

Uptake di [¹⁸F]-FCH, [¹⁸F]-FET e [¹⁸F]F-DOPA in cellule di glioblastoma multifforme umano in condizioni basali e dopo irraggiamento con fotoni e ioni carbonio

Vigorito M¹, Pasi F^{1,2}, Persico MG^{3,4}, Marengo M³, Facchetti A⁵, Hodolic M⁶, Nano R¹, Lodola L³, Aprile C^{3,5}

¹ Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "L.Spallanzani", Pavia ² Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Struttura Complessa di Radioterapia, Pavia ³ Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Pavia ⁴ Scuola Universitaria Superiore IUSS, Pavia ⁵ Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia ⁶ IASON GmbH, Dipartimento di Ricerca in Medicina Nucleare, Graz, Austria

Introduzione La diagnostica differenziale tra recidiva tumorale e fenomeni di radionecrosi nei tumori cerebrali riveste un ruolo clinico importante sia dal punto di vista prognostico sia terapeutico, ma risulta difficoltosa con le attuali metodiche di *imaging*. La ricerca di nuovi radiofarmaci specifici diventa quindi significativa al fine di permettere diagnosi più accurate e dunque un miglior approccio terapeutico.

Scopo Valutazione dell'uptake di tre radiofarmaci [¹⁸F]-FCH, [¹⁸F]-FET e [¹⁸F]F-DOPA nella linea cellulare di glioblastoma multifforme umano T98G, in condizioni basali e dopo irraggiamento con fotoni e ioni carbonio, con l'obiettivo di individuare quale fosse il più idoneo per una diagnosi differenziale tra i tessuti tumorale, radionecrotico e sano. Indagato anche l'effetto bystander per [¹⁸F]-FCH, ovvero la risposta biologica di cellule non irradiate quando cellule vicine, o che ne condividono il terreno, vengono esposte a radiazioni.



PRIMUS™ Linear Accelerator distribuito da SIEMENS™ Medical Solution, Inc. presso la Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica della Fondazione IRCCS del Policlinico S. Matteo di Pavia

Materiali e metodi

- Irraggiamento con fotoni: 2-10-20 Gy
- Irraggiamento con ioni carbonio: 2 Gy
- Linea cellulare: T98G
- Tempi di incubazione del radiofarmaco: 20-40-60-90-100-120min
- Quantitativo radiofarmaco: 100 kBq
- Valutazione uptake: spettrometria gamma (contatore gamma, pinhole 16x40 mm in cristallo NaI(Tl) 3x3")
- Valutazione vitalità cellulare: Trypan Blue
- Condizione bystander: il terreno di coltura delle cellule esposte a radiazioni è stato prelevato dopo 48h, filtrato e trasferito alle cellule non esposte



Stanza di trattamento presso la Fondazione CNAO, Centro Nazionale Adroterapia Oncologica di Pavia

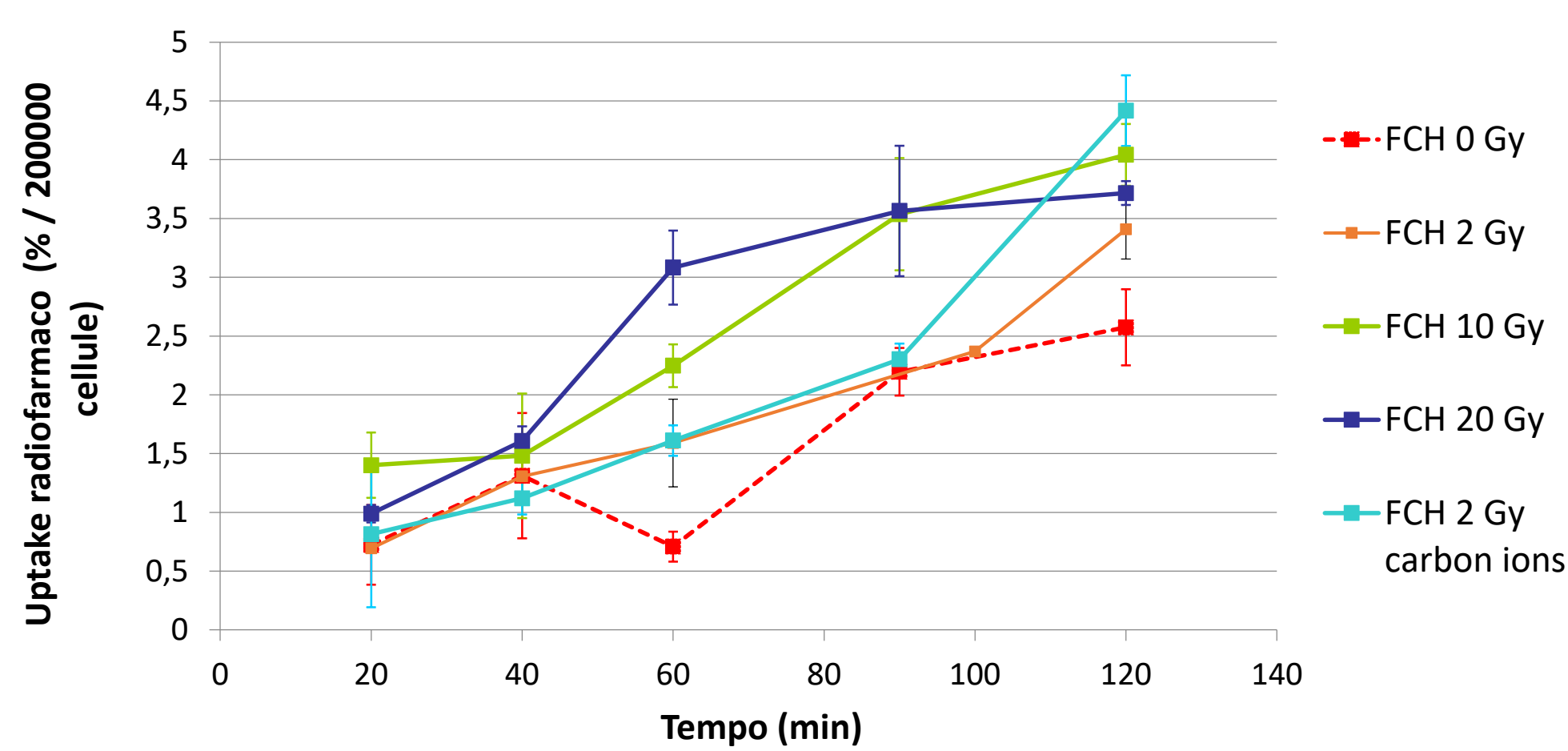


Fig. 1: Uptake di [¹⁸F]-FCH in cellule T98G in condizioni di assenza di trattamento e a seguito del trattamento con fotoni e ioni carbonio

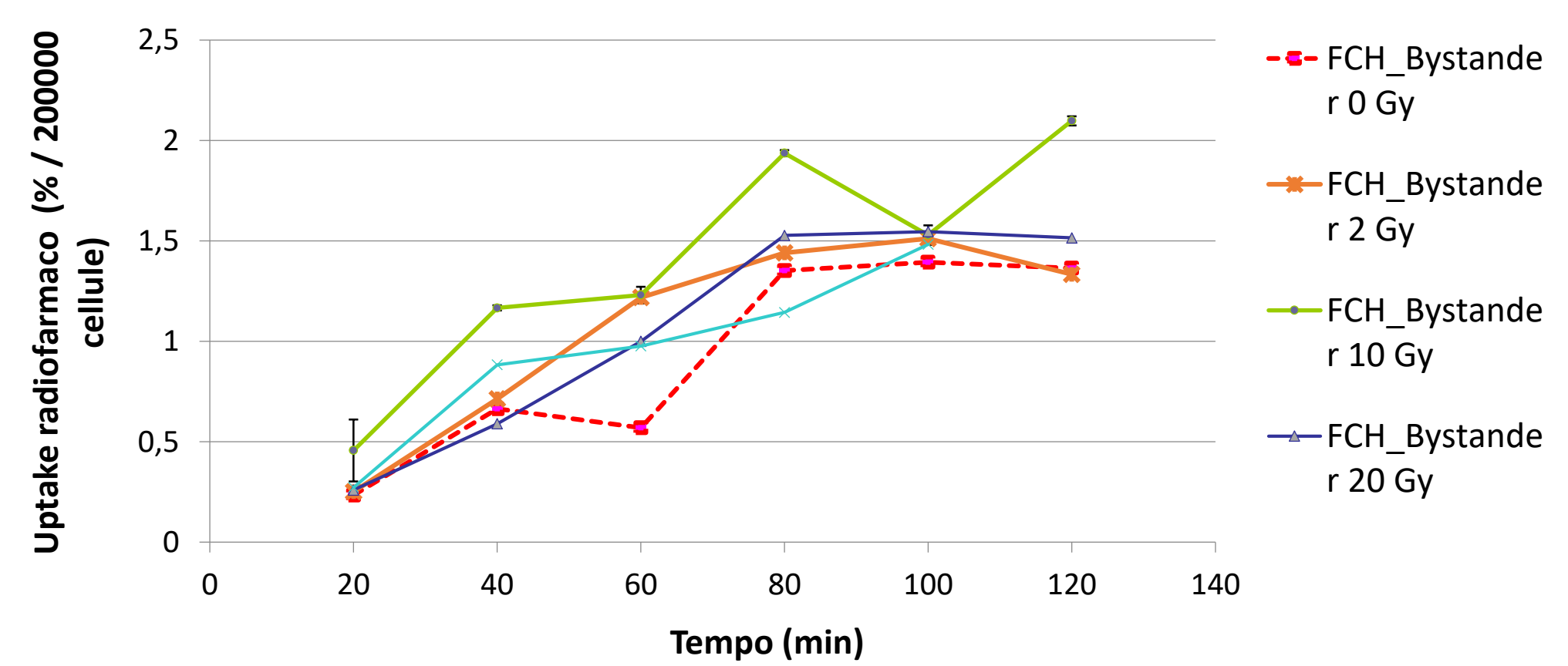


Fig. 2: Uptake di [¹⁸F]-FCH in condizioni bystander in assenza di trattamento e a seguito del trattamento con fotoni e ioni carbonio.

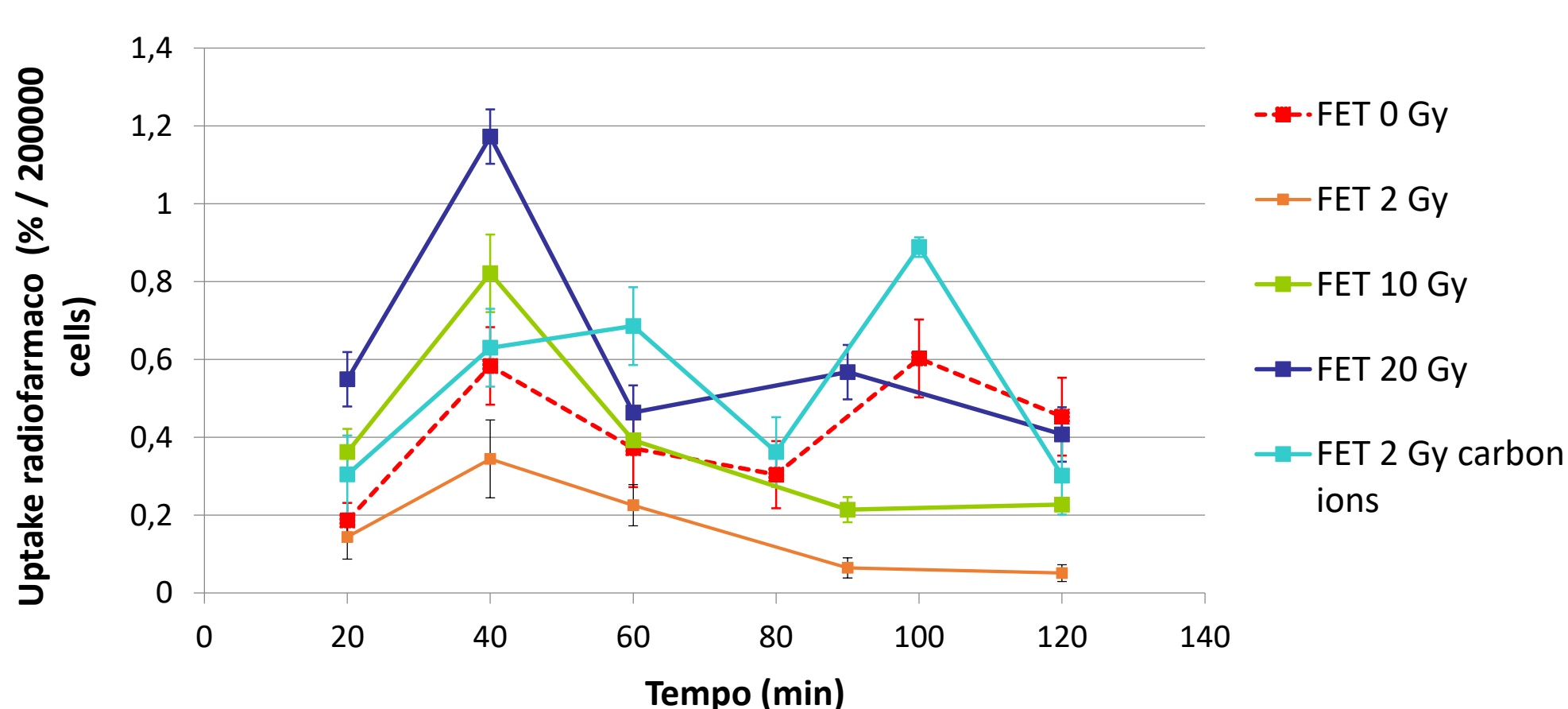


Fig. 3: Uptake di [¹⁸F]-FET in cellule T98G in condizioni di assenza di trattamento e a seguito di irraggiamento con fotoni e ioni carbonio

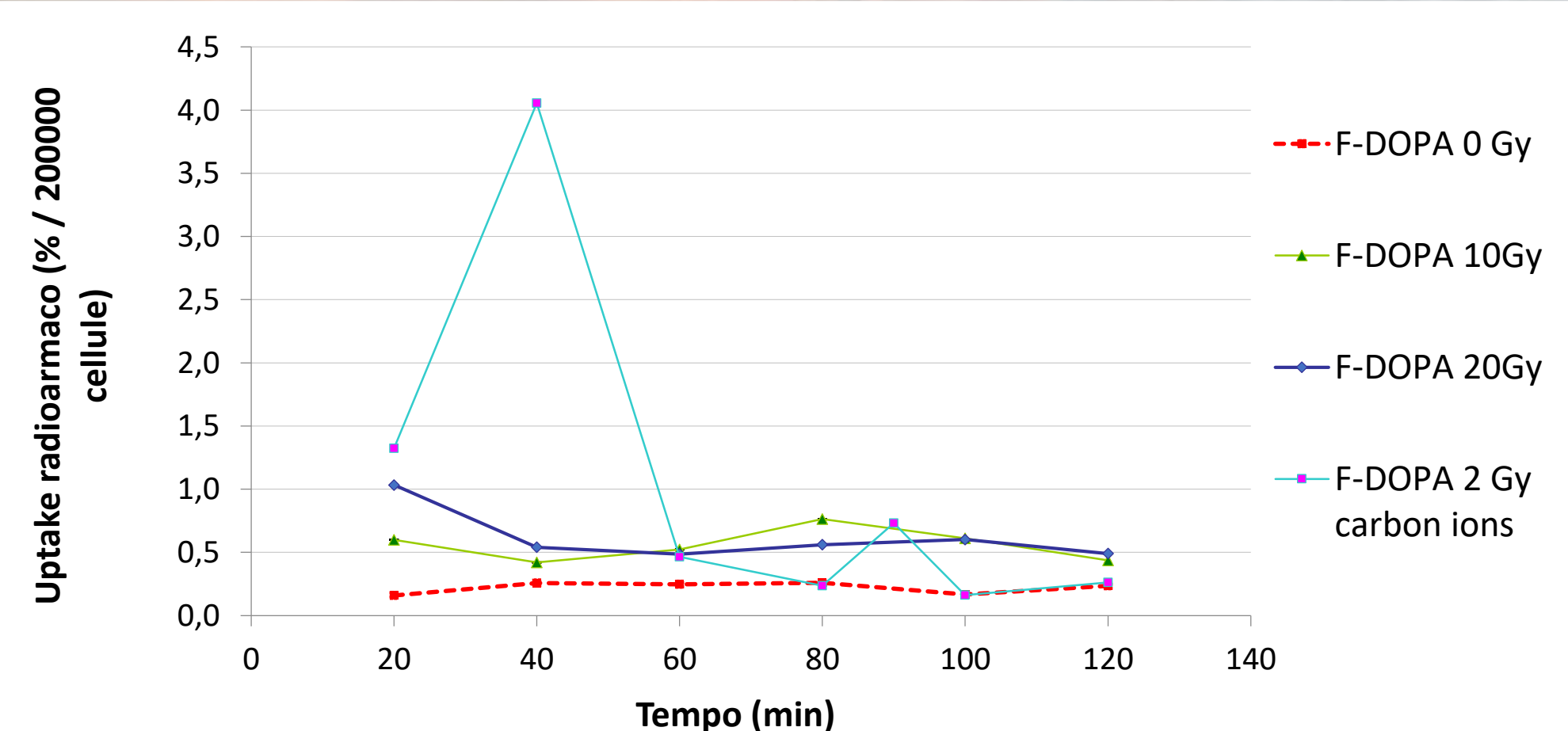


Fig. 4: Uptake di [¹⁸F]-DOPA in cellule T98G in condizioni di assenza di trattamento e a seguito del trattamento con fotoni e ioni carbonio

Risultati

- **Fig.1:** [¹⁸F]-FCH ha mostrato il più alto valore di assorbimento (4,5%) rispetto agli altri radiofarmaci dopo trattamento con ioni carbonio alla dose di 2Gy; la cinetica di uptake dei campioni irraggiati con fotoni a 20Gy è caratterizzata da una fase di plateau (3,5%, 90-120min) che riflette l'elevata dose utilizzata.
- **Fig.2:** in condizioni bystander l'uptake della colina è simile in tutte le condizioni analizzate.
- **Fig.3:** elevato uptake della [¹⁸F]-FET al minuto 60 nei campioni trattati a 2 Gy con ioni carbonio.
- **Fig.4:** gli uptake della [¹⁸F]-DOPA mostrano una fase iniziale praticamente sovrapponibile, per poi dividersi: mentre i campioni a 10Gy dimostrano un aumento della cinetica di assorbimento, quelli a 20Gy tendono a un comportamento opposto.

Discussione e conclusioni

I tre radiofarmaci indagati sono in grado di tracciare il comportamento tumorale, in termini di maggior assorbimento in relazione a una maggiore dose di trattamento utilizzata. Tale fenomeno è apparso più evidente per la [¹⁸F]-FCH. La [¹⁸F]-FET e la [¹⁸F]-F-DOPA mostrano, invece, valori di assorbimento che rimangono in range piuttosto bassi. Inoltre, l'uptake delle cellule bystander non sembra essere influenzato dalla presenza di terreno di cellule irraggiate.

Bibliografia

- Pasi F. *et al.*, «Uptake of 18F-FET and 18F-FCH in Human Glioblastoma T98G Cell Line after Irradiation with Photons and Carbon Ions» Contrast Media & Molecular Imaging, 2017, doi:10.1155/2017/6491674
 Persico M. G. *et al.*, «(18F)-FET and (18F)-FCH uptake in human glioblastoma T98G cell lines» Radiology Oncology, 2016, 153-158, doi: 10.1515/raon-2016-0022
 Bell C. *et al.*, «Increasing feasibility and utility of 18F-FDOPA PET for the management of glioma» Nuclear Medicine and Biology, 2015, 788-795, doi: 10.1016/j.nucmedbio.2015.06.001
 Furuse M. *et al.*, «Delayed brain radiation necrosis: pathological review and new molecular targets for treatment» Medical Molecular Morphology, 2015, 138-190, doi: 10.1007/ss00795-015-0123-2