

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI  
“FEDERICO II”**



**Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate**

**Dottorato di Ricerca in *Imaging Molecolare***

**XXVIII Ciclo**

**Coordinatore Prof. Alberto Cuocolo**

*Tesi di Dottorato*

**STUDIO RM INTEGRATO PER LA VALUTAZIONE DI PAZIENTI CON  
DIAGNOSI ISTOLOGICA DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME  
CORRELAZIONE TRA REPERTI RM MORFOLOGICI E FUNZIONALI  
PRECOCI E TARDIVI CON RIPRESA DI MALATTIA**

**Tutor**

Prof. Arturo Brunetti

**Candidato**

Dott.ssa Manuela Napoli

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

## INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>MATERIALI E METODI .....</b>	<b>5</b>
Classificazione dei Pazienti .....	5
Caratteristiche Studio RM.....	6
<i>Valutazione RM Pre-Chirurgica.....</i>	<i>8</i>
<i>Valutazione RM Post-Operatoria Precoce.....</i>	<i>8</i>
<i>Valutazione RM Pre-Terapia Adiuvante.....</i>	<i>9</i>
<i>Valutazione ai Controlli Successivi (Follow-Up) .....</i>	<i>10</i>
<i>Analisi Statistica.....</i>	<i>10</i>
<b>RISULTATI .....</b>	<b>12</b>
<i>Pattern di Impregnazione all'esame RM precoce Post-Operatorio (POP).....</i>	<i>12</i>
<i>Valutazione Morfologica e del Pattern di Impregnazione all'esame RM Pre- Terapia Adiuvante .....</i>	<i>13</i>
<i>Valori di ADC all'esame RM Precoce Post-Operatorio .....</i>	<i>14</i>
<i>Valori di rCBV all'esame RM Precoce Post-Operatorio .....</i>	<i>15</i>
<i>Valori di ADC all'esame RM Pre-Terapia Adiuvante.....</i>	<i>15</i>
<i>Valori di rCBV all'esame RM Pre-Terapia Adiuvante.....</i>	<i>16</i>
<i>Correlazione tra valori di ADC<sub>ROI</sub> ed rCBV al POP ed al PTA.....</i>	<i>17</i>
<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>18</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>22</b>
<b>APPENDICE ICONOGRAFICA.....</b>	<b>23</b>

## INTRODUZIONE

I gliomi sono i più comuni tumori del Sistema Nervoso Centrale. L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) ha definito come tumori di Alto Grado (HGG- High grade Glioma) due forme tumorali: l'Astrocitoma Anaplastico (WHO grado 3) ed il Glioblastoma Multiforme (GBM- WHO grado 4). Gli HGG nella popolazione adulta rappresentano il 54% dei tumori della serie gliale con una incidenza nei paesi Europei e nel Nord America di circa 2-3 nuovi casi per 100000 abitanti; il picco di comparsa è tra i 45 e i 70 anni, con un rapporto maschi/femmine pari a 1,5:1 [6, 21].

La scarsa prognosi dei pazienti con glioma di alto grado è secondaria sia alla elevata incidenza di recidiva locale sia a fattori quali l'istopatologia tumorale, l'età e la storia clinica del paziente, il "performance status" misurato mediante la scala di Karnofsky [20], ed il grado di riduzione chirurgica tumorale.

Lo standard di trattamento per i pazienti con nuova diagnosi di GBM comprende resezione chirurgica estesa [12,30] seguita da chemioterapia con Temozolomide e Radioterapia adiuvante [7, 27-30].

L'iter terapeutico e la risposta alla terapia adiuvante dipendono dalla quantizzazione corretta del residuo tumorale dopo resezione e dalla precoce identificazione di tessuto recidivo a tale livello.

In prima istanza tale decisione si basa sulle informazioni derivate dall'atto operatorio ed in particolare sulla stima che il chirurgo fa della presenza o meno di tessuto eteroplasico residuo.

La maggior parte delle recidive post-chirurgiche si rileva entro il primo mese dopo l'intervento [23]; pertanto un'accurata valutazione postoperatoria precoce è importante ai fini della definizione del piano terapeutico [6, 21]. In particolare un

ritardo di identificazione di una iniziale ricrescita tumorale determina incongrua decisione sulla prosecuzione della chemioterapia di prima linea o sul passaggio ad una seconda linea [7].

Per tali motivi, ed in particolare per l'accurata definizione di efficacia delle nuove terapie, negli ultimi anni sono stati aggiornati i criteri di valutazione di risposta per le lesioni gliali di alto grado. Gli ultimi criteri pubblicati, attualmente ampiamente utilizzati, sono quelli del *Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group* [22, 32] (tab. 1). Secondo tali criteri si definisce *RISPOSTA COMPLETA (RC)* la completa rimozione del tumore in assenza di comparsa di nuove lesioni, in paziente che non è in trattamento con alte dosi di Corticosteroidi (CCS), con esame clinico stabile o migliorato. La *RISPOSTA PARZIALE (RP)* è definita in presenza di una riduzione dimensionale maggiore del 50% del diametro tumorale, dall'assenza di nuova lesione caratterizzata da impregnazione, in paziente trattato con dosi di CCS stabili o ridotte e clinica stabile o migliorata. La *PROGRESSIONE (MP)* si definisce in caso di incremento del diametro tumorale maggiore del 25%, o comparsa di nuova lesione con impregnazione, in paziente con dosaggio di CCS aumentato e peggioramento dello stato clinico. Infine la *MALATTIA STABILE (MS)* comprende tutti i casi non compresi dalle altre categorie ed in particolare le lesioni per definizione "non misurabili", cioè a struttura prevalentemente cistica, misurabili in un solo piano, con margini lesionali non definiti, diametro massimo perpendicolare minore di 1mm; in accordo con i Criteri RANO tali lesioni possono ottenere come miglior *outcome* radiologico la MS.

**Tabella 1. Criteri RANO**

C R I T E R I	RISPOSTA			
	Risposta Completa	Risposta Parziale	Progressione	Malattia Stabile
	- Completa scomparsa impregnazione	- riduzione $\geq 50\%$ area impregnazione	- incremento dimensionale $\geq$ 25% area impregnazione	- tutti i casi esclusi dalle altre classificazioni
	- no nuove lesioni	- no nuove lesioni	- incremento estensione	
	- alterazione FLAIR/T2: stabile o migliorata	- alterazione FLAIR/T2: stabile o migliorata (con CCS uguali o ridotti)	alterazione FLAIR/T2 (a CCS uguale o incrementato)	
	- no CCS o dosi basse	- Clinica: stabile o migliorata	- comparsa altre lesioni	
	- Clinica: stabile o migliorata		- Clinica: peggiorata	

L'accertamento diagnostico delle neoplasie gliali di alto grado prevede l'utilizzo della Risonanza Magnetica (RM) quale accertamento di prima istanza in presenza di sintomatologia suggestiva (deficit focale e/o crisi epilettiche, sindrome da ipertensione endocranica) e/o di approfondimento di studio tomografico (TC) [9-10, 32].

Lo studio di Risonanza Magnetica si fonda su sequenze morfologiche associate a metodiche "funzionali" [11, 13-14].

L'impiego della Risonanza in fase post-operatoria precoce è raccomandato entro i primi tre giorni dopo l'intervento, e preferibilmente entro le prime 24-48 ore, prima della comparsa di impregnazioni non neoplastiche nel contesto del focolaio chirurgico secondarie alla manipolazione tissutale stessa [18].

Tuttavia è possibile rilevare aree di impregnazione non-neoplastiche nei primi tre giorni dopo l'intervento chirurgico; per questo la RM post-operatoria precoce è da integrarsi con metodiche Funzionali, ed in particolare con Spettroscopia, RM-Perfusione e DWI, al fine di identificare l'origine eteroplasica o non del potenziamento contrastografico precoce nel contesto del cratere chirurgico.

Si segnala che, per la disomogeneità strutturale del tessuto operato, con componenti gassose ed ematiche contestuali, l'imaging precoce, ed in particolare le metodiche Funzionali, possono essere inficiate dalla presenza di artefatti [2,32].

Lo scopo di questo studio è di valutare il valore della Risonanza Magnetica post-operatoria precoce (POP) nella detezione di componenti tumorali residuali entro le 48 ore dall'intervento e di predire la possibile ricrescita neoplastica al follow-up precoce, mediante l'analisi dei pattern di impregnazione.

Ulteriore scopo è l'analisi di correlazione tra i parametri funzionali quali il coefficiente di Diffusione Apparente (ADC) e i valori di rCBV (relative Cerebral Blood Volume) nel contesto del focolaio chirurgico, sia all'esame RM precoce (POP, a 48 ore dall'intervento) che a quello pre-terapia adiuvante (PTA, a circa 1 mese dall'intervento) con lo scopo di validare la loro efficacia nell'identificazione precoce di un residuo e/o di una recidiva tumorale.

## **MATERIALI E METODI**

### ***Casistica Pazienti***

Nel periodo compreso tra Gennaio 2015 e Gennaio 2016 un totale di 23 pazienti su 34 accessi totali con reperto RM di espanso intra-assiale, morfologicamente compatibile con lesione gliale di alto grado, sono stati sottoposti a craniotomia presso l'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia. Di questi 8 hanno subito solo biopsia stereotassica, essendo non candidabili a chirurgia escissionale, mentre 15 sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico con scopo escissionale totale. Questi 15 pazienti trattati chirurgicamente sono oggetto di questo studio.

Il reperto operatorio era di escissione macroscopicamente totale in 14/15 e di minimo residuo lesionale in 1 paziente. In tutti i casi l'esame biopico preliminare estemporaneo e quello definitivo successivo hanno confermato reperto di Glioblastoma Multiforme; è stata inoltre valutata la presenza della metilazione del promotore del gene MGMT e la delezione 1p/19q.

Il campione in esame di 15 pazienti comprendeva 9 femmine e 6 maschi, con età media di 64 anni (range 48-75).

In 5 casi la lesione eteroplasica era localizzata nel lobo frontale, in 2 nel lobo temporale, 2 a sede parietale, 2 in occipitale, 1 a sede fronto-parietale, 1 temporo-parietale, 1 parieto-occipitale e 1 temporo-parieto-occipitale.

La presentazione clinica dei pazienti e le caratteristiche isto-patologiche delle lesioni sono riassunte nella tabella 1. La valutazione dello stato clinico è stata eseguita mediante scala di Karnofsky (KPS – Karnofsky Performance Status-) [20].

**Tabella 2.** Caratteristiche cliniche dei pazienti all'esordio e caratteristiche isto-patologiche delle lesioni asportate

CASO	Presentazione Clinica	KPS	Met MGMT	Del 1p/19q
1	Afasia	100	NO	NO
2	Crisi parziali	90	NO	SI
3	Afasia	100	SI	NO
4	Impaccio motorio AS	90	NO	NO
5	Alterazioni cognitive	80	NO	NO
6	Afasia	90	NO	NO
7	Ipostenia AS	80	SI	NO
8	Movimenti involontari AS	90	NO	SI
9	Afasia	100	SI	SI 19q/NO 1p
10	Disturbi visus	90	NO	NO
11	Crisi parziali	90	NO	SI
12	Afasia	100	SI	NO
13	Impaccio motorio AS	90	NO	NO
14	Disturbi visus	100	NO	NO
15	Afasia	90	SI	NO

### ***Caratteristiche studio RM***

Tutti i pazienti sono stati studiati con apparecchiatura RM 1,5 Tesla (Achieva, Philips) con uso di bobina Neurovascular 16 canali. Tutte le immagini sono state valutate indipendentemente da due Neuroradiologi, uno con meno di 5 anni di esperienza ed uno con più di 10 anni.

È stato eseguito studio morfologico con sequenze Spin-Echo (SE) T1-pesate (TR/TE 555/13 mm; spessore fetta: 4mm), Turbo Spin-Echo (TSE) T2-pesate (TR/TE: 4800/100 mm; spessore fetta: 4mm), FLAIR (TR/TE/ 11000/140 mm; Tempo Inversione 2800; spessore fetta: 4mm), GRE T2\* (TR/TE 834/23 mm, spessore fetta 4mm), TFE T1 3D (TR/TE 7,1/3,2 mm) e FLAIR VISTA volumetrica (TR/TE:



8000/2400 mm) dopo somministrazione di Mezzo di Contrasto (Acido Gadoterico, Dotarem; Guerbet, Aulay-sous-Bois, France) alla dose di 0,5 moli/Kg.

Lo studio morfologico è stato integrato, prima della somministrazione di MDC ev, con RM-Diffusione (TR/TE: 4671/56 mm; B-value 0 e 1000 s/mm<sup>2</sup>; slices 30, assiali; spessore di fetta 4mm; matrice 128x128; avanzamento:1) con calcolo e valutazione delle mappe di ADC (coefficiente Apparente di Diffusione). Le mappe sono state successivamente rielaborate su workstation IntelliSpace Portal (Philips Electronics N.V.) In accordo con quanto descritto in letteratura [8, 33-34], ed in particolare con Prager [24], abbiamo manualmente disegnato un minimo di 1 ed un massimo di quattro 2D-ROI (circa 0,5 mm<sup>2</sup>) nel contesto dell'intera porzione lesionale caratterizzata da impregnazione contrastografica o, in caso di assente impregnazione, a livello della porzione tissutale caratterizzata da anomalie allo studio morfologico e funzionale. Il disegno è stato eseguito escludendo i vasi, aree di involuzione necrotico-malacica, emorragie e componenti cistiche residuali. Dei diversi campionamenti eseguiti è stato arbitrariamente scelto il più "significativo", con valori medi di ADC più bassi, ed è stato definito ADC<sub>lesione</sub>. È stata disegnata una ADC<sub>controlaterale sana (cn)</sub> di medesime caratteristiche dimensionali, a livello dell'emisfero controlaterale in area anatomica speculare priva di alterazione di segnale. È stata quindi ottenuta la ADC<sub>ROI</sub> dividendo il valore di ADC<sub>lesione</sub> con l'ADC<sub>cn</sub>; tale valore normalizzato è stato utilizzato come riferimento.

L'RM-Perfusionale è stata eseguita con tecnica di DSC (Dynamic Susceptibility Contrast) mediante sequenza GE eco-planare (TR/TE: 1146/40 ms, EPI factor: 47, spessore fetta 5mm, numero fette 15, immagini acquisite ogni secondo per un totale di 60 secondi, con iniezione di mezzo di contrasto a bolo al decimo secondo). Il mezzo di contrasto è stato iniettato attraverso una vena periferica, previo piccolo "pre-bolo"

di 2ml (con 5ml di soluzione fisiologica a 2ml/sec), a 5 mL/sec alla dose standard (0,5 ml/Kg) subito seguito da bolo di soluzione fisiologica. Le mappe di rCBV (relative Cerebral Blood Volume) sono state successivamente ricostruite attraverso programma di rielaborazione di workstation IntelliSpace Portal (Philips Electronics N.V.) e co-registrate con le immagini FLAIR o, preferenzialmente, con le T1 assiali post-contrasto. In maniera analoga al calcolo delle ROI per i valori di ADC, sono state ottenute mediante disegno manuale, ROI su aree di maggiore incremento di CBV nel contesto del tessuto anomalo caratterizzato da alterato segnale e/o da anomala impregnazione ( $CBV_{lesione}$ ). Il valore più significativo è stato normalizzato dividendolo con quello di una ROI controlaterale speculare su tessuto privo di alterazioni di segnale ( $CBV_{NORMALE\ CONTROLATERALE}$ ). Il valore ottenuto ( $rCBV_{ROI}$ ) è stato utilizzato per l'analisi.

a. Valutazione RM Pre-Chirurgica

Tutti i pazienti, dopo selezione preliminare mediante esame TC, sono stati sottoposti ad esame RM preoperatorio, entro 10 giorni dall'intervento chirurgico. È stata eseguita valutazione Morfologica e Funzionale. Sono state inoltre utilizzate sequenze T1 e FLAIR volumetriche dopo somministrazione di Mezzo di Contrasto per Neuronavigazione.

b. Valutazione RM Post-Operatoria Precoce

Lo studio RM post-Operatorio Precoce (POP) è stato acquisito nei primi giorni (entro 48 ore) dopo l'intervento chirurgico per evitare gli effetti confondenti ed in

particolare il potenziamento contrastografico, relati alla manipolazione tissutale nella periferia del focolaio. Tale esame è stato eseguito con la stessa tecnica dello studio RM pre-operatorio, con metodica morfologica e funzionale.

Il sito di intervento chirurgico è stato valutato per la ricerca di segni di complicanze ischemiche ed in particolare per la identificazione di aree di potenziamento contrastografico.

In caso di rilievo di aree di anomala impregnazione limitrofe o nel contesto del cratere chirurgico, questo è stato classificato, in accordo con Ekinici [9], come: “*Lineare Sottile*” se l’enhancement è lineare e simile al fisiologico pattern durale, “*Lineare Spesso*” se più spesso dell’enhancement durale tipico o se maggiore o uguale a 5mm, “*Lineare Spesso-Nodulare*” se presenti piccole nodularità nel contesto del pattern lineare spesso, e “*Residuo*” in presenza di una lesione nodulare caratterizzata da impregnazione con dimensione massima di 1 cm in ogni piano ortogonale.

Sono state valutate qualitativamente e quantitativamente, mediante disegno di ROI in area di alterato segnale, le mappe di ADC e quelle di rCBV, queste ultime fuse con le immagini T1 assiali dopo iniezione di Mezzo di Contrasto.

c. Valutazione RM Pre-Terapia Adiuvante

Lo studio RM è stato ripetuto a circa 1 mese dall’intervento chirurgico (media 25,7 giorni, range 15-29), entro i 7 giorni precedenti alla radioterapia adiuvante, eseguita con analoga metodica degli esami RM precedenti associata ad acquisizioni FLAIR volumetriche post-contrasto per centratura.

In base al riscontro di determinato pattern di impregnazione, a confronto con analogo esame post-operatorio precoce, i reperti sono stati categorizzati in: “*Ricrescita tumorale*” in caso di massa con potenziamento contrastografico a livello del cratere chirurgico, nella sede del tumore primitivo asportato, “*Recurrence*” in presenza di una massa in sede distante al letto operatorio. Tali reperti venivano definiti, in particolare per ciò che concerne la ricrescita tumorale, in caso di reperto caratterizzato da un incremento dimensionale maggiore del 20% nei successivi follow-up.

Anche in tale controllo sono state valutate le mappe di ADC e di rCBV/fusione T1 mdc e sono stati estrapolati valori numerici.

d. *RM controllo successiva (Follow-Up)*

Le RM di controllo sono state eseguite a circa 2-3 mesi dall'intervento chirurgico o anticipato in caso di rapido deterioramento delle condizioni cliniche. L'intervallo medio è stato di 103,4 giorni con un range di 80-125 giorni.

Al controllo RM i reperti di *Ricrescita tumorale* e *Recurrence* sono stati confermati e definiti “*Progressione*” in caso di incremento del prodotto dei diametri tumorali maggiore del 20% rispetto al controllo precedente (PTA).

e. *Analisi Statistica*

L'analisi di correlazione tra pattern di impregnazione all'esame RM post-operatorio precoce (POP) e la Recidiva di malattia valutata al Follow-Up è stata eseguita con il test di Fisher ( $p \leq 0,05$ ). Il calcolo di Sensibilità e della Specificità delle diverse

variabili (Impregnazione al POP, valori di  $ADC_{ROI}$  ed  $rCBV$  al POP ed al PTA) sono state eseguite con la Funzione Roctab di Stata. Valori ottimali di ADC,  $rCBV$  ed impregnazione sono stati quantizzati mediante il calcolo dell'Area sotto la Curva ROC.

## RISULTATI

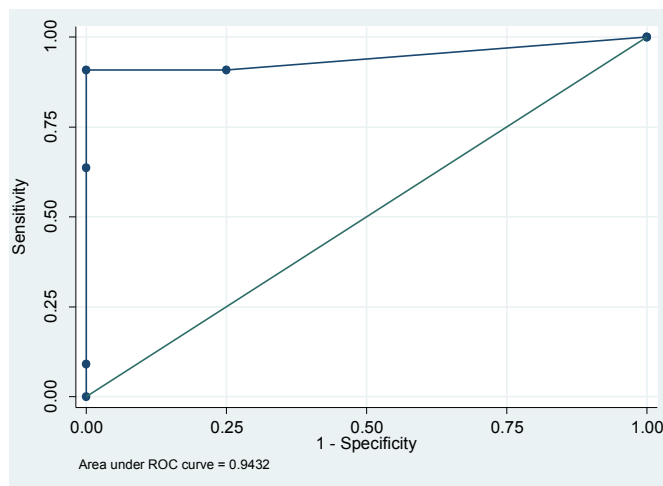
### a. Pattern di Impregnazione all'esame RM Precoce Post-Operatorio (POP)

In 4 casi (26.6 %) non è stata rilevata impregnazione nel contesto del focolaio chirurgico mentre nei restanti 10 casi (66.6 %) erano apprezzabili aree di potenziamento contrastografico. Il pattern di impregnazione è stato classificato in: *Impregnazione Lineare Sottile (LSo)* in 1 caso, *Lineare Spessa (LSp)* 3 pazienti, *Lineare Spessa/Nodulare (LSN)* in 6 pazienti e *Residuo Tumorale (RT)* in 1 paziente.

Dall'analisi dei dati, la presenza di pattern di impregnazione Lineare Spessa e Lineare Spessa/Nodulare correla con la Recidiva Tumorale al Follow-Up con un Valore predittivo Positivo (VPP) di 1 e, rispettivamente, con un Valore Predittivo Negativo (VPN) di 0,8 e 0,5.

La presenza di impregnazione di tipo Lineare Spessa o Lineare Spessa/Nodulare mostra una Sensibilità del 90.9% ed una Specificità del 100% rispetto alla Recidiva di Malattia. Esiste quindi una correlazione significativa tra i pattern di impregnazione e la recidiva di malattia già al POP, con p-value <0,05 (0.013). Seppur in presenza di un numero esiguo di dati, la curva ROC (Grafico 1) mostra una alta capacità (AUC 0,9432) del pattern di impregnazione di discriminare tra i pazienti con recidiva e quelli senza.

**Grafico 1.** Curva ROC impregnazione RM-POP



b. Valutazione Morfologica e del Pattern di Impregnazione all'esame RM post-Terapia Adjuvante

Alla valutazione morfologica del pattern di impregnazione e dell'alterazione di segnale nelle immagini FLAIR/T2, in accordo con i criteri RANO, in 10 pazienti si delinea Ricrescita tumorale, in 1 Progressione ed in 4 Patologia Stabile.

In 1 paziente non era presente anomala impregnazione, in 3 impregnazione Lineare Sottile (LSo), in nessun paziente Lineare Spessa (LSp) ed in 11 Lineare Spessa-Nodulare (LSN). In particolare degli 11 pazienti con impregnazione LSN 7 avevano medesimo pattern al POP (tutti con modificazione dimensionale al PTA), 3 avevano impregnazione LSp, nessuno LSo ed 1 non mostrava impregnazione.

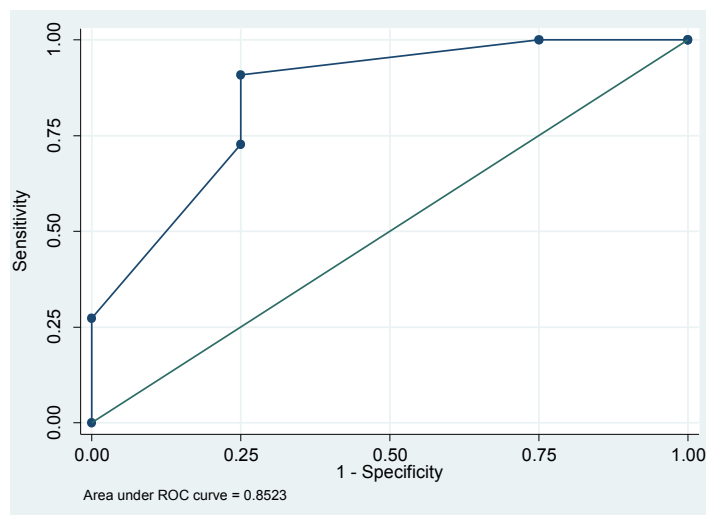
All'esame di Follow-Up il reperto era di Patologia Stabile in 4 pazienti mentre si definisce progressione di malattia in 11 casi.

c. Valori di ADC all'esame RM Precoce Post-Operatorio

In 8 pazienti esistevano aree di netta riduzione dei parametri ADC perifericamente al focolaio chirurgico, che per morfologia e correlazione con i parametri rCBV sono state classificate come aree di danno ischemico precoce, dato confermato agli esami RM successivi.

L'analisi quantitativa dei valori medi di  $ADC_{ROI}$  mostra un valore medio di 1,029 ( $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) con un range di 0,71-1,6. I valori di  $ADC_{ROI} < 1$  mostrano VPP rispetto alla Ricrescita Tumorale al FU di 0,88 e VPN di 0,5. Per valori di  $ADC_{ROI} < 0,8$  i VPP e VPN diventano rispettivamente di 1 e 0,33. La valutazione complessiva mostra inoltre che per valori di ADC inferiori a 1,2 la Sensibilità e la Specificità rispetto all'evento "ricrescita tumorale" sono stimati rispettivamente al 90,9% e 75%, con una alta capacità discriminativa alla curva ROC (AUC: 0,8523) (Grafico 2).

**Grafico 2.** Curva ROC dei valori di  $ADC_{ROI}$  RM-POP

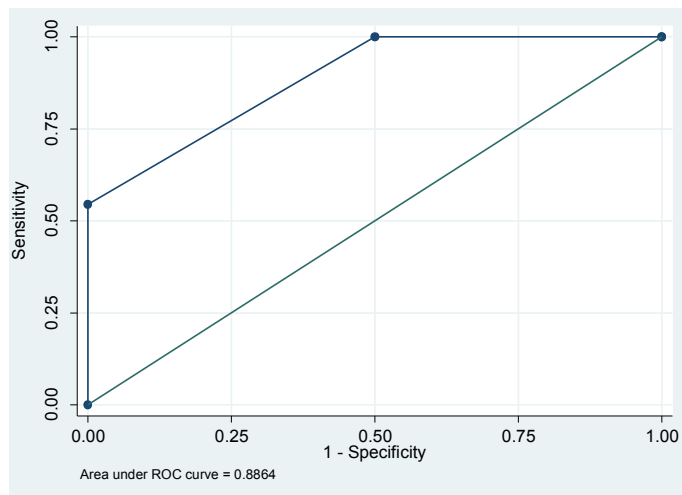




d. Valori di rCBV all'esame RM Precoce Post-Operatorio

L'analisi dei valori di rCBV mostra un valore medio di 1,99, con un range di 0,5 - 4,09. Per tutti i valori di rCBV > 2 il VPP è di 1 ed il VPN di 0,4. La Sensibilità e la Specificità valori di rCBV >2 rispetto alla Ricrescita tumorale sono rispettivamente 100% e 50%. La capacità discriminativa alla curva ROC (Grafico 3 )è risultata alta (AUC: 0,88).

**Grafico 3.** Curva ROC dei valori di rCBV<sub>ROI</sub> RM-POP

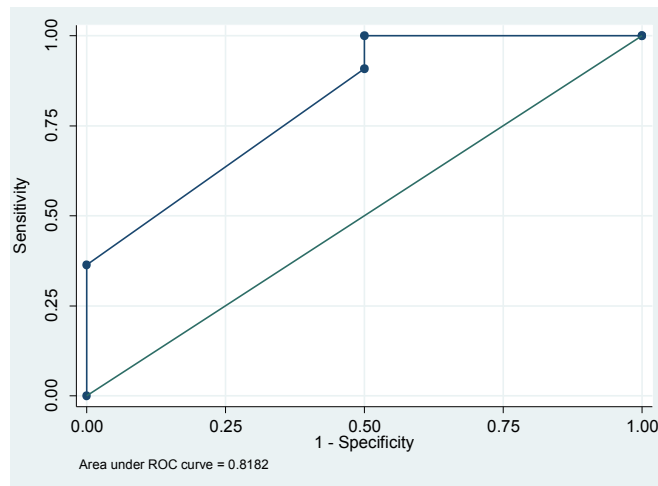


e. Valori di ADC all'esame RM Pre Terapia Adjuvante

Il valore medio di ADC<sub>ROI</sub> è risultato essere di 0,953(10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s), range 0.677-1,48. Per valori di ADC<sub>ROI</sub> <0,8 il VPP è risultato essere di 1 ed il VPN di 0,363. Usando come valore limite un ADC<sub>ROI</sub> <1,2 la Sensibilità è del 100% e la Specificità

del 50%, con una alta capacità discriminativa alla curva ROC (AUC: 0,8182) (Grafico 4).

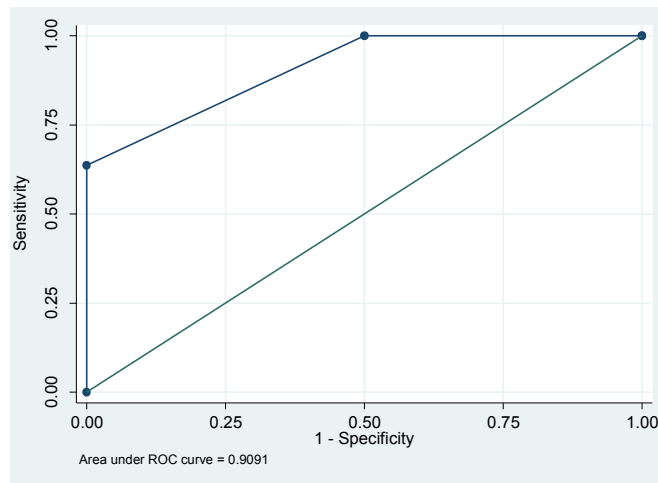
**Grafico 4.** Curva ROC dei valori di  $ADC_{ROI}$  RM-PTA



f. Valori di rCBV all'esame RM Pre Terapia Aduvante

L'analisi dei valori di rCBV mostra un valore medio di 2,28, con un range di 0,6 - 4,22. Usando un valore limite di rCBV >2 il VPP è di 1 ed il VPN di 0,5. La Sensibilità e la Specificità di valori di rCBV >1 sono rispettivamente di 100% e 50%. La capacità discriminativa alla curva ROC (Grafico 5) è risultata alta (AUC 0,909).

**Grafico 5.** Curva ROC dei valori di  $rCBV_{ROI}$  RM-POP



g. Correlazione tra valori di  $ADC_{ROI}$  ed  $rCBV$  al POP ed al PTA

Sia i valori di  $ADC_{ROI}$  al POP che quelli di  $ADC_{ROI}$  al PTA correlano in maniera significativa con la Ricrescita tumorale. In tale correlazione appare più evidente al controllo PTA (0,718 vs 0,660).

In maniera analoga esiste una correlazione diretta e significativa tra i valori di  $rCBV$  sia al POP che al PTA, con un incremento di potenza all'esame più tardivo ( $rCBV_{PTA}$  0,6597 vs  $rCBV_{POP}$  0,5405).

## **DISCUSSIONE**

In base alle evidenze scientifiche, ed in particolare da quanto emerso al Consensus Statement del 2012 [13], il timing appropriato di esecuzione dei controlli RM post-operatori nei pazienti con GBM è fondamentale per l'interpretazione della risposta terapeutica rispetto alla progressione di malattia. In particolare la RM post-operatoria precoce ha lo scopo di identificare le complicanze post-chirurgiche, sia emorragiche che ischemiche, e di rilevare la presenza di tessuto eteroplasico residuo [15].

Mentre per lo studio pre-operatorio è consolidata la relazione tra caratteristiche istopatologiche tumorali e quelle rilevate all'esame RM (impregnazione disomogenea, aree solide/necrotiche, crescita infiltrativa), nel periodo post-operatorio, ed in particolare a poche ore dopo l'intervento, non è così lineare la categorizzazione dei reperti RM, per le alterazioni post-chirurgiche che rendono marcatamente disomogeneo il campo [9,15,19,24,32].

La storia clinica dei Glioblastomi sottolinea che spesso la recidiva tumorale insorge precocemente, solitamente entro un mese dall'escissione chirurgica [2,6,12] e prima dell'inizio della Radioterapia e della Chemioterapia adiuvante; ciò determina che, all'atto del trattamento adiuvante, il focolaio chirurgico risulta già contaminato da tessuto eteroplasico residuo o recidivo. Inoltre, mentre l'obiettivo chirurgico è la rimozione della lesione tumorale intesa come massa di tessuto anomalo macroscopicamente visibile, è comprovato che le cellule eteroplasiche si infiltrano per circa 3 cm oltre il margine dell'area di impregnazione RM, rendendo ragione dell'insorgenza precoce di recidive locali.

Con tale premessa l'attenzione è stata posta all'impiego della Risonanza Magnetica in fase precoce, entro le 72 ore ma preferibilmente nelle prime 24-48 ore dall'intervento chirurgico [2,3,10,13,18,22,32]. La presenza di impregnazione nel contesto del letto chirurgico non è sempre specifica per residuo tumorale, per il sovrapporsi di differenti cause benigne di anomalo potenziamento tissutale, quali la rottura temporanea della BEE secondaria alla manipolazione chirurca, le aree di perfusione di lusso, la neovascolarizzazione. E' comprovato che tali fenomeni insorgono dopo circa 72 ore dall'intervento e scompaiono in 1-3 mesi, potendo tuttavia persistere fino a 6-8 mesi dopo l'intervento [12,17].

Escludendo i casi di franco residuo tumorale al controllo RM precoce post-operatorio (POP), abbiamo valutato la correlazione tra il pattern di impregnazione precoce e la possibile insorgenza di recidiva tumorale.

Nella nostra casistica di 15 pazienti, 4 non mostravano aree di anomalo potenziamento del letto operatorio e, degli 11 con impregnazione, solo 1 configurava i criteri di Residuo Tumorale.

Il pattern di impregnazione dei restanti 10 pazienti è stato categorizzato in Lineare Sottile, Lineare Spesso e Lineare Spesso Nodulare.

Il pattern Lineare Sottile non ha mostrato significativa correlazione con la progressione di patologia, che si è manifestata solo in un caso. Sia il pattern lineare-spesso che lineare spesso-nodulare hanno mostrato elevata Sensibilità (90.9%) e Specificità (100%) nell'identificazione precoce di Ricrescita Tumorale, evidente già al controllo successivo RM (PTA) a circa 1 mese e confermato poi al Follow-Up a 3 mesi.

In accordo con i nostri dati, diversi studi hanno dimostrato che il pattern Lineare Sottile correla maggiormente con modificazioni post-chirurgiche benigne mentre l'impregnazione in caso di residuo o recidiva tumorale è solitamente lineare-spessa e lineare spessa-nodulare [12,18,17]

Al FU 4 pazienti non mostravano segni RM di recidiva tumorale. Di questi, in 3 casi al controllo RM precoce non si apprezzava anomala impregnazione del focolaio chirurgico, mentre in un caso era presente impregnazione Lineare Sottile, persistente al controllo pre-terapia adiuvante (a 22 giorni dall'intervento) e non più rilevata al controllo di follow-up a 108 giorni.

Per quanto riguarda la valutazione dello studio RM funzionale, l'analisi dei valori di ADC in fase post-operatoria precoce appare indispensabile per identificare complicanze post-operatorie di tipo ischemico. Nella nostra casistica queste sono state rilevate in 8 pazienti allo studio RM POP e confermate agli studi RM successivi.

Compatibilmente con i limiti dovuti alla marcata disomogeneità del campo magnetico secondaria ai fenomeni metachirurgici [2,12,18,25], lo studio di Diffusione può incrementare la detezione di aree tumorali residuali [4-5,15,23-24,26], ed in particolare mostra buona sensibilità nella identificazione precoce di focolai di ricrescita tumorale nel contesto di aree di anomala impregnazione all'esame POP [2,15].

Nella nostra casistica i valori di  $ADC \leq 1,2$  correlano in maniera significativa (Sensibilità 90,9% e Specificità 75%) con la ricrescita tumorale al FU. Tale

correlazione si conferma all'esame RM pre-terapia adiuvante (Sensibilità 100% e Specificità 50%).

Escludendo le aree di significato ischemico, il reperto di riduzione del parametro ADC, oltre che per persistenza o ricrescita tumorale, può essere correlato anche ad altri fattori quali fenomeni flogistici tissutali secondari al danno post-attinico con incremento del numero dei polimorfonucleati; tali fenomeni insorgono in un intervallo di tempo più ampio dal trattamento radiante all'osservazione RM rispetto a quello in studio nei nostri pazienti [4].

L'alterazione dei parametri perfusionali, ed in particolare dei valori di rCBV, può insorgere secondariamente a fenomeni flogistici ed a modificazioni vasali (formazione di aneurismi, proliferazione endoteliale ed elongazione vasale), a distanza dal trattamento radiante [8,19]. Nel periodo post-operatorio precoce, e in quello pre-terapia radiante, il rilievo di elevazione dei valori di rCBV perifericamente al focolaio chirurgico correla con possibile persistenza di proliferazione tumorale, essendo la porzione nel contesto del cratere scarsamente valutabile per la presenza di prodotti di degradazione dell'emoglobina [8,19,21,33-34].

Nella nostra casistica valori di rCBV  $\geq 2$  correlano al controllo post-operatorio precoce con la recidiva tumorale successiva, con una Sensibilità del 100% ed una Specificità del 50%. Analoghi valori di Sensibilità e Specificità sono stati riscontrati allo studio pre-terapia-adiuvante per rCBV  $\geq 1$ .

## CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio confermano l'efficacia della RM post-operatoria precoce, ed in particolare del pattern di impregnazione del cratere chirurgico quale predittore di ricrescita tumorale. I pattern di impregnazione spesso-lineare e spesso lineare-nodulare correlano maggiormente e significativamente con la progressione di malattia. Il pattern di impregnazione lineare sottile appare maggiormente associato a cause benigne di rottura della BEE, congrue con il periodo post-operatorio.

Sia la valutazione del parametro ADC che rCBV è utile nella identificazione precoce di ricrescita tumorale, confermando la presenza di tessuto eteroplasico residuo.

Lo studio RM precoce mostra buona sensibilità nel riconoscimento di malattia eteroplasica sia alla valutazione morfologia del pattern di impregnazione, sia allo studio funzionale con Diffusione e Perfusion.

Il bilancio di patologia viene inoltre avvalorato dall'utilizzo di RM pre-terapia adiuvante, indispensabile per confermare i reperti precedenti e come *baseline* per i successivi controlli di monitoraggio della risposta alla terapia.



## APPENDICE ICONOGRAFICA

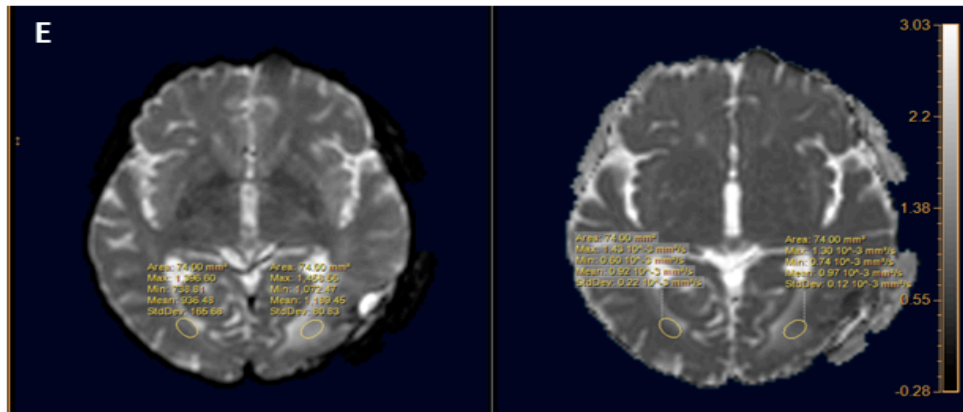
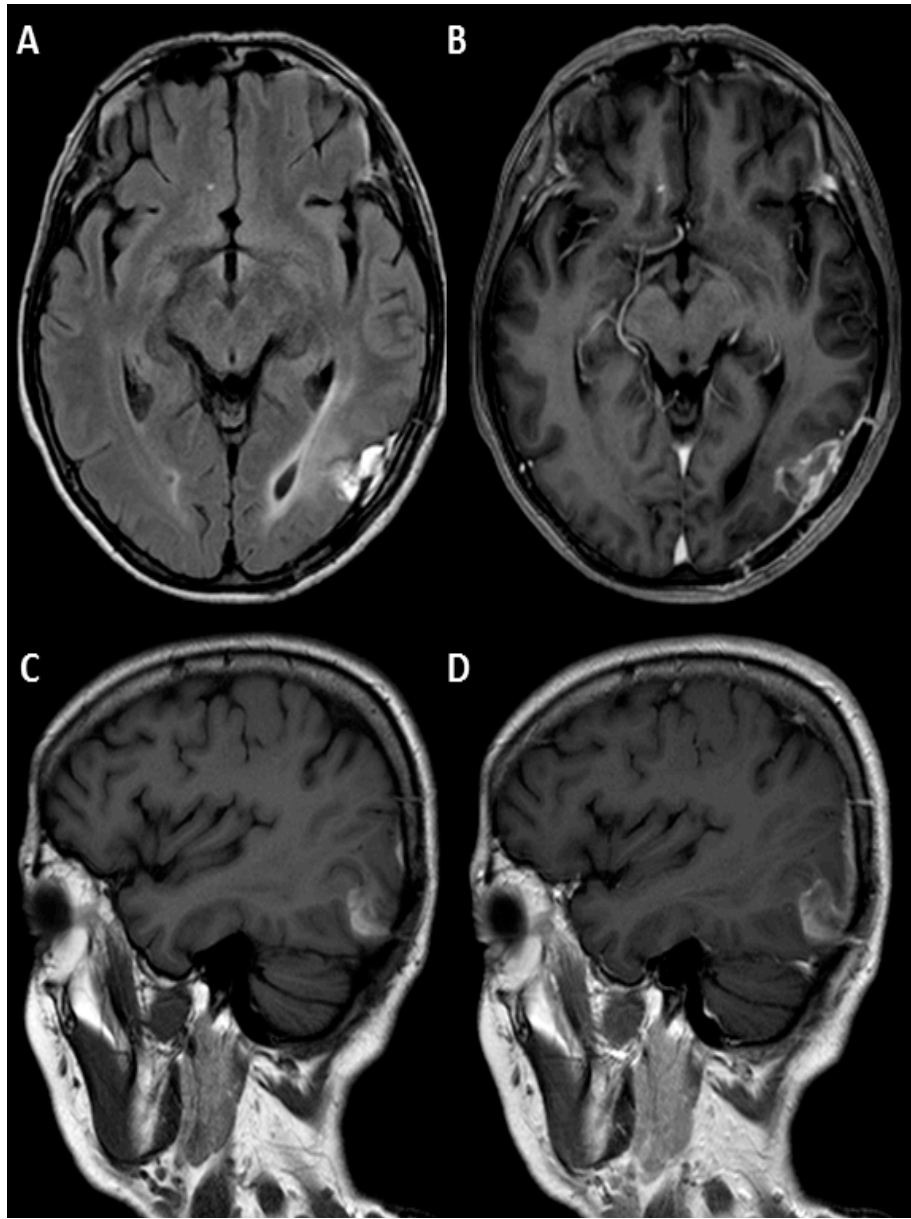
### CASO 1

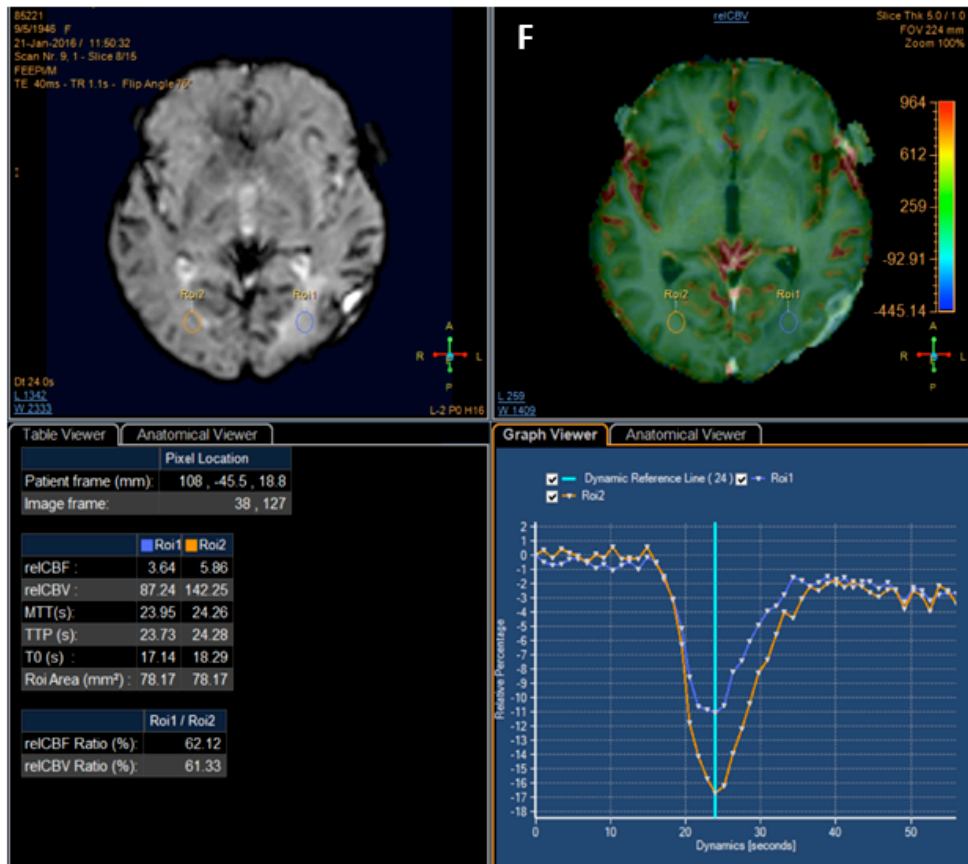
Donna, 69aa. RM pre-terapia adiuvante a 22 giorni dalla chirurgia.

Le immagini morfologiche FLAIR (A) mostrano disomogeneità nel contesto del focolaio chirurgico e, sfumata, della sostanza bianca profonda limitrofa. La presenza di materiale ematico nel contesto della lesione è apprezzabile nelle immagini T1 dopo contrasto (B e D) e confermata all'esame T1 senza Mdc (C). nelle immagini T1 sag dopo contrasto (D) si apprezza solo potenziamento lineare sottile sul versante craniale della lesione.

Lo studio di Diffusione (F; sin B0 e dx Mappa ADC) con misurazioni di ROI in contesto di area di alterato segnale ed in omologa porzione controlaterale priva di alterato segnale. Non significative modificazioni tra i parametri ADC nei due lati in esame.

Lo studio di Perfusion (F) mostra rielaborazione della fusione mappa di rCBV/T1 mdc (in alto a dx) con campionamento di ROI in area di alterato segnale e con omologa controlaterale; in basso a dx la curva perfusionale ed in basso a sin la rielaborazione quantitativa dei parametri misurati. Ridotto il valore del parametro rCBV in area di alterato segnale rispetto al controlato ad indicare fenomeni regressivi.





## CASO 2

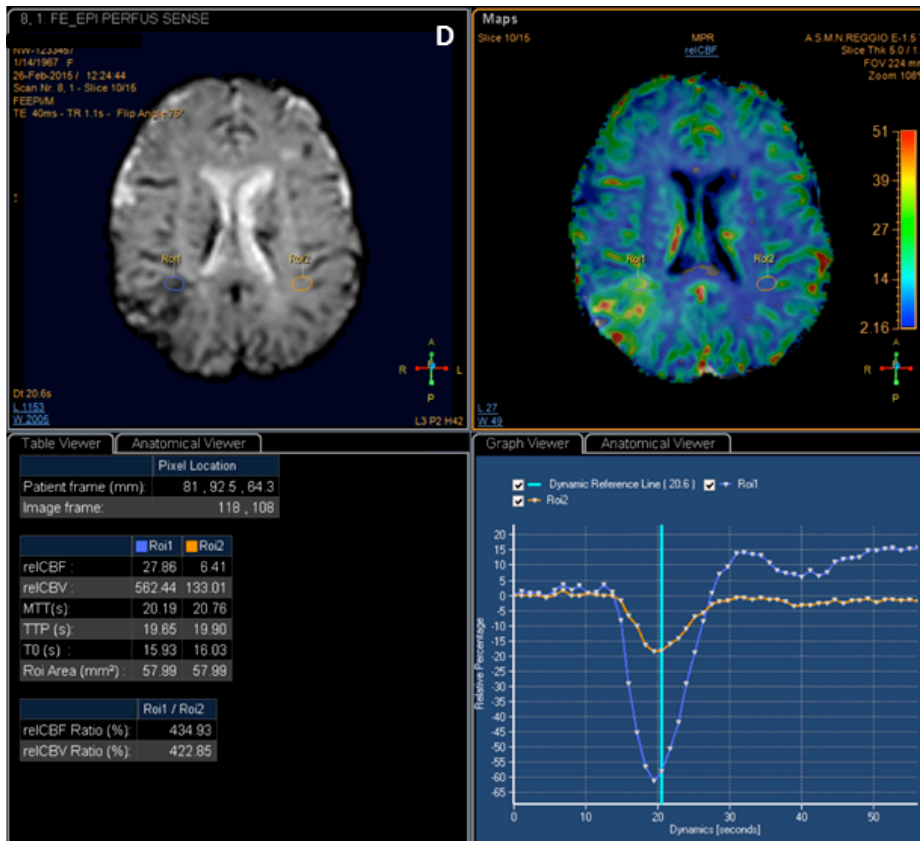
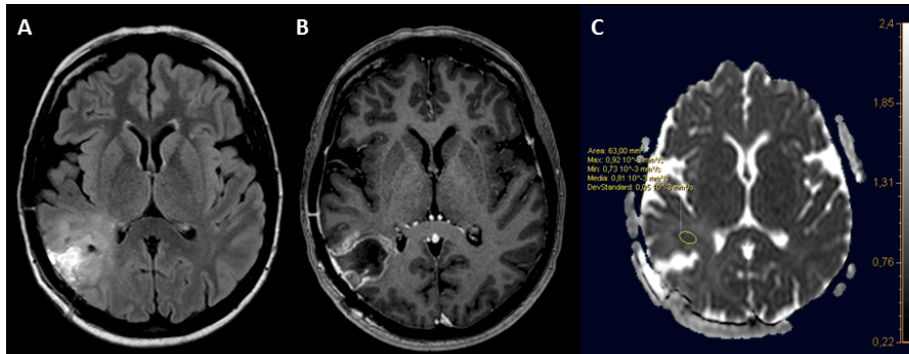
Donna, 48aa. RM pre-terapia adiuvante a 23 giorni dalla chirurgia.

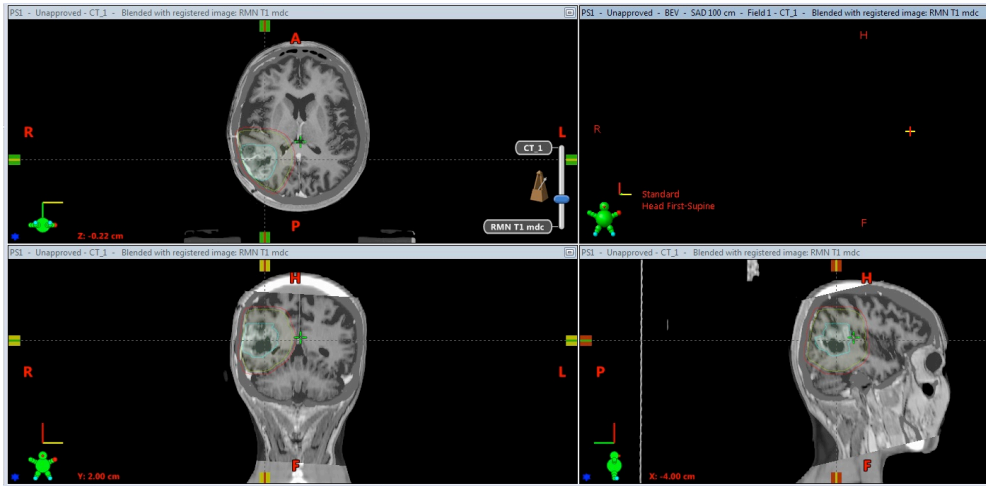
Immagini FLAIR (A) che mostrano disomogeneità nel contesto del focolaio chirurgico ed estesa alterazione del segnale periferico. Nelle immagini T1 dopo contrasto (B) impregnazione periferica al focolaio chirurgico con pattern spesso.nodulare.

Mappa di ADC (C) con disegno di ROI in area marginale di elevato segnale.

Lo studio di Perfusione (D) con fusione mappa di rCBV/T1 mdc (in alto a dx) con campionamento di ROI in area di alterato segnale, curva perfusionale (in basso a destra) e rielaborazione quantitativa dei parametri misurati (in basso a sinistra). Elevazione del parametro rCBV in area di alterato segnale rispetto al controlato ad indicare fenomeni di neoangiogenesi.

Immagini di fusione TC con T1 volumetriche dopo MdC per centratura radioterapica. In verde il GTV (Gross Tumor Volume) con maggiore dose di trattamento; in giallo il CTV (Clinical target Volume) che si estende per circa 1,5-2 cm oltre il GTV, ed in verde il PTV (Planning Tumore Volume) calcolato con 3mm oltre il CTV per correggere l'incertezza di centratura dovuta a minimi movimenti del paziente.





## BIBLIOGRAFIA

1. Abdulla S, Saada J, Johnson G, Jefferies S, Ajithkumar T. Tumour progression or pseudoprogression? *A review of post-treatment radiological appearances of glioblastoma*. Clin Radiol. 2015 Nov;70(11):1299-312. doi: 10.1016/j.crad.2015.06.096. Epub 2015 Aug 10.
2. Albert FK, Forsting M, et Al. *Early postoperative magnetic resonance imaging afther resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowyh and prognosis*. Neurosurgery 1994;34 (1): 45-61
3. Al-Okaili RN1, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. *Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults*. Radiographics. 2006 Oct;26 Suppl 1:S173-89.
4. Asao C, Korogi Y, Kitajima M, et al. *Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence*. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26:1455-60
5. Barajas RF Jr, Rubenstein JL, Chang JS, et al. *Diffusion-weighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma*. AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:60–66
6. Bonnin JM, Garcia JH. *Radiology*, vol3 (Chapter 52), JB Lippincott Company, 1990:1-11

7. Brandes AA1, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, et al. *MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients.* J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13):2192-7.
8. Cha S. *Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications.* Magn Reson Imaging Clin N Am 2003;11:403–13
9. Ekinçi G, Akpınar İN, Baltacıoğlu F, Erzen C, Kiliç T, Elmaci İ, Pamir N. *Early-postoperative magnetic resonance imaging in glial tumors: prediction of tumor regrowth and recurrence.* Eur J Radiol. 2003 Feb;45(2):99-107.
10. Ellingson BM, Bendszus M, et Al; *Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition Imaging Standardization Steering Committee. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials.* Neuro Oncol. 2015 Sep;17(9):1188-98. doi: 10.1093/neuonc/nov095. Epub 2015 Aug 5.
11. Ellingson BM, Wen PY, van den Bent MJ, et al. *Pros and cons of current brain tumor imaging.* Neuro Oncol. 2014;16:(Suppl 7):vii2–vi11.
12. Elster AD, DiPersio DA. *Cranial postoperative site: assessment with contrast-enhanced MR imaging.* Radiology 1990;174:93-8
13. Essig M, Anzalone N, Combs SE, Dörfler A, Lee SK, Picozzi P, Rovira A, Weller M, Law M. *MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice.* AJNR Am J Neuroradiol. 2012 May;33(5):803-17. doi: 10.3174/ajnr.A2640. Epub 2011 Oct 20.



14. Essig M, Weber MA, Tengg-Kobligk H, et al. *Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of central nervous system tumors: agents, mechanisms, and applications*. Top Magn Reson Imaging 2006;17:89–106
15. Farace P1, Amelio D, Ricciardi GK, Zoccatelli G, Magon S, Pizzini F, Alessandrini F, Sbarbati A, Amichetti M, Beltramello A. *Early MRI changes in glioblastoma in the period between surgery and adjuvant therapy*. J Neurooncol. 2013 Jan;111(2):177-85. doi: 10.1007/s11060-012-0997-y. Epub 2012 Dec 22.
16. Grand S1, Tahon F, Attye A, Lefournier V, Le Bas JF, Krainik A. *Perfusion imaging in brain disease*. Diagn Interv Imaging. 2013 Dec;94(12):1241-57. doi: 10.1016/j.diii.2013.06.009. Epub 2013 Jul 19.
17. Haba D, Papon AP, Tanguy JY, et *Use of half-dose gadolinium-enhanced MRI and magnetization transfer saturation in brain tumors*. Eur Radiol 2001;11:117-22
18. Henegar MM, Moran CJ et al. *Early post-operative magnetic resonance imaging following nonneoplastic cortical resection*. J Neurosurg 1996;84:174-9
19. Horská A1, Barker PB. *Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging*. Neuroimaging Clin N Am. 2010 Aug;20(3):293-310. doi: 10.1016/j.nic.2010.04.003.
20. Karnofsky DA, Burchenal JH. *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949:196

21. Kelly WM, Brant-Kawadzky B. *Magnetic resonance imaging and computer tomography of supratentorial tumors*. In: Taveras JM, ferrucci JT, editors. *Radiology*, vol3 (Chapter 53), JB Lippincott Company, 1990:1-22
22. Lucas J1, Zada G. *Radiology: criteria for determining response to treatment and recurrence of high-grade gliomas*. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Apr;23(2):269-76, viii. doi: 10.1016/j.nec.2012.01.006. Epub 2012 Feb 18.
23. Pennington C1, Kilbride L, Grant R, Wardlaw JM. *A pilot study of brain tumour growth between radiotherapy planning and delivery*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Mar;18(2):104-8.
24. Prager AJ, Martinez N, Beal K, Omuro A, Zhang Z, Young RJ. *Diffusion and perfusion MRI to differentiate treatment-related changes including pseudoprogression from recurrent tumors in high-grade gliomas with histopathologic evidence*. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 May;36(5):877-85. doi: 10.3174/ajnr.A4218. Epub 2015 Jan 15.
25. Runge VM, Muroff LR, Jinkins JR. *Central nervous system: review of clinical use of contrast media*. *Top Magn Reson Imaging* 2001;12:231–63
26. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. *Diffusion-weighted MR imaging of the brain*. *Radiology* 2000;217:331–45
27. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. *Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071–22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1100–1108.

28. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. *Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial*. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459–466.
29. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–996.
30. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al. *EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma*. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):e395–e403.
31. Wen PY, Cloughesy TF, Ellingson BM, et al. *Report of the Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition and FDA clinical trials neuroimaging endpoint workshop* (January 30, 2014, Bethesda MD). *Neuro Oncol*. 2014;16(Suppl 7):vii36–vii47.
32. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degrout J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. *Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group*. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1963-72.
33. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, et al. *Relative cerebral blood volume measurement in intracranial mass lesions: interobserver and intraobserver reproducibility study*. *Radiology* 2002; 224:797-803

34. Young R, Babb J, Law M, et al. *Comparison of region-of-interest analysis with three different histogram analysis methods in the determination of perfusion metrics in patient with brain gliomas.* J Magn Reson Imaging 2007; 26:1053-63 al.