

Imaging multimodale

Mattia F. Osti

Cattedra di Radioterapia,
Tit.Prof.R.Maurizi Enrici
Facoltà di Medicina e Psicologia
Università "Sapienza", Roma.

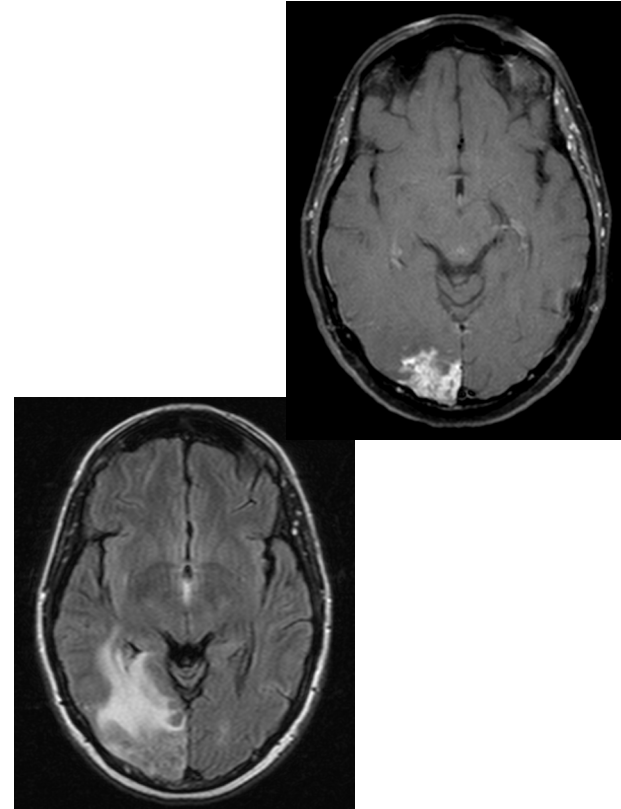


Introduzione

- La radioterapia è parte integrante nel trattamento dei tumori cerebrali, tuttavia è associata al rischio di indurre effetti dannosi ai tessuti sani circostanti la lesione
- Le caratteristiche morfologiche della necrosi radio-indotta e la sintomatologia ad essa correlata possono essere molto simili a quelle riscontrate in presenza di recidiva tumorale e quindi può risultare difficile differenziare queste due condizioni nel corso del follow-up di pazienti trattati con radioterapia

Introduzione

- Inoltre, le alterazioni osservate all'imaging sono spesso costituite da un quadro misto di tessuto tumorale in crescita e di tessuto necrotico e questo rende ancora più complessa la loro caratterizzazione



Introduzione

- E' fondamentale quindi per il clinico essere in grado di effettuare una diagnosi differenziale in quanto qualsiasi cambiamento nelle immagini radiologiche suggestivo per progressione di malattia può essere invece dovuto ad un danno radio-indotto e di conseguenza una diagnosi precisa è necessaria per impostare una corretta strategia terapeutica

Introduzione

- L'incidenza di lesioni radioindotte è compresa tra il 3 ed il 24% per i glioblastomi ed è approssimativamente il 25% per le metastasi irradiate



TEMOZOLOMIDE

DIAGNOSI

CHIRURGIA

RADIOTERAPIA

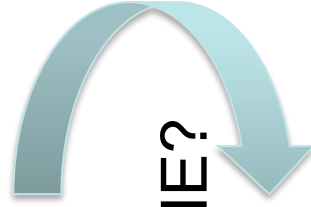
PSEUDOPROGRESSIONE?
RECIDIVA?

RADIONECROSI

3-6 mesi



18-24 mesi



Pseudoprogressione

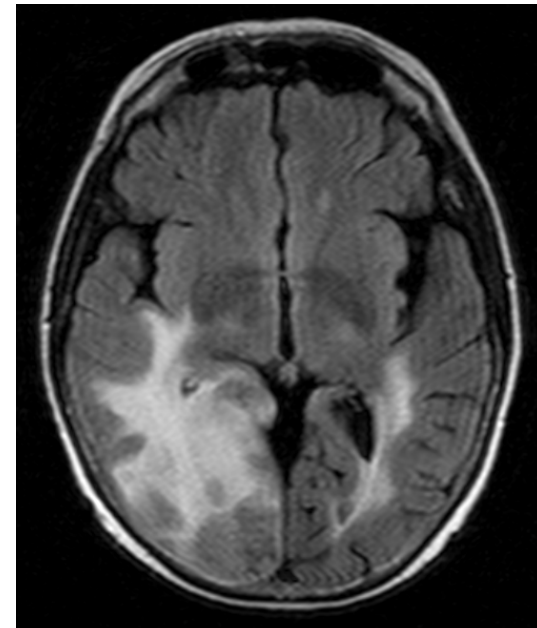
- Le alterazioni osservate all'imaging convenzionale nei primi 3-6 mesi dal termine del trattamento radioterapico in pazienti con glioblastoma sono indicate col termine di pseudoprogressione e possono risultare indistinguibili da una reale progressione di malattia
- I fattori associati ad una aumentata incidenza di pseudoprogressione sono la presenza della metilazione del promotore del gene MGMT e il trattamento concomitante con Temozolomide

Radionecrosi

- Lo sviluppo di radionecrosi dopo radiochirurgia per metastasi cerebrali è invece solitamente tardivo, con un picco di incidenza intorno ai 12 mesi dopo il trattamento, anche se può variare da pochi mesi fino a parecchi anni
- La comparsa di radionecrosi dipende da diversi fattori legati al paziente ed al trattamento, come la dose totale, il volume della lesione, il volume di tessuto cerebrale sano irradiato e l'associazione con chemioterapia concomitante

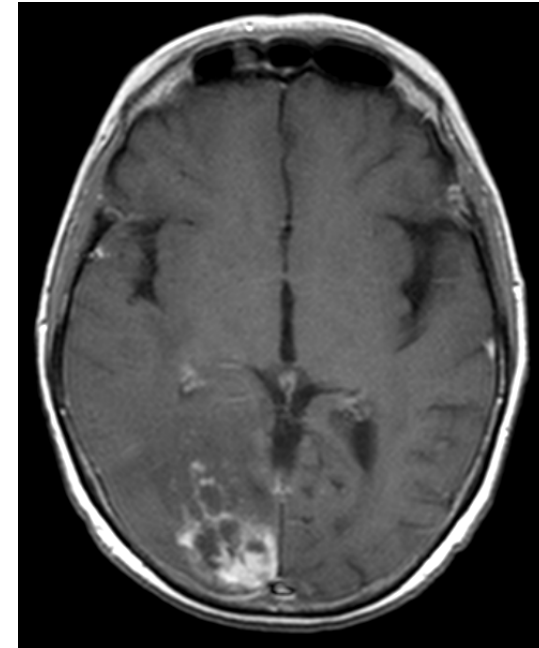
RM convenzionale

- T2 FLAIR: iperintensità di segnale della sostanza bianca



RM convenzionale

- T1 post MdC: aumento di presa di contrasto del tumore o comparsa di lesioni occupanti spazio che potenziano dopo contrasto e che presentano un'area necrotica centrale



RM convenzionale

- Le lesioni possono comparire anche a distanza dal sito iniziale tumorale irradiato e sono spesso accompagnate da intenso edema vasogenico che contribuisce all'effetto massa
- La presa di contrasto è dovuta ad una rottura della barriera ematoencefalica secondaria al danno all'endotelio indotto dall'irradiazione

RM convenzionale

- In generale, le caratteristiche morfologiche delle lesioni radionecrotiche sono molto simili a quelle di una recidiva tumorale e per tale motivo le tecniche di risonanza convenzionale hanno una capacità limitata di discriminare tra progressione di malattia e necrosi radio-indotta

RM convenzionale

- Per una precisa diagnosi differenziale, quindi, è necessario integrare le informazioni morfologiche ottenute dall'imaging convenzionale con le informazioni funzionali che è possibile ricavare dall'utilizzo delle sequenze di risonanza non convenzionale come la diffusione, la perfusione e la spettroscopia

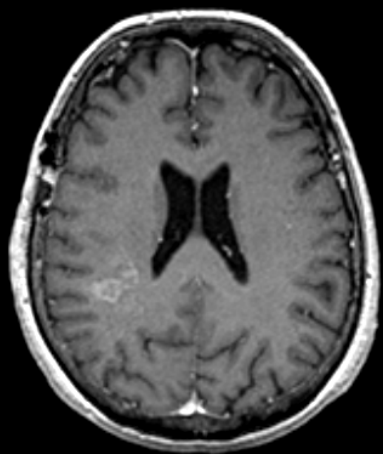
Diffusione

- La risonanza pesata in diffusione, attraverso il calcolo del coefficiente di diffusione apparente (ADC), permette di studiare il movimento browniano delle molecole di acqua all'interno dei tessuti biologici
- La diffusione riflette il livello di cellularità del tessuto: le molecole di acqua diffondono più lentamente negli spazi intracellulari rispetto allo spazio extracellulare

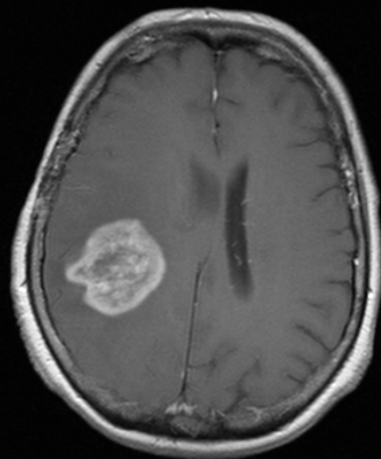
Diffusione

- La recidiva tumorale, caratterizzata da elevata cellularità e ridotto contenuto di acqua negli spazi interstiziali, presenta valori di ADC minori rispetto alla necrosi radio-indotta
- Tuttavia i valori di ADC presentano utilità limitata in presenza di quadri misti di recidiva tumorale e radio-necrosi

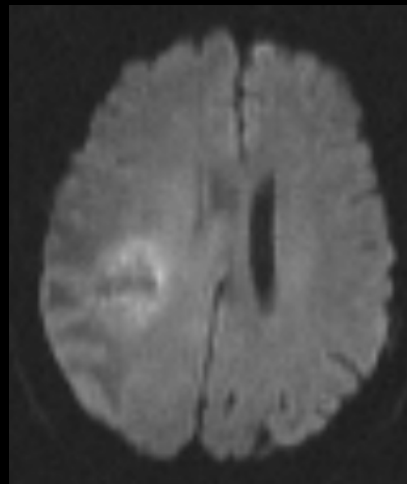
GBM: Pseudoprogressione dopo RT/TMZ



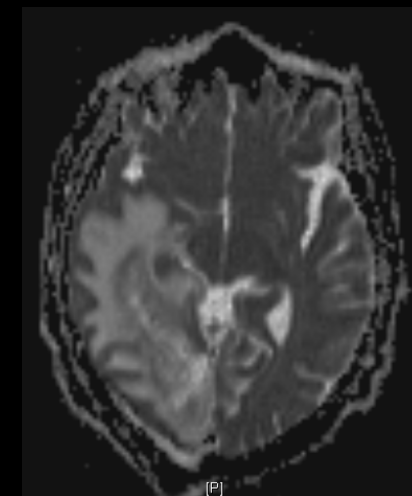
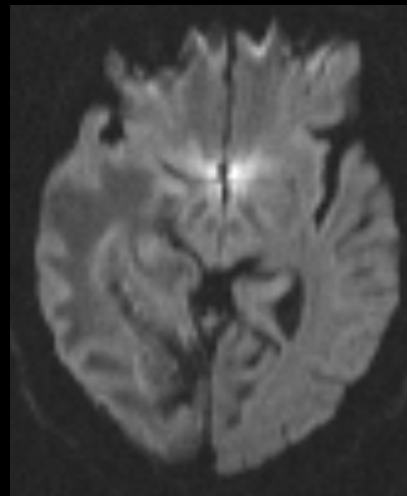
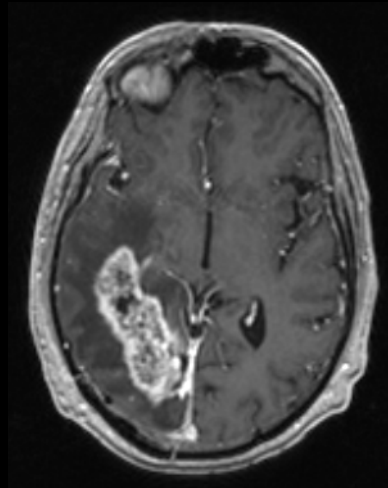
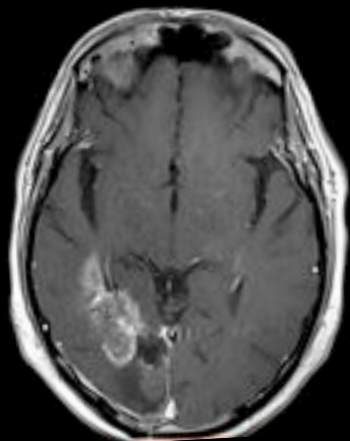
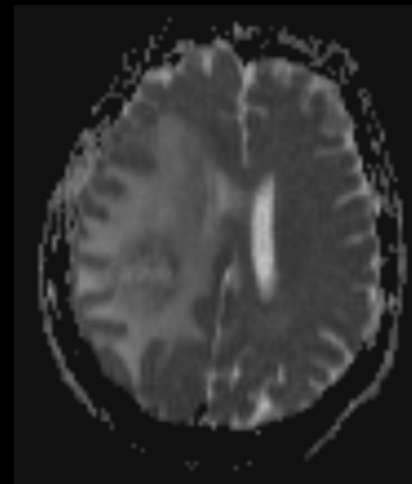
Pre-RT



Post-RT

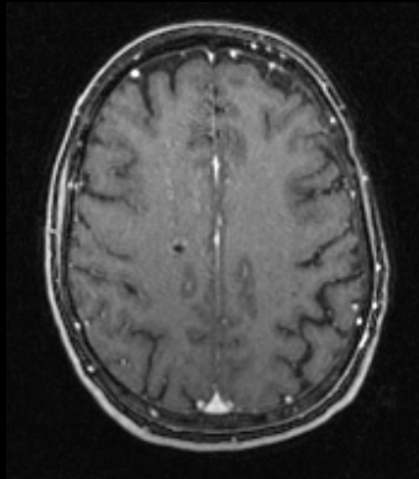


Diffusione

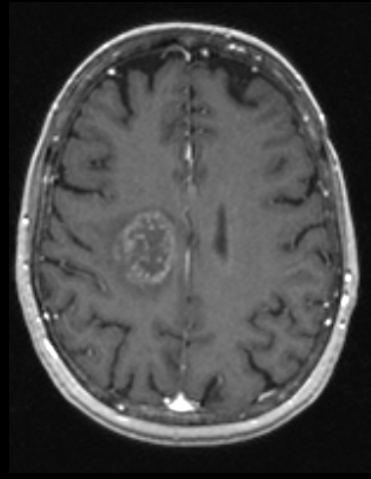


GBM: Progressione dopo RT/TMZ

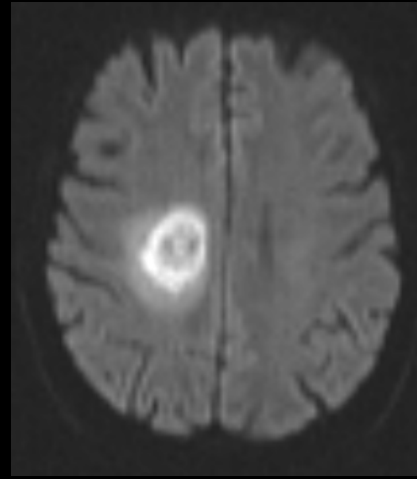
Metastasi cerebrale trattata con SRS: radionecrosi



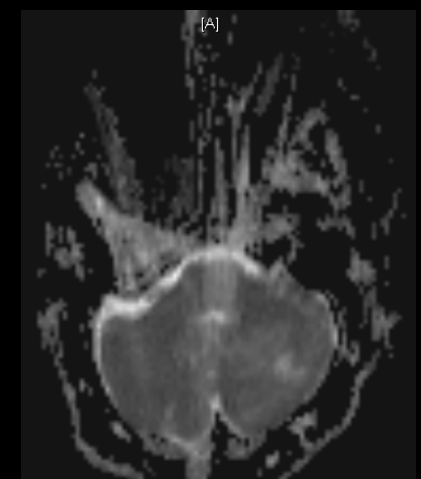
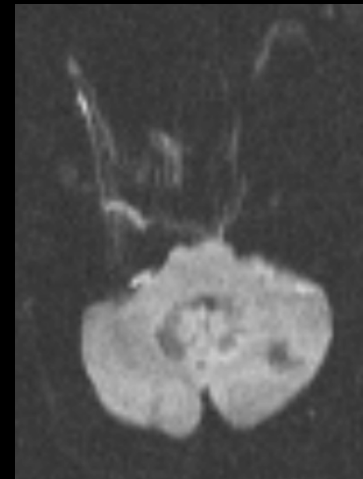
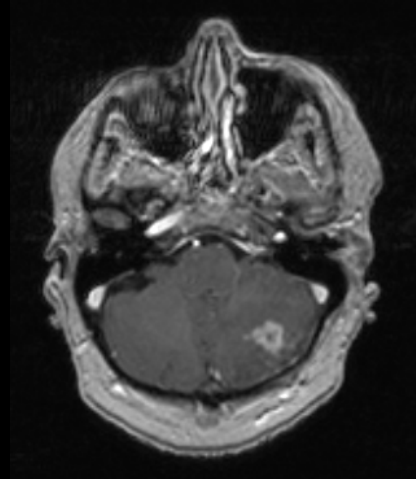
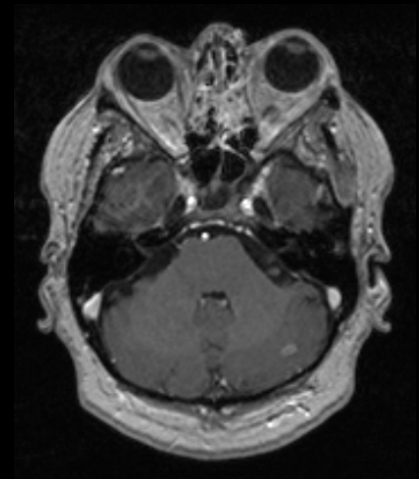
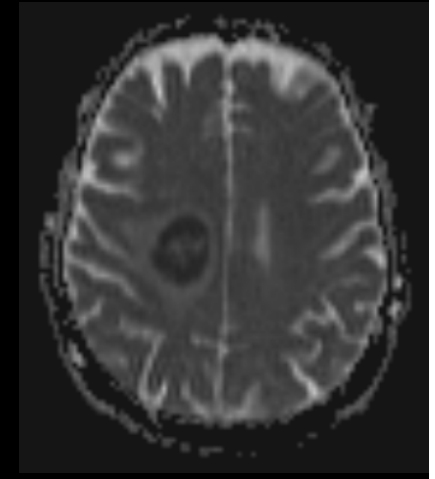
Pre-RT



Post-RT



Diffusione



Metastasi cerebrale trattata con SRS: progressione

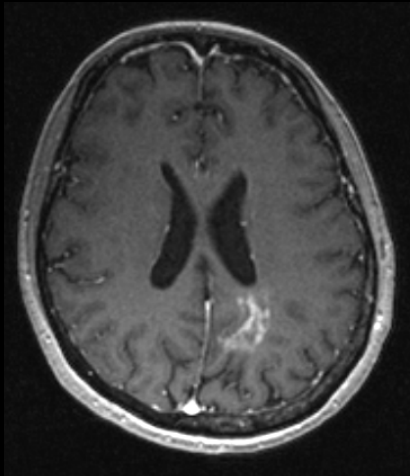
Perfusione

- La risonanza di perfusione studia il volume ed il flusso di sangue al tessuto cerebrale
- rCBV (volume ematico cerebrale relativo): rapporto tra il volume ematico nella lesione e nella sostanza bianca controlaterale

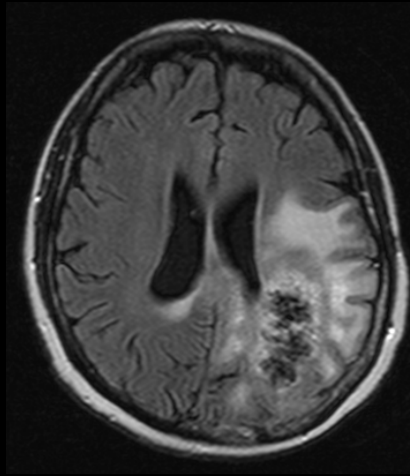
Perfusione

- La recidiva tumorale è caratterizzata dalla formazione di una fitta rete di vasi sanguigni con decorso anomalo e con aumentata permeabilità e questa intensa neoangiogenesi è associata a valori elevati di rCBV

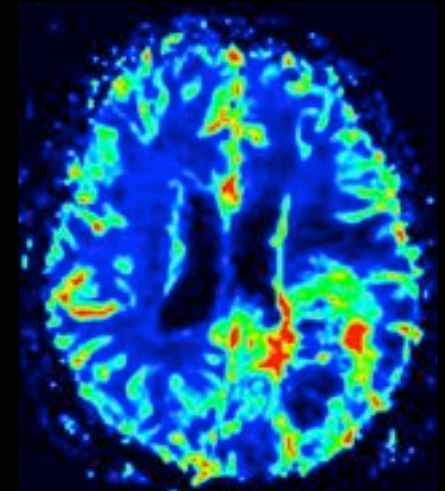
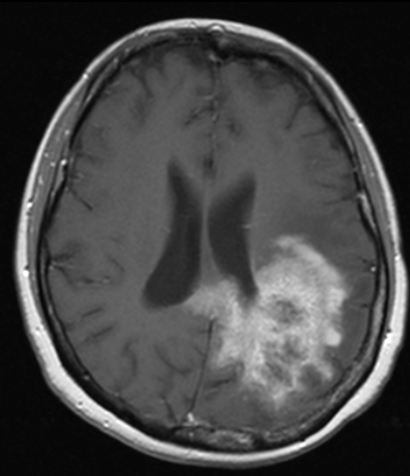
GBM: Progressione dopo RT/TMZ



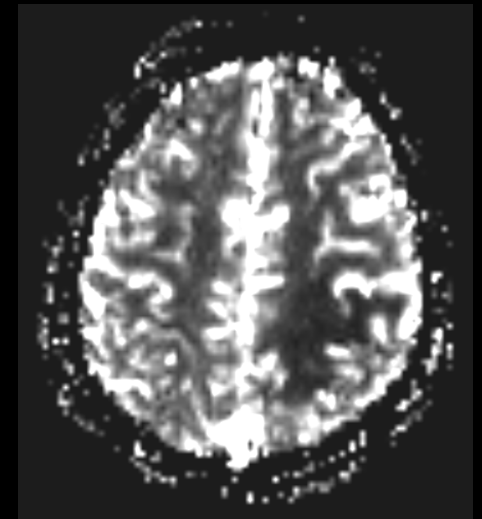
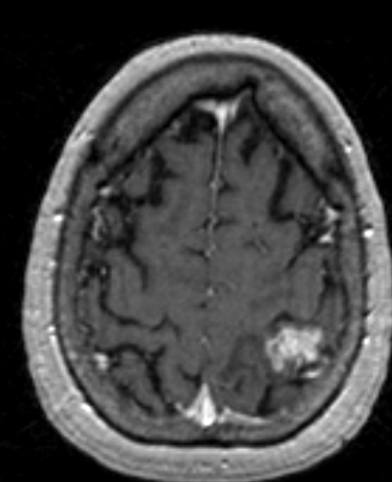
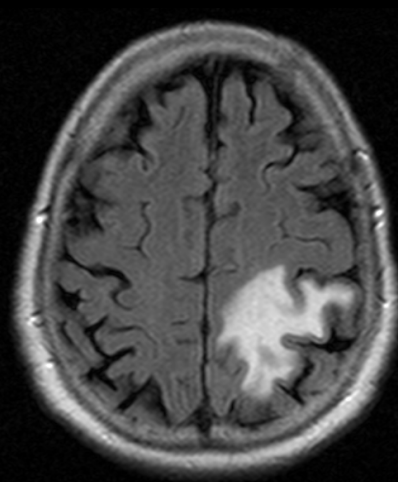
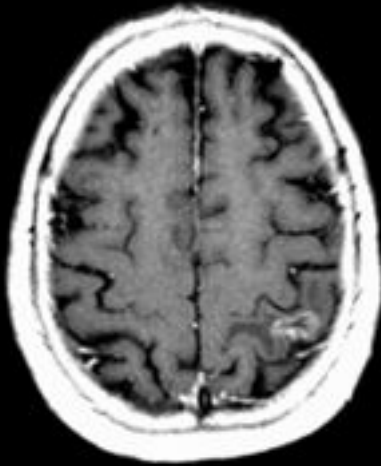
Pre-RT



Post-RT



Perfusione

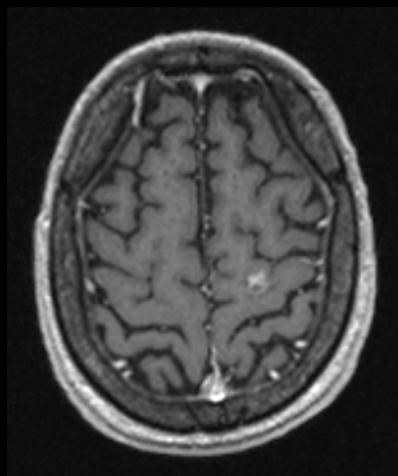


Metastasi cerebrale trattata con SRS: progressione

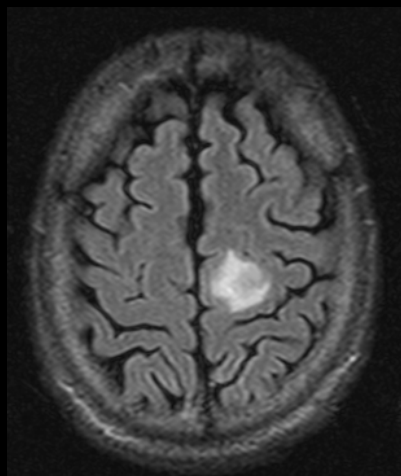
Perfusione

- Il tessuto necrotico, invece, presenta ridotta perfusione a causa del danno radio-indotto all'endotelio vascolare e della necrosi coagulativa, con conseguenti minor valori di rCBV

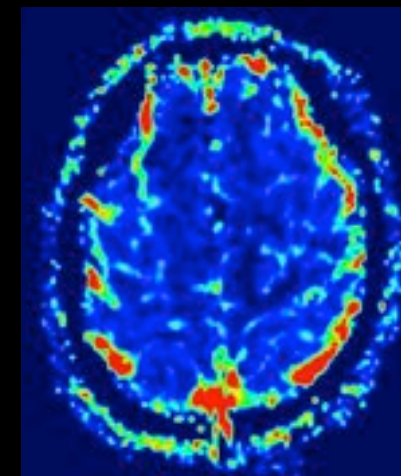
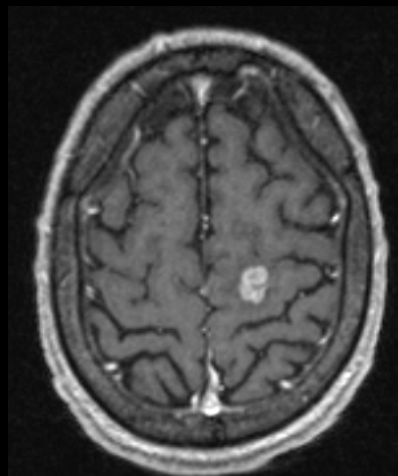
GBM: Pseudoprogressione dopo RT/TMZ



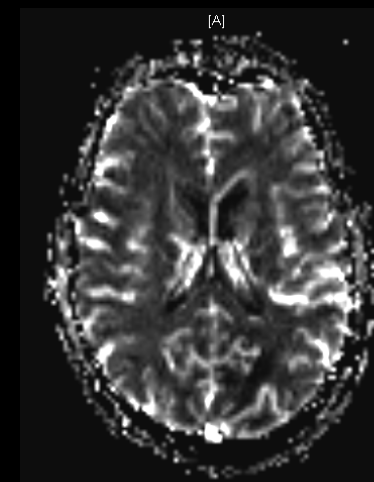
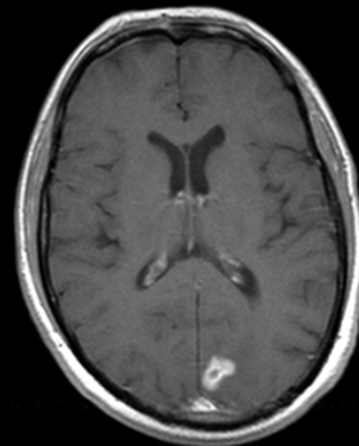
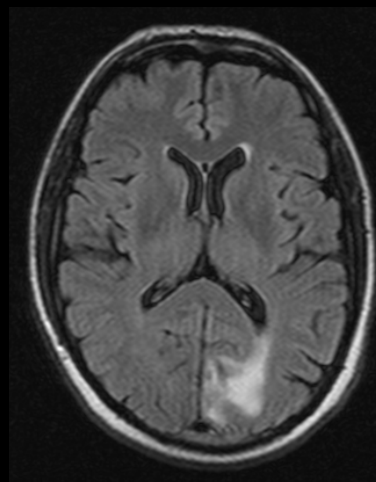
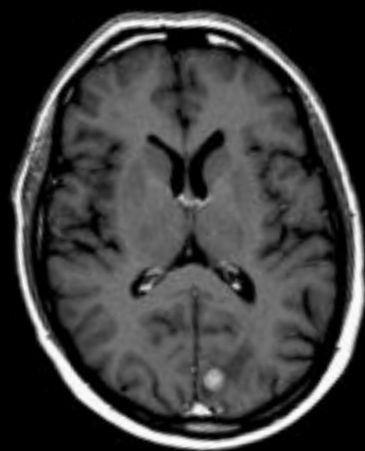
Pre-RT



Post-RT



Perfusione



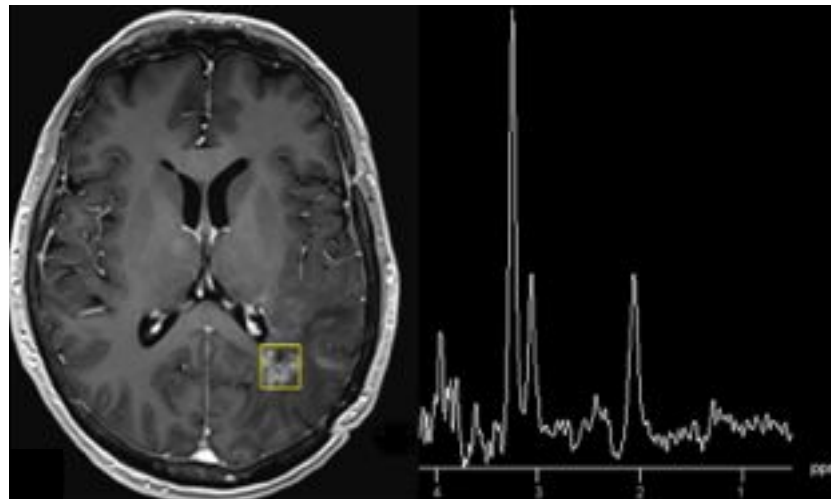
Metastasi cerebrale trattata con SRS: radionecrosi

Spettroscopia

- La spettroscopia misura la composizione relativa di differenti metaboliti cerebrali tra cui l'N-acetilaspartato (NAA), la colina, la creatina, il lattato ed i lipidi

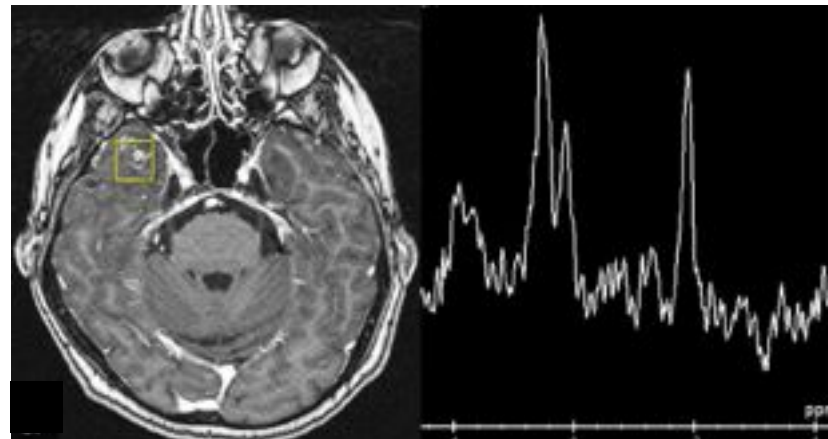
Spettroscopia

- Un aumento nei livelli di colina e una riduzione dei livelli di NAA e creatina all'interno della lesione sono suggestivi di attività tumorale



Spettroscopia

- La necrosi indotta dalla radioterapia è associata ad un aumento nella concentrazione dei lipidi e dei lattati che vengono rilasciati in seguito a distruzione cellulare e sono quindi normalmente assenti nei tessuti cerebrali sani



PET

- In aggiunta alla risonanza, le tecniche di medicina nucleare, ed in particolare la tomografia ad emissione di positroni (PET), forniscono ulteriori informazioni utili nella diagnosi differenziale tra progressione tumorale e necrosi radio-indotta
- Il razionale per l'utilizzo delle metodiche di medicina nucleare risiede nel fatto che l'aumentata attività metabolica associata alla crescita tumorale si manifesta con un aumentato uptake del tracciante rispetto a quanto osservato nelle lesioni radionecrotiche

PET

- Tra i traccianti PET, il ^{18}F fluorodesossiglucosio (FDG), un analogo del glucosio, è stato a lungo utilizzato nella diagnosi e nel follow-up di pazienti con tumori cerebrali
- Attualmente il suo ruolo nell'imaging cerebrale è limitato, in quanto l'elevato uptake di glucosio da parte della corteccia cerebrale rende difficile distinguere il tessuto tumorale dalla sostanza grigia normale circostante

PET

- Di maggior utilità si sono rivelati gli analoghi degli aminoacidi, come la ^{11}C metionina (MET), la ^{18}F fluoroetil-tirosina (FET) e, più recentemente, la ^{18}F fluoro-diidrossifenilalanina (F-DOPA)
- La proliferazione cellulare tumorale è associata ad un'aumentata sintesi proteica e ad un'aumentata espressione dei trasportatori di aminoacidi sulla membrana con conseguente maggior uptake del tracciante rispetto a quanto osservato in un tessuto sano normale o in un tessuto necrotico

Diagnostic Accuracy of ^{11}C -Methionine PET for Differentiation of Recurrent Brain Tumors from Radiation Necrosis After Radiotherapy

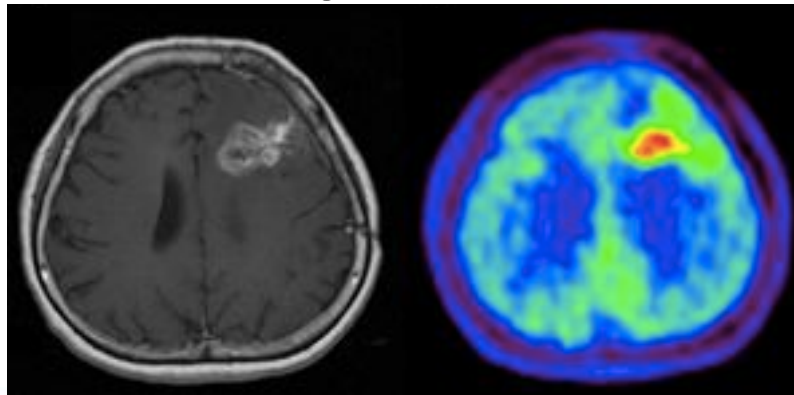
Yuzo Terakawa¹, Naohiro Tsuyuguchi¹, Yoshiyasu Iwai², Kazuhiro Yamanaka², Shigeaki Higashiyama³, Toshihiro Takami¹, and Kenji Ohata¹

¹Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan; ²Department of Neurosurgery, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan; and ³Department of Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan

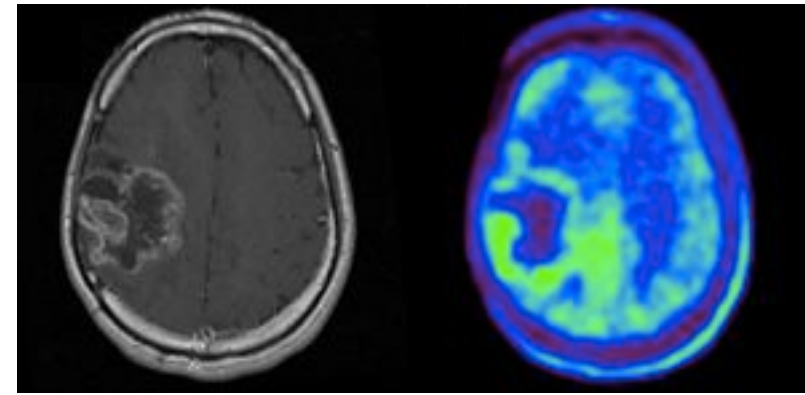
Type of tumor	L/N _{mean} cutoff value	% Sensitivity	% Specificity	% PPV	% NPV
Metastatic brain tumor	>1.41	79	75	70	83
Glioma	>1.58	75	75	75	75

PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value.

Progressione



Radionecrosi

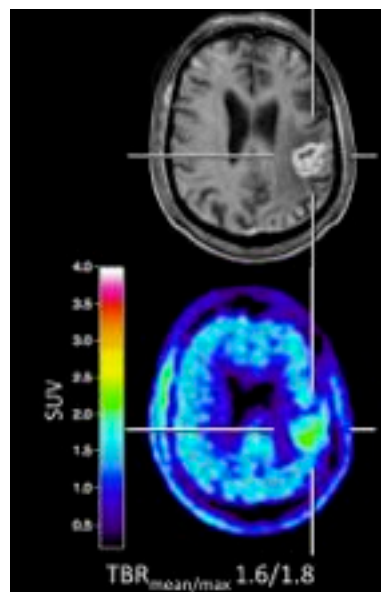


Role of *O*-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET for Differentiation of Local Recurrent Brain Metastasis from Radiation Necrosis

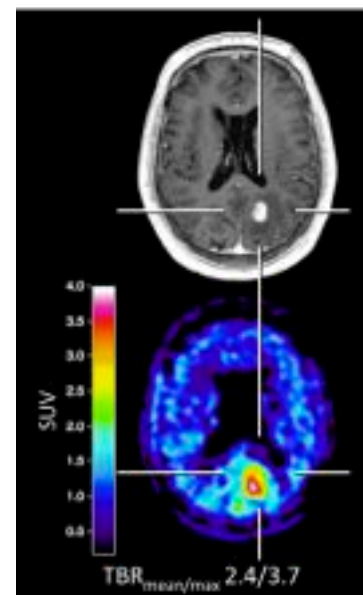
Norbert Galldiks^{1,2}, Gabriele Stoffels^{1,3}, Christian P. Filss^{1,3}, Marc D. Piroth^{3,4}, Michael Sabel⁵, Maximilian I. Ruge⁶, Hans Herzog^{1,3}, Nadim J. Shah^{1,3}, Gereon R. Fink^{1,2}, Heinz H. Coenen^{1,3}, and Karl-Josef Langen^{1,3}

¹Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3,-4,-5), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Germany; ²Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany; ³JARA-Brain Section, Jülich Aachen Research Alliance (JARA), Jülich, Germany; ⁴Department of Radiation Oncology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany; ⁵Department of Neurosurgery, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; and ⁶Department for Stereotaxy and Functional Neurosurgery, University of Cologne, Cologne, Germany

Identification of recurrent metastatic brain tumor	TBR _{max} > 2.55	TBR _{mean} > 1.95	¹⁸ F-FET kinetic patterns II and III	¹⁸ F-FET kinetic patterns II and III in combination with TBR _{mean} > 1.95
Sensitivity	79%	74%	84%	95%
Specificity	76%	90%	100%	91%
Accuracy	78%	83%	92%	93%
AUC ± SE	0.822 ± 0.07	0.851 ± 0.07	—	0.959 ± 0.03
<i>P</i>	0.001	<0.001	<0.0001	<0.001



Radionecrosi

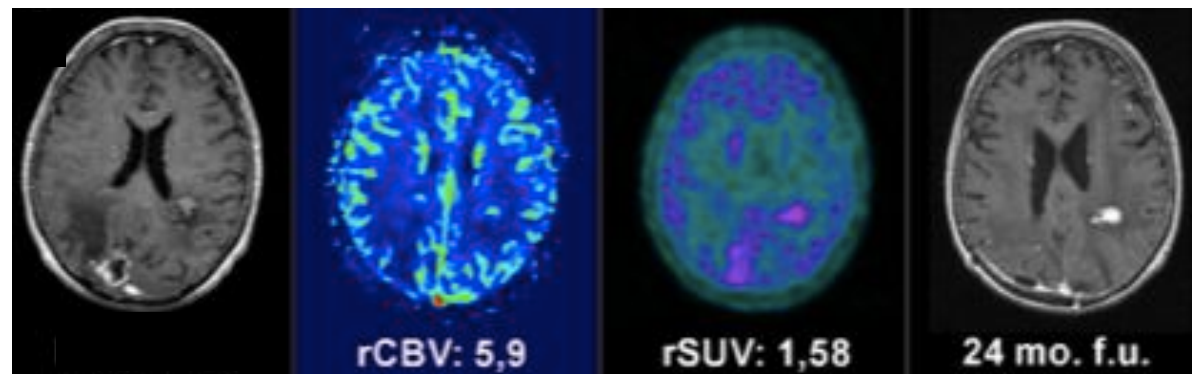


Progressione

Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery

Francesco Cicone • Giuseppe Minniti • Andrea Romano • Annalisa Papa • Claudia Scaringi •
Francesca Tavanti • Alessandro Bozzao • Riccardo Maurizi Enrici • Francesco Scopinaro

Semiquantitative PET parameter	AUC	Asymptotic significance	Standard error	95 % Confidence interval		Best differentiating cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
				Lower limit	Upper limit				
SUVL _{max} /Bkgr _{max} (rSUV)	0.924	0.0001	0.065	0.798	1	1.59	93.3	90.9	91.9
rCBV	0.808	0.002	0.079	0.653	0.962	2.14	86.7	68.2	75.6



Conclusion F-DOPA PET is a highly accurate tool for differentiating RN from PD brain metastases after stereotactic radiosurgery. In this specific setting, F-DOPA PET seems to perform better than perfusion-MR.

Conclusioni

- Nei pazienti trattati per tumori cerebrali, lo sviluppo o l'aumento della presa di contrasto o l'aumento di volume della lesione irradiata possono essere il risultato di necrosi radio-indotta, di recidiva tumorale o di una combinazione delle due
- E' fondamentale, quindi, per guidare le successive scelte terapeutiche, effettuare una precisa diagnosi differenziale ricorrendo a tutte le metodiche di imaging necessarie

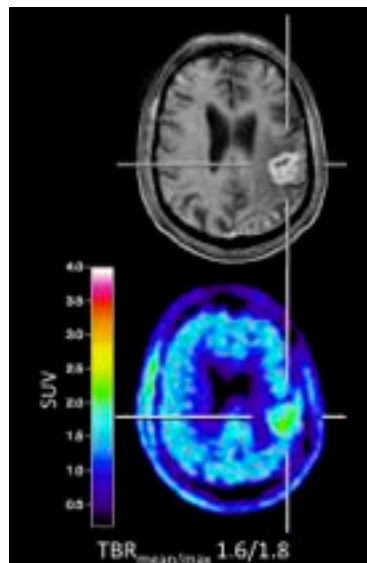
-
- GRAZIE DELL'ATTENZIONE

Role of *O*-(2-¹⁸F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET for Differentiation of Local Recurrent Brain Metastasis from Radiation Necrosis

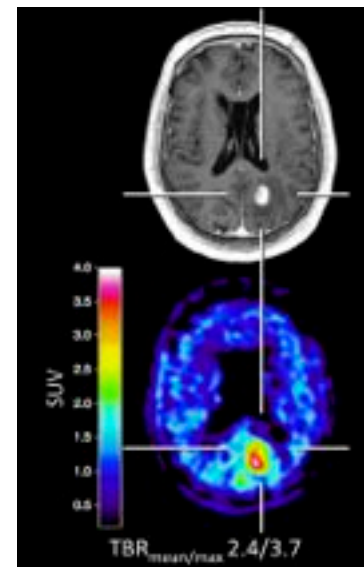
Norbert Galldiks^{1,2}, Gabriele Stoffels^{1,3}, Christian P. Filss^{1,3}, Marc D. Piroth^{3,4}, Michael Sabel⁵, Maximilian I. Ruge⁶, Hans Herzog^{1,3}, Nadim J. Shah^{1,3}, Gereon R. Fink^{1,2}, Heinz H. Coenen^{1,3}, and Karl-Josef Langen^{1,3}

¹Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3,-4,-5), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Germany; ²Department of Neurology, University of Cologne, Cologne, Germany; ³JARA-Brain Section, Jülich Aachen Research Alliance (JARA), Jülich, Germany; ⁴Department of Radiation Oncology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany; ⁵Department of Neurosurgery, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; and ⁶Department for Stereotaxy and Functional Neurosurgery, University of Cologne, Cologne, Germany

Identification of recurrent metastatic brain tumor	TBR _{max} > 2.55	TBR _{mean} > 1.95	¹⁸ F-FET kinetic patterns II and III	¹⁸ F-FET kinetic patterns II and III in combination with TBR _{mean} > 1.95
Sensitivity	79%	74%	84%	95%
Specificity	76%	90%	100%	91%
Accuracy	78%	83%	92%	93%
AUC ± SE	0.822 ± 0.07	0.851 ± 0.07	—	0.959 ± 0.03
<i>P</i>	0.001	<0.001	<0.0001	<0.001



Radionecrosi



Progressione