spiegazione per solo una piccola percentuale di casi.

In più studi indipendenti l'esposizione alle radiazioni ionizzanti a dosi medio-alte, in particolare nei bambini, sono state considerate un fattore di rischio.

Non sono state invece trovate correlazioni significative tra l'esposizione alle radiazioni non ionizzanti emesse dai telefoni cellulari e lo sviluppo di tumori cerebrali in genere. Si è invece individuato come fattore protettivo l'aver in anamnesi una storia di malattie atopiche (incluse allergie, asma, eczema e raffreddore da fieno), le quali ridurrebbero il rischio di glioma fino al 30%.

La stragrande maggioranza dei pazienti con glioblastoma non ha una storia familiare di cancro.

Nonostante circa il 5% dei gliomi sia su base familiare, solamente tra l'1 e 2% dei tumori presenta mutazioni con perdita di funzione dei geni oncosoppressori come avviene ad esempio nelle sindromi genetiche ereditarie di Lynch, nella Neurofibrinomatosi, nella Sclerosi Tuberosa.⁶

Biologia

Grazie al nuovo approccio molecolare a livello di genoma si sono identificati i loci contenenti i geni critici del glioma che subiscono alterazioni come, ad esempio, la

⁴ Soomro et al., «Molecular Biology of Glioblastoma: Classification and Mutational Locations».

⁵ «National Program of Cancer Registries (NPCR)».

⁶ Wen et al., «Glioblastoma in Adults».

mutazione della trascrittasi inversa della telomerasi (TERT), l'amplificazione del recettore del fattore di crescita epidermico EGFR (7p12) e la delezione dell'inibitore delle chinasi ciclina-dipendente 2A e 2B (CDKN2A/B).

Tra le mutazioni genetiche note poi ricordiamo la mutazione del gene tp53 (il cosiddetto "guardiano del genoma" con localizzazione cromosomica 17p13.1) e la perdita di eterozigosi del cromosoma 10q che è l'alterazione genetica più frequentemente individuata nei glioblastomi primari.⁷

Seguono in minor frequenza il riscontro di delezioni della proteina p16INK4a e di PTEN, gene localizzato sul cromosoma 10q23, appartenente alla famiglia delle proteine tirosin-fosfatasi; si tratta di un importante oncosoppressore che può inibire l'invasione cellulare, l'adesione cellulare alla matrice circostante e la formazione di nuovi vasi sanguigni.

Nel contesto delle rare forme ereditarie si ha il riscontro di mutazioni e delezione del gene della neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) che codifica per la proteina della neurofibromatosi. Esso costituisce un potenziale soppressore tumorale, pertanto la sua inattivazione nei GBM provoca una crescita cellulare eccessiva e meccanismi di tumorigenesi.

Infine, veniamo alla mutazione dell'isocitrato deidrogenasi (IDH), un enzima limitante la velocità nel ciclo dell'acido tricarbossilico (TCA) che catalizza l'acido isocitrico in acido γ -chetoglutarico e riduce il coenzima II nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) mediante decarbossilazione ossidativa all'interno della via metabolica del ciclo di Krebs.

La famiglia del gene IDH ha tre isomerasi, IDH1, IDH2 e IDH3.

La mutazione del gene IDH porta alla formazione anomala di acido 2-idrossiglutarico dall'acido γ -chetoglutarico.

Così facendo inibisce gli enzimi che dipendono dall'acido γ -chetoglutarico per le loro funzioni. Ciò causa cambiamenti epigenetici (ipermetilazione di un gran numero di geni) che si traducono in un diverso profilo di espressione genica e inattivazione di soppressori tumorali, e, in ultima analisi, insorgenza di GMB.

⁷ Wen et al.

Nei gliomi diffusi, IDH1 è la mutazione più frequentemente osservata in oltre il 90% dei casi, IDH2 solo nel 10% dei casi mentre la mutazione in IDH3 non è stata ancora trovata.⁸

Grazie all'approccio genomico e molecolare si sono potuti individuare inoltre importanti biomarcatori dal ruolo predittivo e prognostico come, primo tra tutti, lo stato di metilazione del promotore MGMT.⁹

L'O6-metilguaninaDNA metiltransferasi (MGMT) è un enzima di riparazione dell'escissione situato nel nucleo cellulare e responsabile della riparazione dell'acido desossiribonucleico (DNA).

Questo enzima è codificato dal gene MGMT, situato sul cromosoma 10q26.20.

Quando il DNA viene per qualsiasi motivo danneggiato, tale enzima viene portato all'interno del nucleo cellulare dove si lega all'O6-metil-guanina che lo demetila e quindi ripara efficacemente il danno al DNA. Allo stesso tempo, lo stesso MGMT viene disattivato in modo irreversibile. Pertanto, MGMT è chiamato un enzima suicida.

La trascrizione del gene MGMT sembra iniziare in un singolo sito all'interno di un promotore ricco di guanosinacitosina, non contenente sequenze TATA.

La metilazione di un promotore agisce per inibire (silenziare) la trascrizione del gene.¹⁰

Circa il 40% dei glioblastomi IDH-wildtype sarà metilato.

Da una moderna analisi aggregata di 5 studi di fase III, l'Overall Survival (OS) mediana nei pazienti metilati con MGMT è di circa 24 mesi rispetto ai 14 mesi nelle loro controparti non metilate.

La metilazione dell'enzima MGMT prevede infatti la risposta alla terapia standard di cura con Temozolomide con un aumento del 50% della OS mediana.

Il vantaggio dell'aggiunta del suddetto chemioterapico nei pazienti non metilati è meno chiaro in quanto nei glioblastomi privi di metilazione del promotore MGMT, il farmaco sembrerebbe avere pochi o nessun beneficio.¹¹

La Temozolomide, infatti, danneggia il DNA legando un gruppo alchilico alle basi della guanina formando O6-metilguanina.

⁸ Soomro et al., «Molecular Biology of Glioblastoma: Classification and Mutational Locations».

⁹ Melhem et al., «Updates in IDH-Wildtype Glioblastoma».

¹⁰ Soomro et al., «Molecular Biology of Glioblastoma: Classification and Mutational Locations».

¹¹ Melhem et al., «Updates in IDH-Wildtype Glioblastoma».

L'enzima O6-metilguanina metiltransferasi (MGMT) ripara il DNA rimuovendo specificamente questo gruppo alchilico citotossico.

Tuttavia, i GBM IDH wildtype hanno, intrinsecamente, un'attività MGMT ridotta, a causa dell'ipermetilazione delle isole CpG (o zone promotrici) del gene che codifica per MGMT.

Parliamo allora di “status MGMT metilato” che sarà ricercato sistematicamente mediante metodiche di reazione a catena della polimerasi (PCR).

Questo stato rappresenta quindi un fattore prognostico favorevole per la risposta alla chemioterapia con Temozolomide.¹²

Classificazione

Da un punto di vista classificativo la profilazione genomica ha fatto progredire la nostra comprensione della patogenesi molecolare del glioblastoma e ha identificato nuove opportunità per lo sviluppo di terapie orientate sul genotipo proprio di alcuni sottogruppi di pazienti.

Finora, tuttavia, i risultati del trattamento per i pazienti con glioblastoma non sono migliorati nonostante l'acquisizione di queste nuove conoscenze.

La classificazione del glioma si è sempre basata sull'istopatologia considerando le caratteristiche del GBM come tumore astrogliale con pattern di proliferazione microvascolare e/o necrosi.

Con la nuova classificazione istologico-molecolare integrata, aggiornata nel Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy (c-IMPACT NOW) e la più recente classificazione WHO CNS5, i gliomi astrocitari diffusi sono stati ora suddivisi in base al lignaggio molecolare dando sempre più dignità e importanza alle nuove conoscenze riguardanti gli aspetti molecolari del tumore stesso.¹³

Facendo un passo indietro nella storia delle classificazioni dei tumori del sistema nervoso centrale, fu Dumas Duport nel 1988 a elaborare il primo modello classificativo, noto come St. Anne Mayo System, così chiamato perché è stato creato

¹² Martin et al., «Le Glioblastome».

¹³ Wen et al., «Glioblastoma in Adults».

dalla collaborazione tra l'ospedale Sant'Anna di Parigi e la Mayo Clinic, che si basa fondamentalmente su alcuni criteri istopatologici correlati a 4 gradi di malignità clinica, il cosiddetto grading.

Nel grado I rientrano sostanzialmente tumori benigni in cui tutte le caratteristiche istopatologiche di cattiva prognosi, cioè le atipie nucleari, le mitosi, la proliferazione endoteliale, la necrosi sono assenti.

Man mano che saliamo nel grading, il IV presenta tutte queste caratteristiche ovvero le atipie nucleari, un elevato numero di mitosi, la presenza di proliferazione endoteliale, che significa neoangiogenesi, e la necrosi tissutale.

Il grading ottenuto in tal modo si è dimostrato prognosticamente molto utile e altamente riproducibile.

A seguito di questa la seconda classificazione che fu proposta nel 1993 dalla WHO /IARC offrì una nomenclatura nosografica di riferimento internazionale basata sulla codifica dei tumori umani secondo codici morfo-istopatologici ICD-O e su corrispondenti 4 livelli di gravità biologica.

Si parla quindi di tumori benigni nel grado 0, per il grado 1 sono tumori a comportamento non specificato, borderline o incerto; nel grado 2 rientra il carcinoma in situ e la neoplasia intraepiteliale di grado terzo e nell'ultimo grado, il 3, si parla di vero e proprio tumore maligno.

Quest'ultima ebbe nel 2007 un primo importante aggiornamento inclusivo di criteri immunocitochimici e nel 2016 un secondo includente importanti criteri genetici.

Dunque, secondo la classificazione WHO/IARC del 2016 i tumori del sistema nervoso centrale vengono suddivisi in diverse entità a seconda della struttura di origine della neoplasia e viene introdotto il concetto di "classificazione isto-molecolare".

Per quanto riguarda i tumori astrocitari e oligodendrocitari diffusi, in questa categoria rientrano i tumori che originano da cellule di origine gliale (gliomi) e includono in particolare tumori di derivazione dagli astrociti: in ordine crescente di malignità, di grado I e II gli astrocitomi diffusi, di grado III i cosiddetti astrocitomi anaplastici e di grado IV i glioblastomi.

Sono compresi inoltre tumori che traggono origine dagli oligodendrociti (oligodendrogliomi).

A loro volta ognuna di queste entità può essere distinta in diverse varianti a seconda della presenza o meno di specifiche mutazioni genetiche.

In particolare, l'astrocitoma diffuso viene distinto in base alle sue caratteristiche molecolari in IDH-mutante o IDH- wildtype o ancora non altrimenti specificato (NOS).

Lo stesso discorso si applica ai glioblastomi in cui assumono rilevanza anche gli aspetti morfologici del tumore che permettono di descrivere varianti a cellule giganti (che tendono ad avere un'alta frequenza di mutazioni TP53, ma solo rare amplificazioni di EGFR), epitelioidi (caratterizzate da frequenti mutazioni BRAFV600E) o sarcomatose.

In generale si possono quindi dividere i gliomi a seconda del grading in a basso e ad alto grado di malignità.

I gliomi a basso grado comprendono prevalentemente astrocitomi e oligodendrogliomi, ma possono essere rappresentati anche da ependimomi (che originano dagli ependimociti), astrocitomi pilocitici (dai pinealociti), gliomi del nervo ottico, astrocitomi subependimali e gangliogliomi.

I gliomi ad alto grado di malignità invece (WHO III e IV) sono rappresentati dalle forme anaplastiche dei tumori di basso grado e dai glioblastomi stessi che possono appunto svilupparsi de novo (primari) o derivare da astrocitomi di grado istologico inferiore (secondari).

Esiste infine il grande capitolo dei gliomi dell'età pediatrica che comprendono prevalentemente l'astrocitoma cerebellare, i gliomi del tronco cerebrale, il medulloblastoma e i gliomi ottico-chiasmatici e ipotalamici.¹⁴

L'ultima versione di tale classificazione, la sesta, è di recentissima fattura e risale infatti al 2021 ma, nonostante ciò, le sue fondamenta sono già riscontrabili in numerosi lavori redatti negli anni precedenti.

Come sappiamo già con l'edizione del 2000 e del 2006 cresceva il ruolo della patologia molecolare su quello della istopatologia e la quinta edizione non fu altro che una revisione della precedente.

I presupposti della nuova classificazione sono quindi essenzialmente quelli di revisionare la quarta edizione (ricalcata a sua volta dalla quinta) e secondo le raccomandazioni di Cimpact Now, gruppo di esperti che pubblica update sulle

¹⁴ Fazio, Loeb, e Seitun, *Neurologia di Fazio - Loeb*.

proposte e chiarimenti sui termini ed entità esistenti e nuove, quello di apportare nuove modifiche.

Sull'onda di innovazione apportata dall'ultima classificazione del 2021 vi sono ad oggi anche articoli che ne propongono una integrata tra istologia e biologia molecolare e neuroradiologia.

Grazie ai recenti progressi molecolari si sono potuti individuare dei marcatori di malattia che hanno comportato la necessità di modificare la classificazione soprattutto in merito alla tassonomia, alla nomenclatura e alle nuove tecnologie diagnostiche utilizzate.

Da un punto di vista tassonomico sono stati infatti introdotti nuovi marcatori molecolari e sostituiti alcuni termini per cui ad esempio non si parla più di "entità" ma di "tipo" così come le ormai vecchie "varianti" vengono sostituite dal termine "sottotipi".

Per quanto riguarda la nomenclatura rimangono alcuni termini accettati ma riconosciuti come inesatti e altri aboliti in quanto divenuti obsoleti quali ad esempio rispettivamente "glioma cordoide del terzo ventricolo" o "ependimoma mixopapillare della cauda" (il quale è così impropriamente nominato in quanto spesso non si tratta di un mixoma né ha caratteristiche papillari) e il termine "anaplastico" non più contemplato nella nomenclatura dei gliomi diffusi.

Nella descrizione delle caratteristiche genomiche e proteiche del tumore poi si verificano alcune modifiche di forma per cui ad esempio la denominazione delle proteine istoniche non tiene presente del primo amminoacido che è la metionina quindi la nuova classificazione ha un numero in più (es k27me3 ora diventa k28me3).

Aspetto di fondamentale importanza è ancora il grading che tiene conto di diversi aspetti: il tipo tumorale, l'aspetto clinico-patologico e anche l'istopatologia combinata alla biologia molecolare per cui appunto si parla proprio di "grading combinato istopatologico e molecolare".

Per definire i gradi si usano i numeri arabi e non più romani.

Con la dicitura "non altrimenti specificato" (NOS) si intende che mancano le informazioni necessarie a meglio descrivere il tipo tumorale e che i risultati ottenuti dalle indagini effettuate a proposito non sono diagnostici né specifici; spesso significa

che manca la tecnologia, manca il tessuto o il materiale per effettuare una corretta analisi e quindi classificare correttamente il tumore.

“Non altrove classificato” (NEC) invece in particolare implica che i risultati ci sono, sono stati ottenuti ma sono fuori dalla classificazione e pertanto non consentono il raggiungimento di una diagnosi.

Per quanto concerne l’uso delle nuove tecnologie diagnostiche, queste hanno permesso di delineare classi di metilazione, utili e nuove tramite tecniche di FISH e analisi molecolare.

Al contrario invece la microscopia elettronica ha perso importanza pratica.

Le nuove tecnologie di sequenziamento aggiungono un ulteriore livello di dettaglio alla nostra comprensione dell’eterogeneità intratumorale e dell’evoluzione del tumore nel glioblastoma.¹⁵

Sono state infatti identificate mutazioni alla base della patogenesi dei gliomi, in particolare la mutazione nell’isocitrato deidrogenasi 1 o meno frequentemente 2 (IDH1/2) è diventata un punto di diramazione definitivo nella diagnosi di glioma diffuso di tipo adulto.

La variante IDH più comune nel glioma (che comprende ben oltre il 90% di tutte le mutazioni IDH nel glioblastoma) è la mutazione IDH1 R132H, per la quale esiste una rapida colorazione immunoistochimica che permette uno screening iniziale veloce ed economico per la mutazione stessa.

Il riscontro di mutazioni in IDH1/2 nei gliomi diffusi dell’adulto consentono la previsione di una sopravvivenza prolungata del paziente.

Il sequenziamento riflesso per mutazioni IDH non canoniche, come IDH2 (codone 172), e mutazioni non-R132H in IDH1 (ad esempio, R132C o R132S), è pratica comune nell’ambito di ampi pannelli di sequenziamento di nuova generazione (NGS). Tuttavia, il sequenziamento mirato per il glioblastoma “negativo agli anticorpi” (cioè tumori che non sono positivi all’immunoistochimica IDH1 R132H) è considerato facoltativo quando i pazienti hanno più di 55 anni, poiché le mutazioni IDH in generale, e specialmente quelle non canoniche, sono molto rare nei pazienti più anziani.

¹⁵ Nozza, «Nuova classificazione WHO dei tumori cerebrali».

Infine, l'uso dell'immunoistochimica ATRX (proteina regolatrice della trascrizione) può essere utile, poiché la maggior parte dei casi di glioblastoma mutante IDH mostra una concomitante perdita di ATRX (sebbene non valga la situazione inversa ovvero non tutti i casi di glioblastoma istologicamente definito con perdita di ATRX sono mutanti IDH).¹⁶

Le mutazioni IDH si riscontrano in genere nella maggior parte dei gliomi di basso grado e sono associate a miglior prognosi, rispetto ai gliomi IDH-wildtype.

Una ulteriore alterazione individuata è la delezione dei bracci cromosomici 1p e 19q che tra i gliomi IDH mutati (in particolare oligodendrogliomi) che correla anch'essa con una prognosi minore.

Secondo la nuova classificazione WHO 2021 quindi i gliomi, i tumori glioneuroni e i tumori neuronali vengono suddivisi tenendo conto della sede correlata al dato clinico, l'istopatologia, il grading, le informazioni molecolari e secondo il nuovo criterio di età in:

- gliomi diffusi di tipo adulto
- gliomi diffusi a basso grado pediatrici
- gliomi diffusi ad alto gradi pediatrici
- gliomi astrocitari circoscritti
- tumori neuronali e glioneuroni
- tumori epidurali (nuovo)

Tra i gliomi diffusi di tipo adulto troviamo:

- astrocitoma con mutazione IDH 1 o 2 di grado 2, mutazione atrx (lunghezza anomala dei telomeri) o tp53 e assenza di codelezione 1p/19q, sono neoplasie molto regolari, simili all'astrocitoma diffuso di un tempo, di aspetto diffusamente infiltrante, ben differenziati, senza segni indicativi di anaplasia, né proliferazioni mitotiche o microvascolari e necrosi.
- astrocitoma, IDH-mutato di grado 3, neoplasia gliale astrocitaria infiltrante, caratterizzata da segni di anaplasia (atipie nucleari), importante attività mitotica, priva di proliferazioni microvascolari e necrosi.

¹⁶ Wen et al., «Glioblastoma in Adults».

- astrocitoma, IDH-mutato di grado 4 con proliferazioni microvascolari o necrosi all'esame istopatologico oppure delezione del gene CDKN2A/B in omozigosi.

Altre alterazioni genetiche caratteristiche (ma non diagnostiche) dell'"astrocitoma, IDH-mutato" sono le mutazioni dei geni ATRX e p53.

- oligodendroglioma con mutazione IDH e codelezione 1p/19q.
Recentemente, è stata riscontrata un'associazione tra la delezione del gene CDKN2A/B in omozigosi ed outcome sfavorevole nei pazienti affetti da oligodendroglioma anaplastico (secondo la vecchia classificazione WHO 2016).
- glioblastoma, senza mutazione di IDH (IDH wildtype), neoplasia gliale di aspetto diffusamente infiltrante, che presenti caratteristiche di proliferazioni microvascolari, necrosi, aplasia, mitosi.

Le mutazioni del promotore TERT, la combinazione di guadagno del cromosoma 7 e perdita del cromosoma 10 o l'amplificazione dell'EGFR sono ora considerate prove molecolari sufficienti di glioblastoma con esito clinico simile, anche quando l'esame istologico soddisfa solo i criteri di grado II o III dell'OMS.

- Astrocitoma senza mutazione IDH, (IDH-wildtype), in assenza delle caratteristiche istopatologiche e molecolari definenti il glioblastoma, insorge in pazienti mediamente più giovani, è più frequentemente di grado 2 ed è associato con minor frequenza alla delezione in omozigosi di CDKN2A/B, rispetto agli altri gliomi diffusi dell'adulto.¹⁷

In linea con la biologia distinta ed il comportamento clinico dei gliomi di grado IV in funzione dello stato della mutazione IDH, il gruppo di consenso cIMPACT-NOW suggerisce che il termine "glioblastoma" non si applichi più ai tumori con mutazione IDH e suggerisce invece il termine "astrocitoma, IDH-mutante, WHO grado IV" per tali tumori, per distinguerli dal glioblastoma IDHwt.¹⁸

¹⁷ Sansone, «La classificazione WHO 2021 dei tumori del sistema nervoso centrale: cambiamenti generali e focus sui gliomi diffusi».

¹⁸ Wen et al., «Glioblastoma in Adults».

| Diffuse Gliomas (CNS tumors WHO classification, 5 th edition, 2021) |
|---|
| <p>Adult-type diffuse gliomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astrocytoma, IDH-mutant • Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted • Glioblastoma, IDH-wildtype |
| <p>Pediatric-type diffuse low-grade gliomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i>- or <i>MYBL1</i>-altered • Angiocentric glioma • Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young • Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered |
| <p>Pediatric-type diffuse high-grade gliomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse midline glioma, H3 K27-altered • Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant • Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype • Infant-type hemispheric glioma |

Figura 1: estratto della classificazione WHO 2021 dei tumori del sistema nervoso centrale relativo ai gliomi diffusi.

Clinica e imaging

La diagnosi di glioblastoma viene effettuata nella maggior parte dei casi in seguito alle manifestazioni cliniche dovute alla rapida espansione e infiltrazione delle strutture cerebrali circostanti la massa stessa.

Il sintomo di presentazione più importante per frequenza è sicuramente la cefalea per lo più di difficile localizzazione e dalle caratteristiche aspecifiche, motivo per il quale spesso viene sottovalutata e non correttamente o tardivamente indagata.

Il dolore inizialmente diffuso e fluttuante tende progressivamente a peggiorare assumendo un carattere sordo e quasi continuo durante tutto l'arco della giornata.

Esso è dovuto fondamentalmente alla trazione locale o a distanza che esercita il tumore su quelle strutture all'interno del cranio che sono dotate di recettori dolorifici quali le meningi e i vasi stessi.

La cefalea notturna se accompagnata a nausea e a vomito con caratteristiche tipicamente neurologiche ovvero a getto e esplosivo, e a riscontro oftalmoscopico di papilledema bilaterale configura la triade sintomatologica tipica di ipertensione

endocranica, frequente reperto clinico di esordio di una lesione cerebrale occupante spazio.

La presenza e la gravità dell'ipertensione endocranica però dipendono in larga misura dalla velocità di accrescimento del tumore e dalla sua propensione edemigena.

I gliomi ad esempio sono tumori che data la grande velocità di crescita a cui vanno incontro possono non essere accompagnati da altrettanto sviluppo edemigeno e quindi non provocare alcun compenso pressorio intracranico.

Oltre a queste però amplissima è la gamma di manifestazioni cliniche correlate alla sede e al tipo di lesione in questione.

Frequentemente le lesioni focali producono segni e sintomi di deficit neurologico motorio, sensitivo o sensoriale; piuttosto presenti sono anche le alterazioni dello stato di coscienza e deficit di tipo cognitivo comportamentale a carattere anche isolato, es. afasia o aprassia ovvero disturbi isolati delle funzioni simboliche.¹⁹

In una gran parte dei casi però il segno di esordio di glioma è costituito dallo sviluppo di episodi di crisi epilettiche (parziali o generalizzate) in pazienti privi di precedenti anamnestici, in questi casi si consiglia sempre fin dall'esordio l'avvio di un trattamento medico antiepilettico.²⁰

Annoveriamo infine tra le manifestazioni cliniche meno frequenti anche le sindromi tumorali specifiche che presentano un assetto caratteristico e in alcuni casi patognomonico a seconda del tipo di tumore preso in esame, esempio tipico è lo sviluppo di un disturbo campimetrico nei gliomi del nervo ottico.

Da un punto di vista dell'imaging la RM strutturale con mezzo di contrasto Gadolino è lo strumento diagnostico di scelta per la valutazione del glioblastoma, ancora oggi considerato il Gold Standard diagnostico.

Radiologicamente, la maggior parte dei glioblastomi appare come una massa unifocale; circa il 20% è multifocale/multicentrico e le sedi preferenzialmente coinvolte si sono dimostrate essere gli emisferi cerebrali soprattutto a livello dei lobi frontali e temporali.

¹⁹ Fazio, Loeb, e Seitun, *Neurologia di Fazio - Loeb*.

²⁰ Martin et al., «Le Glioblastome».

Le immagini di risonanza mostrano quindi tipicamente una massa infiltrativa in accrescimento con margini scarsamente delineati che mostra intensità di segnale miste sull'imaging pesato in T1 (T1-WI).

Iperintensità eterogenee sono evidenti anche nelle sequenze pesate in T2/fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-WI, che mostrano tipicamente margini indistinti che si fondono con un esteso edema vasogenico.

Spesso sono presenti anche emorragie a vari stadi di evoluzione, alterazioni cistiche con livelli di liquidi/detriti e “vuoti di flusso” o enhancement multicentrico.

L'anamnesi patologica prossima correlata alle immagini di risonanza magnetica spesso sono da sole sufficienti per poter porre diagnosi radiologica di glioblastoma anche se spesso si possono dover compiere alcune importanti diagnosi differenziali con altri tipi di neoplasie intrassiali tra cui le metastasi, gliomi di grado inferiore e linfomi oppure con altri tipi di lesioni a carattere non neoplastico come ad esempio gli ascessi o le lesioni demielinizzanti che possono in qualche modo mimare l'aspetto radiologico del glioblastoma.

In questi casi può essere utile ai fini di diagnostica differenziale l'utilizzo di tecniche di imaging avanzate quali l'imaging pesato in diffusione (DWI) e l'imaging pesato in perfusione (PWI) che riflette lo stato della vascolarizzazione tumorale.

La risonanza magnetica con sequenze pesate in diffusione (DWI) fornisce i valori del coefficiente di diffusione apparente (ADC), parametro usato per valutare in modo indiretto la cellularità del tumore attraverso la misurazione della diffusività dell'acqua, quindi inversamente correlato alla densità delle cellule tumorali.

L'ADC ci aiuta infatti nelle principali diagnosi differenziali neoplastiche in quanto i glioblastomi hanno valori di ADC significativamente inferiori rispetto a quelli dei gliomi di grado inferiore ma superiori rispetto al linfoma primario del SNC.

Un ulteriore elemento di aiuto nell'individuazione delle proprietà fisiologiche e metaboliche dei glioblastomi è dato dall'uso di tecniche di risonanza magnetica avanzate quali l'imaging ponderato per perfusione come la risonanza magnetica con contrasto di suscettibilità dinamica (DSC) la quale misura il volume ematico cerebrale (CBV).

Esso è un marker di imaging che correla con la densità e l'area dei microvasi, quindi da un'idea della vascolarizzazione totale del tumore.

La risonanza magnetica dinamica con mezzo di contrasto misura la superficie di permeabilità che riflette la permeabilità del sistema vascolare.

Il CBV torna dunque nuovamente utile per distinguere il glioblastoma da possibili diagnosi alternative di altri tipi di tumore o gradi istologici in quanto sappiamo che la proliferazione microvascolare indotta dalla neoangiogenesi tumorale è proprio un segno distintivo di glioblastoma.

Diversi studi hanno valutato se alcuni aspetti specifici di imaging possano essere predittivi di specifiche alterazioni genotipiche o epigenetiche come lo stato IDH e la metilazione del promotore MGMT, rispettivamente.

E a tal proposito ad oggi si è arrivati alla conclusione che rispetto ai tumori IDH-mutanti, i tumori IDH-wildtype sono associati a valori relativi di CBV significativamente più alti.

La DSCMRI inoltre può anche essere utile per la differenziazione della pseudoprogressione in risposta alla radioterapia (RT) e immunoterapie dalla progressione vera e propria, sebbene l'accuratezza dei risultati ottenuti non sia sempre ottimale.

Le alterazioni metaboliche all'interno del GBM possono essere rilevate mediante spettroscopia RM che può infatti rilevare alterazioni delle concentrazioni di metaboliti all'interno del tumore; i glioblastomi, ad esempio, tipicamente mostrano un aumento della proliferazione cellulare, morte neuronale e necrosi dimostrata attraverso un picco elevato di colina, picchi soppressi di N-acetil aspartato (NAA)/ creatina e picchi aumentati di lattato/lipidi.

Questi cambiamenti sono sensibili ma non specifici per la diagnosi di glioblastoma, poiché cambiamenti simili possono essere osservati anche nel contesto di altre neoplasie o di malattie infiammatorie.

In conclusione, la risonanza magnetica è il principale strumento diagnostico nello studio dei casi di glioma in tutti gli stadi di malattia ma fornisce anche dettagli anatomici essenziali della lesione stessa e delle strutture cerebrali adiacenti per la pianificazione pre-chirurgica (fondamentale in particolare la risonanza funzionale per tumori situati vicino a posizioni eloquenti del cervello) nonché la valutazione precoce postoperatoria del tumore residuo.

La risonanza ha poi un ruolo cruciale nel proseguimento del trattamento terapeutico del paziente e nel suo follow up risultando infatti utile nella pianificazione della radioterapia, nella sorveglianza in corso di chemioterapia e nella diagnosi e definizione di ricorrenza di malattia.

A tal proposito il gruppo di lavoro per la valutazione in neurooncologia, RANO, si è occupato proprio di definire con criteri oggettivi e standardizzati, basati sulla risonanza magnetica, la risposta terapeutica.

Nonostante i molteplici campi di utilizzo e applicazione però spesso la risonanza può risultare inaffidabile nel valutare tramite la presa del mezzo di contrasto da parte del tessuto, la crescita tumorale.

Sono frequenti, infatti, i casi in cui sussiste il dubbio se si tratti di un accrescimento tumorale in termini dimensionali oppure di un incremento di contrasto di altra natura. Ad esempio, in corso di infiammazione indotta da alcune terapie aumenta la permeabilità vascolare del tumore e quindi la presa di contrasto; ciò avviene tipicamente con l'uso di corticosteroidi, antiangiogenici o agenti immunoterapici.

Per ovviare a questa tipologia di problematiche i criteri RANO sono stati recentemente aggiornati nella definizione "progressione tumorale", tuttavia non è ancora stato possibile definire una quantificazione precisa degli incrementi del segnale T2/FLAIR e le altre cause di aumento del segnale T2 o FLAIR, come quelle conseguenti agli effetti delle radiazioni, la demielinizzazione, il danno ischemico e l'edema.^{21 22}

Anche alla luce di queste difficoltà ecco che cresce in ambito neuroncologico il ruolo diagnostico e prognostico della PET.

²¹ Wen et al., «Glioblastoma in Adults».

²² Melhem et al., «Updates in IDH-Wildtype Glioblastoma».

Terapia

La terapia standard del paziente con tumori gliali fondamentale è da qualche anno a questa parte sempre la stessa ovvero prevede, secondo l'oramai consolidato protocollo STUPP, l'asportazione chirurgica totale o parziale della lesione, cicli di chemioterapia concomitante a radioterapia seguiti poi da chemioterapia adiuvante di mantenimento con Temozolomide (nome commerciale Temodal).

Tale protocollo nasce nel 2005 grazie al lavoro di Martina Ediri e Roger Stupp a Losanna che testarono per la prima volta la Temozolomide sui gliomi.

Esso, infatti, è un agente alchilante che nacque come farmaco per il carcinoma mammario nei confronti del quale però non dava nessun vantaggio terapeutico rispetto agli schemi che normalmente si utilizzavano e, grazie al fatto che per le piccole dimensioni era in grado di passare la barriera emato-encefalica, si pensò appunto che potesse essere utile per la patologia oncologica cerebrale.

Ne risultò che pazienti trattati con radioterapia e Temozolomide rispetto a quelli trattati solo con radioterapia avevano un vantaggio in quanto passavano da una sopravvivenza di 12 mesi a una di 14, un vantaggio che sembra irrisorio ma 2 mesi su 12, risultando statisticamente significativi, permisero l'approvazione del farmaco da parte dell'FDA per l'utilizzo nel trattamento dei gliomi cerebrali.²³

Poiché nessuno di questi trattamenti però si è fino ad oggi dimostrato curativo, il National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomanda l'inserimento dei pazienti idonei all'interno degli studi clinici come migliore opzione percorribile.

In linea generale l'integrazione delle cure palliative fin dalle prime fasi del decorso della malattia è una tappa importante e la "best supportive care" può essere la scelta più appropriata in alcuni tipi di pazienti.

Per quanto riguarda l'approccio chirurgico esso rappresenta il primo step fondamentale nell'iter terapeutico ma anche diagnostico di questi pazienti; infatti, grazie al tessuto neoplastico che si ottiene in sede di biopsia stereotassica o exeresi si raccolgono informazioni che permettono il raggiungimento di una diagnosi istologica. L'exeresi tumorale consente di ridurre la probabilità di progressione del tumore verso alti gradi e permette un ottimale controllo dei sintomi.

²³ Stupp et al., «Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma».

Per avere un impatto prognostico significativo si è visto che il chirurgo deve poter togliere almeno il 75% della massa tumorale secondo il principio per il quale più tumore che prende mezzo di contrasto si toglie, maggiore è la sopravvivenza dei pazienti.

L'estensione della resezione deve essere verificata mediante una risonanza magnetica precoce postoperatoria con mezzo di contrasto, preferibilmente entro 48 ore dall'intervento chirurgico.

Ad oggi si assiste a un cambio di punto di vista e si inizia a parlare di quanto tumore venga lasciato in sede piuttosto di quanto ne venga asportato e a seconda di ciò si costruiscono delle classi di sopravvivenza.

In generale sia per i gliomi di alto grado che per quelli di basso grado si rileva l'importanza di adottare un comportamento chirurgico aggressivo allargando i margini di exeresi fin oltre la lesione captante in sequenze di risonanza Flare, col fine di ridurre il rischio di recidiva e la trasformazione maligna.²⁴

Con questo tipo di atteggiamento però aumenta il rischio di indurre deficit neurologico al paziente soprattutto dal momento che i gliomi tendono a insorgere in aree cerebrali fluenti e difficilmente distinguibili dal tessuto cerebrale sano.

Si può affermare infatti che la resezione microchirurgica radicale di un glioblastoma sia alquanto limitata dalla natura altamente invasiva e infiltrante del tumore stesso che tende a estendersi in modo significativo anche a distanza dalla massa principale.

Da ciò nasce l'esigenza di porre attenzione all'outcome neurologico post-operatorio e ciò viene reso possibile grazie all'utilizzo di tecniche di mappaggio cerebrale che aiutino a impostare l'intervento non più solo su aspetti morfologici ma anche e soprattutto su quelli funzionali.

Il principio generale che guida le scelte chirurgiche è quello per cui prevenire nuovi deficit neurologici permanenti è un obiettivo più importante rispetto a quello di massimizzare l'estensione della resezione.

Viene quindi ribadita l'importanza di una valutazione prognostica completa che guardi alla chirurgia non soltanto come il più importante mezzo terapeutico a disposizione ma anche come possibile fonte di deficit postoperatori dovuti a complicanze emergenti in fase di intervento che comportano un peggioramento della prognosi del paziente.

²⁴ Solheim et al., «Glioblastoma resection».

Sia per questo motivo che per la complessità della chirurgia in sé sarebbe opportuno inviare i pazienti a centri ad alto volume specializzati nella cura dei pazienti con tumore al cervello.

In fase di follow up poi nel momento in cui il tumore dovesse recidivare, come accennato precedentemente, una opzione consigliabile per il paziente è quella di entrare a far parte di un trial clinico o comunque essere sottoposto a una seconda linea terapeutica che in genere è rappresentata da farmaci ad azione anti-angiogenetica come ad esempio il Bevacizumab.

Tale classe di farmaci però da alcune problematiche di follow up in quanto alle immagini in risonanza magnetica può dar luogo a degli aspetti di pseudo risposta o pseudo progressione perché interferisce con la presa di contrasto (dal momento che appunto ha un'azione anti angiogenetica) dove invece la neoplasia sta crescendo ugualmente.

In questo caso quindi la PET si svela un'importante indagine strumentale per un corretto management del paziente che in caso di non risposta o progressione di malattia correttamente individuata all'imaging neuronucleare dovrà per lo meno interrompere il farmaco inefficace.

In seguito all'intervento di massima resezione sicura, il trattamento generalmente accettato per il glioblastoma prevede la radioterapia (RT) con somministrazione di Temozolomide concomitante ($75 \text{ mg/m}^2/\text{giorno} \times 6$ settimane) e successivamente Temozolomide di mantenimento ($150\text{-}200 \text{ mg/m}^2/\text{giorno} \times 5$ giorni per la durata di ogni ciclo ogni 28 giorni).

Poiché come accennato, lo stato di metilazione del promotore MGMT è predittivo dell'efficacia del farmaco, questo può essere sospeso in pazienti selezionati con tumori non metilati MGMT in cui il beneficio del chemioterapico sia minimo, o quando i rischi di esso superano i benefici (ovvero, la tossicità limita l'uso di TMZ).

Nei pazienti sintomatici si possono adottare alcune strategie terapeutiche/sintomatiche che mirino a migliorare le manifestazioni cliniche e quindi la qualità della vita del paziente affetto.

Ad esempio, i corticosteroidi (generalmente il Desametasone) vengono somministrati in quanto antiedemigeni per alleviare i deficit neurologici e i segni di ipertensione endocranica dovuti all'edema vasogenico prodotto dal tumore stesso.

Dal momento che vi è una crescente evidenza del possibile effetto avverso che il cortisone può avere sull'esito del paziente complessivamente si ritiene che debba essere evitato nei pazienti non gravati da sintomi e che invece in caso di assunzione cronica sia presa in considerazione una terapia per la profilassi dell'osteoporosi e della polmonite da *Pneumocystis Jirovecii*.

Spesso poi i pazienti con glioblastoma sono soggetti a crisi epilettiche convulsive che necessitano fin dagli esordi l'assunzione di farmaci antiepilettici (AED).

Per contro non è stato mai dimostrato chiaramente un beneficio della profilassi primaria prolungata con AED in pazienti che non abbiano mai avuto episodi convulsivi.

In questi pazienti anche il rischio di tromboembolia venosa (TEV) è elevato soprattutto nel periodo perioperatorio per cui la maggior parte, sebbene non tutti, gli studi suggeriscono che il rischio di precipitare l'emorragia intratumorale con anticoagulanti sia accettabilmente bassa, anche nei pazienti trattati con Bevacizumab.

Fondamentalmente la maggior parte degli anticoagulanti (Eparina a basso peso molecolare, Dicumarolici e Nao) sono stati segnalati come sicuri nei pazienti con tumori cerebrali e per questo utilizzati a fini preventivi.

I deficit cognitivi, cambiamenti di personalità e disturbi dell'umore sono le principali manifestazioni cliniche nei pazienti con glioblastoma; nonostante ciò i trattamenti medici per questa tipologia di sintomi con inibitori dell'acetilcolina esterasi (Donepezil) o psicostimolanti (Metilfenidato, Modafinil) per prevenire il declino cognitivo e l'affaticamento dopo radioterapia in pazienti con tumori cerebrali in genere non hanno avuto successo e non si hanno ancora a disposizione ulteriori armi terapeutiche per migliorare la qualità della vita di questi pazienti.^{25 26}

²⁵ Truffelli, «Chirurgia dei gliomi: stato dell'arte».

²⁶ Wen et al., «Glioblastoma in Adults».

1.2 RUOLO DELLA PET NEI TUMORI DI ALTO GRADO E LINEE GUIDA PROCEDURALI EANM/RANO/EANO

Lo scenario PET cerebrale e tumori cerebrali è uno scenario in continua evoluzione e con alcune peculiarità rilevanti, soprattutto per quanto riguarda l'importanza crescente della biologia molecolare che potrebbe rendere la PET un esame protagonista nello studio dei glioblastomi in quanto esame funzionale.

Tutto comincia in letteratura nel 2016 quando furono pubblicate le raccomandazioni del RANO PET che vedevano tante indicazioni per la PET, soprattutto come esame di completamento nei casi in cui la risonanza non fosse sufficiente a raggiungere una diagnosi di certezza.

In fase diagnostica iniziale la PET non ha tanto un aiuto di diagnosi ma piuttosto di definizione e delimitazione dell'estensione del tumore.

Certamente ci sono ancora alcune problematiche nel raggiungere una ottimale accuratezza diagnostica soprattutto per quanto riguarda i falsi positivi ma anche e i falsi negativi.

Ci sono ad esempio in media circa un 20-30 % di situazioni in cui sono presenti gliomi a basso grado che possono risultare negativi alla PET, in questi casi non diciamo che non c'è tumore ma bensì che si è riscontrata una negatività per il tracciante.

La capacità della PET di delineare la sede della lesione e di dare informazioni sulla stessa viene sfruttata spesso per l'esecuzione eventuale di una biopsia, nella pianificazione chirurgica e in casi particolari anche nella delimitazione di un piano radioterapico.

L'indicazione principale è la diagnosi differenziale tra una alterazione dovuta alle precedenti terapie come radioterapia, chirurgia, radionecrosi e progressione di malattia o in caso di malattie sistemiche per escludere la pseudoprogressione o la pseudo risposta.²⁷

²⁷ Morbelli, «DMT Neuro-oncologico».

Linee guida EANM²⁸

L'Associazione Europea di Medicina Nucleare (EANM), la Società di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare (SNMMI) insieme con l'Associazione Europea di Neurooncologia (EANO) e il gruppo di lavoro per Valutazione della risposta in neurooncologia con PET (PET-RANO) nel 2018 hanno pubblicato le nuove linee guida procedurali circa il ruolo della PET cerebrale nell'iter diagnostico dei tumori gliali.

L'obiettivo è quello di riuscire ad ottenere uno standard di imaging PET utilizzando come traccianti il classico fluorodesossiglucosio (FDG) ma soprattutto gli amminoacidi radiomarcati MET, FET e FDOPA.

Tali linee guida si pongono inoltre lo scopo di poter assistere i professionisti della medicina nucleare nel raccomandare, eseguire, interpretare e riportare i risultati dell'imaging PET cerebrale nei pazienti con glioma.

Come abbiamo già ampiamente sottolineato le linee guida dopo aver enfatizzato il ruolo di prim'ordine della risonanza magnetica per immagini (MRI) nei pazienti con glioma chiariscono come l'imaging PET potrebbe avere un ruolo importante non solo nella gestione clinica dei pazienti affetti ma anche nello studio e nella ricerca di nuove strategie per il trattamento del glioma in cui una eventuale progressione di malattia risulta particolarmente difficoltosa da individuare con la sola risonanza magnetica.

I radiotraccianti utilizzati nell'imaging della pratica clinica appunto sono ad oggi il 2desossi-2-[18F] fluoro-D-glucosio (FDG) coinvolto nel metabolismo glucidico cellulare e molecole implicate nel trasporto di amminoacidi nel sistema L comprendente [11C-metil]-metionina (MET), O-(2-[18F]fluoroetil)L-tirosina (FET) e 3,4 - diidrossi-6-[18F]fluoro-L-fenilalanina (FDOPA).

I suddetti radiofarmaci devono essere iniettati nel paziente in bolo e le dosi raccomandate nell'adulto sono:

18F-FET: 185–200 MBq

11C-MET: 370–555 MBq

18F-FDOPA: 185–200 MBq

18F-FDG: 185–200 MBq

²⁸ Law et al., «Joint EANM/EANO/RANO Practice Guidelines/SNMMI Procedure Standards for Imaging of Gliomas Using PET with Radiolabelled Amino Acids and [18F]FDG».

Indicazioni cliniche comuni

Le comuni indicazioni cliniche all'esecuzione di un esame di imaging PET nel glioma riguardano sia la fase di diagnosi primaria che una successiva di diagnosi di recidiva di tumore e follow up.

In prima battuta in particolare la PET ha un ruolo importante nel riuscire a differenziare i tumori di alto grado dai gliomi di basso grado o da lesioni di natura non neoplastica. Oltre ad avere un ruolo prognostico è molto utile per delineare l'approccio al paziente poiché riesce a caratterizzare meglio la lesione da un punto di vista dimensionale al fine di poter programmare accuratamente un eventuale biopsia e pianificare la chirurgia o la radioterapia.

Dal momento che spesso questi tumori sono anche molto eterogenei per cui possono contenere al loro interno un grading doppio, il prelievo bioptico di tessuto neoplastico avverrà tipicamente nella sede più captante ovvero correlata al grado più elevato.

Ovviamente, infatti, la prognosi del paziente *in toto* è condizionata dal grado più alto del tumore e quindi se vogliamo caratterizzarlo ottimalmente, come diagnosi e come prognosi, dobbiamo trovare la zona più captante; compatibilmente con la necessità anche di limitare i danni che la biopsia fa all'encefalo del paziente si sceglie di fare la biopsia insieme ai neurochirurghi nella sede che capta di più, pertanto vengono fornite loro delle immagini che usano per decidere appunto dove "biopsiare" precisamente.

Per quanto riguarda la recidiva di malattia la PET è in grado di riuscire a individuarla e differenziarla da quelle che sono possibile insidie che potrebbero portare a una mancata diagnosi quali ad esempio lo sviluppo di cambiamenti tissutali indotti dal trattamento, pseudoprogressione e radionecrosi.

Nel corso del monitoraggio nel tempo del paziente poi questo tipo di imaging è in grado di rilevare una eventuale trasformazione maligna della lesione da basso ad alto grado nonché di valutare la risposta del tumore durante e dopo il trattamento terapeutico impostato.

In particolare, si è dimostrata fondamentale per differenziare la risposta vera e propria del tumore dalla pseudorisposta durante la terapia con farmaci ad azione antiangiogenetica.

PET FDG

In ambito neuroncologico in generale e nello studio dei gliomi in particolare, la PET con tracciante FDG ha un ruolo più limitato rispetto a quella che si serve di radiofarmaci amminoacidi in quanto vi è fisiologicamente un elevato assorbimento del tracciante glucidico da parte della materia grigia cerebrale che impedisce una corretta visualizzazione delle immagini.

Fisiologicamente, infatti, il tracciante a base di glucosio viene comunemente captato a livello della materia grigia ovvero corteccia cerebrale, cerebellare e nuclei grigi profondi. Una moderata captazione si ha anche a livello dei muscoli extraoculari.

Si è evidenziato poi come il movimento o la stimolazione sensoriale del paziente durante l'esecuzione dell'indagine di imaging possa portare a una maggiore captazione nelle aree di corteccia cerebrale associate alla attività svolta in quel momento.

Per via di questa variabile captazione sono numerose le insidie possibili con l'utilizzo dell'FDG: oltre a quelle comuni a tutti i tipi di traccianti e indipendenti dalla natura degli stessi, ovvero un possibile assorbimento aumentato nelle lesioni infiammatorie e nei foci irritativi di origine delle crisi epilettiche o al contrario un assorbimento sottostimato nelle lesioni di piccole dimensioni rispetto alla risoluzione dell'immagine, ci sono quelle più proprie legate all'utilizzo dell'FDG stesso.

In particolare, come abbiamo già accennato l'elevata captazione da parte della materia grigia cerebrale può coprire e oscurare eventuali lesioni nel contesto o circostanti la materia grigia stessa.

Inoltre, è sempre bene attenzionare con cura ai livelli di glucosio nel sangue del paziente al momento dell'esecuzione dell'esame in quanto se questi sono troppo elevati possono ridurre l'assorbimento nella lesione tumorale e nella sostanza grigia che apparirà sana compromettendo una corretta individuazione della lesione; questo è il motivo per il quale è di fondamentale importanza sottoporre il paziente all'indagine rigorosamente a digiuno.

Possibili insidie sono poi rappresentate dall'infiltrazione perivascolare del tumore e dalle anomalie anatomiche.

In ultima analisi anche gli effetti del trattamento possono portare a una ridotta captazione dell'area in questione e delle regioni cerebrali che ricevono da essa l'input sinaptico (fenomeno di diaschisi).

Dunque, per questi motivi il ruolo della PET con FDG è confinato soprattutto alla distinzione delle recidive tumorali dalla necrosi da radiazioni o per distinguere il glioma dal linfoma cerebrale o da una infezione opportunistica.

Per quanto riguarda le metodiche di acquisizione con tracciante FDG, si parla solitamente di 10-20 min di acquisizione di immagini statiche ottenute almeno 45 min dopo l'iniezione del tracciante stesso.

L'immagine ottenuta deve essere successivamente coregistrata e fusa con le recenti sequenze MRI T1 e T2/FLAIR con mdc ad alta risoluzione.

A questo punto è possibile eseguire un'analisi visiva qualitativa per classificare la lesione di interesse come positiva, quando la captazione di FDG supera visivamente l'attività nella referent region (spesso si prende come tessuto di riferimento la sostanza bianca apparentemente normale o la corteccia cerebrale), o negativa, quando la captazione di FDG nella lesione è inferiore a quella osservata nella stessa regione di riferimento.

Per quanto riguarda l'interpretazione delle immagini i valori numerici di cut-off di SUV medio o massimo per distinguere il tumore dalle lesioni benigne, come la necrosi da radiazioni, per la classificazione dei tumori e per la definizione del volume tumorale biologico non sono disponibili o ben stabiliti per FDG.

Nonostante ciò, quello che si osserva nell'interpretazione dei dati statici alla diagnosi primaria di glioma è spesso un assorbimento di FDG da parte della neoplasia che è tanto maggiore quanto è più alto il grado della lesione stessa e quindi caratterizzata da prognosi peggiore.

In particolare, in linea generale, e non senza numerose eccezioni, si può affermare che i gliomi di alto grado presentano una captazione del tracciante maggiore rispetto a quella della sostanza bianca mentre i gliomi di basso grado assorbono il tracciante stesso in maniera simile o anche inferiore alla sostanza bianca stessa.

Esistono infatti casi di sovrapposizione tra gliomi di alto e basso grado che assorbono FDG in modo maggiore rispetto alla sostanza bianca ma meno della grigia.

Dunque, si comprende il motivo per il quale ad oggi non sono ancora state stabilite soglie quantitative ottimali o criteri di analisi visiva per predire il grado tumorale o la prognosi del paziente solo in base al dato fornito dalla PET con FDG.

Un simile discorso può essere impostato nella valutazione del paziente soggetto a sospetta recidiva tumorale in quanto se è vero che una elevata captazione del tracciante

è correlata alla recidiva del tumore è anche vero che questa può verificarsi anche dopo un trattamento radioterapico o in presenza di radionecrosi e d'altra parte non è da escludersi che i tumori ricorrenti possono avere una captazione di FDG relativamente bassa.

Sono stati quindi proposti molti criteri per poter riuscire a distinguere la necrosi da radiazioni dal tumore ricorrente.

Utilizzando come regioni di riferimento la sostanza bianca e grigia sane si è visto che le lesioni con captazione di FDG simile o inferiore a quella della sostanza bianca sono verosimilmente necrosi da radiazioni, mentre le lesioni con captazione di FDG superiore a quella della materia grigia sono molto probabilmente tumori ricorrenti.

Se la captazione è invece superiore a quella della sostanza bianca ma inferiore a quella grigia la lesione può ragionevolmente rappresentare sia una necrosi da radiazioni, che un tumore ricorrente o anche una combinazione dei due.

Traccianti amminoacidici

Per far fronte alle difficoltà incontrate nell'acquisizione ma soprattutto nell'interpretazione dell'immagine PET con tracciante FDG, sono stati elaborati nuovi traccianti di natura amminoacidica appositamente studiati per garantire una applicazione ottimale in ambito neuroncologico. A livello del tessuto cerebrale, infatti, si devono usare sostanze che siano captate adeguatamente dalla lesione ma che garantiscano anche un background molto basso. È questo il caso dei traccianti amminoacidici in particolare FET, MET e Fluorodopa; tutti a basso uptake da parte del tessuto cerebrale sano e con capacità di superare la barriera ematoencefalica anche quando essa è intatta (motivo per cui il loro utilizzo non è esclusivo della patologia tumorale cerebrale). Ad oggi non è ancora disponibile una robusta letteratura che ci dia delle indicazioni precise sulle principali differenze tra i vari traccianti ma in generale nel confronto fra Dopa e FET nelle acquisizioni statiche non sono state osservate grandi differenze e nemmeno con la Metionina (utilizzata però molto meno perché il legame con il carbonio ha una emivita molto più breve di circa 20 minuti).²⁹

²⁹ Morbelli, «DMT Neuro-oncologico».

FET

Per quanto riguarda il tracciante FET le stesse linee guida riportano gli standard per la sua acquisizione: 20 minuti per le immagini statiche ottenute 20 minuti dopo l'iniezione.

Fisiologicamente di norma il tracciante FET viene comunemente captato dalle strutture vascolari, dal cervelletto, dai gangli della base, dalla pelle e dalle ghiandole salivari, in minor misura si ha un assorbimento a livello della ghiandola pineale, nel plesso coroideo e nel midollo osseo del clivus.

Per il tracciante amminoacidico FET vi è anche la possibilità di acquisire immagini dinamiche delineando delle curve tempo-attività le cosiddette TAC che mettono in rapporto la radioattività tissutale media nella ROI (region of interest) e il tempo.

Per una maggiore accuratezza si consiglia di tracciare la TAC del cervello sano per poi confrontarla con quella ottenuta in corrispondenza della sede della lesione.

La forma della curva TAC che si ottiene può essere classificata come crescente, decrescente o plateau; e, annotando il tempo impiegato dal tracciante per raggiungere il picco di massimo assorbimento, si ottiene il cosiddetto TTP ovvero time to pick, fondamentale parametro che si è riusciti a correlare con l'aggressività dei gliomi.

Si è evidenziato infatti che un picco raggiunto più precocemente correlava con gliomi più aggressivi.

Dal momento che il tracciante FET ha la caratteristica di essere assorbito anche dalle strutture vascolari, nei primi 15 minuti dopo l'iniezione l'assorbimento del pool di sangue è piuttosto elevato e può avere lo stesso aspetto dell'assorbimento tumorale; per questa sua peculiarità inoltre un TAC con morfologia in aumento può indicare una lesione infiammatoria ipervascolarizzata e sempre per lo stesso principio dopo un trattamento antiangiogenico la TAC può cambiare da un andamento decrescente ad un andamento crescente.

In generale per interpretare le immagini FET PET dinamiche bisogna considerare quindi il time to pick, la forma della TAC e di conseguenza l'andamento della captazione nel tempo.

Seguendo questi parametri si è evidenziato che un picco precoce ottenuto entro i 20 minuti dall'iniezione del tracciante seguito da un plateau o da una TAC decrescente è piuttosto indicativo di tumore di alto grado.

Al contrario una captazione in aumento continuativo nei primi 40 minuti dall'iniezione è più caratteristica (ma non specifica) di lesioni tumorali gliali di basso grado, nonché di fenomeni di radionecrosi o pseudoprogressione.

In ultima analisi un cambiamento dell'andamento della curva TAC rilevato in fase di follow up di gliomi di basso grado che dimostra lo sviluppo di un picco iniziale con TAC decrescente è indicativo di trasformazione maligna del tumore stesso.

F-DOPA

Si tratta di un analogo della fenilalamina che si lega ai trasportatori amminoacidici LAT1 molto espressi da parte delle cellule dei tumori cerebrali gliali ma in generale nei tumori e poco espressi invece dal tessuto cerebrale sano che presenta infatti un basso uptake amminoacidico.

La fluorodopa non si usa solo per vedere l'uptake degli amminoacidi ma è un precursore della dopamina quindi quando noi vediamo l'uptake sullo striato, non è aspecifico, non è un off target binding, ma è invece specifico perché la fluorodopa si lega laddove c'è attività dell'enzima dopa decarbossilasi quindi appunto a livello dello striato; ciò non rappresenta un grande problema ai fini interpretativi neuroncologici in quanto i tempi di acquisizione nelle diverse sedi di captazione sono diversi.

In neuroncologia si aspettano 15 minuti, nell'ipotesi di Parkinson e quindi di captazione del tracciante da parte della sostanza nera, invece si acquisisce dopo 70-90 minuti.³⁰

Il tracciante, a differenza del FET, non presenta nessun assorbimento da parte delle strutture vascolari.

Si rileva però una comune captazione a livelli dei gangli della base, nell'ipofisi e in minor misura nel cervelletto, nella pelle, nel nervo ottico, nei muscoli oculari e nelle ghiandole salivari.

Solo occasionalmente si riscontra assorbimento anche da parte della ghiandola pineale. Esso come abbiamo accennato ha un importante uptake anche a livello dello striato che diviene quindi una reference region, ovvero una sede di riferimento che capta più

³⁰ Morbelli.

o meno sempre allo stesso modo e che assume il ruolo di metro di paragone nei confronti delle captazioni patologiche che si rilevano alle immagini.

Ad esempio, quindi tutto ciò che risulta il doppio più captante rispetto allo striato viene considerato positivo, sotto l'1 invece, soprattutto in ambito di una prima diagnosi, si considera un dato di bassa captazione e meno suggestivo, grossolano.

In generale si calcola sempre il rapporto della captazione del tumore con lo striato controlaterale ma anche con l'emisfero, la regione omologa omolaterale e così si costruisce una ROI a banana.

Per quanto riguarda l'aspetto procedurale si fanno 10-20 minuti di acquisizione di immagini statiche ottenute 10-30 minuti dopo l'iniezione del tracciante.

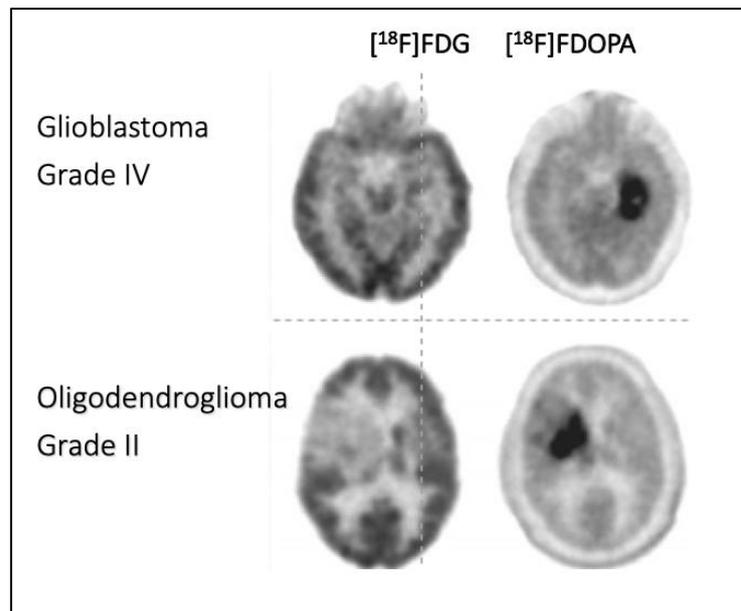


Figura 2: rilevanza e significato del segnale AA-PET

MET

La metil-11C-L-metionina (11C-MET) è un tracciante che si è dimostrato adatto per l'imaging dell'estensione dei gliomi, in quanto viene trasportata specificamente nei tumori ma solo in modo insignificante nel cervello normale.

È stato dimostrato che l'11C-MET possiede un'elevata specificità nel rilevamento del tumore, nella delimitazione del tumore e nella differenziazione di tumori benigni da lesioni maligne.

L'assorbimento di 11C-MET, che sembra essere causato da un aumento del trasporto mediato da carrier piuttosto che da un'elevata sintesi proteica, è correlato con la proliferazione cellulare, l'espressione in vitro di Ki-67 e l'espressione dell'antigene nucleare delle cellule in proliferazione nonché con la densità dei microvasi.

Sfortunatamente, la breve emivita dell'11C (20 min) e il rapido catabolismo della metionina in vivo limitano la modellazione cinetica di 11C-MET.³¹

Da un punto di vista procedurale si procede con 20 min di acquisizione dell'immagine statica ottenuta 10 min dopo l'iniezione.

La fisiologica distribuzione del tracciante ricalca le stesse sedi del FET.

In linea generale le immagini PET che si ottengono con questi traccianti vengono analizzate visivamente eseguendo una valutazione qualitativa in base al rapporto tra l'assorbimento del tracciante da parte della lesione e quello dell'attività di fondo della corteccia controlaterale.

Per una migliore valutazione poi, proprio come avviene per l'FDG, le immagini devono essere coregistrate e fuse con immagini recenti ad alta risoluzione nelle sequenze di risonanza pesate in T1 o pesate in T2/FLAIR.

Il calcolo del SUV è facoltativo.

Poiché MET, FET e FDOPA sono tutti trasportati attraverso la barriera emato-encefalica e all'interno delle cellule mediante il trasporto di amminoacidi del sistema L, ci si può aspettare che tutti presentino insidie simili ovvero processi patologici che possano confondere l'interpretazione dell'immagine ottenuta.

³¹ Jacobs et al., «18F-Fluoro-L-Thymidine and 11C-Methylmethionine as Markers of Increased Transport and Proliferation in Brain Tumors».

È questo il caso di: ascessi cerebrali, infezioni, infiammazione, ematomi, infarto, anomalie venose dello sviluppo, demielinizzazione, radionecrosi/modifiche indotte da radiazioni, crisi epilettiche.

Inoltre, può capitare una sovrastima dei valori di captazione se vi è una captazione ridotta nel VOI (volume of interest) del tessuto cerebrale di riferimento dovuta ad alterazioni strutturali dello stesso come ad esempio atrofia, traumi e infarti, o ridotto rilascio del tracciante (ischemia).

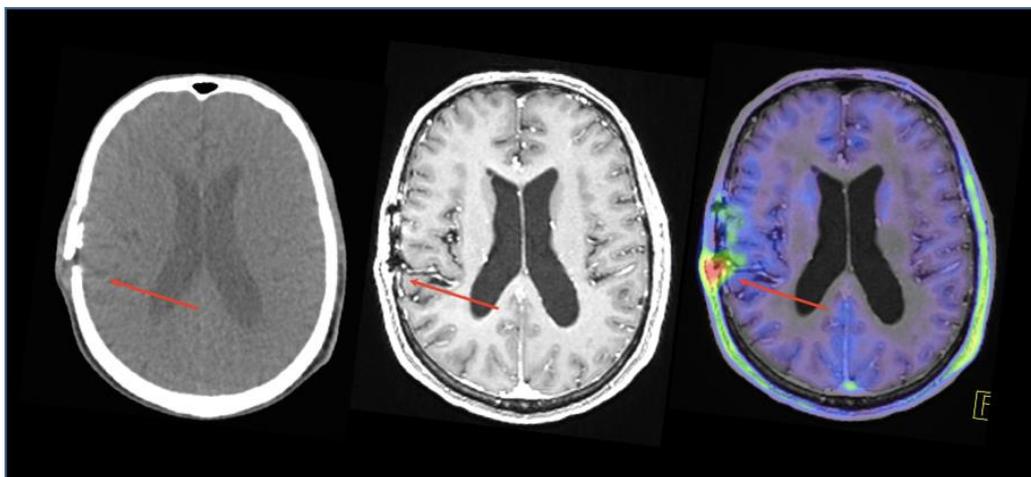
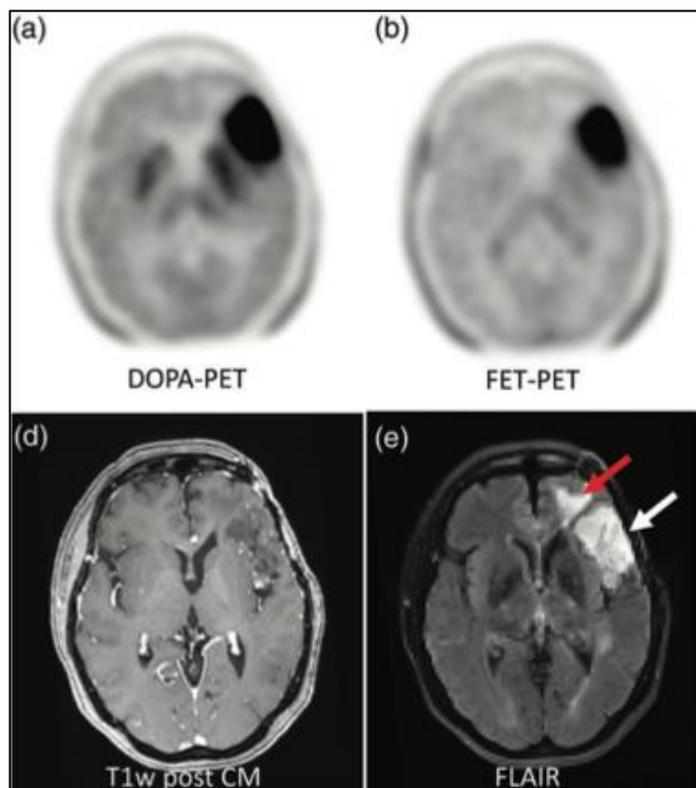


Figura 3: esempio di pitfalls: ascesso



| PET tracer | Blood signal | Striatum Uptake | Grading | Cut-off |
|------------|--------------|-----------------|---------|----------------|
| MET | no | Weak | no | >1.6-1.8 brain |
| FET | yes | Weak | yes | >1.3 brain |
| FDOPA | no | Strong | ? | > Striatum |

Figura 4: comparazione tra traccianti amminoacidici PET

1.3 LE NOVITÀ DEGLI ULTIMI ANNI

Da qualche anno a questa parte è grande il fermento che si sta creando intorno alle novità e al possibile utilizzo della Pet in acquisizione dinamica in ambito neuroncologico.

Dopo il riconoscimento anche da parte delle linee guida Eano del 2018 dell'utilità dell'uso del tracciante FET in acquisizione dinamica, gli studi della comunità di medicina nucleare si sono concentrati su un altro promettente tracciante amminoacidico ovvero la Fluorodopa.

Come accennato la letteratura al riguardo ad oggi è ancora piuttosto scarsa sebbene si abbiano già importanti lavori che aprono nuovi orizzonti e si pongono come fonte di nuovi spunti per lo studio dei glioblastomi con strumentazione pet dinamica.

Colui che è stato un po' il capostipite di questa nuova linea di ricerca è Antoine Verger, ricercatore dell'università di Lorreïn, in Francia, che insieme al suo team ha pubblicato negli ultimi anni numerosi studi sperimentali volti ad una migliore caratterizzazione e definizione delle possibilità della fluorodopa in ambito neuroncologico.

In particolare, si è voluto ad esempio effettuare un confronto tra i parametri statici e dinamici FDOPA per identificare i pazienti con recidiva / progressione dei tumori gliali dopo trattamento.

Da questo studio pubblicato da Zaragori et al. su "EJNMMI Research" nel 2020, si è ottenuta la conclusione che nonostante lo scopo del lavoro venisse ottenuto con entrambe le modalità di acquisizione, l'utilizzo dei parametri dinamici non aggiungeva nessuna informazione utile e accessoria rispetto a quelli statici, correntemente attualmente utilizzati per identificare questa tipologia di pazienti.

L'accuratezza della PET FDOPA in acquisizione statica nell'individuare la recidiva di glioma, infatti, è stato dimostrato raggiungere valori molto elevati, quindi già in partenza difficilmente migliorabili dall'uso della tecnica in acquisizione dinamica.

Nonostante ciò, Verger dimostra che sia i parametri statici che dinamici FDOPA PET sono predittori significativi di recidiva/progressione della malattia a 6 mesi di follow up, nonché di sopravvivenza libera da progressione a lungo termine. Tali informazioni però sono state ottenute soprattutto grazie ai parametri statici convenzionalmente analizzati, senza che i parametri dinamici aggiungessero informazioni diagnostiche accessorie utili.

L'accuratezza diagnostica dei parametri statici si è confermata elevatissima raggiungendo circa il 96% e per contro nessuno dei parametri dinamici ha dimostrato di fornire alcuna informazione diagnostica aggiuntiva.

Analogamente a ciò che accade con l'utilizzo dei traccianti FET PET, una possibile spiegazione dei risultati si deve alla maggiore rilevanza dei parametri dinamici nei casi di alto assorbimento atteso, ovvero nei gliomi di alto grado; pertanto l'uso di tali parametri in gliomi di basso grado potrebbe essere più impegnativo e non dare risultati eclatanti.

Un'altra possibile spiegazione è che in questi casi è necessaria una captazione da parte del tumore abbastanza elevata da poter determinare con accuratezza i parametri dinamici stessi, condizione che qui non si era verificata.

Nessuna influenza sull'esito dell'esame sembra invece essere stata data dai cambiamenti tissutali reattivi indotti dalla chirurgia o dalle varie terapie effettuate dal paziente in fase post-operatoria.

In conclusione, sia la modalità statica che dinamica rilevano pazienti recidivati o progrediti ma gran parte delle informazioni è attribuibile allo studio dei soli parametri statici, contrariamente a quanto si può documentare per il rilevamento PET FDOPA di gliomi di nuova diagnosi.³²

³² Zaragori et al., «Use of Static and Dynamic [18F]-F-DOPA PET Parameters for Detecting Patients with Glioma Recurrence or Progression».

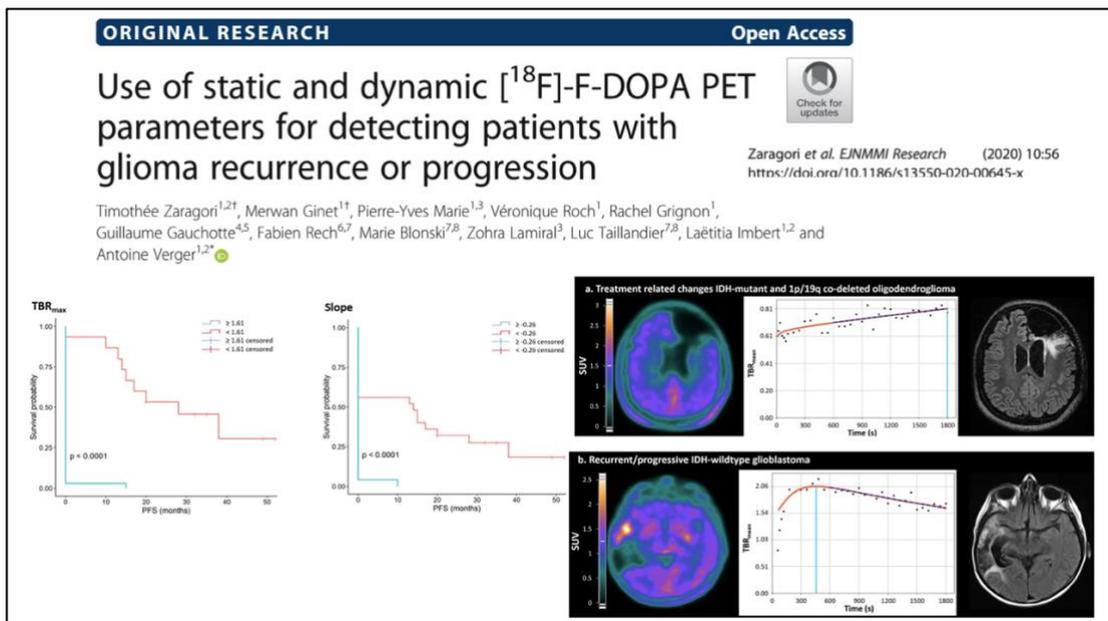


Figura 5

E proprio sull'analisi dei gliomi di nuova diagnosi, Verger pubblica uno studio che si prefigge l'obiettivo di capire se un modello semiquantitativo possa essere sufficiente per ottenere tutte le informazioni rilevanti per prevedere la presenza o meno delle mutazioni IDH nei tumori gliali rispetto a modelli cinetici complessi.

Lo studio, pubblicato nell'ottobre 2021 sulla rivista "Frontiers in Oncology" sempre in collaborazione con Zaragori, prevede l'analisi di 37 curve tempo-attività del tumore da acquisizione FDOPA PET dinamica di gliomi di nuova diagnosi con un modello semiquantitativo basato su parametri classici e con due modelli complessi (grafico di Logan e compartimentale a due tessuti).

Le prestazioni di ogni modello applicato sono state poi valutate tramite un confronto dell'area sotto la curva utilizzando l'analisi multivariata di tutti i parametri inclusi nel modello.

I risultati hanno mostrato che il modello semiquantitativo portava a una AUC (area under the curve) per la previsione delle mutazioni IDH del tutto paragonabile a quelle ottenute con l'applicazione dei modelli complessi; inoltre nell'analisi univariata di ogni parametro estratto, il parametro semiquantitativo time to pick ha avuto la migliore performance di accuratezza diagnostica.

Tale risultato vuole quindi dimostrare l'affidabilità e la validità del modello semiquantitativo nella previsione delle mutazioni IDH nei glioblastomi di nuova

diagnosi rispetto agli altri modelli più complessi, in particolare il compartimentale, tale da poter essere applicato nella clinica di routine per l'analisi dinamica delle immagini PET FDOPA.

Il modello semiquantitativo richiede infatti semplicemente l'estrazione di due parametri direttamente ottenuti dalla curva tempo attività senza richiedere nessuna ulteriore modellazione del metabolismo sottostante; i parametri in questione sono il tempo al picco, che è il tempo trascorso dall'inizio dell'acquisizione dinamica fino al valore massimo della curva, e la pendenza (slope) nella fase tardiva della curva stessa. Questo tipo di analisi ha dimostrato una accuratezza del 74% per prevedere la presenza di mutazioni IDH nei gliomi di nuova diagnosi.

Ciò alleggerisce molto la pratica clinica in quanto l'analisi compartimentale, ad esempio, considerata l'attuale Gold Standard, richiede invece funzioni di input che sono difficili da ottenere in quanto prevedono un prelievo di sangue o, se estratte direttamente dalle immagini, una pesante post-elaborazione e molte approssimazioni che rendono il modello limitante all'uso nella clinica quotidiana.

Un semplice modello dinamico inoltre è preferibile nell'ottica di armonizzazione dei protocolli tra i diversi centri e nella promozione di una più ampia accettazione nella comunità medica scientifica tra tutti i medici che si interfaccino con i dati che è bene che siano quindi il più facilmente comprensibili e interpretabili possibile da tutti.

In conclusione, con questo lavoro Verger dimostra che l'applicazione di questo metodo facilmente trasponibile può essere esteso all'imaging PET FDOPA per la caratterizzazione non invasiva dei gliomi di nuova diagnosi.³³

Inoltre, Verger decide di approfondire quella che è l'individuazione precoce delle recidive /progressione a gliomi di alto grado dai cambiamenti dovuti ai trattamenti applicati sul tumore stesso con uno studio che vada proprio a confrontare le due situazioni nell'ottica di trovare un metodo efficace che possa caratterizzarle e differenziarle precocemente ai fini di una precoce presa in carico del paziente con eventuale recrudescenza di malattia.

Lo spunto per questo tipo di analisi è il fatto che uno dei principali limiti della risonanza magnetica convenzionale è la sua nota incapacità nel differenziare in modo

³³ Zaragori et al., «Dynamic 18F-FDopa PET Imaging for Newly Diagnosed Gliomas».

accurato la progressione del glioma da quelli che sono i cambiamenti tissutali cerebrali indotti dal trattamento, in entrambi i casi, infatti, il mezzo di contrasto viene captato in modo simile, tale da non permettere un riconoscimento di un'entità rispetto all'altra. L'intento è quello di servirsi della radiomica ancora poco utilizzata in questo specifico ambito per ottenere le informazioni desiderate.

Con radiomica si intende l'estrazione di grandi quantità di caratteristiche dell'immagine: morfologiche, statiche, strutturali per meglio caratterizzare in questo caso l'eterogeneità del tumore.

Le mire di questo studio, pubblicato nel 2021 su "Biomedicines", sono quelle di valutare la rilevanza delle caratteristiche radiomiche statiche e dinamiche della PET 18F-DOPA per la differenziazione tra un reperto di progressione tumorale e uno di esito della terapia valutando le loro prestazioni diagnostiche e confrontandole con lo standard della cura dell'imaging PET.

Lo studio si basa sull'analisi retrospettiva di 85 pazienti con diagnosi di glioblastoma confermata istologicamente e, per evitare di incorrere in falsi positivi, è stata posta la condizione che per i pazienti dello studio fosse trascorso un intervallo minimo di 3 mesi tra la fine della radioterapia e l'acquisizione dinamica e statica di immagini PET FDOPA.

Sia dalle immagini parametriche statiche che dinamiche sono state estratte le caratteristiche morfologiche e radiomiche successivamente analizzate e confrontate.

Da tale lavoro emerge che le caratteristiche radiomiche estratte da TBR (tumor to background ratio) statico e immagini parametriche TTP (time to pick) dinamiche forniscono solo prestazioni leggermente migliori nella discriminazione della progressione tumorale dall'esito del trattamento rispetto a un modello semplice che considera solo parametri statici come viene eseguito attualmente nella pratica di routine.

Nel contesto della diagnosi differenziale della progressione del glioma e del TRC (treatment related changes), i parametri dinamici dei radiotraccianti PET amminoacidici, estratti esclusivamente dai VOI tumorali, non hanno quindi migliorato le prestazioni diagnostiche dei parametri statici riportati in letteratura.

In conclusione, si è potuto affermare che le caratteristiche radiomiche da TBR statico e immagini parametriche TTP dinamiche forniscono solo un valore aggiuntivo

marginale rispetto a un'analisi classica basata sui valori TBR per la differenziazione della progressione di un glioma di alto grado da cambiamenti indotti dai trattamenti. Questi risultati che si basano su una solida analisi di apprendimento automatico possono ad ogni modo essere di interesse per i medici nucleari per limitare la necessità di sviluppare processi di imaging PET radiomico di routine che richiedono tempo per questa indicazione.³⁴

A distanza di un anno dal suddetto studio Verger nel 2022 ne pubblica uno successivo a sostegno del primo in cui fondamentalmente ribadisce i risultati ottenuti; le conclusioni sono infatti che lo studio multicentrico conferma l'elevata accuratezza della PET FDOPA nel differenziare le ricorrenze maligne di glioma dagli esiti post terapeutici e enfatizza il valore diagnostico e prognostico delle acquisizioni dinamiche per i gliomi di alto grado IDH mutati.³⁵

Recentemente poi, nell'aprile 2023, sulla stessa linea di questi progetti esce sulla rivista *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, uno studio prospettico multicentrico che porta sempre il nome di Verger che dimostra il valore aggiunto che l'uso della PET FDOPA ha apportato nella gestione pratica dei pazienti con sospetto di ricorrenza di glioma di alto grado concludendo che significative informazioni aggiuntive utili nel follow up di tali pazienti sono fornite proprio dalla PET FDOPA.³⁶

Giungiamo infine a un ultimo lavoro pubblicato da Verger et al. i quali, dopo numerosi studi volti a un migliore inquadramento della relazione esistente tra l'imaging PET FDOPA e lo studio della patologia tumorale dei gliomi in genere, si concentrano in particolare sulla ricerca delle migliori caratteristiche radiomiche PET FDOPA che migliorino ulteriormente la possibilità di predire in modo assolutamente non invasivo la presenza di parametri molecolari quali le mutazioni dell'isocitrato deidrogenasi (IDH) e la codelezione 1p/19q classificati come significativi nella caratterizzazione

³⁴ Ahrari et al., «Relevance of Dynamic 18F-DOPA PET Radiomics for Differentiation of High-Grade Glioma Progression from Treatment-Related Changes».

³⁵ Rozenblum et al., «Differentiating High-Grade Glioma Progression from Treatment-Related Changes with Dynamic [18F]FDOPA PET».

³⁶ Darcourt et al., «Added Value of [18F] FDOPA PET to the Management of High-Grade Glioma Patients after Their Initial Treatment».

del glioma nell'ultima classificazione dell'OMS che come abbiamo più volte sottolineato si basa su un approccio combinato istologico – molecolare.

Si tratta fondamentalmente di uno studio, pubblicato sul “Giornale di medicina nucleare” a gennaio del 2022, che mirava a determinare fino a che punto l'estrazione ad alto rendimento di biomarcatori di imaging avanzati può prevedere questi parametri molecolari e il contributo di ciascuna di queste caratteristiche nel management della patologia.

Sono stati selezionati 72 pazienti con nuova diagnosi istopatologica di glioma, sottoposti a 18F-DOPA PET con una finestra temporale tra l'imaging PET e la conferma neuropatologica di 35 giorni per i gliomi diffusi di grado II o III e 3 giorni per i glioblastomi.

È stato così dimostrato, tramite l'elaborazione delle immagini e l'estrazione delle loro caratteristiche, che l'applicazione dell'imaging PET 18F-DOPA è uno strumento efficiente per la previsione non invasiva dei suddetti parametri molecolari: le mutazioni IDH utilizzando caratteristiche dinamiche e la codelezione 1p/19q servendosi di altre caratteristiche della radiomica.³⁷

Tali risultati evidenziano e testimoniano la necessità e la ragionevolezza di includere sistematicamente l'acquisizione dinamica come parte dell'imaging di routine degli amminoacidi nell'iter diagnostico dei gliomi e di conseguenza apportano quella che potrebbe essere la maggiore novità dell'ambito, ovvero la possibilità di cambiare concretamente l'approccio diagnostico quotidiano da avere nei confronti di questa patologia e la possibilità di ottenere una stratificazione prognostica in modo rapido e precoce dei gliomi a partire proprio da un uso più mirato dell'imaging PET sfruttando le nuove conoscenze a nostra disposizione.

³⁷ Zaragori et al., «¹⁸F-FDOPA PET for the Noninvasive Prediction of Glioma Molecular Parameters».

CAPITOLO 2

STUDIO SPERIMENTALE SU DOPA PET DINAMICA

Background

Il gold standard diagnostico dei gliomi di alto grado è attualmente la risonanza magnetica che fornisce le immagini più accurate per l'individuazione e la caratterizzazione macroscopica delle lesioni intracerebrali.

L'utilizzo di metodiche di medicina nucleare con traccianti amminoacidici in acquisizione statica è stato fino ad oggi limitato a un approfondimento delle immagini di risonanza dubbie e per il riconoscimento precoce di recidive tumorali senza però fornire dati specifici e prognostici circa il tumore in sé.

La PET con traccianti amminoacidici con acquisizioni dinamiche è una nuova metodica in grado di fornire informazioni molecolari e prognostiche aggiuntive rispetto alla risonanza e rispetto alle acquisizioni statiche.

Recenti studi con PET 18F-FET dinamica hanno evidenziato una correlazione tra il comportamento della curva tempo /attività (TAC) di assorbimento del tracciante da parte della lesione e la minore o maggiore aggressività del tumore stesso.

L'obiettivo dello studio è di garantire una caratterizzazione molecolare e quindi prognostica dei gliomi di alto grado con l'utilizzo di PET 18F-DOPA in acquisizione dinamica in modo da poterla introdurre nella pratica clinica quale elemento complementare nella valutazione dei pazienti.

Metodi

Sono stati reclutati 22 pazienti nel trial GLI-HOPE (finanziato dal Ministero italiano della Salute) che sono stati sottoposti alla PET 18F-DOPA dinamica.

I parametri statici (TBR mean e il max ratio tumore/striato) e i dinamici, calcolati sulla curva tempo/attività del tumore (TAC), incluso il tempo al picco (TTP), la pendenza della curva, la morfologia della curva (in accumulo vs a plateau), sono stati valutati come perditori di aggressività.

Per raggiungere questo obiettivo i pazienti sono stati sotto suddivisi in due gruppi in base allo stato di mutazione IDH ed è stata riscontrata una differenza in termini di parametri statici e dinamici in base al test del t-student.

Acquisizione delle immagini

L'acquisizione dei dati PET è stata effettuata mediante un flusso mCT PET/CT (Siemens).

I partecipanti sono rimasti a digiuno per almeno 4 ore prima della somministrazione del tracciante 18F-DOPA.

È stata quindi eseguita dapprima una scansione TC a basso dosaggio, utilizzata per la correzione dell'attenuazione e la localizzazione dei reperti PET, immediatamente seguita da un'acquisizione PET in modalità elenco 3D di 30 minuti, la quale è stata avviata durante l'iniezione in bolo di un'attività mediana di 185 MBq (intervallo, 74–250 MBq in base al peso corporeo).

Le immagini PET statiche sono state ricostruite con i dati in modalità elenco acquisiti da 10 a 30 minuti dopo l'iniezione, mentre le immagini PET dinamiche hanno coinvolto 6 fotogrammi consecutivi di 20 secondi ciascuno, seguiti da 28 fotogrammi di 1 minuto ciascuno.

Sono stati eseguiti studi di risonanza magnetica su uno scanner 3 T utilizzando una bobina di ricezione dell'array di testa a 8 canali per la codifica della sensibilità dell'imaging parallelo.

Ogni paziente è stato sottoposto a scansioni MRI cliniche di routine, comprese immagini T1 pesate con eco spin assiale pre-contrasto, recupero dell'inversione dell'attenuazione del fluido e immagini pesate in T2 con eco spin turbo assiale e coronale.

Dopo la somministrazione in bolo del composto di gadolinio (0,1 mmol/kg, agente ionico macrociclico), sono state acquisite immagini assiali, coronali e sagittali spin echo pesate in T1 insieme a una sequenza assiale 3D pesata in T1 per scopi di neuronavigazione.

Analisi delle immagini e analisi statistiche

Le immagini statiche sono state analizzate su una workstation del produttore (Syngo Siemens), che ha consentito anche la co-registrazione post mezzo di contrasto delle scansioni PET e MRI 18F-DOPA, come precedentemente descritto.

In dettaglio, per ognuno dei casi, le immagini PET sono state prima ispezionate visivamente ed è stata poi selezionata la fetta di immagine assiale che mostrava il massimo assorbimento del tumore.

Ove presenti, sono state evitate anomalie venose dello sviluppo ed è stata quindi disegnata manualmente sull'area del tumore (T) una regione di interesse circolare (ROI) di 8 mm di diametro che mostrava il massimo assorbimento del tracciante da parte del tumore stesso.

In caso di assorbimento trascurabile di 18FDOPA, la ROI è stata posizionata invece al centro della lesione.

La concentrazione del radiotracciante nella ROI è stata normalizzata alla dose iniettata per peso corporeo del paziente ed è stato quindi ottenuto il SUVmax per ciascuna lesione (valore pixel massimo [kBq/mL] all'interno della ROI/dose iniettata [KBq]/peso paziente [g]).

La captazione del tracciante da parte del tumore è stata normalizzata mediante 2 metodi: utilizzando la captazione dello striato (S) e disegnando una grande ROI circolare (diametro 50 mm) nell'emisfero cerebrale normale a livello del centro semiovale, comprendente la sostanza corticale e la sostanza bianca (N). Sono stati quindi calcolati i rapporti T/S e T/N.

Utilizzando le immagini di risonanza magnetica morfologica come riferimento anatomico è stato possibile identificare la lesione nell'ultima fase dell'acquisizione dinamica PET.

È stato generato in modo semiautomatico un volume di interesse (VOI) fornendo un "seeding point" e applicando un algoritmo di soglia (Nestlé e Maisonobe); è stata quindi eseguita la correzione manuale, ove necessario.

Una volta definito il volume di interesse, è stata generata una curva tempo attività (TAC) la cui forma è stata analizzata visivamente e classificata in base al suo andamento (in accumulo, stabile, in diminuzione) da 2 lettori.

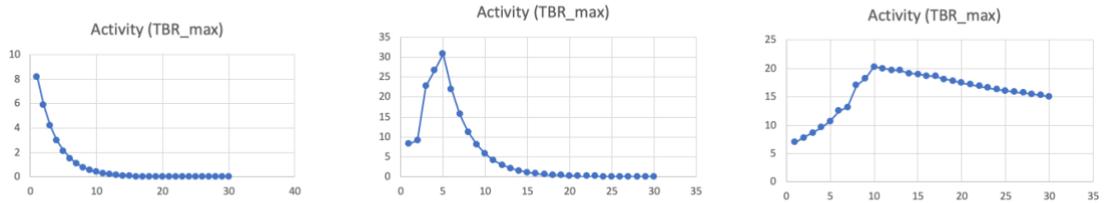


Figura 6: esempi rappresentativi di curve

In breve, all'utente viene chiesto di definire i punti di origine degli assi x e y sul TAC (immagine TAC e tutti i punti temporali) dal momento che l'output del software è costituito dal valore di ciascun punto temporale.

Tracciando questo valore insieme al tempo, è possibile calcolare la pendenza della curva e il suo tempo al picco (TTP).

La pendenza della curva e il TTP sono stati calcolati utilizzando l'intervallo dall'inizio dell'acquisizione dinamica fino a un tempo di 30 minuti.

La differenza statistica in termini di TTP è stata poi valutata mediante l'applicazione del test t-student.

Risultati

| N=21 | Valore |
|---|---------------|
| Età (anni) | |
| Media (intervallo) | 61.4 [44-78] |
| Genere femminile <i>n</i> (%) | 10 (47) |
| Tipo istopatologico primario <i>n</i> (%) | |
| Astrocitoma IDH-mutato | 3 (14) |
| Astrocitoma IDH-wildtype | 0 (0) |
| Oligodendroglioma IDH-mutato e co-deleto 1p/19q | 3 (14) |
| Glioblastoma IDH-wildtype | 11 (52) |
| Glioblastoma IDH-mutato | 0 (0) |
| Grado istopatologico WHO del tumore primario <i>n</i> (%) | |
| II | 3 (14) |
| III | 3 (14) |
| IV | 11 (52) |
| Trattamento primario <i>n</i> (%) | |
| Chirurgia | 7 (33) |
| Chirurgia + radioterapia + chemioterapia | 6 (28) |

Figura 7

I risultati dello studio hanno dimostrato che l'analisi PET 18F-DOPA con acquisizioni dinamiche supera di gran lunga la valutazione delle caratteristiche molecolari dei tumori dei pazienti effettuata con parametri statici.

La predizione delle caratteristiche molecolari dei gliomi neo diagnosticati con PET 18F-DOPA e soprattutto la presenza o meno di loro una mutazione di IDH, può essere quindi ottenuta con le acquisizioni dinamiche ma non con i correnti parametri statici. I valori di TBR mean, TBR max, TTP, pendenza della curva TAC non sono risultati significativamente differenti nei sottogruppi di pazienti divisi a seconda del diverso profilo molecolare.

I parametri dinamici hanno reso possibile invece differenziare i gliomi in base alle caratteristiche molecolari descritte (stato di mutazione IDH e co-delezione 1p/19q) laddove non ci sono riusciti i parametri statici.

In particolare, la morfologia in accumulo della curva TAC è evidente soltanto nel gruppo di gliomi di alto grado che presentano la mutazione IDH (2 pazienti su 6), tuttavia un tempo al picco più lungo è stato l'unico miglior perditore indipendente per identificare lo stato di mutazione IDH rispetto ai pazienti con glioma di alto grado wild-type (900 vs 290 secondi $p<0.01$).

In particolare, il tempo al picco è stato più alto di 1200 secondi in due su tre pazienti con stato di co-delezione 1p/19q.

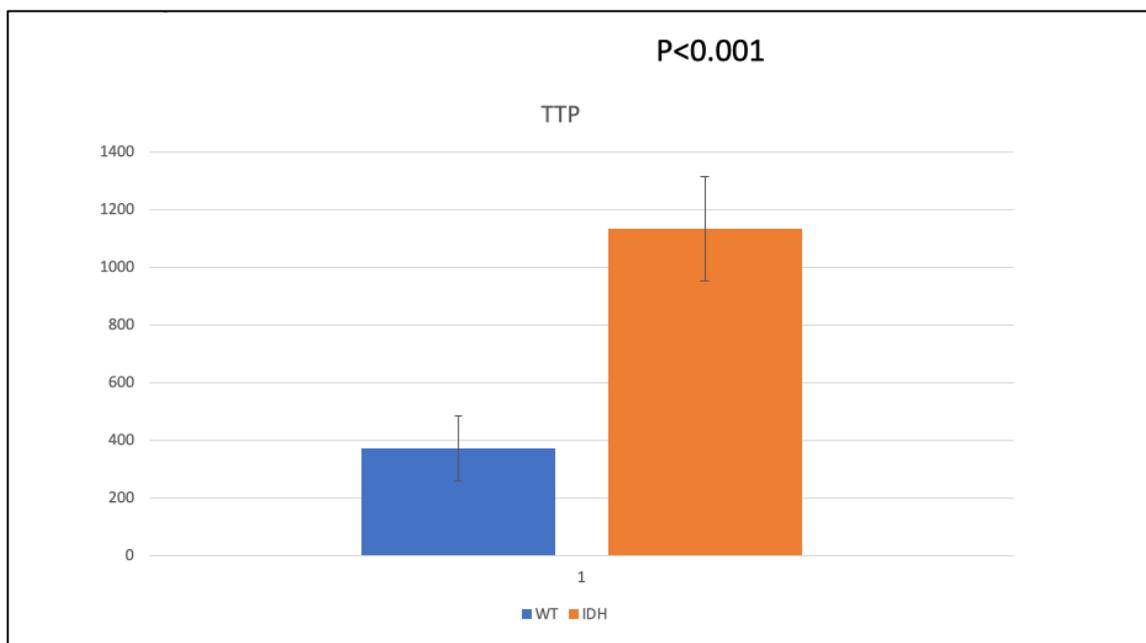


Figura 8: time to peak

CAPITOLO 3

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La presente tesi ha confrontato i parametri statici e dinamici analizzati con PET 18F-FDOPA per valutare se l'analisi statica, che è attualmente quella raccomandata per la PET con traccianti amminoacidici nella pratica clinica di routine, sia in grado di prevedere le caratteristiche molecolari dei gliomi di alto grado.

Questo confronto è stato eseguito sui gliomi di alto grado di nuova diagnosi.

È stato precedentemente dimostrato che l'analisi dinamica PET amminoacidica può distinguere la presenza di un glioma di alto grado o di basso grado. L'analisi del modello della curva ha fornito una previsione più affidabile dell'esito clinico e quindi della prognosi dei pazienti rispetto a ciò che hanno evidenziato i parametri di captazione statica. I risultati preliminari del nostro studio segnalano dunque la capacità dell'analisi dinamica di predire la presenza della mutazione di IDH e, più in generale, l'aggressività dei glioblastomi di alto grado.

I nostri dati mostrano che l'analisi dinamica può fornire informazioni rilevanti sulla caratterizzazione molecolare e sulla prognosi del tumore quando si considerano DRS, pendenza della curva e pattern TAC.

In particolare, l'analisi della forma del TAC è stata in grado di identificare i pazienti a più alto rischio di progressione della malattia e quindi di morte.

Questo sottogruppo è stato caratterizzato da un rapido assorbimento del tracciante nei primi minuti dell'acquisizione dinamica, seguito poi da un costante declino. Al contrario, nei pazienti con sopravvivenza più lunga è stata riscontrata una captazione più lenta del tracciante, con "accumulo" continuo durante l'intero periodo di osservazione.

In particolare, il nostro studio conferma le elevate prestazioni diagnostiche dell'imaging PET dinamico 18F-FDOPA per prevedere le mutazioni IDH, con l'analisi TTP che fornisce la massima precisione in merito.

L'evidenza di TAC con TTP più brevi possono, inoltre, identificare gliomi IDH-wild-type più aggressivi, che possono corrispondere non solo a tumori che esprimono alte concentrazioni di trasportatori LAT ma anche a quelli caratterizzati da una più ampia

perfusione del tracciante, come già dimostrato per 18F-FET e discusso nelle precedenti pubblicazioni.

Tra gli amminoacidi radiomarcanti raccomandati per la valutazione dei gliomi, è stato dimostrato che 18F-FET e 18F-FDOPA hanno parametri statici semiquantitativi simili ma parametri cinetici diversi per la classificazione del tumore utilizzando la modellazione compartimentale. Indipendentemente dai traccianti utilizzati, questi dati suggeriscono che i tumori più aggressivi sono caratterizzati da una specifica “firma” rilevata alla PET dinamica; questo comportamento è molto probabilmente di natura multifattoriale tenendo in considerazione infatti parametri quali la densità del trasportatore di grandi amminoacidi transmembrana, le mutazioni geniche e la proliferazione cellulare.

Inoltre, un fattore potenzialmente rilevante nel determinare la forma della curva potrebbe essere la presenza di una rottura della barriera emato-encefalica da parte del tumore stesso, che può facilitare l’afflusso ma anche l’efflusso dalle lesioni tumorali. Come ulteriore reperto, la pendenza della curva dinamica 18F-DOPA è significativamente più ripida nelle lesioni con evidenza radiologica di necrosi: questo reperto potrebbe essere indicativo di tumori a crescita rapida, in cui il clone proliferante non è sufficientemente supportato da una altrettanto rapida e adeguata neovascolarizzazione.

In teoria, l’interpretazione della curva di output richiede una certa competenza matematica, o per lo meno la disponibilità di una specifica applicazione software (commerciale o interna) per estrarre i parametri della curva rilevanti ai fini di studio, come ad esempio la pendenza della curva e il TTP.

Tuttavia, la nostra analisi ha mostrato che la semplice osservazione visiva della curva ci ha permesso di classificare il comportamento del tracciante in due grandi categorie, vale a dire, in accumulo e con plateau.

Un potenziale utilizzo della curva di captazione è la caratterizzazione biologica non invasiva delle lesioni intracraniche, che consente al lettore di identificare velocemente tramite un’osservazione macroscopica quelle che sono a maggior rischio di rapida progressione.

Questa tecnica potrebbe essere particolarmente utile nei casi in cui la biopsia della lesione e quindi una sua caratterizzazione istologico-molecolare non venga eseguita di routine.

Questo studio presenta una serie di limiti soprattutto dati dal fatto che si tratta fondamentalmente di un'analisi a carattere retrospettivo a centro singolo per cui conseguentemente il campione è piuttosto piccolo.

In conclusione, i parametri dinamici svolgono un ruolo importante nell'interpretazione dell'imaging PET con amminoacidi radiomarcanti nei gliomi; il nostro studio attuale mostra che l'applicazione di questo metodo facilmente trasponibile nella pratica clinica può essere estesa all'imaging PET 18F-FDOPA per la caratterizzazione non invasiva dei gliomi di nuova diagnosi.

L'analisi del modello dinamico della curva PET 18F-DOPA sembra essere uno strumento non invasivo promettente nella valutazione delle caratteristiche molecolari nei gliomi di alto grado e può fornire informazioni prognostiche complementari rilevanti.

BIBLIOGRAFIA

Ahrari, Shamimeh, Timothée Zaragori, Laura Rozenblum, Julien Oster, Laëtitia Imbert, Aurélie Kas, e Antoine Verger. «Relevance of Dynamic 18F-DOPA PET Radiomics for Differentiation of High-Grade Glioma Progression from Treatment-Related Changes». *Biomedicines* 9, fasc. 12 (16 dicembre 2021): 1924. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121924>.

Cittadini, Giorgio, Giuseppe Cittadini, Francesco Sardanelli, Giuliano Mariani, e Renzo Corvò. *Cittadini: diagnostica per immagini e radioterapia*. Milano: Edra, 2015.

Darcourt, Jacques, David Chardin, Véronique Bourg, Jocelyn Gal, Renaud Schiappa, Marie Blonski, Pierre-Malick Koulibaly, et al. «Added Value of [18F]FDOPA PET to the Management of High-Grade Glioma Patients after Their Initial Treatment: A Prospective Multicentre Study». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 22 aprile 2023. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06225-0>.

Fazio, Cornelio, Carlo Loeb, e Andrea Seitun. *Neurologia di Fazio - Loeb*. 5. ed. Roma: SEU, 2019.

Jacobs, Andreas H., Anne Thomas, Lutz W. Kracht, Huongfeng Li, Claus Dittmar, Guido Garlip, Norbert Galldiks, et al. «18F-Fluoro-L-Thymidine and 11C-Methylmethionine as Markers of Increased Transport and Proliferation in Brain Tumors». *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 46, fasc. 12 (dicembre 2005): 1948–58.

Law, Ian, Nathalie L. Albert, Javier Arbizu, Ronald Boellaard, Alexander Drzezga, Norbert Galldiks, Christian La Fougère, et al. «Joint EANM/EANO/RANO Practice

Guidelines/SNMMI Procedure Standards for Imaging of Gliomas Using PET with Radiolabelled Amino Acids and [18F]FDG: Version 1.0». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 46, fasc. 3 (marzo 2019): 540–57. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9>.

Martin, DH, E Bianchi, S Ben Mustapha, e P Frères. «Le Glioblastome» 76, fasc. 5–6 (2021): 419–24.

Melhem, Jawad M., Jay Detsky, Mary Jane Lim-Fat, e James R. Perry. «Updates in IDH-Wildtype Glioblastoma». *Neurotherapeutics* 19, fasc. 6 (ottobre 2022): 1705–23. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01251-6>.

Morbelli, Silvia. «DMT Neuro-oncologico». Genova, Pad. S.Caterina Ospedale Policlinico San Martino, 27 gennaio 2023.

«National Program of Cancer Registries (NPCR)», s.d.

Nozza, Paolo. «Nuova classificazione WHO dei tumori cerebrali». Presentato al Lunch Seminars, Genova, auditorium Ospedale Policlinico San Martino, 2 maggio 2022.

Rozenblum, Laura, Timothée Zaragori, Suzanne Tran, Andrea Morales-Martinez, Luc Taillandier, Marie Blonski, Fabien Rech, Damien Galanaud, Aurélie Kas, e Antoine Verger. «Differentiating High-Grade Glioma Progression from Treatment-Related Changes with Dynamic [18F]FDOPA PET: A Multicentric Study». *European Radiology* 33, fasc. 4 (11 novembre 2022): 2548–60. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09221-4>.

Sansone, Giulio. «La classificazione WHO 2021 dei tumori del sistema nervoso centrale: cambiamenti generali e focus sui gliomi diffusi», 2022. <http://neuromag.it/la-classificazione-who-2021-dei-tumori-del-sistema-nervoso-centrale-cambiamenti-general-e-focus-sui-gliomi-diffusi/>.

Solheim, Ole, Asgeir Store Jakola, Sasha Gulati, e Øyvind Salvesen. «Glioblastoma resection». *Journal of Neurosurgery* 116, fasc. 5 (maggio 2012): 1164–66. <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS11637b>.

Soomro, Shahid Hussain, Li Rui Ting, Yang Yi Qing, e Mingxin Ren. «Molecular Biology of Glioblastoma: Classification and Mutational Locations». *J Pak Med Assoc* 67, fasc. 9 (2017).

Stupp, Roger, Warren P. Mason, Martin J. Van Den Bent, Michael Weller, Barbara Fisher, Martin J.B. Taphoorn, Karl Belanger, et al. «Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma». *New England Journal of Medicine* 352, fasc. 10 (10 marzo 2005): 987–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.

Truffelli, Monica. «Chirurgia dei gliomi: stato dell'arte». Presentato al DMT Neuro-oncologico, Genova, Pad. S.Caterina Ospedale Policlinico San Martino, 27 gennaio 2023.

Wen, Patrick Y, Michael Weller, Eudocia Quant Lee, Brian M Alexander, Jill S Barnholtz-Sloan, Floris P Barthel, Tracy T Batchelor, et al. «Glioblastoma in Adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) Consensus Review on Current Management and Future Directions». *Neuro-Oncology* 22, fasc. 8 (17 agosto 2020): 1073–1113.

<https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa106>.

Zaragori, Timothée, Matthieu Doyen, Fabien Rech, Marie Blonski, Luc Taillandier, Laëtitia Imbert, e Antoine Verger. «Dynamic 18F-FDopa PET Imaging for Newly Diagnosed Gliomas: Is a Semiquantitative Model Sufficient?» *Frontiers in Oncology* 11 (5 ottobre 2021): 735257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.735257>.

Zaragori, Timothée, Merwan Ginet, Pierre-Yves Marie, Véronique Roch, Rachel Grignon, Guillaume Gauchotte, Fabien Rech, et al. «Use of Static and Dynamic [18F]-F-DOPA PET Parameters for Detecting Patients with Glioma Recurrence or Progression». *EJNMMI Research* 10, fasc. 1 (dicembre 2020): 56. <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00645-x>.

Zaragori, Timothée, Julien Oster, Véronique Roch, Gabriela Hossu, Mohammad B. Chawki, Rachel Grignon, Celso Pouget, et al. «¹⁸F-FDOPA PET for the Noninvasive Prediction of Glioma Molecular Parameters: A Radiomics Study». *Journal of Nuclear Medicine* 63, fasc. 1 (gennaio 2022): 147–57. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.261545>.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei innanzitutto ringraziare la mia relatrice, la Professoressa Morbelli, per la disponibilità, l'attenzione e la gentilezza dimostrata durante la stesura della tesi oltre che per avermi mostrato tutta la passione e dedizione che impiega nel suo lavoro di medico e che spero un giorno di raggiungere anche io.

Ringrazio *in primis* tutta la mia famiglia: i miei genitori e mia sorella per avermi supportata nel mio percorso universitario e di crescita, e tutti i miei nonni per essere ed essere stati i miei angeli custodi in ogni giorno.

Desidero ringraziare poi tutte le persone che mi sono state vicine in questi lunghi anni di fatiche, che con solo una buona parola, un abbraccio o un sorriso mi hanno aiutata a non farmi sopraffare dalle difficoltà.

Sono troppe le persone che rientrano nei miei pensieri per questo motivo non le nominerò ad una ad una, ma soprattutto perché ritengo che ognuna di loro sappia attraverso la mia promessa di sincera amicizia quanto la mia gratitudine tenga un posto speciale nel mio cuore.