

## RELAZIONE FINALE PROGETTO DI BORSA DI STUDIO DAL TITOLO

### **“Risonanza Magnetica con sequenze pesate in diffusione nei pazienti oncologici: analisi delle potenzialità e dell'efficacia della metodica nella identificazione, caratterizzazione, staging e nella valutazione della risposta al trattamento delle lesioni”**

Nella moderna diagnostica per immagini oncologica la sola informazione ottenuta dalle immagini morfologiche deve integrarsi con multipli biomarcatori tumorali, come il volume della neoplasia, la cellularità, la neo-angiogenesi, ecc.

Le sequenze pesate in Diffusione (DWI) sono un particolare tipo di sequenza utilizzato in Risonanza Magnetica in grado di fornire informazioni di tipo "funzionale", sia qualitative che quantitative, riguardo la cellularità e l'integrità delle membrane cellulari dei tessuti analizzati.

Grazie inoltre agli indiscutibili vantaggi tecnici quali l'acquisizione non invasiva (assenza di radiazioni ionizzanti e di mezzi di contrasto) e la rapidità di acquisizione, tali sequenze risultano facilmente incorporabili nei protocolli di esame routinari in campo oncologico.

Inoltre, con l'implementazione delle apparecchiature di Risonanza Magnetica, è attualmente possibile effettuare la DWI anche con tecnica "whole body", ovvero indagando in un unico esame il Paziente dalla teca cranica ai piedi: tale esame risulta pertanto particolarmente interessante per lo studio delle patologie a diffusione sistemica.

Per tutti i sovraccitati motivi, la DWI appare un promettente strumento nel campo dell'imaging oncologico.

In particolare, la tecnica può essere applicata per l'identificazione e la caratterizzazione delle lesioni e per la valutazione della risposta al trattamento.

In Letteratura le sequenze DWI sono state applicate con successo nella identificazione di molti istotipi tumorali e nella diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne.

Nella valutazione della risposta alla terapia, dati preclinici hanno dimostrato come la DWI sia in grado di discriminare precocemente tra tessuto tumorale vitale e necrotico. Una modificazione dei parametri di DWI correlabile al successo terapeutico è stata evidenziata in multiple sedi anatomiche, in primis il cancro della mammella, nelle lesioni primitive e secondarie del fegato, nei sarcomi ossei e nei tumori cerebrali.

Per le potenzialità sovraelencate e per l'assenza di radiazioni ionizzanti è stato inoltre suggerito un suo ruolo nel follow up dei pazienti lungo-sopravvissuti e destinati alla sorveglianza periodica.

Alcuni studi hanno inoltre suggerito come la DWI possa rivestire un ruolo prognostico per la stratificazione dell'outcome terapeutico.

Sono comunque ancora necessari trial clinici per la validazione dell'impatto clinico che tali sequenze possano realmente rivestire nella pratica routinaria.

Nell'ambito del progetto di studio, è stata dedicata particolare attenzione all'utilizzo di sequenze DWI eseguite con tecnica "whole body" nei pazienti con diagnosi di Linfoma, in particolare nel confronto con i dati di PET-TC, attualmente indagine di riferimento.

Tale applicazione è stata studiata nei vari momenti della malattia, dalla diagnosi, alla valutazione della risposta, al follow up.

## 1. RUOLO NELLA STADIAZIONE

E' stata effettuato uno studio retrospettivo per confrontare l'accuratezza diagnostica della RM Whole Body con DWI rispetto alla TC con mezzo di contrasto ed alla FDG PET-TC per la stadiazione pre-terapia in un gruppo di Pazienti con nuova diagnosi di linfoma aggressivo afferiti presso il Nostro Servizio tra febbraio 2010 e marzo 2014. Quale standard di riferimento è stato scelto lo stadio "clinico" di malattia, ottenuto combinando i risultati della FDG PET-TC, della biopsia osteomidollare, l'eventuale biopsia e la risposta alla terapia.

Nel complesso sono state valutate 1025 sedi nodali, di cui 217 risultate coinvolte dalla malattia e 458 sedi extranodali, di cui 37 positive per coinvolgimento. Nella valutazione delle localizzazioni nodali di malattia la RM Whole Body con DWI ha effettuato 17 errori falsi negativi e 6 falsi positivi; la TC con mdc 23 falsi negativi e 11 falsi positivi mentre la PET-TC si è dimostrata pari al reference standard. Nella valutazione delle localizzazioni extranodali di malattia la RM Whole Body con DWI ha avuto un solo errore falso negativo, la TC con mdc ha avuto 17 falsi negativi e la PET-TC 4 falsi negativi ed 2 falsi positivo. Nel complesso la RM Whole Body con DWI si è dimostrata la migliore metodica per la valutazione dell'infiltrazione del midollo osseo da linfoma. Considerando i risultati ottenuti da ogni singola metodica, lo stadio finale valutato secondo la classificazione internazionale di Ann arbor è stato errato in 4 Pazienti utilizzando la PET-TC, in 12 Pazienti usando la tc con mdc ed in nessun Paziente con la RM Whole Body con DWI. I valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo per ciascuna metodica sono riportati nelle tabelle a seguire.

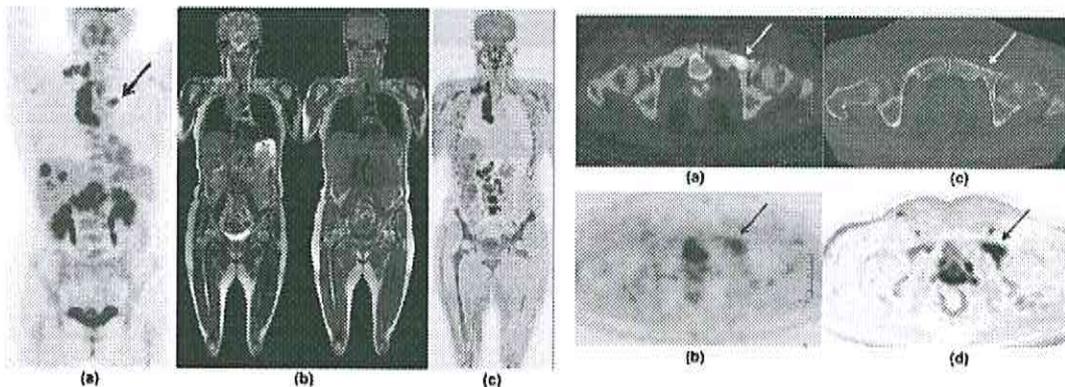
**Table 3**  
Precision evaluation.

	CE-CT n (%) [95% CI]	WB-MRI-DWI n (%) [95% CI]
<b>Nodal reference standard evaluation</b>		
Sensitivity	0.89 [0.85, 0.93]	0.91 [0.87, 0.95]
Specificity	0.93 [0.97, 0.99]	0.94 [0.98, 1.00]
True positive, n=217	194 (89.4)	200 (92.1)
True negative, n=808	797 (98.6)	802 (99.2)
False positive, n	11	6
False negative, n	23	17
<b>Extranodal reference standard evaluation</b>		
Sensitivity	0.52 [0.35, 0.69]	0.97 [0.85, 0.99]
Specificity	0.99 [0.98, 0.99]	0.99 [0.98, 0.99]
True positive, n=37	20 (54)	36 (97.2)
True negative, n=421	421 (100)	421 (100)
False positive, n	0	0
False negative, n	17	1

**Table 4**  
Staging discrepancies among techniques according to Ann Arbor staging.

Case no.	Histology	Clinical Stage	CE-CT	WB-MRI-DWI	Causes of discrepancies
7	DLCL	IV	II	IV	Undetected bone marrow involvement
10	FL	III	II	III	Undetected supra-diaphragmatic nodes
11	FL	IV	No lesion	IV	Undetected bone marrow and supra-involvement
14	Hurkitt's	I	No lesion	I	Undetected testicular involvement
17	FL	IV	II	IV	Undetected bone marrow involvement
20	MCL	IV	I	IV	Undetected bone marrow involvement
24	HL	III	II	III	Undetected supra-diaphragmatic nodes
26	HL	IV	II	IV	Undetected bone marrow involvement
32	HL	IV	II	IV	Undetected bone marrow involvement
38	MCL	IV	III	IV	Undetected bone marrow and extranodal involvement
40	FL	IV	II	IV	Undetected bone marrow involvement
41	FL	IV	III	IV	Undetected bone marrow involvement

A seguire vengono quindi riportati alcuni esempi

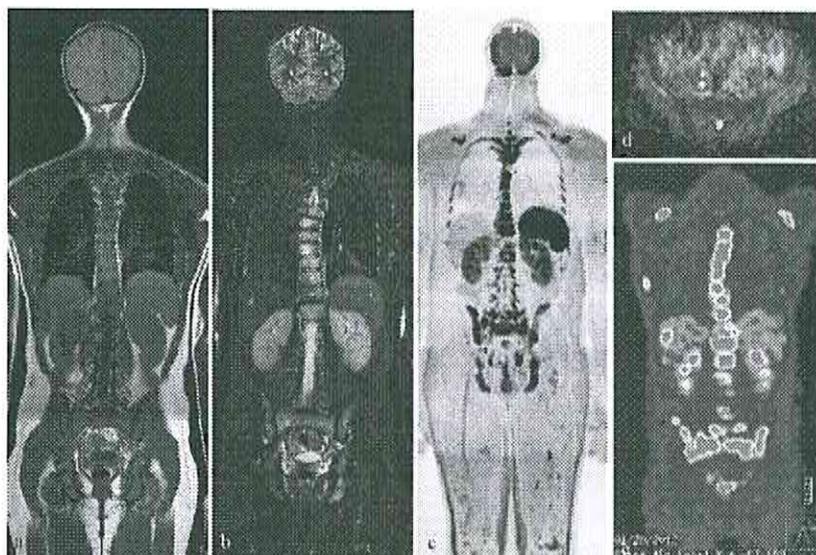


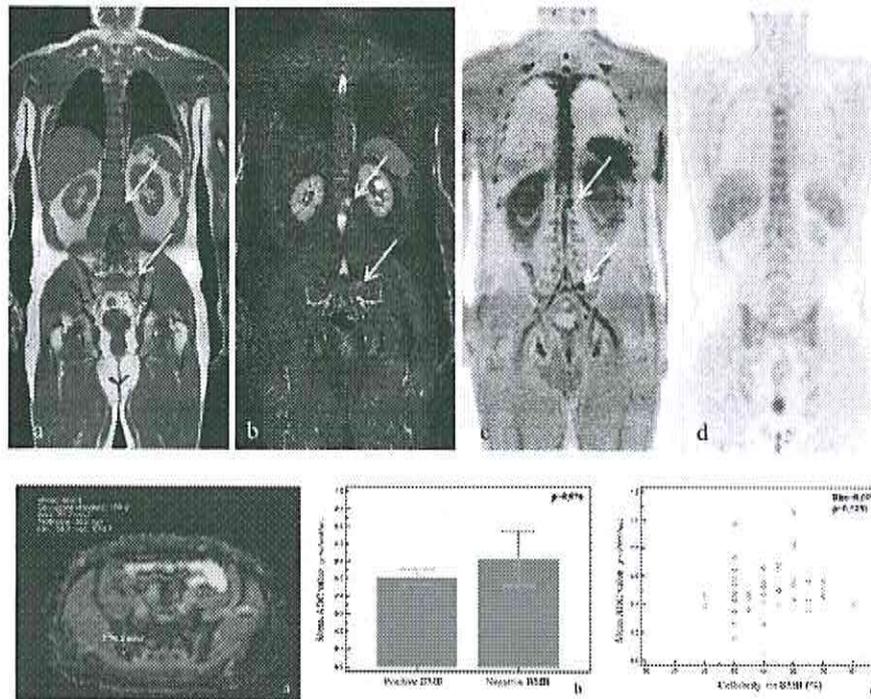
Il lavoro, dal titolo “**Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging: a valuable alternative to contrast-enhanced CT for initial staging of aggressive lymphoma**” (autori: Annalisa Balbo-Mussetto, Stefano Cirillo, Riccardo Bruna, Angela Gueli, Chiara Saviolo, Massimo Petracchini, Alberto Fornari, Chiara Valentina Lario, Daniela Gottardi, Alberto De Crescenzo, Corrado Tarella) è stato pubblicato in *Clinical Radiology*, rivista internazionale, anno 2016, numero 71, pagine 271-279. DOI [10.1016/j.crad.2015.11.018](https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.11.018)

## 2. VALUTAZIONE DELL'INFILTRAZIONE DEL MIDOLLO OSSEO

E' stata studiata mediante analisi retrospettiva il ruolo della RM Whole Body con DWI, valutata mediante analisi qualitative e quantitative per l'identificazione dell'infiltrazione midollare nei Pazienti affetti da Linfoma. Sono stati arruolati 56 Pazienti sottoposti a BOM (biopsia osteomidollare), PET-TC e RM Whole Body con DWI per la stadiazione iniziale. E' stata quindi effettuata una valutazione per-paziente, confrontando i risultati della RM Whole Body con DWI con quelli della PET-TC e della BOM, ed una valutazione quantitativa analizzando il valore di ADC medio calcolato sulla cresta iliaca posteriore di ciascun Paziente e confrontandolo con il dato di infiltrazione e di cellularità all'istologico della BOM. RM Whole Body con DWI ha ottenuto una concordanza eccellente con la PET-TC nei sia linfomi di Hodgkin ( $k = 1.000$ ; 95% CI 1.000-1.000) che nei DLBCL ( $k = 1.000$ ; 95% CI 1.000-1.000). Negli altri NHL la RM Whole Body con DWI ha ottenuto una buona concordanza con la BOM ( $k = 0.611$ ; 95% CI 0.295-0.927), al contrario della PET-TC la cui concordanza con la BOM è risultata scarsa ( $k = 0.067$ ; 95% CI 0.372-0.505). La RM Whole Body con DWI non ha avuto errori falsi negative ma 4 falsi positive riferibili a lesioni focali identificate consensualmente anche dalla PET-TC e scomparsi dopo terapia. Nella valutazione quantitativa non è stata riscontrata correlazione significativa tra i valori di ADC ed il dato istologico della BOM ( $p = 0.0586$ ).

In conclusione i nostri dati suggeriscono come la RM Whole Body con DWI sia una valida tecnica per la valutazione dell'infiltrazione midollare con una eccellente concordanza con la PET-TC e una buona concordanza con la BOM.



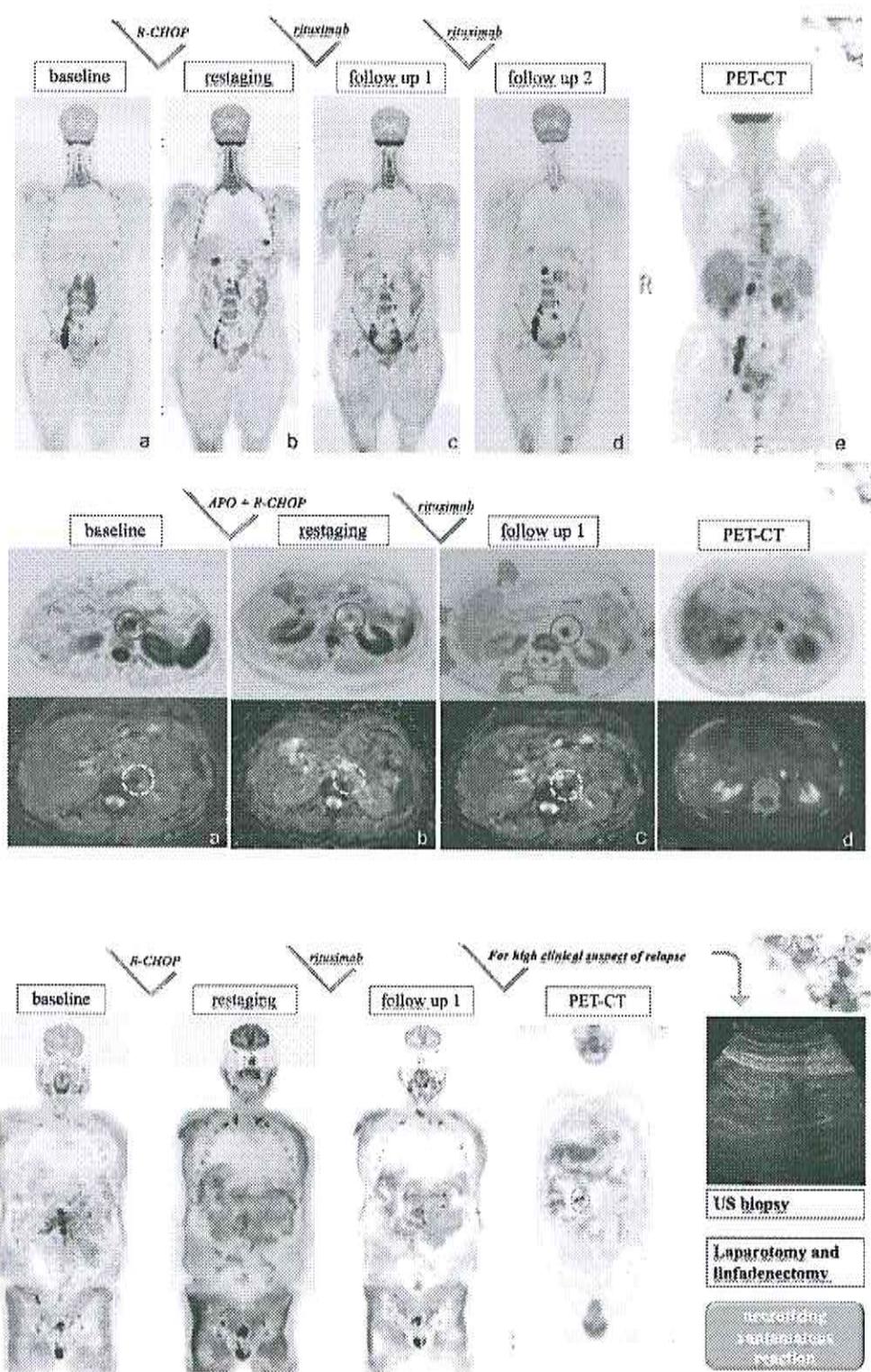


Il lavoro, dal titolo **“Whole-body MRI with qualitative and quantitative analysis of DWI for assessment of bone marrow involvement in lymphoma”** (autori: Annalisa Balbo-Mussetto, Chiara Saviolo, Alberto Fornari, Daniela Gottardi, Massimo Petracchini, Annalisa Macera, Chiara Valentina Lario, Teresa Gallo, Stefano Cirillo) è stato pubblicato in *La Radiologia Medica*, rivista internazionale, anno 2017, numero 122, pagine 623-632. DOI: 10.1007/s11547-017-0762-6.

### 3. RUOLO NEL FOLLOW UP

E' stato effettuato studio retrospettivo per la valutazione della performance diagnostica della RM Whole Body con DWI per la sorveglianza periodica e per l'identificazione delle recidive in un gruppo di 71 Pazienti affetti da Linfoma aggressivo, comparandone i risultati con la PET-TC e la biopsia.

Durante il periodo di follow up la RM Whole Body con DWI ha identificato correttamente 13 pazienti con recidiva, successivamente confermata dalla biopsia o dalla PET-TC. In un solo caso la RM Whole Body con DWI ha avuto un falso positivo, insieme alla PET-TC, risultato tuttavia negativo per recidiva all'indagine istologica. La sensibilità e la specificità della metodica sono state rispettivamente di 1.00 (I.C. 95% 0.77-1) e 0.98 (0.91-1) con VPN di 1.00 (0.94-1) and VPP di 0.93 (0.69-0.99). In conclusione, grazie all'elevata sensibilità e all'alto VPN, la RM Whole Body con DWI si è dimostrata un valido esame per il monitoraggio periodico dei Pazienti con Linfoma dopo terapia.



Il lavoro, dal titolo **“Wb-MRI-DWI as surveillance imaging for lymphomas patients”** (autori: Annalisa Balbo-Mussetto, Chiara Saviolo, Stefano Cavanna, Massimo Petracchini, Chiara Valentina Lario, Annalisa Macera, Cristina Arese, Teresa Gallo, Cirillo Stefano) è stato presentato come comunicazione orale al Congresso Europeo di Radiologia (ECR) del 2017.

Nell'ambito del progetto della borsa di studio sono inoltre stati effettuati i seguenti studi preliminari, presentati come comunicazioni orali in corso di congressi nazionali ed internazionali:

- **“Whole body MRI with DWI for detection of active or fibrotic residual disease after therapy in Non Hodgking Lymphomas”**. E-poster ECR 2017 (autori: Annalisa Balbo-Mussetto, Chiara Saviolo, Chiara Valentina Lario, Stefano Cavanna, Francesco Astegiano, Stefano Dinh, Annalisa Macera, Massimo Petracchini, Daniela Gottardi, Stefano Cirillo).
- **“Impiego della RM Whole-Body con analisi del segnale T2 e quantificazione del valore medio di ADC per la tipizzazione del residuo di malattia dopo terapia nei pazienti affetti da linfoma Non Hodgkin”**. Comunicazione orale SIRM 2016 (Congresso della società Italiana di Radiologia) (autori: Annalisa Balbo-Mussetto, Chiara Saviolo, Antonio Tribunella, Francesco Astegiano, Annalisa Macera, Stefano Cirillo)
- **“RM Whole-Body nel follow up dei pazienti affetti da linfoma in remissione completa dopo terapia: confronto con PET-TC”** E-Poster SIRM 2016 (autori: Annalisa Balbo-Mussetto, Chiara Saviolo, Elena Vietti, Stefano Dinh, Massimo Petracchini, Stefano)

Torino, 31 Luglio 2017

Dott.ssa Annalisa Balbo-Mussetto



Il Direttore S.C. Radiagnostica

Dott. Stefano Cirillo

