

Imaging molecolare PET (Tomografia ad emissione di Positroni) nello studio dei tumori cerebrali

Molecular Imaging with PET (Positron Emission Tomography) in the evaluation of brain tumours

Summary

Positron Emission Tomography (PET) is a nuclear medicine modality allowing molecular and functional imaging. Hybrid systems, i.e. PET/CT, consist of a PET tomograph equipped with a CT (Computed Tomography) scan and allow simultaneous acquisition of emission (PET) and transmission (CT) images, in order to obtain fused images. PET is very useful in the diagnosis of brain primitive and secondary tumours, particularly in the detection of recurrence or progression of disease, in guiding biopsy and in radiotherapy treatment planning. ^{18}F -Fluoro-deoxyglucose (^{18}F FDG), a glucose analogue using glycolytic pathways is the most widely used radiopharmaceutical, although in brain imaging many other more selective radiotracers are of great interest, such as radiolabelled Choline and Methionine analogues, ^{18}F -Fluoro-ethyl-thyrosine, ^{18}F -Fluoromisonidazole. Finally future promising perspectives are represented by the recent development of PET/MR hybrid systems consisting of a PET scanner and a Magnetic Resonance (MR) tomograph to obtain fused images. These systems will be of great clinical role in the study of brain and particularly of brain tumours, allowing to precisely localize the site of a radiopharmaceutical neoplastic uptake.

Palumbo B, Sabalich I, Tranfaglia C, et al. Molecular Imaging with PET (Positron Emission Tomography) in the evaluation of brain tumours. *Trends Med* 2009; 9(3): 147-151.

© 2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Barbara Palumbo, Isabella Sabalich, Cristina Tranfaglia, Leone Fedeli, Laura Cardinali, Fosmero Santioni, Patrizia Bernardini, Renato Palumbo

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche ed Odontostomatologiche, Sezione di Medicina Nucleare, Università di Perugia - SC Universitaria di Medicina Nucleare-Az. Ospedaliera di Perugia

Key-words:

**Positron Emission Tomography
brain tumours
 ^{18}F FDG
PET/CT
Molecular Imaging**

Barbara Palumbo

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Radiologiche ed Odontostomatologiche, Sezione di Medicina Nucleare, Università di Perugia
Policlinico S. Maria della Misericordia Perugia
Tel: 075-5782225 - Fax: 075-5783597
E-mail: mednuc@unipg.it

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una metodica diagnostica di medicina nucleare che riveste un ruolo di grande significato nella diagnostica oncologica per la stadiazione, la valutazione della presenza di malattia dopo trattamenti chirurgici e chemio e radioterapici, il follow up ed il contributo al piano di trattamento radioterapico.

La PET rappresenta una metodica di imaging molecolare che permette di visualizzare aree metabolicamente e funzionalmente attive che esprimono un processo metabolico o biochimico in vivo.

La caratteristica del tomografo PET è la capacità di rilevare le radiazioni gamma provenienti dal decadimento di radiofarmaci positroni-emittenti. L'emissione di positroni (β^+), particelle

cariche positivamente ed altamente instabili, determina la loro interazione con elettroni liberi ugualmente carichi, ma negativamente, generando due fotoni di energia caratteristica (0.511 MeV) che si propagano simultaneamente in direzioni opposte a 180° (radiazione di annichilazione).

La localizzazione delle coordinate spaziali di tale evento è possibile mediante rivelatori accoppiati posizionati a 180° l'uno dall'altro che ricostruiscono l'immagine della distribuzione corporea del radiofarmaco somministrato per via endovenosa al paziente.

I rivelatori del tomografo PET sono costituiti da cristalli a scintillazione otticamente connessi a fotomoltiplicatori e hanno la caratteristica, una volta colpiti dalla radiazione, di emettere una

quantità di luce proporzionale alla quantità di fotoni assorbiti¹. I cristalli a scintillazione impiegati nei tomografi PET sono lo ioduro di sodio (Na) attivato al tallio [NaI(Tl)], il germanato di bismuto (BGO), l'ortosilicato di lutezio (LSO), l'ortosilicato di gadolinio (GSO), il fluoruro di cesio (CsF₂) ed il fluoruro di bario (BaF₂) (2). I fotomoltiplicatori otticamente accoppiati ai cristalli sono in grado di convertire gli impulsi luminosi in elettrici, contando e registrando gli impulsi di tensione provenienti dagli eventi di scintillazione cronologicamente coincidenti (conteggio per coincidenza)¹.

Il tomografo PET può essere equipaggiato con una TC (Tomografia Computerizzata), ottenendo un sistema ibrido PET/TC, che permette di acquisire simultaneamente nello stesso paziente immagini di emissione (PET) ed immagini di trasmissione (TC) e di fonderle. Utilizzando tali sistemi ibridi è possibile localizzare anatomicamente la sede di accumulo del radiofarmaco, rendendo più agevole l'interpretazione delle immagini^{2,3}.

I radiofarmaci positroni-emittenti hanno vengono prodotti tramite ciclotrone e generalmente hanno emivite molto brevi, talvolta dell'ordine di pochi minuti. Il principale radiofarmaco è il 5-fluoro-2-desossiglucosio marcato con Fluoro-18 (¹⁸FDG), analogo del glucosio che entra nella via glicolitica, venendo captato tramite proteine di trasporto del glucosio (Glut-1), poi fosforilato^{4,5} e metabolicamente intrappolato nelle cellule e non più ulteriormente metabolizzato per la presenza di un atomo di fluoro in posizione C2⁵. L'incremento dell'attività glicolitica per gli intensi meccanismi di replicazione cellulare e quindi l'aumento delle proteine trasportatrici il glucosio

e di enzimi facilitanti i processi glicolitici determina un più elevato accumulo del ¹⁸FDG nelle cellule neoplastiche rispetto a quelle normali.

Il ¹⁸FDG viene somministrato al paziente per via endovenosa e le immagini vengono acquisite 60 minuti dopo l'iniezione⁴. Il paziente deve essere digiuno da 6 a 12 ore prime dell'esame PET ed è necessario misurare la glicemia prima di procedere alla somministrazione del radiocomposto, poiché una glicemia troppo elevata potrebbe determinare falsi di interpretazione.

Il vantaggio del ¹⁸FDG rispetto ad altri radiofarmaci positronici consiste anche nella sua lunga emivita (110 minuti) che consente di produrlo a distanza e di trasportarlo nella sede del tomografo PET calcolando la radioattività necessaria per effettuare l'esame una volta giunto a destinazione^{2,4,5}.

Di grande significato in oncologia è la misura dello "Standardized Uptake Value" (SUV), che rappresenta una misura del rapporto tra l'entità di captazione distrettuale del radiofarmaco corretta per il decadimento rispetto al volume del tessuto in esame (concentrazione) e la quantità di radiofarmaco somministrato endovena al paziente per unità di peso corporeo o di superficie corporea². Il calcolo viene effettuato in base al seguente rapporto: $SUV = \frac{\text{radioattività espressa in KBq/ volume tessuto espresso in ml}}{\text{quantità di } ^{18}\text{FDG iniettata espressa in KBq/peso corporeo del paziente espresso in Kg}}$ (2). L'utilizzazione della superficie corporea del paziente invece del peso corporeo sarebbe più adeguata poiché rappresenta un parametro più preciso. La misura del SUV, nonostante potenziali differenze da centro a centro legate

a fattori che possono condizionare la misurazione, come il peso del paziente, il tasso glicemico, il tempo di captazione del tracciante, il potere di risoluzione del tomografo, la tecnica di ricostruzione dell'immagine, ecc. ecc., fornisce un parametro numerico riproducibile per ogni singolo tomografo e confrontabile a distanza, particolarmente utile nel follow up post-trattamento. I valori normali del SUV, calcolati su parenchimi normali quali quello epatico, variano in letteratura da 1 a 2, mentre un valore superiore a 2,5 è già considerato patologico, anche se tumori maligni presentano valori generalmente maggiori di 4². La PET riveste un ruolo di grande significato nella diagnostica e nel follow up dei tumori cerebrali primitivi (in particolare dei gliomi) e secondari. Il ¹⁸FDG si accumula diffusamente in tutto il parenchima cerebrale in virtù dell'elevato consumo glucidico cerebrale in condizioni normali. I tumori cerebrali possono essere visualizzati con la PET con ¹⁸FDG come lesioni iper o ipometaboliche in base al grado di malattia, poiché i tumori ad alto grado accumulano più intensamente il ¹⁸FDG rispetto al tessuto normale per l'incremento dell'attività glicolitica, mentre i tumori a basso grado presentano un metabolismo glucidico ridotto, uguale o minimamente aumentato rispetto al parenchima normale, per cui le lesioni appaiono come ipo o iso-captanti rispetto al normale parenchima cerebrale⁶⁻⁸. Minn e collaboratori⁹ in una recente review hanno sottolineato che la specificità della PET con ¹⁸FDG nella diagnosi di recidiva e di radionecrosi è inferiore alla sensibilità per la presenza di aree di ipercaptazione del radiofarmaco legate a processi infiammatori post-ra-

dioterapia che rappresentano possibili cause di falsi positivi (per cui gli autori raccomandano di eseguire la ^{18}F FDG PET almeno a 3-4 mesi dalla fine della radioterapia). D'altra parte Kim e coll¹⁰ hanno riportato una sensibilità dell'80% ed una specificità del 94% per la ^{18}F FDG PET nella diagnosi differenziale tra recidiva e radionecrosi, mentre Wang¹¹ e collaboratori in un articolo di revisione di dieci anni di casistica sulla ^{18}F FDG PET in tumori cerebrali primitivi e secondari trattati con radioterapia hanno mostrato un valore predittivo positivo pari al 96% in tutti i pazienti e al 100% nelle metastasi cerebrali da carcinoma polmonare, con un valore predittivo negativo (basandosi sull'esame istopatologico) pari al 55.6%. Un altro radiofarmaco di grande interesse per lo studio dei tumori cerebrali è rappresentato dalla

Colina radiomarcata. La Colina è un precursore fosfolipidico che è aumentato nei tumori cerebrali per l'aumento del processo di sintesi delle membrane fosfolipidiche legato all'intensa proliferazione cellulare neoplastica. L'analogo radioattivo della Colina può essere marcato sia con Carbonio-11 (^{11}C -Cho) che con Fluoro-18 (^{18}F -Cho). Come già detto il Fluoro-18 presenta l'indiscutibile vantaggio di una più lunga emivita rispetto al Carbonio-11 (20 minuti), a fronte però di una maggiore disponibilità di letteratura sui dati PET con ^{11}C -Cho, che ha rappresentato il primo analogo radiomarcato della Colina sintetizzato⁶. L'impiego di aminoacidi radiomarcati, che si accumulano avidamente nei tumori ad elevata sintesi proteica per l'incremento del trasporto di aminoacidi attraverso le membrane e la loro incorporazione

nelle proteine, ha costituito un ulteriore passo in avanti nella diagnostica della neoplasie cerebrali⁶. La Metionina marcata con carbonio-11 (MET) rappresenta un radiofarmaco che si fissa elettivamente nella sede di lesione neoplastica (al contrario del ^{18}F FDG) e permette di monitorare la risposta alla radioterapia senza che la sua captazione sia influenzata dalla presenza di lesioni infiammatorie post-trattamento, che costituiscono un limite all'impiego del ^{18}F FDG che viene avidamente accumulato da esse⁶.

In un interessante lavoro di Van Laere¹² vengono confrontati l'utilità ed il valore prognostico della PET con ^{18}F FDG e con MET nella diagnosi di recidiva o di progressione di malattia di tumori cerebrali già sottoposti a terapia. Sono stati esaminati 30 pazienti (23 con astrocitoma di grado

Figura 1. PET cerebrale con ^{18}F FDG in soggetto normale. Si apprezza omogenea e normale distribuzione del radiofarmaco in entrambi gli emisferi cerebrali.

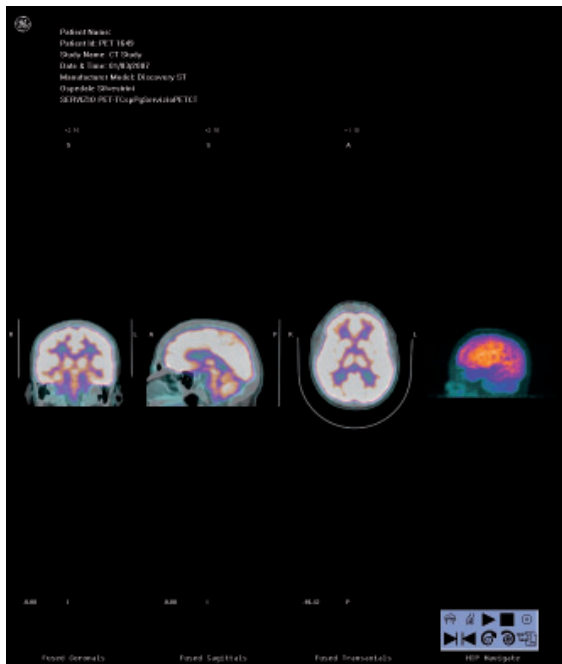
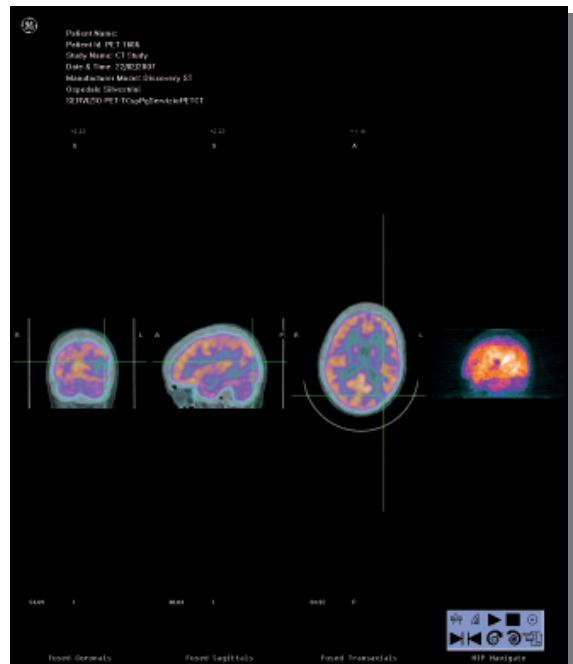


Figura 2. PET cerebrale con ^{18}F FDG in soggetto con glioma a basso grado. Si apprezza area di ridotta captazione del radiofarmaco (ipometabolica) a livello parietale posteriore destro come da neoplasia a basso grado.



II-IV, 4 con oligodendroglioma and 3 con oligo-astrocitoma). La MET PET ha mostrato aree di captazione patologica in 28/30 pazienti mentre la PET con FDG in 17/30. L'associazione di FDG e MET ha dimostrato la più elevata accuratezza prognostica ($p=0.003$), ma la MET da sola ha rappresentato il miglior indicatore prognostico nel sottogruppo di pazienti con astrocitoma primario ($n=23$), per cui gli Autori hanno concluso che, sebbene FDG e MET forniscano informazioni complementari la MET PET dovrebbe essere considerata l'esame di elezione nella valutazione della recidiva o della progressione di malattia per la sua maggiore sensibilità.

Ceyssens e collaboratori¹³ hanno valutato il valore prognostico della MET PET correlando la captazione del radiofarmaco con il grading istopatologico, mostrando come gli indici di uptake del radiocomposto determinati dal rapporto tra massima captazione tumorale e background (corrispondente area non neoplastica e non captante il tracciante) si correlavano con il grado di malattia e l'outcome finale in 52 pazienti con tumori cerebrali, di cui 26 in fase di stadiazione e 26 con sospetta recidiva/progressione di malattia dopo terapia. Sebbene sia debole la correlazione lineare tra entità di captazione della MET e grading ($R = 0.38$, $P = .028$), l'analisi della varianza non ha mostrato significative differenze di indici di captazione per i due differen-

ti gruppi di pazienti esaminati. L'uptake della MET variava significativamente comparando le lesioni benigne o di grado I rispetto a quelle di alto grado ($P = .006$), mentre non è stato possibile identificare valori soglia di indici di captazione predittivi per la sopravvivenza per la quale solo il grading WHO di malattia (basso versus alto) è risultato predittivo ($P = .015$). Quindi gli autori hanno concluso che gli indici di massimo uptake della MET non rivestono un significativo valore prognostico nello studio dei tumori cerebrali e che la variabilità interindividuale di captazione del radiofarmaco non consente un grading non invasivo di malattia sulla base del paziente individuale, per cui l'impiego clinico della MET PET dovrebbe essere riservato all'individuazione della recidiva di malattia, alla possibilità di eseguire biopsie PET guidate e alla definizione del volume da trattare per il piano radioterapico.

Per quanto riguarda il piano di trattamento radioterapico il ¹⁸F-fluoromisonidazolo (¹⁸F-MISO), indicatore di ipossia tumorale, rappresenta un radiofarmaco di rilievo anche se il suo impiego non è attualmente diffuso come quello del ¹⁸FDG. E' ben noto che l'ipossia tumorale è associata alla resistenza alla chemio e radioterapia oltre che alla presenza di recidiva locale e di metastasi^{14,15}. L'identificazione delle aree tumorali ipossiche è importante poiché queste aree richiedono maggiori dosi di irradiazione ri-

spetto a quelle non ipossiche¹⁴. Altri nuovi ed interessanti traccianti sono la ¹⁸F-fluoro-timidina (¹⁸F-FLT), analogo radiomarcato della timidina, base azotata che compone il DNA, che è risultata più tumore-selettiva rispetto a ¹⁸FDG, ¹¹Cho e MET su modelli animali¹⁶ e la O-(2[¹⁸F]fluoroethyl)-1-thyrosine (FET), analogo dell'amino-acido tiroxina, che ha mostrato una specificità pari al 92.9% ed una sensibilità pari al 100% nella diagnosi differenziale tra recidiva di glioma ed effetti della terapia radiante¹⁷.

In conclusione è doveroso un accenno alle prospettive future sull'imaging molecolare PET, la cui evoluzione è rappresentata dallo sviluppo di tomografi ibridi fra PET e risonanza magnetica (MR). I primi prototipi PET/MR sono apparsi negli anni '90 come prototipi animali, mentre solo recentemente sono stati costruiti prototipi per studi sull'uomo destinati al neuroimaging, per il quale tali forme di sistemi ibridi rappresenteranno il massimo impiego¹⁸. L'utilizzo di tomografi PET/MR rispetto ai sistemi PET/CT offrirà il vantaggio di una perfetta acquisizione simultanea dei dati, di una riduzione dell'irradiazione del paziente, di una maggiore risoluzione spaziale delle immagini, ma, soprattutto, di poter confrontare i risultati della PET con immagini di risonanza funzionale e spettroscopia¹⁹, ottenendo così un'integrazione tra metodiche diagnostiche avanzate di grande significato clinico e di ricerca. **TiM**

Bibliografia

1. **Gobbi G, Palumbo R.** Principi di fisica delle radiazioni e delle strumentazioni, 19-49. In: Palumbo R. Medicina Nucleare per studenti, Ed. Grasso Bologna 1992.

2. **Centi Colella A, Liberatore M, Ponzo F.** PET clinica: la tomografia per emissione di positoni nella diagnostica clinica. Edizioni Luigi Pozzi 2004; 24-35.

3. **Eriksson B, Orlefors H, Oberg K, et al.** Developments in PET

for the detection of endocrine tumours. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 19:311-324.

4. **Rufini V, Calcagni ML, Baum RP.** Imaging of neuroendocrine tu-

- mors. *Semin Nucl Med* 2006; 36:228-247.
5. **Mottaghy FM, Reske SN.** Functional imaging of neuroendocrine tumors with PET. *Pituitary* 2006; 9:237-242.
 6. **Benard F, Romsa J, Hustinx R.** Imaging gliomas with Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 148-162.
 7. **Di Chiro G, DeLaPaz R, Brooks RA, et al.** Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (18F)Fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982; 32:1323-1329.
 8. **Palumbo B.** Brain tumour recurrence: brain single-photon emission computerized tomography, PET and proton magnetic resonance spectroscopy. *Nucl Med Commun* 2008; 29:730-735.
 9. **Minn H.** PET and SPECT in low-grade glioma. *Eur J Radiol* 2005; 56:171-178.
 10. **Kim EE, Chung SK, Haynie TP, et al.** Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment changes with F-18 FDG PET. *Radiographics* 1992; 12:269-279.
 11. **Wang SX, Boethius J, Ericson K.** FDG-PET on irradiated brain tumor: ten years' summary. *Acta Radiol* 2006; 47:85-90.
 12. **Van Laere K, Ceyskens S, Van Calenberg F, et al.** Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:39-51.
 13. **Ceyskens S, Van Laere K, de Groot T, et al.** [11C]methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1432-1437.
 14. **Grosu AL, Piert M, Molls M.** Experience of PET for target localisation in radiation oncology. *British Journal of Radiology Supplement* 2005; 28:18-32.
 15. **Lewis JL, Mc Carthy D, Mc Carthy T, et al.** Evaluation of ⁶⁴Cu-ATMS in vitro and in vivo in a hypoxic tumor model. *J Nucl Med* 1999; 40:177-183.
 16. **Van Waarde A, Jager PL, Ishiwata K, et al.** Comparison of Sigma-Ligands and metabolic PET tracers for differentiating tumor from inflammation. *J Nucl Med* 2006; 47:150-154.
 17. **Rachinger W, Goetz C, Popperl G, et al.** Positron emission tomography with O-(2[¹⁸F]fluoroethyl)-1-thyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 2005; 57:505-511.
 18. **Beyer T, Pichler B.** A decade of combined imaging: from a PET attached to a CT to a PET inside an MR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36 (Suppl 1):S1-S2.
 19. **Lucignani G.** PET-MRI synergy in molecular, functional and anatomical cancer imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1550-1553.

