

POSSIBILE CORRELAZIONE TRA GRADO ISTOLOGICO E ¹H-MRS NEI MENINGIONI INTRACRANICI

¹F. Levrero, ²R. Corvisiero, ¹A. Pilot

¹Servizio di Fisica Sanitaria – Azienda Ospedale Università S. Martino – GENOVA

²Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria – Università degli Studi – GENOVA

³R.C. Parodi, ³M.L. Rosa

³Servizio di Neuroradiologia – Azienda Ospedale Università S. Martino – GENOVA

⁴G. Zona, ⁴R. Spaziantè

⁴Cattedra di Neurochirurgia – Servizio di Neurotraumatologia – Università degli Studi – GENOVA

⁵J.L. Ravetti

⁵Servizio di Anatomia Patologica - Azienda Ospedale Università S. Martino – GENOVA

INTRODUZIONE

I meningiomi sono tumori che si sviluppano a partire dalle cellule melingoteliali dell'aracnoide e che vengono normalmente classificati nella graduazione WHO come benigni (grado I), atipici (grado II) o maligni (grado III). Il 23% di questo tipo di neoplasia è costituito da tumori primitivi endocranici. Il 76% dei meningiomi si riscontrano in persone con età superiore ai 50 anni con una media di 61 anni. La malattia colpisce prevalentemente le donne (68% del totale) con una attenuazione post-menopausale che dimostra una dipendenza dai livelli estrogenici.

Per questo tipo di neoplasia l'exeresi chirurgica radicale costituisce il trattamento che presenta la maggiore percentuale di successo nella cura. Tale risultato tuttavia non può essere sempre perseguito a causa della localizzazione della neoplasia in aree altamente funzionali o di difficile accesso chirurgico. La radicalità chirurgica diventa poi puramente velleitaria in presenza di lesioni atipiche o maligne a motivo del loro carattere infiltrante.

Se la diagnosi neuroradiologica dei meningiomi non pone generalmente particolari problemi, talvolta può porsi il dubbio diagnostico tra metastasi meningee e meningiomi. La possibilità di uno studio non invasivo che informi prima dell'atto chirurgico circa il grado e, eventualmente, il tipo della neoplasia, rappresenterebbe un indizio prezioso non solo nella pianificazione chirurgica (radicalità o semplice citoreduzione) ma anche nella scelta di eventuali strategie terapeutiche alternative (radioterapia o radiochirurgia).

In quest'ottica l'utilizzo della spettroscopia protonica a risonanza magnetica (¹H-MRS) potrebbe rivelarsi particolarmente utile soprattutto per la facilità di esecuzione nell'ambito dello studio neuro-radiologico pre-chirurgico tradizionale.

MATERIALI E METODI

Lo studio descritto nel presente lavoro ha riguardato 19 pazienti con diagnosi radiologica di meningioma intracranico avente diametro minimo non inferiore a 2 cm.

La *valutazione istologica* si esprime nella graduazione del tumore in termini di indice WHO.

L'analisi istochimica riguarda i seguenti indicatori: controllo di positività all'antigene epiteliale di membrana (EMA) per la sicura identificazione quale meningioma; BCL2 e p53 (proteine collegate all'apoptosi, ovvero alle alterazioni della programmazione della morte cellulare); Ki67 per la valutazione del ciclo cellulare (tasso di mitosi riscontrato nel tessuto).

Per la spettroscopia RM ($^1\text{H-MRS}$) è stato utilizzato un tomografo Siemens Vision da 1.5 T. In una prima fase di messa a punto della metodica sono state applicate sequenze multi-voxel, successivamente allo scopo di ottimizzare i tempi di esecuzione si sono adottate sequenze single-voxel. In entrambi i casi sono state utilizzate sequenze SE con TE pari a 135 ms e TR pari a 1500 ms. Sono risultati leggibili gli spettri relativi a 11 casi, di cui sono stati studiati i picchi relativi ai metaboliti fondamentali (*Cho*, *Cr-PCR*, *NAA*) e secondari (*Lac*, *Lip*) calcolando i rapporti tra le aree sottese dai picchi.

Nella valutazione si è tenuto conto del rapporto *NAA/Cr* quale indicatore di maggiore aggressività, del rapporto *Cho/Cr* quale dato correlabile all'indice istochimico Ki67 e l'eventuale presenza del *Lac*. I risultati istologici al momento disponibili riguardano 7 casi degli 11 analizzati con successo in risonanza magnetica.

RISULTATI

I casi riportati si riferiscono tutti a meningiomi di grado I WHO. I risultati della spettroscopia RM sono indicati in tabella 1. Per ciascun caso vengono indicati i valori degli integrali dei picchi che si riferiscono a ciascun metabolita e i rapporti di interesse, sia per un voxel collocato nella lesione che per un corrispondente controlaterale sano.

ID paziente	posizione voxel	METABOLITI					RAPPORTI	
		Cho	Cr	Naa	Lip	Lac	Naa/Cr	Cho/Cr
1	leso	216,51	44,05	26,68	—	—	0,61	4,92
	sano	34,97	65,44	361,64	—	—	5,53	0,53
2	leso	218,04	20,33	9,65	—	—	0,47	10,73
	sano	78,34	31,20	54,65	—	—	1,75	2,51
3	leso	269,54	10,16	—	32,14	72,34	0,00	26,53
	sano	95,55	132,71	236,13	—	—	1,78	0,72
4	leso	160,10	33,88	—	—	—	0,00	4,73
	sano	85,25	130,92	202,18	—	—	1,54	0,65
5	leso	181,27	57,77	—	75,05	—	0,00	3,14
	sano	56,13	104,36	205,84	—	—	1,97	0,54
6	leso	271,34	27,11	27,95	—	—	1,03	10,01
	sano	94,47	157,22	201,41	—	—	1,28	0,60
7	leso	325,95	98,40	17,38	—	—	0,18	3,31
	sano	142,72	111,87	240,82	—	—	2,15	1,28

Tab. 1: I risultati della Spettroscopia RM

I risultati dell'analisi istochimica sono riportati in tabella 2.

Pur essendo del tutto prematuro fare una analisi statistica rigorosa dei risultati ottenuti, si evidenzia l'andamento coerente del rapporto *Cho/Cr* misurato nei meningiomi con il tasso di

ID paziente	INDICATORI		
	BCL2	p53	Ki67
1	pos	10	5
2	pos	20	5
3	neg	0	10
4	neg	30	-5
5	neg	0	-5
6	—	10	5
7	neg	0	-5

Tab. 2: I risultati dell'analisi istochimica

proteina *Ki67*: nei casi 5 e 7 i valori sono entrambi bassi (rapporto *Cho/Cr* inferiore a 4; *Ki67* pari a -5), nei casi 1, 2, e 6 i valori sono intermedi (rapporto *Cho/Cr* compresa tra 4 e 12; *Ki67* pari a 5), nel caso 3 i valori sono alti (rapporto *Cho/Cr* pari a 26; *Ki67* pari a 10).

Il confronto tra i marcatori istochimici e il rapporto *NAA/Cr* risulta più difficile e conseguentemente meno predittivo per i bassi valori di *NAA* riscontrati; resta

comunque evidente che l'eventuale presenza di *NAA* nel meningioma costituisce un chiaro segnale di proliferazione invasiva. L'unico picco significativo del *Lac* è stato riscontrato nel caso a elevato rapporto *Cho/Cr* ben correlato al *Ki67*.

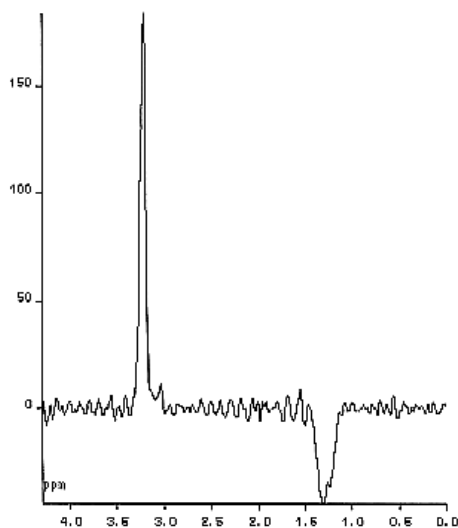


Fig.1: il picco del lattato(pat.ID 3)

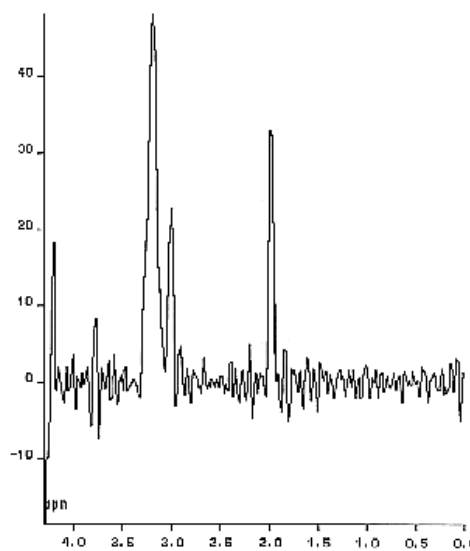


Fig.2: spettro nel meningioma (pat.ID 1)

CONCLUSIONI

La valutazione dell'applicabilità della metodica ha dato risultati incoraggianti. Lo studio proseguirà introducendo sequenze a TE più basso allo scopo di evidenziare meglio il rapporto *Cho/Cr*, a prezzo di una minore discriminabilità di *lipidi* e *lattato*. Un ulteriore obiettivo di questo

lavoro è trovare una combinazione di marcatori istochimici-istologici e spettroscopici che segnalino precocemente i meningiomi benigni con tendenza recidivante.

BIBLIOGRAFIA

DN LOUIS, H BUDKA A von DEIMLING, *Meningiomas (in Tumours of the nervous system)*, edited by The International Society of Neuropathology: 134-141

M CASTILLO, L KWOCK e SK MUKHERJI, *Clinical applications of proton MR spectroscopy*, AJNR 17:1-15, gennaio 1996

A SHIINO et al., *Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy*, J. Neurosurg. 91:928-934, dicembre 1999

G ZONA e N DE TRIBOLET, *Les Meningiomes intracraniens: recherche et traitement actuels*, Med et Hyg 56:1612-1615, settembre 1998