

Neurotossicità da Immunoterapia oncologica

Enrico Marchioni, IRCCS Co Mondino Foundation

Andrea Pace, IRCCS Istituto Tumori Regina Elena, Roma

Andrea Salmaggi, Dipartimento Neuroscienze, ASST Lecco

Introduzione

Il Sistema Nervoso è un organo bersaglio delle tossicità dei trattamenti oncologici. Sono note le tossicità sul sistema nervoso periferico, con le polineuropatie indotte dai trattamenti chemioterapici e quelle centrali, prevalentemente rappresentate da disturbi neurocognitivi.

I moderni trattamenti oncologici come l'immunoterapia e le terapie target inducono frequentemente tossicità neurologiche complesse che richiedono ancora una definizione del corretto approccio diagnostico-terapeutico e lo sviluppo di modelli di gestione multidisciplinari integrati tra neurologi e oncologi.

Nel corso degli ultimi 20 anni la ricerca in ambito oncologico ha visto come uno dei principali sviluppi quello della introduzione nella pratica clinica dei cosiddetti immune checkpoint inhibitors (ICIs). Queste molecole sono anticorpi monoclonali in grado di legarsi a molecole co-stimolatorie espresse sui linfociti T o sulle cellule tumorali, la cui interazione inibisce la risposta immunitaria contro il tumore.

Ostacolando questa interazione, gli ICIs favoriscono la risposta immunitaria contro il tumore, ma potenzialmente sono in grado di innescare effetti indesiderati tra cui la attivazione o riattivazione di risposte autoimmunitarie o lo sviluppo di patologia paraneoplastica. Gli ICIs vengono utilizzati da soli o in combinazione, l'utilizzo di 2 ICIs aventi come target molecole differenti è associato con una incidenza di effetti collaterali decisamente maggiore.

In Italia sono attualmente approvati da AIFA ipilimumab, che agisce contro CTLA-4, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab (ad azione contro PD-1) atezolizumab, avelumab e durvalumab (ad azione contro PD-L1).

La valutazione epidemiologica degli effetti collaterali degli ICI risente delle diverse modalità di rilevazione degli stessi. Ad esempio, Larkin ha riportato i dati su 12 studi relativi a pazienti con melanoma inclusi in trial clinici e trattati con nivolumab e-o ipilimumab, rilevando una percentuale di effetti collaterali di grado 3 o superiore dello 0.93 per cento. Sato e colleghi hanno prodotto dati dal registro giapponese di farmacovigilanza JADER relativi agli anni dal 2004 al 2019, evidenziando un incremento delle segnalazioni per miastenia, miositi, encefalomieliti, meningiti, ipofisiti e poliradicolonevriti infiammatorie acute. Dati analoghi emergono dagli studi sul sistema di farmacovigilanza VIGIBASE.

Tuttavia, le analisi derivate dai database di farmacovigilanza sono disproportionality analyses, gravate da un bias di segnalazione intrinseco ai sistemi. Inoltre, non forniscono il dato del denominatore, cioè quello degli esposti al rischio.

L'impatto clinico sulla frequenza complessiva degli effetti collaterali da ICI a carico del sistema nervoso centrale e periferico è quindi assai difficoltoso da stimare ma si ritiene che possa colpire tra l'1 e il 5 per cento dei pazienti trattati, con latenza variabile tra l'inizio del trattamento e lo sviluppo delle complicanze.

Tra i vari ICI utilizzati, ipilimumab sembra produrre effetti avversi immunomediati con una frequenza maggiore rispetto a nivolumab e pembrolizumab.

Più in generale, lo sviluppo delle complicanze neurologiche dipende dalla percentuale di pazienti con tumori candidabili a trattamento con ICI, oltre che dal tipo di molecola e dalla somministrazione singola o in associazione. Si ritiene inoltre che siano implicati fattori genetici e una anamnesi positiva per patologie autoimmuni.

Uno studio recente ha stimato il numero di pazienti italiani con cancro candidabili a trattamento con ICI secondo i criteri AIFA. Secondo tale studio ogni anno 48000 pazienti sono candidabili in Italia a questo trattamento. I tumori primitivi che hanno i numeri più elevati di pazienti candidabili a ICI sono le neoplasie polmonari, i melanomi, le neoplasie gastriche, il carcinoma epatocellulare, i tumori uroteliali e il linfoma di Hodgkin.

Calcolando una frequenza di sviluppo di effetti collaterali neurologici tra l'1 e il 5 per cento sul totale dei trattati, si può stimare una incidenza annua di questi effetti tra i 480 e i 2400 casi.

Un altro capitolo in rapido sviluppo relativo alla immunoterapia dei tumori è quello delle cellule CAR-T. Si tratta di linfociti T autologhi ingegnerizzati e indotti a esprimere un recettore specifico per un antigene tumorale. Le sperimentazioni cliniche hanno dimostrato effetti estremamente promettenti nei linfomi a cellule B e nel mieloma multiplo, con tassi di risposta dal 60 all'80% (target CD19 e il B-cell maturation antigen).

Sono in corso sperimentazioni su neoplasie di polmone, mammella, prostata, linfomi cerebrali e gastrointestinali.

I principali effetti collaterali delle CAR-T sono la sindrome da rilascio di citochine e la immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, una encefalopatia acuta che si ritiene avere un meccanismo simile alla CRS (cytokine release syndrome) con preferenziale coinvolgimento del SNC.

La frequenza di questi effetti collaterali nel contesto di real world varia dal 15 al 30% per quanto riguarda la ICANs di entità moderata-severa nei pazienti trattati con CAR-T dirette contro il CD19, con una mortalità stimata del 2%. Dei 3 prodotti approvati in Italia (axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel e brexucabtagene autoleucel) per il trattamento rispettivamente di neoplasie delle cellule B in progressione/non responsive ai trattamenti (il primo per linfoma follicolare, linfoma mediastinico e linfoma diffuso a grandi cellule B, il secondo per linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma follicolare e leucemia linfoblastica B acuta, il terzo per leucemia linfoblastica B acuta e linfoma mantellare), ICANs si sviluppa mediamente nel 60% dei trattati per axi-cel, nel 30% per tisa-cel e nel 60% per brexu-cel.

Il numero limitato di centri in Italia attualmente accreditati per la somministrazione della terapia con CAR-T fa sì che siano prevalentemente i neurologi operanti in questi Centri a sviluppare expertise nel riconoscimento e terapia della ICANs.

Fattori predittivi dello sviluppo di ICANs comprendono età, tipo di malattia, carico di malattia, performance status, quantità di CAR-T infuse, preesistenza di comorbidità neurologiche e comparsa di CRS.

Infine, gli anticorpi bispecifici (cioè in grado di legare 2 distinti antigeni, ad esempio antigeni presenti sulla cellula tumorale target e su cellule immunitarie, oppure di bloccare 2 pathways a livello della cellula tumorale target) sono in fase di sviluppo, con risultati ancora preliminari ma con la concreta possibilità di figurare presto come valida alternativa/complemento alle CAR-T. Dati preliminari suggeriscono una minore tossicità di

questa modalità di trattamento immunitario dei tumori rispetto alle CAR-T, in particolare con riferimento ai bispecifici definiti "T-cell engagers" (blinatumomab, teclistamab, tebentafusp, mosunetuzmab, epocoritamab, glofitamab, erlanatamab, talquetamab). Sono efficaci nella leucemia linfocitaria acuta, nel mieloma multipli, nel linfoma follicolare, nel linfoma diffuso a grandi cellule B e nel melanoma dell'uvea.

Complessivamente, rispetto alle CAR-T, l'incidenza di ICANs di grado severo è del 4.3% nei pazienti trattati con T-cell engagers, contro un 12.5% per le CAR-T. A differenza di quanto riscontrato per le CAR-T, la neurotossicità da bispecifici è nettamente dose-dipendente.

Quadri Clinici

La neurotossicità da ICIs è tra le più rare, ma con outcome spesso sfavorevole "quoad vitam" e "quoad valetudinem". Il SNC è colpito in meno del 4% dei casi con l'interessamento dell'encefalo, del midollo o di entrambi. Il danno che si crea è di tipo chiaramente infiammatorio, confermato dal profilo fisico-chimico del liquor cefalo rachidiano, generando pattern di tipo vasculitico o demielinizzante ben visibili alla RM dell'encefalo o del midollo. In una percentuale di casi molto limitata (3-4%) si configura il quadro di una sindrome paraneoplastica-like, come la neuronopatia sensitiva e l'encefalite limbica, spesso associate ad anticorpi onconeurali di superficie o intracellulari (prevalentemente anti-MA2 o anti-HU). Le sindromi paraneoplastiche indotte da ICIs si differenziano rispetto a quelle classiche perché intervengono nelle fasi avanzate del tumore e per la loro associazione con neoplasie normalmente non responsabili degli stessi quadri, come il melanoma e il mesotelioma. Il SNP è target della tossicità da ICIs nel 60% dei casi. È stato descritto il coinvolgimento dei nervi periferici, come poliradicolonevriti acute o polineuropatie assiali lunghezza dipendente, dei muscoli e della giunzione neuromuscolare. Nel 10% dei casi di tossicità periferica, si possono osservare sindromi Guillain-Barre'-like, che presentano gli stessi marcatori neurofisiologici e biomorali della variante idiopatica ma, contrariamente a queste, rispondono bene agli steroidi che sono sempre riportati nelle principali linee guida. Le tossicità più gravi conseguono al trattamento combinato con anti-CTLA-4 e anti-PD-1. Per ragioni patogenetiche non chiare, la miastenia gravis (MG) e le polimiositi possono essere associate nello stesso paziente,

con probabilità maggiori rispetto alla loro combinazione in condizioni spontanee non iatrogene. Secondo uno studio recente questi quadri "mixed" rappresenterebbero in realtà forme di grave miopatia con il coinvolgimento frequente e inusuale del distretto bulbare e della motilità oculare estrinseca, più spesso non associate ad anticorpi anti recettore-colinergico (anti-ACh). Anche i reperti neurofisiologici tipici della MG, come il decremento del potenziale dopo stimolazioni ripetitive e di singola fibra, pur in presenza di quadri clinici suggestivi per gravi danni della placca neuromuscolare, sono frequentemente negativi. In pratica, da un punto di vista fisiopatologico, pur in presenza di un coinvolgimento a carico di distretti normalmente colpiti nella MG, la componente correlata al danno della placca neuromuscolare sembra essere minima a fronte di un vasto danno della fibrocellula muscolare con estensione anche ai distretti cranici. La mortalità conseguente alla compromissione primitiva del muscolo striato è molto alta (25-30%). Quando è presente anche una miocardite si configura la situazione più temibile, denominata anche "sindrome delle 3 M" o "overlapping syndrome", cui consegue una mortalità vicina al 50%, che è tra le più alte considerando tutto lo spettro delle complicanze neurologiche e sistemiche da ICI.

È possibile anche una combinazione tra neurotossicità a carico del SNC e del SNP che generalmente non presenta elementi di particolare gravità "quod vitam".

La somministrazione di CAR T provoca, nel 30-40% dei casi, una encefalopatia potenzialmente molto grave denominata Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Si tratta di una encefalopatia associata a segni di compromissione delle funzioni superiori da danno corticale frontale con aspetti peculiari, come crisi afasiche e varie forme di disgrafia. L'ICANS si verifica quasi sempre in continuità e in sovrapposizione con una "Cytokine release syndrome" (CRS). Nel 10-20% dei casi il paziente deve essere trasferito in terapia intensiva per la sovrapposizione di crisi epilettiche generalizzate con improvviso peggioramento dello stato di vigilanza. Il meccanismo patogenetico non è noto e non sono disponibili accertamenti strumentali o biologici sicuramente predittivi dell'evoluzione sfavorevole. La RM dell'encefalo può mostrare quadri di edema diffuso che, talvolta, richiedono interventi di decompressione. Recentemente è stato pubblicato uno studio che dimostra l'importanza di anomalie epilettiformi e rallentamenti diffusi dell'EEG, che preannunciano, fin dalle prime fasi

della encefalopatia, una evoluzione verso il coma. L'analisi del LCS generalmente non è utile se non per escludere altre cause all'origine del quadro clinico

Trattamento

L'ampio spettro delle complicanze neurologiche dei trattamenti immunoterapici in oncologia richiede un crescente coinvolgimento dello specialista neurologo sia nella fase di diagnosi che nella definizione dei trattamenti. Nonostante la frequenza di effetti avversi neurologici sia più elevato nei trattamenti con CAR-T (*cytokine release syndrome e ICANs*) rispetto alla tossicità neurologica da *immune Checkpoint inhibitors (ICIs)*, tuttavia la complessità diagnostica e l'approccio terapeutico delle diverse sindromi neurologiche indotte dagli inibitori dei Checkpoint (*neurological immuno-related adverse events, n-irAEs*), rappresentano ancora una sfida per il neurologo. L'interruzione del trattamento immunitario è il primo provvedimento alla comparsa di sintomi a carico del Sistema Nervoso Centrale, Periferico o neuromuscolari. Tuttavia, la diagnostica precoce non è sempre agevole e richiede un approccio multidisciplinare. Le raccomandazioni terapeutiche attualmente disponibili (AIOM 2023) si basano prevalentemente su expert opinion con prove di efficacia deboli e scontano i limiti di studi prevalentemente retrospettivi e su casistiche limitate.

Nelle diverse sindromi neurologiche sia centrali che periferiche osservate nei pazienti trattati con ICIs la strategia terapeutica si basa sulla sospensione del trattamento immunoterapico, sul trattamento steroideo e sull'utilizzo di altri trattamenti immunomodulanti. La terapia steroidea varia a seconda della severità dei sintomi (grado 2-3 e 4) e alla risposta clinica. Le schedule proposte variano dal prednisolone (0.5–1 mg/kg) a dosi crescenti orali o IV di prednisolone (1–2 mg/kg) fino a dosaggi più elevati di methylprednisolone IV 1–4 mg/kg/die o megadosi con methylprednisolone (500–1000 mg/die per 3–5 die).

L'utilizzo di IVIG e plasmaferesi è riportato in diversi studi, spesso in associazione alla terapia steroidea, ed è utilizzato in particolare nelle forme più severe di miosite, miastenia e coinvolgimento miocardico, che si presentano frequentemente in sindromi overlapping e sono responsabili frequentemente di forme letali.

Di particolare interesse il tema del re-challenge. L'opportunità di riprendere il trattamento immunoterapico in pazienti che hanno presentato precedenti tossicità neurologiche da ICI non è attualmente ben documentata ma i dati disponibili riportano un rischio di ricaduta del 12–29%.

Analogamente, il rischio di riacutizzazione nei pazienti oncologici con sindromi neurologiche disimmuni preesistenti quali Sclerosi Multipla, Miastenia Gravis o sindromi neurologiche paraneoplastiche, in corso di terapia con ICI sembra essere particolarmente elevato con percentuali superiori al 60% dei casi.

Per ciascuna di queste complicanze le linee guida forniscono gli algoritmi cui è opportuno fare riferimento sia per l'assessment diagnostico sia per la scelta delle terapie. Tuttavia vale la pena sottolineare che, recenti revisioni della letteratura, dimostrano una crescente resistenza agli steroidi (fino al 30% dei casi) e, più in generale, anche alle terapie di II scelta come le immunoglobuline ev (IVIg) e la plasmateresi (PLEX). Ne deriva la necessità da parte del neurologo e degli altri componenti del gruppo multidisciplinare il ricorso a terapie più mirate al meccanismo patogenetico specifico come anti interleuchina 1 e 6, durante la fase acuta, oppure a terapie modificanti il decorso, come anticorpi anti-CD19 e anti-complemento, per evitare la cronicizzazione il cui trattamento non è ancora codificato da linee guida o documenti di consenso.

La complessità della diagnosi e della gestione terapeutica delle tossicità neurologiche dei trattamenti oncologici immunoterapici richiede un approccio multidisciplinare e l'integrazione delle competenze specialistiche neurologiche e oncologiche, sia nella pratica clinica che nello sviluppo di studi clinici prospettici.

BIBLIOGRAFIA

Crocetti E., Ravaioli A., Falcini F., Zamagni F., Vitali B., Balducci C., Bucchi L., Giuliani O. How many Italian cancer patients are eligible for, and may respond to, Italian Medicines Agency-approved immune checkpoint inhibitors. *Tumori Journal* 2024, 110, 109-115.

Cuzzubbo S., Javeri F., Tissier M., Roumi A., Barlog C., Doridam J., Lebbe C., Belin C., Ursu R., Carpentier A.F. Neurological Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Review of the Literature. *Eur. J. Cancer*. 2017;73:1–8. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.001.

Farina A., Birzu C., Eisensohn M-H., Picca A., Muniz-Castrillo S., Vogrig A., Villagran-Garcia M., Lundahl Ciano-Petersen N., Massacesi L., Hervier B., Guegan S., Kramkimel N., Vano Y., Salem J.E., Allenbach Y., Maisonobe T., Assaad S., Maureille A., Devic P., Weiss N., Pegat A., Maucort-Boulch D., Ricard D., Honnorat J., Psimaras D., Joubert B. Neurological outcomes in immune check-point inhibitor-related neurotoxicity. *Brain Communications* 2023. *Brain Commun.* 2023 May 27;5(3):fcad169. doi: 10.1093/braincomms/fcad169. eCollection 2023.

Géraud A, Hueso T, Laparra A, Bige N, Ouali K, Cauquil C, Stoclin A, Danlos FX, Hollebecque A, Ribrag V, Gazzah A, Goldschmidt V, Baldini C, Suzzoni S, Bahleda R, Besse B, Barlesi F, Lambotte O, Massard C, Marabelle A, Castilla-Llorente C, Champiat S, Michot JM. Reactions and adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies, a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2024 Jul;205:114075. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114075. Epub 2024 May 4. PMID: 38733717

Haslam A., Gill J., Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for immune checkpoint inhibitor drugs. *JAMA Network Open-Oncology* 2020, 3, 1-3

Jayathilaka B., Mian F., Franchini F., Au-Yeung G., Uzman M. Cancer and treatment specific incidence rates of immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. A systematic review. *BJC* 2025, 132, 51-57.

Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, Suijkerbuijk KPM, Azevedo S, Li H, Reshef D, Avila A, Reardon DA. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist*. 2017 Jun;22(6):709-718

Malvaso A, Giglio P, Diamanti L, Gastaldi M, Vegezzi E, Pace A, Bini P, Enrico Marchioni³; National Virtual Neurooncology Institute (Italian Network of Neuroscience)

Unravelling the Acute, Chronic and Steroid-Refractory Management of High-Grade Neurological Immune-Related Adverse Events: A Call to Action *Brain Sci* 2024 Jul 29;14(8):764.

Rossi S, Farina A, Malvaso A, Dinoto A, Fionda L, Cornacchini S, Florean I, Zuliani L, Garibaldi M, Lauletta A, Baccari F, Zenesini C, Rinaldi R, Mariotto S, Damato V, Diamanti L, Gastaldi M, Vogrig A, Marchioni E,

Guarino M. Clinical Course of Neurologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors, Focus on Chronic Toxicities. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2024

Sato K, Tatsuo Mano T., Iwata A, Toda T. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol* 2019 Oct;145(1):1-9.

Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021; 39(36):4073-126

Storci G, De Felice F, Ricci F, Santi S, Messelodi D, Bertuccio SN, Laprovitera N, Dicataldo M, Rossini L, De Matteis S, Casadei B, Vaglio F, Ursi M, Barbato F, Roberto M, Guarino M, Asioli GM, Arpinati M, Cortelli P, Maffini E, Tomassini E, Tassoni M, Cavallo C, Iannotta F, Naddeo M, Tazzari PL, Dan E, Pellegrini C, Guadagnuolo S, Carella M, Sinigaglia B, Pirazzini C, Severi C, Garagnani P, Kwiatkowska KM, Ferracin M, Zinzani PL, Bonafè M, Bonifazi F.J. CAR+ extracellular vesicles predict ICANS in patients with B cell lymphomas treated with CD19-directed CAR T cells. *Clin Invest*. 2024 Jun 4;134(14):e173096

Importanza dei biomarcatori molecolari nella diagnosi e terapia delle neoplasie cerebrali.

Roberta Rudà, Riccardo Soffietti.

Div. Neuro-Oncologia, Dip. Neuroscienze Rita Levi Montalcini, Università di Torino, Italy.

Introduzione.

Nell'ultimo ventennio l'emergenza di fattori molecolari di riconosciuta importanza prognostica e predittiva di risposta alle terapie, in aggiunta a quelli già noti di tipo clinico (età, performance status), istologico (grado di malignità) e neuroradiologico (soprattutto presa di contrasto alla RM), ha rivoluzionato l'approccio alla diagnosi e al trattamento delle neoplasie cerebrali.

Revisione della letteratura.

Il ruolo dei biomarcatori molecolari in Neuro-Oncologia è stato definito dalla Classificazione WHO dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale del 2021.¹ A questo proposito sono stati rivisti i risultati di studi patologico-molecolari retrospettivi di ampio respiro (quali ad esempio registri nazionali) e studi clinici controllati internazionali che hanno permesso una validazione dei biomarcatori molecolari nell'ambito di tumori rari quali quelli del SNC.

Risultati.

Nell'ambito dei gliomi diffusi di basso grado di malignità (gradi 2 e 3), le mutazioni dei geni che codificano per l'isocitrato deidrogenasi (IDH1 e IDH2) nel ciclo di Krebs determinano uno shift metabolico da α -ketoglutarato (metabolita normale) a 2-idrossiglutarato (oncometabolita), con esito finale in una ipermetilazione del DNA e istoni, stimolazione della

trasformazione neoplastica delle cellule gliali e immunosoppressione.² La presenza di queste mutazioni, a parità di grado di malignità, è associata ad una prognosi migliore, e tipicamente le mutazioni sono assenti nel glioblastoma (grado 4). Più recentemente queste mutazioni sono state riportate essere anche un bersaglio per una terapia di precisione con il farmaco vorasidenib, inibitore della mutazione IDH1/2. Un trial di fase 3, pubblicato nel 2023 sul New England Journal of Medicine, ha dimostrato come tale composto (orale) migliorasse significativamente il tempo alla progressione locale e alle terapie di salvataggio, in particolare alla radioterapia e chemioterapia nei gliomi IDH mutati di grado 2 non assunti mezzo di contrasto.³ Questo potrebbe permettere in una significativa proporzione di pazienti di ritardare i potenziali danni tardivi (in particolare cognitivi) delle terapie convenzionali. Il vorasidenib è stato approvato nell'agosto 2024 da FDA e l'approvazione EMA è attesa entro la fine del 2025. Gli sviluppi futuri della ricerca clinica sono molteplici: monitoraggio del 2-idrossiglutarato con una spettroscopia RM dedicata o con biopsia liquida; associazione del vorasidenib con le terapie standard, estensione di uso dai gradi 2 ai gradi 3 e 4, e nuovi inibitori ancora più potenti.⁴

Un secondo biomarcatore di importanza prognostico/predittiva è rappresentata dalle mutazioni nel gene BRAF, di cui la più comune è la mutazione BRAFV600E. Queste mutazioni, presenti nel 40% dei melanomi e targettabili con successo da varie terapie target, sono state ritrovate nel 5-8% dei gliomi, con prevalenza in quelli di basso grado (1 e 2) rispetto a quelli di alto grado (3 e 4). Sono inoltre più frequenti nell'età pediatrica. Per quanto poco frequenti nel glioblastoma, tali mutazioni si associano alla variante istologica conosciuta come glioblastoma epitelioide. Analogamente alle mutazioni IDH, quelle BRAF rappresentano un bersaglio di terapie target estremamente efficaci in termini di risposte radiologiche e prolungamenti significativi della sopravvivenza.^{5,6} Questo vale anche per i glioblastomi, con la possibilità di una lunga sopravvivenza. Nell'aprile 2024 FDA ha approvato

nei gliomi pediatrici di basso grado il nuovo inibitore di BRAF tovorafenib, che targetta non solo le mutazioni ma anche le più rare fusioni BRAF.⁷ Da ricordare ancora la presenza della mutazione BRAFv600E nei craniofaringiomi della varietà istologica papillare, che rispondono favorevolmente agli inibitori di BRAF.⁸ Per quanto riguarda gli sviluppi della ricerca clinica occorre ricordare la possibilità di evidenziare le mutazioni BRAF con tecniche di biopsia liquida.

Un altro biomarcatore di importanza prognostico-predittiva è rappresentato dalle mutazioni nei geni dell'istone H3K27, che si associano ad un decorso più aggressivo nell'ambito dei gliomi della linea mediana sia pediatrici che dell'adulto (rari). Queste mutazioni sono targettabili con il dordaviprone (ONC-2011), antagonista dei recettori della dopamina, che ha mostrato una attività nei trials clinici.⁹ Anche nel caso delle mutazioni degli istoni la biopsia liquida può offrire una nuova possibilità di monitoraggio delle terapie.

Nel glioblastoma è ben codificato il valore prognostico/predittivo della metilazione del promoter del gene per l'enzima MGMT che comporta una minore resistenza ai farmaci chemioterapici alchilanti (in particolare temozolomide). I glioblastomi MGMT metilati (circa 40%) hanno infatti una sopravvivenza statisticamente più lunga rispetto a quelli non metilati.¹⁰

Le mutazioni del gene MYD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) rappresentano un biomarcatore che è diventato uno standard nella gestione dei linfomi primitivi del SNC (PCNSL) così come delle localizzazioni secondarie di linfomi sistemici nel SNC. La frequenza della classica mutazione MYD88 L265P varia dal 52% al 88% nelle biopsie tessutali, dal 4% al 57% nel sangue e dal 63% al 92% nel liquor. Tale mutazione è dotata di una specificità che si avvicina al 100% in quanto non la si trova nei tumori primitivi gliali e nelle metastasi cerebrali.¹¹ Dal punto di vista clinico la biopsia liquida per mutazioni di

MYD88 è estremamente importante sia in fase diagnostica (soprattutto quando la biopsia è troppo rischiosa) che per il monitoraggio delle terapie sistemiche.¹²

Infine nelle metastasi cerebrali e leptomeningee di tumori solidi con mutazioni di valore prognostico/predittivo di risposta alle terapie target (es. tumori del polmone non a piccole cellule EGFR o ALK-mutati, tumori della mammella HER2-positivi o melanomi BRAF-mutati) possiamo ritrovare le stesse mutazioni, che quindi rappresentano dei biomarcatori utili a trattamenti mirati.¹³

Discussione e Conclusioni. I biomarcatori di cui si è parlato sono entrati a far parte delle flow-charts di trattamento nell'ambito delle Linee Guida dei tipi tumorali a cui si riferiscono. La ricerca delle mutazioni IDH, sia in immunohistochimica che in biologia molecolare, è standard nella diagnostica neuropatologica dei gliomi diffusi (essendo oltretutto assenti nei gliomi circoscritti, in quelli glioneuronal e negli ependimomi).

La ricerca delle mutazioni BRAF, oltre che nei gliomi pediatrici e in quelli glioneuronal, va effettuata anche nei glioblastomi epiteliodi dell'adulto, così come quella delle mutazioni dell'istone H3K27 va effettuata in tutti i gliomi della linea mediana che vengono sottoposti a biopsia.

La determinazione della metilazione MGMT è determinante per decidere la strategia ottimale nei glioblastomi dell'anziano (radioterapia versus chemioterapia con temozolomide) e fornisce anche utili informazioni prognostiche (probabilità di lungo sopravvivenza) nel resto dei glioblastomi.

La determinazione del MYD88 nei PCNSL è diventata routinaria.

In conclusione: nel futuro assisteremo ad un progressivo incremento del numero di biomarcatori molecolari relativi ai vari tipi di tumori cerebrali, che dovranno però essere sempre validati da studi prospettici multi-istituzionali vista la relativa rarità di questi tumori.

Sicuramente le tecniche di intelligenza artificiale saranno indispensabili per accelerare questi processi.

Fonti bibliografiche

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251.
2. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-773.
3. Mellingshoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al; INDIGO Trial Investigators. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023;389(7):589-601.
4. Rudà R, Horbinski C, van den Bent M, et al. IDH inhibition in gliomas: from preclinical models to clinical trials. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(7):395-407.
5. Berzero G, Bellu L, Baldini C et al. Sustained Tumor Control With MAPK Inhibition in *BRAFV600*-Mutant Adult Glial and Glioneuronal Tumors. *Neurology.* 2021;97(7):e673-e683.
6. Wen PY, Stein A, van den Bent M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):53-64.
7. Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR, et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. *Nat Med.* 2024;30(1):207-217.
8. Brastianos PK, Twohy E, Geyer S, et al. BRAF-MEK Inhibition in Newly Diagnosed Papillary Craniopharyngiomas. *N Engl J Med.* 2023;389(2):118-126.
9. Arrillaga-Romany I, Gardner SL, Odia Y, et al. ONC201 (Dordaviprone) in Recurrent H3 K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. *J Clin Oncol.* 2024;42(13):1542-1552.
10. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
11. Montesinos-Rongen M, Godlewska E, Brunn A, et al. Activating L265P mutations of the MYD88 gene are common in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2011;122(6):791-792.
12. Nayak L, Bettegowda C, Scherer F, et al. Liquid biopsy for improving diagnosis and monitoring of CNS lymphomas: A RANO review. *Neuro Oncol.* 2024;26(6):993-1011.
13. Soffietti R and Wesseling P. Metastases to the CNS. In *WHO Classification of CNS Tumors 5th Edition* (eds Louis et al). IARC, 2021, pp.417-422.

Tecniche avanzate di Risonanza magnetica e PET in Neuro-oncologia

Dott. Antonio Silvani

Dipartimento di Neuro-oncologia Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia

Dott.ssa Veronica Villani UOSD Neuro-oncologia IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena

Introduzione

I tumori cerebrali rappresentano una sfida clinica e diagnostica significativa per la medicina moderna. Sebbene la risonanza magnetica convenzionale (RM) sia una tecnica cardine nella diagnosi e nel follow-up, l'evoluzione delle tecnologie ha portato allo sviluppo di metodi RM avanzati che offrono informazioni più dettagliate sulla biologia del tumore, aiutando a migliorare diagnosi, classificazione, pianificazione chirurgica e monitoraggio terapeutico. La RM convenzionale (T1, T2, FLAIR, con e senza contrasto) è utile per identificare lesioni, edema e coinvolgimento strutturale, ma non fornisce informazioni affidabili su:

- Grado di aggressività tumorale
- Stato metabolico
- Vascolarizzazione
- Infiltrazione microscopica

Le tecniche avanzate di risonanza magnetica e PET sono fondamentali nella diagnosi e nella valutazione della risposta nella terapia tumori cerebrali. La risonanza magnetica fornisce immagini dettagliate delle strutture cerebrali, consentendo di identificare con precisione la localizzazione e l'estensione del tumore. La PET, d'altra parte, offre informazioni sul metabolismo tumorale, rivelando aree di attività elevata che possono essere indicative di malignità. Combinando risonanza magnetica e PET, i medici possono ottenere una valutazione più completa delle lesioni cerebrali. Questo approccio integrato

migliora la precisione diagnostica, aiuta nella pianificazione del trattamento e consente di monitorare la risposta terapeutica nel tempo.

Stato dell'arte

Le tecniche di **risonanza magnetica (RM)** applicate allo studio dell'**encefalo** e dei **tumori cerebrali** hanno subito un'evoluzione significativa negli ultimi anni, grazie all'introduzione di **tecniche avanzate** che permettono di ottenere informazioni non solo morfologiche, ma anche **funzionali, metaboliche e microstrutturali**. Queste tecniche sono fondamentali per la **diagnosi**, la **pianificazione chirurgica**, il **monitoraggio terapeutico** e la **prognosi** dei tumori cerebrali. Le principali metodiche sono:

Spettroscopia RM (MRS): Analizza la composizione biochimica del tessuto cerebrale. I Biomarcatori come colina (\uparrow), NAA (\downarrow) e lattato (\uparrow) aiutano a differenziare tumori ad alto e basso grado, necrosi, recidiva vs. pseudoprogressione. Le applicazioni cliniche sono nella diagnosi differenziale nei tumori, nella pianificazione del trattamento ad esempio può identificare la componente del tumore a maggiore aggressività e pianificare in quella sede la biopsia. Viene utilizzata durante il follow up post trattamento per distinguere una recidiva di un tumore dalla pseudoprogressione o radionecrosi,. Alti livelli colinaA high /NAA ratio supportano l'ipotesi di una crescita tumorale mentre nella radionecrosi mostra un picco lipidi e lattati. Tuttavia tale metodica presenta dei limiti tecnici come la variabilità nel posizionamento del voxel, lunghi tempi di acquisizione e processazione

Diffusione (DWI) e Tensor Imaging (DTI) : La DWI valuta la diffusione dell'acqua nei tessuti: utile per identificare aree ad alta cellularità (tipica dei tumori maligni). Applicazione clinica Grading del tumore: valori di ADC più bassi sono correlati a un grado tumorale più elevato. Diagnosi differenziale: distingue il linfoma primario del sistema nervoso centrale (ADC marcatamente basso a causa della densa cellularità) da glioblastomi e metastasi. Pianificazione del trattamento: aiuta a delineare i margini del tumore, rilevando la diffusione microscopica del tumore. Il monitoraggio post-trattamento differenzia l'effettiva progressione del tumore (ADC basso) dalla pseudoprogressione (ADC più alto a causa di infiammazione/edema). La DTI ricostruisce le fibre nervose (trattografia), fondamentale nella pianificazione neurochirurgica per evitare danni alle vie motorie e sensitive. Applicazioni cliniche: la pianificazione chirurgica aiuta a determinare se i tratti di sostanza bianca sono dislocati (suggerendo un decorso benigno) o infiltrati (indicando un tumore più aggressivo). Differenziazione dei tipi di tumore: i gliomi in genere infiltrano e sollevano

leggermente la FA nell'edema circostante, mentre le metastasi presentano un edema puramente vasogenico con FA ridotta. Monitoraggio postoperatorio: la variazione dei valori di FA e MD può indicare una progressiva invasione tumorale o una risposta al trattamento.

Perfusione RM (PWI) Misura la vascolarizzazione (CBV, CBF) del tumore. L'uso della perfusione consente a differenziare tumori maligni da benigni e a distinguere recidiva tumorale da necrosi da trattamento. Può essere di aiuto nella tipizzazione del tumore ad esempio valori elevati di rCBV indicano gliomi aggressive; nella differenziazione tra recidiva e necrosi: il tumore ricorrente presenta una perfusione elevata, mentre la necrosi correlata al trattamento mostra una bassa perfusione.

RM funzionale (fMRI): Mappa le aree cerebrali attive durante un compito (es. linguaggio, movimento). Guida la resezione chirurgica preservando le funzioni cognitive e motorie. Viene usata nella mappatura preoperatoria: identifica le aree corticali eloquenti per le funzioni motorie, sensoriali, linguistiche e mnemoniche, al fine di evitare danni durante l'intervento chirurgico. Pianificazione della radioterapia: aiuta a evitare l'esposizione alle radiazioni in aree funzionali critiche. Valutazione post-trattamento: monitora il recupero della funzionalità e della neuroplasticità dopo l'intervento chirurgico o la radioterapia.

RM a contrasto di suscettibilità (SWI): Evidenzia la presenza di microemorragie, calcificazioni e vasi anomali. Può suggerire la natura aggressiva di alcune lesioni. Le applicazioni cliniche sono nella valutazione del grading tumorale: i gliomi di alto grado presentano frequentemente microemorragie, che appaiono come macchie scure all'irradiazione intracranica (SWI). Può essere utile nella diagnosi differenziale: differenzia gli oligodendrogliomi (lesioni calcifiche) dalle metastasi emorragiche. Inoltre può essere utile nel monitoraggio post-radioterapia: rileva microemorragie indotte dalle radiazioni che non devono essere confuse con la progressione tumorale attiva.

Tra le Innovazioni emergenti

- RM a ultra-alto campo (7T)
 - Fornisce maggiore risoluzione spaziale e sensibilità metabolica, utile soprattutto per piccoli tumori e lesioni infiltranti.
- IA e radiomica
 - Analisi automatizzate delle immagini RM con algoritmi di machine learning per predire grading, risposta terapeutica e mutazioni molecolari (es. IDH, MGMT).
- RM multiparametrica
 - Integrazione di più sequenze avanzate per una diagnosi più precisa e personalizzata

La PET fornisce informazioni metaboliche e molecolari sui tumori cerebrali, spesso integrandosi con la RM. I Radiotraccianti PET comuni sono:

- ^{18}F -FDG: evidenzia i gliomi ipermetabolici di alto grado, ma ha una specificità limitata a causa dell'elevata captazione cerebrale normale.
- ^{11}C -MET, ^{18}F -FET, ^{18}F -FDOPA sono traccianti aminoacidici particolarmente utili nei gliomi di basso e alto grado. Le applicazioni cliniche: distinguere la pseudoprogressione dalla vera progressione: la recidiva tumorale mostra un'elevata captazione PET, mentre la pseudoprogressione ne mostra una bassa. Rilevamento della recidiva tumorale: la PET identifica i cambiamenti metabolici che precedono la progressione visibile alla RM. Pianificazione della radioterapia: migliora la delineazione del bersaglio mappando le regioni tumorali metabolicamente attive.

L'integrazione PET/RM migliora l'accuratezza diagnostica, la pianificazione del trattamento e il monitoraggio.

Le **linee guida europee (EANO)** e le **Linee Guida AIOM (Italia)** raccomandano l'uso di RM avanzata e PET con traccianti aminoacidici nei **gliomi**. In Italia, l'**FET-PET** non è ancora diffusamente disponibile, ma è raccomandata in centri specializzati.

Rilevanza per la sanità pubblica

- Le tecniche avanzate sono raccomandate da linee guida internazionali (EANO, RANO).
- La diffusione dei traccianti aminoacidici in Italia è ancora non omogenea.
- L'impiego sistematico di RM e PET avanzate consente:
 - Diagnosi più precoce e accurata.
 - Chirurgia più sicura e conservativa.
 - Riduzione di esami invasivi e trattamenti non necessari.

Conclusioni

L'uso integrato delle tecniche avanzate di RM fornisce una visione multidimensionale dei tumori cerebrali, superando i limiti della RM convenzionale. Tuttavia, la diffusione clinica è ancora limitata da costi, complessità tecnica e necessità di personale altamente specializzato. La ricerca futura è orientata verso l'integrazione di imaging multiparametrico, intelligenza artificiale e biomarcatori molecolari per una gestione sempre più personalizzata del paziente oncologico neurologico.

Bibliografia

- *Hangel, G., et al. (2023). Advanced MR Techniques for Preoperative Glioma Characterization: Part 2. Journal of Magnetic Resonance Imaging. J Magn Reson Imaging 2023 Jun;57(6):1676-1695*
- *Jiang, Y., et al. (2012). Diffusion Tensor and Perfusion Imaging of Brain Tumors in High-Field MR Imaging. American Journal of Neuroradiology. Neuroimaging Clin N Am 2012 May;22(2):123-34,*
- *Zhang H, Ma L, Wang Q Conventional and Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in the Diagnosis and Monitoring of Brain Tumors, et al. Cancers. 2023;15(11):2992*
- *Fudaba H, Mizumoto K, Inoue T, et al. Advanced MR Techniques for Preoperative Glioma Characterization Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2021;53(1):11–25.*
- *Galldiks N, Law I, Pope WB, Arbizu J, Langen KJ Current Landscape and Emerging Fields of PET Imaging in Patients with Brain Tumors . Molecules. 2020;25(6):1471.*
- *Horsley PJ, et al. The role of amino acid PET in radiotherapy planning for gliomas: a literature review. Crit Rev Oncol Hematol. 2025 Jan;205:104552*