



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DOTTORATO DI RICERCA IN

Oncologia, Ematologia e Patologia

Ciclo 37

Settore Concorsuale: 06/D3 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI RADIOTERAPIA E NEURORADIOLOGIA

Settore Scientifico Disciplinare: MED/06 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

Il ruolo della PET/TC nei meningiomi del basicranio e la loro estensione post-terapia con protoni

Presentata da: Dott.ssa Lorena Picori

Coordinatore Dottorato
Prof.ssa Manuela Ferracin

Supervisore
Prof./ Dott. ssa Maria Abbondanza Pantaleo

Co- supervisore
(Co-Supervisore: Dott. ssa Franca Chierichetti)

ESAME FINALE ANNO 2025

ABSTRACT

INTRODUZIONE

TUMORI CEREBRALI

MENINGIOMA

Epidemiologia Classificazione

Classificazione

Tecniche di imaging

Trattamento

SCOPO DELLA TESI

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI E ISTOPATOLOGIA DEI MENINGIOMI

MATERIALI E METODI

RISULTATI E DISCUSSIONI

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

RINGRAZIAMENTI

Abstract

Lo scopo del nostro studio consiste nel confrontare in modo non invasivo i meningiomi tramite la misurazione dei valori di standardized uptake volume (*SUVmax*), e metabolic tumor volume (*MTV*) nella PET/TC 68Ga-DOTATOC.

Abbiamo valutato retrospettivamente 22 pazienti (età media 57; range 40-83 anni) con recidiva di meningioma, (5 con G1, 14 G2 e 3 G3), 13 femmine e 9 maschi in attesa di pianificazione di terapia con protoni, e controllo PET/TC post terapia.

La terapia con protoni rimane un'alternativa molto valida per ridurre la massa tumorale in alcune recidive tumorali spesso localizzate in siti inaccessibili, e, pertanto non possono sempre essere eradicati.

A questo scopo le immagini diagnostiche possono diventare fondamentali per le implicazioni prognostiche e terapeutiche di tali tumori.

La metodica diagnostica PET/TC può aiutare in modo non invasivo nella valutazione della parte più attiva del tumore sia nella fase prima la terapia e nella successiva fase dopo terapia.

Abbiamo eseguito 15 minuti di acquisizione delle immagini PET/TC, un'ora dopo l'iniezione del radiofarmaco 68Ga-DOTATOC. Il volume di interesse (VOI) è stato circoscritto manualmente per racchiudere approssimativamente tutti i siti di malattia, sia nell'area attorno al clivus, che attorno alla convessità cranica, nel caso in cui i meningiomi fossero localizzati nelle porzioni più periferiche, includendo i bordi tumorali e cercando di escludere l'ipofisi, in quanto quest'ultima risulta sede di ipercaptazione del radiofarmaco.

Sono stati eseguiti test non parametrici come il test della mediana, il test t di Student, il test di Kruskal-Wallis e il test di Mann-Whitney, i quali mettono in evidenza la relazione tra la distribuzione del valore del SUVmax pre e post trattamento con protoni, e le diverse categorie come G1, G2, G3 e G1 vs. G2-G3. Abbiamo eseguito anche delle misurazioni per misurare MTV pre e post trattamento, mettendo in relazione i tre sottogruppi tumorali.

I risultati che abbiamo ottenuto, a fronte di un'andamento dei valori medi diversi, tra la lesione e il SUVmax nelle categorie di classificazione, nessuno dei test applicati ha dimostrato differenze statisticamente significative tra il valore di captazione tumorale massimo SUVmax e le categorie di classificazione, G1 vs G2-G3.

La differenza tra il SUV max pre e post terapia non ha dimostrato differenze statisticamente significative con $P= 0.548$ e un valore significativo $<P 0.05$, con media SUV_{max} , 17.01 vs. 18.29; mediana SUVmax, 15.8 vs. 16.2.

A fronte di questo dato invece, è stata evidenziata una differenza significativa in volume metabolico del tumore MTV di circa 20%, specie per il gruppo G2. Con una riduzione di volume in cm^3 di circa 22%. $P= 0.548$ e un valore significativo $<P 0.05$, con una media SUVmax pretrattamento 38.7 vs. 30.89 post-trattamento; mediana SUVmax pretrattamento 16.95 vs. 10.05 post-trattamento. Per quanto riguarda il gruppo G2 più numeroso abbiamo dei valori più rappresentativi con $P= 0.6467$ media SUVmax, 54.5 vs. 42.9; mediana SUVmax, 18 vs. 10.3.

In conclusione, i dati dimostrano che non c'è stata una correlazione statisticamente significativa tra il SUVmax della lesione e il grading tumorale, così come non c'è stata una significativa riduzione del valore SUVmax tra il pre-trattamento rispetto al valore SUVmax post-trattamento.

Grazie ai dati ottenuti, abbiamo osservato una riduzione globale del volume tumorale post trattamento con protoni di circa 20 % nella parte più attiva del tumore, e una riduzione del 22% per il sottogruppo G2.

Il valore legato al SUVmax potrebbe essere legato ai diversi approcci di radiochirurgia o radioterapia eseguiti prima che i pazienti si sottoponessero alla 68Ga-PET/TC, questo dato potrebbe avere creato un'omogeneizzazione della captazione tumorale, grazie anche alla fibrosi intratumorale.

Un'altra alternativa non meno probabile potrebbe essere legata ad un cambiamento nella classificazione di gradiente tumorale, con l'aggiunta di maggior aggressività e sdifferenziazione da parte del tumore, fattore spesso descritto nei tumori della serie gliale.

La riduzione del volume tumorale ci fa capire l'importanza della PET/TC 68Ga-DOTATOC, post-trattamento, come un valido alleato alla risonanza magnetica, in modo di avere un panorama completo dell'efficacia della terapia per cercare di condurre la successiva pianificazione del trattamento e del follow-up.

Senza dimenticare l'altissima sensibilità della PET/TC 68Ga-DOTATOC nel riuscire a identificare i piccoli residui di malattia i quali la RM farebbe fatica a identificare.

Introduzione

I meningiomi sono tumori primitivi intracranici frequenti del sistema nervoso centrale. Secondo la classificazione dell'OMS, l'80% dei meningiomi di I grado è considerato benigno. Nonostante la chirurgia e la radioterapia siano notevolmente migliorate nel corso degli anni, alcuni meningiomi apparentemente alla categoria dei meningiomi benigni, recidivano e/o subiscono trasformazioni maligne, rappresentando un rilevante problema clinico. Il principale obiettivo di questa ricerca è stato quello di cercare di identificare nuovi approcci diagnostici che aiutino a definire al meglio i piani di trattamento.

Tumori cerebrali

L'incidenza annuale dei tumori del SNC varia da 10 a 17 casi ogni 100.000 individui per i tumori intracranici, e da 1 a 2 casi ogni 100.000 per i tumori intraspinali, la maggior parte dei quali sono tumori primitivi e il resto sono metastasi da lesioni periferiche.

In genere, le neoplasie maligne del SNC sono aggressive, e rappresentano una delle principali cause di morte per tumore. La maggior parte dei quali, soprattutto i maligni, come ad esempio i gliomi, rappresentano il 65% dei tumori cerebrali primitivi, con prognosi uniformemente infausta.

I tumori cerebrali primitivi più diffusi sono i gliomi (circa 58%) e i meningiomi (20%). I gliomi originano dalle cellule neuro-gliali che formano il tessuto di sostegno del sistema nervoso centrale.

Lesioni neoplastiche di basso grado possono essere localizzate in ampie regioni cerebrali e provocare gravi deficit neurologici. Le cellule tumorali si diffondono in siti spesso non resecabili in maniera radicale, ed evolvere con una prognosi sfavorevole. Inoltre, il sito anatomico di queste neoplasie può influenzare l'esito clinico indipendentemente dalla classificazione istologica a causa dell'invasione locale e degli effetti neurologici causati dalla compressione o lesione di strutture neurali come, ad esempio, il meningioma benigno può causare arresto cardiorespiratorio mediante compressione del midollo.

La nuova classificazione WHO 2021 (*Figura 1*) ha introdotto diversi cambiamenti rispetto alla precedente del 2016. In primis, il sistema di grading tumorale attuale prevede l'impiego di numeri arabi, al posto di numeri romani, come il gradiente impiegato per i tumori non originanti dal SNC. In secondo luogo, è stato introdotto il concetto di grading "within tumor-type" (che im-

plica la possibilità di attribuire diversi gradi istopatologici per un determinato tipo di tumore (1). Ciò rappresenta un cambiamento rispetto alla classificazione WHO 2016, in cui la nomenclatura di molti tumori racchiudeva in sé anche il grado stesso, come ad esempio l'astrocitoma diffuso, per definire il grado II. Di conseguenza, alcuni termini come "anaplastico" (precedentemente associato al grado III) non sono più contemplati nella nomenclatura dei gliomi diffusi (1,2).

Con l'avanzare delle tecniche di biologia molecolare, la regola secondo cui il genotipo prevale sul fenotipo non solo è stata confermata ai fini di individuare il tipo di tumore, ma addirittura ora è valida anche per l'attribuzione del gradiente istopatologico in alcuni casi specifici ("grading combinato istopatologico e molecolare"). Inoltre, anche l'epigenomica, in particolare lo studio del "metiloma" tumorale, è entrato a tutti gli effetti nei criteri diagnostici e nella nomenclatura di diversi tumori del sistema nervoso centrale.

La possibilità di studiare in vivo ed in maniera non invasiva i meccanismi tumorali e studiarne la progressione, potrebbe comportare la possibilità di individuare il tipo istologico di un tumore cerebrale soprattutto primitivo ed in alcuni casi, il tumore posto in aree "eloquenti" o profonde di difficile intervento neuro-chirurgico, by-passa la necessità della terapia chirurgica, con il solo scopo bioptico.

Il paziente verrebbe così avviato alla combinazione delle terapie adiuvanti più appropriate farmacologiche e radianti, sulla scorta delle informazioni ottenute dalle tecniche di imaging ibrido sia morfologico e soprattutto funzionale per la formulazione della Targeted therapy.

Diffuse Gliomas (CNS tumors WHO classification, 5 th edition, 2021)
Adult-type diffuse gliomas • Astrocytoma, IDH-mutant • Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted • Glioblastoma, IDH-wildtype
Pediatric-type diffuse low-grade gliomas • 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
Pediatric-type diffuse high-grade gliomas • 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.

Meningiomi

Nelle linee guida WHO 2021, il meningioma è considerato un singolo tipo di tumore, ma continuano a essere riconosciuti sottotipi morfologici precedentemente descritti. Sebbene non siano stati aggiunti nuovi sottotipi morfologici all'edizione aggiornata, si sono registrati progressi significativi nelle correlazioni tra alterazioni genetiche, posizione, sottotipo morfologico, grado e comportamento.

Sebbene la maggior parte dei meningiomi possa essere curata con la resezione chirurgica, il 20-25% dei meningiomi recidiva e richiede terapie aggiuntive come resezione ripetuta, radioterapia o terapie farmacologiche spesso sperimentali. L'uso della radioterapia adiuvante è il gold standard per il Grado III, invece per quanto riguarda il Grado II non è generalmente indicato come per i meningiomi di Grado I, i quali vengono resecati radicalmente (20).

Anche per quanto riguarda l'uso di trattamenti sistemici non è standardizzato il trattamento (7).

Epidemiologia

Il meningioma è il tumore intracranico primitivo più comune di origine aracnoidea nell'adulto. Nel 1922, Harvey Cushing usò per la prima volta il termine "meningioma" per descrivere una serie di tumori cerebrali e del midollo spinale sviluppati in prossimità delle meningi. Sono dei tumori prevalentemente benigni e con una lunga sopravvivenza.

Le meningi sono le membrane che avvolgono il cervello e il midollo spinale e la loro funzione principale è quella di proteggere il sistema nervoso centrale. Sono composte da: dura madre, aracnoide e pia madre. La dura madre, la membrana più esterna, presenta caratteristiche fibrose e resistenti e, in prossimità del cranio, aderisce al periostio formando l'endocranio. L'aracnoide, la meninge centrale, è strutturalmente simile a una ragnatela (dalla parola greca "aracnoide": ragno), ed è bagnata dal liquido cefalorachidiano (CSF). La pia madre è la più interna delle meningi e aderisce strettamente a tutta la superficie dell'encefalo. Il CSF si trova tra aracnoide e pia madre, come accennato in precedenza, e ha diverse funzioni: agisce come un cuscinetto per il cervello per prevenire lesioni meccaniche, come protezione immunologica e regolazione del flusso sanguigno cerebrale. I plessi coroidei cerebrali producono continuamente circa 500 ml di CSF al giorno che viene assorbito nell'aracnoide.

I meningiomi provengono da cellule del cappuccio aracnoideo (cellule meningoteliali). Queste cellule si trovano nella parte apicale delle granulazioni del Pacchioni e sono esposte al flusso venoso. Infatti, le cellule aracnoidee, caratterizzate da un'elevata attività metabolica, sono coinvolte nel riassorbimento del liquido cefalorachidiano. I meningiomi di solito si sviluppano come tumori extra-assiali, occupando spazio all'interno del cranio o nel ca-

nale spinale, ma per lo più non sono in grado di invadere il tessuto nervoso che viene comunque spostato e compresso dalla massa in crescita. In base alla localizzazione i meningiomi vengono classificati in:

- meningiomi della convessità
- meningiomi della base cranica
- meningiomi della fossa posteriore

Hanno un'incidenza stimata di 7,86 casi per 100.000 persone all'anno, insorgono principalmente negli individui anziani, più frequentemente attorno ai 60 anni, mostrando un'incidenza crescente oltre i 65 anni. Negli adulti, i meningiomi colpiscono prevalentemente le donne, con un rapporto F:M di 2:1 per i tumori intracranici, che, in caso di lesioni spinali, sale a 10:1. I meningiomi atipici e anaplastici sono più frequenti negli uomini in giovane età (57 anni di età mediana). La diversa incidenza potrebbe essere correlata anche con il profilo ormonale e le differenze genetiche.

Negli Stati Uniti i meningiomi costituiscono il 40,8% di tutti i tumori cerebrali primitivi, il 56,2% dei tumori cerebrali primitivi “non maligni” come si vede in (Figura 2) (4, 17).

I tassi di incidenza del meningioma non maligno sono i più alti tra tutti i tumori del sistema nervoso centrale, pari a 9,73 per 100.000 abitanti (5).

Come è stato dimostrato negli ultimi decenni l'incidenza del meningioma è in aumento, soprattutto negli anziani. Ciò è sicuramente legato ad una più alta frequenza di indagini radiologiche sul cranio, a tecniche di imaging come la TC e RM, che facilitano la diagnosi anche di lesioni spesso paucisintomatiche.

I meningiomi sono molto rari durante l'infanzia, rappresentano lo 0,4-4,1% di tutti i tumori pediatrici e sono equamente distribuiti in entrambi i sessi. Inoltre, l'incidenza dei meningiomi è in aumento tra adolescenti e giovani adulti, rappresentando il 16% di tutti i tumori intracranici nelle persone di età compresa tra 15 e 39 anni.

I meningiomi la maggior parte dei sono asintomatici, a lenta crescita e non infiltrano le strutture nervose, per questo motivo possono raggiungere dimensioni voluminose prima di diventare sintomatici.

La sintomatologia è da riferirsi alla compressione diretta delle strutture nervose adiacenti da parte del meningioma all'edema spesso associato. I disturbi possono essere molteplici e dipendono dalla sede di localizzazione.

Nei meningiomi della convessità i sintomi più frequenti sono:

- cefalea
- crisi epilettiche
- confusione mentale
- alterazioni comportamentali
- disturbi del linguaggio
- riduzione della forza a carico del lato del corpo opposto a quella del meningioma

Nei meningiomi della base cranica i sintomi più frequenti sono:

- disturbi della vista

- riduzione dell'olfatto
- disturbi della motilità oculare

Tali sintomi sono dovuti alla compressione diretta dei nervi cranici.

Nei meningiomi della fossa posteriore i sintomi più frequenti sono:

- disturbi dell'equilibrio
- alterazione della coordinazione motoria
- sintomi da ipertensione endocranica (cefalea, vomito, sonnolenza, torpore) dovuti alla compressione, da parte del meningioma, delle strutture deputate al deflusso del liquido cefalo-rachidiano con conseguente suo accumulo (idrocefalo).

L'eziologia di questi tumori è sconosciuta, è stata evidenziata una certa correlazione tra alterazioni della regolazione ormonale e la genesi di meningiomi nella donna. Nel sesso femminile esiste una certa correlazione tra sviluppo di tumori della mammella e di meningioma. Le persone con mutazioni del gene (NF2) per la neurofibromatosi hanno un rischio più alto di sviluppare un meningioma. (21)

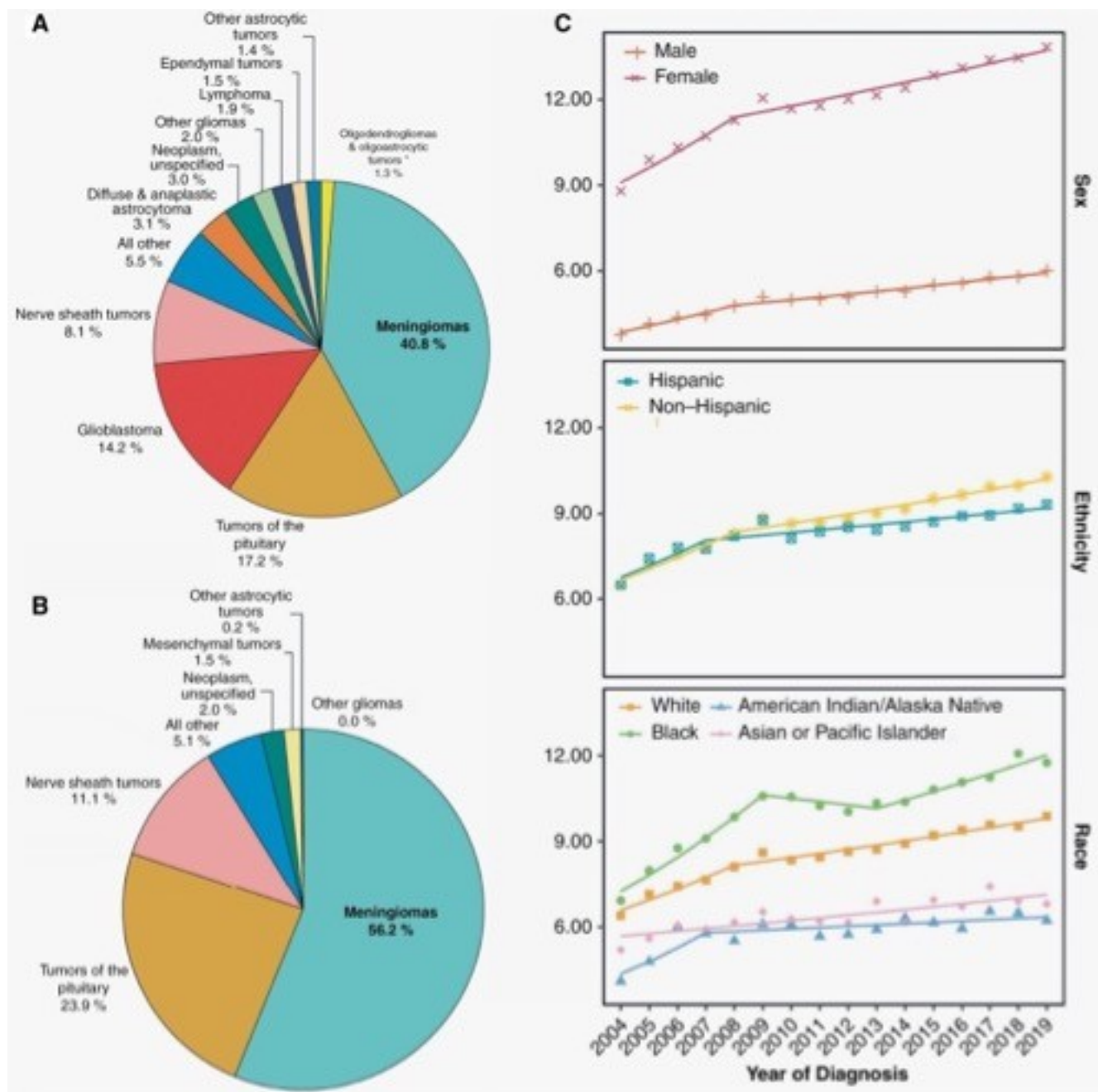


Figura 2: estratto da Neuro Oncol 2024 May 2;26(10):1742–1780.
 Classificazione WHO 2021 dei tumori del sistema nervoso centrale, nella classificazione USA

Classificazione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha classificato i meningiomi in base all'aggressività biologica in:

- **Meningiomi benigni (grado I):** rappresentano l'80% circa dei casi. Sono tumori benigni, a lento accrescimento, non infiltrano il parenchima cerebrale. Hanno una scarsa tendenza a recidivare. Attualmente, la chirurgia è il cardine del trattamento soprattutto per le lesioni in sedi favorevoli (ad esempio, meningiomi convessità). Diversi approcci radioterapeutici (RT) (radiochirurgia, RT stereotassica, RT convenzionale e terapia con particelle) sono spesso utilizzati in modalità adiuvante per tumori resecati sub-totalmente,
- **Meningiomi atipici (grado II):** circa il 10-15% dei casi. Sono tumori con un grado di aggressività biologica intermedio che tendono a recidivare a distanza. Potrebbero essere associati a comorbidità significativa.
- **Meningiomi anaplastici (grado III):** i più rari con un'incidenza del 2-3% dei casi, caratterizzati da un'elevata aggressività biologica, tanto da essere considerati tumori maligni. Al contrario dei meningiomi benigni, possono presentare aree di infiltrazione del parenchima cerebrale e delle strutture ossee e recidivano frequentemente (1,5,22).

Approcci terapeutici

Nonostante il tasso di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni dopo resezione completa del meningioma sia del 95% per il grado 1 dell'OMS, la recidiva della malattia è ancora presente (1,5).

In assenza di studi clinici controllati, la decisione terapeutica per i meningiomi ricorrenti è adattata all'esperienza locale e alla pratica clinica. Ulteriori opzioni terapeutiche sono attualmente limitate e la morbidità e la mortalità tra questi pazienti sono significativamente elevate. In molti casi si può prendere in considerazione la re-irradiazione, ma l'efficacia e la tossicità, come anche, la dose di trattamento e l'arruolamento dei pazienti non sono ben stabiliti.

Spesso la terapia con protoni (PT) viene presa in considerazione per la re-irradiazione intracranica, grazie alla tipica riduzione della dose del picco di Bragg, (11) consente una rapida diminuzione della dose di irradiazione sul bordo distale del bersaglio, risparmiando i tessuti normali che hanno già ricevuto dosi elevate dalla precedente RT, riducendo al minimo il rischio di effetti collaterali, rispetto alla terapia fotonica convenzionale, consentendo il trattamento di recidive tumorali, riducendo il possibile effetto dannoso della re-irradiazione sulla qualità della vita. Rendendo la PT un trattamento sicuro ed efficace. (11,23). I piani di trattamento sono calcolati e ottimizzati nella versione 6.0.0.24 di RayStation (RaySearch Laboratories AB, Stoccolma, Svezia). La dose prescritta variava da 50,4 a 60 GyRBE (efficacia biologica relativa [RBE]), con una dose mediana di 54 GyRBE in 30 frazioni. Sono stimate dosi biologicamente equivalenti in frazioni di 2 Gy (EQD2) per tessuto normale e tumore per ciascun ciclo precedente ($a/b^{1/2}$ per tessuto cerebrale e

a/b¼4 per meningioma), nonché la dose biologicamente efficace (BED).
(11,13)

Grazie ai progressi nella gestione dei tumori cerebrali, l'aspettativa di vita dei pazienti e la prognosi generale sono sicuramente migliorate rispetto ad anni fa.

Tecniche di Imaging

La risonanza magnetica (RM), è l'esame di scelta nella valutazione dei meningiomi grazie alla sua elevata sensibilità e capacità di valutare le caratteristiche dei tessuti molli come la diffusione e la perfusione. La risonanza magnetica pretrattamento è importante per confermare lo stato di malattia, e l'evoluzione post chirurgia del tumore, ed anche durante il follow-up. La misurazione del volume del tumore prima e dopo il trattamento sono il gold-standard nella valutazione del trattamento. (15,16)

La TC viene utilizzata quando non è possibile eseguire la RM, ed è, comunque, utile per valutare i bordi del seno sfenoidale prima di eseguire l'intervento chirurgico per via trans-sfenoidale. (25)

Un importante punto di riferimento nella diagnosi lo svolge l'utilizzo della PET-TC con il ligando del recettore della somatostatina [68Ga] -DOTA-D-Phe1 Tyr3-oreotide (DOTATOC), 68Ga-DOTATOC. Il recettore della somatostatina (SSTR2A) è sovra-espresso nei meningiomi. SSTR2 è anche un biomarcatore altamente sensibile e specifico per il gallio 68Ga-DOTATOC, radiofarmaco utilizzato in medicina nucleare. (10,15,18)

La stima dell'accuratezza diagnostica della PET/TC con [68Ga] Ga-DOTA-TOC è stata del 90%, con una sensibilità e una specificità rispettivamente del 90% e del 92%. (19)

L'imaging PET dei meningiomi mirato all'SSTR è sempre più preso in considerazione in una varietà di scenari clinici, tra cui la diagnosi differenziale, la delineazione dell'estensione del tumore, la pianificazione chirurgica e radioterapica, la differenziazione della recidiva del tumore (*Figura 3*) dai cambiamenti correlati al trattamento e la prognosi.

Il gruppo RANO prevede di sviluppare criteri standardizzati per la valutazione della risposta basata sulla PET simili a quelli recentemente stabiliti per i gliomi per facilitare le applicazioni nella gestione dei pazienti e studi clinici. (6,8)

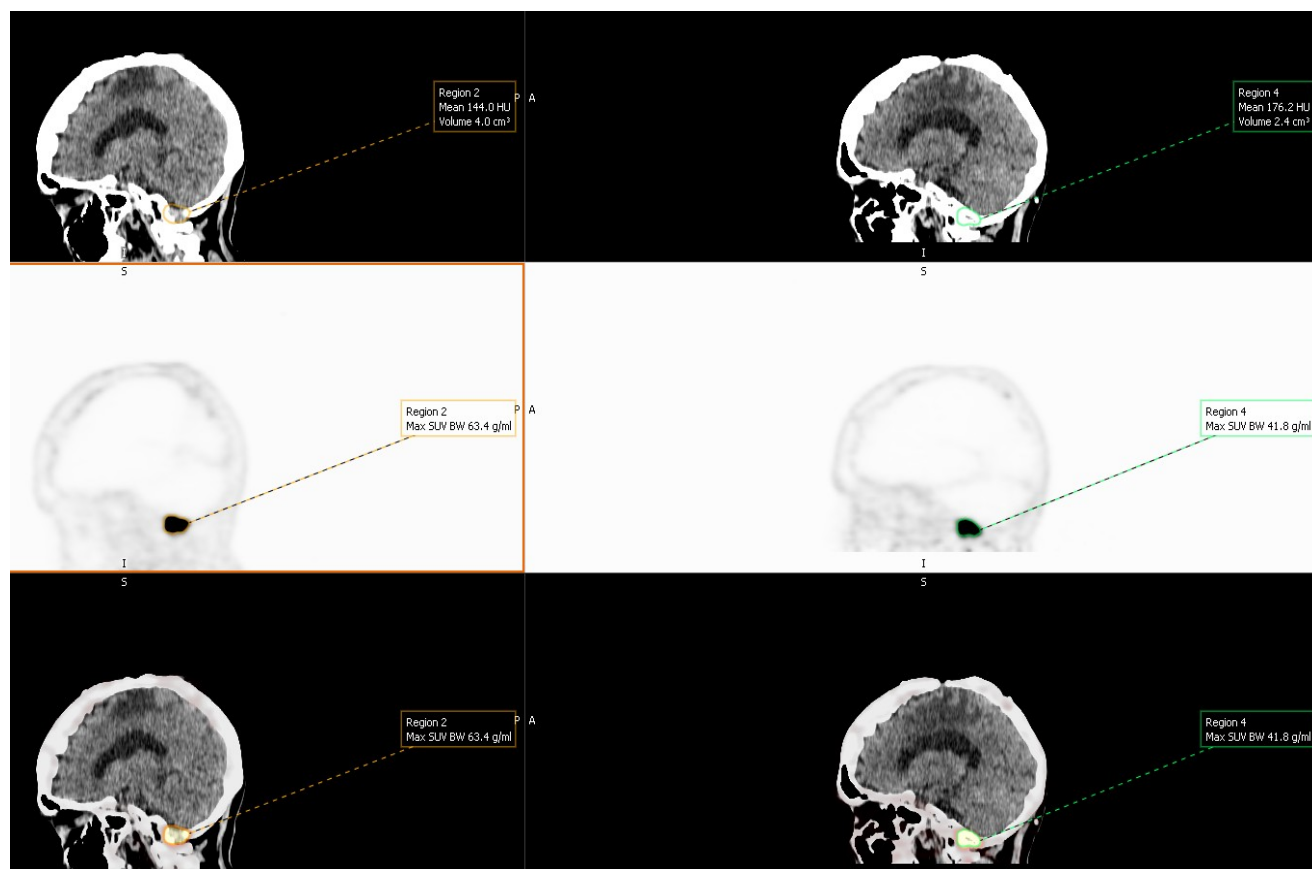


Figura 3: Immagine PET/TC con 68Ga-DOTATOC e regressione del Volume e SUV max.

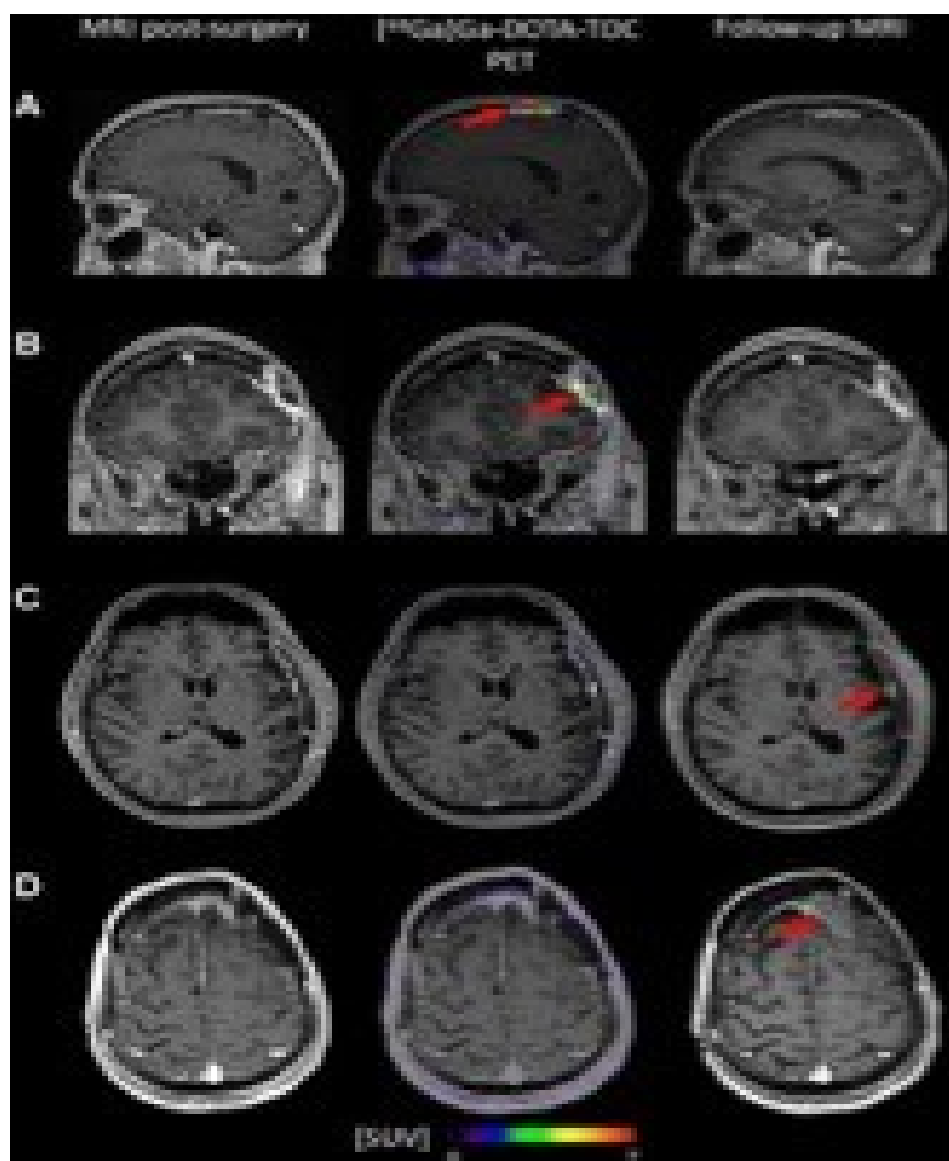


Figura 4: estratto da clinical cancer research <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3362> (2021)

Trattamento Farmacologico

Dai dati di letteratura ottenibili da studi con bassa numerosità di pazienti trattati con dacarbazina, adriamicina, ifofosfamida, mesna, emerge che la chemioterapia non riesce a ottenere un controllo locale di malattia.

L'idrossiurea (HU), alla dose di 20 mg/Kg/die, è in grado di inibire in vitro la crescita delle cellule di meningioma e di indurre l'apoptosi, e sembra costituire un'opzione terapeutica attiva nel trattamento dei meningiomi recidivati.

Numerose evidenze in vitro sostengono l'ipotesi che l'interferone sia attivo nell'inibire la proliferazione di cellule di meningioma. L'effetto antitumorale dell'interferone si verifica prevalentemente tramite l'inibizione dell'angiogenesi.

L'immunoterapia si è dimostrata promettente nel trattamento dei tumori degli organi solidi e recentemente c'è stato un crescente interesse per il suo ruolo nei meningiomi nonostante le sfide del loro microambiente solitamente immunologicamente tranquillo e del basso carico mutazionale del tumore (14, 26).

Follow-up

Non esistono linee guida sul follow up dei meningiomi. Per i meningiomi di grado I è consigliabile la RM ogni 3 mesi (primo anno) e poi ogni 6 – 12 mesi per i 5 anni successivi. Oltre i 5 anni è richiesto un imaging meno frequente. Per i meningiomi maligni o recidivi si consiglia uno stretto follow up clinico-strumentale rispetto ai meningiomi di basso grado.

Alla recidiva clinica e/o strumentale, tutti i casi dovrebbero essere discussi collegialmente. La prima opzione terapeutica resta la resezione chirurgica eventualmente seguita da radioterapia. Il trattamento chemioterapico è riservato ai pazienti non operabili e radio-resistenti (*Figura 5*).

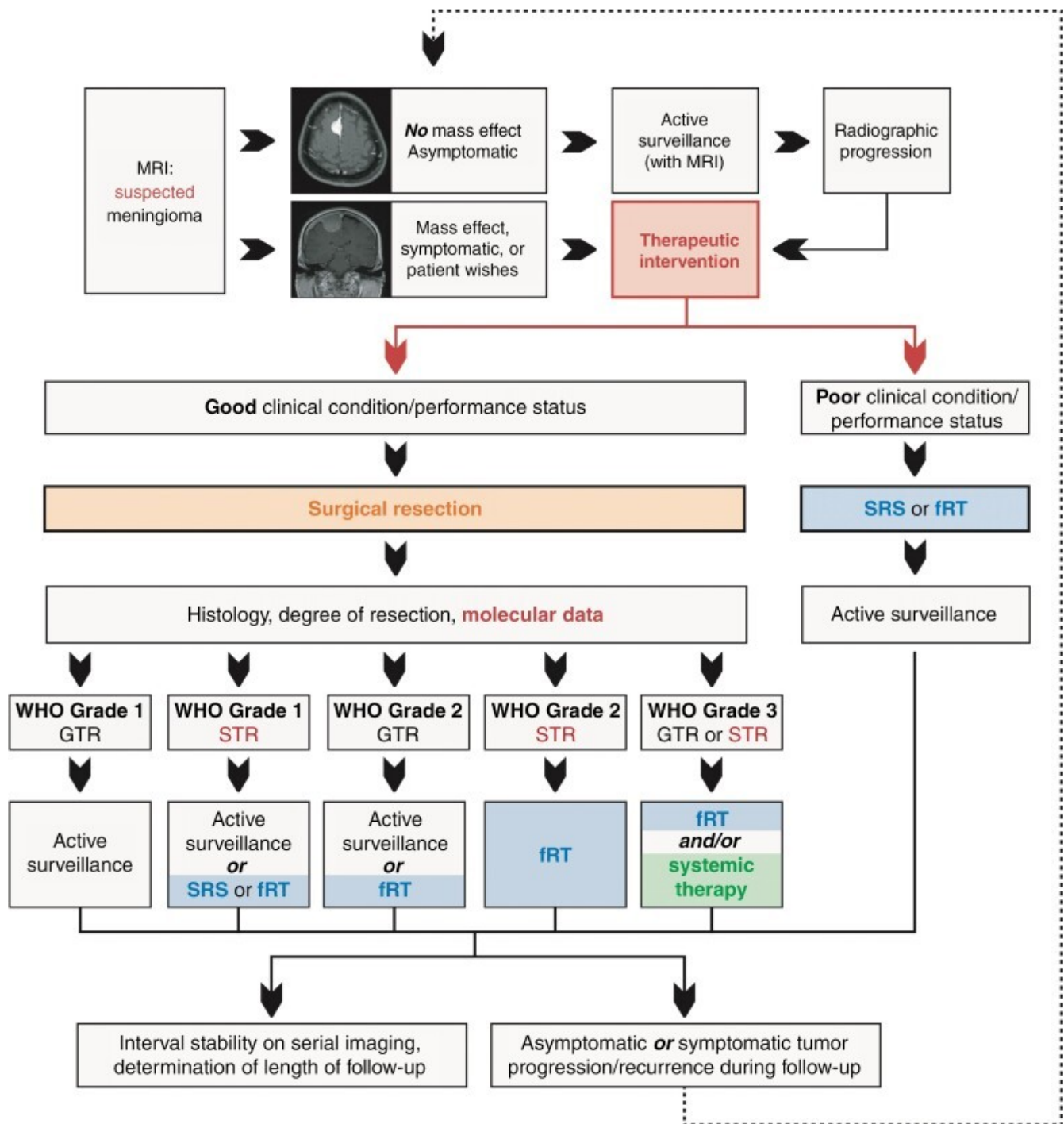


Figura 5: estratto da Neuro Oncol 2024 May 2;26(10):1742–1780.

Riepilogo delle linee guida secondo Classificazione WHO 2021 per la gestione della re-sezione con l'incorporazione di dati molecolari

LO SCOPO DELLA TESI

Lo scopo del nostro studio consiste nel confrontare in modo non invasivo i meningiomi del basicranio e della convessità cranica, tramite la misurazione dei valori come Standardized uptake volume (*SUVmax*), e metabolic tumor volume (*MTV*) nell'imaging ibrido PET/TC 68Ga-DOTATOC.

MATERIALI E METODI

Tra ottobre 2018 e agosto 2022, abbiamo valutato retrospettivamente 22 pazienti trattati precedentemente con trattamento chirurgico e radioterapia tradizionale, e con successiva recidiva di meningioma.

Spesso i meningiomi sono localizzati in siti inaccessibili e non possono essere del tutto eradicati, la terapia con protoni rimane un'alternativa molto valida per ridurre la massa tumorale e di conseguenza anche la sintomatologia. La re-irradiazione si è rivelata un trattamento clinicamente sicuro ed efficace. Inoltre, grazie ai progressi nella gestione dei tumori cerebrali, l'aspettativa di vita dei pazienti e la prognosi generale sono sostanzialmente migliorate. Per questo motivo è diventato necessario un trattamento di salvataggio potenzialmente curativo. Il numero delle pubblicazioni nell'ultimo decennio, sulla re-irradiazione è aumentato ed è diventato un'ampia raccolta di studi prevalentemente retrospettivi. Sono state stabilite linee guida e raccomandazione per la gestione prevalentemente dei tumori cerebrali come il glioblastoma e

il glioma a basso grado, e sempre di più anche riguardo la re-irradiazioni dei meningiomi.

A questo scopo le immagini diagnostiche possono diventare fondamentali per le implicazioni prognostiche e terapeutiche di tali tumori.

La metodica diagnostica ibrida PET/TC con l'aiuto del radiofarmaco ^{68}Ga -DOTATOC può aiutare in modo non invasivo nella valutazione della parte più attiva del tumore nella fase per-trattamento e nella valutazione post trattamento, come succede in molti trial clinici per la valutazione dei tumori (8,16). Le immagini sono state fuse con diverse sequenze RM per una miglior definizione dei bordi tumorali ed eventuali infiltrazioni ossee della dura madre. L'intervallo di tempo tra la l'acquisizione dell'immagini PET/TC e RM non era significativamente diverso.

I pazienti sono stati sottoposti a PET/TC con ^{68}Ga]-DOTA-D-Phe1 Tyr3-octreotide (DOTATOC), ^{68}Ga -DOTATOC, presso nostro reparto di Medicina Nucleare. Le cellule del meningioma sovra-esprimono i recettori per la somatostatina di tipo 2, il quale è espresso quasi al 100% dei meningiomi, e può essere rilevato con i ligandi SSTR2 radiomarcanti come ^{68}Ga] Gallio-DOTA-TATE, ^{68}Ga] Gallio-DOTA-TOC e, ^{68}Ga] Gallio-DOTA-NOC.

I pazienti sono stati suddivisi secondo la classificazione WHO in (5 con G1, 14 G2 e 3 G3), età media 57 anni e con range di età tra 40-83 anni. Nel nostro campione analizzato facevano parte 13 femmine e 9 maschi, tutti in attesa di pianificazione di terapia con protoni. Lo stesso gruppo di pazienti lo abbiamo valutato anche dopo un range di tempo tra 4-20 mesi dopo il trattamento con protoni. I pazienti sono stati re-irradiati con una dose media 60GyRBE (range 54-60 GyRBE), e una dose mediana di 54 GyRBE in 30 frazioni. Per ogni ciclo di trattamento sono state date dosi frazionate in attorno ai 2Gy per tessuto bersaglio, calcolando anche dose efficacia dei tessuti sani. (11). Il contornamento del tessuto tumorale è stato effettuato tramite i piani di

trattamento con programmi ben definiti e con l'aiuto della fusione delle immagini TC con 68Ga-DOTATOC.

Abbiamo eseguito 15 minuti di acquisizione delle immagini, un'ora dopo l'iniezione del radiofarmaco 68GaDOTATOC. Il volume di interesse (VOI) è stato posizionato manualmente per racchiudere approssimativamente tutti i siti di malattia sia nell'area attorno al clivus che attorno alla convessità cranica, qualora i meningiomi fossero localizzati alle porzioni più periferiche, includendo i bordi tumorali e cercando di lasciare fuori l'ipofisi, quest'ultima sede di ipercaptazione del radiofarmaco.

RISULTATI E DISCUSSIONI

Sono stati eseguiti test non parametrici come il test della mediana, il test t di student, il test di Kruskal-Wallis e il test di Mann-Whitney, per piccoli campioni indipendenti, i quali mettono in evidenza la relazione tra la distribuzione del valore del SUVmax pretrattamento e il SUV max post-trattamento, e le diverse categorie come G1, G2, G3 e G1 vs. G2-G3, lo stesso abbiamo eseguito anche per il MTV pre e post trattamento, mettendo a confronto le due categorie. Abbiamo eseguito anche il t test solo nel sottogruppo tumorale più consiste G2, mettendolo in relazione i dati ottenuti nei due sottogruppi prima e dopo il trattamento.

I risultati che abbiamo ottenuto non hanno dimostrato differenze significative per quanto riguarda la differenza tra il SUV max precedente al trattamento e post terapia, con un valore SUV max $P= 0.548$ e un valore significativo $<P 0.05$, con un media SUVmax, 17.01 vs. 18.29; mediana SUVmax, 15.8 vs. 16.2.

Per quanto riguarda il SUVmax nelle categorie di classificazione, nessuno dei test applicati ha dimostrato differenze statisticamente significative tra il valore di captazione tumorale massimo SUVmax e le categorie di classificazione, G1 vs G2-G3, non ci sono state differenze statisticamente significative. Il test Test di Kruskal-Wallis per due campioni indipendenti, come possiamo notare (Figura 5), i valori si discostano rispetto ai valori standard. Non c'è simmetria della distribuzione dei campioni e non abbiamo un'omogeneità della varianza numerica (Figura 5A).

A fronte di un andamento dei valori mediani diversi tra la lesione e il SUVmax nelle categorie di classificazione, nessuno dei test applicati ha dimostrato differenze statisticamente significative tra il valore di captazione tumorale massimo SUVmax e le categorie di classificazione, G1 vs G2-G3. (Figura 6).

A fronte di questo dato invece, c'è stata una differenza significativa in volume metabolico del tumore MTV, maggiormente per il gruppo G2. Con una riduzione di volume in quasi tutti i pazienti di questo sottogruppo del circa 22% (*Figura 7*). $P=0.548$ e un valore significativo $<P 0.05$, con una (media SUVmax, pretrattamento 38.7 vs. 30.89 post-trattamento; e mediana SUVmax pretrattamento 16.95 vs. 10.05 post-trattamento). Per quanto riguarda il gruppo più consistente G2, abbiamo dei valori più rappresentativi con $P=0.6467$ (media SUVmax, 54.5 vs. 42.9; median SUVmax pretrattamento 18 vs. 10.3 post-trattamento).

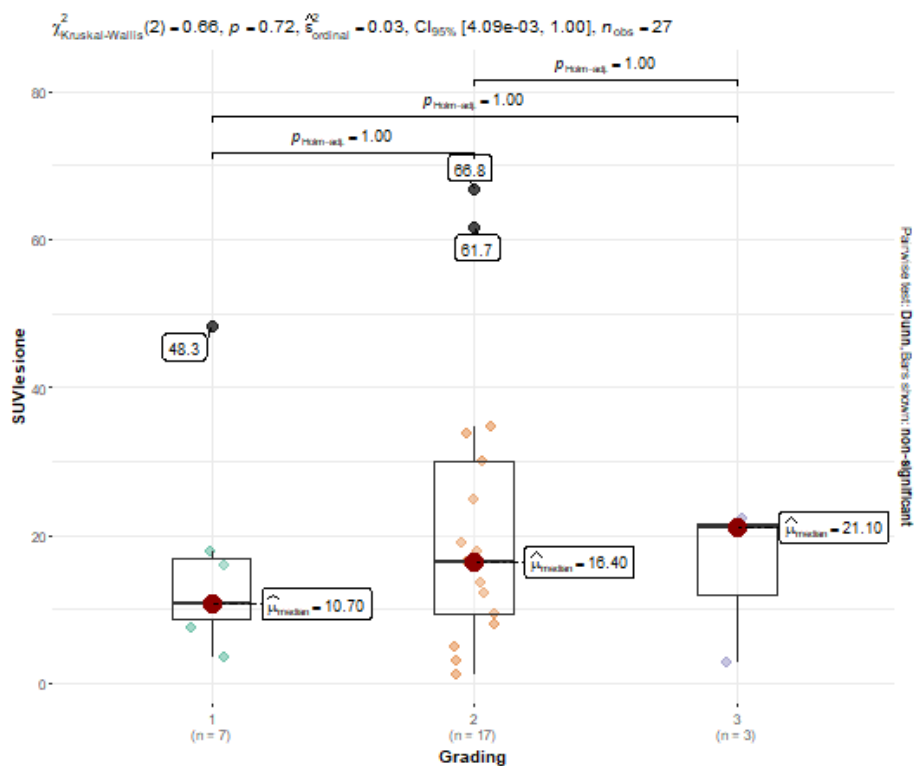
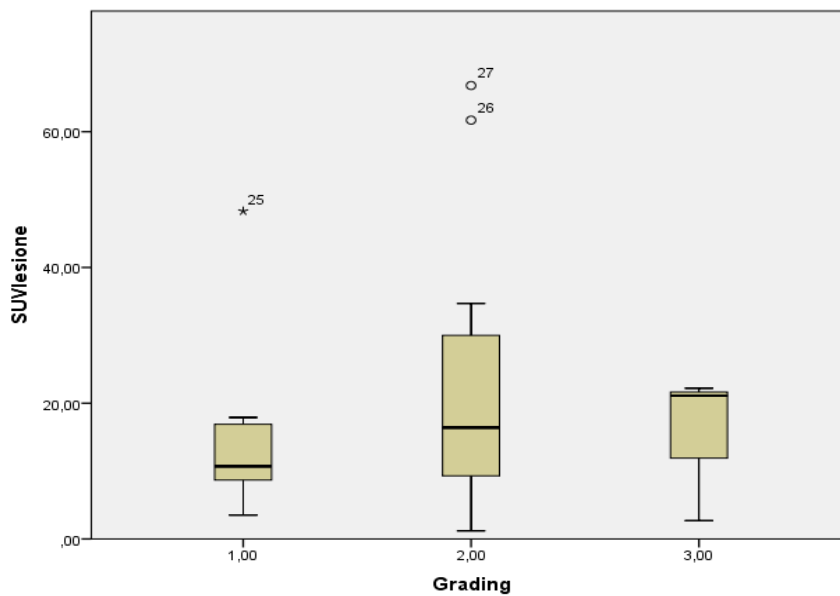


Figura 5: Test di Kruskal Wallis per due campioni indipendenti, i valori si discostano molto rispetto ai valori standard. Non c'è simmetria della distribuzione dei campioni e non abbiamo un'omogeneità della varianza.

Riepilogo test delle ipotesi				
	Ipotesi nulla	Test	Sign.	Decisione
1	Le mediane di SUVlesione sono le stesse tra le categorie di Grading.	Test della mediana a campioni indipendenti	,440	Mantieni l'ipotesi nulla.
2	La distribuzione di SUVlesione è la stessa tra le categorie di Grading.	Test di Kruskal-Wallis a campioni indipendenti	,719	Mantieni l'ipotesi nulla.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

Figura 5a: (P= 0.440).



Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi nulla	Test	Sign.	Decisione
1	La distribuzione di SUVlesione è la stessa tra le categorie di G1vsG2G3.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,464 ¹	Mantieni l'ipotesi nulla.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

¹Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Figura 6: il test di Mann-Whitney per due campioni indipendenti, la correlazione tra SUV max e G1 vs G2-G3. ($P= 0.464$).

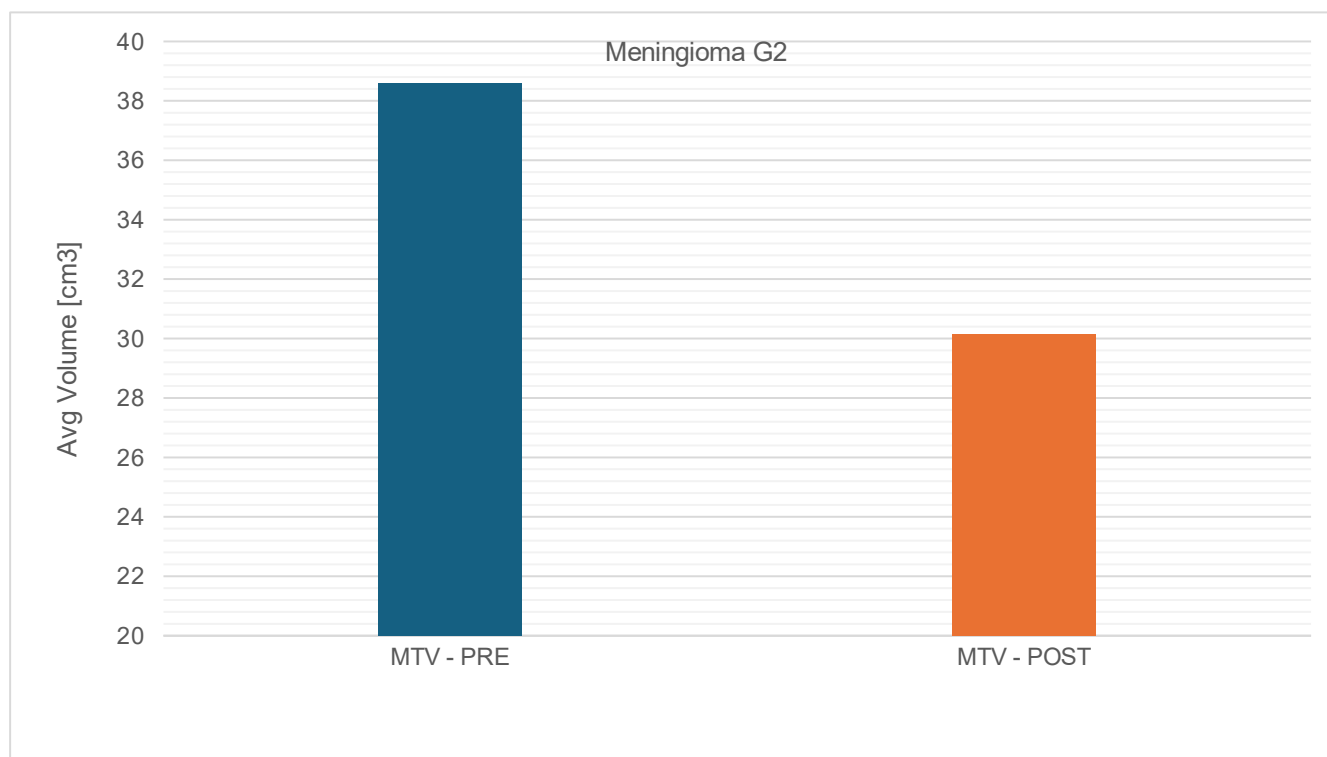


Figura 7: in volume metabolico tumorale MTV specie per il gruppo G2. Con una riduzione di volume in questa sottocategoria di circa 22%.

CONCLUSIONI

In conclusione, i dati dimostrano che non c'è stata una correlazione statisticamente significativa tra il SUVmax della lesione e il grading tumorale, così come non c'è stata una significativa riduzione del valore SUVmax tra il pre-trattamento rispetto al valore SUVmax post-trattamento.

Grazie ai dati ottenuti, abbiamo osservato una riduzione globale del volume tumorale post-trattamento con protoni di circa 20 % nella parte più attiva del tumore, e una riduzione del 22% per il sottogruppo G2.

Il valore legato al SUVmax potrebbe essere legato ai diversi approcci di radiochirurgia o radioterapia eseguiti prima che i pazienti si sottoponessero alla 68Ga-DOTATOC PET/TC, questo dato potrebbe avere creato un'omogeneizzazione della captazione tumorale, grazie anche alla fibrosi intratrattamentale.

Un'altra alternativa, non meno probabile, potrebbe essere legata ad un cambiamento nella classificazione di gradiente tumorale, con l'aggiunta di maggior aggressività e sdifferenziazione da parte del tumore, fattore spesso descritto nei tumori della serie gliale.

La riduzione del volume tumorale ci fa capire l'importanza della PET/TC 68Ga-DOTATOC, post-trattamento, come un valido alleato alla risonanza magnetica, in modo di avere un panorama completo dell'efficacia della terapia per cercare di condurre la successiva pianificazione del trattamento e del follow-up.

Senza dimenticare l'altissima sensibilità della PET/TC 68Ga-Dotatoc nel riuscire a identificare i piccoli residui di malattia i quali la RM farebbe fatica a identificare.

Bibliografia

1. Beyond the WHO classification of meningioma: using molecular diagnostics to guide management ACNR > VOLUME 22 ISSUE 2 > 2023
2. WHO 2021 and beyond: new types, molecular markers and tools for brain tumor classification <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000903>
3. Robert Poel et al. Dosimetric comparison of protons vs photons in re-irradiation of intracranial meningioma, <https://doi.org/10.1259/bjr.20190113>
4. Justin ZWang et al. Meningioma: International Consortium on Meningiomas consensus review on scientific advances and treatment paradigms for clinicians, researchers, and patients <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae082>
5. La classificazione WHO 2021 dei tumori del sistema nervoso centrale: cambiamenti generali e focus sui gliomi diffusi NeuroMag20-10-2022
6. Linee guida AIRO per il trattamento delle neoplasie primitive e secondarie del sistema nervoso centrale. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica.
7. MD Ilaria Maggio, Meningioma: not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas *CNSOncol.* (2021) CNS72 eISSN2045-0915
8. MD Nathalie L. Albert et al. Theranostics for Meningioma on the Rise: New EANM/EANO/RANO/SNMMI Guidelines Pave the Way to Improved Patient Outcomes Using Radiolabeled Somatostatin Receptor Ligands; JNM Oct2024, jnumed.124.268314; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.268314>
9. MD Pouya Jamshidi, the 2021 WHO classification of central nervous system tumors: what neurologists need to know. *Curr Opin Neurol.* 2022 Oct 3;35(6):764–771. doi:10.1097/WCO.0000000000001109

10. MD Rodriguez J, et al. Cost-effectiveness analysis of ^{68}Ga -DOTATATE PET/MRI in radiotherapy planning in patients with intermediate-risk meningioma. *AJNR*. 2023; 44:783–791.
11. MD Sartoni Daniele et al Proton therapy re-irradiation provides promising clinical results in recurrent brain meningioma. *ActaOncol*. 2023 Sep; 62(9):10961101. doi: 10.1080/0284186X.2023.2241994. Epub 2023 Aug 1
12. Moinay K, et al. Analysis of the results of recurrent intracranial meningiomas treated with re-radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*.
13. M. van Leewen et al. The alpha and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies Review Published: 16 May 2018.
14. Nico Teske et al. Postoperative [^{68}Ga] Ga-DOTA-TATE PET/CT imaging is prognostic for progression-free survival in meningioma WHO grade 1 <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06400-3>
15. Asma Bashir et al. Improved Detection of Postoperative Residual Meningioma with [^{68}Ga] Ga-DOTA-TOC PET Imaging Using a High-resolution Research Tomograph PET Scanner *Clin Cancer Res* 2021 Apr <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3362>
16. Feraco et al. Predict Treatment Response by Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging: A Preliminary Study on 46 Meningiomas Treated with Proton-Therapy. *Diagnosis* 2021 <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091684>
17. E.B. Claus et al. Genome-wide association analysis identifies a meningioma risk locus at 11p15.5 *Neuro Oncol* 2018 Oct 9; 20(11):1485-1493. doi:10.1093/neuonc/noy077
18. Asma Bashir et al. Pharmacokinetic analysis of [^{68}Ga] Ga-DOTA-TOC PET in meningiomas for assessment of in vivo somatostatin receptor subtype 2. *EJ Nucl Med Mol Imaging* 2020 Oct; 47(11): 2577-2588. doi: 10.1007/s00259-020-04759-1. Epub 2020 Mar 13.
19. M. Sommerauer ^{68}Ga -DOTATATE PET in meningioma: A reliable predictor of tumor growth rate? *Neuro Oncol* 2016 Jul; 18(7): 1021-7. doi: 10.1093/neuonc/now001. Epub 2016 Feb 9.
20. I Baldi et al. Epidemiology of meningiomas full text links doi: 10.1016/j.neuchi.2014.05.006. Epub 2014 Sep 22.

- 21.J Wiemels et al Epidemiology and etiology of meningiomaJ Neurooncol 2010 Sep;99(3):307-14. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3.Epub 2010 Sep 7.
- 22.A. Asayel Meningioma Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- 23.D.B.P. Eekers et al Controversies in neuro-oncology: Focal proton versus photon radiation therapy for adult brain tumorshttps://doi.org/10.1093/nop/npae040
- 24.I. Desideri et al Re-irradiation for recurrent intracranial meningiomas: Analysis of clinical outcomes and prognostic factorsMulticenter Study Radiother Oncol 2024 Jun;195:110271.doi: 10.1016/j.radonc.2024.110271.Epub 2024 Apr 7.
- 25.Saloner. D et al Modern meningioma imaging techniques https://doi.org/10.1007/s11060-010-0367-6
- 26.EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas Review Lancet Oncol 2016 Sep;17(9):e383-91. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7. Epub 2016 Aug 30.

Ringrazio tutte le persone che mi hanno accompagnata in questo percorso, e mi hanno sostenuta con il loro affetto in questo lungo cammino.

Un ringraziamento speciale alla mia piccola Martina, che ogni mattina con la sua dolcezza mi fa capire quanto sia bello il mondo.

