

ATTI XIV CONGRESSO~CORSO RESIDENZIALE DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO~ONCOLOGIA

A cura di:

C.M. Carapella, U. de Paula, D. d'Avella





Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

ATTI
XIV CONGRESSO~CORSO RESIDENZIALE
DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI NEURO~ONCOLOGIA

A cura di:

C.M. Carapella

U. de Paula

D. d'Avella



NEW MAGAZINE EDIZIONI



Nature comes First  *Congressi Ecosostenibili*

Segreteria Organizzativa del Convegno:

CSR Congressi srl

Azienda Certificata CERMET - UNI EN ISO 9001-2000 - No.1036-A

Sede Legale: piazza de' Calderini 2 - 40124 Bologna

Sede Operativa: via G. Matteotti 35 -
40057 Cadriano di Granarolo E. (BO)

E-mail: info@csrcongressi.com

Telefono: 051-765357

Fax: 051-765195

www.csrcongressi.com



Atti Congressuali a cura della:

new MAGAZINE edizioni

Sede Legale: via dei Mille 69 - 38122 Trento

Redazione

E-mail: redazione@rivistamedica.it

E-mail: info@newmagazine.it

Telefono: 335-6597487

www.newmagazine.it

www.cellofanatura.com

www.rivistamedica.it

INDICE

□ Editoriale

- 15 Prefazione
C.M. Carapella, U. de Paula, D. d'Avella

□ Abstracts

■ NEUROFIBROMASTOSI IN NEURO-ONCOLOGIA

(SESSIONE EDUCAZIONALE)

- 18 Diagnostica per immagini della neurofibromatosi
C. Carollo
- 20 Neurofibromatosi in Neuro-Oncologia:
le peculiarità del paziente pediatrico
M.L. Garrè, C. Milanaccio, M. Pavanello, A. Cama
- 24 Modelli murini per lo studio delle neurofibromatosi
M. Giovannini
- (COMUNICAZIONI)
- 26 Un programma integrato di diagnosi molecolare
della neurofibromatosi di tipo 1
*D. Bianchessi, M. Eoli, E. Salsano, F. Natacci,
V. Saletti, S. Guzzetti, F. Novara, D. Riva,
F. Lalatta, G. Finocchiaro*

- 28 Espressione della neurofibromina e sua correlazione
con p-21 e EGF-R nei tumori astrocitari sporadici
ed associati a neurofibromatosi di tipo 1
*M. Del Basso De Caro, L. Sparano, C. Peca,
P.L. Vergara, G. Pettinato, F. Maiuri*

- 29 La schwannomatosi
M. Poloni, R. Barbò

- 31 La radiocirurgia con Cyberknife
nella neurofibromatosi di tipo 2: l'esperienza
del Centro Diagnostico Italiano nel trattamento
degli schwannomi vestibolari e spinali
*L.C. Bianchi, G. Beltramo, L. Brait, A. Bergantin,
I. Milanese, M. Marchetti, L. Fariselli*

- 32 Radiocirurgia stereotassica con LINAC
nel trattamento dei neurinomi dell'acustico
in pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 2
*C. Caruso, M. Cianciulli, A. Monaco, A.M. Scapati,
D. Giammarino, C. Giorgi, V. Donato*

- 33 Aspetti neuro-oncologici ed espressione del recettore
per il GH in pazienti pediatrici
affetti da neurofibromatosi di tipo 1
*I. Morra, M. Forni, C. Carlino, P. Peretta,
P. Ragazzi, P. Gagliani, E. Basso,
D. Bertin, S. Vannelli*

- 34 Cisplatino ed etoposide a dosi ridotte
nel trattamento dei gliomi a basso grado
in progressione dell'età pediatrica
*M. Massimino, F. Spreafico, L. Gandola, D. Riva,
G. Poggi, V. Biassoni, C.L. Solero, S. Giombini,
L. Genitori, F. Simonetti, M. Casanova, A. Ferrari,
C. Meazza, R. Luksch, M. Terenziani, G. Cefalo,
C.A. Clerici, M. Podda, D. Polastri, F. Giangaspero*

■ TUMORI DEL TRONCO ENCEFALICO

(SESSIONE EDUCAZIONALE)

- 38 Tumori del tronco encefalico: clinica
*A. Salmaggi, A. Silvani, E. Lamperti,
P. Gaviani, A. Botturi*
- 42 Gliomi del tronco cerebrale:
indicazioni chirurgiche
R. Delfini
- 44 Approccio multidisciplinare ai tumori
del tronco cerebrale dell'età pediatrica
*G. Perilongo, E. Viscardi, M. De Bortoli,
R. Faggini, D. d'Avella*
- 48 I gliomi del tronco encefalico nell'adulto
U. de Paula, A. di Palma

- 52 IDH1 and IDH2 mutation in glioma: prognostic and genomic correlations
M. Sanson, M. LaBussière, B. Boisselier, Y. Marie, K. Hoang-Xuan, J.Y. Delattre
- (COMUNICAZIONI)
- 55 Disseminazione leptomeningea da tumori primitivi del tronco encefalico: analisi retrospettiva di 128 casi
M.G. Passarin, B. Masotto, R. Pedersini, E. Buffone, C. Ghimenton, E. Gilioli, S. Maluta, S. Turazzi
- 56 Gliomi del tronco encefalico dell'adulto trattati con chemioterapia: analisi retrospettiva di 12 casi
A. Pace, C. Di Lorenzo, M. Maschio, B. Jandolo, A. Vidiri, C.M. Carapella
- 57 Lesioni del tronco encefalico: integrazione tra gli approcci neurochirurgici classici antero-laterali e l'approccio transpetroso anteriore secondo Kawase
M. Iacoangeli, M. Dobran, A. Di Rienzo, F. Formica, S. Chiriatti, M. Gladi, L. Alvaro, M. Scerrati
- 58 La neuroendoscopia nel trattamento dei gliomi del tronco encefalico
P.A. Oppido, E. Morace, A. Pace, F. Cattani, C.M. Carapella
- 59 Tomoterapia elicoidale nel trattamento dei gliomi di alto grado del tronco encefalico nell'adulto
C. Caruso, A. Monaco, M. Cianciulli, A.M. Scapati, C. Chiostrini, M.C. Pressello, V. Donato
- 60 Ependimomi del IV ventricolo: valutazione del trattamento terapeutico negli ultimi 10 anni presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona
B. Masotto, A. Biroli, S. Turazzi
- 61 Trattamento chirurgico degli emangioblastomi del tronco encefalico nella sindrome di von Hippel-Lindau
G. Pavesi, S. Berlucchi, R. Scienza, M. Munari, R. Manara, A. Murgia, G. Opocher
- **COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE**
- (SESSIONE EDUCAZIONALE)
- 64 Compressioni midollari metastatiche: inquadramento oncologico
M. Rinaldi
- 66 Compressioni midollari metastatiche: il trattamento chirurgico d'emergenza
F. Faccioli, L. Cristofori, R. Gambin, P. Meneghelli
- 69 Compressione midollare metastatica: radioterapia
E. Maranzano, P. Anselmo, F. Trippa, R. Rossi, M. Casale
- (COMUNICAZIONI)
- 72 Compressioni midollari da metastasi spinali. Diagnosi neuroradiologica con apparecchiatura RM ad alto campo 3 Tesla
A. Bacci, P. Feraco, A.F. Marliani, R. Agati, M. Leonardi
- 74 Quale è il gold standard della chirurgia delle metastasi vertebrali trattate in urgenza?
G.M. Callovin, A. Bolognini, V. Gammone, G. Petrella
- 75 Il trattamento delle metastasi vertebrali: esperienza personale su 253 pazienti
L. Benvenuti, R. Gagliardi, D. Serino, M. Bosio, C. Galli
- 76 Re-irradiazione delle recidive "in field" nella compressione midollare metastatica. Analisi di due studi multicentrici randomizzati
F. Trippa, S. Costantini, M. Casale, M.L. Basagni, L. Chirico, P. Anselmo, R. Rossi, M. Italiani, E. Maranzano
- 78 Compressione midollare da metastasi vertebrale
G. Vitale, A. Cigliano, F. Civetta
- 80 Trattamento chirurgico delle metastasi spinali: analisi dei fattori prognostici durante un'esperienza di 6 anni
M. Dobran, E. Moriconi, M. Iacoangeli, M. Scerrati
- 82 Trattamento delle metastasi vertebrali
G. Mattisi, L. Alessio, L. Denaro, A. Rotilio, R. Scienza
- 83 Trattamento chirurgico delle compressioni midollari metastatiche
D.A. Fabris Monterumici, U. Nena, R. Sinigaglia
- 84 Radioterapia palliativa monofrazionata nel trattamento della compressione midollare metastatica
A.M. Scapati, M. Cianciulli, M. Crescenzi, A. Monaco, C. Caruso, D. Giammarino, M. Nicoletti, V. Donato
- 85 Valutazione delle funzioni di vita quotidiana pre- e post-trattamento in pazienti con malattia prostatica ormono-refrattaria metastatica trattati con radioterapia per compressione midollare
M. Santoro, P. Ruffo, D. Pingitore

- 86 Il dolore in neuro-oncologia: analisi di una serie clinica
V. Badioni, S.A. Sperber, P.L. Ratti, L. Guri, G. Colturani, P. Cerani, G. Nalli, M. Riva
- 88 La vertebroplastica cervicale: indicazioni, tecnica e risultati
G. Guarnieri, F. Zeccolini, A. Lavanga, L. Genovese, R. Cangialosi, M. Muto
- **BIOLOGIA E PATOLOGIA**
- (COMUNICAZIONI)
- 90 L'ipossia preserva la staminalità delle cellule di glioblastoma inibendo il pathway delle bone morphogenetic proteins e preservando condizioni di glicolisi anaerobica
F. Pistollato, S. Abbadi, E. Rampazzo, C. Frasson, A. Della Puppa, R. Scienza, D. d'Avella, L. Denaro, M.P. Gardiman, G. Basso
- 91 L'animale modello zebrafish come micro-ambiente per lo studio dei gliomi umani
N. Tiso, G. Del Moro, E. Rampazzo, S. Abbadi, F. Pistollato, G. Basso, E. Moro, A. Della Puppa, D. d'Avella, R. Scienza, F. Argenton
- 93 Linfomi primitivi del sistema nervoso centrale: il ruolo di markers biologici
V. Zappalà, P.P. Panciani, S. Grifoni, A. Ducati, M.T. Giordana
- 94 Analisi comparativa proteomica e molecolare ottenuta dall'espansione cellulare di gliomi umani: risultati preliminari
T. Ius, F. Odreman, G. Triolo, A. Vindigni, M. Vindigni, D. Musiello, A.P. Beltrami, D. Cesselli, C.A. Beltrami, M. Skrap
- 96 Gliomi ad alto e a basso grado: pattern molecolari a confronto e correlazioni con l'outcome clinico
T. Ius, F. Odreman, A. Vindigni, M. Vindigni, D. Musiello, A.P. Beltrami, D. Cesselli, R. Martinella, C.A. Beltrami, M. Skrap
- 97 Relazione tra attività procoagulante associata a microparticelle e stato protrombotico nei pazienti affetti da glioblastoma
M.T. Sartori, A. Della Puppa, A. Ballin, G. Saggiorato, D. Bernardi, F. Zustovich, R. Manara, D. d'Avella, R. Scienza, A. Pagnan, G. Cella
- 98 Ipermetilazione di MGMT in relazione ad alterazioni genetiche nei gliomi di basso grado
M. Mellai, A. Piazzini, O. Monzeglio, V. Caldera, L. Annovazzi, A. Comino, G. Valente, D. Schiffer
- 99 L'espressione della caveolina-1 è un fattore prognostico indipendente negativo in tumori oligodendrogliali
R. Senetta, E. Trevisan, R. Rudà, E. Maldì, L. Molinaro, L. Chiusa, M. Lanotte, R. Soffietti, P. Cassoni
- 100 Impatto prognostico delle mutazioni dell'isocitrato deidrogenasi 1 e 2 e dello stato di metilazione di MGMT negli astrocitomi diffusi
L. Valletta, S. Guzzetti, A.L. Di Stefano, E. Maderna, B. Pollo, G. Finocchiaro, M. Eoli
- 101 Effetto di trattamenti radianti in vitro sulla secrezione, da parte di cellule endoteliali, astrocitarie, microgliali e tumorali di glioblastoma, di fattori coinvolti nei meccanismi di crescita ed infiltrazione tumorali, nella neoangiogenesi e nella risposta immunitaria
C. Calatozzolo, A. Canazza, E. Ciusani, M. Palazzi, D. Asnaghi, L. Fariselli, L. Fumagalli, F. Ghielmetti, D. Croci, G. Lauro, A. Salmaggi
- 103 I gliomi umani esprimono elevati livelli del recettore delle chemochine CX3CR1
M. Locatelli, L. Bello, L. Boiocchi, S. Ferrero, P. Allavena, F. Martinelli Boneschi, A. Mantovani, S.M. Gaini
- 104 Espressione di WT1 nel glioblastoma e nelle sue varianti: studio clinico-patologico in 100 pazienti
B. Pollo, I. Grecchi, E. Salsano, A. Salmaggi, E. Maderna
- 106 Neurocitoma centrale: studio clinico-patologico di 31 casi
I. Grecchi, M. Saini, E. Maderna, G. Broggi, C.L. Solero, S. Giombini, B. Pollo
- 108 Espressione della transglutaminasi 2 e della sua isoforma short nei tumori astrogliali umani
D. La Torre, M.G. De Pasquale, M. Aguenouz, V. Macaione, F. Angileri, A. Conti, S. Cardali, G. Sciarraone Jr., A. Germanò, G. Vita, F. Tomasello
- 110 Il temozolomide induce attivazione di c-Myc e apoptosi via Akt in cellule umane di glioblastoma (ADF)
M. De Salvo, D. Amendola, E. Brunetti, G.H. Raza, U. de Paula, B. Bucci
- 111 Tumore embrionale con abbondante neuropilo e vere rosette
M.P. Gardiman, E. Orvieto, M. Fassan, L. Denaro, D. d'Avella, R. Faggini, E. Viscardi, M. Calderone, G. Perilongo

- 112 Metilazione del MGMT promoter nei glioblastomi pediatrici
M.P. Gardiman, M. Fassan, M. Calderone, L. Denaro, D. d'Avella, E. Viscardi, G. Perilongo
- 113 Growing teratoma syndrome
D. d'Avella, L. Denaro, R. Faggini, R. Scienza, M.P. Gardiman, M. Fassan, M. Calderone, E. Viscardi, G. Perilongo
- 115 Acquisizione e lettura automatizzata delle immagini FISH per delezione 1p/19q: la costruzione del referto ideale nei tumori oligodendrogliali
E. Maldì, L. Verdun di Cantogno, R. Senetta, C. Botta, P. Gugliotta, R. Rudà, L. Molinaro, V. Crudo, R. Soffiatti, P. Cassoni
- 116 Valutazione di markers biologici in pazienti trattati con bevacizumab
A. Antenucci, A. Pace, C.M. Carapella, C. Mandoi, I. Sperduti, M.G. D'Alessandro, L. Conti
- 117 Ruolo dell'eritropoietina sulla progressione ed invasività dei glomi. Analisi clinica e sperimentale
G. Grasso, F. Meli, R. Maugeri, A. Sfacteria, M. Brines, D.G. Iacopino
- 118 Cellule staminali tumorali nei glomi: confronto *in vitro* e *in vivo*
D. Schiffer, V. Caldera, M. Mellai, L. Annovazzi, E. Andreoli
- **IMAGING**
(COMUNICAZIONI)
- 120 TC di perfusione nella diagnosi differenziale tra recidiva e radionecrosi nel follow up di metastasi cerebrali. Correlazione con i dati istopatologici
A. Vidiri, S. Marzi, V. Anelli, V. Pinzi, A. Fabi, M. Carosi, A. Pace, C.M. Carapella, A. Di Nallo, M. Crecco
- 122 I tumori della base cranica: studio neuroradiologico e correlazioni anatomo-patologiche
R. Marasco, R. Manara, F. Causin, M. Calderone, G. Rolma, S. Dal Pos, G. Pavesi, M.P. Gardiman, C. Carollo
- 123 SPET/CT con ^{99m}Tc-MIBI nella valutazione pre- e post-chirurgica della neoplasia cerebrale: follow up e confronto con MRI-ADC
D. Cecchin, A. Della Puppa, R. Mardari, R. Manara, F. Zustovich, M.P. Gardiman, E. Orvieto, M. Dam, C. Carollo, R. Scienza, F. Bui
- 124 Trattografia DTI per la determinazione preoperatoria dell'estensione della resezione chirurgica di gliomi sovratentoriali
A. Castellano, C. Michelozzi, G. Carrabba, G. Bertani, G. Casaceli, S.M. Gaini, G. Scotti, L. Bello, A. Falini
- 125 DTI-MR 3D Texture Analysis per la valutazione delle caratteristiche strutturali e dell'estensione dei gliomi cerebrali
A. Castellano, G. De Nunzio, M. Donativi, R. Soffiatti, G.P. Cornalba, G. Scotti, L. Bello, A. Falini
- 127 La sequenza pesata in diffusione per la diagnosi di linfoma primitivo del sistema nervoso centrale
S. Dal Pos, G. Rolma, R. Manara, M. Ermani, A. Della Puppa, C. Carollo
- 128 Compressioni midollari neoplastiche in età pediatrica: nostra esperienza
G. Sticchi, M. Musai, A. Pauciulo, F.A. Lupo
- **CHIRURGIA**
(COMUNICAZIONI)
- 130 Ruolo della biopsia stereotassica in neurooncologia
G. Guiducci, A.M. Cremonini, M. D'Andrea, F. Cultrera, A. Tomassini, M. Frattarelli, M. Faedi, M. Bianchi, P. Iorio, S. Cerasoli
- 131 Approccio neuroendoscopico per la diagnosi dei tumori intra- e paraventricolari
A. Fiorindi, E. Marton, S. Magrini, S. Rossi, P. Longatti
- 132 Approccio mini-invasivo attraverso un solco cutaneo frontale nelle lesioni della regione frontale anteriore nei pazienti ad alto rischio anestesilogico
M. Naddeo, C. Junemann, A. Melcarne, M. Cacciocarne, R. Perez
- 133 L'applicazione del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio nella chirurgia dei tumori cerebrali e spinali: analisi di un quadriennio
E. Marton, E. Bosco, P. Zanatta, P. Longatti
- 134 The transsphenoidal approach in elderly patients with pituitary adenoma: is a really low morbidity and mortality procedure?
M. Locatelli, A. Lania, P. Rampini, M. Zavanone, M. Caroli, M. Castiglione, E. Ferrante, A. Spada, L. Bello, G. Mantovani, S.M. Gaini
- 135 Analisi di biologia molecolare su frammenti estemporanei

- da agobiopsia in neuronavigazione frameless: elevata correlazione neurodiagnostica ed anatomopatologica
C. Iaccarino, D. Nicoli, C. Gallo, G. De Berti, A. Pisanello, N. Marcello, F. Servadei
- 137 Metastasi cerebrali multiple: esperienza chirurgica su una serie consecutiva di 55 casi
M. Salvati, M. Piccirilli, A. Landi, A. D'Elia, A. Formichella, C. Brogna, E. Arcovio, A. Frati, M. Rojas, M. AlMBERGHER, G. Gualdi, M. Antonelli, F. Giangaspero, A. Santoro, R. Delfini
- 138 Metastasi di emangiopericitoma: un trattamento aggressivo è giustificato?
M. Schiariti, P. Goetz, H. El-Maghraby, N. Kitchen, S.M. Gaini
- 139 Il reintervento in pazienti con recidiva di glioma di alto grado: casistica personale e analisi dei risultati
M. Salvati, G. Anichini, A. D'Elia, A. Formichella, M. Antonelli, S. Artizzu, E. Arcovio, V. Esposito, A. Santoro, R. Delfini
- 140 Monitoraggi neurofisiologici intraoperatori per la chirurgia dei tumori spinali midollari intradurali: procedura obbligatoria?
R. Ghadirpour, L. Motti, R. Sabadini, A. Reverzani, S. Ippolito, N. Marcello, C. Iaccarino, F. Servadei
- 141 Follow up dei risultati clinici e radiologici a 5 anni delle cisti colloidali del terzo ventricolo trattate con approccio endoscopico puro
L.G.M. Di Somma, M. Iacoangeli, M. Dobran, S. Chiriatti, E. Moriconi, M. Gladi, M. Scerrati
- 142 Approccio chirurgico ai neurinomi dell'angolo ponto-cerebellare: il punto di vista neurochirurgico e otochirurgico a confronto
A. Rotilio, F. Trabalzini, R. Scienza, D. d'Avella
- **CHEMIOTERAPIA**
(COMUNICAZIONI)
- 144 Trattamento di induzione con temozolomide a dose standard seguita da temozolomide concomitante a radiochirurgia nel trattamento di lesioni cerebrali singole da tumori solidi: studio clinico di fase II
A. Lugini, R. Pace, N. Del Matto, M. Santarelli, A.M. Rauco, G. De Santis, P. Domini, V. Capparella
- 145 Strategie terapeutiche alternative nel glioblastoma non metilato. Risultati preliminari nel trattamento periodico con temozolomide
M. Caroli, M.A.S. Zella, M. Castiglione, E. Zekaj, S.M. Gaini
- 146 Nuova schedula con fotemustina nel trattamento dei pazienti con glioblastoma recidivato
M.S. De Santi, R. Addeo, C. Parlato, V. Faiola, M. Carraturo, R. Guarrasi, S. Del Prete, M. Genovese
- 147 Bevacizumab nei gliomi di alto grado in progressione: patterns di risposta, recidiva e tossicità
E. Trevisan, E. Picco, S. Greco Crasto, R. Rudà, A.M. Fabrini, V. Scotti, M. Caroli, I. Lolli, R. Soffietti
- 149 Chemioterapia sequenziale con temozolomide a schedula continuativa e protratta e fotemustina mensile in pazienti affetti da glioblastoma recidivo
A. Botturi, A. Silvani, P. Gaviani, E. Lamperti, C. Falcone, A. Salmaggi
- 151 Trattamento con fotemustina a basse dosi: studio prospettico nei gliomi maligni recidivi
A. Fabi, G. Metro, A. Vidiri, C.M. Carapella, G. Lanzetta, M. Maschio, M. Russillo, A. Pompili, F. Cognetti, M.A. Mirri, I. Sperduti, V. Pinzi, F. Sperduti, S. Telera, D. Pellegrini, M. Carosi, A. Pace
- 152 Follow up in pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma multiforme trattati con temozolomide e talidomide
A. Gramaglia, A. Ravasio, V. Cerreta, E. Novelli, S. Nava, F. Mattana, M. Mapelli, C. Bassetti
- 153 Efficacia della terapia a lungo termine con basse dosi di temozolomide in un caso di gliomatosi cerebrali secondaria ad istotipo misto
M. Napolitano, J.Y. Delattre, F.A. de Falco, K. Hoang-Xuan, M. Sanson
- 154 Oligodendrogliomi di grado II: gestione della nostra casistica
M. Faedi, E. Bianchi, G. Gentili, P. Iorio, M. Dall'Agata, S. Cerasoli, G. Guiducci, A.M. Cremonini, M. Frattarelli
- 155 Trattamento con bevacizumab associato a chemioterapia in recidive di glioblastoma: analisi della risposta alla terapia
M. Eoli, L. Cuppini, A. Erbetta, F. Bertolini, A. Calleri, A.L. Di Stefano, M.G. Bruzzone, G. Finocchiaro

- 156 Astroblastoma cerebrale: analisi di 6 casi e revisione critica delle opzioni terapeutiche
A. D'Elia, A. Formichella, C. Brogna, A. Frati, M. Antonelli, F. Giangaspero, A. Raco, A. Santoro, R. Delfini, M. Salvati
- 157 Metilazione del promotore del gene MGMT nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme: impatto sulla prognosi e sulla risposta alla terapia
C.D. Anania, F. Pieri, B. Lenzi, L. Fatigante, V. Mey, S. Ricciardi, A. Tagliagambe, R. Danesi, G.F. Parenti
- 159 La meningite neoplastica da carcinoma della mammella
E. Picco, E. Trevisan, D. Guarneri, L. Tarenzi, R. Soffiatti, R. Rudà
- 160 Carcinomatosi meningee da neoplasie primitive del sistema nervoso centrale: trattamento con Ara-C liposomiale (Depocyte®)
A. Silvani, P. Gaviani, A. Botturi, E. Lamperti, A. Salmaggi
- 161 Temozolomide a dose intensificata nei tumori oligodendrogliali di basso grado: uno studio di fase II della Associazione Italiana di Neuro-Oncologia
R. Soffiatti, E. Trevisan, E. Picco, R. Rudà, D. Guarneri, M. Bianchi, C. Bomprezzi, M. Caroli, A. Pace
- 163 Una schedula innovativa per la fotemustina nel glioblastoma multiforme recidivato o ricorrente dopo terapia con temozolomide: dati finali di uno studio di fattibilità monocentrico
A. Marinelli, L. Molino, C. Buonerba, S. De Placido
- 164 Bevacizumab e fotemustina nei gliomi di alto grado in progressione: studio multicentrico di fase II
E. Trevisan, E. Picco, S. Greco Crasto, R. Rudà, A.M. Fabrini, V. Scotti, M. Caroli, I. Lolli, R. Soffiatti
- 166 Studio di fase II con cisplatino e temozolomide in pazienti con glioblastoma pesantemente pretrattati e refrattari alla temozolomide
F. Zustovich, G. Lombardi, D. Cecchin, A. Della Puppa, A. Rotilio, R. Scienza, D. Pastorelli
- **TERAPIA LOCO-REGIONALE**
(COMUNICAZIONI)
- 168 Follow up a lungo termine di una serie di glioblastomi trattati con Gliadel®
G.M. Licastro, A. Griner, A. Mobilia, A. Assi, G.P. Tonnarelli
- 169 Prime valutazioni sull'efficacia del trattamento con chemioterapia locale (Gliadel®) in pazienti con glioma cerebrale
M. Caroli, M. Castiglione, M.A.S. Zella, F. Portaluri, C. Menghetti, A. De Santis, S.M. Gaini
- 171 Trattamento con wafers di carmustina associato a terapia radiante e chemioterapia concomitante e adiuvante con temozolomide dopo asportazione chirurgica di glioblastoma di prima diagnosi
A. Della Puppa, M. Rossetto, P. Ciccarino, F. Zustovich, F. Berti, R. Manara, M.P. Gardiman, D. Cecchin, A. Rotilio, R. Mottaran, D. d'Avella, R. Scienza
- 173 Necessità di un follow up postoperatorio specifico per il paziente trattato con wafers di carmustina dopo asportazione di glioma d'alto grado
A. Della Puppa, P. Ciccarino, M. Rossetto, F. Zustovich, F. Berti, R. Manara, M.P. Gardiman, D. Cecchin, A. Rotilio, P. Carli, M. Ermani, D. d'Avella, R. Scienza
- 175 Importanza della sequenza pesata in diffusione nel periodo postoperatorio nei pazienti trattati con wafer di carmustina nei glomi ad alto grado
R. Mardari, A. Della Puppa, R. Manara, M. Rossetto, M. Calderone, F. Zustovich, R. Scienza
- 176 Impianto di wafers di carmustina in caso di residua comunicazione del cavo chirurgico con il sistema ventricolare dopo asportazione di gliomi di alto grado
A. Della Puppa, P. Ciccarino, M. Rossetto, F. Zustovich, F. Berti, R. Manara, M.P. Gardiman, A. Rotilio, D. d'Avella, R. Scienza
- **RADIOTERAPIA**
(COMUNICAZIONI)
- 178 Trattamento radioterapico stereotassico ipofrazionato degli schwannomi vestibolari: controllo locale e conservazione dell'udito nel medio-lungo periodo
I. Milanese, M. Marchetti, L.C. Bianchi, G. Beltramo, L. Brait, A. Bergantin, A. Franzini, S. Giombini, G. Broggi, C.L. Solero, L. Fariselli
- 180 Studio di fase II che compara la radiocirurgia con Cyberknife più o meno temozolomide "dose dense" nel trattamento dei gliomi ricorrenti
Dati preliminari
A. Pontoriero, A. Conti, D. Arpa, D. Pontoriero, C. Siragusa, F. Midili, A. Germanò, P. Frosina, F. Tomasello, C. De Renzis

- 182 “CyberKnife robotic radiosurgery” nei meningiomi
Dati preliminari e lezioni apprese
A. Conti, A. Pontoriero, F. Midili, C. Siragusa, D. La Torre, P. Frosina, D. Arpa, S. Cardali, F. Angileri, C. De Renzis, F. Tomasello
- 184 Definizione dei volumi di trattamento radiante nei pazienti affetti da glioblastoma: imaging pre- vs post-operatorio
D. Amelio, A. Rizzotti, M.G. Giri, G. Meliadoro, L. Widesott, S. Lorentini, G.K. Ricciardi, S. Dall’Oglio, M. Amichetti, P. Farace
- 186 Efficacia e tollerabilità del trattamento con radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) e temozolomide concomitante e adiuvante nei gliomi maligni
M. Santoro, P. Ruffo, C. Furina, C. Ceccotti, D. Pingitore
- 187 Il ruolo della radiochirurgia stereotassica nel trattamento delle lesioni benigne endocraniche
G. Iati, M. Battista, N. Calipari, A.M. Marchione, P. Gentile, M. Comi, G. Sceni, S. Al Sayyad
- 189 Radioterapia postoperatoria negli adenomi ipofisari: radioterapia 3D conformazionale, radioterapia stereotassica e radioterapia ad intensità modulata
C. Fraioli, L. Strigari, M.C. Pressello, M.F. Fraioli
- 190 L’irradiazione con fotoni X ed adroni (protoni e ioni) dei cordoni dell’asse spinale: revisione sistematica della letteratura
D. Amelio, M. Amichetti, M. Cianchetti, B. Rombi, S. Lorentini
- 192 Radioterapia stereotassica postoperatoria come primo presidio terapeutico nel trattamento delle patologie espansive dell’angolo ponto-cerebellare
C. Fraioli, L. Strigari, M.C. Pressello, M.F. Fraioli
- 193 Radioterapia accelerata e modulazione d’intensità della dose (tecnica IMRT-SIB) in combinazione con temozolomide in pazienti con glioblastoma: risultati preliminari di uno studio di fase I (ISIDE-BT-1)
M. Ferro, V. Ruggieri, G. Macchia, F. Deodato, S. Cilla, M. Massacesi, M. Ianiri, M. Salvati, M. Musacchio, S. Romito, M. Balducci, A. Piermattei, V. Valentini, N. Cellini, A.G. Morganti
- 195 Radioterapia accelerata e modulazione d’intensità della dose (tecnica IMRT-SIB) nel trattamento delle oligometastasi cerebrali: risultati preliminari di uno studio di fase I (ISIDE-BM-1)
M. Ferro, A. Piscopo, V. Ruggieri, G. Macchia, F. Deodato, M. Massacesi, S. Cilla, M. Ianiri, M. Salvati, L. Di Lullo, D. Traficante, M. Balducci, A. Piermattei, V. Valentini, N. Cellini, A.G. Morganti
- 196 La radioterapia stereotassica ipofrazionata con sistema “Talon” nel trattamento delle metastasi cerebrali: esperienza preliminare
P. Cantisani, M. Rolli, C. D. Gianfreda, M. Santantonio, A. Papaleo, D. Russo, M.G. Natali, A. Paladini, A. Montinaro
- 198 Immobilizzazione con “Talon” nella stereotassi a intensità modulata nel trattamento delle metastasi encefaliche: esperienza preliminare
A. Papaleo, D. Russo, A. Leone, S. Goffredo, P. Cantisani, M. Rolli, A. Montinaro, F.A. Lupo, M.G. Natali, C. Capomolla, M. Santantonio
- **MANAGEMENT**
(COMUNICAZIONI)
- 202 Risk management: il percorso oncologico personalizzato
L. Benvenuti, C. Galli, M. Bosio, R. Gagliardi
- 203 Continuità assistenziale in neuro-oncologia Progetto regionale collaborativo ASL-AO Ospedali Riuniti di Bergamo
R. Merli, M. Sicignano, M. Meroli, A. Lanterna, F. Biroli
- 204 Bambini e adolescenti con tumore cerebrale: uno studio sulla disabilità utilizzando la classificazione ICF dell’Organizzazione Mondiale della Sanità
D. Ajovalasit, M. Leonardi, M. Massimino, V. Biassoni, D. Riva, C. Vago, A. Usilla, P. Fidani, A. Serra, S. Gentile
- 206 Trombosi venosa cerebrale in pazienti adulti affetti da neoplasia sistemica: studio multicentrico lombardo
S. Iurlaro, A. Silvani, M. Mauri, G. Truci, S. Beretta, A. Zilioli, M. Guidotti, A. Salmaggi, C. Ferrarese, G. Comi, R. Sterzi, M. Riva
- 208 Il carico assistenziale neurooncologico in degenza ordinaria nella Provincia di Lodi negli anni 2007-2008
R. Palumbo, S. Iurlaro, L. Guri, S.A. Sperber, A. Zilioli, G. Colturani, V. Badioni, R. Spagliardi, E. Vitelli, P.L. Ratti, M. Riva

- 210 Percorso diagnostico-terapeutico dei gliomi maligni
A. Silvani
- 211 Valutazione degli effetti collaterali delle procedure diagnostico-terapeutiche e delle complicanze nei pazienti affetti da patologia tumorale in neurooncologia
A. Salmaggi, A. Silvani, C. Falcone, A. Botturi, P. Gaviani, R. Farina, G. Filippini, E. Lamperti
- 213 Qualità della vita e disturbo depressivo maggiore in pazienti affetti da glioma cerebrale: studio preliminare con follow up ad 1 anno
S. Tabarroni, A. Pisanello, R. Ghadirpour, C. Iaccarino, C. Rafanelli, J. Guidi, M. Rinaldi, F. Servadei, N. Marcello
- 214 Epilessia come sintomo di esordio nei glioblastomi del lobo temporale: valore prognostico
F. Formica, L. Alvaro, M. Iacoangeli, L.G.M. Di Somma, M. Gladi, M. Scerrati
- MISCELLANEA
(DISCUSSIONE POSTERS I)
- 216 Cellule staminali neurali e glioblastoma
R. Rispoli, P. Celli
- 217 Un caso di linfoma primitivo del sistema nervoso centrale in una paziente affetta da neurofibromatosi di tipo I (malattia di von Recklinghausen)
A.L. Di Stefano, D. Bianchessi, S. Guzzetti, L. Valletta, C. Pantaleoni, G. Finocchiaro, M. Eoli
- 218 Neurofibromatosi di tipo I e tumori del sistema nervoso centrale nel bambino: l'esperienza di Varese
C. Zoia, A. De Benedictis, A. Cividini, A. Tabano, S. Balbi, G. Tomei
- 219 Glioblastoma in un paziente pediatrico affetto da neurofibromatosi di tipo I
D. Longo, C. Aiello, C.C. Quattrocchi, P. Fidani, G. Fariello
- 220 Tumori neuroendocrini associati alla neurofibromatosi (NF1) e ad altre sindromi complesse ereditarie
A. Della Puppa, L. Denaro, M. Scanarini
- 221 Neurofibromatosi di tipo I con localizzazioni spinali ad evoluzione maligna
I. Chiaranda, E. Beretta, L. Magrassi, C. Arianta
- 222 Glioblastoma in paziente con neurofibromatosi di tipo I: case report
M. Sicignano, R. Merli, R. Barbò, M. Poloni, A. Lanterna, E. Candiago, S. Pericotti, F. Biroli
- 224 Stato di metilazione del gene MGMT: concordanza della determinazione tra prima e seconda chirurgia
F. Bertolini, E. Zunarelli, A. Falasca, R. Depenni, G. Sartori, A. Fontana, A. Valentini, P. Giacobazzi, F. Cavalleri, G.P. Pinna, P.F. Conte
- 226 I geni OLIG come potenziali marcatori diagnostici e prognostici nei gliomi umani
N. Tiso, L. Da Re, A. Della Puppa, R. Scienza, F. Argenton
- 227 Metastasi cutanea da glioblastoma multiforme
A. Rotilio, A. Della Puppa, M.P. Gardiman, P. Ciccarino, D. d'Avella, R. Scienza
- 228 Isolamento e caratterizzazione di cellule staminali isolate da tessuto adiposo e cutaneo con potenzialità neuronale
B. Zavan, L. Michelotto, A. Della Puppa, D. d'Avella, M. Chiara, G. Abatangelo, V. Vindigni, R. Cortivo
- 229 L'ipossia modula la sopravvivenza e la staminalità delle cellule primarie di medulloblastoma attivando la via di Notch1
F. Pistollato, E. Rampazzo, S. Abbadi, C. Frasson, A. Della Puppa, R. Scienza, D. d'Avella, L. Denaro, M.P. Gardiman, G. Basso
- 230 LY294002 inibisce la capacità clonogenica delle cellule staminali in linee cellulari di medulloblastoma
C. Frasson, E. Fortunato, S. Strazzacappa, E. Toffanin, G. Basso
- 231 Utilizzo di BoHV-4 quale possibile vettore per il trattamento in vivo dei gliomi in un modello animale
M. Redaelli, C. Mucignat-Caretta, L. Denaro, A. Cavaggioni, A. Caretta, D. d'Avella, G. Donofrio
- 232 L'interferenza molecolare con protein chinasi AMPC-dipendenti ha un effetto citotossico in un modello di glioma umano
M. Redaelli, S. Ballarin, A. Cavaggioni, A. Caretta, G. Zagotto, C. Mucignat-Caretta
- 233 BoHV-4 come vettore per la terapia genica in tre modelli in vitro di glioma
C. Moschioni, M. Redaelli, C. Mucignat-Caretta, A. Cavaggioni, A. Caretta, G. Donofrio

- 234 Espressione genica delle subunità regolatorie di PKA nei tumori cerebrali: uno studio bioinformatico
G. Costantini, M. Redaelli, A. Cavaggioni, A. Caretta, C. Mucignat-Caretta
- 235 Studio di BoHV-4 come vettore virale per la terapia genica dei gliomi nel modello F98PHK26red
S. Calgaro, M. Redaelli, C. Mucignat-Caretta, A. Cavaggioni, A. Caretta, G. Donofrio
- 236 Studio in vitro dell'impiego di BoHV-4 per la terapia genica dei tumori cerebrali umani
M. Campeol, M. Redaelli, C. Mucignat-Caretta, L. Denaro, A. Cavaggioni, A. Caretta, D. d'Avella, G. Donofrio
- 237 La distribuzione delle proteine chinasi dipendenti dall'adenosinmonofosfato ciclico nei meningiomi
C. Mucignat-Caretta, L. Denaro, D. d'Avella, M. Redaelli, A. Caretta
- 238 Analisi della distribuzione delle proteine chinasi dipendenti dall'adenosinmonofosfato ciclico nei tumori di origine gliale
C. Mucignat-Caretta, D. d'Avella, M. Redaelli, L. Denaro, A. Caretta
- 239 Studio in vitro degli effetti di radiocirurgia e cyberknife su sferoidi di glioma umano: capacità invasiva e molecole coinvolte
A. Canazza, L. Fumagalli, F. Ghielmetti, I. Milanese, L. Brait, L. Fariselli, A. Silvani, D. Croci, A. Salmaggi, E. Ciusani
- 241 Studio dell'espressione immunoistochimica di C/EBP δ in meningiomi di diverso grado ed istotipo
V. Barresi, E. Vitarelli, S. Cerasoli, G. Barresi
- 242 Un nuovo metodo per isolare ed espandere in vitro le cellule staminali del cancro da gliomi umani
T. Ius, D. Musiello, A. Gallelli, E. Puppato, B. Toffoletto, D. Cesselli, M. Vindigni, A.P. Beltrami, M. Skrap, C.A. Beltrami
- 243 Dosaggio di YKL-40 nel siero di pazienti affetti da glioblastoma
D. Bernardi, A. Della Puppa, M.T. Sartori, A. Ballin, G. Saggiolato, F. Zustovich, R. Manara, M. Ermani, M. Plebani, D. d'Avella, R. Scienza
- 244 I segni precoci di ischemia alla TC: sono sempre indicativi di stroke?
R. Marasco, R. Manara, V. Citton, C. Briani, M. Calderone, S. Dal Pos, L. Santelli, A. Vidali, C. Carollo
- 245 Esistono correlazioni tra anestesia e cancro?
D. La Torre, V. Fodale, F. Angileri, A. Conti, S. Cardali, G. Sciarrone Jr., A. Germanò, L.B. Santamaria, F. Tomasello
- 247 Ependimoblastoma: caratteristiche neuroradiologiche di un raro tumore neuroectodermico
P. Feraco, A. Bacci, G. Marucci, R. Agati, P. Ambrosetto, M. Leonardi
- 249 Idrocefalo ritardato in paziente sottoposto ad asportazione di glioblastoma temporale destro Case report
A. Tomassini, G. Guiducci, A.M. Cremonini, V. Veronesi, M. D'Andrea, M. Faedi, M. Frattarelli
- 250 Associazione fra meningioma endocranico e carcinoma della mammella. Case report e revisione della letteratura
F. Romeo, S. Toscano, M. Santangelo, G. Settembrini, M.M. Fina, P. Proto, A. D'Agostino
- 251 Metastasi cerebrale da carcinoma midollare della tiroide a riscontro tardivo
S. Daramaras, D. Sgubin, P. Longatti, B. Murer, C. Conti, G. Trincia
- 252 Encefalite da HSV in un paziente con glioblastoma trattato con radio e chemioterapia concomitante
P. Gaviani, A. Silvani, S. Beretta, M. Braga, V. Crespi, E. Lamperti, A. Botturi, A. Salmaggi
- 253 Esordio sincrono di encefalite limbica e metastasi cerebrali multiple da neoplasia polmonare
S.A. Sperber, V. Badioni, G. Colturani, L. Guri, S. Iurlaro, R. Palumbo, P.L. Ratti, R. Spagliardi, E. Vitelli, A. Zilioli, M. Riva
- 254 Meningosarcoma metastatico in pregresso oligoastrocitoma sottoposto a radioterapia 12 anni prima
F. Imbesi, M. Collice, A. Citterio, A. La Camera, M. Bramerio, V. Arienti, R. Sterzi
- 255 Glioblastoma multiforme con disseminazione leptomeningea e metastasi osteoblastiche vertebrali multiple. Descrizione di un caso
E. Guidi, P. C. Cecchi, M. Baldassa, M. Conti, P. Rizzo, M. Tripodi, M. Broger, M. Campello, A. Schwarz
- 256 Metastasi intraventricolare solitaria da carcinoma mammario
P. Ciccarino, A. Della Puppa, E. Orvieto, S. Dal Pos, F. Berti, F. Zustovich, R. Manara, M.P. Gardiman, D. d'Avella, R. Scienza

- 257 Metastasi del condotto uditivo interno da carcinoma mammario
M. Rossetto, A. Della Puppa, E. Orvieto, S. Dal Pos, F. Berti, F. Zustovich, R. Manara, M.P. Gardiman, D. d'Avella, R. Scienza
- 259 Trattamento multidisciplinare di un tumore a cellule giganti del rachide cervicale
E. D'Avella, P. Rocco, R. Tarantino, A. Ruggeri, R. Delfini
- 260 Cavernoma cerebellare post-radioterapia per glioblastoma temporale in paziente lungo-sopravvivate
C. Peca, G. Mariniello, R. Pacelli, G. Di Martino, M. Del Basso De Caro, F. Maiuri
- 261 Gliomi cerebrali associati ad adenocarcinomi di organi addominali: considerazioni a proposito di 3 casi
F. Maiuri, A. Giamundo, C. Peca, D. Vecchione, M. Del Basso De Caro
- 262 Astroblastoma di alto grado: presentazione di un caso e revisione della letteratura
M. Carandente, F. Chirico, G. Ambrosio, A. Punzo
- 263 Trattamento della metastasi cerebrale solitaria sincrona da tumore polmonare non a piccole cellule
A. Punzo, G. Ambrosio, F. Civetta, F. Chirico, M. Carandente
- 264 Glioblastoma secondario: analisi di una serie di 22 casi
G.M.F. Brunetto, M. Salvati, A. D'Elia, A. Formichella, C. Brogna, A. Pichierrri, A. Frati, M. Antonelli, F. Buttarelli, A. Arcella, F. Giangaspero, A. Santoro, R. Delfini
- 265 Glioblastoma con componente oligodendrogliale: analisi di 36 casi
A. Formichella, M. Salvati, M. Piccirilli, A. Landi, A. D'Elia, C. Brogna, A. Nardone, E. Arcovio, A. Frati, M. Rojas, M. AlMBERgher, G. Gualdi, M. Antonelli, F. Giangaspero, A. Raco, A. Santoro, R. Delfini
- 266 Emangiopericitoma cranico: analisi di una serie di casi chirurgici trattati dal 1990 al 2009
A.G. Melone, A. D'Elia, A. Hegazy, M. Salvati, J. Lenzi, E. Passacantilli, A. Santoro, R. Delfini
- 267 La sicurezza e efficacia della biopsia stereotassica per lesioni intracraniche
A. Buonaguro, R. Cangialosi, A. Diano, P. Mazzone
- 268 Glioblastoma multiforme cerebellare: case report e review della letteratura
N. Koumpouros
- 269 Neoplasia ependimale di tipo misto (ependimoma/subependimoma) del quarto ventricolo
Descrizione di un caso e revisione della letteratura
F. Magnaguagno, A. Della Puppa, L. Tosatto, E. Orvieto, F. Zustovich, R. Manara, M.P. Gardiman, D. d'Avella, R. Scienza
- 271 Doxorubicina liposomiata ed ipertermia in pazienti con recidiva di glioblastoma dopo chirurgia, radioterapia e chemioterapia di seconda linea: "a case report"
A. Gramaglia, A. Ravasio, V. Cerreta, G. Baronzio, S. Nava, F. Mattana, M. Mapelli, C. Bassetti
- 272 Ipertermia, temozolomide e talidomide in un paziente con recidiva, dopo chirurgia e radioterapia, di astrocitoma di grado II del tratto midollare C6-D1: "a case report"
A. Gramaglia, A. Ravasio, V. Cerreta, G. Baronzio, S. Nava, F. Mattana, M. Mapelli, C. Bassetti
- 273 Trattamento chirurgico dei tumori del basicranio: teoria e prassi
G. Pavesi, S. Berlucchi, R. Scienza, M. Munari, C. Carollo
- 274 Granulomi plasmacellulari multipli cranici e rachidei: caso clinico e revisione della letteratura
R. Mottaran, M.P. Gardiman, E. Orvieto, A. Rotilio, R. Scienza
- 276 Metastasi cerebrale da carcinoma del dotto biliare extraepatico
A. Rotilio, A. Della Puppa, L. Tosatto, D. Pastorelli, M.P. Gardiman, R. Scienza, D. d'Avella
- 277 Ganglioglioma e gangliocitoma: nostra esperienza e considerazioni
M. Zanusso, G. Zambon, L. Gazzola, L. Volpin
- 278 Tumore fibroso solitario delle meningi: tre nuovi casi e revisione della letteratura
M. Brambilla Bas, T. Godowicz, F. Kalfas, P. Quilici, P. Severi
- 280 Tumore papillare della pineale: esperienza clinica e confronto con letteratura
G. Grimod, R. Merli, M. Sicignano, N. Quadri, A. Lanterna, S. Pericotti, E. Candiago, F. Biroli
- 281 Effetti a breve e lungo termine della radioterapia

- in pazienti con tumore cerebrale: le capacità cognitive
L. Giovannini, P. Zotti, M.A. Annunziata, S. Pontin, M. Arcicasa
- 282 Sindrome diencefalica: insorgenza precoce e caratteristiche pilomixoidi degli astrocitomi associati
A. Ruggiero, P. Coccia, N. Puma, G. Barone, G. Attinà, S. Mastrangelo, V. Ridola, R. Riccardi
- (DISCUSSIONE POSTERS II)
- 283 Bevacizumab in pazienti con gliomi maligni ad alto grado fortemente pretrattati
La nostra esperienza
F. Zustovich, L. Furini, G. Faggioni, G. Lombardi, P. Carli, A. Della Puppa, A. Rotilio, R. Scienza, D. Pastorelli
- 285 Dati preliminari di uno studio pilota sul controllo delle crisi e la qualità della vita in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale in trattamento con pregabalin in add-on
M. Maschio, L. Dinapoli, F. Sperati, A. Pace, B. Jandolo
- 286 Antiepilettici di nuova generazione nel trattamento di pazienti con metastasi cerebrali: tollerabilità, efficacia ed impatto sull'aspettativa di vita
M. Maschio, L. Dinapoli, S. Gomellini, V. Ferraresi, F. Sperati, A. Vidiri, B. Jandolo
- 287 Pazienti neuroncologici in monoterapia con zonisamide
M. Piccioli, A. Saponiero, S. Sherkat, A. Rinaldi, A. Siniscalchi, A. Di Palma, E. Di Scipio, U. de Paula, A. Mirri, L. Conti
- 288 Le tecniche di perfusione e spettroscopia nella diagnosi differenziale tra glioma di alto grado e metastasi
G. Carrara, I. Morra, M.M. Ferraris, C. Junemann, A. Melcarne, C. Valentini
- 289 Tecnica di dissezione delle fibre e correlazione trattografica: quale ruolo in neurochirurgia oncologica?
A. Calisto, V. Macchi, A. Germanò, A. Conti, D. La Torre, A. Porzionato, G. Anastasi, R. de Caro, F. Tomasello
- 290 Reintervento, Gliadel® e fotemustina precauzionale nei pazienti con glioblastoma alla prima recidiva dopo chirurgia, radioterapia e temozolomide: studio di fattibilità
F. Zustovich, P. Carli, A. Cappetta, G. Lombardi, A. Della Puppa, D. Cecchin, R. Scienza, D. Pastorelli
- 291 Chemioterapia di seconda linea con fotemustina in pazienti con glioblastoma multiforme in progressione dopo trattamento con temozolomide Update
A. Paccapelo, R. Ricciuti, M. Cardinali, R. Trignani, L. Fabbietti, L. Burattini, F. Rychlicki, S. Cascinu
- 293 Una metodica "sub-microvolt" per la valutazione dei potenziali evocati visivi nei bambini con gliomi delle vie ottiche e grave ipovisione
A. Arlotta, B. Falsini, A. Fadda, M. Piccardi, S. Aliberti, I. Lazzareschi, R. Riccardi
- 294 Valutazione neuro-oftalmologica e funzionale nei gliomi delle vie ottiche in età pediatrica
L. Liotti, M.G. Cefalo, A. Arlotta, D. Rizzo, P. Maurizi, A. Di Giannatale, R. Riccardi, B. Falsini
- 295 Trattamento con Gliadel® impianto in associazione a temozolomide in schedula continuativa e protratta e radioterapia in pazienti affetti da glioblastoma primitivo
P. Gaviani, A. Silvani, E. Lamperti, A. Botturi, F. Di Meco, G. Broggi, L. Fariselli, C.L. Solero, A. Salmaggi
- 297 Ruolo della radiochirurgia Gamma Knife nella terapia dei gliomi di alto grado: considerazioni radiobiologiche e fisiopatologiche nell'esperienza dell'Ospedale "Niguarda"
A. La Camera, F. Imbesi, V. Arienti, G. Pero, M.G. Brambilla, A. Citterio, R. Sterzi, M. Collice
- 298 Radioterapia stereotassica ipofrazionata in combinazione a panirradiazione encefalica nel trattamento delle metastasi cerebrali
G. Ingrosso, C. Giubilei, M. D'Andrea, M. Benassi, E. Giudice, E. Hamoud, D. Fedele, G. Tortorelli, R. Barbarino, L. Di Murro, R. Santoni
- 299 Risultati a lungo termine nei pazienti con recidiva di glioma maligno: una serie di casi
M.G. Fabrini, L. De Franco, F. Perrone, A. Grandinetti, V. Scotti, F. Pasqualetti, S. Grespi, R. Vannozzi, L. Cionini
- 300 Astrocitoma del III ventricolo-tronco dell'encefalo trattato con radioterapia convenzionale e temozolomide: case report
P. Cantisani, M. Rolli, C.D. Gianfreda, A. Montinaro, F.A. Lupo, A. Paladini
- 301 Melanomatosi leptomeningea: un caso di falsa diagnosi di meningite tubercolare
L. Menchini, D. Longo, L. Lancella, D. De Pasquale, P. Fidani, G. Fariello

- 303 Ruolo della bleomicina endocavitaria nel trattamento delle cisti sintomatiche degli astrocitomi di basso grado
F. Giordano, I. Sardi, M. Sanzo, F. Mussa, P.A. Donati, L. Sardo, B. Spacca, L. Genitori
- 304 Psicologia del paziente con patologia neuroncologica maligna
F.M.R. Fusco, C.P. Delfinis, C. Brogna, A. Frati, G.M.F. Brunetto, A. D'Elia, G. Melone, G. Anichini, A. Formichella, E. Arcovio, F. Pedace, B. Cecalupo, S. Artizzu, M. Salvati, A. Santoro, R. Delfini
- 305 Neuronavigazione con fiber tracking, RM-funzionale e stimolazione corticale intraoperatoria: case report
C. Iaccarino, R. Ghadirpour, L. Motti, G. De Berti, A. Pisanello, N. Marcello, F. Servadei
- 307 Glioblastoma cerebrale nell'anziano: problematiche di trattamento
F. Romeo, S. Toscano, V. Fumai, M. Santangelo, M. Tripodi, G. Maddalena, A. D'Agostino
- 308 Awake surgery e meningiomi nei pazienti anziani con rischio anestesiológico aumentato
M. Naddeo, G. Isoardo, A. Limberti, N. Paidakakos, R. Perez
- 309 Quadri anatomopatologici dei tumori della base cranica: revisione della casistica degli ultimi 10 anni e correlazioni neurochirurgiche e neuroradiologiche
M.P. Gardiman, E. Orvieto, M. Fassan, C. Carollo, M. Calderone, G. Pavesi, L. Denaro, D. d'Avella
- 310 Importanza della stabilizzazione strumentata nei tumori primitivi e metastatici del rachide
A. Isidori, F. Ricciardi, S. Bistazzoni, G. Innocenzi
- 311 Caso di blastoma polmonare con metastasi cerebrali e del cono midollare: case report e review della letteratura
G. Petrella, G.M. Callovini, A. Bolognini, V. Gammona
- 313 Disseminazione leptomeningea di glioblastoma multiforme
C. Mocellini, M.G. Rosso, L. Gozzoli, A. Boghi, L. Ambrogio
- 314 Sarcoma di Ewing dorsale: descrizione di un caso
A. Caiffa, G. Sticchi, E. Colosimo, F.A. Lupo
- 315 Compressione midollare metastatica da carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato a primitività ignota: case report
A. Fontana, F. Bertolini, R. Depenni, M. Maur, A. Frassoldati, P. Giacobazzi, E. Zunarelli, A. Falasca, A. Valentini, F. Cavalleri, M. Cobelli, R. Rovati, G.P. Pinna, P.F. Conte
- 317 Deficit neuropsicologici in pazienti con neoplasia cerebrale
P. Cantisani, E. Giannelli, A. Montinaro, R. Maniglia
- 318 Chirurgia delle metastasi cerebrali da melanoma
A. Rotilio, A. Della Puppa, G. Mattisi, M. Rossetto, V. Chiarion, F. Berti, D. d'Avella, R. Scienza
- 319 Paraganglioma del globo giugulare: nostra esperienza di trattamento multidisciplinare
M. Iacoangeli, F. Salvinelli, L.M.G. Di Somma, S. Chiriatti, M. Gladi, P. Martorano, M. Ruggiero, M. De Nicola, F. Greco, P. Pelaia, M. Scerrati
- 321 Bevacizumab e stroke: descrizione di un caso clinico
E. Picco, E. Trevisan, R. Rudà, R. Soffietti
- 322 Glioblastoma mesencefalico: un caso trattato con radioterapia conformazionale e temozolomide concomitante e adiuvante
E. Trevisan, E. Picco, S. Greco Crasto, R. Rudà, C. Mantovani, R. Senetta, P. Cassoni, A. Ducati, R. Soffietti
- 324 Linfoma cerebrale primitivo: caso clinico di un lungosopravvivate con diagnosi dopo 19 anni dall'esordio di malattia
E. Trevisan, E. Picco, R. Rudà, S. Gentile, D. Garbossa, D. Novero, R. Soffietti
- 325 **Indice alfabetico degli Autori**
- 331 **Recensioni**

Editoriale

□ Prefazione

La XIV edizione del Congresso e Corso Residenziale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO) giunge ad oramai quasi venti anni da quando l'Associazione ha mosso i suoi primi passi e in questi anni lo scenario internazionale della Neuro-Oncologia è profondamente cambiato.

È forse una nostra presunzione pensare che l'Associazione, con questi appuntamenti annuali, in qualche modo abbia contribuito a cambiare questo scenario anche nel nostro Paese. In questi anni, le scoperte scientifiche nel campo della ricerca neuro-oncologica e le conseguenti innovazioni nell'iter diagnostico e nelle strategie terapeutiche dei principali tumori del sistema nervoso sono sempre state presentate con interesse, discusse con attenzione, ma diffuse solo alla luce delle evidenze cliniche.

Gli argomenti delle sessioni educazionali del Congresso e Corso Residenziale di quest'anno sono in parte nuovi e sono stati poco discussi nei precedenti incontri; presentano aspetti sicuramente stimolanti per le svariate chiavi di lettura che offrono in ambito neuro-oncologico. Le neurofibromatosi comprendono un gruppo di malattie genetiche accomunate dalla presenza di tumori benigni che si sviluppano a livello del sistema nervoso. La forma più frequente, la neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), colpisce un nato ogni 3.000, e si calcola oltre un milione e mezzo di malati nel mondo, di cui almeno 20.000 in Italia. Nel 20% dei casi la NF1 è associata a tumori cerebrali ed extracerebrali. Molto meno frequente (1/40.000 nati) la forma di tipo 2, che ha simili caratteristiche di ereditarietà, ma è in genere associata alla presenza di neurinomi, più spesso del nervo acustico, monolaterale o bilaterale, e/o di altri siti del nevrasso. I tumori del tronco encefalico sono un gruppo non omogeneo di neoplasie che hanno in comune la sede critica

di insorgenza e la gravità del quadro sintomatologico che determinano, anche se con aspetti peculiari nell'infanzia e nell'adulto, le rilevanti problematiche nella condotta terapeutica e nella gestione assistenziale.

Le compressioni midollari, infine, costituiscono un problema clinico di frequente riscontro e complessa risoluzione, rappresentando una delle più frequenti emergenze in oncologia, in cui realmente è fondamentale la tempestività diagnostica e terapeutica, oltre ad una condotta assistenziale realmente integrata e multidisciplinare. La trattazione di questi argomenti è stata affidata ai diversi specialisti che sapranno certamente suscitare spunti di riflessione e di discussione, sviluppando con la consueta competenza proprio gli aspetti più controversi e sottolineando l'esigenza di perseguire la collegialità delle valutazioni e delle decisioni in campo neuro-oncologico.

Oltre agli argomenti dei temi principali del Corso Residenziale, anche quest'anno sono giunti numerosi interessanti contributi sulle diverse tematiche della neuro-oncologia, che testimoniano il costante e sempre crescente interesse per la nostra disciplina, a conferma della partecipazione sempre più ampia e variegata alle iniziative dell'Associazione.

Proprio la presenza di tanti giovani relatori e di nuovi Centri che intendono collaborare alle attività dell'AINO sono il miglior presupposto per la vitalità e la crescita dell'Associazione e per il successo del Congresso di Padova.

CARMINE MARIA CARAPELLA
Segretario AINO

UGO DE PAULA
Presidente AINO

DOMENICO D'AVELLA
Presidente XIV Congresso AINO

Corrispondenza: Segreteria A.I.N.O., Divisione di Neurochirurgia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52662721, fax 06-52666144, e-mail: soci@neuro-oncologia.eu, www.neuro-oncologia.eu
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 15.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Neurofibromatosi in Neuro-Oncologia

SESSIONE EDUCAZIONALE:

Moderatori:

F. Maiuri (Napoli) e G. Sotti (Padova)

COMUNICAZIONI:

Moderatori:

M. Massimino (Milano) e G. Trincia (Mestre, VE)

□ Diagnostica per immagini della neurofibromatosi

C. CAROLLO

U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

Le facomatosi, quali espressioni di displasie congenite di tipo e grado diverso, sono spesso associate a tumori del sistema nervoso centrale, con maggior frequenza in pazienti affetti da Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2), sclerosi tuberosa e sindrome di Von Hippel-Lindau. Per quanto riguarda la neurofibromatosi, le lesioni possono essere primitivamente displastiche, neoplastiche o entrambe, con coinvolgimento del sistema nervoso sia a livello encefalo-midollare che a livello del sistema nervoso periferico. La diagnostica di RM non ha il ruolo di screening della malattia, già per lo più risolto a livello clinico ed obiettivo; essa però risulta la metodica di elezione per valutare le diverse espressioni anatomico-patologiche, da effettuarsi in concomitanza con l'esordio di segni neurologici suggestivi di lesione focale, ed in tale occasione da estendere come studio a tutto l'asse cranio-spinale.

La RM consente di cogliere e monitorare le diverse espressioni patologiche della neurofibromatosi, che compaiono e si sviluppano maggiormente entro la prima decade, dopo i 3 anni. La RM riveste peraltro un ruolo chiave nella diagnosi e follow up delle lesioni neoplastiche suscettibili di eventuale trattamento chirurgico. Le specifiche forme di tumori extraassiali e intraassiali, ben riconoscibili alla RM, rendono facile l'attribuzione delle neoplasie ad una delle due forme principali di neurofibromatosi, a supporto della diagnosi differenziale tra NF1 ed NF2, già espressa sulla scorta dei dati obiettivi e clinici. Come noto, i tumori del sistema nervoso centrale nella NF1 sono neurofibromi, neurofibromi plessiformi e gliomi, principalmente delle vie ottiche, mentre nella NF2 si ritrovano schwannomi, meningiomi, neuromi, neurofibromi, ependimomi e gliomi.

NF1. Lo studio di RM cerebrale in soggetti affetti da NF1 deve prevedere sequenze T1, T2, FLAIR e T1 post-mezzo di contrasto, con saturazione del grasso per le orbite; i nervi

ottici ed il chiasma vanno documentati con sezioni a 3-4 mm in assiale e sagittale secondo l'asse dei nervi ottici, ed in coronale secondo il piano perpendicolare agli stessi. In assenza di altri sintomi focali, lo studio dell'asse spinale non risulta necessario. Nella NF1 sono quasi sempre presenti, in età pediatrica, alterazioni di segnale di tipo non neoplastico in sedi diverse: nei nuclei della base, con maggiore frequenza al nucleo pallido di entrambi i lati, nel tronco cerebrale, nel cervelletto e talora anche nel talamo. Tali alterazioni, assenti nella NF2, si rilevano come focalità iperintense nelle sequenze T2 dipendenti, sono presenti nel 90% dei soggetti pediatrici con NF1 e ben rilevabili solo con RM, senza alcuna correlazione sul piano clinico-sintomatologico; scompaiono pressoché completamente dopo i 15-18 anni e risultano, quindi, di assai raro riscontro in età adulta. La presenza di queste alterazioni, definite universalmente come UBO's (Unidentified Bright Objects), aggiunge un ulteriore elemento, di imaging, alla diagnosi clinica di NF tipo 1, ma costituisce anche un elemento di disturbo nella diagnosi differenziale di alcune neoplasie intra-assiali.

UBO'S E GLIOMA DELLA VIE OTTICHE. Il glioma delle vie ottiche, l'astrocitoma pilocitico di I grado, è presente solo nella NF1, con un'incidenza di circa il 15% dei casi. La concomitante presenza di UBO's e di edema perilesionale in gliomi con estensione alle vie ottiche posteriori rende talora assai ardua la corretta attribuzione delle alterazioni nucleari alla diffusione di malattia piuttosto che ad UBO's. In tali casi anche le immagini post-contrasto possono non essere dirimenti a tracciare tale confine. Chiaramente questo problema di diagnosi differenziale non si pone in soggetti non NF1 portatori della stessa neoplasia (50% dei casi). Analogo problema di diagnosi differenziale (UBO's o neoplasia?) può insorgere nella valutazione di una lesione cerebellare: la

Corrispondenza: Dr.ssa Carla Carollo, U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 2, 35128 Padova (PD), tel. 049-8218572, fax 049-8213673, e-mail: carla.carollo@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 18-19.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

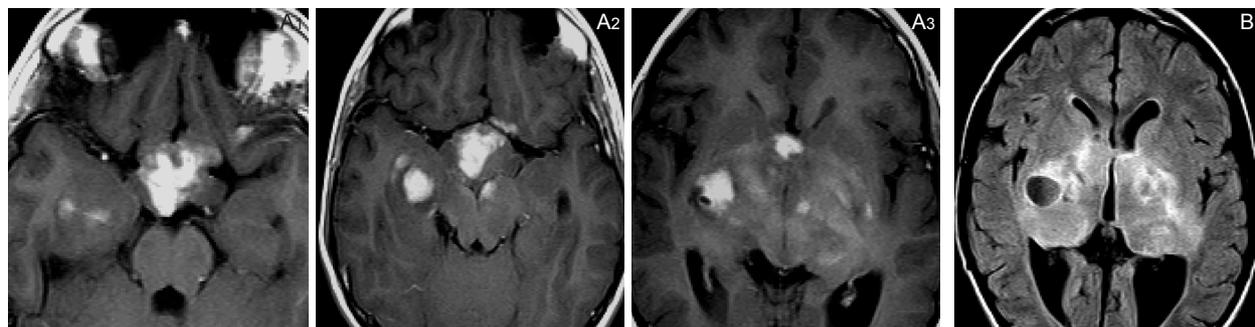


Figura 1. Maschio di 11 anni. A. RM assiale T1 post-mezzo di contrasto che evidenzia un glioma delle vie ottiche in NF1 con notevole ingrossamento del chiasma ottico ed aspetto a “quadrifoglio” con impregnazione di mezzo di contrasto a livello del chiasma e corpo genicolato a destra. B. RM assiale FLAIR che mostra una estesa alterazione di segnale ai nuclei della base e ai talami, da diffusione di malattia.

presenza di edema perilesionale e l’eventuale impregnazione post-mezzo di contrasto sono in genere determinanti per definizione di neoplasia gliale (astrocitoma).

UBO’S E GLIOMA DEL TRONCO ENCEFALICO. Le alterazioni tipo UBO’s a livello del tronco encefalico in alcuni casi si presentano come displasie con alterazione di segnale e aumento di volume localizzato bulbo-pontino: un problema diagnostico che rimane spesso in sospeso e costringe il paziente ad un prolungato follow up negli anni per escludere una eventuale evoluzione neoplastica.

NF2. Il rilievo con imaging di schwannomi acustici bilaterali risulta patognomonico per la forma NF2. In età pediatrica tuttavia tali lesioni spesso non sono presenti, oppure si può rilevare un piccolo neurinoma nel canale acustico interno da un lato solo, ed essere invece maggiormente evidenti lesioni tipo meningiomi della base cranica e della convessità o a livello spinale, ed ependimomi bulbo-midollari. Peraltro nelle forme ad alta espressione patologica si possono ritrovare nello stesso soggetto, già tra la prima e la seconda decade, tutte le forme neoplastiche caratteristiche della malattia, come meningiomi, schwannomi ed ependimomi presenti sia a livello cerebrale che midollare. I neurinomi bilaterali dell’acustico sono più spesso di primo riscontro in età adulta, con forme più voluminose a componente sia intracanalare che cisternale: in tali casi può essere indicato uno screening cranio-spinale completo per

un corretto inquadramento clinico ed epidemiologico, in assenza per lo più di precedenti diagnosi cliniche di NF2.

BIBLIOGRAFIA

1. DeBella K., Poskitt K., Szudek J., Friedman J.M.: Use of “unidentified bright objects” on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000; 54 (8): 1646-1651.
2. DiPaolo D.P., Zimmerman R.A., Rorke L.B., Zackai E.H., Bilaniuk L.T., Yachnis A.T.: Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195 (3): 721-724.
3. Evans D.G., Moran A., King A., Saeed S., Gurusinghe N., Ramsden R.: Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol* 2005; 26 (1): 93-97.
4. Ferner R.E., Gutmann D.H.: International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res* 2002; 62 (5): 1573-1577.
5. Kornreich L., Blaser S., Schwarz M., Shuper A., Vishne T.H., Cohen I.J., Faingold R., Michovitz S. et al.: Optic pathway glioma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (10): 1963-1969.

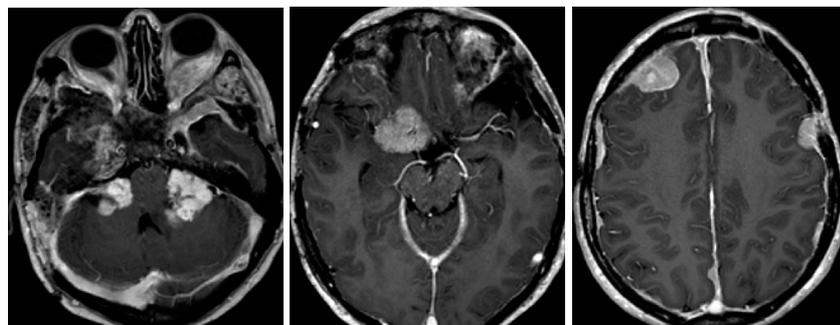


Figura 2. Donna di 26 anni affetta da NF2. RM assiale che mostra una intensa impregnazione post-mezzo di contrasto di schwannomi acustici bilaterali e meningiomi multipli della base e della convessità cranica.

□ Neurofibromatosi in Neuro-Oncologia: le peculiarità del paziente pediatrico

M.L. GARRÈ, C. MILANACCIO, M. PAVANELLO, A. CAMA

S.S. di Neuro-Oncologia, Istituto Scientifico "Giannina Gaslini", Genova

* U.O. di Neurochirurgia, Istituto Scientifico "Giannina Gaslini", Genova

Le Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) e di tipo 2 (NF2) rappresentano le più comuni facomatosi e predispongono allo sviluppo di tumori del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) con varie modalità e tempi di comparsa. Benché conosciute da tempo, molti aspetti circa la patogenesi dei tumori ad esse associati non sono a tutt'oggi ancora ben spiegati, così come non esistono ancora terapie risolutive dei tumori associati alla NF2 o dei tumori maligni del SNP associati alla NF1. Per quanto riguarda le sedi di insorgenza, il pattern di età di comparsa delle manifestazioni cliniche e la storia naturale, esse devono essere esaminate nell'arco di tutta la vita del soggetto e delle famiglie affette per essere ben comprese. In questa prospettiva l'età pediatrica che va dai 0 ai 14 anni non è che una piccola parte dell'intera durata di malattia, tuttavia, si tratta proprio della fase iniziale e, perciò, forse di quella più delicata. In questa fascia di età, infatti, si manifestano nella NF1 alcuni tra gli aspetti più peculiari, quali i gliomi delle vie ottiche o la loro regressione spontanea; per la NF2, sebbene la malattia abbia in genere le sue manifestazioni più conclamate nell'età adulta, i casi esordienti in età pediatrica possono essere più gravi ed avere una prognosi infausta. Per entrambe le sindromi dato il lungo arco di tempo in cui si possono manifestare le complicanze oncologiche, è essenziale sottolineare l'importanza di una collaborazione tra neurooncologia dell'adulto e del bambino ai fini di una corretta transizione verso la vita adulta.

Per chiarezza di esposizione si affronteranno le due sindromi separatamente, concentrando particolarmente l'attenzione sulle loro correlazioni con i tumori del sistema nervoso centrale.

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1. È fra tutte la più comune sindrome genetica predisponente ai tumori del sistema nervoso centrale e periferico; interessa tutti i gruppi etnici, entrambi i sessi e tutte le età. L'incidenza è di 1/3.000 individui nella popolazione generale. La penetranza è del 100% a 5 anni. È un classico esempio di malattia autosomica dominante con una espressività molto variabile; i mosaicismi possono presentare soltanto neurofibromi multipli o neurinomi plessiformi. L'individuazione di una specifica mutazione genica germinale a livello del locus per la NF1 non è sufficiente a predire con certezza il fenotipo.

Il gene della NF1 è stato identificato a livello del cromosoma 17q11.2. L'intero gene interessa circa 300.000 nucleotidi del DNA con una parte aperta di 8.454 nucleotidi; l'RNA messaggero varia da 11.000-13.000 nucleotidi ed è individuabile a vari livelli dei tessuti esaminati. Sono state trovate, in persone affette da NF1, mutazioni germinali caratterizzate da grosse delezioni o mutazioni "missense" o "non-sense". Il gene della NF1 produce una proteina chiamata "neurofibromina" una proteina di 2.818 aminoacidi altamente espressa nel sistema nervoso. Questa proteina ha similarità strutturali e funzionali con una famiglia di proteine denominate "GTP-ase activating proteins (GAP)" capaci di "down"-regolare un proto-oncogene cellulare: il *p21-ras*. Il *ras* è stato implicato nel controllo della crescita cellulare e nella differenziazione cellulare; la capacità della neurofibromina di "down"-regolare il *p21-ras* suggerisce che la perdita di neurofibromina possa funzionare come parte della via di attivazione di una tirosin-kinase che interessa i recettori di tiroxina kinasi, epidermal growth factor ed i recettori di un fattore di crescita delle piastrine. In vari tumori sono

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Luisa Garrè, Struttura Semplice di Neuro-Oncologia, Istituto Scientifico "Giannina Gaslini", largo 5 Maggio 39, 16147 Genova (GE), tel. 010-5636812, fax 010-3777485, e-mail: garrema@iol.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 20-23.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

state osservate mutazioni somatiche del gene NF1 in assenza di espressione della proteina neurofibromina.

Malgrado i progressi compiuti nel definire il pattern di mutazioni del gene della NF1, la diagnosi di NF1 è quasi esclusivamente basata sui criteri clinici. Il rischio di mortalità e morbilità è legato alle complicanze della malattia, tra cui i tumori. Purtroppo per ora non vi è la possibilità di prevedere quali complicanze si verificheranno e quando si verificheranno, anche all'interno di una stessa famiglia. La variabilità fenotipica della NF non è stata ancora chiaramente spiegata.

TIPO E FREQUENZA DI TUMORI IN NF1. I tumori rappresentano la complicanza più grave della NF1. I pazienti con NF1 hanno da 4 a 6 volte maggiore possibilità, rispetto ad un soggetto normale, di sviluppare dei tumori (del sistema nervoso centrale, tumori benigni e maligni del sistema nervoso periferico: MPNST, rhabdomyosarcoma e vari tipi di leucemia). Non è ancora noto il background genetico e clinico che predica in generale quale tumore si verificherà e molte domande restano senza risposta: quali sono i meccanismi biologici che promuovono lo sviluppo di tumori nella NF1? Chi è più a rischio tra i soggetti con NF1 di sviluppare un tumore? Chi è più a rischio di sviluppare una neoplasia maligna del sistema nervoso periferico? Quali persone portatrici della mutazione del gene NF1 dovrebbero essere sottoposte a screening con frequenza maggiore per cancro o a programmi per la prevenzione o la diagnosi precoce di cancro?

NF1 E TUMORI CEREBRALI. I gliomi a basso grado di malignità istologica, e tra questi l'Astrocitoma Pilocitico (AP), sono i tumori che più frequentemente colpiscono i soggetti affetti da NF1. Sebbene essi possano originare in qualsiasi parte del cervello, le vie ottiche ed il tronco encefalico sono le sedi più frequenti. Nell'esperienza dell'Unità Operativa di Neurochirurgia dell'Istituto "Giannina Gaslini", su una serie recente di 102 casi di tumore del SNC nella NF1, abbiamo osservato che il 20% dei casi presentava tumori multipli, cioè in più sedi contemporaneamente. Gli AP si manifestano più frequentemente nel primo decennio, anzi la loro massima frequenza è segnalata nei primi 6 anni di vita. La prognosi *quoad vitam* degli AP nella NF1 è generalmente molto buona ed è riportato, come anche da noi osservato, che sia significativamente migliore rispetto agli astrocitomi pilocitici non associati a NF1. Tuttavia la prognosi funzionale può venire compromessa come conseguenza del sommarsi degli effetti dovuti alla malattia a quelli iatrogeni (danno postchirurgico o postradioterapico); le disfunzioni conseguenti possono essere molto gravi (ipovisione, cecità, insufficienza ipotalamica, disfunzione midollare, ecc.) e variano in rapporto alla sede. Il comportamento clinico e biologico degli AP associati a neurofibromatosi sono nel complesso non prevedibili ed occorre un congruo periodo di osservazione per cogliere una tendenza peggiorativo o migliorativo. La regressione spontanea è riportata nel 7% dei casi. Allo stato attuale delle conoscenze resta aperto il problema su quale sottogruppo di pazienti affetti da AP

nella NF1 abbia una evoluzione favorevole sia dal punto di vista della sopravvivenza che delle funzioni, quale sottogruppo si giovi di un trattamento tempestivo o quale invece sia destinati ad una regressione spontanea.

ALTRI TUMORI ASSOCIATI A NF1. I tumori maligni del SNC nella NF1 rappresentano la complicanza più grave in assoluto in quanto l'evoluzione è generalmente fatale. Non si conoscono trattamenti medici efficaci compresa la radioterapia e l'asportazione radicale (che correla con la sede) rimane il fattore prognostico più importante. La degenerazione maligna nell'ambito di un neurofibroma è stata messa in correlazione alla presenza di microdelezioni del gene NF1, ma il pattern genetico dei casi che sviluppano questa complicazione deve essere studiato più approfonditamente. Il dolore, spesso non correlato alle dimensioni del tumore, è un sintomo precoce di malignizzazione. Interessante, ma non ancora sufficientemente studiata, è l'associazione fra NF1 e altri tipi di tumori primitivi del SNC, come l'ependimoma, il medulloblastoma o il meningioma. La frequenza di questi oncotipi è riportata con frequenza crescente.

NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 2. La neurofibromatosi di tipo 2 (1:40-50.000 casi), 10 volte meno frequente della NF1, ad eredità autosomica dominante è anche detta MISME (Multiple Inherited Schwannomas, Meningiomas and Ependymomas); tale terminologia anglosassone ben si confà alle manifestazioni cliniche prevalenti con cui si presenta la malattia. Rispetto alla NF1, dalla quale differisce notevolmente, infatti le alterazioni cutanee, le displasie scheletriche ed i deficit intellettivi sono o totalmente assenti o di minore rilevanza. Tra i criteri per una diagnosi di certezza, oltre alla presenza di schwannomi vestibolari bilaterali o alla familiarità per schwannoma vestibolare, meningioma e schwannoma periferico, la cataratta corticale giovanile rappresenta una manifestazione non tumorale tipica e non presente nella NF1. La ricerca genetica, notevolmente progredita negli ultimi 10 anni, indica nella mancanza di una specifica proteina conosciuta come merlina, la causa della malattia. Il locus del gene soppressore responsabile, con la sua delezione, della mancanza di tale proteina è localizzato sul cromosoma 22 (22q12). Malgrado questi progressi, alcuni aspetti sono ancora non completamente chiari: la differenza genetica fra tumori dell'adulto e del bambino e la differenza genetica che sottintende la variabile evolutività fra tipi tumorali nella stessa persona o fra persone affette nella stessa famiglia.

TUMORI INTRACRANICI. Possono essere schwannomi con maggior interessamento delle strutture acustico-vestibolari bilaterali. Non è infrequente trovare un coinvolgimento del V paio di nervi cranici con lesioni che, se pure a lenta evolutività, possono raggiungere dimensioni ragguardevoli. Gli schwannomi vestibolari sono più rari nel bambino. I meningiomi, che spesso compaiono a "poussée" successive, in genere invece coinvolgono più sedi. Dal punto di vista neuroradiologico non vi sono differenze sostanziali con i meningiomi non associati a sindromi, se non per la molteplicità delle sedi di interessamento nella NF2. Sedi rare ma,

osservabili anche in età pediatrica sono le localizzazioni meningiomatose del IV ventricolo e quelle del nervo ottico. Manifestazioni isolate, in queste sedi, verificatisi nella prima infanzia (< 10 anni) dovrebbero sempre far sospettare una NF2 o comunque bisognerebbe escluderla con indagini appropriate, prolungata sorveglianza ed eventuale consiglio genetico, in quanto i meningiomi sono una patologia molto rara in età pediatrica se non associati a facomatosi. Presso l'Istituto Pediatrico "Giannina Gaslini" abbiamo osservato 2 casi in cui fu diagnosticato un meningioma in età inferiore ai 5 anni (uno a 11 mesi ed uno a 4 anni) ed entrambi i casi svilupparono, a distanza rispettivamente di 10 e 11 anni, nuove localizzazioni meningiomatose.

TUMORI SPINALI. Nella sede spinale si possono verificare, con le stesse caratteristiche neuroradiologiche delle forme intracraniche, meningiomi, per esempio a livello della giunzione bulbo-midollare. Le localizzazioni spinali di meningiomi nell'età pediatrica sono, nella nostra esperienza, molto rare. Gli schwannomi periferici spinali sono invece di frequente riscontro, ma spesso, nel bambino, di scarso rilievo clinico; infatti, in genere, non sono evolutivi e la prognosi è buona dopo asportazione chirurgica. Le manifestazioni più peculiari a livello spinale sono date dagli ependimomi intramidollari, che sono spesso multipli, con evolutività molto lenta o addirittura assente; tuttavia possono portare, seppure lentamente, a compromissione funzionale, in quanto vanno ad interessare peculiarmente il midollo spinale a livello della sua parte anteriore. Generalmente possiedono un piano di clivaggio con il tessuto peri-tumorale, per cui l'asportazione può essere completa, a differenza dei gliomi intramidollari, in cui questo può non avvenire.

Data la scarsa evolutività degli ependimomi spinali associati a NF2 in età pediatrica, spesso si adotta una sorveglianza neuroradiologica, clinica e neurofisiologica, prima di proporre un trattamento chirurgico.

TRATTAMENTO E PROGNOSI. La diagnosi di NF2 in età pediatrica è rara e le manifestazioni di tipo tumorale ad essa associate non sono ancora sufficientemente conosciute. La prognosi sembra peggiore nel bambino; infatti, la velocità di crescita e la gravità delle localizzazioni tumorali sono inversamente proporzionali all'età del paziente. È attualmente allo studio se vi siano differenze genetiche che spieghino tale differenza di comportamento. La molteplicità, la criticità delle sedi di interessamento e il susseguirsi di lesioni secondo una cronologia non del tutto prevedibile, nello stesso paziente, rendono difficili le scelte terapeutiche e generalmente sfavorevole sia la prognosi *quoad vitam* che quella funzionale. Tuttavia negli ultimi 10 anni abbiamo osservato una certa evoluzione nell'approccio diagnostico e terapeutico ai tumori associati a NF2 grazie a numerosi fattori quali: l'affinamento delle tecniche neuroradiologiche, la diffusione di programmi di screening clinico, neuroradiologico e genetico e di una strategia chirurgica più articolata. Inoltre, le équipes mediche e chirurgiche che si occupano di queste patologie hanno imparato a lavorare in modo più interdisciplinare e ciò è di rilevan-

za importanza anche dal punto di vista chirurgico in quanto lo schwannoma vestibolare, per esempio, richiede particolare specializzazione nel campo otologico e maxillo-faciale, così come i tumori intramidollari richiedono l'eccellenza di un centro di chirurgia spinale. La necessità di salvaguardare il più possibile le funzioni neurologiche ha portato anche ad un affinamento delle tecniche di valutazione neurofisiologica, che consentono una più accurata valutazione funzionale pre-, peri- e post-operatoria. I programmi di screening neuroradiologico, sempre più spesso adottati nei casi di nota familiarità, consentono l'identificazione precoce delle lesioni: quando cioè esse sono ancora asintomatiche; se ciò abbia comportato un vantaggio non è ancora noto. Il moderno approccio diagnostico e terapeutico include le seguenti strategie: "wait and see", asportazione chirurgica, radioterapia, radiochirurgia, chemioterapia (oncocarbide) e terapie sperimentali (allo studio). Soltanto l'asportazione chirurgica e la radiochirurgia (per gli schwannomi vestibolari) hanno dimostrato provata utilità. Per l'elevata difficoltà diagnostica e terapeutica di questi casi, si dovrebbe sempre essere indirizzati a Centri di riferimento regionali o nazionali specializzati nel campo. Un recente studio inglese ha dimostrato come la prognosi sia largamente dipendente, oltre che dal fattore età e dalla presenza di meningiomi multipli, anche dall'essere curati presso un Centro specialistico. Presso l'Unità Operativa di Neurochirurgia dell'Istituto "Giannina Gaslini", nel periodo tra il 1976 ed il 2004, sono stati diagnosticati 764 casi di tumori del SNC e del SNP, di cui 8 erano associati a NF2 (1%), con un'età che variava dai 5 a 15 anni (media: 7,7) e 4 erano maschi e 4 femmine. La durata del follow up variava da 11 mesi a 180 mesi (media: 101 mesi). I tipi di tumori osservati negli 8 casi sono stati: meningiomi multipli in 6 casi (75%), schwannoma vestibolare in 7 casi (87,5%), ependimoma spinale in 5 casi (62%) e schwannomi multipli in 4 casi (50%). Il trattamento è stato prevalentemente chirurgico, in quanto esso è stato adottato in 6/7 pazienti. La decisione chirurgica era correlata principalmente alla presenza di sintomi o alle dimensioni in sedi critiche o se si trattava di lesioni evolutive alla RM. In 5 pazienti sono stati eseguiti più di 2 interventi. I casi operati per ependimoma intramidollare sono stati 2; tutti sono peggiorati neurologicamente a seguito dell'intervento, ma nessuno di essi è morto come conseguenza dell'evolutività dell'ependimoma. Un peggioramento neurologico si è avuto nel 70% dei meningiomi in sedi critiche. Non sono state osservate sequele nei casi operati per schwannoma periferico. Tre pazienti sono deceduti per progressione tumorale, di cui 2 per progressione di meningioma intracranico a 14 e 15 anni dalla diagnosi, ed uno a 14 anni dalla diagnosi per progressione di schwannomi intracranici. 5 casi sono ancora vivi con lesioni stabili, di cui 2 dopo chirurgia e rispettivamente a + 13 e + 14 anni dalla diagnosi.

Date le conseguenze neurologiche spesso permanenti di un approccio chirurgico radicale di queste lesioni, a fronte del-

l'impossibilità a controllare comunque l'evoluzione di malattia, negli ultimi 5 anni abbiamo adottato un approccio di sorveglianza dei pazienti, specie per le lesioni intramidollari, quelle vestibolari ed i meningiomi in sede critica, cercando di applicare il più possibile un approccio multidisciplinare, riferendo i casi agli specialisti di volta in volta necessari.

Per meningiomi multipli, evolutivi e non passibili di asportazione per la sede, proponiamo un trattamento chemioterapico per os con il farmaco oncocarbide, che è stato utilizzato con qualche successo in casi di meningioma inoperabile dell'adulto. Il suo impiego è stato supportato da evidenze sperimentali su colture cellulari ed impianti tumorali sul topo nudo, ma i risultati degli studi clinici finora riportati restano controversi circa una sua reale efficacia. I

tumori associati a NF2 rappresentano un evento raro nella nostra casistica pediatrica; tuttavia la mortalità è elevata a dispetto della benignità istologica e, la compromissione funzionale, dovuta ai tumori stessi ed ai provvedimenti chirurgici (che rappresentano per ora l'unica terapia disponibile), rendono la malattia a prognosi severa, con gravi ripercussioni sulla qualità di vita del paziente e delle famiglie. Le esperienze con farmaci chemioterapici, usati per rallentare l'evoluitività dei tumori più aggressivi (meningiomi), sono sporadiche (oncocarbide). Una maggiore conoscenza della biologia di questi tumori e della loro storia naturale dovrebbe stimolare sempre più la ricerca di terapie innovative, basate sui risultati della ricerca genetica, che possano portare alla sostituzione della proteina mancante e quindi a riparare l'errore genetico di base.

□ Modelli murini per lo studio delle neurofibromatosi

M. GIOVANNINI

*The Center for Neural Tumor Research, House Ear Institute,
and the Department Cell and Neurobiology, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (USA)*

La neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante. Si tratta di una sindrome ereditaria di predisposizione a tumori del sistema nervoso il cui segno patognomonico è la presenza di schwannomi bilaterali, tumori che si sviluppano a livello della branca vestibolare dell'VIII nervo cranico (acustico). Altre manifestazioni includono schwannomi di altri nervi cranici e meningiomi. Mutazioni somatiche del gene *Nf2* sono state descritte in schwannomi e meningiomi sporadici ed in circa il 60% dei casi di mesotelioma pleurale. Queste mutazioni sono generalmente associate alla perdita del secondo allele del gene *Nf2*. Durante il processo di tumorigenesi l'inattivazione funzionale del gene avviene in due tappe, suggerendo che il gene *Nf2* può essere considerato come un "soppressore tumorale".

Tre diverse strategie hanno condotto all'inattivazione biallelica germinale del gene *Nf2* nel topo e hanno dimostrato che la sua assenza non è compatibile con lo sviluppo normale dell'embrione⁽³⁾. Gli embrioni sono morti precocemente per un difetto nel processo di gastrulazione. L'anomalia degli embrioni *Nf2* non sembra dovuta ad un difetto di proliferazione delle cellule embrionali, ma ad un difetto di produzione di strutture extra-embriionali necessarie alla formazione del mesoderma. Oltre alla sua funzione di soppressore tumorale, *Nf2* sembra dunque avere un ruolo fondamentale nel corso dello sviluppo. L'eterozigosi per *Nf2*, che costituisce l'esatta copia del genotipo dei pazienti NF2, ha provocato nei topi un tasso elevato di tumori ossei più o meno aggressivi in funzione del background genetico. Questi tumori, anche se confermano la funzione di soppressore tumorale di *Nf2* nel topo, non sono caratteristici della malattia umana, e i topi eterozigoti non sono dunque un buon modello per la NF2. Un'ipotesi per

spiegare questa differenza fenotipo uomo/topo potrebbe essere legata alla predisposizione verso la perdita spontanea del secondo allele normale. Questa perdita è più frequente negli osteoblasti nel topo e nelle cellule di Schwann e nelle cellule aracnoidee nell'uomo.

Al fine di circoscrivere l'inattivazione del gene *Nf2* a un gruppo di cellule, all'occorrenza cellule di Schwann e cellule aracnoidee, la tappa successiva è stata di sviluppare un modello murino di inattivazione condizionale^(3,9). Il sistema utilizzato per la produzione di questi modelli animali fa uso dell'enzima Cre, una proteina di 38 kD derivata dal batteriofago P1 in grado di catalizzare la ricombinazione di una specifica sequenza tra due identici siti di DNA a doppio filamento. Il sito di ricombinazione riconosciuto da Cre è una sequenza di 34 pb di DNA a doppio filamento, chiamata loxP. Il sito loxP è un sito palindromico, con l'eccezione delle otto paia di basi interne, che determinano la direzionalità al sito. In un complesso Cre-loxP, i siti loxP sono allineati in orientamento antiparallelo e sono legati da quattro subunità identiche di Cre, che partecipano alla formazione di un anello in cui ogni subunità contatta altre due subunità adiacenti. L'enzima Cre può catalizzare l'integrazione, l'escissione o il riarrangiamento del DNA, a seconda del relativo posizionamento e dell'orientamento dei due siti loxP coinvolti. In questi modelli animali, viene indotta l'espressione della ricombinasi Cre che taglia una specifica sequenza di DNA fiancheggiata da due siti loxP opportunamente posizionati. Questa tecnica di mutagenesi condizionale è stata ampiamente utilizzata nel corso degli ultimi anni al fine di studiare, in maniera tessuto-specifica, la funzione dei geni murini, soprattutto in quei casi in cui l'inattivazione biallelica costitutiva di un determinato gene risultava essere non-vitale. Abbiamo dunque generato dei

Corrispondenza: Dr. Marco Giovannini, The Center for Neural Tumor Research, House Ear Institute, University of Southern California, 2100 W. 3rd Street, Los Angeles, CA 90057, USA, e-mail: mgiovannini@hei.org, www.hei.org/research/cmb/neural_tumor/index.html
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 24-25.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

topi nei quali l'esone 2 del gene *Nf2* è fiancheggiato dai siti loxP (*Nf2^{lox2/lox2}*). L'incrocio di questi topi con dei topi transgenici che esprimono il gene della ricombinasi Cre controllata dal promotore P0 specifico di una parte di cellule derivate dalla cresta neurale, origina dei topi P0Cre; *Nf2^{lox2/lox2}* nei quali il gene *Nf2* è inattivo nelle cellule di Schwann. Questi topi *Nf2* KO condizionali sviluppano schwannosi (82%), schwannomi (24%) e opacità del cristallino (18%), presentando così la maggior parte delle manifestazioni cliniche della patologia umana⁽¹⁰⁾. Abbiamo anche dimostrato che un topo transgenico che sovraesprime nelle cellule di Schwann, sotto il controllo del promotore P0, un mutante naturale della proteina NF2 depleto degli amminoacidi 39-121 (P0SCHΔ39-121) sviluppa iperplasia schwanniana e schwannomi⁽²⁾. Questo suggerisce che alcuni mutanti di NF2 potrebbero avere proprietà oncogeniche quando sovraespressi. Tuttavia è importante sottolineare che questa sovraespressione non è fisiologica. Infatti nell'uomo, con espressione genica controllata dal promotore endogeno, la proteina mutante non è evidenziabile nei tumori probabilmente a causa della sua rapida degradazione da parte del proteosoma. I meccanismi tumorigenici non sono quindi gli stessi nell'uomo e nel modello murino: nell'uomo, la degradazione rapida del mutante SCHΔ39-121 determina un'assenza della proteina, mentre nel topo la sovraespressione di questa proteina ha un effetto dominante-negativo, probabilmente per saturazione della proteina NF2 endogena nel citoplasma che determina un'inattivazione funzionale. Il confronto fra inattivazione del gene (KO condizionale) e alterazione funzionale (transgene P0SCHΔ39-121) mostra grandi similitudini tra i due modelli. Per il modello di meningioma, abbiamo messo a punto una tecnica di iniezione intracranica di adenovirus codificante il gene della ricombinasi Cre (adCre); questo ha permesso di inattivare *in situ* il gene *Nf2* nel topo *Nf2^{lox2/lox2}*. Tale inattivazione ha portato allo sviluppo di zone di iperplasia meningea, meningiomi di diversi sottotipi istologici, compresi meningiomi spinali dovuti a diffusione dell'adenovirus nel liquido cefalo-rachidiano^(4,5).

I vantaggi di questi modelli animali sono molteplici in quanto, oltre a favorire la ricerca e la validazione di nuove terapie⁽¹⁾, permettono di studiare i meccanismi molecolari responsabili della patogenesi della NF2⁽⁶⁻⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Evans D.G., Kalamarides M., Hunter-Schaedle K., Blakeley J., Allen J., Babovic-Vuskanovic D., Belzberg A., Bollag G., Chen R., DiTomaso E., Golfinos J., Harris G., Jacob A., Kalpana G., Karajannis M., Korf B., Kurzrock R., Law M., McClatchey A.I., Packer R., Roehm P., Rubenstein A., Slattery III W., Tonsgard J.H., Welling B., Widemann B., Yohay K., Giovannini M.: Consensus recommendations to accelerate clinical trials for neurofibromatosis type 2. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (16): 5032-5039.
2. Giovannini M., Robanus-Maandag E., Niwa-Kawakita M., van der Valk M., Woodruff J.M., Goutebroze L., Merel P., Berns A., Thomas G.: Schwann cell hyperplasia and tumors in transgenic mice expressing a naturally occurring mutant NF2 protein. *Genes Dev* 1999; 13 (8): 978-986.
3. Giovannini M., Robanus-Maandag E., van der Valk M., Niwa-Kawakita M., Abramowski V., Goutebroze L., Woodruff J.M., Berns A., Thomas G.: Conditional biallelic *Nf2* mutation in the mouse promotes manifestations of human neurofibromatosis type 2. *Genes Dev* 2000; 14 (13): 1617-1630.
4. Kalamarides M., Niwa-Kawakita M., Leblois H., Abramowski V., Perricaudet M., Janin A., Thomas G., Gutmann D.H., Giovannini M.: *Nf2* gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes Dev* 2002; 16 (9): 1060-1065.
5. Kalamarides M., Stemmer-Rachamimov A.O., Takahashi M., Han Z.Y., Chareyre F., Niwa-Kawakita M., Black P.M., Carroll R.S., Giovannini M.: Natural history of meningioma development in mice reveals: a synergy of *Nf2* and p16(*Ink4a*) mutations. *Brain Pathol* 2008; 18 (1): 62-70.
6. Lallemand D., Manent J., Couvelard A., Watilliaux A., Siena M., Chareyre F., Lampin A., Niwa-Kawakita M., Kalamarides M., Giovannini M.: Merlin regulates transmembrane receptor accumulation and signaling at the plasma membrane in primary mouse Schwann cells and in human schwannomas. *Oncogene* 2009; 28 (6): 854-865.
7. McClatchey A.I., Giovannini M.: Membrane organization and tumorigenesis - the NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev* 2005; 19 (19): 2265-2277.
8. Morrison H., Sperka T., Manent J., Giovannini M., Ponta H., Herrlich P.: Merlin/neurofibromatosis type 2 suppresses growth by inhibiting the activation of Ras and Rac. *Cancer Res* 2007; 67 (2): 520-527.
9. Robanus-Maandag E., Giovannini M., van der Valk M., Niwa-Kawakita M., Abramowski V., Antonescu C., Thomas G., Berns A.: Synergy of *Nf2* and p53 mutations in development of malignant tumours of neural crest origin. *Oncogene* 2004; 23 (39): 6541-6547.
10. Stemmer-Rachamimov A.O., Louis D.N., Nielsen G.P., Antonescu C.R., Borowsky A.D., Bronson R.T., Burns D.K., Cervera P., McLaughlin M. E., Reifenberger G., Schmale M. C., MacCollin M., Chao R. C., Cichowski K., Kalamarides M., Messerli S. M., McClatchey A. I., Niwa-Kawakita M., Ratner N., Reilly K.M., Zhu Y., Giovannini M.: Comparative pathology of nerve sheath tumors in mouse models and humans. *Cancer Res* 2004; 64 (10): 3718-3724.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEUROFIBROMATOSI IN NEURO-ONCOLOGIA"

□ Un programma integrato di diagnosi molecolare della neurofibromatosi di tipo 1

D. BIANCHESSI, M. EOLI, E. SALSANO, F. NATACCI*, V. SALETTI**, S. GUZZETTI, F. NOVARA***, D. RIVA**, F. LALATTA*, G. FINOCCHIARO

U.O. di Neurologia VIII e di Neuroncologia Molecolare, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano
* *Servizio di Genetica Medica, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano*
** *Unità di Neurologia dello Sviluppo, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*
*** *Dipartimento di Patologia Umana ed Ereditaria, Sezione di Biologia Generale e Genetica Medica, Università degli Studi, Pavia*

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è la più comune malattia ereditaria associata a tumori del sistema nervoso.

Nel bambino e nell'adulto con NF1 la più comune neoplasia del sistema nervoso centrale (SNC) è il glioma. Il 15-20% dei bambini con NF1 sviluppa astrocitomi di basso grado che interessano le vie ottiche; solo il 2% dei pazienti con NF1 sviluppa un glioma maligno. L'altro più frequente tumore benigno interessa il sistema nervoso periferico (SNP) ed è il neurofibroma plessiforme, presente nel 30-50% dei pazienti. I pazienti con NF1 affetti da neurofibroma plessiforme hanno un rischio 20 volte maggiore di sviluppare tumori maligni della guaina dei nervi periferici (MPNST: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors) rispetto ai pazienti con NF1 senza questa patologia. I MPNST sono comunque più frequenti nei pazienti con NF1 rispetto alla popolazione generale, con una prevalenza > 5%. Pazienti la cui mutazione è dovuta ad una delezione dell'intero gene e di geni contigui possono presentare difficoltà di apprendimento, dismorfismo facciale, precoce sviluppo di neurofibromi cutanei e paraspinali e maggiore rischio di sviluppare MPNST.

Nel periodo 2003-2008 abbiamo sottoposto ad analisi molecolare del DNA genomico 81 pazienti senza vincoli di parentela (52 adulti e 29 bambini): 57 sono stati diagnosticati secondo i criteri del National Institutes of Health (*Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch*

Neurol 1988; 45 (5): 575-578), mentre 24 presentavano una sola delle caratteristiche cliniche. Abbiamo trovato 36 mutazioni nel gene *Nf1*, di cui 32 tra i 57 casi con diagnosi clinica completa (56%). Tutte le mutazioni sono state caratterizzate a livello genomico utilizzando due tecniche in grado di rilevare le tipologie di mutazioni più frequenti: la cromatografia liquida ad alta risoluzione (tecnologia Denaturing High Performance Liquid Chromatography: DHPLC) e il sequenziamento. Oltre il 50% delle mutazioni trovate non erano note. Per incrementare la percentuale di mutazioni identificate abbiamo studiato successivamente con la tecnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) il DNA genomico di tutti i pazienti negativi all'analisi DHPLC e sequenziamento.

Abbiamo utilizzato MLPA SALSA P081/082 NF1 kit per ricercare delezioni o inserzioni localizzate all'interno del gene *Nf1* e MLPA SALSA P122B kit per la ricerca di delezioni che interessano l'intero gene *Nf1* e geni contigui (microdelezioni). Con queste indagini sono state rilevate altre 9 mutazioni: 2 delezioni di un singolo esone, 3 duplicazioni di un singolo esone e 4 microdelezioni. Le 4 microdelezioni sono state validate con la tecnica array-CGH (array Comparative Genomic Hybridization). 7/9 mutazioni appartenevano al gruppo dei 57 pazienti con diagnosi clinica completa di NF1: 4 microdelezioni con dimensioni 0,97-1,8 Mb (3 con l'intero gene deletato e 1 con delezione dell'esone 1), 1 delezione e 2 duplicazioni esoniche.

Corrispondenza: Dr.ssa Donatella Bianchessi, U.O. di Neuroncologia Molecolare, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942285, e-mail: bianchessi@istituto-besta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 26-27.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

La percentuale di mutazioni nei 57 casi con diagnosi clinica è così passata dal 56% al 67% (39/57).

La tecnica MLPA ha incrementato la capacità di identificare mutazioni nei nostri pazienti con NF1 e sarà usata come

primo livello nel nostro schema di analisi mutazionale per identificare rapidamente sia delezioni/duplicazioni esoniche sia delezioni complete del gene che non necessitano di DHPLC e sequenziamento.

□ **Espressione della neurofibromina e sua correlazione con p-21 e EGF-R nei tumori astrocitari sporadici ed associati a neurofibromatosi di tipo 1**

M. DEL BASSO DE CARO, L. SPARANO, C. PECA*, P.L. VERGARA*, G. PETTINATO, F. MAIURI*

Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Sezione di Anatomia Patologica e Citopatologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

** Dipartimento di Scienze Neurologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI. L'anomalia genetica alla base della Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) consiste nella mutazione del gene *Nf1*, localizzato sul cromosoma 17q; questo gene codifica per una proteina, denominata neurofibromina. Questa proteina ha attività GTPasica (idrolizza il GTP: Guanosintrifosfato), iporegola la proteina p-21 favorendone l'inattivazione e funzionando così come fattore di soppressione tumorale. Pazienti con neurofibromatosi tipo I, nei quali è ridotta o assente, hanno un aumentato rischio di sviluppare neoplasia, in particolare astrocitomi. Inoltre la mancata espressione di questa proteina è stata descritta sia in altri tumori associati alla NF1 (neurofibromi, feocromocitomi) che in tumori sporadici (melanomi, neuroblastomi). Scopo del presente studio è quello di valutare l'espressione della neurofibromina in una serie di tumori astrocitari sporadici ed associati a neurofibromatosi e di correlarla con l'espressione della proteina p-21 e dell'EGF-R (Epidermal Growth Factor Receptor).

MATERIALI E METODI. Cinquanta pazienti con tumori astrocitari sono stati inclusi nello studio. Si tratta di 32 maschi e 18 femmine con età media di 40,9 anni. I pazienti sono stati divisi in due gruppi. Il gruppo I comprende 40 pazienti con tumori sporadici, di cui 10 con astrocitoma pilocitico (WHO I), 10 con astrocitoma diffuso (WHO II), 10 con astrocitoma anaplastico (WHO III) e 10 con glioblastoma (WHO IV). Il gruppo II comprende 10 pazienti, di cui 3 con astrocitoma pilocitico (WHO I) e 7 con astrocitoma diffuso (WHO II). In tutti i pazienti è stata studiata l'espressione

della neurofibromina, della proteina p-21 ras e dell'EGF-R. La positività nel citoplasma delle cellule tumorali è stata classificata come assente (-), lieve (+) (< 30% delle cellule), moderata (++) (dal 30 al 60%) e marcata (+++) (> 60% delle cellule).

RISULTATI. Il gruppo I (tumori astrocitari sporadici) ha mostrato espressione di neurofibromina sempre presente e con positività marcata in tutti i 40 campioni, sia di basso che di alto grado. L'espressione di p-21 ras e EGF-R ha evidenziato positività lieve negli astrocitomi pilocitici, moderata negli astrocitomi diffusi e marcata negli astrocitomi anaplastici e nei glioblastomi; questi due fattori hanno presentato pertanto positività crescente in rapporto all'aumento del grado di malignità istologica.

Il gruppo II (tumori astrocitari associati alla neurofibromatosi di tipo 1) ha mostrato negatività per la neurofibromina e marcata positività sia per p-21 ras che per EGF-R in tutti i 10 campioni, sia astrocitomi pilocitici che diffusi.

CONCLUSIONI. I dati dello studio dimostrano che la marcata espressione di neurofibromina ha lo scopo di ridurre abnormi segnali proliferativi mediati da p-21 ras e EGF-R. La differente espressione dei fattori studiati nei tumori astrocitari di grado I e II (neurofibromina presente e marcata e p-21 e EGF-R con intensità lieve o moderata nei tumori sporadici, neurofibromina assente e p-21 e EGF-R marcatamente positivi in quelli con NF1) conferma quanto detto e può essere correlata con il comportamento biologico e clinico spesso differente tra i due gruppi di tumori.

Corrispondenza: Prof.ssa Marialaura Del Basso De Caro, Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Università degli Studi "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7463477, fax 081-746343475, e-mail: marialaura.delbasso@unina.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 28.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEUROFIBROMATOSI IN NEURO-ONCOLOGIA"

□ La schwannomatosi

M. POLONI, R. BARBÒ*

U.S.C. di Neurologia, Ospedali Riuniti, Bergamo

** U.S.C. di Radiologia, Istituto Clinico "Humanitas", Bergamo*

La Schwannomatosi (SCH), malattia caratterizzata dalla formazione di tumori multipli che originano dalle cellule di Schwann, è una neurofibromatosi molto simile alla Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) e di tipo 2 (NF2), dalle quali si distingue, però, sia dal punto di vista patologico-clinico che da quello genetico, fino ad essere giustamente considerata una malattia distinta, da alcuni denominata Neurofibromatosi di tipo 2B o 3 (NF2B o NF3).

Per definizione, nella SCH non deve essere presente, né nel paziente né nei suoi familiari, lo o gli schwannoma(i) dell'VIII paio dei nervi cranici, che rimane caratteristica specifica della NF2 e che proprio per questo motivo deve essere accuratamente escluso, soprattutto nei soggetti in età giovanile sia con esami per immagini che con test strumentali. Rispetto alla NF1 non si osservano, invece, né i tumori multipli a partenza dai nervi periferici del tipo neurofibromi, né le neoplasie maligne (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: MPNST) che da questi si possono originare, né le neoplasie del sistema nervoso centrale del tipo gliomi, e neppure le multiple alterazioni di tipo displastico tipiche della NF1; possono osservarsi macchie caffè-latte, ma in numero minore. Sotto il profilo clinico uno dei problemi più importanti è il dolore neuropatico, provocato dalla compressione del tumore sui fascicoli dei nervi sensitivi; altre volte la crescita tumorale è progressiva, anche se lenta, con invasione-infiltrazione dei tessuti circostanti e possibile difficoltà di exeresi chirurgica radicale.

Nella SCH vi è grande variabilità del quadro clinico per presenza, oltre a malattie "definite" e "possibili", di forme "segmentali", che pur rispettando i criteri delle SCH definite e possibili sono limitate ad un arto e, comunque, a meno di 5 segmenti spinali contigui.

Il numero di pazienti che soffrono di questa condizione patologica non è ancora conosciuto, anche se l'incidenza non dovrebbe essere dissimile da quelle della NF2 (1/40.000). Sotto il profilo genetico è importante segnalare che il 50% circa dei pazienti ha una malattia sporadica, mentre quelli con familiarità positiva manifestano frequenti salti di generazione, a differenza da NF1 e NF2 trasmesse con modalità autosomico-dominante. Al presente, non sono ancora stati sviluppati test specifici per la diagnosi di SCH. Nell'ambito dell'ambulatorio per le neurofibromatosi, che si effettua settimanalmente presso l'Unità Strutturale Complessa di Neurologia degli Ospedali Riuniti di Bergamo dall'anno 2003 sono stati osservati in totale circa 500 pazienti, fra cui 13 casi inquadrabili come schwannomatosi, dei quali vengono qui presentati alcuni dati clinico-strumentali caratteristici. 6 pazienti (Z.A., P.L., E.V., F.N., F.B., C.N.) possono essere considerati casi tipici sia dal punto di vista patologico (schwannomi multipli, diffusi o segmentali, assenza di schwannoma del nervo vestibolare e di altre stigmati malformative), che clinico (presenza di sintomatologia dolorosa) e neuroradiologico (positività della RM locale, cioè mirata al segmento corporeo interessato), negatività della RM encefalica e midollare. 2 pazienti (E.M., G.B.) mostrano caratteristiche singolari, in quanto il primo manifesta un interessamento prevalente delle fibre motorie dei tronchi nervosi periferici, cioè una pseudopolineuropatia evidente dal punto di vista clinico e strumentale; mentre il secondo è stato sottoposto a numerosi interventi di asportazione di noduli dolorosi ora classificati come neurofibromi, ora come schwannomi ma le caratteristiche dei neurinomi residui all'indagine RM non sono tipiche per la SCH. Altri 4 casi sono ancora sospetti in

Corrispondenza: Prof. Marco Poloni, Dipartimento di Neuroscienze, U.S.C. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo (BG), tel. 035-269713, fax 035-266669, e-mail: marcopoloni@live.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 29-30.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

mancanza di conferma istologica (C.MG, M.M.,R.M., LC.A.), mentre 1 caso (Z.A.) è affetto da lipomatosi. In conclusione, accanto a forme tipiche di NF1, NF2, malattie rare ma ben conosciute e per cui sono stati definiti i criteri diagnostici clinici e genetici, si possono osservare anche casi di SCH, patologie di confine la cui eredita-

rietà non è certa e che portano a ipotizzare la presenza di un continuum fra le malattie da alterazione dei meccanismi di oncosoppressione; e più raramente si possono avere casi di lipomatosi.

Per una diagnosi differenziale precisa l'apporto dell'istologia è insostituibile.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEUROFIBROMATOSI IN NEURO-ONCOLOGIA"

□ La radiocirurgia con Cyberknife nella neurofibromatosi di tipo 2: l'esperienza del Centro Diagnostico Italiano nel trattamento degli schwannomi vestibolari e spinali

L.C. BIANCHI, G. BELTRAMO, L. BRAIT, A. BERGANTIN, I. MILANESI*, M. MARCHETTI*, L. FARISELLI*

*Centro Diagnostico Italiano, Milano*** Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

OGGETTO. Gli schwannomi vestibolari e spinali rappresentano una delle principali manifestazioni cliniche nella Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2). Scopo del presente studio è stato quello di valutare i risultati ottenuti dall'utilizzo della radiocirurgia con Cyberknife nel trattamento di queste lesioni in termini di controllo locale, risultati neurologici e preservazione dell'udito.

METODI. Cinque pazienti con 7 lesioni spinali (una cervicale, una toracica, 4 lombari ed una sacrale) sono pervenuti al nostro centro. In un solo caso il trattamento radiante è stato effettuato su residuo lesionale. Al tumore è stata erogata una dose variabile tra i 10 e i 25 Gy (media della dose di prescrizione di 17,5 Gy), all'isodose del 72-83% per un massimo di cinque frazioni. Il trattamento radiante ha utilizzato il sistema X-Sight Traking. Il treatment planning ha usufruito delle immagini TC (spessore fetta: 1,25 mm) e RM (T1 pesato con gadolinio) ed il Planning Target Volume (PTV) è stato definito come volume tumorale radiografico senza aggiunta di margine. Abbiamo trattato, inoltre, 7 pazienti con lesioni vestibolari in NF2 (2 sul lato destro, 5 a sinistra). La media della dose di trattamento è stata di 17,9 Gy, all'isodose del 70-85% in 3 frazioni. Solo un paziente ha ricevuto una dose totale di 20 Gy in 4 frazioni. La media della dose massima al tronco encefalico è stata di

17,4 Gy. L'immobilizzazione del paziente è stata ottenuta con l'utilizzo di una maschera termoplastica, a cui ha fatto seguito l'acquisizione di immagini TC e RM e la loro relativa fusione per meglio delineare il volume tumorale.

RISULTATI. La media del follow up clinico e radiologico è stata di 22 mesi (10-57). Un paziente è stato perso al follow up. In relazione al quadro radiologico, la RM ha documentato una percentuale di controllo tumorale pari al 100%. Al tempo del trattamento radiante 4 pazienti erano sordi. Una caduta di udito dal grado 3 al 4 secondo la scala di Gardner Robertson (GR) (*Gardner G., Robertson J.H.: Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 1988; 97: 55-66*) è stata osservata in 2 pazienti. Un paziente ha peggiorato la capacità uditiva passando da un grado 1 a 4 secondo la scala di GR. Non si sono osservati deficit dei restanti nervi cranici. Per i pazienti portatori di lesioni spinali non si sono registrati effetti collaterali acuti e nessun peggioramento neurologico.

CONCLUSIONI. La radiocirurgia con Cyberknife è comunque una procedura sicura ed efficace.

Sebbene i risultati non sembrano essere così buoni dal punto di vista della preservazione dell'udito, la Cyberknife tuttavia può essere considerata un'opzione di trattamento in casi selezionati.

Corrispondenza: Dr.ssa Livia Corinna Bianchi, Radioterapia Cyberknife, Centro Diagnostico Italiano, via Saint Bon 20, 20147 Milano (MI), tel. 02-48317623, fax 02-48317626, e-mail: lcbianchi@cdi.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 31.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEUROFIBROMATOSI IN NEURO-ONCOLOGIA"

□ Radiochirurgia stereotassica con LINAC nel trattamento dei neurinomi dell'acustico in pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 2

C. CARUSO, M. CIANCIULLI, A. MONACO, A.M. SCAPATI, D. GIAMMARINO, C. GIORGI, V. DONATO

U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "S. Camillo - C. Forlanini", Roma

INTRODUZIONE. I pazienti affetti da Neurofibromatosi di tipo 2 (NF2) presentano tipicamente neurinomi bilaterali del nervo acustico, del trigemino e del faciale. I risultati del trattamento di questi pazienti risultano, secondo la letteratura, peggiori rispetto ai casi sporadici e non correlati con la neurofibromatosi; inoltre, pochi studi pubblicati in letteratura hanno valutato l'impiego della radiochirurgia stereotassica con LINAC in questo setting di pazienti. La possibilità di preservare la capacità uditiva, nei casi in cui è già presente un deficit controlaterale, costituisce uno degli obiettivi primari dell'impiego della radiochirurgia stereotassica nei pazienti affetti da NF2.

MATERIALI E METODI. Presso l'Unità Operativa Complessa di Radioterapia dell'Ospedale "S. Camillo - C. Forlanini" di Roma sono state trattati, tra gennaio e marzo del 2009, 2 pazienti con pregressa diagnosi di NF2 che presentavano neurinomi bilaterali del nervo acustico. Entrambe le pazienti erano state sottoposte, rispettivamente 6 mesi e 2 mesi prima, ad asportazione di neurinoma dell'angolo ponto-cerebellare controlateralmente alla lesione oggetto del nostro trattamento. L'indicazione al trattamento stereotassico del neurinoma controlaterale è stata posta sia per l'aumento delle dimensioni, alla RM, della lesione pre-

cedentemente nota, e sia per la il progressivo deficit uditivo. Le dimensioni dei due target erano rispettivamente 2 e 1,5 cc. Entrambe le pazienti, dopo posizionamento dell'anello stereotassico, sono state sottoposte a TC e RM dell'encefalo di centraggio. L'individuazione del target e degli organi a rischio (OAR) è stata eseguita sulla fusione di immagini ottenuta dalle due metodiche. La radiochirurgia stereotassica, eseguita con LINAC 6 MV e Micro MultiLeaf Collimator (MMLC) di 3 mm, è stata eseguita con l'impiego di 5 archi non coplanari in un'unica frazione per una dose di 14 Gy all'isodose di riferimento del 95%.

RISULTATI E CONCLUSIONI. Il trattamento è stato ben tollerato da entrambe le pazienti che non hanno presentato tossicità acuta di tipo neurologico. Dopo due mesi dal trattamento radiochirurgico, è stata valutata la funzionalità uditiva del lato trattato, che è risultata invariata rispetto al controllo pre-trattamento. La radiochirurgia stereotassica effettuata con LINAC è una metodica che può essere impiegata nel trattamento dei pazienti affetti da NF2. Nonostante la storia naturale della malattia porti il paziente ad una ipoacusia progressivamente ingravescente, tale metodica può avere un valido impatto sulla preservazione della funzione uditiva.

Corrispondenza: Dr.ssa Cristina Caruso, U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "S. Camillo - C. Forlanini", circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Roma (RM), tel. 06-58704431, fax 06-58704673, e-mail: cristinacaruso@virgilio.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 32.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEUROFIBROMATOSI IN NEURO-ONCOLOGIA"

□ **Aspetti neuro-oncologici ed espressione del recettore per il GH in pazienti pediatrici affetti da neurofibromatosi di tipo 1**

I. MORRA, M. FORNI, C. CARLINO*, P. PERETTA*, P. RAGAZZI*, P. GAGLINI*, E. BASSO**, D. BERTIN**, S. VANNELLI***

Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Infantile "Regina Margherita" (O.I.R.M.) - Ospedale "S. Anna", Torino
** U.O. di Neurochirurgia Pediatrica, Ospedale Infantile "Regina Margherita" - Ospedale "S. Anna", Torino*
*** U.O. di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Infantile "Regina Margherita" - Ospedale "S. Anna", Torino*
**** Servizio di Auxologia, Ospedale Infantile "Regina Margherita" - Ospedale "S. Anna", Torino*

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una sindrome a trasmissione autosomica dominante con un'incidenza di 1 caso ogni 4.000 nascite. Nel 50% dei casi è dovuta a nuove mutazioni del gene *Nf1*, localizzato sul cromosoma 17q11.2. Questo gene codifica una proteina, la neurofibromina, la cui inattivazione porta a proliferazione cellulare e a sviluppo di neoplasie.

Presso l'Ospedale Infantile "Regina Margherita" di Torino dal 1994 ad oggi, sono stati seguiti 181 pazienti affetti da NF1, con un follow up medio di 6,4 anni, e con manifestazioni cliniche svariate, quali: manifestazioni cutanee, disordini endocrinologici, epilessie, ritardi di sviluppo, idrocefalo, malformazione di Chiari, tumori della vie ottiche

(35 pazienti) ed altri tumori (12 pazienti con neurofibromi, astrocitomi di vario grado e meningiomi).

I pazienti oncologici sono stati trattati a seconda dei casi mediante neurochirurgia o chemioterapia.

Allo scopo di valutare l'eventuale tendenza alla crescita di queste neoplasie, mediante immunoistochimica è stato ricercato il recettore per l'ormone della crescita (GH), il quale è risultato positivo nel 50% dei casi di glioma di alto grado, nel 33% dei casi di astrocitoma di II grado, nel 17% dei casi di astrocitoma pilocitico studiati, oltre che nei singoli casi di gliomatosi cerebrali e di meningioma analizzati. Tale espressione è risultata assai più rilevante nei neurofibromi periferici rispetto ai tumori intracranici.

Corrispondenza: Dr.ssa Isabella Morra, Servizio di Anatomia Patologia, Ospedale Infantile "Regina Margherita" e Ospedale "S. Anna", corso Spezia 60, 10126 Torino (TO), tel. 011-3135342, fax 011-3135412, e-mail: isamorra@yahoo.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 33.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEUROFIBROMATOSI IN NEURO-ONCOLOGIA"

□ Cisplatino ed etoposide a dosi ridotte nel trattamento dei gliomi a basso grado in progressione dell'età pediatrica

M. MASSIMINO, F. SPREAFICO, L. GANDOLA, D. RIVA*, G. POGGI**, V. BIASSONI, C.L. SOLERO*, S. GIOMBINI*, L. GENITORI***, F. SIMONETTI, M. CASANOVA, A. FERRARI, C. MEAZZA, R. LUKSCH, M. TEREZIANI, G. CEFALO***, C.A. CLERICI, M. PODDA, D. POLASTRI, F. GIANGASPERO****

Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

** Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

*** Istituto "Eugenio Medea", Bosisio Parini (Lecco)*

**** U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "Meyer", Firenze*

***** Servizio di Neuropatologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma, e I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)*

Dopo i risultati soddisfacenti ottenuti con il protocollo cisplatino (30 mg/sqm/d) ed etoposide (150 mg/sqm/d) somministrati per 3 giorni per 10 cicli complessivi⁽³⁾, abbiamo lanciato un nuovo protocollo istituzionale riducendo le dosi di cisplatino a 25 mg ed etoposide a 100 mg per gliomi a basso grado in progressione evolutiva. Il primo endpoint era mantenere la stessa percentuale di risposte (65%) e la stessa EFS (Event Free Survival) a tre anni riducendo la tossicità dei farmaci, manifestata come neurotossicità da cisplatino - valutata agli esami audiometrici - e la mielotossicità.

Dal dicembre 2000 al novembre 2007 abbiamo trattato 37 nuovi pazienti (22 maschi), con un'età mediana di 6 anni (6 mesi-14 anni). 7 avevano una Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) ed uno un'altra sindrome neurocutanea non meglio identificata. 23 avevano neoplasie delle vie ottiche (stadio 3 secondo la classificazione radiologica di Dodge^(2,4) in 22 casi e stadio 2 Dodge in 1 caso), 5 lesioni talamo-mesencefaliche, 5 cervico-midollari, 2 lesioni multiple encefaliche e spinali senza sicura sede primaria, uno lesioni nell'intero midollo spinale ed uno in sede temporale. In tutto i pazienti con malattia metastatica erano 8. Le diagnosi sono state cliniche in 13 casi ed istologiche in altri 24 pazienti: astrocitoma pilocitico in 17 casi, ganglioglioma in 3 casi, astrocitoma pilomixoido in 2 casi e fibrillare in 2 casi.

L'indicazione al trattamento è stata posta sulla base della progressione volumetrica a due RM successive e/o al deterioramento clinico, in genere rappresentato dalla perdita visiva, con una latenza mediana di 18 mesi dalla diagnosi originale (range: 0-10 anni). Come per la strategia precedente, gli intervalli tra i primi 4 cicli erano di 4 settimane, tra i 3 cicli successivi di 5 settimane, e tra gli ultimi tre di 6 settimane, con lo scopo di coprire un intervallo di 10-11 mesi somministrando 10 cicli. Dopo lo staging iniziale con RM, il follow up durante il trattamento era basato sull'esame clinico e neurologico prima di ogni ciclo, con la RM dopo i primi 3 cicli ed in seguito ogni 3 mesi per il primo anno. Ad un follow up mediano di 4 anni si è apprezzata la riduzione volumetrica del tumore in 24 pazienti (risposta parziale: RP in 16 casi, risposta completa: RC in un caso e riduzione minore negli altri) (65%), malattia stabile in 9 casi e progressione in 2 casi. Le risposte massime sono state apprezzate attualmente ad un intervallo mediano di 12 mesi dall'inizio delle cure (range: 2-31 mesi); l'EFS e l'OS (Overall Survival) a tre anni sono state rispettivamente del 75% e del 97%. L'EFS/OS per i 7 bambini con NF1 sono state 86/100%. Il miglioramento clinico/neurologico/funzionale è stato apprezzabile in 26 casi.

Nessun paziente ha avuto un nadir (cioè il punto più basso dei valori nel tempo) di globuli bianchi < 2.000/microlitro

Corrispondenza: Dr.ssa Maura Massimino, Reparto di Pediatria, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Tumori, via Venezia 1, 20133 Milano (MI), tel. 02-23902588, fax 02-2302648, e-mail: maura.massimino@istitutotumori.mi.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 34-35.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

dopo il primo ciclo e, pertanto, l'emocromo di valutazione della mielotossicità non è stato più eseguito nei cicli successivi; tutti i pazienti hanno lamentato una lieve alopecia solo dopo i primi 3 cicli.

La tossicità audiologica è stata monitorata con audiogrammi, potenziali acustici, otoemissioni, in relazione all'età del paziente, rivelando, in 4/37 pazienti testati (2/7 con NF1), alterazioni secondo la scala di Brock⁽¹⁾ di grado 0 in 2 casi, di grado 1 in un caso ed una disfunzione retrococleare in un caso. Il precedente protocollo aveva ottenuto 19/28 riduzioni volumetriche (68%), ad una mediana di 8 mesi dall'inizio della chemioterapia (RP + RC: 14 casi), con EFS/OS a tre anni dell'86% e del 96%, rispettivamente, e con 8/25 alterazioni audiometriche: di grado 2 secondo la scala di Brock in un caso, di grado 1 in 5 casi e di grado 0 in 2 casi ($p < 0,05$).

CONCLUSIONI. Il regime cisplatino/etoposide è efficace indipendentemente dalla riduzione delle dosi che lo rende più economico, più facile da somministrare in regime ambulatoriale ed è seguito da tossicità audiometrica significativamente inferiore.

BIBLIOGRAFIA

1. Brock P.R., Bellman S.C., Yeomans E.C., Pinkerton C.R., Pritchard J.: Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19 (4): 295-300.
2. Dodge H.W. Jr., Love J.G., Craig W.M., Dockerty M.B., Kearns T.P., Holman C.B., Hayles A.B.: Gliomas of the optic nerves. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1958; 79 (6): 607-621.
3. Massimino M., Spreafico F., Cefalo G., Riccardi R., Tesoro-Tess J.D., Gandola L., Riva D., Ruggiero A. et al.: High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (20): 4209-4216.
4. Taylor T., Jaspan T., Milano G., Gregson R., Parker T., Ritzmann T., Benson C., Walker D.: Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system. *Br J Radiol* 2008; 81 (970): 761-766.

Tumori del tronco encefalico

SESSIONE EDUCAZIONALE:

Moderatori:

P. Longatti (Padova) e M. Massimino (Milano)

COMUNICAZIONI:

Moderatori:

A. Pace (Roma) e R. Scienza (Padova)

□ Tumori del tronco encefalico: clinica

A. SALMAGGI, A. SILVANI, E. LAMPERTI, P. GAVIANI, A. BOTTURI

U.O. di Neuroncologia Clinica, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Le neoplasie del tronco dell'encefalo costituiscono una patologia relativamente rara; comprendono sia tumori primitivi (in particolare i gliomi, a partire dall'astrocitoma pilocitico fino al glioblastoma multiforme), sia tumori secondari. I gliomi - all'interno di questo gruppo - costituiscono il 10% di tutti i tumori cerebrali dell'età pediatrica, mentre sono ancora più rari (1% di tutti i tumori cerebrali) nell'adulto⁽¹⁾. A causa della rarità di tali tumori, studi di fase III sono stati eseguiti solo in pazienti in età pediatrica, nei quali una revisione del 2006⁽⁶⁾ ha analizzato 6 trials randomizzati. Come sottolineato dagli Autori di questa revisione, gli studi randomizzati sono teoricamente il metodo di scelta per verificare un nuovo approccio terapeutico, tuttavia il razionale di avere un disegno randomizzato quando il trattamento "standard" fornisce risultati altamente insoddisfacenti è discutibile; per tale motivo "*the best method for clinical study of these patients remains to be defined*", come asseriscono gli Autori. Nella popolazione adulta, non sono disponibili studi di fase III, ma prevalgono studi osservazionali (con importante componente retrospettiva), basati sulla ricerca di fattori prognostici e sullo studio/identificazione di sottotipi a diverso decorso.

Dal punto di vista clinico-patologico, rimangono fondamentali i lavori di Epstein e coll.; la sintomatologia dipende infatti dalla sede del tumore e dal pattern di crescita. Nella pubblicazione del 1993⁽³⁾, tali Autori propongono una distinzione dei patterns di crescita dei gliomi del tronco encefalico nei seguenti sottotipi:

- cervico-bulbare,
- con esofitosi dorsale,
- focale,
- diffusamente infiltrativo.

All'interno delle 44 lesioni classificate come cervico-bul-

bari, 32 erano gliomi di basso grado, 7 gangliogliomi, 4 astrocitomi anaplastici e 1 ependimoma. In questi tumori, l'estensione rostrale era limitata alla giunzione cervico-bulbare, con una espansione posteriore a livello dell'obex. All'interno dei 24 tumori definiti come focale bulbare e esofitico dorsale (sempre a sede bulbare) erano presenti 16 astrocitomi di basso grado, 6 astrocitomi anaplastici e 2 gangliogliomi. Tutti questi tumori presentavano una crescita ristretta in senso caudo-craniale, con i più voluminosi a espansione posteriore verso il IV ventricolo. Infine, tutti i 20 tumori diffusi erano astrocitomi anaplastici (il dato saliente era rappresentato da una estensione alla regione contigua). In questi tumori la crescita si verificava all'interno dell'asse. Le conclusioni sono state che esistono barriere anatomiche, a livello sia della giunzione cervico-bulbare che della giunzione bulbo-pontina, che resistono all'infiltrazione da parte di tumori a basso grado di malignità, mentre sono facilmente valicabili da tumori altamente maligni.

Le barriere anatomiche descritte da Epstein sono identificate come rappresentate dalle principali decussazioni delle vie lunghe (fasci corticospinali e lemnisco mediale a livello cervicobulbare, vie ponto-cerebellari a livello pontino)⁽³⁾. Tuttavia, le conclusioni di Epstein sono state messe in dubbio dai dati disponibili soprattutto sui gliomi del tronco cerebrale dell'adulto in studi successivi^(8,9,13). In questi studi, il tipo di tumore definito come "diffusamente infiltrativo", con coinvolgimento di più livelli del tronco encefalico, si è rivelato essere una entità ad andamento meno aggressivo rispetto ai tumori infiltranti del ponte in età pediatrica, e in questo "profilo" clinico-radiologico la percentuale di gliomi di grado II oscilla intorno al 40-50%.

Già nello studio di Tokuriki e coll. del 1985⁽¹⁴⁾ (in buona

Corrispondenza: Dr. Andrea Salmaggi, U.O. di Neuroncologia Clinica, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942440, fax 02-23942535, e-mail: salmaggi@istituto-besta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 38-41.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

parte condotto su pazienti studiati in era addirittura pre-TC) era emersa una differente localizzazione preferenziale dei tumori nel tronco cerebrale in età pediatrica rispetto agli adulti; in particolare, nei bambini i tumori erano limitati al ponte nel 70% dei casi, mentre negli adulti la distribuzione era più variabile (31% con prevalente coinvolgimento bulbare, 12% del mesencefalo).

Nello studio di Guillamo e coll.⁽⁵⁾ sui gliomi del tronco encefalico dell'adulto, su 48 pazienti in totale, il 46% risultava affetto da "diffuse intrinsic brainstem gliomas", con una sopravvivenza mediana di 7,3 anni, una istologia di astrocitoma grado II in 9 casi su 11 e di grado III in 2 casi su 11, e con un aspetto alla RM di lesioni infiltranti diffuse pontobulbari, prive di enhancement, mentre il 31% (15 casi) era identificato come glioma di alto grado (con enhancement in tutti i casi), con una sopravvivenza mediana di 11,2 mesi. Tali Autori hanno inoltre identificato 4 casi di glioma focale del tetto mesencefalico, tutti con andamento benigno.

Nella casistica italiana di gliomi del tronco encefalico, da noi pubblicata nel 2008⁽¹³⁾, la sopravvivenza mediana è risultata di 59 mesi, con una ripartizione tra lesioni di alto e basso grado in misura eguale. I patterns di localizzazione-crescita riscontrati alla RM risultavano: diffusamente infiltrativo senza enhancement nel 50% dei casi, con lesione localizzata con enhancement nel 25%, con sviluppo esofitico posteriore nel 12% e diffusamente infiltrante con nodulo di enhancement nel 10%. Nei 32 pazienti valutabili, è da notare che soltanto in 6 la lesione era - al momento della diagnosi - limitata ad un livello del tronco encefalico; in tutti i restanti 24, invece, era già presente un coinvolgimento di altri livelli del tronco cerebrale e/o del cervelletto o gangli della base. I dati di sopravvivenza riportati nella nostra serie sono in linea con quanto riferito anche negli studi di Landolfi⁽⁹⁾ e Linstadt⁽¹⁰⁾.

Nel più recente studio sui gliomi del tronco encefalico dell'adulto, condotto su 101 casi da Kesari e coll.⁽⁸⁾, la sopravvivenza mediana è risultata di 85 mesi. In questo studio viene riportato un dato interessante, e cioè la percentuale di procedure chirurgiche informative (diagnosi istologica ottenuta in tutti i casi dopo intervento, nell'86% dei casi dopo biopsia stereotassica). Alla analisi multivariata dei fattori possibilmente influenzanti la prognosi, mantengono un valore prognosticamente sfavorevole una neoplasia infiltrante il ponte e la caratteristica di glioma di alto grado. È da notare tuttavia, che pur rappresentando il tumore a sede pontina un sottogruppo a prognosi più sfavorevole anche nell'adulto, la sopravvivenza in questo sottogruppo (59 mesi) risulta largamente superiore ai 10-12 mesi riportati nei gliomi pontini pediatrici. Alla analisi univariata, risulta fattore prognostico negativo anche la presenza di disfagia⁽⁸⁾. Dalle considerazioni svolte sulla sede dei tumori del tronco encefalico discende anche la clinica della loro presentazione: a seconda della sede, prevalgono o l'interessamento dei nervi cranici, o l'ataxia della marcia e la disartria, o i segni di interessamento delle vie piramidali/sensitive. La cefalea, la nausea e il vomito si associano a volte a idrocefalo, che

Studio	Numero pazienti	Età mediana	Disturbi
Guillamo (2001) ⁽⁵⁾	48	34	Disturbi del cammino 61% Cefalea 44% Ipostenia arti 42% Diplopia 40%
Salmaggi (2008) ⁽¹³⁾	34	31	Diplopia 35% Atassia 28% Paresi arti 28% Paresi facciali 14% Cefalea 14%
Kesari (2008) ⁽⁸⁾	101	36	Cefalea 45% Ipostenia arti 42% Disturbi sensitivi 40% Atassia 38% Disartria 23%
Landolfi (1998) ⁽⁹⁾	19	40	Diplopia 57% Ipostenia arti 31% Cefalea 26% Disturbi del cammino 11%
Linstadt (1991) ⁽¹⁰⁾	14	37	Non riportati
Ueoka (2009) ⁽¹⁶⁾	86	14	Cefalea 29% Ipostenia arti 24% Disturbi visivi 19% Atassia 12%

Tabella 1. Disturbi all'esordio in pazienti con glioma del tronco encefalico.

richiede tuttavia una derivazione in una piccola minoranza di casi. È da notare la frequenza non trascurabile della paresi facciali e/o dell'emispasmo facciale in questi pazienti, a volte come segno isolato per lungo tempo.

Nella Tabella 1 è riportata la sintomatologia all'esordio nei principali studi sui gliomi del tronco encefalico nell'adulto. L'analisi dei possibili fattori prognostici nei gliomi del tronco cerebrale è resa difficile dalla scarsa numerosità delle casistiche, che limita fortemente il ricorso ad analisi multivariate. Tenendo conto di questi limiti, si può in linea di massima sintetizzare quanto segue:

1. nei gliomi del tronco encefalico dell'adulto sono stati descritti come fattori prognostici negativi l'età, l'intervallo tra esordio dei sintomi e diagnosi, la presenza di "necrosi" alla RM.

Di seguito riportiamo i fattori prognostici negativi risultanti dalle analisi univariate di alcuni studi recenti:

- durata sintomi < 3 mesi (p = 0,0006 log-rank)⁽¹⁶⁾;
- età > 40⁽⁵⁾;

- durata sintomi < 3 mesi⁽⁵⁾;
 - KPS \leq 70⁽⁵⁾;
 - enhancement/necrosi a RM⁽⁵⁾;
 - istologia alto grado⁽⁵⁾;
 - "clinica" alto grado (p = 0,0000)⁽⁸⁾;
 - sede pontina (p = 0,0007)⁽⁸⁾;
 - KPS (p = 0,0021)⁽⁸⁾;
 - uso di steroidi (p = 0,0031)⁽⁸⁾;
 - età (p = 0,0073)⁽⁸⁾;
 - disfagia (p = 0,0098)⁽⁸⁾;
 - paresi (p = 0,0189)⁽⁸⁾;
 - durata sintomi < 4 mesi⁽¹³⁾.
2. nei gliomi del tronco encefalico in età pediatrica, la sede pontina con infiltrazione diffusa è il fattore prognostico negativo più rilevante (la sopravvivenza mediana in questi pazienti non supera i 12 mesi)⁽¹¹⁾. L'istologia di alto grado - connessa alla sede pontina - è anch'essa un fattore prognostico negativo, mentre è da segnalare che i pochissimi casi di glioma del tronco cerebrale con spontanea regressione in età pediatrica sono tutti stati segnalati in età precoce. Da segnalare che - a differenza di quanto emerge per i gliomi del tronco encefalico dell'adulto - la presenza di enhancement pare correlata, nei gliomi del tronco in età pediatrica, a una sopravvivenza più prolungata.

Anche per i gliomi del tronco cerebrale pediatrici la durata dei sintomi prima della diagnosi è un fattore prognostico di rilievo (negativo se più breve).

I gliomi del tronco encefalico associati alla NF1 paiono infine avere un decorso generalmente più indolente rispetto ai rimanenti gliomi dell'età pediatrica⁽¹²⁾.

Dal punto di vista della terapia, nei gliomi del tronco cerebrale sia dell'adulto che dell'età pediatrica il trattamento post-chirurgico è rappresentato dalla radioterapia; il ruolo della chemioterapia^(2,4) non è di comprovata efficacia, mentre nuovi approcci con terapia antiangiogenica sono limitati a casi aneddotici⁽¹⁵⁾.

Le nuove tecniche di imaging (RM-spettro, RM-perfusione/diffusione, white matter tractography) iniziano a essere impiegate nella diagnosi e nel follow up dei gliomi del tronco encefalico. In questi tumori, un recente studio di Helton e coll.⁽⁷⁾ ha documentato la superiorità della tractografia rispetto alla RM "convenzionale" nell'evidenziare patterns di interessamento di fasci di fibre motorie, sensitive e trasverse pontine. In tale studio, i valori di anisotropia frazionale e di coefficiente di diffusione apparente hanno permesso di classificare i fasci di fibre del tronco encefalico nelle seguenti categorie:

1. fasci spostati, con anisotropia normale ma in sede anomala;
2. fasci edematosi, con normale anisotropia e orientamento, ma con ipersegnale nelle immagini pesate in T2;
3. fasci infiltrati, con anisotropia ridotta ma ancora riconoscibili;
4. fasci troncati, con anisotropia marcatamente ridotta senza identificazione possibile dei fasci stessi.

Tuttavia, la correlazione quantitativa tra deficit neurologici e valori di anisotropia e Apparent Diffusion Coefficient (ADC) nei 7 pazienti con glioma del ponte non ha prodotto in questo lavoro risultati significativi, probabilmente a causa sia dell'esiguità del campione che della raccolta retrospettiva delle informazioni cliniche. Un dato rilevante è costituito, invece, dal riscontro di più frequente infiltrazione/distruzione dei fasci piramidale e delle fibre trasverse pontine rispetto ai lemnischi mediali in questi pazienti. Una considerazione finale dovrebbe essere rivolta alla discrepanza tra le "risposte" cliniche e radiologiche ai trattamenti (in particolare la radioterapia); nel caso dei gliomi del tronco encefalico i criteri di McDonald per valutare la risposta ai trattamenti appaiono probabilmente inadeguati a cogliere le risposte "possibili" e clinicamente significative, e vi è una sicura necessità di studi prospettici volti a integrare le immagini (anche di PET) con l'andamento clinico in questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbott R., Shiminski-Maher T., Epstein F.J.: Intrinsic tumors of the medulla: predicting outcome after surgery. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25 (1): 41-44.
2. Broniscer A., Gajjar A.: Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist* 2004; 9 (2): 197-206.
3. Epstein F.J., Farmer J.P.: Brain-stem glioma growth patterns. *J Neurosurg* 1993; 78 (3): 408-412.
4. Freeman C.R., Perilongo G: Chemotherapy for brain stem gliomas. *Childs Nerv Syst* 1999; 15 (10): 545-553.
5. Guillamo J.S., Monjour A., Taillandier L., Devaux B., Varlet P., Haie-Meder C., Defer G.L., Maison P., Mazon J.-J., Cornu P., Delattre J.-Y.: Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain* 2001; 124 (Pt. 12): 2528-2539.
6. Hargrave D., Bartels U., Bouffet E.: Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006; 7 (3): 241-248.
7. Helton K.J., Phillips N.S., Khan R.B., Boop F.A., Sanford R.A., Zou P., Li C.S., Langston J.W. et al.: Diffusion tensor imaging of tract involvement in children with pontine tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27 (4): 786-793.
8. Kesari S., Kim R.S., Markos V., Drappatz J., Wen P.Y., Pruitt A.A.: Prognostic factors in adult brainstem gliomas: a multicenter, retrospective analysis of 101 cases. *J Neurooncol* 2008; 88 (2): 175-183.
9. Landolfi J.C., Thaler H.T., DeAngelis L.M.: Adult brainstem gliomas. *Neurology* 1998; 51 (4): 1136-1139.
10. Linstadt D.E., Edwards M.S., Prados M., Larson D.A., Wara W.M.: Hyperfractionated irradiation for adults with brainstem gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (4): 757-760.

11. Mauffrey C.: Paediatric brainstem gliomas: prognostic factors and management. *J Clin Neurosci* 2006; 13 (4): 431-437.
12. Porto L., Hattingen E., Pilatus U., Kieslich M., Yan B., Schwabe D., Zanella F.E., Lanfermann H.: Proton magnetic resonance spectroscopy in childhood brainstem lesions. *Childs Nerv Syst* 2007; 23 (3): 305-314.
13. Salmaggi A., Fariselli L., Milanesi I., Lamperti E., Silvani A., Bizzi A., Maccagnano E., Trevisan E. et al.: Natural history and management of brainstem gliomas in adults. A retrospective Italian study. *J Neurol* 2008; 255 (2): 171-177.
14. Tokuriki Y., Handa H., Yamashita J., Okumura T., Paine J.T.: Brainstem glioma: an analysis of 85 cases. *Acta Neurochir* 1986; 79 (2-4): 67-73.
15. Torcuator R., Zuniga R., Loutfi R., Mikkelsen T.: Bevacizumab and irinotecan treatment for progressive diffuse brainstem glioma: case report. *J Neurooncol* 2009; 93 (3): 409-412.
16. Ueoka D.I., Nogueira J., Campos J.C., Maranhao Filho P., Ferman S., Lima M.A.: Brainstem gliomas-retrospective analysis of 86 patients. *J Neurol Sci* 2009; 281 (1-2): 20-23.

□ **Gliomi del tronco cerebrale: indicazioni chirurgiche**

R. DELFINI

Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

La notevole complessità anatomico-funzionale del tronco dell'encefalo ha scoraggiato fino agli anni '80 dall'asportazione di neoformazioni in esso localizzate. Negli anni '60 Matson considerava tutti i tumori del tronco dell'encefalo inoperabili e prognosticamente infausti. D'altra parte, negli ultimi vent'anni questa attitudine pessimistica è stata abbandonata. A questo hanno contribuito una serie di eventi: il miglioramento delle tecniche microchirurgiche, del mappaggio funzionale intraoperatorio e soprattutto delle tecniche di neuroimaging, come la Risonanza Magnetica (RM), la quale ha dimostrato che non tutti i tumori del tronco cerebrale hanno un pattern di crescita di tipo diffuso.

I tumori del tronco dell'encefalo si classificano, sulla base delle caratteristiche che assumono in RM, in quattro gruppi:

1. diffusi (50-80%);
2. focali (5-25%);
3. esofitici dorsali (10-20%);
4. cervico-midollari (5-10%).

Di questi, sono di interesse chirurgico i tumori appartenenti agli ultimi tre gruppi:

- focali,
- esofitici dorsali,
- cervico-midollari.

Al contrario, i tumori diffusi del tronco non hanno alcuna indicazione chirurgica, poiché per la loro natura infiltrante non possono essere asportati in modo subtotale o totale. Inoltre, è ormai ampiamente accettato che i tumori del tronco encefalico con pattern diffuso non necessitano neppure di una biopsia.

I tumori "focali" non contraggono rapporto con la superficie del tronco cerebrale. Per la maggior parte sono istologicamente benigni e generalmente astrocitomi pilocitici. Una minoranza è rappresentata da tumori di alto grado

come glioblastomi cerebrali, astrocitomi anaplastici e metastasi.

I tumori "esofitici dorsali", come li definì per la prima volta H. Hoffman nel 1980, hanno origine dal tessuto subependimale del IV ventricolo e crescono occupando la cavità stessa del IV ventricolo. Una minoranza può aggettare nella cisterna ponto-cerebellare o prepontina. I tumori esofitici dorsali sono generalmente astrocitomi pilocitici o gangliogliomi. Sono tumori associati spesso ad idrocefalo ostruttivo triventricolare.

I tumori "cervico-midollari" si estendono contemporaneamente al bulbo e ai primi metameri cervicali. Istologicamente sono rappresentati da astrocitomi di basso grado, gangliogliomi o ependimomi.

I criteri per selezionare i pazienti che possano giovare di un trattamento chirurgico variano molto tra i diversi Centri neurochirurgici e dipendono fortemente dall'esperienza del singolo neurochirurgo. Tuttavia, un'approfondita conoscenza dell'anatomia anatomico-funzionale del tronco dell'encefalo e degli approcci chirurgici al basicranio che ne permettono l'esposizione rende possibile asportare le neoformazioni del tronco encefalico di tipo focale, esofitico dorsale o cervico-midollare, con buon outcome funzionale. Bisogna evidenziare che l'asportazione chirurgica totale di neoformazioni del tronco dell'encefalo istologicamente benigne, e quindi la cura del paziente, si ottiene nell'80% dei casi, quella dei tumori diffusi solo nel 3% dei casi. È infatti dimostrato che dopo asportazione chirurgica di tumori esofitici dorsali i pazienti sono liberi da malattia per molti anni. Inoltre, anche i pazienti con recidiva di un tumore esofitico dorsale possono beneficiare di un reintervento, dal momento che il 90% di essi ha una malattia stabile a 3-4 anni di follow up.

Gli approcci chirurgici al tronco dell'encefalo devono esse-

Corrispondenza: Prof. Roberto Delfini, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico, 00100 Roma (RM), tel. 06-49979119, e-mail: delfini.roberto@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 42-43.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

re selezionati in modo tale da ottimizzare l'esposizione della superficie del tronco cerebrale d'interesse, scegliere correttamente una "safe entry zone", cioè una porzione di tessuto cerebrale a minore contenuto funzionale la cui demolizione non comporti un deficit neurologico permanente e formulare strategicamente il percorso intrassiale funzionalmente accettabile per raggiungere la lesione. La via chirurgica scelta non è necessariamente la più breve, ma quella che circumnaviga strutture ad alto contenuto funzionale.

I tumori focali, i quali non hanno rapporto con la superficie del tronco encefalico, possono essere approcciati attraverso le seguenti "safe entry zones": sopracollicolare, infracollicolare, solco mesencefalico laterale, solco mediano, soprafaciale, infrafaciale, area acustica, fessura mediana posteriore, solco intermedio posteriore e solco laterale posteriore.

La chirurgia dei tumori del tronco dell'encefalo non può prescindere dal mappaggio intraoperatorio intensivo. Il mappaggio delle vie corticospinali a livello dei peduncoli cerebrali, nonché quello dei nuclei motori del VII, IX-X e XII nervi cranici sul pavimento del IV ventricolo è di notevole utilità per identificare le "safe entry zones" (collicolo faciale, triangolo dell'ipoglossa o del glossofaringeo). Tuttavia il mappaggio diretto del tronco dell'encefalo non permette di identificare un danno dei tratti sopranucleari che originano dalla corteccia motoria e terminano nei nuclei motori dei nervi cranici. I potenziali evocati motori cortico-bulbari, che riguardano specialmente il VII nervo cranico, possono essere utilizzati per monitorare le vie sopranucleari. I potenziali evocati motori (tratti corticospinali), i potenziali evocati somatosensoriali (lemnisco mediale), e le risposte evocate uditive (lemnisco laterale) sono correntemente utilizzati nella pratica clinica.

La scelta dell'approccio chirurgico dipende dalla sede della lesione, dalla "safe entry zone" che si è deciso di esporre e dalle condizioni neurologiche del paziente. I tumori del mesencefalo localizzati nell'area tectale o tegmentale sono raggiunti mediante un approccio sovracerebellare infratentoriale. Il medesimo approccio è utile quando si scelga la via infracollicolare: in questo caso non è necessario eseguire lo splitting del verme anteriore, ma l'apertura meticolosa della fessura cerebello-mesencefalica consente di raggiungere il solco mesencefalico laterale, esporre il collicolo inferiore e l'origine apparente del nervo trocleare. Estendendo l'apertura durale più lateralmente è possibile identificare la vena mesencefalica laterale e quindi un'altra "safe entry zone" come il solco mesencefalico laterale. I tumori localizzati nella porzione anteriore mediana del mesencefalo possono essere approcciati attraverso una via pterionale transilviana; in questo caso l'area target è rappresentata da un piccolo rettangolo lateralmente all'origine apparente del III nervo cranico. I tumori che coinvolgono la porzione laterale del mesencefalo possono essere raggiunti attraverso un approccio subtemporale transtentoriale.

I tumori localizzati nella porzione anteriore del ponte con estensione nella cisterna dell'angolo ponto-cerebellare,

sono approcciati attraverso un approccio retrosigmoideo standard. I rari tumori localizzati nella porzione ventrolaterale del ponte richiedono un approccio transpetroso combinato. I tumori della porzione dorsale del ponte sono approcciati mediante una craniotomia suboccipitale mediana, attraverso la fessura cerebello-midollare, evitando lo splitting del verme.

I tumori cervico-midollari sono generalmente approcciati attraverso una craniotomia suboccipitale mediana con rimozione dell'arco posteriore dell'atlante. Se il tumore è localizzato nella porzione antero-laterale della giunzione cervico-midollare, un approccio postero-laterale deve essere eseguito.

La gestione intensiva postoperatoria dei pazienti con tumori del tronco encefalico è fondamentale. È necessario aspettarsi un peggioramento transitorio dei sintomi neurologici presenti preoperatoriamente. Fortunatamente la maggior parte di questi sintomi migliora o scompare nei successivi follow up. Il paziente viene ospitato in terapia intensiva per almeno 24 ore, intubato e sedato. Se una TC postoperatoria conferma l'assenza di pneumocefalo, idrocefalo o sanguinamenti, il tubo tracheale può essere rimosso quando il paziente è cosciente, ha un normale riflesso della tosse, una ventilazione adeguata. Per i tumori che coinvolgono i nervi cranici bassi, è necessario attendersi la presenza di disfagia, paresi delle corde vocali e perdita del riflesso della tosse: in tali casi si preferisce procrastinare la tracheotomia poiché una intensa e scrupolosa riabilitazione può migliorare le condizioni neurologiche in breve tempo.

I tumori del tronco dell'encefalo di tipo focale, esofitico-dorsale o cervicomidollare sono asportabili con tecnica microchirurgica e mappaggio funzionale avanzato intraoperatorio. L'asportazione chirurgica non può prescindere da una meticolosa conoscenza anatomofunzionale del tronco cerebrale.

BIBLIOGRAFIA

1. Bricolo A., Turazzi S., Cristofori L., Talacchi A.: Direct surgery for brainstem tumours. *Acta Neurochir* 1991; 53 (Suppl.): 148-158.
2. Cantore G., Missori P., Santoro A.: Cavernous angiomas of the brain stem. Intra-axial anatomical pitfalls and surgical strategies. *Surg Neurol* 1999; 52 (1): 84-93.
3. Kononov A.N., Gorelyshev S.K., Khuhlaava E.A.: Surgical management of brain stem, talami, and hypothalamic tumors. In: H. Schimidek, D. Roberts (editors). *Operative neurosurgical techniques*. Elsevier, New York, 2006: 821-856.
4. Jackowski A.: Brain stem surgery. *Br J Neurosurg* 1995; 9 (5): 581-584.
5. Weiner H.L., Freed D., Woo H.H., Rezai A.R., Kim R., Epstein F.J.: Intra-axial tumors of the cervicomedullary junction: surgical results and long-term outcome. *Pediatr Neurosurg* 1997; 27 (1): 12-18.

□ **Approccio multidisciplinare ai tumori del tronco cerebrale dell'età pediatrica**

G. PERILONGO, E. VISCARDI, M. DE BORTOLI, R. FAGGIN, D. D'AVELLA

*U.O. di Clinica Pediatrica, Gruppo Neuro-Oncologico Multidisciplinare Pediatrico,
Dipartimento di Pediatria "Salus Pueri", Università degli Studi, Padova*

I tumori del tronco cerebrale dell'età pediatrica sono un gruppo eterogeneo di neoplasie; essi differiscono tra di loro per sede di insorgenza (mesencefalo, ponte, bulbo, giunzione bulbo-spinale), per istologia (astrocitomi pilocitici, fibrillari di vario grado, altre varietà più rare) e, a seguito di questi due elementi combinati, per caratteristiche biologiche, cliniche e quindi per implicazioni terapeutiche e prognostiche. Certamente anche per queste neoplasie vale il principio che il trattamento multidisciplinare è un prerequisito per un trattamento "colto", raffinato, efficace e moderno.

Individuata la neoplasia alle immagini RM, spetta in primis quindi al neuroradiologo ed al clinico formulare le prime ipotesi diagnostiche ed indirizzare il comportamento clinico successivo. Sede e tipologia di crescita sono i due elementi iniziali che dettano le prime scelte. È competenza propria del neuroradiologo definire questi due elementi. La distinzione primaria che si richiede al neuroradiologo è quella tra una neoplasia pontina, usualmente a crescita prevalentemente intrinseca ed una mesencefalica o bulbare, quest'ultima a crescita frequentemente esofitica con eventuale componente cistica. Al clinico sta l'eventuale compito di suffragare il dato neuroradiologico con gli opportuni elementi anamnestici e sintomatologici.

I GLIOMI INTRINSECI DEL TRONCO CEREBRALE. Una storia clinica breve, inferiore ai sei mesi, specie se caratterizzata da deficit della forza controlaterali ai deficit (prevalenti) dei nervi cranici, associata o meno a disfunzione degli ultimi nervi cranici (con turbe della deglutizione e della fonazione) e sfinteriali sono elementi clinici considerati quasi patognomonici di una neoplasia infiltrativa del tronco cere-

brale. Il combinarsi di questi dati anamnestici ed obiettivi con un'immagine neuroradiologica suggestiva di una neoplasia del ponte permette di porre diagnosi inequivocabile di astrocitoma fibrillare di grado variabile, ma quasi sempre elevato (anaplastico o glioblastoma multiforme). Per formulare la diagnosi pertanto clinico e neuroradiologo sono sufficienti. In questi casi è convenzione largamente condivisa di avviare alla biopsia chirurgica diagnostica; l'inequivocabilità dei dati clinici e neuroradiologici, il timore di aggiungere danno ad una situazione neurologica usualmente già gravemente compromessa, il limite dell'entità del tessuto patologico che si potrà ottenere con un approccio bioptico al ponte e quindi, le incertezze sulla rappresentatività di ciò che si andrà ad analizzare sono le ragioni principali che "scoraggiano" un approccio chirurgico diagnostico iniziale. A ciò si aggiunga che, laddove la biopsia veniva sistematicamente eseguita, la diagnosi di astrocitoma fibrillare anaplastico e/o di glioblastoma multiforme era quasi uniformemente confermata. Eccezione importante alla regola dell'astensione dalla biopsia diagnostica iniziale sono tutti i quadri neuroradiologici inusuali e/o atipici di neoplasie pontine.

Le neoplasie intrinseche del tronco cerebrale rimangono a tutt'oggi tumori a prognosi uniformemente infausta, con una sopravvivenza media variabile, a seconda delle diverse serie, dagli 8 ai 12 mesi. Attualmente non si dispone di uno standard di cura condiviso né di approcci terapeutici efficaci. La radioterapia esterna frazionata convenzionale, alle dosi di 54 Gy, somministrati in un'unica frazione giornaliera di 1,8 Gy, è la terapia largamente condivisa dai vari centri neuro-oncologici. Il valore della radioterapia è so-

Corrispondenza: Prof. Giorgio Perilongo, U.O. di Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria "Salus Pueri", Università degli Studi, via Giustiniani 3, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213517, fax 049-8218487, e-mail: giorgio.perilongo@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 44-47.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

stanzialmente di natura palliativa, capace tuttavia, in una buona percentuale di casi, di indurre una riduzione volumetrica temporanea del tumore e conseguentemente una risoluzione più o meno significativa dei sintomi. A parte la radioterapia, nonostante i molteplici trial clinici fino ad ora condotti, nessun trattamento adiuvante sistemico chemioterapico a tutt'oggi si è rilevato efficace nel prolungare la sopravvivenza di questi pazienti. Un qualche prolungamento della sopravvivenza (e non la cura!) è stato segnalato con l'utilizzo di farmaci biologici. In sintesi, i gliomi intrinseci del ponte sono astrocitomi fibrillari anaplastici o glioblastomi multififormi non resecabili per i quali, come per quelli di qualsiasi altra sede dove nulla la chirurgia può fare, non esiste di fatto cura. Ceno si fa alla terapia cortisonica che così, come per altre condizioni neoplastiche cerebrali, almeno temporaneamente è in grado di risolvere parzialmente sintomi e segni. Gli effetti collaterali di una terapia prolungata cortisonica ed il dubbio permanere dell'effetto nel tempo ne sconsigliano tuttavia, ogni qualvolta possibile, un uso prolungato.

Il paziente con neoplasia intrinseca del tronco cerebrale soffre di molteplici deficit neurologici che purtroppo poi, nel corso della malattia, sono inevitabilmente destinati a peggiorare. Pertanto, in una visione complessiva della cura del paziente, l'approccio multidisciplinare diventa essenziale per poter fornirgli la terapia di supporto di cui abbisogna. I problemi frequenti che affliggono i soggetti affetti da una neoplasia intrinseca pontina sono i deficit sfinteriali, i deficit della deglutizione e dei riflessi protettivi delle vie aeree oltre ad una varietà di disturbi motori e sensitivi. Ovviamente la cura complessiva comporta poi quel supporto psicologico e spirituale, di cui abbisognano i pazienti affetti da neoplasie ad esito fatale (e le loro famiglie).

I GLIOMI DEL TETTO MESENFALICO. Il quadro clinico e quindi l'approccio terapeutico e le implicazioni prognostiche cambiano in modo drammatico per quanto riguarda le neoplasie del tetto mesencefalico. Salvo casi aneddotici, istologicamente le neoplasie ad insorgenza mesencefalica sono gliomi a basso grado, pilocitici o fibrillare di grado II. Anche per queste, nella assoluta maggioranza dei casi, l'approccio multidisciplinare alla diagnosi si limita all'interazione tra neuroradiologo e clinico. Infatti, convenzionalmente, si tratta di neoplasie intrinseche mesencefaliche con più o meno estrinsecazione laterale, dalle tipiche caratteristiche neuroradiologiche, che danno, come prevalente quadro clinico, un idrocefalo ostruttivo per occlusione dell'acquedotto. Pertanto, quadro neuroradiologico e clinico permettono nella maggioranza dei casi la formulazione di una diagnosi di certezza. L'intervento neurochirurgico nei quadri convenzionali si limita alla sola risoluzione del quadro di ipertensione endocranica (usualmente tramite una terzo-ventricolo-stomia). Similmente a quando detto per le forme pontine, la biopsia trova scarsa indicazione dato il valore patognomonico delle immagini RM, il rischio di indurre danni neurologici, l'esiguità del materiale che verrebbe asportato con i conseguenti limiti di rappresentativi-

tà del materiale biotico ed, ad ultimo, il dato esperienziale, confortato da un'ampia letteratura sull'argomento, dell'andamento molto indolente di questi tumori suggestivi appunto di gliomi a basso grado. La biopsia trova indicazione nei quadri neuroradiologici atipici.

La gestione successiva del paziente con una tipica lesione del tetto mesencefalico non richiede un complesso intervento multidisciplinare. In accordo ai quadri istologici che sottendono queste diagnosi, l'andamento di questi tumori è per gran parte, sebbene imprevedibile con certezza a priori, molto indolente; inoltre, la maggioranza dei casi, già alla diagnosi, ha esaurito le sue potenzialità di crescita. Pertanto, usualmente, nulla di più è raccomandato che non un'attenta sorveglianza clinico-neuroradiologica, per rimandare ogni eventuale intervento terapeutico all'improbabile comparsa di segni e sintomi di progressione di malattia.

I GLIOMI BULBARI E DELLA GIUNZIONE BULBO MIDOLLARE.

Tra le neoplasie del tronco cerebrale quelle bulbari e della giunzione bulbo-midollare sono quelle che più richiedono un coordinato approccio multidisciplinare. Tipicamente si tratta di forme gliali a basso grado di malignità, a crescita variabile per componente intrinseca ed estrinseca, con un altrettanto variabile presenza di una componente cistica. La decussazione delle piramidi, in primis, rappresenta una barriera anatomica all'estensione verso l'alto della neoplasia e, contemporaneamente, la relativa lassità del pavimento del quarto ventricolo, ne favorisce l'estrinsecazione posteriore e la degenerazione cistica. Spetta al neuroradiologo stabilire sede e entità della componente intrinseca ed estrinseca del tumore. Successivamente è responsabilità dell'equipe nel suo complesso decidere dell'iter clinico successivo. Nel caso di una neoplasia a grossa componente estrinseca e cistica, specie a fronte di immagini neuroradiologiche suggestive di una forma ben delimitata dal restante parenchima cerebrale, l'opzione chirurgica diviene concreta. I vantaggi di una tale approccio sono rappresentati dalla certezza della diagnosi istologica e, in alcuni casi selezionati, dalla possibilità di arrivare ad una resezione completa della neoplasia. A riguardo va inteso che la resezione radicale dei gliomi a basso grado implica nella maggioranza dei casi la cura del paziente. L'opzione chirurgica, tuttavia, va bilanciata con i rischi dell'intervento chirurgico, in particolar modo per quanto riguarda eventuali danni agli ultimi nervi cranici. Nello scenario peggiore, il rischio è quello di provocare gravi lesioni ai meccanismi della deglutizione, della funzionalità delle corde vocali oltre ad una varietà di deficit motori, con l'eventuale temuta conseguenza di dover ricorrere a tracheotomie (per proteggere le vie aeree e permettere la respirazione) e a stomie gastriche cutanee per garantire l'alimentazione. In ogni caso, ma specie per pazienti con lunga aspettanza di vita come sono la maggioranza dei bambini con gliomi bulbari o della giunzione bulbo-spinale, queste sono danni inaccettabili.

Anche per le neoplasie bulbari, essendo nella maggioranza dei casi forme a basso grado di malignità, e molte frequen-

temente astrocitomi pilocitici, come detto per le forme del tetto mesencefalico, l'andamento clinico sebbene imprevedibile è nella maggioranza dei casi estremamente indolente; anche per alcune di queste le potenzialità di crescita sembrano già essere esaurite alla diagnosi. Pertanto, anche per queste forme, un qualche trattamento si pone solo di fronte a chiari segni di progressione volumetrica o clinica di malattia e/o in caso di sintomi gravi, ritenuti secondari alla crescita neoplastica. In assenza di tutto ciò è ampiamente giustificato un atteggiamento di vigile attesa, nell'ambito di uno stretto follow up clinico e neuroradiologico, pronti ad intervenire al primo segno di progressione di malattia. Casi di regressione spontanea, sebbene parziale, del tumore sono descritti in letteratura.

Diversamente, a fronte di segni inequivocabili di progressione di malattia, un trattamento si impone. Come detto, la chirurgia rappresenta una valida arma terapeutica solo in casi molto selezionati; per gli altri, agli attuali standard di cura, la chemio- e la radioterapia sono delle valide opzioni terapeutiche.

Così come per tutte le forme gliali a basso grado dell'età pediatrica non suscettibili di resezione chirurgica, così anche per queste neoplasie, vale il principio di riservare la chemioterapia sistemica per i pazienti "piccoli" per utilizzare quindi la radioterapia solo nei casi di fallimento della chemioterapia o di bambini "grandi". I dati disponibili in letteratura sul ruolo della chemioterapia nelle forme ad insorgenza bulbare sembrano indicare che, anche per essi, valgano gli stessi dati prodotti nella più ampia coorte di bambini trattati con chemioterapia delle vie ottiche, ossia che le percentuali di risposte positive alla chemioterapia (riduzioni o stabilizzazione di volume) differiscono, a seconda delle varie serie, dal 40 al 60% e che la sopravvivenza libera da progressione di malattia a 5 anni è approssimativamente del 40%. La lettura di questi dati è che agli standard attuali la chemioterapia permette una riduzione di volume del tumore in una buon percentuale dei casi, ma, circa i due terzi di questi, sono destinati, prima o poi, a ricrescere e, pertanto, a necessitare di ulteriore terapia. Detto in sintesi, la chemioterapia raramente cura, serve tuttavia a posticipare trattamenti potenzialmente più lesivi nei bambini piccoli. La radioterapia, ancora oggi, deve essere considerata il trattamento definitivo per i gliomi a basso grado dell'età pediatrica. La riluttanza, nella sua ampia applicazione in età pediatrica, è la nota interferenza che essa ha con il completamento dei processi maturativi, non ancora giunti a completamento all'epoca del trattamento. Pertanto, più il bambino è piccolo, più ancora ha da crescere, e maggiori sono i danni attesi del trattamento radiante. Questo principio certo va tuttavia mitigato per quanto riguarda i tumori del bulbo e/o della giunzione bulbo-midollare, in considerazione della frequente limitatezza dei campi da irradiare, della sede del tumore, ben lontana dalle aree sopra-tentoriali, che se irradiate in giovane età, possono compromettere il normale sviluppo psico-intellettuale e la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisario ed ad ultimo delle moderne

tecniche radioterapiche, che limitano di molto l'irradiazione del tessuto sano cerebrale circostante alla neoplasia.

In realtà altre neoplasie, oltre agli astrocitomi pilocitici classici, possono coinvolgere la regione bulbare e la giunzione cervico-midollare; tra queste, sebbene rare, soprattutto i gangliogliomi e gli oligodendrogliomi. Sebbene alcuni distinguo vanno fatti per sottotipo istologico, anche per queste forme valgono le considerazioni sopra fatte.

CONCLUSIONI. In conclusione i tumori del tronco cerebrale richiedono, per un loro approccio appropriato, equipe multidisciplinari esperte, capaci di modulare gli interventi terapeutici a seconda delle specifiche situazioni. Sebbene per motivi diversi, anche per queste forme poi viene richiesta l'esperienza e la "saggezza" clinica di un'equipe dedicata per soppesare con efficacia il rapporto prezzo/beneficio di ogni intervento terapeutico, così spesso, in questi casi, gravemente a favore dei prezzi delle cure. Gli ambiti dai quali ci si aspettano miglioramenti per il trattamento di queste forme sono la neuroradiologia, al fine di una sempre maggior accuratezza diagnostica sia per quanto riguarda la stima del tipo istologico (tramite l'integrazione delle varie sequenze RM ed il raffinamento della spettroscopia), il rapporto con le altre strutture cerebrali (tractografia), la chirurgia ed, in particolare, per quanto riguarda l'approccio microchirurgico invasivo o meno e la monitoraggio del paziente in sede di intervento e certamente, ad ultimo, la ricerca biologica, al fine di aprire la strada ad approcci terapeutici innovativi e più efficaci e meno lesivi degli attuali.

BIBLIOGRAFIA

1. Albright A.L., Guthkelch A.N., Packer R.J., Price R.A., Rourke L.B.: Prognostic factors in pediatric brain-stem gliomas. *J Neurosurg* 1986; 65 (6): 751-755.
2. Bowers D.C., Georgiades C., Aronson L.J., Carson B.S., Weingart J.D., Wharam M.D., Melhem E.R., Burger P.C. et al.: Tectal gliomas: natural history of an indolent lesion in pediatric patients. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32 (1): 24-29.
3. Broniscer A., Gajjar A.: Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist* 2004; 9 (2): 197-206.
4. Broniscer A., Gururangan S., MacDonald T.J., Goldman S., Packer R.J., Stewart C.F., Wallace D., Danks M.K. et al.: Phase I trial of single-dose temozolomide and continuous administration of O6-benzylguanine in children with brain tumors: a pediatric brain tumor consortium report. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (22 Pt. 1): 6712-6718.
5. Chen X., Weigel D., Ganslandt O., Buchfelder M., Nimsky C.: Diffusion tensor imaging and white matter tractography in patients with brainstem lesions. *Acta Neurochir* 2007; 149 (11): 1117-1131.
6. Fouladi M., Nicholson H.S., Zhou T., Laningham F., Helton K.J., Holmes E., Cohen K., Speights R.A. et al.: A phase II study of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, in children with recurrent or progressive high-

- grade glioma, medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor, or brainstem glioma: a Children's Oncology Group study. *Cancer* 2007; 110 (11): 2535-2541.
7. Freeman C.R., Bourgouin P.M., Sanford R.A., Cohen M.E., Friedman H.S., Kun L.E.: Long term survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy. Clinical characteristics and treatment related toxicities. The Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1996; 77 (3): 555-562.
 8. Guillamo J.S., Monjour A., Taillandier L., Devaux B., Varlet P., Haie-Meder C., Defer G.L., Maison P. et al.: Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain* 2001; 124 (Pt. 12): 2528-2539.
 9. Hargrave D., Bartels U., Bouffet E.: Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006; 7 (3): 241-248.
 10. Korones D.N.: Treatment of newly diagnosed diffuse brain stem gliomas in children: in search of the holy grail. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7 (5): 663-674.
 11. Li K.W., Roonprapunt C., Lawson H.C., Abbott I.R., Wisoff J., Epstein F., Jallo G.I.: Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus associated with tectal gliomas. *Neurosurg Focus* 2005; 18 (6A): E2.
 12. Mandell L.R., Kadota R., Freeman C., Douglass E.C., Fontanesi J., Cohen M.E., Kovnar E., Burger P. et al.: There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (5): 959-964.
 13. Mauffrey C.: Paediatric brainstem gliomas: prognostic factors and management. *J Clin Neurosci* 2006; 13 (4): 431-437.
 14. Pollack I.F., Hoffman H.J., Humphreys R.P., Becker L.: The long-term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas. *J Neurosurg* 1993; 78 (6): 859-863.
 15. Porto L., Hattingen E., Pilatus U., Kieslich M., Yan B., Schwabe D., Zanella F.E., Lanfermann H.: Proton magnetic resonance spectroscopy in childhood brainstem lesions. *Childs Nerv Syst* 2007; 23 (3): 305-314.
 16. Ragheb J., Epstein F.J.: The surgical classification and management of brainstem tumors in children. *Int Pediatr* 2000; 15 (1): 15-20.
 17. Recinos P.F., Sciubba D.M., Jallo G.I.: Brainstem tumors: where are we today? *Pediatr Neurosurg* 2007; 43 (3): 192-201.
 18. Stark A.M., Fritsch M.J., Claviez A., Dorner L., Mehdorn H.M.: Management of tectal glioma in childhood. *Pediatr Neurol* 2005; 33 (1): 33-38.
 19. Ternier J., Wray A., Puget S., Bodaert N., Zerah M., Sainte-Rose C.: Tectal plate lesions in children. *J Neurosurg* 2006; 104 (6 Suppl.): 369-376.
 20. Thakur S.B., Karimi S., Dunkel I.J., Koutcher J.A., Huang W.: Longitudinal MR spectroscopic imaging of pediatric diffuse pontine tumors to assess tumor aggression and progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27 (4): 806-809.
 21. Turner C.D., Chi S., Marcus K.J., MacDonald T., Packer R.J., Poussaint T.Y., Vajapeyam S., Ullrich N. et al.: Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2007; 82 (1): 95-101.
 22. Yen C.P., Sheehan J., Steiner M., Patterson G., Steiner L.: Gamma knife surgery for focal brainstem gliomas. *J Neurosurg* 2007; 106 (1): 8-17.

□ I gliomi del tronco encefalico nell'adulto

U. DE PAULA, A. DI PALMA

Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Pietro - Fatebenefratelli", Roma

BRAINSTEM GLIOMAS IN ADULTS. Brainstem gliomas (BSTs) constitute the group of tumors that involve the mesencephalon, the pons or medulla oblongata and represent 10-20% of all childhood brain tumors and < 5% of all adult brain tumors. The pathology can be either low-grade gliomas (pilocytic astrocitoma, fibrillary astrocitoma) or high-grade (anaplastic astrocitoma, glioblastoma) and ependymomas that originate near the fourth ventricle. The BSTs are identified as "focal" and "diffuse", with the latter being the greater part ($\cong 80\%$). Because of the critical site BSTs are considered the most difficult brain tumors to treat. Surgery for diffuse pontine lesions is associated with a substantial risk of morbidity even when using modern techniques. Therefore, the treatment indicated is radiotherapy alone with total doses of 50-60 Gy. Hyperfractionated has been investigated (total doses up to 78 Gy delivered at 1 Gy twice a day) with no benefit over conventional fractionation. The focal tumors can be more easily treated with conservative surgery. No further benefit has been shown from the adjuvant postoperative irradiation. Although radiosurgery and conformational stereotactic radiotherapy limit doses to the organs at risk and provide a better target dose, the problem remains the tolerance limit of the brainstem and the risk of permanent neurological damage. Novel therapies such as bevacizumab, a Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) receptor inhibitor, seem to offer a new alternative to be investigated.

Keywords: Brainstem, Brainstem glioma adult, Treatment.

RIASSUNTO. I gliomi del tronco encefalico costituiscono un gruppo di neoplasie che interessa il mesencefalo, il ponte o il midollo allungato e rappresentano il 10-20% di tutti i tumori cerebrali pediatrici e meno del 5% di tutti i tumori cerebrali primitivi degli adulti. Gli istotipi possono essere

sia gliomi a basso grado (astrocitoma pilocitico, astrocitoma fibrillare), che ad alto grado (astrocitoma anaplastico, glioblastoma multiforme) ed ependimomi che originano in prossimità del quarto ventricolo. I tumori del tronco encefalico si distinguono in "focali" e "diffusi". Questi ultimi ne costituiscono la maggioranza ($\cong 80\%$). A causa della loro localizzazione critica, i gliomi del tronco cerebrale sono considerati i tumori dell'encefalo più difficili da trattare. I gliomi diffusi, poiché infiltranti, sono difficilmente suscettibili di resezione chirurgica radicale, poiché essa è gravata da importanti tassi di morbilità e mortalità. Per questi dunque, il trattamento previsto è la sola radioterapia con dosi totali di 50-60 Gy. I regimi iperfrazionati (dosi totali fino a 78 Gy con 2 frazioni giornaliere di 1 Gy) non hanno mostrato un miglioramento dei risultati rispetto agli schemi di frazionamento convenzionali. I tumori focali invece, possono più facilmente essere sottoposti a chirurgia conservativa. Un eventuale trattamento adiuvante non ha una chiara indicazione. Per gli istotipi a basso grado, la radioterapia può essere effettuata postoperatoriamente o su residuo o differita alla progressione. La radioterapia costituisce anche l'unico trattamento in pazienti sintomatici o inoperabili. Nonostante le moderne tecniche di radiocirurgia e radioterapia stereotassica conformazionale offrano il vantaggio di limitare la dose agli organi a rischio con una migliore localizzazione del target, il problema resta ancora il limite di tollerabilità del tronco encefalico ed i possibili danni neurologici permanenti. Le terapie biologiche, ed in particolare il bevacizumab, un inibitore del recettore VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), sembrerebbero offrire nuovi scenari terapeutici meritevoli di ulteriori studi.

Parole chiave: Tronco dell'encefalo, Glioma del tronco encefalico dell'adulto, Trattamento.

Corrispondenza: Prof. Ugo de Paula, Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Pietro - Fatebenefratelli", via Cassia 600, 00189 Roma (RM), tel. 06-33582146, fax 06-33585745, e-mail: depaula.ugo@fbfrm.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 48-51.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

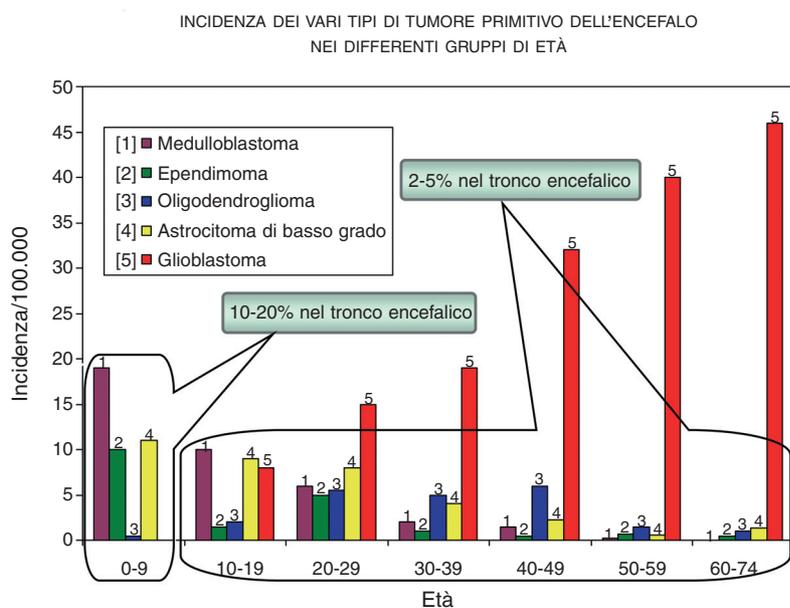


Figura 1. Incidenza dei vari tipi di tumori primitivi dell'encefalo nelle diverse decadi di età. I gliomi del tronco encefalico rappresentano il 10-20% di tutti i tumori cerebrali pediatrici, con un picco di incidenza tra il 6° ed il 7° anno di età. Negli adulti hanno un'incidenza piuttosto bassa, costituendo solo il 2-5% di tutti i tumori cerebrali. Relativamente di più frequente riscontro negli anziani con più di 70 anni, nei quali talvolta si assiste ad un comportamento meno aggressivo.

La trattazione dei gliomi del tronco risale agli anni '30. Buckley in una review di 1.737 pazienti operati per tumori cerebrali ne descriveva 25 localizzati al ponte, la maggior parte dei quali astrocitomi⁽¹⁾. Già in quegli anni Gibbs (1932) faceva notare che l'incidenza di tumori del ponte era maggiore nei bambini rispetto agli adulti. I tumori del tronco encefalico dell'adulto costituiscono un gruppo raro di neoplasie maligne localizzate tra l'acquedotto di Silvio ed il quarto ventricolo, molto eterogenee per modalità di presentazione clinica, istologia e prognosi. In letteratura le prime descrizioni di tumori siti nel tronco dell'encefalo nella popolazione adulta sono di White (1963), che in un lavoro retrospettivo al Neurological Institute di New York, analizzava una serie di 44 pazienti in un periodo di 31 anni⁽¹⁰⁾. In realtà prima dell'avvento della RM la certezza di diagnosi di neoplasia del tronco era spesso posta in discussione. Anche la stessa TC non sempre permetteva una diagnosi differenziale con le altre patologie. Basti pensare alle encefaliti disseminate del tronco cerebrale, che all'esame TC possono mimare un tumore diffuso del ponte. Per tutte queste ragioni e non ultima la difficoltà di eseguire con le tecniche di allora riscontri biopatici sulle lesioni, dobbiamo considerare attendibili i dati della letteratura a partire dalla fine degli anni '80. Al contrario dell'età pediatrica, ove costituiscono circa il 15% circa delle neoplasie di origine intracranica, l'incidenza negli adulti è meno documentata ma probabilmente si attesta a livelli < 5% (Figura 1)^(4,15). Come conseguenza della più bassa incidenza, i tumori del tronco encefalico nell'adulto so-

no meno conosciuti. Diversamente da ciò che accade in età pediatrica sono di più frequente riscontro neoplasie di basso grado e tendenti ad un comportamento indolente. I gliomi del tronco cerebrale degli adulti hanno una prognosi leggermente migliore rispetto a quella dei bambini con tassi di sopravvivenza a 5 anni intorno al 20-30%. I tumori diffusi del ponte sono quelli con prognosi peggiore, con una mediana di sopravvivenza di 8 mesi e di circa 20 settimane senza l'impiego della radioterapia.

La classificazione dei tumori del tronco encefalico che tiene conto della loro modalità di crescita li suddivide in *tumori intrinseci* ed *esofitici*. I primi possono essere a loro volta classificati sia in base alla localizzazione anatomica (tumori del diencefalo, del ponte e della giunzione cervico-midollare), o meglio ancora in base al quadro RM in *focali* o *diffusi*. I secondi sono localizzati e confinati ad un sito del tronco cerebrale, di dimensioni inferiori o uguali a 2,5 cm, e coinvolgono più sottostiti o l'intero tronco dell'encefalo. I

tumori della giunzione cervico-midollare costituiscono un gruppo a se stante in termini di comportamento ed indicazione alle terapie.

L'esordio clinico di un tumore del tronco dell'encefalo è legato alla localizzazione anatomica della neoplasia, alla sua velocità di crescita ed alla comparsa, o meno, di fenomeni ostruttivi al flusso del liquido cefalo-rachidiano. Il paziente si presenta con deficit multipli dei nervi cranici ed emiparesi controlaterale, secondaria alla sofferenza del tratto cortico-spinale. Il coinvolgimento di un solo nervo cranico è possibile, ma meno frequente. Usualmente ad essere coinvolti sono i nervi cranici VI ed il VII (in circa il 90% dei casi), seguiti dal III e V⁽¹⁷⁾, con conseguenti disturbi di deglutizione e fonazione. L'interruzione del flusso del liquido cefalo-rachidiano è causa di sintomi di ipertensione endocranica, con vomito ed emicrania. Questo quadro è tipico delle lesioni esofitiche e di quelle che insorgono nella giunzione cervico-midollare, dove i vaghi sintomi di nausea e vomito si possono protrarre per mesi e anni prima della diagnosi. Recenti studi hanno riportato che la repentina insorgenza e breve durata dei sintomi costituiscono dei fattori prognostici sfavorevoli. In particolare, una storia di insorgenza di sintomi inferiore a 2 mesi correla ad una prognosi peggiore rispetto a storie cliniche più lunghe⁽⁷⁾.

La RM dell'encefalo con mezzo di contrasto rappresenta l'indagine principe per la diagnosi di tumore del tronco encefalico ed è superiore a qualunque scansione ottenibile con un esame TC. La tipica immagine di un glioma diffu-

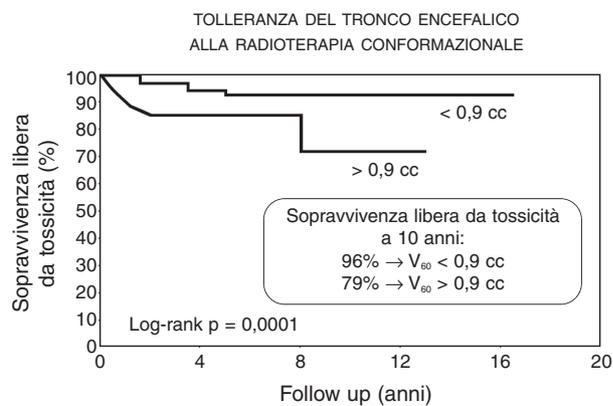


Figura 2. Tolleranza del tronco encefalico alle dosi di radiazioni. La tossicità è molto più evidente (21% vs 4%) quando il volume di tessuto del tronco encefalico che riceve 60 Gy è $> 0,9$ cc (modificata da Debus J. e coll.⁽³⁾).

so del ponte alla RM è definita come un diffuso incremento volumetrico del ponte con basso o normale segnale nelle sequenze T1 ed un aumento di segnale nelle T2. I tumori cervico-midollari non assumono contrasto e sono lesioni con una componente esofitica ben circoscritta. Anche i gliomi tettali non assumono mezzo di contrasto. La presenza di un contrast-enhancement in una lesione tettale in un adulto, con o senza storia neoplastica, deve porre il sospetto di una diagnosi differenziale con una localizzazione secondaria. In generale un contrast-enhancement costituisce un segno prognostico sfavorevole.

In un tumore diffuso del tronco encefalico il quadro radiologico è spesso considerato indicativo di diagnosi e non si rende necessaria la conferma istologica. Molte istituzioni non eseguono in questi casi l'esame biptico, non solo per il rischio della procedura, ma anche perché un riscontro biptico di lesione di basso grado non modificherebbe la prognosi, mentre un trattamento intrapreso anticipatamente può apportare un immediato beneficio clinico.

I tumori focali del tronco encefalico, invece, che sono associati ad una storia clinica più lunga, si presentano più frequentemente nei pazienti più anziani e possono essere affrontati in una maniera più conservativa. In questo caso, l'acertamento istopatologico è raccomandato per l'elevata possibilità che sia un tumore di basso grado e che possa trattarsi di un processo non neoplastico come la sclerosi multipla, una malformazione cerebro-vascolare o un tubercoloma⁽⁶⁾.

Per le lesioni esofitiche del tronco encefalico trova spazio l'approccio chirurgico, che è nel contempo curativo e diagnostico (la diagnosi differenziale va posta con il medulloblastoma o l'ependimoma). L'indicazione ad un trattamento adiuvante con radioterapia nelle lesioni di basso grado non è ben definito. Esiste la possibilità, a volte, di procrastinarlo alla recidiva o alla progressione⁽¹¹⁾.

Gli approcci terapeutici ai tumori del tronco encefalico non hanno fino oggi condotto ad importanti miglioramenti

nella prognosi, che rimane infausta. La chirurgia come trattamento iniziale ha un ruolo limitato. Per i tumori diffusi del ponte non è indicata, come non è raccomandato l'esame biptico, mentre è impiegata nei tumori della regione cervico-midollare, nei gliomi focali, nei tumori con grossa componente cistica o esofitici. In questi casi ha lo scopo di ottenere un miglioramento clinico, trattandosi spesso di tumori che si comportano in maniera indolente.

Per i pazienti con tumore inoperabile la radioterapia rappresenta il trattamento primario. La radioterapia ha dimostrato di essere in grado di incrementare la sopravvivenza e stabilizzare o far regredire la sintomatologia neurologica nel 75-90% dei casi. La dose ottimale ed il frazionamento sono poco definiti dalla letteratura. Studi nelle casistiche pediatriche, che hanno impiegato trattamenti iperfrazionati al fine di incrementare la dose totale anche fino a 78 Gy, non hanno mostrato beneficio in termini di sopravvivenza⁽⁹⁾. Allo stesso modo anche l'impiego di trattamenti chemioterapici a scopo sensibilizzante non ha apportato i risultati sperati. Il trattamento standard rimane ancora oggi una radioterapia convenzionale fino ad una dose complessiva di 54-56 Gy, con dose giornaliera di 1,8-2,0 Gy/frazione^(2,13). Per i tumori diffusi il target (definito dalle sequenze T2 pesate e FLAIR) è rappresentato dall'intero tronco dell'encefalo, mentre per i tumori focali è rappresentato dal tumore più 2 cm di margine, con il conseguente impiego di campi più limitati (limited field). I tumori focali possono anche avvalersi della tecnica radiochirurgica, meglio se frazionata (radioterapia stereotassica), per un trattamento focalizzato e radiobiologicamente efficace. Le casistiche indicano nei 12-14 Gy, in un'unica seduta, la dose massima in grado di dare buoni risultati senza importante tossicità⁽⁸⁾. Le caratteristiche istologiche e la presenza di necrosi alla RM costituiscono importanti fattori prognostici indipendenti di risposta al trattamento. I tumori esofitici hanno migliore sopravvivenza rispetto a quelli che non presentano alcuna componente esofitica.

La radioterapia, una volta utilizzata per il trattamento di tutti i tumori del tronco encefalico, ha oggi indicazioni più limitate. Nonostante la possibilità di impiego di tecniche sempre più conformate, il vero limite di qualsiasi trattamento radioterapico rimane la coincidenza del target con quello che è considerato un organo a rischio importante: lo stesso tronco dell'encefalo⁽¹⁴⁾. Studi retrospettivi condotti sulla neurotossicità secondaria a trattamenti dei tumori della testa e del collo e a ritrattamenti sull'encefalo indicherebbero non solo nella dose massima ma anche nel volume irradiato gli aspetti critici determinanti la tossicità neurologica (Figura 2)⁽³⁾. Una variabile in più è la differente radiosensibilità dei nuclei dei nervi cranici, dalla quale conseguirebbe una differente radiosensibilità alle diverse dosi di radioterapia. I più temibili effetti secondari legati alla radioterapia sono quelli tardivi, che compaiono mesi ed anni dopo il trattamento, e possono figurare un quesito diagnostico tra recidiva, gliosi o radionecrosi. Gli effetti secondari, che compaiono durante e alcune settimane, dopo pur consistendo in un

peggiore della sintomatologia neurologica di esordio o nella comparsa di nuovi deficit, sono in genere transitori. I trattamenti sistemici qualora presi in considerazione possono avvalersi della temozolomide, del carboplatino e della vincristina. La chemioterapia non è raccomandata come trattamento adiuvante alla radioterapia, al di fuori di trias clinici. Alcuni dati sembrano suggerire che la chemioterapia preoperatoria possa aumentare la sopravvivenza nei tumori pediatrici diffusi del ponte. Negli adulti la sua efficacia non è stata provata. L'efficacia del trattamento sistemico alla ricaduta è incerto, ma in alcuni pazienti potrebbe determinare un qualche beneficio⁽⁵⁾.

Gli agenti antiangiogenetici sono stati impiegati con successo nei glioblastomi sopratentoriali. Il bevacizumab, un inibitore del recettore VEGF, è stato recentemente approvato come monoterapia del glioblastoma recidivo⁽¹²⁾. Esso ha mostrato risposte radiologiche ed un aumento della Progression Free Survival (PFS) anche in pazienti adulti con gliomi diffusi del tronco encefalico⁽¹⁶⁾. Terapie target contro il recettore EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), come l'erlotinib, hanno mostrato poca efficacia. Gli scarsi risultati in termini di prognosi sembrano sottolineare la necessità di considerare i tumori del tronco dell'encefalo non come un'unica entità ma come sottogruppi distinti di patologie, in cui si impone un differente impiego e modulazione dei trattamenti. Le terapie biologiche, ed in particolare gli antiangiogenetici, sembrerebbero offrire nuovi scenari terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

- Buckley R.C.: Pontine gliomas :a pathological study and classification of twenty five cases. *Arch Pathol Lab Med* 1930; 9: 779-819.
- Combs S.E., Steck I., Schulz-Ertner D., Welzel T., Kulozik A.E., Behnisch W., Huber P.E., Debus J.: Long-term outcome of high-precision radiotherapy in patients with brain stem gliomas: results from a difficult-to-treat patient population using fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009; 91 (1): 60-66.
- Debus J., Hug E.B., Liebsch N.J., O'Farrel D., Finkelstein D., Efid J., Munzenrider J.E.: Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (5): 967-975.
- Fisher P.G., Breiter S.N., Carson B.S., Wharam M.D., Williams J.A., Weingart J.D., Foer D.R., Goldthwaite P.T. et al.: A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. *Cancer* 2000; 89 (7): 1569-1576.
- Frappaz D., Schell M., Thiesse P., Marec-Berard P., Mottolese C., Perol D., Bergeron C., Philip T. et al.: Pre-radiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic brainstem gliomas: final results of BSG 98 prospective trial. *Neuro Oncol* 2008; 10 (4): 599-607.
- Grau S.J., Rachinger W., Holtmannspoetter M., Herms J., Tonn J.C., Kreth F.W.: Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared to MRI only. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; Jun 10 [Epub ahead of print].
- Guillamo J.S., Monjour A., Taillandier L., Devaux B., Varlet P., Haie-Meder C., Defer G.L., Maison P. et al.: Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain* 2001; 124 (Pt. 12): 2528-2539.
- Hussain A., Brown P.D., Stafford S.L., Pollock B.E.: Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: survival, tumor control, and patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67 (2): 521-524.
- Mandell L.R., Kadota R., Freeman C., Douglass E.C., Fontanesi J., Cohen M.E., Kovnar E., Burger P. et al.: There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (5): 959-964.
- Newton H.B.: Brainstem gliomas in adults. In: S. Gilman, G. Goldstein, S. Waxman (editors). *Medlink Neurology: Computerized Database of Neurology (formerly Neurobase)*. CD ROM 2003 (Updated and revised).
- Pierre-Kahn A., Hirsch J.F., Vinchon M., Payan C., Sainte-Rose C., Renier D., Lelouch-Tubiana A., Fermanian J.: Surgical management of brain-stem tumors in children: results and statistical analysis of 75 cases. *J Neurosurg* 1993; 79 (6): 845-852.
- Raza S., Donach M.: Bevacizumab in adult malignant brainstem gliomas. *J Neurooncol* 2009; Jun 9 [Epub ahead of print].
- Schulz-Ertner D., Debus J., Lohr F., Frank C., Hoss A., Wannemacher M.: Fractionated stereotactic conformal radiation therapy of brain stem gliomas: outcome and prognostic factors. *Radiother Oncol* 2000; 57 (2): 215-223.
- Sharma M.S., Kondziolka D., Khan A., Kano H., Niranjan A., Flickinger J.C., Lunsford L.D.: Radiation tolerance limits of the brainstem. *Neurosurgery* 2008; 63 (4): 728-732.
- Smith M.A., Freidlin B., Ries L.A., Simon R.: Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (17): 1269-1277.
- Torcuator R., Zuniga R., Loutfi R., Mikkelsen T.: Bevacizumab and irinotecan treatment for progressive diffuse brainstem glioma: case report. *J Neurooncol* 2009; 93 (3): 409-412.
- DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., DePinho R.A., Weinberg R.A. (editors): *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles and practice of oncology* (8th edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.

□ IDH1 and IDH2 mutation in glioma: prognostic and genomic correlations

M. SANSON, M. LABUSSIÈRE, B. BOISSELIER, Y. MARIE, K. HOANG-XUAN, J.Y. DELATTRE

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Université "Pierre et Marie Curie", Paris, France

MUTAZIONI IDH1 E IDH2 NEI GLIOMI: CORRELAZIONI PROGNOSTICHE E GENOMICHE. *Nei gliomi è stata recentemente identificata la mutazione nel sito catalitico (codon 132) del gene codante per la forma citoplasmica dell'isocitrato deidrogenasi IDH1, e più raramente nel sito omologo (codon 172) della forma mitocondriale IDH2. Nella nostra casistica di 764 gliomi, la mutazione di IDH1 è stata trovata nel 77% dei gliomi di grado II, nel 55% di quelli di grado III e nel 6% di quelli di grado IV. Indipendentemente dal grado istologico, la presenza della mutazione è un fattore prognostico favorevole, con una mediana di sopravvivenza per i glioblastomi di 18 mesi vs 13 mesi, per i gliomi di grado III di 70 mesi vs 20 mesi e per i gliomi di grado II di 111 mesi vs 60 mesi. La mutazione IDH1 è, inoltre, strettamente correlata al profilo genetico, essendo stata identificata in più di 92% (118/128) dei gliomi con la codelezione/traslocazione 1p19q vs meno del 2% dei gliomi con amplificazione del gene EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Ma soprattutto i pochi casi (10/128) di gliomi con codelezione/traslocazione 1p19q e senza mutazione su IDH1 sono stati trovati tutti mutati su IDH2. Questi dati sollevano importanti questioni: quale è il ruolo della mutazione IDH1/IDH2 nello sviluppo dei gliomi? Perché l'alterazione è limitata a questo tipo di tumori? Perché la codelezione/traslocazione 1p19q non è osservata se non c'è pure la mutazione IDH1/IDH2? Come spiegare l'impatto prognostico positivo della mutazione? Quale è il ruolo di IDH1/IDH2 nella risposta alla chemo/radioterapia?*

A recent genome-wide mutational analysis conducted on 22 glioblastoma (GBM) samples identified a recurrent mutation affecting codon 132 of the gene IDH1, located on

chromosome 2q33. This mutation was present in 12% of GBM and resulted in an Arg to His substitution in > 90% of the cases⁽⁹⁾. IDH1 encodes cytosolic isocitrate dehydrogenase 1, which is involved in the control of oxidative cellular damage⁽⁹⁾. Subsequent sequencing studies on larger glioma patients cohorts have been conducted by our lab and others^(2-6,10,14,15). These studies showed that the IDH1 mutation is inversely correlated to grade, affecting 77% of grade II, 55% of grade III and 6% of grade IV gliomas⁽¹⁰⁾. To date, five different IDH1 mutations have been described, the R132H mutation being the most prominent one. Much less frequently (5% of gliomas) mutations on the mitochondrial isoform IDH2 (codon 172) were found⁽¹⁵⁾. A few studies have reported the IDH1 mutations in other malignancies, acute myeloblastic leukemia (8%), prostate carcinomas and B-acute lymphoblastic leukemia (< 3%), suggesting that mutations in IDH1 play a unique role in the pathogenesis of gliomas^(6,8).

IDH1 mutation appeared to be a very strong prognostic factor in gliomas, whatever grade considered. Indeed, patients whose tumor harboured an IDH1 mutation presented a significantly longer survival than patients with wild-type (wt) IDH1. For example, in grade III tumors, median survival of patients with IDH1 mutation is about 4-fold increased as compared to wt IDH1 patients. Multivariate analysis confirms that mutations in the IDH1 gene are an independent factor of better outcome⁽¹⁰⁾. However, despite IDH1/IDH2 mutations are prognostic per se, they appear tightly related to genomic profile. We found more than 90% IDH1 mutation in 1p19q codeleted gliomas, vs 2% in gliomas with EGFR amplification. More strikingly, we found that the few 1p19q codeleted gliomas without

Corrispondenza: Dr. Marc Sanson, Service de Neurologie Mazarin, Hôpital de la Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, 47 Bd. de l'Hôpital, 75013 Paris, France, tel. +33-142-160391, fax +33-142-160375, e-mail: marc.sanson@psl.aphp.fr
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 52-54.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

IDH1 mutation were all mutated on IDH2, which is otherwise extremely rare. In other words 1p19q codeletion is strictly restricted to IDH1/IDH2 mutated gliomas (*Labussière et al., unpublished*). From a clinical point of view, the better prognosis of 1p19q codeleted gliomas cannot be merely the consequence of IDH1/IDH2 mutation, because in the IDH1/IDH2 mutated tumor group, 1p19q codeleted/translocated gliomas do clearly better than non codeleted ones, indicating that both alterations contribute to the better outcome. Indeed, in grade II and grade III gliomas, three groups of significantly different outcome were identified according to their 1p-19q and IDH1/IDH2 status. Patients carrying both alterations had the longest survival while patients carrying none of these alterations had the shortest survival. The mechanism by which 1p19q codeletion is so intimately restricted to IDH1/IDH2 mutated cells remains unknown. IDH1/IDH2 mutation could be a prerequisite for the occurrence of the t(1;19) translocation or could be required for the 1p19q codeleted/translocated cells to acquire a tumor phenotype.

Recurrent mutations in metabolic genes constitute the best evidence that alterations in cellular metabolism could contribute to tumorigenesis⁽¹¹⁾. The production of NADPH is essential for the regeneration of reduced glutathione, which functions as the main antioxidant in mammalian cells and promotes resistance to apoptosis^(7,11). The R132 residue of IDH1 (R172 for IDH2) is involved in the substrate binding⁽¹⁶⁾. Mutation of the R132 residue impairs interactions of the enzyme with isocitrate and led to a dramatic decrease of IDH1 activity⁽¹⁵⁾. In these conditions, tumor cells may be, at least in part, unable to regenerate reduced glutathione and may be more vulnerable to oxidative stress. Indeed, a robust antioxidant system is particularly critical for tumor cell survival. Tumor cells evolve in an oxidant microenvironment, due to oxygen reactive species (ROS) generated by both an impaired vascularization and the resulting hypoxia⁽¹²⁾. Local inflammatory conditions induced by tumor development participate also to the production of ROS⁽¹⁾. Therefore mutant IDH1 cells may be more sensitive to genetic instability provided by an oxidative environment and thus IDH1 mutation may contribute to tumor development. But on the other hand, mutant IDH1 cells are less protected against oxidative cellular damages induced by anticancer therapies. Such effects have been extensively demonstrated for ionizing radiations and to a lesser extent for chemotherapy⁽¹³⁾. This may, at least partly, explain the long survival observed in patients with mutant IDH1. To date, the impact of IDH1 mutation on both radio- and chemotherapy response has not been reported and functional studies are needed to determine whether the IDH1 status could modulate the antitumor activity of drugs and/or radiations. An improved therapeutic sensitivity is expected for IDH1/IDH2 mutant cells as compared to wt tumor cells. If this hypothesis is true, both researchers and clinicians should take into account the IDH1/IDH2 status to improve the rationale in

the design of preclinical studies and clinical trials.

These preliminary results raised a multitude of biological and functional questions. What are the role and the significance of IDH1/IDH2 mutation in the development of gliomas? Why it occurs almost exclusively in gliomas? Why is the 1p19q codeletion restricted to IDH1/IDH2 mutated tumors? How can we biologically link the IDH1 mutant status and the improved patients outcome? What are the cellular and molecular consequences of IDH1 mutation? What is the role play by IDH1 in response to chemotherapy and/or radiotherapy? Finally, the close association between the mutation of IDH1 and an improved survival also suggest that IDH1 could be a relevant target in gliomas treatment, especially in GBM, a tumor type in which IDH1 is rarely mutated. The challenge will be to design a therapeutic strategy able to inhibit the activity of IDH1. Such an approach is expected to sensitize wt IDH1 tumor cells to the cytotoxic effects of both radio- and chemotherapy and to improve patient outcome. Though many questions remain unanswered, IDH1 mutation appears as a very promising factor in both diagnosis and treatment of glioma patients and constitutes a real hope to improve patients survival.

REFERENCES

1. Balkwill F.: Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9 (5): 361-371.
2. Balss J., Meyer J., Mueller W., Korshunov A., Hartmann C., von Deimling A.: Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008; 116 (6): 597-602.
3. Bleeker F.E., Lamba S., Leenstra S., Troost D., Hulsebos T., Vandertop W.P., Frattini M., Molinari F. et al.: IDH1 mutations at residue p.R132 (IDH1(R132)) occur frequently in high-grade gliomas but not in other solid tumors. *Hum Mutat* 2009; 30 (1): 7-11.
4. Hartmann C., Meyer J., Balss J., Capper D., Mueller W., Christians A., Felsberg J., Wolter M. et al.: Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009; Jun 25 [Epub ahead of print].
5. Ichimura K., Pearson D.M., Kocialkowski S., Backlund L.M., Chan R., Jones D.T., Collins V.P.: IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 2009; 11 (4): 341-347.
6. Kang M.R., Kim M.S., Oh J.E., Kim Y.R., Song S.Y., Seo S.I., Lee J.Y., Yoo N.J. et al.: Mutational analysis of IDH1 codon 132 in glioblastomas and other common cancers. *Int J Cancer* 2009; 125 (2): 353-355.
7. Lee S.M., Koh H.J., Park D.C., Song B.J., Huh T.L., Park J.W.: Cytosolic NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Radic Biol Med* 2002; 32 (11): 1185-1196.

8. Mardis E.R., Ding L., Dooling D.J., Larson D.E., McLellan M.D., Chen K., Koboldt D.C., Fulton R.S. et al.: Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009; Aug 5 [Epub ahead of print].
9. Parsons D.W., Jones S., Zhang X., Lin J.C., Leary R.J., Angenendt P., Mankoo P., Carter H. et al.: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008; 321 (5897): 1807-1812.
10. Sanson M., Marie Y., Paris S., Idbaih A., Laffaire J., Ducray F., Hallani S.E., Boisselier B. et al.: Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009; Jul 27 [Epub ahead of print].
11. Thompson C.B.: Metabolic enzymes as oncogenes or tumor suppressors. *N Engl J Med* 2009; 360 (8): 813-815.
12. Ushio-Fukai M., Nakamura Y.: Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett* 2008; 266 (1): 37-52.
13. Wang J., Yi J.: Cancer cell killing via ROS: to increase or decrease, that is the question. *Cancer Biol Ther* 2008; 7 (12): 1875-1884.
14. Watanabe T., Nobusawa S., Kleihues P., Ohgaki H.: IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009; 174 (4): 1149-1153.
15. Yan H., Parsons D.W., Jin G., McLendon R., Rasheed B.A., Yuan W., Kos I., Batinic-Haberle I. et al.: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360 (8): 765-773.
16. Zhao S., Lin Y., Xu W., Jiang W., Zha Z., Wang P., Yu W., Li Z. et al.: Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science* 2009; 324 (5924): 261-265.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TUMORI DEL TRONCO ENCEFALICO"

□ **Disseminazione leptomeningea da tumori primitivi del tronco encefalico: analisi retrospettiva di 128 casi**

M.G. PASSARIN, B. MASOTTO*, R. PEDERSINI**, E. BUFFONE, C. GHIMENTON***,
E. GILIOLI***, S. MALUTA****, S. TURAZZI*

U.O. di Neurologia, U.L.S.S. 22 Ospedale "Orlandi", Bussolengo (Verona)

** Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Borgo Trento", Verona*

*** U.O. di Oncologia, Azienda Ospedaliera "Borgo Trento", Bolzano*

**** Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Borgo Trento", Verona*

***** U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Borgo Trento", Verona*

I tumori primitivi del tronco encefalico rappresentano le neoplasie ad insorgenza infantile-giovanile più frequenti della fossa cranica posteriore. Nell'adulto, tuttavia, solo il 5% dei tumori cerebrali si localizza in tale sede, differenziandosi per istologia, prognosi e approccio terapeutico. La disseminazione leptomeningea da tumori primitivi del sistema nervoso centrale è descritta più frequentemente nel bambino, nell'adulto è un evento raro. Negli ultimi anni è stato descritto un aumento di incidenza, probabilmente a causa del miglioramento delle tecniche diagnostiche e del prolungamento della sopravvivenza dei pazienti con tumori radio e chemiosensibili.

In questo studio retrospettivo abbiamo analizzato, in un periodo di 10 anni, 128 tumori del tronco encefalico del giovane-adulto, operati presso il Dipartimento di

Neurochirurgia di Verona. Il 25% di questi tumori si localizzava in sede mesencefalica, il 23% a livello del ponte, il 45% a livello bulbare ed il 6,2% a livello della giunzione bulbo-cervicale. Sul piano istologico il 58% era costituito da neoplasie gliali, il 22% da ependimomi ed il 20% da altri tipi istologici. Di questi 128 casi, il 4% dei tumori gliali aveva presentato disseminazione leptomeningea. Da questo studio emerge l'ipotesi di una correlazione tra disseminazione leptomeningea, grado istologico della neoplasia, radicalità dell'intervento neurochirurgico e trattamento radioterapico.

Inoltre, il trattamento della disseminazione leptomeningea ha modificato in parte l'evoluzione, altrimenti rapida, della malattia e contribuito a una migliore qualità di vita dei pazienti e ad un controllo dei sintomi.

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Grazia Passarin, U.O. di Neurologia, U.L.S.S. 22, Ospedale "Orlandi", via Ospedale 2, 37123 Bussolengo (VR), tel. 045-6712134, fax 045-6712537, e-mail: mgpassarin@libero.it e mgpassarin@ulss22.ven.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 55.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TUMORI DEL TRONCO ENCEFALICO"

□ **Gliomi del tronco encefalico dell'adulto trattati con chemioterapia: analisi retrospettiva di 12 casi**

A. PACE, C. DI LORENZO, M. MASCHIO, B. JANDOLO, A. VIDIRI, C.M. CARAPPELLA

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

I gliomi del tronco encefalico dell'adulto presentano aspetti clinici peculiari rispetto ai gliomi emisferici sia per la storia clinica che per l'approccio terapeutico. La storia naturale è eterogenea e la sopravvivenza mediana molto variabile. L'approccio chirurgico è attualmente controverso e la necessità della biopsia a scopo diagnostico, anche alla luce delle attuali tecniche di neuroimaging, non è condivisa da molti Autori. Il trattamento prevede l'utilizzo della radioterapia, sia con frazionamento convenzionale che ipofrazionata, e della chemioterapia (CT).

Abbiamo valutato retrospettivamente la casistica del nostro Istituto e abbiamo selezionato 12 casi (4 femmine e 8 ma-

schì) di gliomi del tronco encefalico trattati con chemioterapia negli ultimi 8 anni. L'età media alla diagnosi era di 29 anni; la sopravvivenza mediana di 24 mesi (range: 12-96). In 4 pazienti non è stata effettuata una diagnosi istologica, in 7 l'istologia è risultata astrocitoma grado II WHO e in un caso si trattava di astrocitoma pilocitico atipico.

La radioterapia è stata utilizzata all'esordio in 7 casi e alla progressione in 4. Tutti i pazienti sono stati trattati con chemioterapia (temozolomide in prima linea e PCV: Procarbazina, CCNU, Vincristina, oppure fotemustina in seconda linea in 4 casi). Sono state osservate 5 risposte parziali alla CT.

Corrispondenza: Dr. Andrea Pace, Servizio di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-5291103, fax 06-52885068, e-mail: pace@ifo.it, www.ifo.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 56.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TUMORI DEL TRONCO ENCEFALICO"

□ **Lesioni del tronco encefalico: integrazione tra gli approcci neurochirurgici classici antero-laterali e l'approccio transpetroso anteriore secondo Kawase**

M. IACOANGELI, M. DOBRAN, A. DI RIENZO, F. FORMICA, S. CHIRIATTI, M. GLADI,
L. ALVARO, M. SCERRATI*Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

INTRODUZIONE. Le lesioni del tronco encefalico, oltre ad offrire una difficoltà intrinseca di sede, sono anche difficili da raggiungere. Selezionare il corretto approccio per ridurre le complicanze approccio-correlate è di fondamentale importanza, sia in termini di morbilità che di adeguato angolo di esposizione. Lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare se l'aumento di esposizione anatomica fornito dall'associazione dell'approccio transpetroso anteriore ai classici approcci antero-laterali al tronco encefalico (pterionale, cranio-orbita-zigomatico e subtemporale) potesse permettere un più adeguato angolo di lavoro per lesioni del tronco encefalico localizzate medialmente al V nervo cranico ed anteriormente al pacchetto stato-acustico, con estensione anteriore verso la linea mediana.

MATERIALI E METODI. Negli ultimi 2 anni abbiamo utilizzato questo tipo di approccio in 4 pazienti (2 angiomi cavernosi del ponte e 2 astrocitomi esofitici all'emergenza del VII nervo cranico): in due casi in associazione al classico approccio pterionale o fronto-temporale, in un caso in associazione ad un approccio cranio-orbita-zigomatico ed in un caso in associazione ad un approccio subtemporale secondo Drake. La tecnica chirurgica, limitatamente alla componente transpetrosa, consiste in un tempo extradurale ed un tempo intradurale. Per via extradurale viene fresato il triangolo di Kawase, ottenendo una petrosectomia mediale al tratto orizzontale intrapetroso dell'arteria carotide ed anteriormente alla coclea, intorno alla massa labirintica ed al canale uditivo interno, esponendo in tal modo la dura madre della fossa cranica posteriore fra i due seni petrosi

superiore ed inferiore. Dopo coagulazione ed incisione del seno petroso superiore e sezione del tentorio posteriormente al IV nervo cranico, viene esposta la regione antero-laterale del tronco encefalico dall'origine del V nervo cranico all'origine del VI e ventralmente al VII nervo cranico. In due casi l'approccio è stato associato ad una clinoidectomia per via intradurale.

RISULTATI. L'esposizione chirurgica è stata notevolmente aumentata, anche se il completamento transpetroso dell'approccio classico permette di guadagnare soltanto circa 1-1,5 cm, che tuttavia sono fondamentali per permettere un approccio più diretto alla lesione ed un più ampio angolo di lavoro, soprattutto in senso cranio-caudale, senza necessità di retrarre in maniera significativa il basi-temporale. Non vi sono state complicanze approccio-correlate. Anche il tempo di degenza è sovrapponibile allo stesso tipo di approccio senza completamento transpetroso.

CONCLUSIONI. Questo approccio combina l'ampia visione chirurgica dell'approccio subtemporale in senso latero-laterale con la più prossimale petrosectomia, che garantisce un maggiore angolo di lavoro in senso cranio-caudale. La maggiore visione chirurgica sulla parte ventrale del ponte e del mesencefalo minimizza la possibilità di danno iatrogeno ai nervi cranici, facilitando, in maniera significativa, la dissezione del tumore e fornisce un controllo prossimale dell'arteria basilare, che sarebbe altrimenti oscurato dalla rima ossea petrosa. Il tempo chirurgico non è prolungato in maniera significativa rispetto ai rispettivi approcci originali.

Corrispondenza: Prof. Massimo Scerrati, Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, via Conca 71, 60100 Ancona (AN), tel. 071-5964574, fax 071-5964575, e-mail: m.scerrati@univpm.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 57.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TUMORI DEL TRONCO ENCEFALICO"

□ La neuroendoscopia nel trattamento dei gliomi del tronco encefalico

P.A. OPPIDO, E. MORACE, A. PACE, F. CATTANI, C.M. CARAPPELLA

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

I gliomi del tronco encefalico rappresentano circa il 10% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale e si estendono dal tetto del mesencefalo alla giunzione bulbo-cervicale, con caratteristiche radiologiche ben definite, ma ridotte possibilità di trattamento chirurgico. L'asportazione microchirurgica è limitata dalla sede e dalla morfologia del tumore, con diversi risultati nei gliomi focali o diffusi per morbilità e mortalità. Il ruolo della chirurgia è perciò spesso finalizzato ad ottenere la diagnosi istologica ed a meglio controllare la pressione intracranica. In base all'istologia può essere definita la strategia terapeutica successiva, la cui efficacia sulla sopravvivenza è frequentemente limitata dall'insorgenza di complicanze, tra cui va considerato l'idrocefalo secondario a compressione dell'acquedotto, causata dalla progressione della neoplasia e/o dalla comparsa di edema resistente alla terapia medica.

Dal 2003 al 2005 abbiamo sottoposto a terzo-ventricolocisternostomia endoscopica (ETV) 6 pazienti (2 maschi e 4 femmine) affetti da glioma diffuso del tronco encefalico, 2 del mesencefalo e 4 ponto-brachiali, di età compresa tra 22 e 42 anni. In 4 casi la diagnosi istologica era stata già ottenuta per via microchirurgica ed in un caso durante la procedura endoscopica, con evidenza di: 3 glioblastomi e 2 astrocitomi di basso grado. In un caso del mesencefalo la diagnosi è stata solo radiologica ed endoscopica, ma non istologica. In 5 casi l'esame citologico del liquor, preleva-

to durante l'endoscopia era negativo, mentre in un caso era visibile la disseminazione ventricolare del tumore.

Tutti e 6 i pazienti presentavano al momento della procedura endoscopica idrocefalo secondario al glioma, manifestando i segni clinici dell'ipertensione endocranica. Dopo la pronta risoluzione della sindrome da ipertensione endocranica e riduzione dell'idrocefalo, in assenza di complicanze dovute alla ETV, 5 pazienti sono stati avviati allo specifico trattamento radiante e chemioterapico, mentre un caso non trattato per mancanza di diagnosi è stabile radiologicamente da 6 anni. I 3 pazienti con diagnosi di glioblastoma hanno presentato una sopravvivenza tra 2 e 6 mesi, mentre i 2 astrocitomi di basso grado hanno avuto una risposta parziale alla terapia e sono ancora vivi dopo 5/6 anni dalla ETV. In conclusione, la neuroendoscopia è una procedura miniminvasiva, che non produce ulteriore morbilità, non interferendo generalmente sulle condizioni generali e neurologiche di questi pazienti, e, quando possibile, permette al tempo stesso la diagnosi istologica. La ETV ha il vantaggio di risolvere l'idrocefalo senza lasciare in situ sistemi di derivazione, non sempre compatibili con la RM e fonte, in circa il 50% dei casi, di ulteriori complicanze postoperatorie, non accettabili in questi pazienti. Nella storia naturale dei gliomi del tronco encefalico la risoluzione dell'idrocefalo è una tappa obbligata in attesa della risposta alla radioterapia e chemioterapia, quando l'istologia lo consente.

Corrispondenza: Dr. Piero Andrea Oppido, Divisione di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52666797, fax 06-5266.6144, e-mail: oppido@ifo.it, www.ifo.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 58.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TUMORI DEL TRONCO ENCEFALICO"**□ Tomoterapia elicoidale nel trattamento dei gliomi di alto grado del tronco encefalico nell'adulto**

C. CARUSO, A. MONACO, M. CIANCIULLI, A.M. SCAPATI, C. CHIOSTRINI, M.C. PRESSELLO*, V. DONATO

*U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "S. Camillo - C. Forlanini", Roma*** U.O.C. di Fisica Sanitaria, Ospedale "S. Camillo - C. Forlanini", Roma*

INTRODUZIONE. La tomoterapia elicoidale permette di effettuare trattamenti altamente conformati, grazie all'elevato gradiente di dose; inoltre, consente di ottenere un miglior controllo del posizionamento del paziente tramite il sistema TC integrato. Sulla base di queste considerazioni la tomoterapia elicoidale trova campo di applicazione nel trattamento di neoplasie con geometria irregolare e/o localizzate in aree critiche.

La finalità di questa analisi è quella di esplorarne le potenzialità nel trattamento dei gliomi di alto grado del tronco encefalico nell'adulto.

MATERIALI E METODI. Dal gennaio al dicembre 2008, presso l'Unità Operativa Complessa di Radioterapia dell'Ospedale "S. Camillo - C. Forlanini" di Roma, sono stati trattati 2 casi di neoplasia gliale del tronco encefalico. La diagnosi è stata posta dopo l'esecuzione di una RM encefalica con spettroscopia, che mostrava la presenza di una neoformazione di sospetta origine gliale di alto grado nel tronco encefalico. Le dimensioni delle lesioni erano rispettivamente di 2,5 e 3 cm. Entrambi i casi sono stati sottoposti a TC e RM encefalica di centraggio per la localizzazione della regione target, ottenuta dopo procedura di fusione

di immagini tra le due metodiche. La dose prescritta al target è stata di 54 Gy, in frazioni giornaliere di 1,8 Gy. La distribuzione della dose è stata eseguita impiegando un algoritmo di calcolo tipo superposition/convolution; sono stati, inoltre, individuati i limiti di dose agli organi a rischio (OAR) e i vincoli dell'istogramma dose-volume (DVH) necessari all'ottimizzazione del calcolo.

RISULTATI. Entrambi i trattamenti sono stati completati senza tossicità di rilievo. Una stabilità del quadro radiologico veniva evidenziata alla prima valutazione con RM encefalica eseguita dopo 60 giorni dal termine del trattamento radioterapico. Dopo 4 mesi dal trattamento, in entrambi i casi si è ottenuta una riduzione del 40% circa delle dimensioni della neoformazione d'origine.

CONCLUSIONI. La nostra esperienza, sebbene ancora limitata, dimostra che il trattamento con tomoterapia elicoidale è efficace e ben tollerato. L'impiego della tomoterapia elicoidale nel trattamento dei gliomi del tronco encefalico nell'adulto permette di ottenere vantaggi in termini di omogeneità di dose al target e risparmio agli OAR; tali requisiti risultano particolarmente rilevanti nella pianificazione del trattamento di queste neoplasie.

Corrispondenza: Dr.ssa Cristina Caruso, U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "S. Camillo - C. Forlanini", circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Roma (RM), tel. 06-58704431, fax 06-58704673, e-mail: cristinacaruso@virgilio.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 59.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Ependimomi del IV ventricolo: valutazione del trattamento terapeutico negli ultimi 10 anni presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona

B. MASOTTO, A. BIROLI, S. TURAZZI

Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Borgo Trento", Verona

INTRODUZIONE. Gli ependimomi (tumori neuroepiteliali che derivano dalle cellule ependimali dei ventricoli o del canale midollare) sono ancora materia di discussione per alcuni aspetti della loro gestione: tecnica chirurgica, entità della resezione, uso ed efficacia della radio- e/o chemioterapia postoperatoria.

OBIETTIVI. Questo studio retrospettivo si propone di discutere i fattori che possono influenzare la prognosi, con particolare attenzione al ruolo dell'entità della resezione chirurgica eventualmente associata a trattamenti adiuvanti, in specifiche terapie radianti.

MATERIALI E METODI. Nell'analisi vengono presi in considerazione solo gli ependimomi sottotentoriali centrati nel IV ventricolo, sottogruppo omogeneo per caratteristiche cliniche e chirurgiche. Lo studio comprende una serie consecutiva di 34 pazienti operati presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona dal 1998 al 2008 compreso, per un totale di 48 interventi. L'età media dei pazienti è di 43 anni, il 23% dei quali di età pediatrica (età minore di 8 anni). Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti in posizione semi-seduta, con l'ausilio del microscopio chirurgico, dell'aspiratore ad ultrasuoni e, dal 2000, con monitoraggio e mappaggio elettrofisiologico intraoperatorio. 15 pazienti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico successivamente alla chirurgia. Il follow up medio è stato di 62 mesi.

RISULTATI E CONCLUSIONI. Una rimozione totale è stata ottenuta nel 76% dei casi, mentre nei rimanenti casi è stato necessariamente lasciato un residuo, a causa della sede particolarmente critica della lesione. Tutti i casi sono stati confermati istologicamente, riscontrando prevalentemente tumori a basso grado: 91% di grado I e II, 3 ependimomi di grado III

ed un caso di ependimosarcoma. Alla radicalità totale è associato un più lungo intervallo libero da malattia con una mediana di 67 mesi (range: 6-180); l'aggressività chirurgica non ha compromesso in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti che, nella maggior parte dei casi al follow up, presentano un Karnofsky maggiore di 70. In caso di asportazione subtotale l'intervallo libero da malattia risulta ridotto ad una mediana di 48 mesi (range: 3-57). Successivamente alla chirurgia, il 44% dei pazienti è stato sottoposto a trattamento radioterapico, unicamente in 4 casi a seguito di un'asportazione totale. In altri 4 pazienti al trattamento radiante è stata associata chemioterapia. Indipendentemente dall'entità dell'asportazione, 14 pazienti (41% del totale) hanno presentato una recidiva di malattia che ha necessitato di un secondo trattamento: 9 pazienti sono stati sottoposti ad un secondo o addirittura terzo intervento chirurgico (4 pazienti), 3 a trattamento con radiochirurgia stereotassica e 2 pazienti ad entrambi. La mortalità operatoria è stata nulla. Due bambini ed un adulto sono deceduti per progressione della malattia entro l'anno dal primo intervento. La mortalità complessiva a 5 e a 10 anni risulta essere rispettivamente del 15 e 23%. Nella maggior parte dei casi, pur assistendo ad un peggioramento clinico nel postoperatorio, si osserva un sensibile miglioramento dei deficit neurologici già al primo controllo. I dati emersi dallo studio mostrano come un'asportazione totale si correli ad un più lungo intervallo di tempo libero da malattia; la radicalità deve, quindi, essere l'intento primario della chirurgia, mantenendo una morbilità accettabile. 26 pazienti sono vivi al follow up e la maggioranza di questi (80%) ha un Karnofsky maggiore di 70. Il grading istologico rimane il fattore maggiormente correlato alla sopravvivenza.

Corrispondenza: Dr.ssa Barbara Masotto, Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Borgo Trento", piazzale A. Stefani 1, 37126 Verona (VR), tel. 045-8122535, fax 045-8122066, e-mail: girellimax@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 60.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TUMORI DEL TRONCO ENCEFALICO"

□ **Trattamento chirurgico degli emangioblastomi del tronco encefalico nella sindrome di von Hippel-Lindau**

G. PAVESI, S. BERLUCCHI, R. SCIENZA, M. MUNARI*, R. MANARA**, A. MURGIA***, G. OPOCHER****

*U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*** U.O. di Neuroanestesia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova**** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova***** U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova****** U.O. per i Tumori Ereditari, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

INTRODUZIONE. Gli emangioblastomi del tronco encefalico in pazienti affetti da sindrome di von Hippel-Lindau (vHL) costituiscono circa il 10% delle localizzazioni al sistema nervoso centrale, con uno spiccato tropismo per la regione del midollo allungato. A causa della criticità anatomico-funzionale di tale localizzazione e del contesto multilesionale in cui questi emangioblastomi sono invariabilmente osservati, la decisione in merito al loro trattamento passa attraverso una attenta correlazione fra evoluzione clinica e stretto controllo morfologico strumentale.

Abbiamo rivisto la nostra serie chirurgica di 14 pazienti operati di asportazione di emangioblastomi del tronco encefalico al fine di evidenziare rischi e benefici del loro trattamento chirurgico.

PAZIENTI E METODI. A Padova è attivo un Centro di riferimento nazionale per la sindrome di vHL che ha attualmente in osservazione 120 pazienti affetti, con diagnosi confermata da una analisi molecolare completa del gene vHL. Dal 2001, 14 pazienti (età media 34 anni, 9 femmine e 5 maschi) sono stati sottoposti a 15 interventi di asportazione chirurgica di emangioblastomi del tronco encefalico, all'interno di una casistica globale di 34 pazienti operati, per un totale di 38 interventi di asportazione di diverse localizzazioni di emangioblastomi al sistema nervoso centrale. Altri 8 pazienti presentano localizzazioni al tronco cerebrale in osservazione, su cui non è stata posta indicazione chirurgica. Tutti i pazienti sono sottoposti a periodici controlli RM a cadenza perlomeno annuale. La valuta-

zione funzionale è stata misurata con la Karnofsky Performance Scale (KPS) all'ingresso, alla dimissione ed all'ultimo follow up clinico. Il follow up medio è di 35 mesi (10-99). Tutti i pazienti sono stati operati dallo stesso chirurgo (GP).

RISULTATI. A parte un caso di localizzazione pontina sul pavimento del IV ventricolo, tutti gli altri emangioblastomi del tronco encefalico trattati erano localizzati a livello del midollo allungato, nel contesto di lesioni multiple cerebellari e/o spinali. La componente cistica era assente in 4 pazienti, in 6 pazienti era presente una siringobulbia associata al nodulo, nei restanti casi la componente cistica era esofitica al tronco cerebrale.

Le differenti presentazioni anatomico-morfologiche (laterali o all'obex, intramidollari con siringa o esofitici con/senza cisti) non hanno influenzato significativamente il risultato funzionale. Il volume del nodulo tumorale e il grado neurologico preoperatorio correlano, invece, con la prognosi funzionale.

Solo in una paziente l'indicazione chirurgica è stata posta sulla base della crescita volumetrica dell'emangioblastoma in assenza di sintomi clinici; in 4 casi il KPS preoperatorio era inferiore a 80 e in 10 casi era tra 70 e 90. Non si è registrata mortalità operatoria e, nonostante 9 su 14 pazienti abbiano presentato una transitoria morbilità nel postoperatorio, alla dimissione solo un paziente presentava un peggioramento del KPS correlato ad un aggravamento di un preesistente deficit sensitivo-motorio alla mano.

Corrispondenza: Dr. Giacomo Pavesi, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: giacomo.pavesi@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 61-62.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

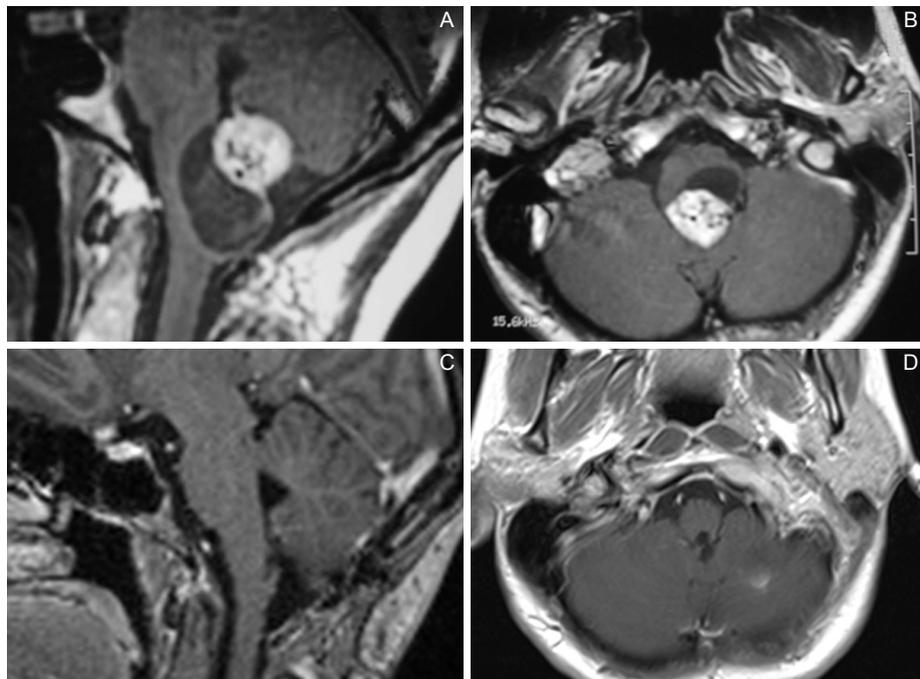


Figura 1. Risonanza magnetica preoperatoria (A, B) che mostra un emangioblastoma del bulbo con cisti associata; risonanza magnetica al follow up a 10 mesi (C, D), che conferma la completa asportazione del nodulo e la scomparsa della cisti.

Al follow up a distanza, il quadro neurologico rispetto al preoperatorio è risultato stabile in 4 pazienti e migliorato in 9 pazienti. Fa eccezione una paziente che è deceduta a 7 anni dall'intervento, a causa dell'evoluzione di altre multiple lesioni sistemiche ed in fossa posteriore.

CONCLUSIONI. Gli emangioblastomi del tronco encefalico

crescono generalmente a livello del bulbo e possono essere rimossi chirurgicamente con una buona prognosi; data la criticità funzionale della sede coinvolta è consigliabile porre l'indicazione chirurgica all'inizio della comparsa dei sintomi o prima che la crescita del tumore aumenti i rischi associati alla chirurgia.

Compressioni midollari metastatiche

SESSIONE EDUCAZIONALE:

Moderatori:

M.A. Mirri (Roma) e M. Scerrati (Ancona)

COMUNICAZIONI:

Moderatori:

V. Denaro (Roma) e A. Silvani (Milano)

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE"

□ **Compressioni midollari metastatiche: inquadramento oncologico**

M. RINALDI

S.C. di Oncologia Medica B, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

La compressione midollare metastatica (CMM) è una complicazione neurologica frequente, seconda solo alle metastasi cerebrali. La sua incidenza è relativamente bassa, ma la sua diagnosi diventa sempre più frequente con l'affinarsi degli esami diagnostici e con il progressivo allungamento della vita media dei pazienti trattati. Questa complicanza può comparire in pressoché tutte le malattie neoplastiche in fase avanzata, ma è più frequente in neoplasie polmonari e mammarie (15-20% dei casi), seguite da linfomi, mielomi, tumori della prostata e sarcomi⁽¹⁾.

La CMM può essere definita come "compressione del sacco durale e del suo contenuto, corda spinale o cauda equina, o entrambi, da parte di una massa tumorale extra durale. La minima evidenza radiologica di compressione della corda è l'indentazione della teca al livello delle manifestazioni cliniche"^(7,8).

La sintomatologia è drammatica ed ingravescente. Se non trattata la CMM induce dolore, disabilità (compresa la paraplegia) e incontinenza.

Per quanto riguarda le tecniche di diagnosi strumentale, la sensibilità e la specificità della risonanza magnetica sono nel range di 0,44-0,93 e di 0,90-0,98 rispettivamente. La sensibilità e la specificità della mielografia sono rispettivamente nel range da 0,71 a 0,97 e da 0,88 a 1,00⁽⁹⁾.

L'approccio terapeutico è rivolto principalmente alla decompressione e comprende l'uso della radioterapia, degli steroidi e di differenti tecniche chirurgiche. È estremamente importante la selezione dei pazienti, dal momento che la prognosi varia grandemente in base al tipo di neoplasia che ha generato la CMM e al suo stadio.

Uno studio randomizzato ha evidenziato più alte percentuali di autonomia di deambulazione in pazienti con CMM

trattati con alte dosi di desametasone prima della radioterapia, rispetto ad un gruppo non trattato con steroidi prima della radioterapia (81% versus 63% a 3 mesi, $p = 0,046$)⁽²⁾. In uno studio caso-controllo, il 14% dei pazienti che ricevettero 96 mg al giorno di desametasone sviluppò seri eventi avversi contro lo 0% di coloro trattati con 16 mg al giorno⁽⁵⁾. Nella pratica clinica le dosi di steroidi variano ampiamente e non è chiaro se le dosi più alte offrano un miglior beneficio terapeutico.

La radioterapia è applicata nella maggior parte dei pazienti, con risultati migliori in coloro che non hanno ancora perduto la capacità di camminare. Risultati complessivi di studi prospettici e randomizzati di radioterapia in pazienti con CMM hanno mostrato come la percentuale di pazienti deambulanti dopo radioterapia, in coloro senza compressione ossea e che erano deambulanti prima del trattamento, è stata del 93,8% e invece del 62,8% in coloro che necessitavano di aiuto per deambulare prima della terapia. Le percentuali di deambulazione erano 38% e 12,5% in pazienti paraparetici e paraplegici rispettivamente, prima del trattamento⁽⁹⁾. Reviews di studi non randomizzati hanno anche indicato che, nonostante la grande variabilità di schedule di radioterapie impiegate, nessuna sia stata decisamente superiore^(3,9). Risultati combinati di studi retrospettivi indicanti migliore controllo locale con radioterapie prolungate non sono stati confermati con studi prospettici non randomizzati⁽¹⁰⁾. Uno studio ha dimostrato che, in alcune comuni neoplasie, o quando la sopravvivenza prevista è breve, trattamenti radioterapici "short term" sono altrettanto efficaci rispetto a trattamenti a lungo termine⁽¹²⁾.

I primi studi di chirurgia sulla laminectomia non avevano dimostrato beneficio rispetto alla sola radioterapia⁽¹²⁾. Più

Corrispondenza: Dr. Massimo Rinaldi, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52666768, fax 06-52666768, e-mail: mas_rinaldi@yahoo.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 64-65.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

recentemente risultati più incoraggianti sono stati dimostrati con la chirurgia decompressiva immediata. La maggior parte delle esperienze riguarda però la combinazione di radioterapia e chirurgia⁽⁶⁾.

Fino a tempi del tutto recenti molto pochi erano gli studi randomizzati sulla CMM. Una revisione di studi pubblicati fino al 2004 raccomanda una diagnosi precoce con la risonanza magnetica come tecnica di imaging preferita e misure per escludere ritardi nel trattamento⁽⁹⁾. La stessa review indica che nessun regime radioterapico è chiaramente superiore e spinge invece verso un ruolo in sviluppo della chirurgia.

In assenza di studi randomizzati, nel 2005 è stata pubblicata una meta-analisi di studi di radioterapia e chirurgia non randomizzati: le percentuali di successo per la chirurgia e la radioterapia sono state dell'85% e del 64% rispettivamente⁽⁶⁾. Un altro studio ha mostrato che la chirurgia decompressiva prima della radioterapia, a paragone della sola radioterapia, è in grado di indurre migliori risultati sul mantenimento della possibilità di camminare o sulla sua ripresa. La sopravvivenza nel gruppo trattato con la sola radioterapia è stata di 100 giorni *versus* 126 in quelli trattati con la chirurgia in prima istanza⁽¹⁾. Uno studio più datato, invece, riporta una mancanza di beneficio con il trattamento chirurgico di laminectomia che preceda la radioterapia⁽⁴⁾.

In conclusione, indicazioni definitive sul trattamento di elezione della CMM sono difficili da dedurre, dal momento che gli studi sono pochi, con relativamente piccoli numeri di pazienti ed i criteri di selezione degli stessi differenti.

Sebbene pazienti selezionati accuratamente, con una singola sede di compressione midollare, in buone condizioni per sopportare la chirurgia e che non siano paraplegici da più di 48 ore, dovrebbero essere considerati per la chirurgia decompressiva prima della radioterapia, non esiste evidenza diretta che supporti o confuti il tipo di chirurgia che i pazienti dovrebbero ricevere, se ad esempio la chirurgia di salvataggio sia da attuare in pazienti in progressione sintomatica o a breve dopo la radioterapia, e se pazienti con instabilità spinale debbano essere trattati con la chirurgia. È invece chiaro che i pazienti con CMM meritano un approccio che minimizzi il ritardo terapeutico. La risonanza magnetica è la tecnica radiologica da preferire. Il trattamento terapeutico dovrebbe considerare il tipo di trattamenti sistemici specifici già ricevuti, le comorbilità, i fattori legati alle tecniche chirurgiche, la presenza di compressione ossea e l'instabilità spinale, le potenziali complicanze chirurgiche, le possibili reazioni alla radioterapia e ovviamente le preferenze dei pazienti stessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrahm J.L., Banffy M.B., Harris M.B.: Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: "all I care about is walking and living my life". *JAMA* 2008; 299 (8): 937-946.
2. Cole J.S., Patchell R.A.: Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008; 7 (5): 459-466.
3. Falkmer U., Jarhult J., Wersall P., Cavallin-Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42 (5-6): 620-633.
4. George R., Jeba J., Ramkumar G., Chacko A.G., Leng M., Tharyan P.: Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (issue 3). John Wiley and Sons Inc., Malden (Massachusetts, USA), 2009.
5. Heimdal K., Hirschberg H., Slettebo H., Watne K., Nome O.: High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. *J Neurooncol* 1992; 12 (2): 141-144.
6. Klimo P., Jr., Thompson C.J., Kestle J.R., Schmidt M.H.: A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005; 7 (1): 64-76.
7. Lapiere N.J.: *The management of spinal cord compression*. Princess Margaret Hospital, Toronto (Canada), 1996.
8. Loblaw D.A., Laperriere N.J.: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1613-1624.
9. Loblaw D.A., Perry J., Chambers A., Laperriere N.J.: Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 2028-2037.
10. Rades D., Fehlaue F., Schulte R., Veninga T., Stalpers L.J., Basic H., Bajrovic A., Hoskin P.J. et al.: Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21): 3388-3393.
11. Spinazze S., Caraceni A., Schrijvers D.: Epidural spinal cord compression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56 (3): 397-406.
12. Young R.F., Post E.M., King G.A.: Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980; 53 (6): 741-748.

□ Compressioni midollari metastatiche: il trattamento chirurgico d'emergenza

F. FACCIOLI, L. CRISTOFORI, R. GAMBIN, P. MENEGHELLI

U.O.C. di Neurochirurgia Spinale, Dipartimento di Neurochirurgia, Ospedale "Borgo Trento", Azienda Ospedaliera, Verona

INTRODUZIONE. Le metastasi vertebrali sono i tumori più comuni del rachide, rappresentano la sede più frequente (39%) tra quelle scheletriche e la maggior parte, con l'84%, coinvolge la componente ossea con invasione endocanalare extradurale. Reperti autoptici dimostrano che circa il 70% dei pazienti con tumore presenta metastasi spinale, mentre nel 5-10% vi è anche evidenza clinica di compressione mielo-radicolare^(2,13).

A tutt'oggi, la letteratura non è univoca riguardo al trattamento delle metastasi spinali sia come primo approccio, in assenza di segni neurologici deficitari (radioterapia o chirurgia)^(1,9,10,14), sia per il trattamento chirurgico in urgenza (laminectomia o chirurgia più aggressiva)⁽⁶⁾. Con questo lavoro, riportiamo la nostra esperienza su una casistica di 54 pazienti operati in urgenza per metastasi spinale, i cui dati ci portano ad enfatizzare l'importanza di una diagnosi precoce per rendere migliore il risultato terapeutico.

MATERIALI E METODI. Abbiamo raccolto i dati di tutti i pazienti ricoverati con diagnosi di metastasi spinale ed operati in urgenza dal 2004 al 2008 presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica di tutto l'asse spinale prima dell'intervento chirurgico. Sono stati analizzati, retrospettivamente, i seguenti dati: sintomo d'esordio ed intervallo tra sintomo d'esordio e chirurgia, clinica preoperatoria (sintomatologia dolorosa e/o deficitaria), confrontandola con il quadro clinico postoperatorio; tipo di intervento chirurgico ed istologia del tumore primitivo. Dalla data di ingresso del paziente, è stato ricercato il corrispondente giorno della settimana per una eventuale conferma della stima che la maggior parte dei pazienti giungesse durante il fine settimana.

RISULTATI. La serie di 54 pazienti include 20 femmine e 34 maschi, con età media di 62 anni (range: 20-88). L'intervallo medio tra il sintomo d'esordio e la chirurgia è stato di 69 giorni. In 40 pazienti (74%) il primo sintomo era il dolore (vertebrale 70% e radicolare 30%), con intervallo medio di tempo intercorso dall'intervento chirurgico di 82 giorni. Il deficit neurologico motorio usualmente si associava tardivamente al dolore ed era presente nell'83% dei pazienti nel preoperatorio, 3 paraplegici. L'esordio clinico con deficit motorio era in 14 pazienti (26%), progressivo e solo in due pazienti insorto acutamente, in meno di 48 ore, sino a paraplegia; l'intervallo medio all'intervento chirurgico era di 20 giorni. Nel preoperatorio, dei 54 pazienti, solo 9 (17%) giungevano con la sola sintomatologia dolorosa, dei restanti 45, più dell'80% era con deficit motori, tre dei quali con paraplegia (una insorta rapidamente in meno di 48 ore e 2 progressivamente in 20 giorni). Nell'arco della settimana, durante sabato e domenica solo 4 pazienti sono stati accolti in urgenza, dal lunedì al venerdì c'è stato un progressivo incremento degli accoglimenti (Figura 1).

La sede più coinvolta dalle metastasi spinali operate era il livello dorsale con 38 pazienti (70%), cervicale in 8 pazienti, lombare in 7, sacrale in uno solo. 49 lesioni (91%) coinvolgevano le strutture ossee con espansione endocanalare extradurale, 5 erano associate a frattura patologica e due erano intramidollari (una da melanoma ed una da mammella).

Le sedi dei tumori primitivi sono state: polmone in 11 pazienti, prostata in 9, mammella in 6, tratto gastrointestinale 4, rene e fegato 1; della serie ematologica 8 erano da linfoma, 2 da mieloma multiplo ed 1 da istiocitosi; 4 di altra origine (1 melanoma, 2 sarcomi ed 1 sarcoma di Edwing).

Corrispondenza: Dr. Franco Faccioli, U.O.C. di Neurochirurgia Spinale, Ospedale "Borgo Trento", piazzale A. Stefani 1, 37126 Verona (VR), tel. 045-8122695/2921, fax 045-8122066, e-mail: franco.faccioli@azosp.vr.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 66-68.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

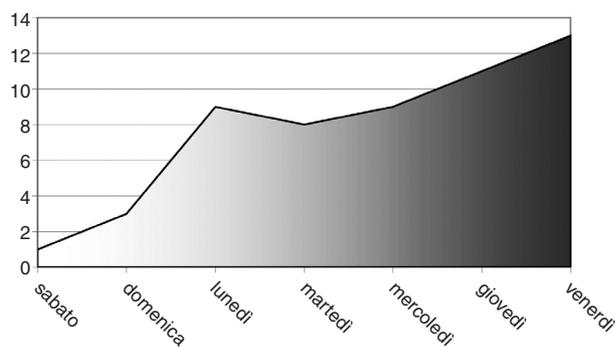


Figura 1. Rappresentazione settimanale dei ricoveri urgenti per metastasi spinale.

L'intervento chirurgico è stato eseguito d'urgenza entro 24-48 ore in tutti i pazienti.

49 pazienti (92%) sono stati sottoposti ad ampia laminectomia decompressiva con asportazione il più estesa possibile della lesione; in 4 pazienti, completata con fissazione posteriore ed 1 con vertebroplastica a cielo aperto. Altri 4 pazienti sono stati sottoposti a somatectomia (3 in sede cervicale e 1 a livello dorsale) ed un paziente è stato sottoposto a decompressione radicolare con approccio interlaminare. Nei due casi di metastasi intramidollari, è stato di ausilio il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio.

Nel postoperatorio, un paziente è deceduto dopo due settimane per embolia polmonare. Dei sopravvissuti, 40 (75%) sono migliorati in termini di diminuzione/regressione della sintomatologia dolorosa e/o miglioramento della forza, 12 (23%) sono rimasti invariati ed 1 (2%) paziente è peggiorato.

L'unica complicanza postoperatoria chirurgica è stato un ematoma extradurale in terza giornata, evacuato e senza sequele neurologiche.

Tutti i pazienti hanno completato il trattamento con radioed eventuale chemioterapia.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI. La letteratura, sino a metà degli anni ottanta, è stata fondamentalmente uniforme sul trattamento delle metastasi spinali, indicando come primo approccio terapeutico la radioterapia se presente dolore (fase irritativa) o una minima sintomatologia deficitaria^(2,7,14), riservando la chirurgia decompressiva ai pazienti con deficit ingravescenti, completata con la radioterapia. Successivamente, Black P. e coll.^(1,4) dimostrando la sovrapposizione in termini di beneficio, tra laminectomia decompressiva e radioterapia, diedero la spinta scientifica per intraprendere in questi pazienti, interventi chirurgici più complessi, multidisciplinari e ricostruttivi per ottenere la massima resezione della massa metastatica (approcci anteriori, transtoracici o retroperitoneali; postero-laterali e posteriori). Harrington, Siegal e coll.^(3,5,11), rivedendo ampie casistiche sull'outcome ottenuto utilizzando una chirurgia "aggressiva" e demolitiva, anche come primo step rispetto alla radioterapia^(8,12), osservarono risultati migliori nel recupero neurologico funzionale.

Nonostante una parte di letteratura confermi risultati mi-

gliori con un atteggiamento chirurgico molto aggressivo, nella nostra realtà clinica il neurochirurgo non viene consultato nella fase iniziale delle decisioni terapeutiche che rimangono a carico dell'oncologo o, comunque, di altri specialisti.

Nella nostra esperienza ed in accordo con la letteratura^(6,9,14), il trattamento chirurgico in elezione viene riservato a pazienti senza primitivo noto o, comunque, con necessità di diagnosi istologica, con dolore intrattabile e nei tumori radioresistenti; in urgenza, per i pazienti con deterioramento neurologico da compressione mieloradiculare ingravescente da lesione, fratture patologiche o instabilità vertebrale. I limiti della chirurgia sono: pazienti con quadro clinico generale tale da non avere speranza di vita maggiore di 3-4 mesi, deficit motorio completo presente da più di 24-48 ore o con esordio acuto (nell'arco di 24-48 ore)⁽¹³⁾, in quanto implicato non solo un danno meccanico di compressione mieloradiculare e conseguente alterazione della mielina, ma anche vascolare con edema e necrosi ischemica ed irreversibilità della lesione.

Dai dati del nostro lavoro ed in accordo con tutta la letteratura emerge che il sintomo più frequente d'esordio è il dolore, con intervallo medio all'intervento chirurgico di 82 giorni; il decorso postoperatorio è stato caratterizzato da un miglioramento rispetto al preoperatorio nel 75% dei casi, ma 12 pazienti sono rimasti invariati. Di questi 12 pazienti abbiamo analizzato il timing tra esordio clinico ed intervento chirurgico che è risultato di 110 giorni (superiore alla media di 69 giorni). Tali risultati possono indicare come il paziente giunga al neurochirurgo o addirittura alla prima diagnosi tardivamente rispetto al momento di un possibile sospetto diagnostico. Tre pazienti sono giunti paraplegici, tutti con metastasi in sede dorsale (due extradurali, una intramidollare) e tutti migliorati dopo l'intervento chirurgico.

In realtà, dalla letteratura ed a conferma il nostro lavoro, non vi sono ancora delle univoche evidenze su quale possa essere l'iter terapeutico migliore per il paziente con metastasi spinale, se non una diagnosi precoce e un bilancio multidisciplinare. Dal nostro punto di vista possiamo confermare le indicazioni e i limiti della chirurgia sopra riportati, sottolineando come i goals della chirurgia includano la decompressione delle strutture nervose, mediante l'approccio chirurgico più idoneo per decomprimere il midollo e/o le radici spinali ed asportare il più possibile la lesione, la regressione o diminuzione della sintomatologia dolorosa, la stabilizzazione per prevenire deformità e rendere possibile la mobilizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Black P.: Spinal metastasis: current status and recommended guidelines for management. *Neurosurgery* 1979; 5 (6): 726-746.
2. Constans J.P., de Divitiis E., Donzelli R., Spaziante R.,

- Meder J.F., Haye C.: Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. *J Neurosurg* 1983; 59 (1): 111-118.
3. Cybulski G.R.: Methods of surgical stabilization for metastatic disease of the spine. *Neurosurgery* 1989; 25 (2): 240-252.
 4. Findlay G.F.: Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47 (8): 761-768.
 5. Harrington K.D.: Anterior cord decompression and spinal stabilization for patients with metastatic lesions of the spine. *J Neurosurg* 1984; 61 (1): 107-117.
 6. Klimo P. Jr., Thompson C.J., Kestle J.R., Schmidt M.H.: A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005; 7 (1): 64-76.
 7. Livingston K.E., Perrin R.G.: The neurosurgical management of spinal metastases causing cord and cauda equina compression. *J Neurosurg* 1978; 49 (6): 839-843.
 8. Loblaw D.A., Laperriere N.J., Mackillop W.J.: A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15 (4): 211-217.
 9. Loblaw D.A., Perry J., Chambers A., Laperriere N.J.: Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 2028-2037.
 10. Maranzano E., Trippa F., Chirico L., Basagni M.L., Rossi R.: Management of metastatic spinal cord compression. *Tumori* 2003; 89 (5): 469-475.
 11. Siegal T., Siegal T.: Surgical decompression of anterior and posterior malignant epidural tumors compressing the spinal cord: a prospective study. *Neurosurgery* 1985; 17 (3): 424-432.
 12. Sundaresan N., Digiacinto G.V., Hughes J.E., Cafferty M., Vallejo A.: Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery* 1991; 29 (5): 645-650.
 13. Wise J.J., Fischgrund J.S., Herkowitz H.N., Montgomery D., Kurz L.T.: Complication, survival rates, and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine* 1999; 24 (18): 1943-1951.
 14. Zerick W., Fessler R.G., Cahill D.W.: Metastatic spine tumors: an overview. In: G.L. Rea (editor). *Spine tumors*. American Association of Neurological Surgeons, Rolling Meadows (USA), 1994: 7-22.

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"COMPRESIONI MIDOLLARI METASTATICHE"**□ Compressione midollare metastatica: radioterapia**

E. MARANZANO, P. ANSELMO, F. TRIPPA, R. ROSSI, M. CASALE

Dipartimento di Oncologia, S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Fin dal 1950 la radioterapia (RT) è considerata il trattamento standard dei pazienti affetti da compressione midollare metastatica (CMM)^(3,5,7,10), al contrario della chirurgia che, invece, è un'opzione terapeutica generalmente riservata a pazienti selezionati.

Nel passato la chirurgia della CMM consisteva semplicemente nella laminectomia. Molti studi retrospettivi ed uno studio randomizzato su casistica esigua non hanno dimostrato alcun vantaggio terapeutico tra la laminectomia seguita dalla radioterapia e la RT da sola^(1,22). La laminectomia è generalmente considerata un approccio chirurgico inappropriato per il fatto che la non rimozione del tumore non determina un'immediata decompressione midollare e, tra l'altro, può causare un'instabilità di colonna secondaria. Lo standard chirurgico in caso di CMM⁽¹⁾ dovrebbe prevedere una chirurgia molto più complessa con asportazione del tumore, generalmente con approccio anteriore, e stabilizzazione di colonna. Uno studio randomizzato⁽¹²⁾, che ha confrontato la chirurgia seguita dalla RT *versus* la RT esclusiva, in un gruppo di pazienti con CMM, il cui 35-40% presentava instabilità di colonna, ha dimostrato un maggior recupero della deambulazione nei pazienti sottoposti anche alla chirurgia ($p = 0,006$). Questa esperienza suggerisce che pazienti con unica sede di compressione, in assenza di altre metastasi, potrebbero beneficiare di un iniziale approccio chirurgico⁽¹²⁾. Alcuni Autori, tuttavia, hanno criticato questo studio. Loblaw e coll. in una recente review hanno espresso la loro perplessità rispetto al basso tasso di risposte alla radioterapia⁽²²⁾. Maranzano e Trippa hanno criticato la selezione dei pazienti, nonché il lungo tempo di arruolamento (più di dieci anni per arruolare solo 101 pazienti valutabili)⁽¹⁰⁾.

In conclusione, la chirurgia rimane una scelta terapeutica da

riservare generalmente a pazienti selezionati con compressione midollare da frammenti ossei e instabilità di colonna vertebrale. Può anche essere considerata quando il tumore primitivo è sconosciuto o quando si tratta di una recidiva o progressione durante e dopo la RT^(3,7,10,12). Lo studio randomizzato di Patchell⁽¹²⁾ ha, inoltre, definito alcuni possibili criteri di selezione per la RT (tumore primitivo radiosensibile, sede di compressione unica e plegia totale da più di 48 ore), che comunque dovranno essere validati da altri studi clinici. Nella maggior parte degli studi pubblicati sulla radioterapia non sono state stilate delle linee guida o restrizioni riguardo alle tecniche di irradiazione della CMM. Nella maggioranza degli studi pubblicati, la RT viene di solito effettuata utilizzando fotoni di alta energia, mediante un campo diretto posteriore che include una o due vertebre sane sopra e sotto la lesione metastatica⁽¹⁴⁾. Una precisa tecnica di irradiazione è stata descritta solo in due studi randomizzati ognuno dei quali ha confrontato due differenti regimi di irradiazione delle CMM^(8,11). Secondo tali studi, la RT, iniziata entro 24/48 ore dalla diagnosi radiologica di compressione midollare, deve essere effettuata utilizzando fotoni di 4-18 MV ed i campi di terapia devono estendersi fino ad includere due corpi vertebrali sopra e sotto la sede di malattia. Tutta la massa tumorale va inclusa nei campi di irradiazione e l'estensione deve essere valutata utilizzando le immagini diagnostiche RM e/o TC di simulazione. Le lesioni cervicali possono essere trattate con due campi contrapposti latero-laterali, mentre quelle toraciche con un campo diretto posteriore o con due campi contrapposti antero-posteriori, ma con un contributo differenziale di dose (2-3:1 a favore del campo posteriore). Le lesioni lombari, infine, dovrebbero essere trattate con due campi contrapposti antero-posteriori^(8,11).

Corrispondenza: Dr. Ernesto Maranzano, S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", via T. di Joannuccio 1, 05100 Terni (TR), tel. 0744-205729, fax 0744-205034, e-mail: e.maranzano@aospertni.it e ernesto.maranzano@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 69-71.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Il più importante fattore prognostico per la sopravvivenza e per il recupero della deambulazione post-trattamento nella CMM è lo stato neurologico pre-trattamento e, specificatamente, la capacità deambulatoria del paziente. Nella pratica clinica, la tempestività diagnostica e terapeutica è necessaria per ridurre il rischio di danno neurologico permanente^(3,5,6,14). In due analisi retrospettive, Rades e coll. hanno valutato il valore prognostico di altri fattori che possono condizionare il recupero funzionale post-trattamento in termini di capacità deambulatoria^(16,17). Il performance status, il tipo di tumore primitivo, la velocità di sviluppo dei deficit motori prima della RT e l'intervallo tra la diagnosi di cancro e lo sviluppo della CMM sono risultati fattori prognostici significativi di risposta funzionale ai trattamenti^(16,17).

Le dosi di radioterapia per trattare le CMM sono diverse nei vari studi pubblicati. Sono stati utilizzati schemi accelerati, con dosi variabili fra 20 Gy e 37,5 Gy in 5 o 15 frazioni, schemi più prolungati con dosi di 40-50 Gy in 20-25 frazioni o ancora schemi "split-course", con somministrazione di 15 Gy in tre frazioni e successivamente 15 Gy in 5 frazioni, senza nessuna evidenza di una supremazia di uno di questi schemi sugli altri⁽⁶⁾. Nel 2005 Maranzano e coll. hanno pubblicato i risultati del primo studio di fase III, in cui un regime di radioterapia "short-course" di 16 Gy in 2 frazioni, è stato confrontato con un regime "split-course" 30 Gy in 8 frazioni. Tutti i pazienti arruolati avevano, oltre ad una CMM, una breve aspettativa di vita (≤ 6 mesi). Non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due regimi di trattamento⁽⁸⁾. Gli stessi Autori hanno recentemente pubblicato i dati relativi ad un secondo studio multicentrico randomizzato, in cui pazienti con analoghe caratteristiche del primo studio, cioè CMM ed aspettativa di vita ≤ 6 mesi, sono stati randomizzati a ricevere 16 Gy in due frazioni *versus* 8 Gy in frazione unica. Entrambi gli studi randomizzati hanno dimostrato la stessa efficacia degli schemi di palliazione utilizzati e pertanto, secondo gli Autori, in pazienti con CMM, lo schema di 8 Gy in un'unica frazione dovrebbe diventare lo schema d'elezione, essendo quello associato ad un basso rischio di tossicità e il più conveniente per il malato e l'ospedale⁽¹¹⁾.

Sebbene non sia stato ancora identificato lo schema di frazionamento della dose associato al più alto tasso di recupero della deambulazione^(5,6,7,8), alcuni studi retrospettivi hanno suggerito un possibile vantaggio della RT "long-course" rispetto alla RT "short-course", in quanto la prima determinerebbe un maggior controllo locale^(13,15) e una maggiore induzione di ricalcificazione⁽⁴⁾. Generalmente, nella pratica clinica, la RT prolungata (cioè 3 Gy x 10) è consigliabile in pazienti che hanno una lunga aspettativa di vita. In tutti gli altri pazienti con CMM, che sono, tra l'altro, la maggioranza, è auspicabile l'utilizzo di schemi "short-course" o "single fraction" (cioè 4 Gy x 5, 8 Gy x 2, e 8 Gy x 1).

Gli steroidi hanno dimostrato efficacia nell'incrementare il beneficio neurologico sia in modelli sperimentali murini

che in studi sull'uomo nei quali è stata anche dimostrata la loro capacità analgesica^(18,19). Tali benefici sono dovuti alla loro azione anti-infiammatoria e anti-edemigena.

Nei pazienti con CMM, la RT è generalmente somministrata insieme agli steroidi per sedare il dolore, prevenire il peggioramento neurologico ed evitare l'edema spinale radio-indotto. Gli steroidi andrebbero somministrati immediatamente dopo la diagnosi clinico-radiologica di compressione, continuati per tutta la durata del trattamento radioterapico e per almeno 2-3 settimane ulteriori^(7,9). Lo steroide più frequentemente utilizzato è il desametasone, anche se alcuni Autori hanno riportato l'utilizzo del metilprednisolone. Nonostante non esistano studi che abbiano confrontato l'efficacia di questi due tipi di steroidi, il primo rimane il farmaco più utilizzato nei pazienti con CMM^(7,9).

Nella pratica clinica gli steroidi sono somministrati a dosi variabili, anche se non è dimostrato che le alte dosi offrono alcun vantaggio terapeutico. Sono stati pubblicati solo tre studi con una bassa potenza statistica (numero di pazienti da 20 a 57) per permettere di determinare il reale beneficio clinico degli steroidi ed il dosaggio ottimale in questa classe di pazienti^(2,18,20). Vecht e coll. e Graham e coll. hanno confrontato alte dosi di desametasone in bolo (96 mg al giorno seguiti da schemi di riduzione progressiva) con dosi moderate di desametasone (10 mg fino a 16 mg con progressive riduzioni). Entrambi gli studi non hanno suggerito un chiaro beneficio nell'uso di alte dosi di desametasone^(2,20). Sorensen e coll., invece, hanno confrontato un placebo con desametasone 100 mg, evidenziando come l'utilizzo dello steroide influisca significativamente sul recupero funzionale post-trattamento (81% dei pazienti *versus* 63%). A tale vantaggio si è però associata una certa percentuale di tossicità severa da farmaco (11%)⁽¹⁸⁾. Considerando che gli studi ad oggi pubblicati non hanno dimostrato nessuna differenza in termini di risultati utilizzando dosi alte o moderate di desametasone e considerando, inoltre, l'elevato rischio di effetti collaterali soprattutto in pazienti affetti da diabete mellito, ipertensione arteriosa o ulcera peptica, le dosi moderate di desametasone dovrebbero essere quelle preferite nei pazienti CMM^(20,21). I risultati dello studio non controllato di Maranzano e coll. hanno suggerito che pazienti con evidenza radiologica di compressione midollare, che non presentino deficit neurologici, possono essere trattati con la sola RT senza l'associazione di steroidi⁽⁹⁾, anche se questo non rientra nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cole J.S., Patchell R.A.: Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008; 7 (5): 459-466.
2. Graham P.H., Capp A., Delaney G., Goozee G., Hickey B., Turner S., Browne L., Milross C. et al.: A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg

- per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18 (1): 70-76.
3. Husband D.J.: Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ* 1998; 317 (7150): 18-21.
 4. Koswig S., Budach V.: [Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (10): 500-508.
 5. Loblaw D.A., Laperriere N.J.: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1613-1624.
 6. Loblaw D.A., Perry J., Chambers A., Laperriere N.J.: Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (9): 2028-2037.
 7. Maranzano E., Bellavita R., Rossi R.: Radiotherapy alone or surgery in spinal cord compression? The choice depends on accurate patient selection. *J Clin Oncol* 2005; 23 (32): 8270-8272.
 8. Maranzano E., Bellavita R., Rossi R., De Angelis V., Frattegiani A., Bagnoli R., Mignogna M., Beneventi S. et al.: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3358-3365.
 9. Maranzano E., Latini P., Beneventi S., Perruci E., Panizza B.M., Aristei C., Lupattelli M., Tonato M.: Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients. A phase II trial. *Am J Clin Oncol* 1996; 19 (2): 179-183.
 10. Maranzano E., Trippa F.: Be careful in getting cost-effectiveness conclusions from a debatable trial! *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (1): 314.
 11. Maranzano E., Trippa F., Casale M., Costantini S., Lupattelli M., Bellavita R., Marafioti L., Pergolizzi S., Santacaterina A., Mignogna M., Silvano G., Fusco V.: 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009; Jun 9 [Epub ahead of print].
 12. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Payne R., Saris S., Kryscio R.J., Mohiuddin M., Young B.: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366 (9486): 643-648.
 13. Rades D., Fehlauer F., Schulte R., Veninga T., Stalpers L.J., Basic H., Bajrovic A., Hoskin P.J. et al.: Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006; 24 (21): 3388-3393.
 14. Rades D., Heidenreich F., Karstens J.H.: Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 975-979.
 15. Rades D., Lange M., Veninga T., Rudat V., Bajrovic A., Stalpers L.J., Dunst J., Schild S.E.: Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (1): 228-234.
 16. Rades D., Rudat V., Veninga T., Stalpers L.J., Basic H., Karstens J.H., Hoskin P.J., Schild S.E.: A score predicting posttreatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (3): 905-908.
 17. Rades D., Stalpers L.J., Veninga T., Schulte R., Hoskin P.J., Obralic N., Bajrovic A., Rudat V. et al.: Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3366-3375.
 18. Sorensen S., Helweg-Larsen S., Mouridsen H., Hansen H.H.: Effect of high-dose dexamethasone in carcinoma metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994; 30A (1): 22-27.
 19. Ushio Y., Posner R., Posner J.B., Shapiro W.R.: Experimental spinal cord compression by epidural neoplasm. *Neurology* 1977; 27 (5): 422-429.
 20. Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., van Putten W.L., de Visser M., Vries E.P., Twijnstra A.: Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39 (9): 1255-1257.
 21. Weissman D.E.: Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol* 1988; 6 (3): 543-551.
 22. Young R.F., Post E.M., King G.A.: Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980; 53 (6): 741-748.

□ Compressioni midollari da metastasi spinali Diagnosi neuroradiologica con apparecchiatura RM ad alto campo 3 Tesla

A. BACCI*, P. FERACO*, A.F. MARLIANI*, R. AGATI*, M. LEONARDI*◇

* U.O. di Neuroradiologia, Ospedale "Bellaria", Bologna

◇ Cattedra di Neuroradiologia, Università degli Studi, Bologna

INTRODUZIONE. La colonna vertebrale è la seconda sede di localizzazione di lesioni secondarie, in pazienti con tumore maligno sistemico, dopo il cervello, in quanto tale interessamento compare in circa il 5% dei pazienti. L'età media dei pazienti con questo tipo di lesioni è di 53-58 anni, ma si possono rilevare in tutte le età e la sede più spesso interessata è il tratto toracico. La diagnosi differenziale con altre lesioni è spesso difficile, a volte è necessaria la biopsia. Vengono presentati quadri neuroradiologici di lesioni metastatiche del rachide e l'indicazione all'uso delle diverse metodiche di studio con le problematiche di diagnosi differenziale. Gli esami sono stati effettuati principalmente con la TC (Tomografia Computerizzata) e con la RM (Risonanza Magnetica) ad alto campo 3.0 T whole-body scanner (General Electric Medical System Milwaukee, Wisconsin).

RISULTATI. La TC permette di rilevare facilmente la distruzione osso, la rottura della corticale e la diffusione allo spazio paravertebrale. La RM è più sensibile nel rilevare metastasi dei corpi vertebrali e spazi extradurali, ma soprattutto evidenzia la *molteplicità* delle lesioni. Dall'esame dei diversi quadri RM presentati dai pazienti con metastasi del rachide emerge che le lesioni metastatiche sono polimorfe e senza caratteristiche di segnale specifiche che permettano di correlarle al tumore di origine. Il segnale è infatti: ipointenso in T1, ipo-, iso-, iperintenso in T2, ipointenso in T1 e T2 se addensanti. L'emorragia intralasionale è rara e dopo somministrazione di mezzo di contrasto (MDC) il pattern estremamente variabile: possono mostrare poten-

ziamento dopo MDC intenso, medio o assente. Particolarmente utili sono le sequenze Fat-sat (fat-saturation), sequenze cioè che sopprimono il segnale del grasso, facendo risaltare la sostituzione del midollo osseo con tessuto neoplastico. La somministrazione del MDC consente di: valutare l'interessamento delle strutture interne al canale vertebrale: meningi, midollo, radici, e l'interessamento delle strutture esterne al canale vertebrale: tessuti paravertebrali e l'alterazione della permeabilità dell'osso con l'uso di sequenze volumetriche-dinamiche. Queste sequenze messe a punto con apparecchiatura ad alto campo 3 Tesla consentono in misurare, durante il passaggio del mezzo di contrasto, la variazione di permeabilità dell'osso alterato in caso di presenza di tessuto neoplastico e/o infiammatorio. La diagnosi differenziale delle lesioni secondarie del rachide va posta con molte altre patologie, di cui le più comuni sono: tumori maligni del tessuto ematopoietico, frattura osteoporotica, normale degenerazione del midollo osseo dell'anziano, angioma osseo e le altre patologie ossee destruenti. Particolare rilevanza viene data alla diagnosi differenziale fra la compressione midollare da crollo osteoporotico benigno, in cui il segnale (alto in T1 e basso in T2) del corpo vertebrale interessato, è analogo a quello delle altre vertebre e la compressione midollare da frattura patologica, in cui il segnale del corpo vertebrale interessato è diverso da quello delle altre vertebre (spesso ipointenso in T1 ed iperintenso in T2). Da notare poi che, in caso di crollo da localizzazione secondaria, si ha spesso l'interessamento anche dei peduncoli vertebrali e di più vertebre.

Corrispondenza: Dr.ssa Antonella Bacci, U.O. di Neuroradiologia, Ospedale "Bellaria", via Altura 3, 40139 Bologna (BO), tel. 051-6225520, fax 051-6225785, e-mail: antonella.bacci@ausl.bologna.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 72-73.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

CONCLUSIONI. Nonostante gli sforzi e l'uso di metodiche sempre più raffinate, la diagnosi di lesione secondaria del rachide rimane comunque, proprio per l'estremo polimorfi-

simo dei quadri, una diagnosi difficile, in cui è fondamentale l'inquadramento clinico-laboratoristico del paziente e per la quale l'ultima parola è sempre dell'anatomo-patologo.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE"

□ **Quale è il gold standard della chirurgia delle metastasi vertebrali trattate in urgenza?**

G.M. CALLOVINI, A. BOLOGNINI, V. GAMMONE, G. PETRELLA

U.O.C. di Neurochirurgia, Ospedale "S. Spirito", Roma

INTRODUZIONE. L'incidenza delle metastasi vertebrali è in continuo aumento ed è da porre in relazione sia all'incremento dell'aspettativa di vita che all'aumento della sopravvivenza in molti tipi di neoplasie sistemiche.

Sebbene il trattamento delle metastasi vertebrali sia ancora controverso, l'indicazione alla chirurgia viene posta per lo più dopo radioterapia in relazione a deterioramento neurologico, instabilità e/o deformità della colonna vertebrale e dolore intrattabile.

Gli obiettivi della chirurgia, ottenibili attraverso decompressione e/o stabilizzazione, sono: ridurre o contenere il dolore, preservare o migliorare le condizioni neurologiche e mobilitare il paziente senza ortosi esterna. Non è ancora chiarito se l'intervento, quale che sia la tecnica impiegata (laminectomia - artrodesi posteriore - stabilizzazione circonferenziale), modifichi la sopravvivenza e la storia naturale della malattia.

MATERIALI E METODI. La nostra serie consta di 24 pazienti (10 femmine e 14 maschi), di età media di 62 anni, affetti da metastasi dorsali, sottoposti a trattamento chirurgico in urgenza per comparsa di paraparesi ingravescente e di disturbi sfinterici. La quasi totalità dei pazienti (22 su 24) era affetta da patologia neoplastica primitiva già nota e trattata con chemio- e radioterapia, quando indicata, con

aspettativa di vita superiore a sei mesi. Nel 65% dei casi erano coinvolti due livelli vertebrali e sono stati esclusi dal trattamento chirurgico i pazienti con l'interessamento di livelli multipli non contigui. Il 30% dei casi, con lesione metastatica che interessava lamina, peduncolo e processo trasverso, è stato sottoposto a laminectomia decompressiva monolivello, mentre il restante 70%, che presentava il coinvolgimento di un duplice livello vertebrale con prevalente interessamento somatico (cifosi), è stato sottoposto a laminectomia ed artrodesi posteriore con viti transpeduncolari ed uncini.

RISULTATI. La sopravvivenza mediana è stata di 7,5 mesi e non abbiamo osservato sostanziali differenze fra i due gruppi dal punto di vista funzionale e di sopravvivenza. Nei casi stabilizzati non si è osservata "failure" del sistema ed in un solo caso si è dovuta ampliare la laminectomia decompressiva.

CONCLUSIONI. Contrariamente alla chirurgia dei traumi o della patologia degenerativa, l'obiettivo da perseguire non è rappresentato dalla fusione, ma dall'ottenere una immediata stabilità della colonna vertebrale, qualora sia necessaria. Noi riteniamo che l'artrodesi posteriore rappresenti una valida e sufficiente opzione, quando indicata nel trattamento del paziente acuto con sintomatiche metastasi vertebrali.

Corrispondenza: Dr. Giorgio Maria Callovini, U.O.C. di Neurochirurgia, Ospedale "S. Spirito", Lungotevere in Sassia 1, 00100 Roma (RM), tel. 06-68352039, e-mail: g.callovini@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 74.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESIONI MIDOLLARI METASTATICHE"**□ Il trattamento delle metastasi vertebrali:
esperienza personale su 253 pazienti**

L. BENVENUTI, R. GAGLIARDI, D. SERINO, M. BOSIO*, C. GALLI**

*U.O. di Neurochirurgia, Azienda U.S.L. 6, Livorno*** U.O. di Radioterapia, Azienda U.S.L. 6, Livorno**** U.O. di Oncologia Medica, Azienda U.S.L. 6, Livorno*

Le metastasi spinali determinano la perdita della funzione con un duplice meccanismo: invasione/distruzione della componente ossea e compressione delle strutture nervose. La risultante è che determinano dolore importante e compromissione più o meno grave dei movimenti, fino alla paralisi completa, con pregiudizio delle comuni attività quotidiane. L'incremento della sopravvivenza di alcuni tipi di tumore ha determinato anche un incremento delle metastasi spinali osservate e reso indifferibile la necessità di identificare forme di trattamento idonee a migliorare la qualità della vita di questi pazienti.

Gli Autori presentano una casistica di 253 pazienti affetti da metastasi spinali osservate. È stato eseguito uno studio retrospettivo con analisi dei report clinici, chirurgici e di trattamento radioterapico ed oncologico relativo a 195 pazienti consecutivi trattati presso l'Ospedale di Livorno fra il gennaio 1998 ed il settembre 2007. L'analisi dei dati clinici e di follow up ha consentito di stabilire che il trattamento era in grado di controllare il dolore (70%), evitare/stabilizzare i deficit neurologici (58%), ridurre le complicanze da immo-

bilità e quindi migliorare la qualità della vita. Sulla scorta di questa esperienza si è poi passati a delineare uno schema di trattamento, individualizzato al singolo paziente, che è stato applicato in 63 casi, oggetto di uno studio prospettico condotto fra il settembre 2007 ed il marzo 2009. Sono stati sottoposti a trattamento chirurgico di escissione del tumore e/o decompressione seguita da stabilizzazione tutti i pazienti con una aspettativa di vita di almeno 6 mesi. La valutazione multidisciplinare con oncologi e radioterapisti è risultata fondamentale per la selezione dei casi e la pianificazione dello schema globale di trattamento. Il trattamento applicato è risultato efficace sulla sintomatologia dolorosa nell'88% dei casi ed ha consentito il mantenimento dello stato neurologico preoperatorio nel 70% dei pazienti. In tutti i casi è stata possibile una precoce mobilitazione ed una ripresa delle abituali attività quotidiane.

Gli Autori analizzano in maniera critica i risultati ottenuti e presentano per la discussione il loro attuale algoritmo di trattamento nel quale, allo stato attuale delle disponibilità terapeutiche, la chirurgia ha un ruolo attivo.

Corrispondenza: Dr.ssa Lucia Benvenuti, U.O. di Neurochirurgia, Azienda U.S.L. 6, viale V. Alfieri, 57100 Livorno (LI), tel. 0586-223330, fax 0586-223281, e-mail: lucillaben@gmail.com

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 75.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE"

□ Re-irradiazione delle recidive "in field" nella compressione midollare metastatica Analisi di due studi multicentrici randomizzati

F. TRIPPA, S. COSTANTINI, M. CASALE, M.L. BASAGNI, L. CHIRICO, P. ANSELMO,
R. ROSSI, M. ITALIANI, E. MARANZANO

S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

INTRODUZIONE. Nei pazienti sottoposti a radioterapia (RT) per compressione midollare metastatica (CMM), l'incidenza di recidive "in field" è compresa tra il 2,5 e l'11% dopo 2-40 mesi dal trattamento radioterapico. La mielopatia attinica è una temibile potenziale tossicità ed è dipendente dalla dose totale erogata al midollo spinale, dal frazionamento impiegato, dal tempo intercorso tra la prima e la seconda RT e dall'estensione del campo di RT. È possibile riscontrare un'anormalità elettrofisiologia midollare in casi in cui la dose totale di RT erogata abbia un Biologically Effective Dose (BED) cumulativo pari a 135 Gy₂. Dall'analisi di due studi randomizzati di confronto tra due diversi regimi di RT ipofrazionata nel trattamento della CMM, riportiamo i dati relativi a 12 pazienti con CMM sottoposti a re-irradiazione per recidiva "in field".

MATERIALI E METODI. 627 pazienti con diagnosi di CMM sono stati arruolati complessivamente in due studi multicentrici randomizzati di confronto tra regimi di RT ipofrazionata: 5 Gy x 3; 3 Gy x 5 vs 8 Gy x 2 frazioni (Maranzano E., Bellavita R., Rossi R., De Angelis V., Frattegiani A., Bagnoli R., Mignogna M., Beneventi S. et al.: *Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3358-3365*) e 8 Gy x 2 frazioni vs 8 Gy dose singola (Maranzano E., Trippa F., Casale M., Costantini S., Lupattelli M., Bellavita R., Marafioti L., Pergolizzi S. et al.: *8 Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III randomized multicentre Italian*

trial. Radiother Oncol 2009 June 9 [Epub ahead of print]). Diciotto pazienti (5 nel primo studio e 13 nel secondo) hanno presentato una recidiva di malattia a livello della sede precedentemente irradiata, di questi 12 (67%; 7 maschi e 5 femmine) sono stati sottoposti a re-irradiazione. L'età mediana è stata di 65,5 anni (range: 38-86); 4 pazienti hanno avuto una recidiva in sede lombare, 4 sacrale, 3 dorsale ed 1 cervicale. La neoplasia primitiva è stata: prostata in 3 pazienti, mammella in 3 pazienti, polmone non microcitoma in 3 pazienti, rene, retto e tumore di origine sconosciuta in altri 3 singoli casi. Come trattamento per la prima CMM, 6 pazienti avevano ricevuto una dose singola di RT pari a 8 Gy, altri 6 pazienti 8 Gy x 2 frazioni. La diagnosi di recidiva è stata effettuata con risonanza magnetica eseguita per la comparsa di una sintomatologia clinica (dolore, deficit neurologici). L'intervallo mediano di tempo tra la prima RT e la re-irradiazione è stato di 5 mesi (range: 2-31). Alla re-irradiazione 6 pazienti hanno ricevuto 8 Gy in dose singola, 2 pazienti 3 Gy x 5 frazioni, gli altri 4 pazienti rispettivamente 8 Gy x 2 frazioni, 4 Gy x 5 frazioni, 7 Gy e 4 Gy in frazione singola. Il BED cumulativo mediano è stato di 105,5 Gy₂.

RISULTATI. Dopo la re-irradiazione 6 su 7 pazienti hanno conservato la loro capacità deambulatoria, un paziente non ha risposto al trattamento ed ha avuto un progressivo peggioramento clinico fino alla plegia. 5 pazienti paraparetici alla diagnosi hanno mantenuto il loro deficit neurologico. 4/6 pazienti che avevano presentato all'esordio della recidiva una sintomatologia dolorosa, dopo la re-irradiazione

Corrispondenza: Dr. Fabio Trippa, S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", via T. di Joannuccio 1, 05100 Terni (TR), tel. 0744-205729, e-mail:fabiotrippa@tin.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 76-77.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

hanno avuto una parziale regressione del sintomo, quantificata con la riduzione del consumo degli analgesici oppiacei. Dopo la re-irradiazione la durata mediana della sopravvivenza è stata di 5 mesi (range: 1-20). Non abbiamo rilevato tossicità midollare in tutti i pazienti sottoposti a re-irradiazione.

CONCLUSIONI. Sebbene i pazienti con CMM abbiano una prognosi sfavorevole, la diagnosi e la terapia precoci sono i principali fattori prognostici. Nei pazienti responsivi al primo trattamento radiante e lungo sopravvivenenti è possi-

bile riscontrare una recidiva nel campo trattato e nella maggioranza di questi casi la re-irradiazione è l'unica possibilità terapeutica.

Come per la prima diagnosi di CMM, anche in caso di recidiva, i pazienti che prima del trattamento non presentano deficit di deambulazione o di continenza sfinterica hanno una prognosi migliore. In relazione alla potenziale tossicità midollare indotta dalla RT è necessaria un'accurata selezione dei pazienti da ritrattare ed un'analisi attenta della dose da erogare al midollo.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESIONI MIDOLLARI METASTATICHE"

□ Compressione midollare da metastasi vertebrale

G. VITALE, A. CIGLIANO*, F. CIVETTA**

U.O.S.S. di Chirurgia Spinale Minivasiva, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

** U.O.S.S. di Chirurgia Vertebrale, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli*

*** U.O. di Neurochirurgia I, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli*

Dal 2006 al 2008 sono stati trattati, presso la I Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli" di Napoli, 35 pazienti affetti da compressione midollare o radicolare da metastasi vertebrale. Ventidue pazienti erano di sesso maschile e tredici di sesso femminile. Dei complessivi 35 pazienti: 26 presentavano localizzazione dorsale di uno o più livelli; 5 mostravano localizzazione lombare con prevalente interessamento del tratto lombare medio-inferiore (L3, L4 e L5) e 4 localizzazione cervicale da C2 a C6. La predilezione a metastatizzare verso una specifica regione vertebrale è basata sul volume e sul numero delle vertebre che compongono la regione

stessa; perciò, il 70% delle metastasi è localizzato nella regione toracica, il 20% nella regione lombare ed il 10% nella regione cervicale. La nostra casistica, se pur limitata, coincide perfettamente con i dati della letteratura. La mammella, la prostata e il cancro ai polmoni sono i più comuni tumori che metastatizzano all'osso; anche i tumori maligni del sangue come mieloma e linfoma di Hodgkins metastatizzano frequentemente alle strutture ossee.

Tutti i pazienti sono stati studiati con radiografia standard, TC spinale, RM spinale in toto e sono stati studiati con TC total body. I criteri di inclusione per il trattamento chirurgico sono stati:

- a) aspettativa di vita superiore ai 3-6 mesi;
- b) valutazione e stadiazione oncologica;
- c) deficit neurologico parziale o deficit completo con insorgenza da non più di 6-12 ore;
- d) compressione midollare accertata con TC spinale ed RM spinale con segni di sofferenza midollare;
- e) assenza di elevatissimi rischi per la vita legati alle condizioni generali e/o alla procedura chirurgica.

Da punto di vista clinico tutti i pazienti lamentavano dolore incoercibile, spesso notturno, resistente ai farmaci antalgici e cortisonici. L'irradiazione del dolore era di tipo cordonale e/o radicolare. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a exeresi della lesione quanto più estesa possibile, con decompressione e liberazione delle strutture mieloradicolarie. Dei 4 pazienti che presentavano compressione midollare cervicale, 1 mostrava metastasi di C2 con instabilità cervicale alta da frattura delle articolari ed è stato stabilizzato con placche occipito-cervicali "sistema vertex"; 2 pazienti, con compressione midollare da metastasi interessante il soma di C4, in un caso, e di C5-C6, in un altro caso, sono stati trattati



Figura 1. Metastasi vertebrale di C3 e C4 con compressione midollare.

Corrispondenza: Dr. Giovanni Vitale, U.O.S.S. di Chirurgia Spinale Minivasiva, A.O.R.N. "A. Cardarelli", via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7472822, e-mail: gianninovitale@alice.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 78-79.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

con somatectomia di un livello, nel primo caso, e di due livelli, nel secondo caso, con decompressione e liberazione del midollo e sintesi-fusione con gabbia Piramesh e plating con placca e viti bi-corticali. Un paziente che mostrava compressione midollare da processo espansivo extradurale con massima espressione a livello di C7 (compressione posteriore) è stato trattato chirurgicamente eseguendo una laminectomia da C5 a D2 con asportazione della massa tumorale e decompressione e liberazione del midollo.

I pazienti che presentavano compressione midollare da metastasi vertebrale a livello dorsale sono stati trattati con approccio chirurgico posteriore, laminectomia decompressiva ed asportazione di materiale neoplastico con decompressione del midollo spinale. Nei casi in cui vi era un interessamento anteriore (somatico) è stata eseguita una somatectomia parziale mediante arrectomia e/o peduncolotomia mono o bilaterale. In questi casi è stata eseguita una stabilizzazione mediante sintesi-fusione con montaggio corto con barre e viti traspeduncolari e/o transarticolari infisse nelle vertebre sopra- e sottostante la lesione.

Dei 5 pazienti che presentavano metastasi vertebrale lombare, 3 pazienti con metastasi di L4 interessate il soma e con tessuto neoplastico aggettante nel canale vertebrale sono stati trattati per via posteriore con laminectomia, peduncolotomia mono- o bilaterale ed asportazione di tessuto neoplastico con liberazione del sacco e delle radici nervose. Questi 3 pazienti sono stati stabilizzati mediante sintesi-fusione con viti infisse nei peduncoli della vertebra soprastante e sottostante la lesione e collegate a barre laterali (sintesi-fusione L3-L5). Nei casi di metastasi di L3 e L5 con tessuto neoplastico endocanale è stata eseguita una laminectomia con asportazione del tessuto neoplastico endocanale con liberazione del sacco e delle radici nervose. Una chirurgia radicale della lesione nelle metastasi vertebrali risulta difficilmente eseguibile rispetto ad altri distretti ossei (arti inferiori). Nei casi da noi trattati abbiamo eseguito corpectomia e somatectomia, rimozione del corpo vertebrale, totale o parziale e mai una vertebrectomia (rimozione di tutti gli elementi di una vertebra). Per la identificazione della e/o delle vertebre interessate dalla lesione neoplastica e per una corretta pianificazione della terapia chirurgica, noi seguiamo la classificazione a raggiera di orologio WBB (Weistein, Boriani, Biagini) system, che divide la vertebra in 12 zone (da 1 a 12) e in 5 strati (da A a E, dai tessuti paravertebrali all'interessamento della dura). L'estensione longitudinale del tumore permette di identificare la specifica vertebra interessata dalla lesione. Il compito della chirurgia delle compressioni midollari da metastasi vertebrale è quello di decomprimere e liberare il midollo e/o le strutture radicolari, eseguire una escissione della lesione quanto più totale è possibile, fare diagnosi di natura del tumore e stabilizzare il segmento vertebrale eventualmente instabile. Noi riteniamo che tutte le procedure chirurgiche dirette verso uno scopo funzionale (decompressione spinale, stabilizzazione di frattura patologica), con o senza parziale rimozione del tumore, sono considerate palliative. Le



Figure 2. Radiografia di controllo post-operatorio dopo somatectomia mediana anteriore di C3 e C4 con sostituzione dei corpi vertebrali con gabbia di Piramesh. Stabilizzazione posteriore con viti nei massicci articolari e collegate a barre laterali (sistema vertex).

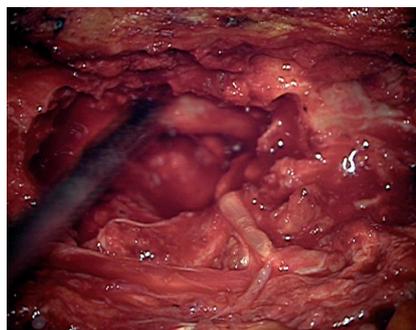


Figure 3. Peduncolotomia monolaterale con parziale corpectomia con liberazione del midollo spinale e della radice nervosa per metastasi dorsale.

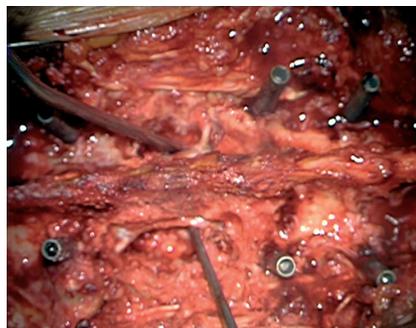


Figure 4. Metastasi dorsale. Peduncolotomia bilaterale con corpectomia e decompressione del midollo spinale. Evidenza di viti infisse nei peduncoli di due vertebre sopra- e sottostanti per stabilizzazione e sintesi.

procedure palliative sono intese ad ottenere una diagnosi, migliorare il dolore e possibilmente preservare la funzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Benzel E.C. Spine surgery: techniques, complication avoidance, and management. Churchill Livingstone, New York, 1999. ISBN 0-443-07540-9.
2. Dickman C.A., Fehlings M.G., Gokaşlan Z.L. (editors): Spinal cord and spinal column tumors: principles and practice. Thieme, New York, 2006. ISBN 1-58890-222-6.
3. Herkowitz H.N., Garfin S.R., Eismont F.J., Bell G.R., Balderston R.A. (editors): Rothman-Simeone The spine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2005. ISBN 0-7216-4777-4.
4. Watkins R.: Surgical approaches to the spine. Springer-Verlag, New York, 2003. ISBN 0-387-94977-1.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE"

□ **Trattamento chirurgico delle metastasi spinali: analisi dei fattori prognostici durante un'esperienza di 6 anni**

M. DOBRAN, E. MORICONI, M. IACOANGELI, M. SCERRATI

Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

OBIETTIVO. Le metastasi spinali rappresentano la più comune lesione maligna della colonna vertebrale e costituiscono la più frequente sede di metastasi ossea.

Il trattamento chirurgico rimane tuttora controverso. Poiché spesso la chirurgia rappresenta solo un trattamento palliativo, in questo studio abbiamo cercato di identificare i fattori prognostici correlati con l'outcome e la qualità della vita dei pazienti trattati chirurgicamente per metastasi vertebrali.

MATERIALI E METODI. Abbiamo rivisto retrospettivamente una serie di 85 pazienti operati presso la Clinica di Neurochirurgia di Ancona dal gennaio 2003 al dicembre 2008. La serie comprende 48 maschi e 37 femmine, con età media di 63,2 anni. Le metastasi vertebrali rappresentavano la prima manifestazione della malattia in 11 casi. All'ingresso tutti i pazienti venivano studiati con RM ed in alcuni casi anche con TC e radiografie. Le metastasi interessavano solo la colonna vertebrale in 57 casi e presentavano anche un'estensione extravertebrale in 28. A livello vertebrale la sede della lesione era cervicale in 11 casi, dorsale 56 casi e lombo-sacrale in 18 casi. Sei pazienti venivano sottoposti ad intervento neurochirurgico mediante approccio anteriore, 77 mediante approccio posteriore e in un caso veniva utilizzato un approccio combinato. In sei casi si associava un trattamento di vertebroplastica. Abbiamo quindi valutato l'outcome funzionale, i fattori prognostici in grado di influenzare lo stato deambulatorio postoperatorio (metodo della regressione logistica lineare) ed i fattori prognostici della sopravvivenza (sia mediante l'analisi univariata secondo il metodo di Kaplan-Meier, combinato con il log-rank test, che mediante la multivariata secondo il Cox proportional hazards model).

RISULTATI. Non ci sono stati casi di mortalità perioperatoria, mentre le complicanze si sono verificate in 7 casi (8,2%): un ematoma in sede del focolaio chirurgico, due casi di fistola liquorale, due infezioni di ferita chirurgica e due casi di insufficienza respiratoria postoperatoria. Il follow up è compreso tra 6 e 72 mesi ed è relativo a 78 pazienti su 85. La sintomatologia dolorosa migliorava nel 70,7%, rimaneva invariata nel 26,1% e risultava peggiorata nel 3% dei casi. Dei 63 pazienti che presentavano un deficit neurologico preoperatorio, nel corso del follow up un miglioramento si osservava in 34 casi (54%), una stabilità del quadro neurologico si aveva in 24 casi (38,1%) ed un peggioramento in 5 casi (7,9%). Dei 15 pazienti senza deficit neurologici solo in un caso si osservava un peggioramento del quadro neurologico nel corso del follow up per progressione della malattia. Il performance status secondo Karnofsky che era minore del 70% in 62 casi nel preoperatorio e migliorava a valori maggiori o uguali al 70% in 18 casi (29%). Dei 16 pazienti che nel preoperatorio avevano un indice di Karnofsky uguale o maggiore del 70%, solo in due (12,5%) casi si osservava un peggioramento nel corso del follow up. Dei 38 casi non in grado di camminare nel preoperatorio, a causa del dolore e di deficit neurologici, 17 casi (44,7%) recuperavano tale funzione nel corso del follow up. Abbiamo valutato i fattori prognostici indipendenti in grado di influenzare lo stato deambulatorio postoperatorio: età, istotipo, estensione della malattia, Karnofsky preoperatorio e lo stato deambulatorio preoperatorio. Solo quest'ultimo è risultato fattore statisticamente significativo ($p = 0,0021$), in grado di influenzare lo stato deambulatorio postoperatorio. La mediana di sopravvivenza di tutti i pazienti era di 8,4 mesi. I fattori prognosticamente signifi-

Corrispondenza: Prof. Massimo Scerrati, Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, via Conca 71, 60100 Ancona (AN), tel. 071-5964574, fax 071-5964575, e-mail: m.scerrati@univpm.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 80-81.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

cativi all'analisi statistica univariata risultavano essere: l'istotipo ($p = 0,0142$), l'estensione della malattia al momento dell'intervento ($p = 0,0021$), il valore del Karnofsky sia preoperatorio ($p = 0,0066$) che postoperatorio ($p < 0,0001$) e lo stato deambulatorio postoperatorio ($p < 0,0001$). All'analisi multivariata i fattori prognostici indipendenti di una maggiore sopravvivenza risultavano essere l'istotipo ($p = 0,043$, RF = 2,0348), l'estensione della malattia ($p = 0,01$, RF 2,2372) e l'indice Karnofsky postoperatorio ($p = 0,0000$, RF 5,4189).

CONCLUSIONI. Nel nostro studio si evidenzia che il tratta-

mento chirurgico può effettivamente migliorare la qualità della vita dei pazienti con metastasi vertebrali mediante il controllo della sintomatologia dolorosa ed il miglioramento delle condizioni neurologiche dei pazienti. Sebbene il trattamento chirurgico è da considerare sempre in associazione con il trattamento sistemico del tumore mediante le altre terapie oncologiche, la chirurgia spinale rappresenta oggi una strategia terapeutica associata ad un basso tasso di mortalità e morbilità che migliora la qualità di vita dei pazienti con metastasi vertebrali ed in alcuni casi la sopravvivenza.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE"**□ Trattamento delle metastasi vertebrali**

G. MATTISI, L. ALESSIO, L. DENARO*, A. ROTILIO, R. SCIENZA

*U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*** Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

Il trattamento delle metastasi vertebrali rappresenta una nuova frontiera della neuro-oncologica. Il chirurgo spinale si trova sempre più frequentemente a confrontarsi tra le diverse strategie terapeutiche oggi a disposizione per offrire al paziente il miglior trattamento, riducendo al minimo la sofferenza ed il disagio di questi malati.

Ad oggi, nonostante il progresso in ambito sia chirurgico che oncologico-radioterapico e l'introduzione di diverse "scale di valutazione" e flow-chart, non esistono "linee guida" né protocolli condivisi. Tantomeno vi è accordo sull'iter terapeutico, che spesso rimane in balia della soggettività e dell'esperienza personale, misconoscendo talora quella sottile linea di demarcazione che separa l'approccio terapeutico utile dall'accanimento chirurgico. Il trattamento rimane essenzialmente palliativo e multidisciplinare; esso vede l'interazione tra chirurgia, chemioterapia, radioterapia e ormonoterapia, singolarmente o variamente com-

binata, mirante, innanzitutto, a migliorare la qualità e speranza di vita dei pazienti affetti da metastasi vertebrale.

Da quanto emerso dalla nostra esperienza basata su una casistica di 64 pazienti ricoverati e trattati presso il Reparto di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova dal 2003 ad oggi, abbiamo osservato risultati sostanzialmente simili a quelli riportati in letteratura: l'opzione chirurgica, sebbene sia stata in grado di apportare benefici sulla qualità di vita in oltre il 60% dei casi, non sempre si è rivelata la scelta più idonea nei pazienti con disturbi neurologici invalidanti.

Riteniamo che la diagnosi precoce sia la migliore premessa per il trattamento più efficace, sia per il controllo locale delle metastasi, ma soprattutto, nel prevenire le temute complicanze neurologiche, se ancora non evidenti, derivanti dalla compressione midollare con un minore impatto sulla qualità di vita del paziente.

Corrispondenza: Dr. Gioacchino Mattisi, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: gioacchino.mattisi@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 82.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESIONI MIDOLLARI METASTATICHE"

□ **Trattamento chirurgico delle compressioni midollari metastatiche**

D.A. FABRIS MONTERUMICI, U. NENA, R. SINIGAGLIA

U.O.C. di Chirurgia del Rachide "Sandro Agostini", Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

Il trattamento delle metastasi vertebrali è oggi sempre più materia di dibattito e studio. Il giusto trattamento per ogni differente tipo di metastasi dipende da alcuni parametri fondamentali: tipo di tumore, sede, dimensioni, condizioni generali, e stato neurologico. È su questi parametri che si sono sviluppati differenti sistemi di classificazione dei tumori vertebrali metastatici, con fini sia prognostici che terapeutici.

Il trattamento delle metastasi, oltre che su cure oncologiche specifiche come chemio- e radioterapia, si basa anche sulla chirurgia. Basandosi sulla sede della metastasi, il trattamento chirurgico dovrebbe essere ad approccio antero-laterale quando ad essere colpite sono le colonne anteriore e media, posteriore quando è colpita la colonna posteriore, e combinato quando il midollo spinale è circondato.

Tra tutti i sistemi classificativi, quelli che hanno evidenziato maggior efficacia e riproducibilità nello stimare l'aspettativa di vita e nell'indirizzare il trattamento chirurgico sono i sistemi di Karnofsky e quello modificato di Tokuhashi (Tokuhashi Y, Matsuzaki H., Oda H., Oshima M., Ryu J.: *A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine 2005; 30 (19): 2186-2191*). Il sistema di Karnofsky si basa su un punteggio decrescente da 100 a 0, nel quale si possono riconoscere 3 sottogruppi: basso rischio (80-100), rischio moderato (50-70) ed alto rischio (10-40). Il sistema di Tokuhashi modificato si basa su uno score da 0 a 7, con rischio basso (0-1), moderato (2-4) e severo (5-7). Utilizzando questi sistemi a fini terapeutici, metastasi a rischio bas-

so e moderato trovano grande giovamento funzionale con la chirurgia, che invece non trova indicazione nelle forme ad alto rischio e bassa aspettativa di vita. I pazienti in buone condizioni generali sopravvivono più a lungo e sono buoni candidati alla chirurgia, tenendo sempre in considerazione l'estensione in verticale ed in orizzontale del tumore. Lo scopo del trattamento chirurgico deve sempre essere eliminare, o ridurre al minimo, il rischio di recidiva, e prevenire deficit neurologici. Ecco che, quindi, risulta anche importante distinguere tra deficit neurologici acuti gravi da fratture patologiche, che necessitano trattamento urgente e spesso con scarsi risultati, rispetto a deficit progressivi lenti da compressioni midollari da crescita metastatica, sui quali, con trattamento guidato dagli appositi sistemi classificativi, si possono avere regressioni complete.

Dopo revisione della nostra casistica, ed in base alle esperienze internazionali più recenti, il trattamento delle compressioni midollari metastatiche si può suddividere oggi in due gruppi:

1. ad approccio minimale;
2. ad approccio radicale.

L'approccio minimale si basa su metodiche miniinvasive, quali cifo/vertebro/osteo-plastica, presso il nostro Centro generalmente precedute da trattamento di termoablazione locale con radiofrequenza.

L'approccio "radicale" si basa, invece, su chirurgia aperta con decompressione e sintesi posteriore associata o meno, a seconda della sede, ad approccio anteriore con somatectomia/ricostruzione/sintesi.

Corrispondenza: Dr. Riccardo Sinigaglia, U.O.C. di Chirurgia del Rachide, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), e-mail: sinigagliariccardo@siot.it, web: www.scoliosipadova.net
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 83.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE"

□ Radioterapia palliativa monofrazionata nel trattamento della compressione midollare metastatica

A.M. SCAPATI, M. CIANCIULLI, M. CRESCENZI, A. MONACO, C. CARUSO,
D. GIAMMARINO, M. NICOLETTI, V. DONATO*U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "S. Camillo - C. Forlanini", Roma*

INTRODUZIONE. La radioterapia è impiegata sempre più frequentemente nel trattamento delle compressioni midollari metastatiche. La maggior parte dei pazienti che sviluppano questo quadro clinico ha una aspettativa di vita di soli pochi mesi, durante i quali la probabilità di progressione locale di malattia è ridotta. Per tali pazienti, l'indicazione ad un trattamento tipo short-course, cioè eseguito in 1 o al massimo 5 frazioni, appare la scelta più indicata sia in termini di controllo della sintomatologia neurologica e dolorosa, sia in termini di impatto sulla qualità di vita del paziente. Numerosi studi hanno, inoltre, dimostrato il concreto vantaggio della scelta di un trattamento monofrazionato (8 Gy in singola seduta) rispetto ai frazionamenti palliativi convenzionali.

MATERIALI E METODI. Dal gennaio 2008 al dicembre 2008 presso l'Unità Operativa Complessa di Radioterapia dell'Ospedale "S. Camillo - C. Forlanini" di Roma sono stati trattati 16 pazienti che presentavano un quadro radiologico di compressione midollare da malattia neoplastica metastatica. L'età media dei pazienti era di 62 anni; la neoplasia primitiva era polmonare in 10 pazienti (62,5%) e mammaria nei restanti 6 pazienti (37,5%). Le sedi maggiormente coinvolte sono state il rachide dorsale prossimale in 13 pazienti (81%) e il tratto dorso-lombare in 3 pazienti (19%). Tutti i pazienti hanno effettuato una valutazione della sintomatologia dolorosa e degli eventuali deficit neurologici prima del trattamento e successivamente dopo una settimana e dopo 4 settimane dal termine del trattamento radioterapico; inoltre, la valutazione della qualità

di vita, è stata effettuata attraverso il questionario European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a simulazione e trattamento radioterapico nella stessa giornata di accesso presso la nostra Unità Operativa Complessa. La simulazione è stata eseguita con tecnica bidimensionale per l'individuazione del target; il trattamento è stato eseguito impiegando fotoni di energia 6 o 15 MV con tecnica a 2 campi contrapposti diversamente pesati con un maggior contributo posteriore. La dose erogata in un'unica frazione è stata di 8 Gy all'isocentro.

RISULTATI. Tutti i pazienti hanno eseguito la simulazione e il trattamento in un'unica giornata; non sono state rilevate tossicità acute di rilievo. Alla valutazione dopo una settimana dal trattamento, 10 pazienti (62%) riferivano un miglioramento della sintomatologia del dolore. Tutti i pazienti che, alla valutazione dopo una settimana, non riferivano un miglioramento, sono stati sottoposti ad un ritrattamento con un'altra frazione di 8 Gy sulla stessa sede. Dopo 4 settimane dal termine della radioterapia, 12 pazienti (75%) riferivano un miglioramento della sintomatologia dolorosa e neurologica.

CONCLUSIONI. Il trattamento con dose totale di 8 Gy, in singola frazione, si è rivelato nella nostra esperienza efficace nel controllo del sintomo e ben tollerato. Inoltre, l'accesso rapido e facilitato per questi pazienti ha permesso di effettuare le procedure di impostazione al trattamento e la radioterapia stessa nell'arco di un'unica giornata.

Corrispondenza: Dr.ssa Cristina Caruso, U.O.C. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "S. Camillo - C. Forlanini", circonvallazione Gianicolense 87, 00152 Roma (RM), tel. 06-58704431, fax 06-58704673, e-mail: cristinacaruso@virgilio.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 84.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESIONI MIDOLLARI METASTATICHE"

□ **Valutazione delle funzioni di vita quotidiana pre- e post-trattamento in pazienti con malattia prostatica ormono-refrattaria metastatica trattati con radioterapia per compressione midollare**

M. SANTORO, P. RUFFO, D. PINGITORE

U.O. di Radiobiologia e Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

SCOPO. L'obiettivo dello studio è stato quello di identificare i fattori prognostici e valutare le funzioni di vita quotidiane ed il dolore in pazienti affetti da tumore prostatico ormono-refrattario con compressione midollare, trattata con radioterapia.

MATERIALI E METODI. Ventuno pazienti, affetti da compressione midollare da tumore prostatico ormono-refrattario, sono stati trattati presso l'Unità Operativa di Radioterapia e Radiobiologia di Catanzaro dal settembre 2003 all'ottobre 2008. Le attività di vita quotidiane sono state valutate all'inizio del trattamento radiante, al termine della terapia e a 2 e a 6 mesi, utilizzando un questionario sviluppato in loco, modificando il questionario di Barthel. I pazienti sono stati seguiti fino a morte. I parametri clinici analizzati sono stati l'istologia, l'estensione di malattia, il tempo intercorso fra diagnosi di malattia e trattamento radioterapico, il periodo di tempo intercorso fra l'insorgenza dei sintomi neurologici e l'inizio della radioterapia, l'età, il numero di lesioni spinali e le funzioni vitali quotidiane pre-trattamento, allo scopo di prevedere le funzioni vitali post-trattamento.

RISULTATI. Sono stati valutati 17 pazienti. Il tempo intercorso dall'esordio dei deficit neurologici e l'inizio della radioterapia è stato di 2 giorni (range: 1-4). I pazienti sono stati sottoposti a 3 diversi frazionamenti, 2.000 cGy (400 cGy x 5), 3.000 cGy (300 cGy x 10) e 1.600 cGy (short course regimen 800 cGy, sette giorni di riposo e quindi altri 800 cGy). La mediana di sopravvivenza globale è stata di 4,5 mesi (range: 0,4-31). Tutti i pazienti, dopo il trattamento radiante, hanno ottenuto un miglioramento della sintomatologia relativa alla mobilità ed un miglioramento nello svolgimento delle attività di vita quotidiane, del controllo di sfintere e del dolore. Nessuno dei parametri pre-trattamento è risultato predittivo del mantenimento o del ripristino delle funzioni vitali dopo radioterapia.

CONCLUSIONI. La radioterapia può migliorare la mobilità, le attività di vita quotidiane, il controllo degli sfinteri e il dolore nei pazienti con compressione spinale metastatica da tumore prostatico ormono-refrattario, pertanto dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti, indipendentemente dalla presenza di sintomi neurologici.

Corrispondenza: Dr.ssa Mariaquila Santoro, U.O. di Radiobiologia e Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", via Pio X, 88100 Catanzaro (CZ), tel. e fax 0983-511598, e-mail: mariaquilasantoro@virgilio.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 85.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE"**□ Il dolore in neuro-oncologia: analisi di una serie clinica**

V. BADIONI, S.A. SPERBER, P.L. RATTI, L. GURI, G. COLTURANI, P. CERANI*, G. NALLI*, M. RIVA

*S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi*** S.C. di Medicina, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi*

Il dolore in corso di neoplasia sistemica costituisce una condizione clinica frequente, rappresentando il sintomo d'esordio nel 20% dei casi, in particolare quando attribuibile a localizzazione vertebrale con compressione midollare. Sono state descritte differenti sindromi dolorose e sono stati effettuati numerosi tentativi di classificazione⁽¹⁾, a dimostrazione della complessità e variabilità dei meccanismi patogenetici sottostanti. Convenzionalmente, la caratterizzazione qualitativa della tipologia di dolore si basa su un criterio clinico⁽⁵⁾, anche se sono attualmente in studio diversi strumenti di risposta soggettiva testistica per una migliore definizione⁽⁶⁾. La distinzione più classica è fra dolore nocicettivo somatico o viscerale (da danno tessutale diretto) e dolore neuropatico (mediato da danno neuronale con conseguente alterazione dei meccanismi di processazione del segnale sia a livello centrale che periferico); entrambi i tipi di dolore possono essere acuti o cronici e soprattutto coesistere nello stesso paziente. La quantificazione della tipologia di dolore è prevalentemente effettuata con scale analogico-visive (Visual Analogic Scale: VAS). Le metastasi spinali (MTS) sono tra le più frequenti cause di dolore in oncologia: nel 30% dei casi per interessamento vertebrale osseo diretto e nel 32% dei casi per estensione anche epidurale⁽²⁾. Le carcinomatosi meningeae rappresentano un ulteriore 4% circa e l'8% dei casi presenta una plessopatia da infiltrazione e compressione neoplastica. Il dolore da compressione vertebrale rappresenta il primo sintomo, presente in oltre il 90% dei pazienti al momento della diagnosi. I deficit motori, sensitivi e sfinterici rappresentano un sintomo più tardivo e quindi il ritardo diagnostico, variabile dai 2 ai 3 mesi nello studio di Husband del 1998⁽³⁾, comporta un minor recupero funzionale e un peggior outcome globale.

Descriviamo 4 casi peculiari di pazienti con dolore resistente alla terapia, a caratteristiche e localizzazione atipiche.

I CASO. M.D., uomo di 63 anni, nulla di rilevante in anamnesi, fumatore. Da 4 mesi riferisce algie intense all'arto inferiore destro con distribuzione radicolare (dalla regione paravertebrale/fianco destro irradiato in regione glutea e lungo la gamba fino alla caviglia), esacerbate in Valsalva, condizionanti impaccio alla deambulazione su base antalgica e scarsa risposta alla terapia analgesica anche con oppioidi. Alle indagini neurofisiologiche si riscontrano segni di denervazione cronica e di radicolopatia L5 destra; radiologicamente si evidenzia una voluminosa lesione espansiva secondaria in sede glutea con interessamento dell'osso iliaco e dei muscoli gluteo ed iliaco da neoplasia polmonare sinistra. L'esame istologico dimostra un adenocarcinoma indifferenziato. Il dolore radicolare ha rappresentato l'esordio di malattia ed è stato attribuito a patologia degenerativa spondilo-artrosica sino alla diagnosi neurologica conclusiva.

II CASO. A.F., donna di 69 anni, affetta da linfoma non-Hodgkin (NHL) a grandi cellule B a partenza mediastinica in stadio IV, trattato con chemioterapia (CT) e remissione temporanea di malattia. A distanza di circa 6 mesi dall'ultimo ciclo di CT, riferisce nevralgia trigeminale sinistra (3 branche), solo parzialmente responsiva alla terapia sintomatica (pregabalin). L'unico indice di ripresa di malattia è osservabile a livello sistemico: una tumefazione linfonodale ascellare a sinistra (PET total body negativa). Alla RM e angio-RM encefalica con gadolinio si rileva una lesione espansiva interessante il V nervo cranico omolaterale a livello della cisterna pontina, seno cavernoso, angolo ponto-cerebellare e condotto uditivo interno, in assenza di

Corrispondenza: Dr. Maurizio Riva, S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, viale Savoia 10, 26900 Lodi (LO), tel. e fax 0371-372210, e-mail: maurizio.riva@ao.lodi.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 86-87.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

trombosi del seno cavernoso. La paziente è deceduta 6 mesi dopo, per diffusione sistemica di malattia.

III CASO. P.A., uomo di 32 anni., con dolore acuto e persistente in sede dorsale, con caratteristiche miste, resistente alla terapia antalgica anche con oppioidi. Ad una RM dorsale con gadolinio si documenta una lesione vertebrale a manicotto in sede dorsale con inglobamento dell'arteria vertebrale e lesione midollare da parziale danno ischemico (responsabile del dolore misto osseo, radicolare, somatico). L'istologia è compatibile con carcinoma indifferenziato ad elevata malignità (Citokerat+++ , Vimentina: Vim+, Neuron Specific Enolase: NSE-, Carcinoembryonic Antigen: CEA+), con exitus dopo pochi mesi. Il dolore dorsale ha rappresentato la prima e unica importante manifestazione di malattia.

IV CASO. F.B., uomo di 58 anni, con dolore cervicale irradiato al cingolo scapolare a sinistra, sordo, resistente alla terapia antalgica, esordito 2 anni prima. I sintomi sono stati considerati di pertinenza ortopedica, di conseguenza le indagini diagnostiche sono state mirate prevalentemente allo studio osteo-articolare. È stata eseguita anche una RM della colonna vertebrale mirata in sede cervicale, che non ha permesso di evidenziare ciò che, invece, è risultato visibile ad una successiva RM dorsale con gadolinio: un vasto neurinoma T2 a destra a prevalente sviluppo mediano con compressione radicolare, a dimostrazione della dicotomia esistente fra sede del dolore (e in questo caso caso anche lato) e livello lesionale.

In *conclusione*, i casi descritti appaiono indicativi della possibile eterogeneità clinica sottostante al sintomo "dolore" riferito dal paziente e troppo spesso, ancora oggi, sottostimato specie nelle compressioni midollari metastatiche. In presenza di una condizione dolorosa non rapida-

mente risolutiva, e soprattutto in corso di malattia neoplastica nota, ma anche in assenza di anamnesi oncologica, si impone un approfondimento diagnostico estensivo e celere allo scopo di ottenere una diagnosi precoce, in grado di offrire al soggetto la migliore opportunità terapeutica possibile, ai fini di un outcome favorevole in termini di disabilità neurologica⁽⁴⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Caraceni A., Portenoy R.K.: An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. Pain 1999; 82 (3): 263-274.
2. Hainline B., Tuszynski M.H., Posner J.B.: Ataxia in epidural spinal cord compression. Neurology 1992; 42 (11): 2193-2195.
3. Husband D.J.: Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. BMJ 1998; 317 (7150): 18-21.
4. Levack P., Graham J., Collie D., Grant R., Kidd J., Kunkler I., Gibson A., Hurman D. et al.: Don't wait for a sensory level-listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002; 14 (6): 472-480.
5. Portenoy R.K.: Cancer pain: pathophysiology and syndromes. Lancet 1992; 339 (8800): 1026-1031.
6. Scholz J., Mannion R.J., Hord D.E., Griffin R.S., Rawal B., Zheng H., Scoffings D., Phillips A. et al.: A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. PLoS Med 2009; 6 (4): e1000047.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"COMPRESSIONI MIDOLLARI METASTATICHE"**□ La vertebroplastica cervicale: indicazioni, tecnica e risultati**

G. GUARNIERI, F. ZECCOLINI, A. LAVANGA, L. GENOVESE*, R. CANGIALOSI*, M. MUTO

*U.O.C. di Neuroradiologia, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli*** U.O.C. di Neurochirurgia Funzionale A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli*

SCOPO. Illustrare la validità del trattamento con vertebroplastica (VP) nei pazienti affetti da angioma vertebrale o da patologia neoplastica primitiva o secondaria, del tratto cervicale.

MATERIALI E METODI. Otto pazienti (5 maschi e 3 donne) sono stati sottoposti a VP, per un totale di 8 metameri così distribuiti: 2 angiomi vertebrali sintomatici di C5 e di C4; 2 lesioni da mieloma multiplo a livello di C4 e C2 e 4 lesioni ripetitive da carcinoma del polmone o mammario a livello di C2, C4 (2 casi) e C5. Tutti i pazienti presentavano una sindrome algica resistente al trattamento medico continuativo. Tutte le procedure sono state eseguite in anestesia generale mediante un approccio antero-laterale TC o scopia guidata, previa dislocazione manuale dell'asse carotideo in tutti i pazienti eccetto per i due pazienti trattati a livello di C2, ove si è eseguito un'approccio trans-orale (sotto controllo scopico). La biopsia ossea non è stata mai eseguita. In due pazienti è stato eseguita la VP a scopo preventivo, in seguito di doppio impianto di protesi discali. Nei pazienti affetti da mieloma multipli il trattamento è stato effettuato per prevenire il crollo vertebrale in relazione alla giovane

età dei pazienti ed all'elevato rischio di recidiva locale. Nei casi oncologici, in 3 pazienti la VP è stata eseguita prima della radioterapia (RT) ed in un caso dopo la RT.

RISULTATI. I risultati sono stati valutati sulla base del metodo Visual Analogue Scale (VAS) e Oswestry Disability Scale (ODS). Nel giro di 24-72 ore, abbiamo riscontrato un successo della procedura nel 90% dei casi, con una scomparsa o una riduzione della sintomatologia algica. Nel follow up a 3 mesi abbiamo riscontrato una riduzione di 4 punti della scala VAS e una riduzione del 25% dell'ODS. In nessun caso abbiamo riscontrato fughe di cemento extravertebrali vascolari o discali. Il controllo radiografico a distanza di 3 mesi in tutti i pazienti ha fatto notare la stabilità del trattamento e l'assenza della sintomatologia dolorosa.

CONCLUSIONI. Il trattamento percutaneo con VP per lesioni neoplastiche benigne o maligne del tratto cervicale risulta essere una metodica valida, mini-invasiva, di rapida esecuzione con una risoluzione completa o parziale, stabile nel tempo, della sintomatologia dolorosa vertebrale senza riscontro di fratture di vertebre adiacenti o a distanza dal metamero trattato.

Corrispondenza: Dr. Rocco Cangialosi, U.O.C. di Neurochirurgia, A.O.R.N. "A. Cardarelli", via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7472535, fax 081-7472535, e-mail: r.cangialosi@tin.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 88-89.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Biologia e Patologia

COMUNICAZIONI:

Moderatori (prima parte):

G. Basso (Padova) e B. Pollo (Milano)

Moderatori (seconda parte):

M. Del Basso De Caro (Napoli) e M. Gardiman (Padova)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ L'ipossia preserva la staminalità delle cellule di glioblastoma inibendo il pathway delle bone morphogenetic proteins e preservando condizioni di glicolisi anaerobica**

F. PISTOLLATO, S. ABBADI, E. RAMPAZZO, C. FRASSON, A. DELLA PUPPA*, R. SCIENZA*, D. D'AVELLA*, L. DENARO*, M.P. GARDIMAN**, G. BASSO

Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

*** Dipartimento di Patologia, Università degli Studi, Padova*

Durante lo sviluppo cerebrale embrionale e anche nell'adulto le cellule progenitrici dei diversi sottotipi cellulari, rispondono ad un'ampia varietà di stimoli ambientali, come fattori solubili, la matrice extracellulare e la tensione di ossigeno. Fra questi, la tensione di ossigeno e lo stato ossidativo in particolare sono importanti parametri biofisici per il controllo della proliferazione dei precursori cerebrali, della loro sopravvivenza e della determinazione del destino cellulare. Di notevole impatto è stata la recente scoperta che l'ipossia (0,2-2%) risulta essere una componente cruciale del microambiente dei tumori cerebrali, soprattutto del glioblastoma (GBM), in quanto correla positivamente con l'aggressività del tumore. Inoltre, l'iperattivazione dell'Hypoxia Inducible Factor- α (HIF-1 α) e l'ipossia stessa sembrano preservare un pool di cellule definite come Cancer Stem Cells (CSC), di recente ritenute le principali responsabili di ricaduta nei tumori. Tuttavia,

i meccanismi con i quali l'ipossia modula queste risposte non sono stati ancora del tutto compresi. I risultati da noi ottenuti indicano che il mantenimento della staminalità nei GBM è correlata alla presenza di un microambiente ipossico, che si è dimostrato essere inibitorio dei segnali pro-differenziativi mediati dalle Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), in particolare dal BMP2. Inoltre, in condizioni di ipossia il metabolismo cellulare è caratterizzato principalmente da glicolisi anaerobica, fenomeno che da lungo tempo è stato descritto nei tumori solidi (effetto Warburg).

I nostri dati suggeriscono che l'induzione di un fenotipo più differenziato indotto da BMP2 in cellule di GBM possa correlare anche con un cambiamento delle condizioni metaboliche basali della cellula tumorale, in particolare con l'induzione di un incremento della respirazione mitocondriale.

Corrispondenza: Dr.ssa Francesca Pistollato e Dr.ssa Sara Abbadi, Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi, via Giustiniani 3, 35128 Padova (PD), tel. 049-8211453, fax 049-8211462, e-mail: francesca.pistollato@unipd.it e abbadisara@yahoo.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 90.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ L'animale modello zebrafish come micro-ambiente per lo studio dei gliomi umani

N. TISO, G. DEL MORO*, E. RAMPAZZO**, S. ABBADI**, F. PISTOLLATO**, G. BASSO**, E. MORO, A. DELLA PUPPA*, D. D'AVELLA*, R. SCIENZA*, F. ARGENTON

Dipartimento di Biologia, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

*** Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Padova*

Il piccolo teleosteo d'acqua dolce zebrafish (*Danio rerio*) si è recentemente imposto nella ricerca scientifica internazionale come un modello vertebrato di elezione per studi di genetica, analisi in vivo di dinamiche di sviluppo e produzione di fenocopie corrispondenti a condizioni patologiche umane. Il successo del suo crescente e massiccio utilizzo risiede nel possesso di alcune peculiari caratteristiche, quali la trasparenza di uova ed embrioni, il rapido sviluppo, la prolificità e le limitate dimensioni, idonee ad un allevamento intensivo e ad una manipolazione per screening su larga scala impraticabile in altri modelli vertebrati d'uso corrente.

Recenti studi hanno dimostrato le potenzialità di utilizzo di zebrafish come modello per lo xenotrapianto e la ricreazione in vivo di micro-ambienti adeguati alla crescita tumorale. Questi risultati aprono interessanti prospettive sulla combinazione di linee transgeniche e reporter per lo studio di comportamenti ed interazioni cellulari in vivo. Non da ultimo, in previsione di screening di agenti terapeutici su larga scala, un sistema basato su zebrafish beneficia di costi contenuti e di aspetti etici meno sensibili rispetto ai modelli mammiferi.

Allo scopo di analizzare i gliomi umani e la staminalità di alcune loro componenti cellulari all'interno di una nicchia tumorale ipossica, il nostro gruppo ha iniziato la messa a punto di un sistema di xenotrapianto di gliomi primari nell'encefalo di zebrafish. A tale proposito, sono stati messi a confronto metodi alternativi di trapianto ed evidenziazione delle cellule tumorali umane in embrioni a diversi stadi di

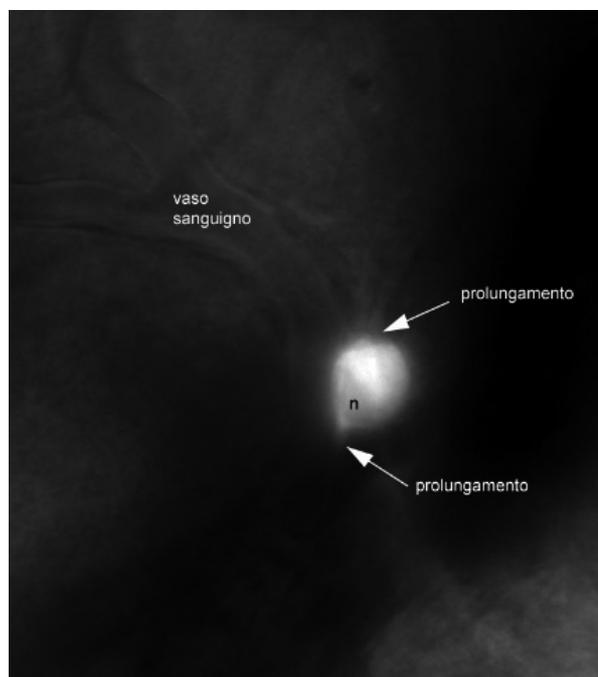


Figura 1. Immagine in microscopia video-confocale di una cellula di glioma umano, esprimente "green fluorescent protein", trapiantata in encefalo embrionale di zebrafish allo stadio di 2 giorni post-fecondazione. La trasparenza del micro-ambiente permette la visualizzazione *in vivo* della morfologia cellulare (ad esempio, presenza di processi, nucleo = n) e la prossimità a strutture specifiche (ad esempio, vasi sanguigni).

Corrispondenza: Dr.ssa Natascia Tiso, Dipartimento di Biologia, Università degli Studi, via U. Bassi 58/B, 35121 Padova (PD), tel. 049-8276229, fax 049-8276300, e-mail: natascia.tiso@unipd.it, www.bio.unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 91-92.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

sviluppo, appartenenti a linee di zebrafish di vario tipo. In particolare, sono state utilizzate metodologie basate su iniezioni idrauliche o pneumatiche in embrioni a due o tre giorni post-fecondazione, appartenenti a linee selvatiche, albine o transgeniche. Le cellule trapiantate sono state visualizzate in vivo tramite espressione di “green fluorescent protein” o colorazione con DiI, oppure, post-mortem, tramite reazioni anticorpali o ibridazioni in situ specifiche per proteine/messaggeri umani espressi in modo ubiquitario o tessuto-specifico. I risultati preliminari di questo

studio mostrano sopravvivenza a lungo termine dei gliomi trapiantati e capacità di mantenere caratteri di staminalità. La “trasparenza” del sistema permette, inoltre, osservazioni in vivo di parametri biologici direttamente collegabili alla potenziale patogenicità delle cellule cancerose. L’insieme di tali osservazioni convalida pertanto il modello zebrafish per lo studio in vivo e la documentazione nel tempo (time-lapse imaging) delle dinamiche cellulari esibite da gliomi umani primari in specifici micro-ambienti di analisi.

□ Linfomi primitivi del sistema nervoso centrale: il ruolo di markers biologici

V. ZAPPALÀ, P.P. PANCIANI, S. GRIFONI*, A. DUCATI, M.T. GIORDANA*

Divisione di Neurochirurgia, Università degli Studi, Torino

** Divisione di Neurologia IV, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Torino*

INTRODUZIONE E SCOPO DEL LAVORO. Il linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (PCNSL) è una rara forma di linfoma non-Hodgkin extranodale di alto grado, formato da cellule B, come evidenziato dall'espressione sulle cellule tumorali di CD 19+, CD20+ e CD79a+. Rappresenta l'1% di tutti i linfomi e il 4% dei tumori cerebrali. Può interessare il parenchima cerebrale, le meningi, il midollo spinale e l'occhio senza evidenza di malattia sistemica. È caratterizzato da pessima prognosi, con una sopravvivenza mediana inferiore a 24 mesi. Fattori prognostici associati sono l'età, lo stato immunitario e il performance status al momento della diagnosi. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di analizzare l'espressione di markers immunostochimici sul materiale istologico prelevato in corso di intervento e correlare i differenti markers con la prognosi del paziente. I markers analizzati sono stati il BCL-6, BCL-2, p53 e 1BLIMP-1.

CASISTICA. La nostra casistica comprende 150 casi di linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (PCNSL) in pazienti immunocompetenti, con un range d'età compreso tra 16 e 77 anni e un rapporto maschi/femmine di 1:1, ottenuti tramite biopsie chirurgiche effettuate presso il nostro Dipartimento dal 1976 al 2002.

RISULTATI. Gli studi immunostochimici hanno evidenziato che il marker cellulare BCL-6 era espresso nel 70% dei casi, BCL-2 nel 76% e il p53 nel 46%. Recentemente abbiamo iniziato a studiare l'espressione di BLIMP-1. Si è evidenziata la co-espressione dei markers BCL-6 e BCL-2 nel linfoma primitivo ad esclusiva localizzazione meningea; a differenza dei linfomi a localizzazione intracerebrale ove la presenza di uno dei due markers, esclude l'espressione dell'altro.

CONCLUSIONI. Contrariamente a quanto è stato osservato in altri studi, nella nostra casistica non si è riscontrato un miglioramento della prognosi nei linfomi primitivi del sistema nervoso centrale positivi per BCL-6 rispetto a quelli negativi per tale marker. Le curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier dei due gruppi, a 50 mesi dalla diagnosi, sono tra loro sovrapponibili.

BIBLIOGRAFIA

1. Ye B.H., Cattoretti G., Shen Q., Zhang J., Hawe N., de Waard R., Leung C., Nouri-Shirazi M. et al.: The BCL-6 proto-oncogene controls germinal-centre formation and Th2-type inflammation. *Nat Genet* 1997; 16 (2): 161-170.
2. Braaten K.M., Betensky R.A., de Leval L., Okada Y., Hochberg F.H., Louis D.N., Harris N.L., Batchelor T.T.: BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9 (3): 1063-1069.
3. Chang C.C., Kampalath B., Schultz C., Bunyi-Teopengco E., Logan B., Esho C., Dincer A.P., Perkins S.L.: Expression of p53, c-Myc, or Bcl-6 suggests a poor prognosis in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma among immunocompetent individuals. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127 (2): 208-212.
4. Schwindt H., Akasaka T., Zuhlke-Jenisch R., Hans V., Schaller C., Klapper W., Dyer M.J., Siebert R. et al.: Chromosomal translocations fusing the BCL6 gene to different partner loci are recurrent in primary central nervous system lymphoma and may be associated with aberrant somatic hypermutation or defective class switch recombination. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65 (8): 776-782.

Corrispondenza: Prof. Alessandro Ducati, Divisione di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista - Molinette", via Cherasco 15, 10100 Torino (TO), e-mail: alessandro.ducati@unito.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 93.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Analisi comparativa proteomica e molecolare ottenuta dall'espansione cellulare di gliomi umani: risultati preliminari**

T. IUS, F. ODREMAN*, G. TRIOLO**, A. VINDIGNI*, M. VINDIGNI, D. MUSIELLO**,
A.P. BELTRAMI**, D. CESSELLI**, C.A. BELTRAMI**, M. SKRAP

S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine

** International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Padriciano (Trieste)*

*** Centro Interdisciplinare di Medicina Rigenerativa (C.I.M.E.), Università degli Studi, Udine*

INTRODUZIONE. I tumori primitivi del sistema nervoso centrale, in accordo con i protocolli internazionali diagnostico/terapeutici, vengono trattati mediante approccio multidisciplinare, il cui fulcro è rappresentato dalla chirurgia per garantire una maggiore sopravvivenza. In considerazione del fatto che tutti i gliomi tendono ad infiltrare il parenchima cerebrale, risulta tuttavia impossibile rimuovere la quota microscopica della lesione e gli stessi trattamenti adiuvanti, radio/chemioterapia, portano a modesti risultati. Da qui, pertanto, la necessità di sviluppare nuovi protocolli terapeutici.

L'analisi del profilo di espressione proteica delle cellule tumorali ha permesso di ottenere una migliore definizione del profilo molecolare dei gliomi nell'uomo.

MATERIALI E METODI. Nel nostro precedente studio abbiamo comparato il profilo proteico di tessuti ottenuti da gliomi di basso ed alto grado allo scopo di evidenziare nuove proteine differenzialmente espresse tra i tumori di diverso grado. Le proteine sono state separate mediante l'utilizzo dell'elettroforesi bidimensionale e poi identificate mediante spettrometria di massa. In questo studio abbiamo esteso la medesima procedura all'analisi di linee cellulari ottenute dall'espansione dei glomi a basso ed alto grado.

I principali obiettivi di questo studio sono:

1. l'ottimizzazione del metodo per isolare ed espandere in vitro le cellule tumorali sia dei gliomi a basso che ad alto grado;

2. comparare il profilo di espressione proteica delle cellule tumorali ottenute dai gliomi di diverso grado;

3. l'ottimizzazione di un metodo per isolare ed espandere in vitro le cellule tumorali staminali (TSC) sia dei glomi a basso che ad alto grado (l-TSC e h-TSC);

4. dimostrare in vitro la tumorigenicità di l-TSC e h-TSC;

5. comparare il profilo di espressione proteica di l-TSC e h-TSC.

In questo studio abbiamo incluso due linee cellulari ottenute da campioni di pazienti sottoposti a craniotomia per rimozione microchirurgica, classificati dopo esame istopatologico come astrocitomi di grado II e IV.

RISULTATI. Il tessuto neoplastico è stato enzimaticamente dissociato e trasferito in piastre di coltura selettive per la crescita delle cellule staminali adulte multipotenti.

Il successivo studio proteomico ci ha consentito di identificare nuove proteine differenzialmente espresse tra le linee cellulari ottenute dai gliomi a basso e ad alto grado. Fra le proteine più espresse nella linea cellulare di glioma ad alto grado (glioblastoma), sono state trovate: manganese superossidasi, a-enolasi ed annexin I e IV. Viceversa tra le proteine più abbondanti nella linea cellulare dei tumori a basso grado, sono state trovate: glutathione S-transferasi P, proteina disolfidasi isomerasi A3, transgelina, fosfoglicerato mutasi 1, diidrossipiperidina riduttasi, enoil-CoA idratasi e triosefosfato isomerasi.

CONCLUSIONI. Le proteine differenzialmente espresse tra

Corrispondenza: Dr.ssa Tamara Ius, S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, piazzale S. Maria della Misericordia, 33100 Udine (UD), tel. 0432-552701, fax 0432-552700, e-mail: ius.tamara@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 94-95.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

le linee cellulari di gliomi di basso e alto grado potrebbero essere utilizzate come nuovi markers biomolecolari per questa classe di tumori.

Il monitoraggio del loro livello di espressione, in relazione al grado istologico della lesione, può rappresentare un vali-

do strumento per la comprensione della tumorigenesi dei tumori gliali.

Questi dati potranno, inoltre, essere utili alla scoperta di nuovi target terapeutici o alla validazione dell'efficacia dei protocolli terapeutici adiuvanti attivati.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Gliomi ad alto e a basso grado: pattern molecolari a confronto e correlazioni con l'outcome clinico**

T. IUS, F. ODREMAN*, A. VINDIGNI*, M. VINDIGNI, D. MUSIELLO**,
A.P. BELTRAMI**, D. CESSELLI**, R. MARTINELLA**, C.A. BELTRAMI**, M. SKRAP

S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine

** International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Padriciano (Trieste)*

*** Centro Interdisciplinare di Medicina Rigenerativa (C.I.M.E.), Università degli Studi, Udine*

I gliomi ad alto e basso grado, le più frequenti neoplasie cerebrali, presentano numerose ed eterogenee anomalie molecolari e genetiche. Negli ultimi 20 anni, nonostante i notevoli sviluppi tecnologici sia in ambito neurochirurgico che radioterapico, non si è osservato un incremento significativo del tempo di sopravvivenza media. I recenti trial clinici hanno evidenziato come la caratterizzazione molecolare di queste neoplasie sia essenziale per comprenderne l'eziopatogenesi, l'evoluzione e soprattutto per identificare nuovi marcatori che possano svolgere un ruolo come fattori predittivi di risposta alla terapia, outcome clinico e prognosi. Lo sviluppo tecnologico applicato alla ricerca nell'ambito della biologia tumorale sta aprendo nuove strade per l'applicazione clinica dei dati molecolari.

In questo studio abbiamo analizzato retrospettivamente le neoplasie gliali (34 gliomi ad alto grado e 16 gliomi a basso grado) di 50 pazienti di cui era disponibile un follow up clinico pari a 9 anni.

Mediante la tecnologia dei Tissue MicroArray (TMA) abbiamo valutato l'espressione nei tessuti neoplastici di 6 proteine: p53, p21, bcl-2, Ki-67, EGFR e survivina. Come atteso, gliomi ad alto grado e gliomi a basso grado differivano significativamente per quel che riguarda l'espressio-

ne di p53, Ki-67 ed EGFR. I dati molecolari sono stati quindi correlati con il follow up clinico al fine di identificare fattori prognostici di sopravvivenza. Valutando la sopravvivenza globale e applicando il metodo di Kaplan Meier, è stato possibile identificare, sia all'interno delle neoplasie a basso grado che di quelle ad alto grado, una sottopopolazione di pazienti caratterizzata da una sopravvivenza globale superiore. Infatti, nei pazienti con glioma a basso grado ed espressione di p21 < 5%, la sopravvivenza globale a 9 anni era dell'88% verso il 22% dei gliomi a basso grado con p21 > 5%. Nei pazienti con glioma ad alto grado l'espressione di survivina nucleare caratterizzava una sottopopolazione di neoplasie con una più lunga sopravvivenza (11 mesi vs 6 mesi). Nella nostra casistica, fattori come Ki-67 e p53 non sono invece risultati significativi nella determinazione della sopravvivenza globale. Questi risultati preliminari confermano come l'approccio molecolare per il monitoraggio della storia naturale dei gliomi cerebrali possa fornire rilevanti informazioni per la definizione di nuovi marcatori utili ad una migliore definizione di sottogruppi di pazienti con neoplasie istologicamente simili, ma biologicamente diverse, fornendo quindi nuovi criteri nella scelta della miglior strategia terapeutica.

Corrispondenza: Dr.ssa Tamara Ius, S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, piazzale S. Maria della Misericordia, 33100 Udine (UD), tel. 0432-552701, fax 0432-552700, e-mail: ius.tamara@libero.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 96.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Relazione tra attività procoagulante associata a microparticelle e stato protrombotico nei pazienti affetti da glioblastoma

M.T. SARTORI, A. DELLA PUPPA*, A. BALLIN, G. SAGGIORATO, D. BERNARDI**, F. ZUSTOVICH[◇], R. MANARA***, D. D'AVELLA*, R. SCIENZA*, A. PAGNAN, G. CELLA

Clinica Medica II, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

* *U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

** *Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

*** *U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

[◇] *U.O.C. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

La relazione tra neoplasia e tromboembolismo venoso (TEV) è sostenuta da diversi fattori patogenetici in parte ancora non completamente chiariti. Lo stato ipercoagulabile indotto dalle neoplasie non solo predispone a TEV, ma sembra anche influenzare l'aggressività biologica del tumore. È stato recentemente dimostrato in pazienti con adenocarcinoma un aumento dei livelli di attività procoagulante del fattore tissutale associato a microparticelle circolanti. Poiché il TEV complica frequentemente il decorso clinico dei pazienti con glioblastoma, nel presente studio prospettico è stata valutata l'attività procoagulante associata a microparticelle (microparticles: MP-activity) in pazienti con astrocitoma di IV grado (secondo WHO).

Sono stati arruolati 61 pazienti di età media $56,7 \pm 12,4$ anni, sottoposti ad asportazione chirurgica completa (> 90%) o incompleta (< 90%) della neoplasia e a successivo trattamento combinato radio-chemioterapico. I prelievi per il dosaggio di MP-activity (metodo funzionale cromogenico) sono stati eseguiti prima e al 7° giorno dopo l'intervento unitamente al profilo emocoagulativo, indi al 1°, 4° e 7° mese di follow up. Lo sviluppo di TEV è stato confermato

con metodo strumentale validato (ecografia venosa da compressione, scintigrafia polmonare perfusoria ed angio-TC polmonare).

L'analisi statistica ha evidenziato una riduzione significativa dei livelli medi di MP-activity al 1° e al 4° mese rispetto ai valori basali pre-trattamento ($p = 0,007$ e $p = 0,018$ rispettivamente). Tale rilievo si è confermato solo nel sottogruppo di 41 pazienti che avevano ricevuto una resezione completa della neoplasia ($p = 0,001$ e $p = 0,043$ rispettivamente) e non in quelli sottoposti a resezione incompleta.

Un aumento dei livelli di MP-activity basale e/o al 7° giorno si è riscontrato in 34/61 pazienti. Undici pazienti hanno sviluppato TEV (embolia polmonare 1 e trombosi venosa profonda 10) durante il ricovero e in 7 casi (64%) i valori di MP-activity erano aumentati.

I risultati del presente studio suggeriscono che nei pazienti con glioblastoma è rinvenibile un'attività procoagulante associata a microparticelle circolanti che può contribuire allo sviluppo di TEV e che sembra recedere con la temporanea remissione di malattia.

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Teresa Sartori, Clinica Medica II, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 2, 35128 Padova (PD), tel. 049-8212653, fax 049-8212661, e-mail: mtsart@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 97.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ Ipermetilazione di MGMT in relazione ad alterazioni genetiche nei gliomi di basso grado

M. MELLAI, A. PIAZZI, O. MONZEGLIO, V. CALDERA, L. ANNOVAZZI,
A. COMINO*, G. VALENTE**, D. SCHIFFER

Centro Ricerche di Neuro-bio-oncologia, Fondazione Policlinico di Monza, Università degli Studi di Torino, Vercelli

** U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera "Santa Croce e Carle", Cuneo*

*** Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara*

Nel glioblastoma il 40% dei tumori presenta ipermetilazione del promotore di MGMT. Problemi non del tutto risolti riguardano la modalità di analisi mediante MSP (Methylation Specific PCR) e la correlazione genetica-immunoistochimica e la portata del significato prognostico della metilazione di MGMT. Nei gliomi di basso grado questi problemi permangono e, per contro, si hanno dei valori di percentuale di metilazione più alti rispetto ai glioblastomi. Sono stati studiati 90 campioni chirurgici di tumori gliali di basso grado, così suddivisi: 50 oligodendrogliomi (28 di grado II e 22 di grado III), 10 astrocitomi diffusi, 5 astrocitomi anaplastici, 5 astrocitomi gemistocitici, 15 astrocitomi pilocitici e 5 oligoastrocitomi. Su tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina sono state eseguite immunoistochimica, mediante Ab monoclonale (Chemicon), analisi genetica mediante MSP con elettroforesi capillare e Western blotting. Sullo stesso materiale sono state eseguite

determinazioni sia immunoistochimiche che di genetica molecolare per la valutazione della perdita di eterozigosi di 1p e 19q, dell'amplificazione di EGFR e delle mutazioni di TP53.

La metilazione di MGMT è presente nel 44% dei casi di astrocitoma, nel 60% degli oligodendrogliomi di II grado e nel 71% degli oligodendrogliomi di III grado. La corrispondenza genetica-molecolare/immunoistochimica è migliore rispetto ai glioblastomi. Negli oligodendrogliomi vi è una buona correlazione tra metilazione di MGMT e perdita di 1p, 19q o di 1p/19q e una correlazione, meno stretta, con l'amplificazione di EGFR. Per contro, la perdita di 1p, 19q o di 1p/19q non varia col grado di malignità. Si discute se la metilazione di MGMT sia o no strumentale all'efficacia della perdita di eterozigosi. Il problema degli oligoastrocitomi è subordinato al loro riconoscimento fenotipico.

Corrispondenza: Dr.ssa Marta Mellai, Centro Ricerche di Neuro-bio-oncologia, Fondazione Policlinico di Monza/Università degli Studi di Torino, via Pietro Micca 29, 13100 Vercelli (VC), tel. 0161-3691, fax 0161-369109, e-mail: marta.mellai@cnbo.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 98.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ L'espressione della caveolina-1 è un fattore prognostico indipendente negativo in tumori oligodendrogliali

R. SENETTA, E. TREVISAN*, R. RUDÀ*, E. MALDI, L. MOLINARO, L. CHIUSA,
M. LANOTTE**, R. SOFFIETTI*, P. CASSONI

Dipartimento di Scienze Biomediche e di Oncologia Umana, Università degli Studi, Torino

** Divisione di Neuro-Oncologia, Università degli Studi, Torino*

*** Divisione di Neurochirurgia, Università degli Studi, Torino*

La caveolina-1 (cav-1) è uno dei componenti principali di specifiche invaginazioni della membrana citoplasmatica, definite caveolae, implicate in differenti funzioni cellulari tra cui regolazione di segnali di trasduzione implicati nel ciclo cellulare.

Lo studio della sua espressione in diversi tumori ha dato risultati discordanti riguardo al significato della sua over-espressione e/o down-regolazione.

Nei tumori astrocitari abbiamo precedentemente dimostrato che l'espressione della cav-1 aumenta in relazione al grado tumorale. A seguito di questa prima osservazione, abbiamo studiato l'espressione di cav-1 in una serie di 87 tumori cerebrali con componente oligodendrogliale (oligodendrogliomi: O, oligoastocitomi: OA e glioblastomi con componente oligodendrogliale: GBMO), valutandone la

correlazione con la presenza di delezione di 1p/19q ed un suo possibile ruolo prognostico. La cav-1 è risultata espressa in circa il 22% dei casi studiati, per lo più OA di grado III e GBMO e la sua presenza era significativamente correlata all'assenza di delezione di 1p/19q ($p = 0,0002$). Inoltre, la sua espressione si correlava ad una peggiore prognosi mentre la presenza di delezione 1p/19q, come atteso, si associava ad una più lunga sopravvivenza dei pazienti. Nello specifico, in analisi multivariata, nel sottogruppo di tumori cerebrali di alto grado, la cav-1 rappresentava l'unico fattore prognostico statisticamente significativo ($p < 0,015$) associato a prognosi peggiore.

In conclusione, la cav-1 può essere considerato un fattore prognostico nuovo ed indipendente in tumori oligodendrogliali puri o con componente oligodendrogliale.

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan73@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 99.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Impatto prognostico delle mutazioni dell'isocitrato deidrogenasi 1 e 2 e dello stato di metilazione di MGMT negli astrocitomi diffusi**

L. VALLETTA, S. GUZZETTI, A.L. DI STEFANO*, E. MADERNA, B. POLLO, G. FINOCCHIARO, M. EOLI

Dipartimento di Neuro-Oncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

** U.O. di Neurologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

Nell'arco di diversi anni gli astrocitomi diffusi recidivano e, nella maggior parte dei casi, si trasformano in una neoplasia con un maggior grado di malignità. Purtroppo a tutt'oggi mancano parametri in grado di predire l'andamento della malattia. Lo stato di metilazione di MGMT, gene che codifica un enzima riparatore del DNA, nei glioblastoma condiziona la prognosi della malattia sia perché modifica la chemiosensibilità del tumore sia perché è associato ad altre caratteristiche molecolari che a loro volta possono influire sull'andamento della neoplasia; meno noto è il suo ruolo prognostico negli astrocitomi di basso grado.

Recenti studi suggeriscono che mutazioni di IDH1 (Isocitrico Deidrogenasi 1) e IDH2 sono presenti tra il 54 e l'88% dei tumori di basso grado e sembrano costituire uno dei primi eventi molecolari che caratterizzano lo sviluppo della neoplasia.

Mediante PCR specifiche e analisi di sequenza abbiamo analizzato lo stato di metilazione di MGMT e mutazioni di IDH1 e IDH2 in 54 astrocitomi diffusi. In 22 tumori su 54 MGMT è risultato ipermetilato (Meth+ 40,7%). Mutazioni di IDH1 sono state studiate in 33 pazienti e osservate nel 90%; finora non sono state osservate mutazioni di IDH2. Non è stata osservata alcuna correlazione tra lo stato di MGMT e mutazioni IDH1.

Il tempo mediano libero da malattia di tutti i pazienti è stato 51 mesi e la mediana di sopravvivenza 141 mesi.

Durante il follow up 34 neoplasie hanno recidivato: 18/22 Meth+ (82%) e 16/32 Meth- (50%), e 14 pazienti sono deceduti a causa della neoplasia. All'analisi multivariata l'ipermetilazione del promotore di MGMT è l'unico parametro che conferisce una maggior rischio di recidiva e di morte ($p = 0,02$ e $p = 0,03$ rispettivamente, test di Fisher). Il tempo medio di progressione di malattia e la sopravvivenza totale erano più brevi nei tumori con il promoter di MGMT ipermetilato (31 verso 71 mesi; log-rank test $p = 0,01$).

Dei 34 pazienti recidivati 22 hanno subito un secondo intervento chirurgico: nella maggior parte dei casi la seconda diagnosi istologica è stata di tumore di alto grado (7 glioblastomi, 5 astrocitomi anaplastici e 5 oligoastrocitomi anaplastici). In nessun caso, in cui sono stati analizzati il primo e il secondo intervento chirurgico, è stata osservata la comparsa di mutazioni di IDH1 e IDH2.

Questi risultati confermano che mutazioni di IDH1 sono eventi molti precoci e frequenti nella formazioni degli astrocitomi e non correlati allo stato di metilazione di MGMT. Lo stato di metilazione MGMT sembra, invece, giocare un ruolo rilevante nella prognosi della malattia.

Corrispondenza: Dr.ssa Lorella Valletta, Dipartimento di Neuro-Oncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942155, fax 02-23942453, e-mail: lvalletta@hotmail.com

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 100.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Effetto di trattamenti radianti in vitro sulla secrezione, da parte di cellule endoteliali, astrocitarie, microgliali e tumorali di glioblastoma, di fattori coinvolti nei meccanismi di crescita ed infiltrazione tumorali, nella neoangiogenesi e nella risposta immunitaria**

C. CALATOZZOLO*◇, A. CANAZZA**, E. CIUSANI**, M. PALAZZI◇, D. ASNAGHI◇, L. FARISELLI***, L. FUMAGALLI***, F. GHIEMMETTI***, D. CROCI**, G. LAURO◇◇, A. SALMAGGI*

* U.O. di Neurologia II, Fondazione I.R.R.C.S. Istituto Nazionale "C. Besta", Milano

** Laboratorio Analisi Cliniche, Fondazione I.R.R.C.S. Istituto Nazionale "C. Besta", Milano

*** U.O. di Radioterapia, Fondazione I.R.R.C.S. Istituto Nazionale "C. Besta", Milano

◇ S.C. di Radioterapia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano

◇◇ Dipartimento di Biologia, Università degli Studi "Roma Tre", Roma

Studi recenti evidenziano come cellule residenti nell'ambiente di sviluppo delle neoplasie svolgano un doppio ruolo, sia permissivo che ostativo, alla proliferazione/infiltrazione neoplastica e nei confronti dell'angiogenesi.

La zona periferica dei gliomi, in particolare di alto grado, è caratterizzata dall'infiltrazione delle cellule neoplastiche nel contesto di un tessuto in buona misura ancora sano e il trattamento radiante tipicamente comprende questa zona, nonché un "margine di sicurezza" di circa 2 centimetri.

Obiettivo dello studio è stato valutare le modificazioni indotte dall'esposizione a varie dosi di radiazioni (2, 8 e 20 Gy con LINAC) in termini di produzione di molecole coinvolte nei meccanismi fisiopatologici sopra esposti.

Sono state utilizzate due linee cellulari di glioblastoma, le U87 e le A172 (più radiosensibili delle U87), una coltura primaria di microglia umana, una di astrociti umani e una di cellule endoteliali di vena ombelicale umana (HUVECs: Human Umbilical Vein Endothelial Cells) co-coltivate con gli astrociti.

Sono stati effettuati dei proteome arrays sui surnatanti delle cellule raccolti 48 ore dopo l'irraggiamento.

È stata valutata la secrezione di citochine infiammatorie

(Interleukin: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, Interferon: IFN γ , Tumor Necrosis Factor: TNF α), chemochine (Interferon-inducible T-cell Alpha Chemoattractant: ITAC, Monocyte Chemoattractant Protein: MCP-1, Stromal cell-Derived Factor: SDF-1), fattori di crescita (Epidermal Growth Factor: EGF, Hepatocyte Growth Factor: HGF, Platelet Derived Growth Factor: PDGF, Fibroblast Growth Factor: FGF, Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) e metalloproteasi (Matrix Metallo-Proteinases: MMP-2, MMP-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteases: TIMP-1, TIMP-2).

In alcuni casi le cellule studiate non hanno mostrato produzione del fattore indagato (come per IL-4, 5 e 12), in altri casi l'effetto dell'irraggiamento non ha influito sul rilascio dei suddetti fattori. Riguardo le citochine, non si è osservato un aumento di quelle anti-infiammatorie come IL-10 in seguito all'irraggiamento. Tra i fattori angiogenetici, PDGF è prodotto soprattutto dalle cellule endoteliali, maggiormente in seguito all'irraggiamento. Tra le chemochine, MCP-1 ha mostrato livelli elevati negli astrociti e nelle HUVECs in co-cultura, intermedi nelle due linee tumorali e bassi nella microglia; con l'irraggiamento i livelli sono

Corrispondenza: Dr.ssa Chiara Calatazzolo, U.O. di Neurologia II, Fondazione I.R.R.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942455, fax 02-23942535, e-mail: chiara.calatazzolo@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 101-102.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

risultati aumentati nelle linee tumorali e nelle HUVECs. Per quanto riguarda le metalloproteasi, MMP-2 è stata trovata in grandi quantità nei surnatanti delle linee tumorali e delle HUVECs in co-coltura, in livelli medi negli astrociti e bassi nella microglia. Con l'irraggiamento si è osservato un aumento di tali livelli nelle A172, nelle HUVECs e nella microglia. La MMP-9, invece, è risultata prodotta solo in piccole quantità dalle A172 e dagli astrociti e con l'irraggiamento si è registrato un aumento nelle A172 e una diminuzione negli astrociti. Entrambi i TIMP avevano concentrazioni troppo elevate per essere misurate.

Sono in corso esperimenti per approfondire l'effetto dell'irraggiamento su MCP-1 e MMP-2 che, tra i fattori studiati, ci sembrano i più interessanti in quanto vengono prodotte da tutti i tipi cellulari indagati e nella maggior parte dei casi il loro rilascio è aumentato in seguito al trattamento radiante. MMP-2, come è noto, è implicata nei processi di invasione e angiogenesi; MCP-1 oltre ad essere un fattore chemotattico per i monociti potrebbe essere coinvolto nella migrazione delle cellule di glioblastoma che esprimono il recettore CCR2 (Chemokine C-C motif Receptor 2).

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ I gliomi umani esprimono elevati livelli del recettore delle chemochine CX3CR1

M. LOCATELLI*, L. BELLO*◇, L. BOIOCCHI**, S. FERRERO**, P. ALLAVENA***,
F. MARTINELLI BONESCHI****, A. MANTOVANI****, S.M. GAINI*◇

* U.O. di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

** Il Cattedra di Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi, Azienda Ospedaliera "San Paolo" e Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

*** I.R.C.C.S. Istituto Clinico "Humanitas", Rozzano (Milano)

**** Istituto di Neurologia Sperimentale (I.N.S.P.E.), Istituto Scientifico "S. Raffaele", Milano

◇ Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Milano

◆ Istituto di Patologia, Università degli Studi, Milano

Il recettore per le chemochine CX3CR1 e il suo corrispettivo ligando CX3CL1 (anche noto come Fractalkine) sono implicati in diversi processi fisiopatologici del sistema nervoso centrale. In particolare è stata dimostrata una loro azione a livello di scambio di informazioni tra neuroni e microglia.

È parso pertanto di una certa importanza investigare l'espressione di CX3CR1 in cellule di gliomi, i più frequenti tumori maligni intrassiali dell'uomo. In una serie consecutiva di 95 pazienti affetti da gliomi del sistema nervoso, il recettore della chemochina CX3CR1 è risultato essere

espresso nelle cellule tumorali (dimostrato con livelli di mRNA in RT-PCR e livelli I proteine come evidenziati dallo studio immunohistochimico), mentre le cellule sane sono risultate essere negative. La immunopositività del recettore è stata quindi correlata al grado istologico, alla delezione cromosomica (1p,19q) e alla positività alla metilazione del DNA.

L'espressione del recettore CX3CR1 è un evento presente nella popolazione di cellule tumorali di glioma. La base molecolare sottostante la up-regulation di CX3CR1 e la sua funzionalità biologica rimangono da chiarire.

Corrispondenza: Dr. Marco Locatelli, U.O. di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", via F. Sforza 35, 20122 Milano (MI), e-mail: marco.locatelli@policlinico.mi.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 103.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Espressione di WT1 nel glioblastoma e nelle sue varianti: studio clinico-patologico in 100 pazienti**

B. POLLO, I. GRECCHI, E. SALSANO, A. SALMAGGI, E. MADERNA

Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Il gene WT1 Wilms' tumor è il primo gene identificato responsabile dell'insorgenza del nefroblastoma (tumore renale di Wilms) nei bambini, localizzato sul cromosoma 11p13 codifica per un fattore di trascrizione 'zinc-finger containing' di 52-55kD. Identificato inizialmente come 'tumor suppressor gene' WT1 è overespresso in diversi tumori solidi e del sistema ematico a suggerire un ruolo oncogenico.

È stato ipotizzato un possibile meccanismo attraverso il quale WT1 ha un effetto tumorigenico nelle cellule gliali

mediante l'interazione con p53: WT1 promuove la proliferazione, la sopravvivenza mediante l'inibizione dell'apoptosi e l'invasione delle cellule neoplastiche. Inoltre WT1 potrebbe avere un ruolo nei processi di neoangiogenesi regolando la trascrizione di VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), attraverso legami di WT1, con il suo dominio zinc-finger-DNA, e il promotore di VEGF.

Nel nostro studio si vuole caratterizzare il pattern di espressione di WT1 nel glioblastoma e nelle sue varianti istologiche, in una casistica di 100 pazienti operati nel nostro Istituto nel periodo 2006-2008 e trattati con terapia multimodale (radioterapia e chemioterapia). È stato eseguito uno studio di immunohistochimica e di Western blot allo scopo di identificare possibili correlazioni tra l'espressione di questa molecola e le caratteristiche biologiche del glioblastoma, mediante l'identificazione di profili di espressione specifici per determinati sottotipi (a cellule giganti, a piccole cellule, con componente oligodendrogliale e sarcomatosa).

Analizzando i nostri risultati si osserva che WT1 è espressa nell'82% dei glioblastomi, con differente grado di intensità, con una valutazione semiquantitativa a 4 livelli di score. Nelle cellule neoplastiche si osserva un'immunoreattività citoplasmatica e nei processi cellulari con maggiore intensità perivascolare e nelle cellule delle palizzate intorno alle aree di necrosi. La positività per WT1 si osserva anche nelle proliferazioni vascolari, ed intorno ai vasi patologici la distribuzione immunohistochimica di WT1 crea un vero e proprio enhancement. Nel tessuto nervoso sano l'espressione di WT1 è limitata alle cellule endoteliali, nel tessuto nervoso infiltrato peritumorale la molecola è espressa nelle singole cellule tumorali e nei vasi. Analiz-

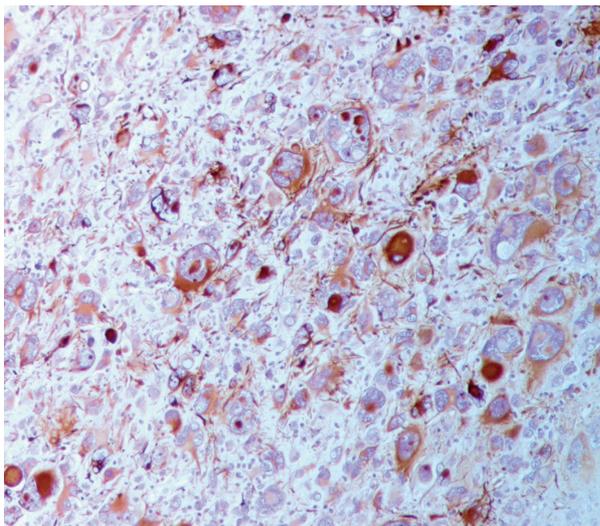


Figura 1. Espressione immunohistochimica di WT1 in un glioblastoma gigantocellulare.

Corrispondenza: Dr.ssa Bianca Pollo, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942260, fax 02-23942101, e-mail: pollo.b@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 104-105.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

zando i diversi sottotipi di glioblastoma, WT1 è risultato negativo nei glioblastomi con componente oligodendrogliale (10%) e con prognosi migliore, mentre nei glioblastomi gigantocellulari (10%) è intensamente espresso anche nelle cellule giganti multinucleate. Nei glioblastomi con componente sarcomatosa (4%) l'espressione si osserva nel citoplasma e nei prolungamenti delle cellule 'spindle shaped' orientate verso il lume vascolare. I glioblastomi secondari sono risultati negativi o con una bassa espressione di WT1, forse per un silenziamento o una down-regolazione della molecola negli astrociti.

Studi in vitro hanno dimostrato che il silenziamento di WT1 aumenta la radiosensibilità delle linee cellulari di glioblastoma. I risultati ottenuti sono stati correlati anche al profilo di espressione di altri markers molecolari, quali EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), p53, PTEN

(Phosphatase and Tensin homolog), MGMT (O6-methyl-guanine-methyl-transferase), oltre che ai dati clinici dei pazienti, ottenuti attraverso il registro tumori del nostro Istituto.

I dati finora ottenuti confermano l'interesse per questa molecola nello studio dei glioblastomi, in quanto WT1, oltre ad essere utile per differenziare gli astrociti neoplastici da quelli reattivi, contribuisce ad identificare profili molecolari corrispondenti ai diversi sottotipi di glioblastoma, dato che una funzione di WT1 è anche di mantenere le cellule in uno stato indifferenziato e il suo silenziamento attiva le vie di differenziazione fenotipica delle cellule. Infine, WT1 potrebbe essere una molecola coinvolta nella radioresistenza delle cellule gliali in quanto target per migliorare la risposta del glioblastoma alla radioterapia in correlazione con lo stato di p53.

□ Neurocitoma centrale: studio clinico-patologico di 31 casi

I. GRECCHI, M. SAINI, E. MADERNA, G. BROGGI, C.L. SOLERO, S. GIOMBINI, B. POLLO

Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Il neurocitoma centrale (CN) è una rara neoplasia del sistema nervoso, descritta per la prima volta da Hassoun et al. nel 1982 (Hassoun J., Gambarelli D., Grisoli F., Pellet W., Salamon G., Pellissier J.F., Toga M.: *Central neurocytoma. An electron-microscopic study of two cases. Acta Neuropathol* 1982; 56 (2): 151-156). Generalmente, questo tumore si sviluppa nei ventricoli laterali durante la terza e quarta decade di vita; in letteratura sono stati anche descritti neurocitomi extraventricolari, localizzati nel parenchima cerebrale e nel midollo spinale. Il CN è un tumore benigno (WHO I) di origine neuronale, per il quale l'asportazione chirurgica totale rappresenta l'approccio terapeutico ideale. Tuttavia, alcuni casi mostrano un comportamento biologico aggressivo, associato a caratteristiche istologiche di atipia cellulare conseguenti alla perdita del differenziamento neuronale, con presenza di proliferazioni microvascolari, di necrosi e con un aumento significativo dell'attività mitotica.

Allo scopo di verificare il valore di fattori prognostici clinico-patologici per questa rara neoplasia, abbiamo condotto uno studio retrospettivo su una casistica monoistituzionale di 31 pazienti (17 maschi e 14 femmine, con età media di 29 anni) con diagnosi di CN operati tra il 1990 e il 2008 presso il Dipartimento di Neurochirurgia dell'Istituto "Carlo Besta" di Milano. In tutti i pazienti, la massa neoplastica era localizzata nei ventricoli laterali; in tre la lesione si estendeva fino a livello sottocorticale fronto-temporale, mentre in un solo caso la neoplasia interessava anche il setto pellucido. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico, con asportazione macroscopicamente totale della lesione, eccetto 5 in cui è stata possibile una rimozione solo parziale della massa neoplastica. Inoltre, il 9,67% dei pazienti (3 su 31) è stato sottoposto nuovamen-

te a trattamento neurochirurgico, in seguito a recidiva della malattia.

I campioni di tessuto sono stati fissati in Carnoy ed inclusi in paraffina per l'esame istologico. Tutti i preparati mostravano le caratteristiche istologiche tipiche di CN: le cellule apparivano tondeggianti ed isomorfe con differenziazione neuronale, confermata dalla positività per sinaptofisina e MAP2, alternate ad aree ad aspetto fibrillare attraversate da vasi di piccole dimensioni a decorso lineare e/o ramificato; le calcificazioni erano presenti in circa il 30% dei casi. In alcuni campioni sono stati riscontrati segni istologici di aggressività tumorale, quali la presenza di aree di pleomorfismo cellulare alternate a zone di proliferazione vascolare e necrosi focale. In alcuni campioni si osservava un aumento significativo dell'attività mitotica.

Abbiamo condotto uno studio immunohistochimico per valutare l'attività proliferativa mediante l'utilizzo del marcatore di proliferazione cellulare Ki-67/MIB-1, i valori espressi in percentuale sono stati calcolati in modo semiautomatico con l'ausilio di un analizzatore d'immagine. L'indice proliferativo (LI: Labelling Index) con Ki-67/MIB-1 è risultato compreso tra 0,28% e 11,52% e così distribuito: 5 casi presentavano MIB-1 LI nell'intervallo 0-2%; 6 casi esprimevano valori nel range 2-4%; i restanti 20 casi mostravano un LI maggiore del 4%, tra i quali 10 di essi avevano un LI superiore al 6%. Quindi, l'indice proliferativo è stato messo in relazione con parametri istologici quali cellularità, polimorfismo nucleare, indice mitotico, proliferazioni vascolari, necrosi, e con i dati clinici del paziente.

Questo studio conferma che anche in una neoplasia benigna come il NC, lo studio dell'indice proliferativo insieme ad un'attenta valutazione dei parametri istologici può for-

Corrispondenza: Dr.ssa Bianca Pollo, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942260, fax 02-23942101, e-mail: pollo.b@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 106-107.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

nire fattori con significato prognostico-predittivo utili per l'individuazione di sottogruppi di CN a maggior grado di aggressività biologica (WHO II). Infatti, queste informazioni aggiuntive potrebbero dare indicazioni per l'individuazione del regime terapeutico più adeguato per le "neo-

plasie a comportamento proliferativo atipico", associate ad un rischio maggiore di recidiva, nonché nei casi di asportazione parziale della massa neoplastica; in entrambi i casi, infatti, possono essere necessari trattamenti aggiuntivi di radioterapia e chemioterapia postoperatorie.

□ **Espressione della transglutaminasi 2 e della sua isoforma short nei tumori astrogliali umani**

D. LA TORRE, M.G. DE PASQUALE, M. AGUENNOUZ, V. MACAIONE, F. ANGILERI,
A. CONTI, S. CARDALI, G. SCIARRONE Jr., A. GERMANÒ, G. VITA, F. TOMASELLO

Dipartimento di Neuroscienze, Psichiatria ed Anestesiologia, Università degli Studi, Messina

INTRODUZIONE. La Transglutaminase 2 (TGasi2, TG2, a.k.a. tissue transglutaminase) appartiene alla famiglia delle transglutaminasi (TGasi), enzimi in grado, attraverso modificazioni post-traduzionali, di stabilizzare le proteine. L'alterazione dell'attività enzimatica delle TGasi, generalmente associata ad alterazioni dei meccanismi omeostatici cellulari, sembra essere coinvolta in diverse patologie nell'uomo, tra cui alcune malattie neurodegenerative, malattie autoimmuni e neoplasie. In particolare è stato recentemente documentato come la TG2 sia coinvolta in diversi meccanismi biomolecolari tipici di molte patologie neoplastiche, quali l'adesione cellulare, la metastatizzazione, la rimodulazione della matrice extracellulare e soprattutto l'apoptosi. Tuttavia sebbene la TGasi2 sia stata tra le prime isoforme ad essere stata identificata, il suo ruolo fisiologico non è tuttora determinato con esattezza; inoltre, diversi studi hanno attribuito alla TGasi2 ruoli spesso discordanti tra loro. Studi condotti su colture cellulari U937 e su linee cellulari di neuroblastoma hanno evidenziato che l'iper-espressione della TGasi2 è correlata all'incremento della morte cellulare. Altri studi, al contrario, hanno documentato che la regolazione della TGasi2, mediante fattori di crescita e di differenziamento, conferisce vantaggi di sopravvivenza alle cellule, che acquisiscono la resistenza a stimoli apoptotici, come quelli indotti da agenti chemioterapici, come la doxorubicina. La TGasi2 sembrerebbe, quindi, implicata sia nella promozione della apoptosi che nella protezione della cellula contro lo stesso meccanismo di morte cellulare programmata. Recentemente è stato identificato un nuovo trascritto codificante una forma troncata della TGasi2, denominata TGase-short (TGasi-S). Questa

isoforma corta possiede una maggiore attività di crosslinking, ed è stata associata ad un aumento della perdita neuronale in determinate regioni cerebrali di pazienti affetti da demenza ed altre patologie neurodegenerative. La TGasi-S quindi sembra esercitare effetti diametralmente opposti sulla sopravvivenza cellulare rispetto alla sua controparte full-length; infatti, diversi studi, condotti su colture di cellule tumorali e fibroblasti, hanno documentato come la proteina TGasi full-length offra una forte protezione contro i segnali che inducono la morte cellulare programmata; la TGasi-S, per contro sembra possedere una attività pro-apoptotica.

OBIETTIVO. Scopo del presente studio è stato quello di valutare, mediante tecniche di biologia molecolare e di immunoistochimica, l'espressione della TGasi2 e dell'isoforma TGasi-S nei diversi gradi dei tumori astrogliali cerebrali umani, al fine di chiarire l'esatto ruolo di queste due diverse isoforme nell'apoptosi e nella proliferazione cellulare.

MATERIALI E METODI. Per lo studio sono stati utilizzati 20 campioni neoplastici congelati, ottenuti in corso di intervento neurochirurgico per asportazione di neoplasia cerebrale e successivamente verificati istologicamente come astrocitomi grado 2-4. Nel dettaglio i campioni inclusi nello studio sono risultati essere 5 astrocitomi di basso grado (WHO II), 7 astrocitomi anaplastici (WHO III) ed 8 glioblastomi (WHO IV). I livelli di espressione della TG2 e TG2-S nei campioni tumorali inclusi nello studio sono stati ottenuti con metodiche di immunoistochimica e mediante analisi di biologia molecolare. I livelli di espressione delle proteine sono stati espressi come percentuale

Corrispondenza: Dr. Domenico La Torre, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Policlinico Universitario "G. Martino", via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. 090-2212862, e-mail: dlatorre@unime.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 108-109.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

dei livelli densitometrici (ADU: Arbitrary Densitometric Unit). Sono stati utilizzati due diversi controlli normali per ogni blot.

RISULTATI. I nostri dati preliminari mostrano una iper-espressione di entrambe le isoforme di TGasi in tutti i campioni tumorali studiati rispetto al tessuto di controllo, suggerendo, per la prima volta, un possibile coinvolgimento di queste proteine nella proliferazione cellulare e nei meccanismi di apoptosi nei tumori astrogliali nell'uomo. In particolare, l'espressione della proteina TG2 full-length è risultata essere $34,8 \pm 3,1$ negli astrocitomi di basso grado, $28,7 \pm 3,9$ negli astrocitomi anaplastici e $42,25 \pm 3,3$ nei glioblastomi. I livelli di espressione della TGasi-S tra i diversi gradi di malignità, WHO II-III-IV, sono stati $24 \pm 1,5$, $21,7 \pm 2,2$ e $25,3 \pm 2,3$, rispettivamente.

CONCLUSIONI. La proteina TG2 full-length e la sua isoforma short, anche se probabilmente attraverso due opposti meccanismi, sembrano quindi essere coinvolte entrambe nella patogenesi e progressione dei tumori astrogliali nell'uomo.

La nostra ipotesi è che la sopravvivenza cellulare in questi tumori possa, almeno in parte, dipendere dal risultato complessivo determinato dai diversi livelli di espressione delle due proteine studiate. Tuttavia al fine di chiarire l'esatto ruolo di queste due proteine nei meccanismi di carcinoge-

nesi e progressione tumorale saranno necessari, ed appaiono auspicabili, futuri studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones R.A., Kotsakis P., Johnson T.S., Chau D.Y., Ali S., Melino G, Griffin M.: Matrix changes induced by transglutaminase 2 lead to inhibition of angiogenesis and tumor growth. *Cell Death Differ* 2006; 13 (9): 1442-1453.
2. Kotsakis P., Griffin M.: Tissue transglutaminase in tumour progression: friend or foe? *Amino Acids* 2007; 33 (2): 373-384.
3. Verma A., Mehta K.: Tissue transglutaminase-mediated chemoresistance in cancer cells. *Drug Resist Updat* 2007; 10 (4-5): 144-151.
4. Fesus L., Szondy Z.: Transglutaminase 2 in the balance of cell death and survival. *FEBS Lett* 2005; 579 (15): 3297-3302.
5. Nicholas B., Smethurst P., Verderio E., Jones R., Griffin M.: Cross-linking of cellular proteins by tissue transglutaminase during necrotic cell death: a mechanism for maintaining tissue integrity. *Biochem J* 2003; 371 (Pt. 2): 413-422.

□ Il temozolomide induce attivazione di c-Myc e apoptosi via Akt in cellule umane di glioblastoma (ADF)

M. DE SALVO, D. AMENDOLA, E. BRUNETTI, G.H. RAZA*, U. DE PAULA*, B. BUCCI

Centro Ricerca "S. Pietro", Ospedale "Fatebenefratelli", Roma

* U.O. di Radioterapia Oncologica "S. Pietro", Ospedale "Fatebenefratelli", Roma

SCOPO. Abbiamo studiato il meccanismo molecolare coinvolto nell'azione citotossica del temozolomide (TMZ) in monoterapia (270 μ M) e/o associato alla radioterapia (5 Gy). Quale modello sperimentale sono state utilizzate linee cellulari umane di glioblastoma (U373MG) (ADF), mutate e non per la proteina MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase), la cui espressione è responsabile della resistenza al TMZ.

RISULTATI. I nostri dati indicano che il TMZ ha indotto una significativa inibizione della proliferazione nella linea cellulare U373MG mediante un arresto irreversibile delle cellule nella fase G2 del ciclo cellulare. Nella linea cellulare

U373MG la combinazione (TMZ + 5 Gy) non ha potenziato l'effetto antiproliferativo indotto dal TMZ quando somministrato singolarmente. Per contro, nella linea cellulare ADF esprimente MGMT, abbiamo osservato un potenziamento dell'effetto antiproliferativo della combinazione rispetto al trattamento singolo.

CONCLUSIONI. I nostri risultati mostrano che il TMZ ha indotto apoptosi nella linea cellulare ADF MGMT positiva grazie alla sua capacità di aumentare il livello d'espressione della proteina c-Myc (attivazione/stabilizzazione) con conseguente down-regolazione della proteina antiapoptotica Bcl-2.

Corrispondenza: Dr.ssa Barbara Bucci, Centro di Ricerca Scientifica "S. Pietro", Ospedale "S. Pietro - Fatebenefratelli", via Cassia 600, 00189 Roma (RM), tel. 06-33582873, e-mail: bucci.barbara@bfrfm.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 110.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"□ **Tumore embrionale con abbondante neuropilo e vere rosette**M.P. GARDIMAN, E. ORVIETO, M. FASSAN, L. DENARO*, D. D'AVELLA*, R. FAGGIN*,
E. VISCARDI**, M. CALDERONE***, G. PERILONGO***Dipartimento di Patologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*** Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova**** Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova***** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

Il tumore embrionale con abbondante neuropilo e vere rosette (Embryonal Tumor with Abundant Neuropil and True Rosettes: ETANTR) si configura come un'entità distinta nell'ambito dei PNET (Primitive NeuroEctodermal Tumors) del sistema nervoso centrale (SNC).

È una neoplasia che colpisce bambini di 2-3 anni di età con localizzazione preferenziale nei lobi frontali o nella fossa cranica posteriore. La sopravvivenza è generalmente inferiore ai 2 anni.

La nostra casistica è costituita da 3 casi, due dei quali presentano caratteristiche istologiche peculiari.

I tumori embrionali con abbondante neuropilo e vere rosette sono delle neoplasie con composizione bifasica caratterizzate dalla presenza di una componente indifferenziata di "small round blue cells", che ricorda quella dei classici PNET, associata ad aree con un abbondante neuropilo e vere rosette endimoblastiche; possono essere presenti, inoltre, anche rosette di Homer-Wright e pseudorosette perivascolari. Le rosette endimoblastiche si localizzano preferenzialmente nell'ambito del neuropilo e sono formate da cellule allungate, multistratificate, con nuclei disposti perifericamente attorno ad un lume centrale.

Sono delle neoplasie altamente aggressive, con numerose mitosi, apoptosi e talora associate aree di necrosi.

Le colorazioni immunohistochemiche, a differenza dei PNET del SNC, evidenziano una assenza di immunoreattività per la sinaptofisina, GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) e neurofilamenti nella componente indifferenziata

a piccole cellule, mentre il neuropilo esprime la sinaptofisina.

In due dei casi da noi studiati erano presenti delle inusuali caratteristiche morfologiche: nel primo caso era presente una componente simil-sarcomatosa composta da cellule allungate, disposte in fasci intersecati tra loro, positiva per actina muscolo liscio e focalmente per la desmina a conferma della natura mesenchimale. Nel secondo caso erano presenti, nel contesto della componente indifferenziata a piccole cellule, aree composte da grandi cellule anaplastiche, come si possono vedere nei medulloblastomi anaplastici, con cellule a grande nucleo ovoidale, nucleoli evidenti e spiccato pleomorfismo citonucleare. Coesistevano, inoltre, delle aree in cui tali cellule assumevano una configurazione simil-epiteliale con tendenza alla pseudostratificazione, e a disporsi in cordoni e tubuli o in atteggiamento simil-ghiandolare. Questo ultimo aspetto morfologico ricorda il primitivo tubo neurale del medulloepitelioma. Erano, comunque, presenti zone con il classico abbondante background di tipo fibrillare, ricco di neuropilo e rare rosette endimoblastiche e di Homer-Wright, che ci hanno consentito la diagnosi di ETANTR.

Gli ETANTR sono pertanto delle neoplasie dell'età pediatrica con caratteristiche istologiche peculiari che ci permettono di differenziarli da altre neoplasie embrionarie, come l'endimoblastoma o il medulloepitelioma, e che ci inducono a considerarli come una entità distinta nell'ambito dei PNET del SNC dell'età pediatrica.

Corrispondenza: Dr.ssa Marina Paola Gardiman, U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8211316, fax 049-8218970, e-mail: marinapaola.gardiman@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 111.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Metilazione del MGMT promoter nei glioblastomi pediatrici

M.P. GARDIMAN, M. FASSAN, M. CALDERONE*, L. DENARO**, D. D'AVELLA**,
E. VISCARDI***, G. PERILONGO***

Dipartimento di Patologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

*** Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

**** Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

BACKGROUND. L'enzima O-6-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT) ha un ruolo chiave nel riparare il danno indotto dai farmaci e, quindi, nel proteggere la cellula tumorale durante la chemioterapia.

La metilazione del gene DNA-repair MGMT causa il silenziamento del gene. Questa modificazione dell'espressione genica è stata associata a una migliore prognosi in pazienti adulti affetti da glioblastoma multiforme trattati con temozolomide e con altri agenti alchilanti.

Abbiamo studiato la metilazione del promoter MGMT nei glioblastoma multiforme dell'età pediatrica correlandola con la prognosi e la risposta al trattamento con temozolomide.

METODI. Abbiamo eseguito uno studio retrospettivo della metilazione del promoter MGMT in 10 pazienti pediatrici affetti da glioblastoma multiforme. La metilazione è stata

determinata usando una specifica analisi PCR in 2 tempi sul DNA estratto dai campioni di tumore. È stata esaminata la relazione tra la metilazione MGMT promoter e l'outcome dei pazienti e la risposta al trattamento con temozolomide.

RISULTATI. Diversamente da ciò che si osserva nei pazienti adulti, in nessuno dei 10 pazienti pediatrici esaminati è stata documentata la presenza di metilazione del gene MGMT promoter.

CONCLUSIONI. Nei pazienti pediatrici affetti da glioblastoma multiforme non è stata documentata la presenza di metilazione dell'MGMT promoter, indicando che la metilazione MGMT potrebbe non essere un fattore che modifica la sopravvivenza dei pazienti pediatrici affetti da glioblastoma multiforme in seguito al trattamento con temozolomide.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ Growing teratoma syndrome

D. D'AVELLA, L. DENARO, R. FAGGIN, R. SCIENZA*, M.P. GARDIMAN**, M. FASSAN**,
M. CALDERONE***, E. VISCARDI****, G. PERILONGO****

Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova
* *Divisione di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*
** *Dipartimento di Patologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*
*** *U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*
**** *Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

Con il termine di "growing teratoma syndrome" si intende un teratoma maturo che insorge e aumenta di dimensioni durante o al termine del trattamento chemioterapico eseguito per il trattamento di un tumore a cellule germinali non germinomatoso. L'incidenza di "growing teratoma syndrome" in pazienti affetti da tumore germinale non intracranico è dell'1,9-7,6%. La localizzazione intracranica è molto più rara: in letteratura ne sono descritti solo 6 casi. Presentiamo due pazienti affetti da growing teratoma syndrome trattati presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università degli Studi di Padova tra il dicembre 2008 e l'aprile 2009.

CASO 1. Un paziente maschio di 14 anni, per l'insorgenza di una sindrome da ipertensione intracranica, eseguiva una RM encefalica, che documentava la presenza, in regione pineale, di una lesione espansiva caratterizzata da intenso e disomogeneo enhancement con compressione dell'acquedotto e idrocefalo triventricolare. Si procedeva ad intervento urgente di terzo-ventricolo-cisternostomia. Nel corso dell'intervento non è stata eseguita biopsia della lesione. Il dosaggio sierico dell'Alfa Fe-

to Proteina (AFP) era di 732 ug/l (valori nella norma < 7 ug/l) e quello liquorale era di 35,9 ug/l (valori nella norma: negative). La β -HCG (gonadotropina corionica umana) era negativa in entrambi i distretti. Posta, quindi, diagnosi di tumore a cellule germinali non germinomatoso secernente, si iniziava specifico protocollo chemioterapico. Al termine del secondo ciclo i valori sierici dell'AFP risultavano nella norma, mentre il quadro neurologico peggiorava. Un controllo RM documentava un incremento volumetrico della lesione. Si procedeva ad intervento di rimozione completa della massa per via trans-calloso trans-foraminale. La dia-

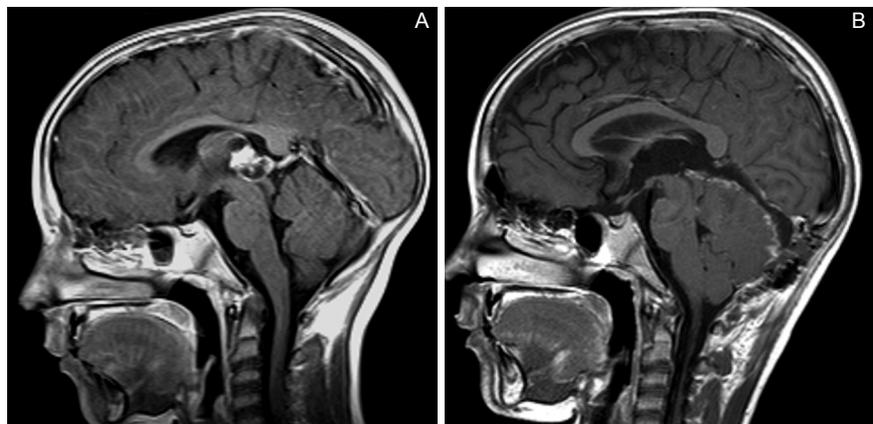


Figura 1. RM preoperatoria (A) e postoperatoria (B) del caso 2.

Corrispondenza: Dr. Luca Denaro, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, via Giustiniani 5, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213709, fax 049-8211944, e-mail: lucadenaro@hotmail.com

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 113-114.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

gnosi istologica è stata di teratoma maturo. Il decorso postoperatorio è stato caratterizzato dall'insorgenza di un difetto dello sguardo coniugato e da idrocefalo comunicante, trattato con derivazione ventricolo peritoneale.

CASO 2. Un paziente maschio di 5 anni giungeva alla nostra osservazione per pubertà precoce e segni di ipertensione endocranica. Eseguiva uno studio RM, che documentava una lesione a segnale ed enhancement disomogeneo a livello della regione pineale. Si procedeva ad intervento di terzo-ventricolo-cisternostomia. Nel corso dell'intervento non è stata eseguita biopsia della lesione. Il dosaggio sierico della β -HCG era di 520 ug/l (valori nella norma < 10 ug/l) mentre il dosaggio liquorale era di 9 ug/l (valori nella norma negativi). L'AFT era negativa in entrambi i distretti. Anche in questo caso si poneva diagnosi di tumore a cellule germinali non germinomatosi secernente e si iniziava protocollo chemioterapico. Al termine del terzo

ciclo i valori sierici di AFT si sono normalizzati, ma il controllo RM documentava un lieve aumento delle dimensioni della massa. Si procedeva, quindi, ad intervento di rimozione della lesione per via sopra-cerebellare sotto-tentoriale. L'esame istologico documentava un teratoma maturo. Il decorso postoperatorio è stato regolare.

La "growing teratoma syndrome" intracranica è molto rara, ma è un'evenienza che deve essere presa in considerazione nel trattamento dei pazienti affetti da tumore germinale non germinomatoso intracranico.

Controlli neuroradiologici seriati nel corso del trattamento chemioterapico, pur in presenza di una normalizzazione dei markers tumorali, permette il riconoscimento precoce di tale sindrome, evitando che la lesione possa determinare l'insorgenza o il peggioramento di una sindrome da ipertensione endocranica o andare incontro a trasformazione maligna.

□ **Acquisizione e lettura automatizzata delle immagini FISH per delezione 1p/19q: la costruzione del referto ideale nei tumori oligodendrogliali**

E. MALDI, L. VERDUN DI CANTOGNO, R. SENETTA, C. BOTTA, P. GUGLIOTTA, R. RUDÀ*,
L. MOLINARO, V. CRUDO, R. SOFFIETTI*, P. CASSONI

Dipartimento di Scienze Biomediche e di Oncologia Umana, Università degli Studi, Torino

** Divisione di Neuro-Oncologia, Università degli Studi, Torino*

La presenza di una co-delezione 1p/19q è attualmente il dato molecolare con maggior impatto prognostico/predittivo nei tumori gliali con componente oligodendrogliale. Tra le metodiche utili a definire la presenza di queste aberrazioni cromosomiche solo la FISH (Fluorescence in situ Hybridization) permette di evidenziare la perdita di 1p e 19q, visualizzandola direttamente nelle singole cellule neoplastiche in esame.

Su una casistica di 211 tumori gliali con componente oligodendrogliale abbiamo utilizzato un apparecchio per l'acquisizione automatica delle immagini FISH, il Metafer Scanning System (Carl Zeiss MetaSystems GmbH e Axio-Imager microscopio a epifluorescenza). Tale apparecchio, su aree preventivamente selezionate da un operatore, consente l'acquisizione automatica del DAPI (4',6-Diamidino-2-Phenylindole) e dei segnali FISH che vengono scansionati su 13 piani diversi in modo da non perdere alcun segnale. Queste immagini, acquisite in automatico, vengono poi analizzate tramite uno specifico software; si ottiene così un'ottimizzazione della lettura da parte dell'operatore, mediante l'aumento della risoluzione dell'immagine, la

correzione di un eventuale "rumore di fondo" di autofluorescenza, la visualizzazione dei singoli segnali, nonché l'archiviazione delle stesse immagini in files specifici, ovviando alla problematica relativa alla decadenza dei reattivi fluorescenti, che rende impossibile l'archiviazione dei preparati per una eventuale rivalutazione a distanza di tempo.

Grazie alla acquisizione automatica delle immagini ed alla possibilità di archiviazione delle stesse è anche possibile produrre un referto anatomopatologico di complemento alla diagnosi istologica corredato della foto FISH di uno o più campi rappresentativi del risultato definitivo della lettura (delezione o assenza di delezione), riportato sullo stesso referto con il valore ratio di riferimento. Attualmente è in corso presso il nostro Istituto la validazione di uno specifico software che permetta, oltre alla acquisizione in automatico delle immagini, anche l'analisi dei segnali FISH vera e propria, con lettura finale del preparato (ratio). La lettura automatizzata degli esami FISH, oltre a velocizzare notevolmente l'analisi dei casi, consentirebbe anche l'abbattimento di eventuali bias operatore-dipendenti.

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan73@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 115.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Valutazione di markers biologici in pazienti trattati con bevacizumab

A. ANTENUCCI, A. PACE, C.M. CARAPPELLA, C. MANDOI, I. SPERDUTI, M.G. D'ALESSANDRO, L. CONTI

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

Le terapie antiangiogenetiche rappresentano un'area di crescente interesse nel trattamento dei gliomi maligni. I glioblastomi sono tra i tumori più vascolarizzati e presentano una spiccata proliferazione endoteliale. I gliomi anaplastici sono associati ad una aumentata espressione di VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

La terapia antiangiogenetica è solitamente ben tollerata anche se non risulta scevra da complicanze vascolari, quali fenomeni emorragici e trombotici. L'influenza del trattamento con bevacizumab sull'equilibrio emostatico è ancora poco documentata.

Abbiamo valutato in 6 pazienti trattati con bevacizumab la concentrazione plasmatica del fattore tissutale (TF) come espressione antigenica di questo, del VEGF e lo studio di alcuni parametri indicatori dell'attivazione del sistema emostatico, quali il complesso trombina-antitrombina (TAT), il Frammento 1+2 della protrombina (F1+2) e il dosaggio del fattore VIII. Questi markers biologici sono stati determinati utilizzando metodiche di immunoenzimatica (ELISA) e metodiche coagulative su prelievi eseguiti in condizione basali, alla settima e alla quindicesima giornata prima della somministrazione del farmaco, per monitorare e valutare la risposta alla terapia antiangiogenetica effettuata.

Al prelievo basale i livelli plasmatici di TF risultano elevati in tutti i pazienti (mediana 174 pg/mL) rispetto ai controlli normali (mediana 77 pg/mL) e rimangono costanti durante il trattamento (mediana 195 pg/mL). I livelli di fattore VIII, già elevati al prelievo basale (mediana 199%), aumentano durante il trattamento (mediana 226%), anche se non in maniera statisticamente significativa. I livelli di F1+2 non sembrano variare (mediana 174 vs 186 pg/mL). Come atteso per la risposta al trattamento con bevacizumab, i livelli sierici di VEGF si riducono drasticamente in tutti i pazienti (mediana 32 pg/mL) rispetto al prelievo basale (mediana 213 pg/mL). Una simile riduzione non si osserva nella determinazione eseguita sul plasma (mediana 33 vs 43 pg/mL) che non risente della quota di VEGF rilasciato dalle piastrine.

Questi dati preliminari che necessitano di ulteriore conferma sottolineano l'importanza della determinazione plasmatica rispetto a quella sierica del VEGF nella valutazione di una corretta risposta alla terapia antiangiogenetica; per contro gli elevati livelli plasmatici di TF e del fattore VIII potrebbero essere di valido ausilio nel riconoscimento precoce dei pazienti a rischio di complicanza trombotica e che potrebbero, pertanto, beneficiare di una adeguata profilassi.

Corrispondenza: Dr. Andrea Pace, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-5291103, fax 06-52885068, e-mail: pace@ifso.it, www.ifso.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 116.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Ruolo dell'eritropoietina sulla progressione ed invasività dei glomi. Analisi clinica e sperimentale

G. GRASSO, F. MELI, R. MAUGERI, A. SFACTERIA*, M. BRINES**, D.G. IACOPINO

Clinica Neurochirurgica, Dipartimento di Neuroscienze cliniche, Università degli Studi, Palermo

** Dipartimento di Patologia Veterinaria, Università degli Studi, Messina*

*** Kenneth S. Warren Institute, New York, U.S.A.*

L'Eritropoietina (EPO) è una citochina che riveste un ruolo essenziale nella regolazione dell'eritropoiesi.

In condizioni di ipossia-ischemia, l'Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 induce la produzione di EPO innescando un meccanismo a catena che comprende l'up-regulation di Bcl-2 e la successiva apoptosi delle cellule eritroidi progenitrici.

Attraverso lo stesso meccanismo e mediante altre vie di attivazione del segnale, l'EPO promuove la sopravvivenza neuronale in modelli sperimentali di ischemia cerebrale ed emorragia subaracnoidea.

Si ritiene che una ridotta apoptosi ed un'aumentata resistenza all'ipossia siano il meccanismo che sottenda alla progressione di diverse forme tumorali, inclusi i glomi.

Recentemente, è stato dimostrato che l'EPO ed il suo recettore (EPOR) sono espressi in diverse linee cellulari tumorali ed in tumori solidi. Inoltre, studi *in vivo* ed *in vitro* hanno documentato come l'EPO possa promuovere la crescita tumorale.

Mediante tecniche di Western blotting ed analisi immunostochimiche è stata valutata l'espressione di EPO, EPOR,

Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule (PECAM), Ki67 e HIF-1 in glomi indotti sperimentalmente in animali da esperimento ed in campioni di glioma umano.

Nello studio sperimentale, condotto su ratti Fischer sottoposti ad impianto della linea cellulare di glioma 9L (10.000 cellule), è stata somministrata per 21 giorni una dose quotidiana di EPO umana ricombinante (rHuEPO 1.000 UI/Kg, i.v.) o una soluzione salina come placebo.

Negli animali trattati con rHuEPO si è osservata una diffusione tumorale significativamente maggiore rispetto ai ratti trattati con placebo. I risultati ottenuti dallo studio Western blotting e dalle analisi immunostochimiche condotte su campioni di animali e di glioma umano hanno rivelato un'aumentata espressione dell'EPOR direttamente connessa al pattern di malignità della lesione gliale.

Una correlazione statisticamente significativa è stata documentata tra l'espressione di EPOR, di Ki67, PECAM e di HIF-1 in glomi di basso e di alto grado.

I risultati di questo studio evidenziano un possibile ruolo del complesso EPO/EPOR nella sopravvivenza e nella progressione dei glomi di alto grado.

Corrispondenza: Prof. Giovanni Grasso, Clinica Neurochirurgica, Università degli Studi, Policlinico Universitario, via del Vespro 129, 90100 Palermo (PA), tel. 091-6554299, fax 091-6554130, e-mail: ggrasso@unipa.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 117.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Cellule staminali tumorali nei gliomi:
confronto *in vitro* e *in vivo***

D. SCHIFFER, V. CALDERA, M. MELLAI, L. ANNOVAZZI, E. ANDREOLI

Centro Ricerche di Neuro-bio-oncologia, Fondazione Policlinico di Monza, Università degli Studi di Torino, Vercelli

È opinione accettata che le cellule tumorali staminali siano responsabili della ricrescita del tumore dopo terapie e della resistenza delle cellule tumorali alla chemioterapia. La loro dimostrazione *in vitro* è basata sulla capacità di rinnovamento, sulla clonogenicità e sulla tumorigenicità dopo trapianto in topi nudi. L'esistenza di cellule staminali tumorali condiziona la strategia terapeutica e quindi la prognosi post-chirurgica nei tumori. Ancora incerto è tuttavia il riconoscimento diretto *in vivo* di queste cellule, che è ricercato eminentemente attraverso la dimostrazione di antigeni di staminalità o di niches glio-vascolari.

Sono stati studiati 14 glioblastomi. Prelievi chirurgici sono stati divisi in tre parti seriate: una per la coltura *in vitro*, la seconda per lo studio del fenotipo con fissazione in formalina ed inclusione in paraffina e la terza per l'allestimento di sezioni congelate.

Lo studio mediante tecniche di genetica molecolare e di Western blotting è stato eseguito sia su materiale in paraffina che sulle linee cellulari. Sono stati studiati: SOX2, CD133, Musashi-1, REST (Repressor Element-1 Silencing Transcription), Nestina, GFAP (Glial Fibrillary Acidic Pro-

tein), β -III-tubulina, GalC (galactosylceramidase), Notch2 sulle linee cellulari, sul campione tumorale di partenza e sul tumore nel topo dopo trapianto, sia su sezioni in paraffina che congelate. Con tecniche di genetica molecolare sono stati studiati: EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), tumor protein p53TP53, PTEN (Phosphatase and Tensin homolog), MGMT (O6-methylguanine-methyltransferase) e una serie di perdite di eterozigosi.

Antigeni di staminalità si dimostrano nelle neurosfere insieme a Nestina e progressivamente scompaiono nelle cellule aderenti.

Nel tumore umano di partenza e in quello nel topo, a parte Nestina, SOX2 e REST che si possono dimostrare in sezioni in paraffina, gli antigeni si dimostrano nelle sezioni congelate in misura variabile in genere scarsa. La positività correla con la produzione di neurosfere e con l'incremento della linea cellulare derivata. Le niches glio-vascolari si dimostrano soprattutto ricche di Nestina e, meno, di GFAP. Molto complessa appare la correlazione fra la staminalità e una serie di alterazioni genetiche che in genere caratterizzano il glioblastoma.

Corrispondenza: Prof. Davide Schiffer, Centro Ricerche di Neuro-bio-oncologia, Fondazione Policlinico di Monza/Università degli Studi di Torino, via Pietro Micca 29, 10013 Vercelli (VC), e-mail: davide.schiffer@unito.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 118.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Imaging

COMUNICAZIONI:

Moderatori:

F. Di Paola (Treviso) e A. Falini (Milano)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ TC di perfusione nella diagnosi differenziale tra recidiva e radionecrosi nel follow up di metastasi cerebrali

Correlazione con i dati istopatologici

A. VIDIRI, S. MARZI*, V. ANELLI, V. PINZI**, A. FABI***, M. CAROSI[◇], A. PACE^{◇◇},
C.M. CARAPPELLA^{◇◇◇}, A. DI NALLO*, M. CRECCO

U.O. di Radiologia e Diagnostica per Immagini, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

** U.O. di Fisica Medica e Sistema Esperti, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

*** U.O. di Radioterapia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

**** U.O. di Oncologia Medica A, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

◇ U.O. di Anatomia Patologica, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

◇◇ U.O. di Neurologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

◇◇◇ U.O. di Neurochirurgia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

La diagnosi differenziale tra recidiva e radionecrosi, rappresenta un limite delle tecniche di imaging morfologiche come la RM o la TC; nel tentativo di ottenere una diagnosi differenziale dobbiamo ricorrere a tecniche di imaging funzionale (TC o RM di perfusione, spettroscopia RM) o metaboliche (PET-TC).

Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'impiego della TC di perfusione nel follow up delle metastasi cerebrali, limitatamente ai casi in cui si imponeva una diagnosi differenziale tra recidiva o persistenza e radionecrosi, correlando i risultati ottenuti con quelli istopatologici.

Sono stati studiati 8 pazienti, affetti da neoplasia mammaria in 3 casi, da neoplasia polmonare in 3 casi ed in singoli casi da melanoma e da carcinoma del seno mammario; tutti i pazienti erano stati trattati con radioterapia stereotassica, in 2 casi dopo trattamento whole-brain e tutti sottoposti ad intervento chirurgico sulla lesione cerebrale.

La TC di perfusione è stata eseguita utilizzando un'apparecchiatura multistrato; dopo l'acquisizione senza mezzo di contrasto di tutto l'encefalo, sono state ricavate scansioni della neoplasia con 2 slices da 10 mm ripetute per 40 volte dopo infusione a bolo di mezzo di contrasto (40 ml) per un tempo totale di circa 50 secondi; è stata ottenuta una ricostruzione di un'immagine al secondo. Le immagini

sono state successivamente elaborate su una consolle dedicata che permette il calcolo del volume ematico cerebrale (rCBV) sia nella sede della lesione che nell'emisfero controlaterale, attraverso il posizionamento di una ROI (Region Of Interest) e l'indice di permeabilità (PS).

In 4 casi l'esame istologico ha dimostrato solo radionecrosi, in 3 sia recidiva che radionecrosi ed in un solo caso recidiva.

La TC di perfusione ha correttamente valutato 6 degli 8 casi. Le aree di radionecrosi apparivano come aree di ipoperfusione rispetto all'emisfero controlaterale, mentre quelle di recidiva come aree di elevata perfusione con alti valori di rCBV, ed alterazione dell'indice di permeabilità.

In un solo caso l'area di elevato rCBV, corrispondente peraltro, ad area di elevata attività metabolica alla PET con FDG (18F-Fluoro-Deoxy-Glucose Positron Emission Tomography), classificata come recidiva, all'esame istologico è risultata come radionecrosi in assenza di cellule neoplastiche. In un paziente l'esame istopatologico ha mostrato nell'ambito di una estesa necrosi la presenza di aggregati di cellule neoplastiche; in questo caso la TC di perfusione aveva mostrato la presenza di un'area di ipoperfusione.

Nella nostra esperienza, seppur limitata a pochi casi, ma tutti correlati con i dati istopatologici, la TC di perfusione

Corrispondenza: Dr. Antonello Vidiri, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52666727, fax 06-52666814, e-mail: vidiri@ifp.it, www.ifp.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 120-121.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

ha mostrato una buona accuratezza diagnostica nella diagnosi differenziale tra recidiva e radionecrosi; la velocità sia dell'esame che dell'elaborazione successiva su consol-

le dedicata la fanno proporre come tecnica di integrazione allo studio morfologico nei casi di diagnosi differenziale tra radionecrosi e recidiva.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"**□ I tumori della base cranica: studio neuroradiologico e correlazioni anatomo-patologiche**

R. MARASCO, R. MANARA, F. CAUSIN, M. CALDERONE, G. ROLMA, S. DAL POS, G. PAVESI*, M.P. GARDIMAN**, C. CAROLLO

U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

*** U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

INTRODUZIONE. L'approccio neuroradiologico e neurochirurgico dei tumori della base cranica si è molto evoluto in questi anni, soprattutto grazie all'affinamento delle sequenze utilizzate in RM e questo ha permesso una definizione sempre più accurata dei rapporti delle lesioni neoplastiche con le strutture nervose e vascolari, necessaria per una corretta pianificazione dell'intervento chirurgico. L'inquadramento anatomico rappresenta la tappa fondamentale per la diagnosi di natura, dal momento che varia notevolmente in rapporto alla sede e al diverso coinvolgimento delle strutture encefaliche e/o parameningee. Inoltre la maggiore precisione della diagnosi ha permesso di superare la tradizionale suddivisione delle patologie in fossa cranica anteriore, media e posteriore.

Attualmente infatti la classificazione si basa sulle vie di approccio chirurgico e sul decorso della strutture vascolo-nervose.

MATERIALI E METODI. Il nostro studio è basato sull'analisi retrospettiva delle indagini RM dei tumori della base cranica eseguiti nella nostra Struttura dal gennaio 1999 al marzo 2009, in correlazione con i riscontri neurochirurgici e anatomo-patologici.

CONCLUSIONI. Dai dati emersi si evince che i tumori della base cranica sono relativamente frequenti: gli studi neuroradiologici, sia di imaging che funzionali e spettroscopici, hanno portato ad una maggiore definizione diagnostica, che è risultata di fondamentale importanza per il planning pre-chirurgico.

Corrispondenza: Dr.ssa Rita Marasco, U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 2, 35128 Padova (PD), e-mail: rita.marasco2008@gmail.com

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 122.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ SPET/CT con ^{99m}Tc-MIBI nella valutazione pre- e post-chirurgica della neoplasia cerebrale: follow up e confronto con MRI-ADC

D. CECCHIN, A. DELLA PUPPA*, R. MARDARI***, R. MANARA***, F. ZUSTOVICH**, M.P. GARDIMAN****, E. ORVIETO****, M. DAM◇, C. CAROLLO***, R. SCIENZA*, F. BUI

Servizio di Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Medico-diagnostiche e Terapie Speciali, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

* *U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

** *U.O.C. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto, Padova*

*** *U.O. di Radiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

**** *U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

◇ *U.O. di Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

SCOPO. Gli indicatori scintigrafici di cellularità della famiglia degli isonitrili, quali il ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI), correlano con il grado istologico della neoplasia e distinguono radionecrosi e recidiva di malattia. Scopo del lavoro è confrontare l'uptake preoperatorio del MIBI con l'istologia e con l'uptake postoperatorio ad uno e quattro mesi dall'intervento chirurgico utilizzando l'apparecchiatura SPET/CT. Il grado di uptake del MIBI è stato inoltre confrontato, quando disponibile, con un ratio di Apparent Diffusion Coefficient (ADC) ottenuto su immagini di risonanza magnetica (MRI).

MATERIALI E METODI. 30 pazienti consecutivi (20 maschi, 10 femmine; età media: 58,2 anni; range età: 31-80) sono stati sottoposti pre- e postoperatoriamente a SPET/CT con MIBI e, mediamente entro 5,6 giorni, a MRI. Utilizzando come reference anatomico le immagini di fusione SPET/CT e SPET/MRI (T1 post-contrasto paramagnetico) è stato ottenuto un ratio dei conteggi per pixel nella sezione tomografica di maggior captazione del radiofarmaco confrontata con il tessuto sano controlaterale in preoperatorio (N = 30), ad un mese (N = 30) ed a quattro mesi (N = 16) dall'intervento chirurgico. Sono state, inoltre, generate mappe ADC partendo da sequenze DWI (Diffusion Weight-

ed Imaging) ed è stato calcolato un ratio (ADC-ratio) tra la porzione solida della neoplasia e il tessuto sano controlaterale.

RISULTATI. Il ratio medio di captazione del MIBI in pre-intervento, considerando la casistica per intero, è stato 32,57 + 38,29, mentre ad un mese e a quattro mesi dall'intervento rispettivamente 18,52 + 20,28 e 30,29 + 40,78. I corrispettivi valori di ratio-ADC sono risultati essere 2,44 + 0,29, 2,62 + 0,62 e 1,88 + 0,69. Il ratio medio pre-intervento nei gliomi di alto grado è risultato essere di 35,68 + 17 per il MIBI e di 2,41 + 0,28 per l'ADC. Per i bassi gradi, invece, il ratio è risultato essere di 4,53 + 2,93 per il MIBI e di 2,78 + 0,05 per l'ADC. Considerando solo gli alti gradi nel confronto pre- vs post-intervento (asportazione > 90% nel 75% dei casi), ad un mese, si dimostra per il MIBI un calo medio del 49% dell'uptake mentre per l'ADC una crescita dell'8%.

CONCLUSIONI. Il MIBI correla con l'istologia e sembra essere utile nell'immediato post-operatorio, nel valutare il residuo di malattia e nel seguirne l'evoluzione nel tempo. Limitatamente alla valutazione della cellularità, inoltre, il MIBI sembra essere più affidabile della ADC ad un mese post-intervento chirurgico.

Corrispondenza: Dr. Diego Cecchin, Servizio di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 2, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213022, fax 049-8213008, e-mail: diego.cecchin@unipd.it, www.unipd.it/nuclmed
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 123.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ Trattografia DTI per la determinazione preoperatoria dell'estensione della resezione chirurgica di gliomi sovratentoriali

A. CASTELLANO*[◇], C. MICHELOZZI**[◇], G. CARRABBA**[◇], G. BERTANI**[◇], G. CASACELI**[◇], S.M. GAINI**[◇], G. SCOTTI*[◇], L. BELLO**[◇], A. FALINI*[◇]

* U.O. di Neuroradiologia e Centro di Eccellenza Risonanza Magnetica ad Alto Campo (C.E.R.M.A.C.), I.R.C.C.S. e Università Vita-Salute "S. Raffaele", Milano

** U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

[◇] Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Istituto di Scienze Radiologiche, Università degli Studi, Milano

INTRODUZIONE. La trattografia è una nuova tecnica che consente di valutare in vivo le interazioni tra una neoplasia cerebrale ed i fasci di sostanza bianca adiacenti a partire da immagini RM pesate in diffusione (Diffusion Tensor Imaging: DTI). In questo studio sono stati ricostruiti mediante trattografia DTI alcuni dei fasci di sostanza bianca preposti a funzioni eloquenti in pazienti con gliomi cerebrali. Sono stati analizzati il coinvolgimento dei fasci da parte delle lesioni tumorali e l'entità del residuo dopo resezione chirurgica, con l'obiettivo di ricercare il valore predittivo della metodica nel determinare in fase preoperatoria il grado di radicalità della resezione chirurgica.

PAZIENTI E METODI. Sono stati selezionati 73 pazienti con lesioni gliali di basso ed alto grado situate in sede emisferica (64 gliomi di basso grado e 9 gliomi di alto grado). Tutti i pazienti sono stati studiati mediante RM a 3T secondo un protocollo comprendente uno studio morfologico tradizionale (sequenze T2, FLAIR, T1) ed uno studio di diffusione tensoriale realizzato mediante l'acquisizione di 2 sequenze DTI eco-planari (32 direzioni, b-value = 1.000 s/mm²). L'elaborazione trattografica è stata effettuata offline mediante software DtiStudio, ricostruendo, in fase

preoperatoria, il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFO), il fascicolo longitudinale superiore (SLF) ed il tratto corticospinale (CST). Per ogni paziente è stato analizzato il rapporto tra ogni fascio ricostruito e la lesione, indicando l'eventuale infiltrazione e/o dislocazione del fascio. Le ricostruzioni ottenute mediante trattografia sono state fuse con le immagini RM anatomiche preoperatorie e trasferite al sistema di neuronavigazione. Tramite la segmentazione volumetrica pre- e postoperatoria è stata valutata l'entità della resezione (totale, subtotale o parziale).

RISULTATI. L'analisi preliminare dei dati relativi al coinvolgimento del fascicolo fronto-occipitale inferiore e del tratto corticospinale ha evidenziato che nei casi in cui tali fasci sono risultati infiltrati (27 pazienti) non è stato possibile eseguire una resezione totale (12 subtotale e 15 parziale); in presenza di fasci dislocati o non coinvolti dalla lesione è stato possibile eseguire una resezione totale in circa la metà dei pazienti.

CONCLUSIONI. La valutazione dei rapporti fra fasci eloquenti e tumore mediante trattografia DTI permette di valutare preoperatorivamente il grado di possibile radicalità chirurgica.

Corrispondenza: Dr.ssa Antonella Castellano, U.O. di Neuroradiologia, I.R.C.C.S. Ospedale "S. Raffaele", via Olgettina 60, 20132 Milano (MI), tel. 02-26433633, fax 02-26433447, e-mail: antocastellano@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 124.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ DTI-MR 3D Texture Analysis per la valutazione delle caratteristiche strutturali e dell'estensione dei gliomi cerebrali

A. CASTELLANO[◇], G. DE NUNZIO^{***}, M. DONATIVI^{**}, R. SOFFIETTI^{***},
G.P. CORNALBA[◇], G. SCOTTI^{*}, L. BELLO^{****}, A. FALINI^{*}

[◇] Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Istituto di Scienze Radiologiche, Università degli Studi, Milano

[◆] Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (I.N.F.N.), Lecce

^{*} U.O. di Neuroradiologia e C.E.R.M.A.C. (Centro di Eccellenza Risonanza Magnetica ad Alto Campo), I.R.C.C.S. e Università Vita-Salute "S. Raffaele", Milano

^{**} Dipartimento di Scienza dei Materiali, Università del Salento

^{***} U.O. di Neuro-Oncologia Clinica, Dipartimenti di Neuroscienze e Oncologia, Università degli Studi, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino

^{****} U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

INTRODUZIONE. L'infiltrazione diffusa della sostanza bianca perilesionale dei gliomi cerebrali rappresenta uno dei maggiori determinanti della loro prognosi infausta; le tecniche di risonanza magnetica (RM) convenzionali non consentono di evidenziare correttamente i margini di infiltrazione peritumorali, e questo può rappresentare un limite sia nella pianificazione del trattamento chirurgico o radioterapico, sia nel determinare la risposta alla chemioterapia.

L'analisi tensoriale a partire da immagini RM pesate in diffusione (Diffusion Tensor Imaging: DTI) in pazienti con gliomi cerebrali è in grado di evidenziare alterazioni della sostanza bianca non visibili all'imaging morfologico convenzionale, da riferire alle regioni di infiltrazione peritumorale.

In questo studio le immagini DTI di pazienti con gliomi cerebrali sono state elaborate mediante un nuovo approccio basato sulla decomposizione matematica del tensore di diffusione e l'analisi statistica delle caratteristiche tissutali (DTI-MR 3D Texture Analysis): è stata valutata la capacità di questa nuova tecnica di visualizzare l'eterogeneità strutturale dei gliomi e discriminare il tessuto sano dal tessuto patologico nelle regioni peritumorali.

PAZIENTI E METODI. Sono stati selezionati dieci pazienti, con lesioni gliali di basso ed alto grado confermate all'istologia, che erano stati sottoposti a studio di risonanza magnetica con acquisizioni DTI come parte di un precedente protocollo di ricerca, e quattro controlli sani. L'esame RM a 3T comprendeva una valutazione morfologica tradizionale (sequenze T2, FLAIR, T1) ed uno studio di diffusione tensoriale realizzato mediante l'acquisizione di 2 sequenze DTI eco-planari (32 direzioni, b-value = 1.000 s/mm²).

Per tutti i pazienti sono state calcolate le mappe di diffusione (due mappe di anisotropia, FA e q, e due di isotropia, Trace e p) mediante l'uso di un software implementato in MATLAB. Sulle mappe ottenute sono state segmentate le aree di alterato segnale corrispondenti al tessuto tumorale in cui è stata applicata l'analisi statistica delle caratteristiche tessitura ("statistical textural features") mediante l'utilizzo del software MaZda.

RISULTATI. L'analisi preliminare dei dati relativi a quattro pazienti e un soggetto controllo ha mostrato che:

1. le features scelte sono in grado di distinguere efficacemente il tessuto patologico (regione di interesse: ROI

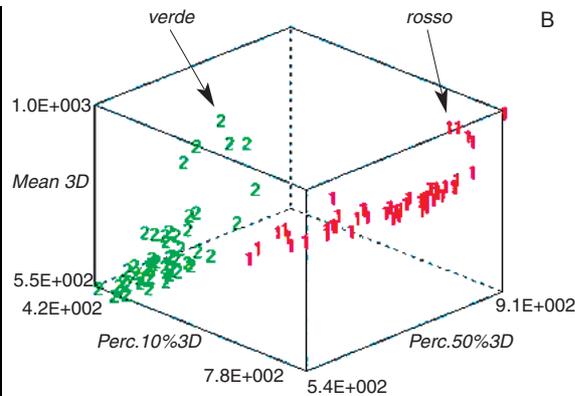
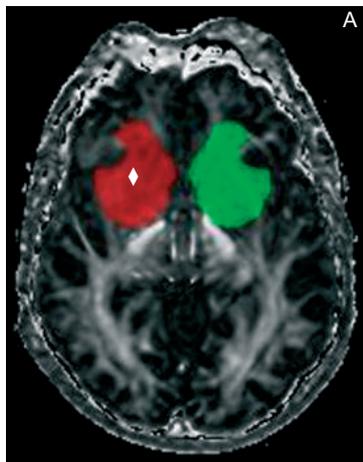
Corrispondenza: Dr.ssa Antonella Castellano, U.O. di Neuroradiologia, I.R.C.C.S. Ospedale "S. Raffaele", via Olgettina 60, 20132 Milano (MI), tel. 02-26433633, fax 02-26433447, e-mail: antocastellano@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 125-126.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it



B **Figura 1.** A. ROI nella regione tumorale (in rosso: \diamond) e in una regione controlaterale sana selezionate sulla mappa FA (Fractional Anisotropy) in un paziente con glioma di basso grado (oligodendroglioma). B. Scatter plot delle tre principali features tessiturali per la mappa FA: in rosso sono rappresentati i voxel relativi al tessuto patologico, in verde quelli relativi al tessuto sano. Le features scelte sono in grado di discriminare il tessuto patologico (voxel raggruppati nella parte destra del grafico) dal tessuto sano (voxel raggruppati nella parte sinistra del grafico).

- tumorale tracciata manualmente) da quello sano (ROI scelta nella regione controlaterale, purché sana);
2. la tecnica non è influenzata dalle differenze fisiologiche esistenti tra i due emisferi (infatti l'applicazione, su un soggetto di controllo, delle features individuate non distingue tra una regione e la sua controlaterale);
 3. la tecnica appare in grado di discriminare l'area peritumorale dal core lesionale (l'uso contemporaneo di una mappa di isotropia e di una mappa di anisotropia ha permesso, infatti, di ottenere informazioni complementari per la ricostruzione della struttura del tumore riconoscendone nucleo, periferia ed eventuale edema perilesionale).

CONCLUSIONI. I risultati preliminari di questo studio sug-

geriscono che l'analisi tissutale dei gliomi cerebrali a partire da immagini DTI (DTI-MR 3D Texture Analysis) può consentire di differenziare la massa tumorale dalle regioni di infiltrazione peritumorale, fornendo così utili indicazioni per la pianificazione del trattamento chirurgico o radiante e per la valutazione della risposta alla chemioterapia. Futuri sviluppi dello studio prevedono l'implementazione di un sistema di "computer assisted detection" in grado di identificare e di quantificare il volume di regioni tumorali nel tessuto cerebrale in maniera semi-automatica; l'applicazione della tecnica alle immagini preoperatorie consentirà il confronto dei margini di infiltrazione evidenziati dal DTI con il dato biottico intraoperatorio e il follow up dei pazienti in corso di trattamento chemioterapico.

□ La sequenza pesata in diffusione per la diagnosi di linfoma primitivo del sistema nervoso centrale

S. DAL POS, G. ROLMA, R. MANARA, M. ERMANI*, A. DELLA PUPPA**, C. CAROLLO

U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi, Padova*

*** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

OBIETTIVI. Il linfoma primitivo del sistema nervoso centrale (PCNSL) rappresenta una sfida dal punto di vista della diagnosi precoce. L'imaging convenzionale con RM può essere suggestivo per PCNSL, ma spesso non è possibile differenziarlo da altre neoplasie maligne quali il glioblastoma multiforme (GBM). Studi recenti hanno rilevato la possibilità di riconoscere il PCNSL mediante la sequenza pesata in diffusione, attraverso la misurazione del coefficiente di diffusione apparente (ADC: Apparent Diffusion Coefficient) del tessuto neoplastico. In particolare il PCNSL sembra presentare valori ADC significativamente più bassi rispetto ai GBM e tale risultato è stato posto in relazione ad una cellularità più elevata che determinerebbe una riduzione del movimento delle molecole di acqua. Peraltro tali studi sono stati effettuati su campioni relativamente piccoli di pazienti ed è noto che le misurazioni dei valori ADC sono operatore dipendente in quanto possono variare considerevolmente a seconda della regione neoplastica presa in considerazione.

Scopo di tale studio è di verificare la riduzione dei valori ADC nei linfomi rispetto al GBM. Inoltre, si è cercato di stabilire la concordanza intra- e inter-osservatore.

MATERIALI E METODI. Le RM cerebrali di 16 pazienti, operati per neoplasia cerebrale (9 PCNSL e 7 GBM), sono state retrospettivamente analizzate indipendentemente da 2 neuroradiologi, all'oscuro della diagnosi istologica. Tutti i pazienti hanno eseguito, prima dell'intervento, una sequen-

za pesata in diffusione (Marconi, Picker Echoplanare, Time Repetition: TR di 6.597 ms, Time Echo: TE di 113 ms, valori b: 800 s/mm²). Sono stati misurati i valori di ADC all'interno di regioni di interesse, posizionate manualmente nella porzione solida della lesione, caratterizzata da impregnazione di mezzo di contrasto. È stato, inoltre, calcolato l'ADC_{RATIO} come rapporto tra l'ADC della lesione e i valori di ADC della sostanza bianca apparentemente normale. Le misurazioni sono state ripetute a distanza di un mese da entrambi i neuroradiologi. I valori ADC e ADC_{RATIO} di PCNSL e GBM sono stati confrontati mediante t-Student ed è stato calcolato l'indice di correlazione R (coefficiente di correlazione di Pearson) fra le misurazioni dei due neuroradiologi.

RISULTATI. I linfomi hanno presentato valori ADC e di ADC_{RATIO} significativamente più bassi rispetto ai GBM (valori medi con $p < 0,05$), ma non è stato possibile definire un cut-off. La concordanza delle misurazioni dei due neuroradiologi è stata discreta ($R = 0,79$ per ADC e $0,74$ per ADC_{RATIO}).

CONCLUSIONI. Lo studio conferma la tendenza del PCNSL a presentare valori ADC e ADC_{RATIO} minori rispetto al GBM. La scelta delle aree di misurazione sembra particolarmente importante per l'affidabilità delle misurazioni.

I valori ADC e ADC_{RATIO} possono aiutare a riconoscere il PCNSL in pazienti con lesioni neoplastiche cerebrali, ma la misurazione è in parte operatore dipendente.

Corrispondenza: Dr. Sandro Dal Pos, U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 2, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213667, fax 049-8213673, e-mail: sandro.dalpos@sanita.padova.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 127.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ Compressioni midollari neoplastiche in età pediatrica: nostra esperienza

G. STICCHI, M. MUSAIO, A. PAUCIULO, F.A. LUPO

U.O.C. di Neuroradiologia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce

INTRODUZIONE. In età pediatrica le neoplasie spinali sono più rare rispetto ai tumori intracranici, con un rapporto approssimativo di 1:10 e sono classificate in intramidollari, intradurali-extramidollari ed extradurali. Scopo del presente lavoro è quello di evidenziare il ruolo fondamentale giocato dalla RM e, in minor misura dall'imaging integrato, nella diagnosi e prognosi di tale patologie.

MATERIALE E METODI. È stato condotto uno studio retrospettivo, dal gennaio 2001 al marzo 2009, comprendente 28 casi di tumori spinali su bambini di età compresa da un giorno di vita ai 14 anni, studiati mediante RM con apparecchio Philips Intera da 0,5 T, con l'ausilio di sedazione/narcosi se non collaboranti. Solo tre dei piccoli pazienti affetti da neoplasia extradurale sono anche stati sottoposti ad indagine TC.

RISULTATI E CONCLUSIONI. I tumori intramidollari rappresentano il 25% di tutte le neoplasie spinali. Nel nostro studio ci sono 7 casi e tra di essi prevalgono, come riportato in letteratura, gli astrocitomi seguiti dai gangliogliomi e dagli ependimomi, e fra di essi viene descritto il caso di un astrocitoma pilocitico occorso in una bambina di 2 anni. I tumori intradurali-extramidollari sono circa il 15%. Nella nostra esperienza ci sono 5 casi, fra questi spicca per ag-

gressività un medulloblastoma riscontrato in un bambino di 9 anni, con rapida disseminazione leptomenigea, infiltrazione durale e multiple nodularità estese da C2 ad L5. Spesso si tratta di metastasi di neoplasie primitive encefaliche. A questo gruppo appartengono anche meningiomi, schwannomi, neurofibromi e i più rari processi espansivi non neoplastici disontogenetici come l'epidermoide, le cisti neuroenteriche ed aracnoidee.

Fra i tumori extradurali, circa i 2/3 di tutte le neoplasie spinali in età pediatrica. Nel nostro lavoro vengono descritti 16 casi, comprendenti i tumori ossei dello spazio epidurale, ed extraspinali, come l'emangioma vertebrale, di solito scoperto accidentalmente, l'osteoma osteoide, l'osteoblastoma, la cisti ossea aneurismatica; un teratoma sacro-coccigeo di tipo I ed un sarcoma di Ewing esteso da D7 a D9. In conclusione, la RM si è confermata come l'indagine maggiormente utile per una corretta diagnosi dei tumori spinali in età pediatrica, scevra da rischi, in grado di dare precise informazioni sull'esatta localizzazione della neoplasia, sulla sua estensione e volumetria, e sui rapporti che la stessa contrae con il nevrasso. La RM, infine, consente anche un'ottimale valutazione prognostica nei controlli in follow up.

Corrispondenza: Dr. Guglielmo Sticchi, U.O.C. di Neuroradiologia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", piazza F. Muratore, 73100 Lecce (LE), tel. 0832-661602, fax 0832-661217, e-mail: gsticchi@sirm.org
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 128.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Chirurgia

COMUNICAZIONI:

Moderatori:

A. Ducati (Torino) e M. Skrap (Udine)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"□ **Ruolo della biopsia stereotassica in neuroncologia**G. GUIDUCCI, A.M. CREMONINI, M. D'ANDREA, F. CULTRERA, A. TOMASSINI,
M. FRATTARELLI, M. FAEDI*, M. BIANCHI*, P. IORIO**, S. CERASOLI****U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*** U.O. di Oncologia, Ospedale "M. Bufalini", Cesena**** U.O. di Biologia Molecolare, Ospedale "M. Bufalini", Cesena***** Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*

INTRODUZIONE. La biopsia stereotassica ha rappresentato per molti anni la metodica mininvasiva più appropriata per la diagnosi istologica di lesioni di natura incerta o non suscettibili di trattamento chirurgico per sede, età o condizioni generali del paziente.

Il recente e sempre maggior affinamento delle tecniche neuradiologiche (RM spettroscopica, diffusione-perfusione, ecc.) sembra averne limitato la sua indicazione a casi sempre più selezionati.

OBIETTIVI. La crescente importanza, in Neuroncologia, della caratterizzazione biogenetica nel trattamento e nella prognosi dei tumori cerebrali primitivi (MGMT nei glioblastomi e 1p e 19q negli oligodendrogliomi) ha riportato di attualità il ruolo del prelievo bioptico, aggiungendo al dato istologico puro quello biomolecolare.

MATERIALI E METODI. Presso l'Unità Operativa di Neurochirurgia, dal 1990 al 2008, abbiamo eseguito 308 biopsie stereotassiche in lesioni cerebrali (230 con il casco di Lecksell, 66 con il casco Maranello e 12 con la metodica frameless). Dal 1996 non abbiamo più eseguito lo studio angiografico prebioptico. In tutti i casi i prelievi sono stati eseguiti con l'ago di Sedan. Le procedure sono state eseguite principalmente in anestesia locale (89%).

RISULTATI. La percentuale totale delle complicanze è stata del 3,6%; la mortalità dell'1,2% (4 casi) e la morbilità del 2,4% (8 casi). La diagnosi istologica è stata ottenuta in 297 casi (96,4%): di questi 268 erano lesioni neoplastiche e 29 erano non neoplastiche. Nei restanti 11 casi non è stata possibile ottenere una diagnosi istologica.

In 5 casi, poi sottoposti ad asportazione chirurgica, la diagnosi bioptica non è stata confermata. Quindi l'accuratezza diagnostica è stata del 94,8%.

Negli ultimi 16 casi di glioma (14 glioblastomi e 2 oligodendrogliomi di II grado) abbiamo eseguito la caratterizzazione biomolecolare (MGMT e 1p/19q).

CONCLUSIONI. La biopsia stereotassica dei gliomi cerebrali permette di ottenerne, oltre alla diagnosi istologica anche la caratterizzazione biomolecolare.

Come già in altri campi dell'oncologia (tumore del colon e della mammella), in cui la terapia adiuvante è condizionata dalle caratteristiche biogenetiche, noi riteniamo che il futuro della terapia integrata dei gliomi cerebrali sia dato, non solo dall'istologia, ma anche dalla sua caratterizzazione biomolecolare. Pertanto è nostra convinzione che la biopsia stereotassica rappresenti ancora un valido strumento mininvasivo per la cura dei gliomi cerebrali.

Corrispondenza: Dr. Graziano Guiducci, Dipartimento di Neuroscienze, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "M. Bufalini", viale Ghirotti 286, 47521 Cesena (FC), tel. 0547-35291, fax 0547-352914, e-mail: gguiducci@ausl-cesena.emr.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 130.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"

□ Approccio neuroendoscopico per la diagnosi dei tumori intra- e paraventricolari

A. FIORINDI, E. MARTON, S. MAGRINI, S. ROSSI*, P. LONGATTI

Divisione Clinicizzata di Neurochirurgia, Ospedale "Cà Foncello", Università degli Studi di Padova, Treviso

**U.O. di Anatomia, Istologia Patologica, Citodiagnostica e Citogenetica, Ospedale Regionale, Treviso*

La neuroendoscopia negli ultimi anni ha trovato progressivo impiego anche nel campo della neurooncologia, con fini e risultati comparabili alle più tradizionali tecniche di microchirurgia e stereotassi.

Riportiamo la nostra esperienza nell'uso del fibroendoscopio per la biopsia di lesioni tumorali intra- e paraventricolari, al fine di stabilire dei criteri di applicazione di questa tecnica.

Abbiamo identificato 30 pazienti consecutivi (di età compresa tra i 17 ed i 78 anni) sottoposti a biopsia endoscopica per neoplasie intra- o paraventricolari, per le quali l'asportazione microchirurgica non era indicata e la biopsia stereotassica considerata troppo rischiosa. Tutti gli interventi sono stati eseguiti con endoscopio flessibile e tecnica "free-hand" attraverso un foro di trapano standard.

In 20 pazienti il materiale prelevato è risultato adeguato e quindi diagnostico; in 3 casi il patologo ha giudicato i campioni patologici, senza poter però dare una precisa diagnosi istologica, mentre in 7 casi non è stata possibile alcuna diagnosi, principalmente per l'esiguità dei campioni. In 19 casi che presentavano concomitante idrocefalo, durante la medesima procedura, è stata eseguita una terzo-ventricolo-cisternostomia (TVS), in un paziente con un'ostruzione del Monro una settostomia ed in un altro delle cistostomie multiple. Non si sono osservate complicanze cliniche né radiologiche, in particolare sanguinamenti rilevanti.

Nella nostra esperienza la biopsia per via endoscopica è riuscita a dare una diagnosi definitiva nel 66,7% dei casi ed

un riscontro di tessuto patologico nel 76,7%. Tra i 7 pazienti (23,4%) nei quali non è stata avuta alcuna diagnosi, 5 hanno presentato risoluzione dell'idrocefalo grazie alla concomitante TVS o settostomia, quindi nel complesso solo 2 pazienti non hanno ottenuto alcun beneficio dall'intervento. Riteniamo che per lesioni altrimenti difficili da approcciare, questa metodica possa essere considerata come prima scelta. È sempre consigliabile ridondare nella entità dei prelievi, il che non sembra esporre il malato a rischi di emorragie maggiori.

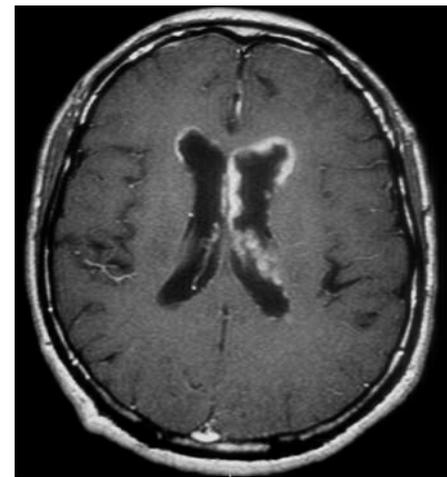


Figura 1. Caso di tumore intraventricolare diffuso, non adatto all'asportazione microchirurgica e difficilmente approcciabile con la stereotassi.

Corrispondenza: Dr. Alessandro Fiorindi, Divisione Clinicizzata di Neurochirurgia, Ospedale "Cà Foncello", piazzale Ospedale 1, 31100 Treviso (TV), tel. 0422-322576, fax 0422-322523, e-mail: alessandro.fiorindi@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 131.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"

□ **Approccio mini-invasivo attraverso un solco cutaneo frontale nelle lesioni della regione frontale anteriore nei pazienti ad alto rischio anestesilogico**

M. NADDEO, C. JUNEMANN, A. MELCARNE, M. CACCIACARNE, R. PEREZ

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "Centro Traumatologico Ortopedico" (C.T.O.) - "Maria Adelaide", Torino

OGGETTO. L'accesso ai tumori della regione frontale anteriore ha necessitato tradizionalmente esposizioni ampie attraverso craniotomie estese. Tali tecniche richiedono spesso l'utilizzo di incisioni cutanee estese che potrebbero essere associate ad un grado significativo di retrazione cerebrale e potenziale morbilità.

Riportiamo la nostra esperienza riguardo l'utilizzo di un approccio mini-invasivo alle lesioni frontali sovraorbitarie attraverso una incisione lungo un preesistente solco cutaneo del paziente, procedendo ad una minima craniotomia.

MATERIALI E METODI. Tale approccio è stato utilizzato tra il 2006 ed il 2008 in 9 pazienti che presentavano pre-operatoriamente un solco cutaneo frontale ben demarcato che si proiettava superficialmente per lo più in corrispondenza della porzione centrale della lesione.

RISULTATI. Il suddetto approccio consente una minima retrazione cerebrale.

Le dimensioni della lesioni non rappresentavano un fattore limitante. Non si è assistito a complicanze perioperatorie con risultati cosmetici eccellenti e non si sono osservati deficit sensitivi.

CONCLUSIONI. Seppur limitata, la nostra casistica suggerisce un possibile impiego alternativo di tale approccio per tumori extra-assiali nei pazienti ad elevato rischio operatorio, in considerazione dei vantaggi clinici ed estetici eccellenti.

Da annoverare ulteriori vantaggi, quali tempi operatori, degenza ospedaliera, rischio anestesilogico, perdita ematica e stress emotivo inferiori rispetto ad un approccio tradizionale coronale.

Corrispondenza: Dr. Michele Naddeo, U.O. di Neurochirurgia, Presidio C.T.O., via Zuretti 29, 10126 Torino (TO), tel. 011-6933351, fax 011-6933730, e-mail: m.naddeo@libero.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 132.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ L'applicazione del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio nella chirurgia dei tumori cerebrali e spinali: analisi di un quadriennio

E. MARTON, E. BOSCO*, P. ZANATTA*, P. LONGATTI

Divisione Clinicizzata di Neurochirurgia, Ospedale "Cà Foncello", Università degli Studi di Padova, Treviso

** Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Ospedale "Cà Foncello", Treviso*

INTRODUZIONE. La chirurgia dei tumori cerebrali e intramidollari è limitata dal rischio di deficit neurologici. Le tecniche di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (MNF) possono contribuire a ridurre le disabilità neurologiche.

OBIETTIVO DELLO STUDIO. Riduzione delle complicanze neurologiche intraoperatorie mediante l'utilizzo di attrezzature dedicate al neuromonitoraggio e la pianificazione concordata delle tecniche neurofisiologiche intraoperatorie più idonee al singolo paziente ad elevato rischio.

METODI. È stata studiata una popolazione di pazienti operati dal 2005 al 2008, in elezione, per tumori cerebrali e spinali ad alto rischio di danno neurologico. Si è proceduto ad un confronto tra il numero di complicanze neurologiche che si sono verificate nel paziente sottoposto ad intervento neurochirurgico in elezione e il numero di complicanze neurologiche nel paziente ad alto rischio sottoposto ad intervento neurochirurgico in elezione con MNF. È stata fatta una analisi descrittiva della casistica dei pazienti sottoposti a MNF in termini di: tipo di intervento, durata del MNF, tecniche neurofisiologiche utilizzate, modifiche della strategia intraoperatoria e complicanze associate.

RISULTATI. Nel quadriennio considerato, dal 2005 al 2008, sono stati operati nella Neurochirurgia di Treviso, in elezione, circa 780 pazienti. 120 pazienti sono stati sottoposti a MNF, di cui 20 pediatrici. Il numero di complicanze neurologiche nei pazienti sottoposti a MNF è risultato del 3,2% rispetto al 9,6% dei pazienti in elezione con degenza programmata in Terapia Intensiva. La sede della lesione nei pazienti sottoposti a MNF è stata l'area motoria sovratentoriale in 42 pazienti, con coinvolgimento del tronco cerebrale

e dei nervi cranici in 22 pazienti. 30 pazienti presentavano tumori spinali extramidollari (16 cervicali, 9 toracici e 5 lombari); 12 erano affetti da tumori del cono/cauda e 14 da tumori intramidollari. Si deve considerare che i pazienti sottoposti a MNF in chirurgia elettiva erano pazienti a più alto rischio per sede anatomica, estensione della lesione e tipologia di intervento. Il Potenziale Evocato Motorio (PEM) da stimolo elettrico transcranico è stato l'esame neurofisiologico più utilizzato. Il 95% dei pazienti sottoposti a MNF è stato monitorato con PEM transcranico e/o corticale diretto. Il rate di monitorabilità (presenza di potenziali evocati prima della procedura) è stato del 100%. 35 pazienti con lesioni spinali cervicali o toraciche hanno beneficiato del posizionamento di un elettrocattetero epidurale per la registrazione della D-Wave. Gli allarmi intraoperatori indotti dal MNF si sono verificati nel 40% dei pazienti con riduzione in ampiezza superiore al 50% del Potenziale Evocato Somestesico (PES) e/o con scomparsa e successivo recupero del PEM. Il PEM intraoperatorio determinava un feedback continuo dell'integrità del sistema nervoso motorio. Gli allarmi intraoperatori hanno sempre determinato una modifica della strategia intraoperatoria, introducendo le cosiddette "pause-attive" alla escissione chirurgica del tumore da parte dell'equipe, una irrigazione con papaverina per migliorare il microcircolo e una rimozione temporanea dei distrattori dal campo chirurgico per ridurre l'ischemia del parenchima cerebrale.

CONCLUSIONI. Il MNF intraoperatorio applicato ai pazienti neurochirurgici in elezione è risultato molto efficace nel ridurre la disabilità neurologica e ha mostrato di modificare la strategia chirurgica-anestesiológica.

Corrispondenza: Dr.ssa Elisabetta Marton, Divisione Clinicizzata di Neurochirurgia, Ospedale "Cà Foncello", piazzale Ospedale 1, 33100 Treviso (TV), tel. 0422-322576, fax 0422-322523, e-mail: emarton@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 133.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"

□ L'approccio transfenoidale nei pazienti anziani con adenoma pituitario è realmente una procedura con bassa morbilità e mortalità?

M. LOCATELLI, A. LANIA*, P. RAMPINI, M. ZAVANONE, M. CAROLI, M. CASTIGLIONE, E. FERRANTE*, A. SPADA*, L. BELLO, G. MANTOVANI, S.M. GAINI

U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Università degli Studi, Milano

**Dipartimento Medico, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Università degli Studi, Milano*

Il processo di "invecchiamento" della popolazione che si verifica nei paesi occidentali comporta il dovere affrontare nuove condizioni patologiche e scelte terapeutiche che coinvolgono questa "fetta" considerevole della popolazione. Tra queste patologie si possono sicuramente annoverare gli adenomi ipofisari. Le indicazioni chirurgiche universalmente accettate sono rappresentate dagli adenomi funzionanti e di dimensioni che comportano una sintomatologia neurologica. L'approccio transnasofenoidale (TNS) è considerato attualmente il gold standard per gli adenomi ipofisari. Questa strategia chirurgica ha una bassa percentuale di morbilità e mortalità ed è pertanto considerata la prima opzione rispetto agli approcci transcranici (TCr).

In questo paper si analizza retrospettivamente una coorte di pazienti di età superiore ai 65 anni sottoposti a trattamento chirurgico per via transnasofenoidale presso un unico Cen-

tro negli anni 1991-2005. In particolare sono stati considerati 43 pazienti (29 maschi e 14 femmine), di età media di 73 anni e 8 mesi (range: 65-82 anni) affetti da Non-functioning Pituitary Adenoma: NFPA (n = 31), prolattinoma: PRL-oma (n = 0), Growth Hormone producing adenoma: GH-oma (n = 4), Adrenocorticotropoic Hormone producing adenoma: ACTH-oma (n = 8). Il follow up medio è di 78 mesi (range: 24-180 mesi).

L'analisi retrospettiva di questi pazienti rivela che il tasso di complicanze del trattamento TNS in questa coorte di pazienti è sovrapponibile a quello della popolazione generale. Anche altri parametri, come il numero di giorni di ospedalizzazione di questi pazienti, sono risultati in linea a quelli della popolazione "giovane". Il trattamento degli adenomi ipofisari via TNS può essere ritenuto una procedura percorribile anche nella popolazione anziana.

Corrispondenza: Dr. Marco Locatelli, U.O. di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", via F. Sforza 35, 20122 Milano (MI), e-mail: marco.locatelli@policlinico.mi.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 134.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"

□ **Analisi di biologia molecolare su frammenti estemporanei da agobiopsia in neuronavigazione frameless: elevata correlazione neurodiagnostica ed anatomopatologica**

C. IACCARINO, D. NICOLI*, C. GALLO**, G. DE BERTI***, A. PISANELLO****,
N. MARCELLO****, F. SERVADEI

Gruppo Neurooncologico, U.O. di Neurochirurgia "Hub & Spoke", Parma - Reggio Emilia

** Laboratorio di Biologia Molecolare, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

*** U.O. di Anatomia Patologica, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

**** U.O.S. di Neuroradiologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

***** U.O. di Neurologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

Presso l'Azienda "S. Maria Nuova" di Reggio Emilia, dal maggio 2008 è stata sviluppata una tecnica di biologia molecolare di estrazione del DNA da tessuto fresco ottenuta dalla biopsia cerebrale in neuronavigazione, seguita dalla conversione delle citosine non metilate in uracile tramite Epitect Bisulfite Kit (Qiagen), con successiva Nested-Methylation Specific-Polymerase Chain Reaction, utilizzando primers specifici per il frammento metilato e per quello non-metilato seguita da gel elettroforesi.

Presso l'Unità Operativa di Neurochirurgia "Hub & Spoke" di Parma e Reggio Emilia, dal maggio 2007 al maggio 2009, sono stati sottoposti a biopsia cerebrale in neuronavigazione frameless 28 pazienti, in 11 pazienti è stato analizzato lo stato di metilazione del promotore della O6-metilguanina-DNA-metiltransferasi (MGMT).

Il protocollo di campionamento ha evidenziato una elevata correlazione tra le caratteristiche neurodiagnostiche e quel-

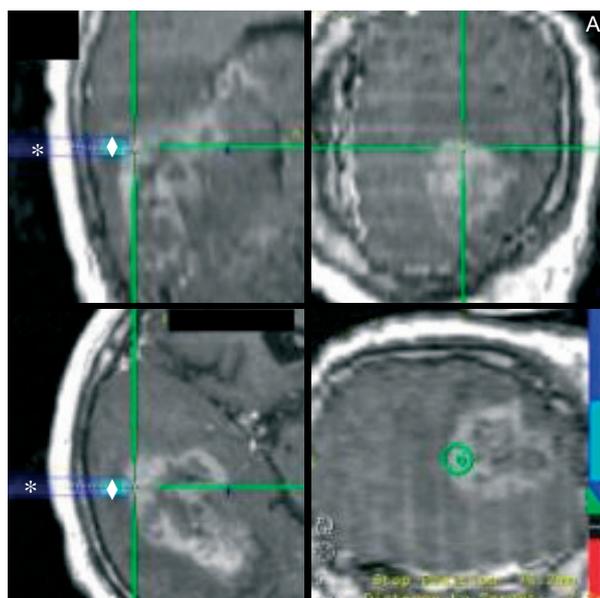


Figura 1. Sul monitor del navigatore è rappresentata la proiezione virtuale dell'ago da biopsia (in blu: *) tipo Sedan/Nashold e della relativa finestra laterale dove avviene il prelievo del tessuto (quadrato azzurro: ◇). In questo modo il neurochirurgo intraoperatoriamente può seguire l'introduzione dell'ago lungo la traiettoria pianificata sino all'area di interesse scelta sullo studio di Risonanza Magnetica. I prelievi così eseguiti hanno evidenziato un'alta correlazione tra i dati neuroradiologici e quelli anatomopatologici. A. Prelievo nella zona periferica del tumore, a livello del margine esterno nella zona di transizione tra tessuto sano e tessuto con enhancement dopo assunzione di mezzo di contrasto. B. Prelievo nella zona centrale del tumore, al passaggio tra zona (*continua*)

Corrispondenza: Dr. Corrado Iaccarino, U.O. di Neurochirurgia "Hub & Spoke", Parma - Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Gramsci 14, 43100 Parma (PR), tel. 0521-704666, fax 0521-703941, e-mail: ciaccarino@ao.pr.it, www.ao.pr.it, www.asmn.re.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 135-136.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

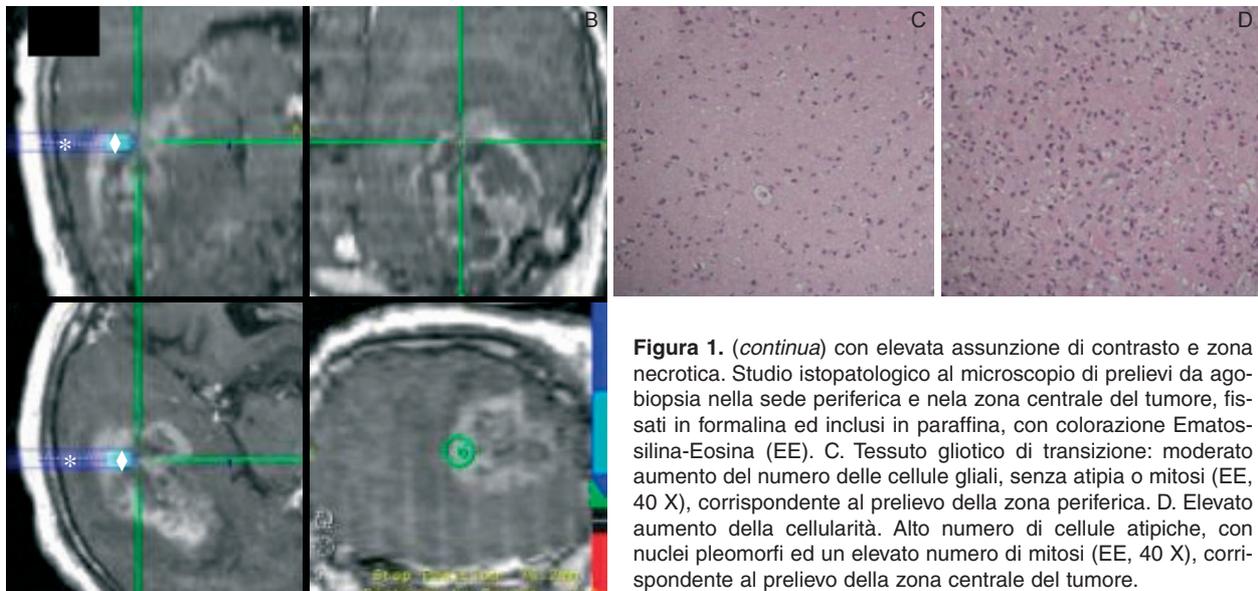


Figura 1. (continua) con elevata assunzione di contrasto e zona necrotica. Studio istopatologico al microscopio di prelievi da ago-biopsia nella sede periferica e nella zona centrale del tumore, fissati in formalina ed inclusi in paraffina, con colorazione Ematosilina-Eosina (EE). C. Tessuto gliotico di transizione: moderato aumento del numero delle cellule gliali, senza atipia o mitosi (EE, 40 X), corrispondente al prelievo della zona periferica. D. Elevato aumento della cellularità. Alto numero di cellule atipiche, con nuclei pleomorfi ed un elevato numero di mitosi (EE, 40 X), corrispondente al prelievo della zona centrale del tumore.

le anatomopatologiche della sede del prelievo. I prelievi hanno evidenziato il 100% di tessuto patologico. L'accuratezza diagnostica è stata del 96,4%, essendo presente nella serie solo un falso positivo. È stata eseguita l'analisi del promotore del MGMT su 10 pazienti: 3 astrocitomi, 4 glioblastomi, 1 oligodendroglioma anaplastico, un tessuto reattivo gliotico ed un processo infettivo da toxoplasma. È stato osservato un caso di ematoma intracerebrale nella sede bioptica trattato conservativamente, con assenza di mortalità relativa alla procedura di biopsia. La biopsia in neuronavigazione frameless offre un'elevata accuratezza diagnostica. Il prelievo immagine-guidato consente di pia-

nificare con precisione la sede a più elevata probabilità diagnostica.

La possibilità di estrarre materiale genetico dal frustolo bioptico di tessuto fresco, evitando la degradazione che il materiale in genere subisce dopo la paraffinatura, può estendere ulteriormente le indicazioni della biopsia cerebrale. L'analisi del promotore del MGMT su prelievo ago-bioptico non è stata sinora riportata in letteratura.

È ipotizzabile in un prossimo futuro la stratificazione di diversi trattamenti in relazione alle caratteristiche genetiche dei tumori cerebrali, evidenziabili ora anche su prelievo ago-bioptico.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"

□ Metastasi cerebrali multiple: esperienza chirurgica su una serie consecutiva di 55 casi

M. SALVATI*◇, M. PICCIRILLI*, A. LANDI*, A. D'ELIA*, A. FORMICHELLA*, C. BROGNA*, E. ARCOVIO*, A. FRATI*◇, M. ROJAS**, M. ALMBERGHER**, G. GUALDI**, M. ANTONELLI***, F. GIANGASPERO***, A. SANTORO*, R. DELFINI*

* Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgia A-B, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

** Servizio di Neuroradiologia, Dipartimento Emergenze Accettazione (D.E.A.), Policlinico "Umberto I", Roma

*** Dipartimento di Anatomia Patologica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

◇ Dipartimento di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

INTRODUZIONE. Le metastasi cerebrali rappresentano per frequenza il primo tumore encefalico. Si ritiene che il 20-25% dei pazienti tumorali abbiano metastasi cerebrali, e che queste diventino sintomatiche nel corso della vita nel 65% circa dei casi. Si stima che fino al 50% dei pazienti con metastasi cerebrale ne abbiano un numero superiore ad 1, mentre circa il 70% di tutti i pazienti con metastasi cerebrali presentano meno di 3 lesioni.

OBIETTIVI. Storicamente, i pazienti con metastasi cerebrali multiple non sono stati considerati buoni candidati ad un trattamento chirurgico aggressivo, poiché si riteneva che tali pazienti non sarebbero sopravvissuti abbastanza da ottenere beneficio. Presentiamo l'esperienza ottenuta nel trattamento neurochirurgico di 55 pazienti con metastasi cerebrali multiple trattati consecutivamente nel nostro Istituto.

MATERIALI E METODI. 55 pazienti con metastasi multiple cerebrali di un numero non superiore a 3 sono stati trattati consecutivamente nel nostro Istituto tra il gennaio 2004 ed il dicembre 2007. L'età di questo gruppo di pazienti è compresa tra i 45 ed i 73 anni, con una media di 56,5 anni. Sono stati selezionati per il trattamento chirurgico di rimozione completa delle metastasi multiple (2 lesioni nel 76% dei casi e 3 lesioni nel 24% dei casi) i pazienti con una aspettativa di sopravvivenza per la malattia di base stimata superiore ai 4 mesi, con lesioni accessibili chirurgicamente anche con l'ausilio di metodiche di imaging dinamico e di brain mapping e con un KPS preoperatorio maggiore od uguale a 60. Il sintomo di esordio principale è stato la cefa-

lea (67% dei casi), seguito da deficit neurologici focali (35% dei casi), comprendenti deficit motori (9 casi), deficit del linguaggio (8 casi), restringimento del campo visivo (1 caso) e discalculia (1 caso).

RISULTATI. L'asportazione delle lesioni è stata effettuata con tecnica "en bloc" nella maggior parte dei casi. La verifica della entità dell'asportazione è stata effettuata con RM encefalica senza e con mezzo di contrasto (mdc) e TC encefalica senza e con mdc: nel 90% dei casi si è ottenuta la rimozione totale delle lesioni. La radioterapia adiuvante whole brain è stata effettuata in 44 pazienti (metastasi da carcinoma polmonare non a piccole cellule: NSCLC in 28 casi e carcinoma mammario in 16 casi). La sopravvivenza globale ad 1 anno è stata del 46,7%, e per le singole istologie è stata del 60% per il NSCLC, 66% per il carcinoma mammario, 33% per il renale, 25% per il colon e 33% per i sarcomi.

CONCLUSIONI. Oggi, con i progressi tecnici rappresentati dalla neuronavigazione, dal mappaggio corticale e sottocorticale, dalla chirurgia a paziente sveglio, dall'ecografia intraoperatoria, i trattamenti chirurgici possono essere più aggressivi e sicuri, portando ad una estensione delle indicazioni. In tal modo, le lesioni metastatiche multiple non rappresentano più una barriera automatica alla craniotomia. In particolare, i dati sulla sopravvivenza, simili a quelli di altre serie di pazienti con metastasi cerebrali singole trattati in maniera radicale, supportano un atteggiamento altrettanto aggressivo per i pazienti con metastasi cerebrali multiple della classe RTOG RPA I e della classe II con malattia di base sotto controllo.

Corrispondenza: Dr. Alessandro D'Elia, U.O. di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), e-mail: deliaale@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 137.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"

□ **Metastasi di emangiopericitoma: un trattamento aggressivo è giustificato?**

M. SCHIARITI, P. GOETZ*, H. EL-MAGHRABY*, N. KITCHEN*, S.M. GAINI

*U.O. di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena",
Università degli Studi, Milano*

** Department of Neurosurgery, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London (Great Britain)*

INTRODUZIONE. Gli emangiopericitomi sono tumori rari che presentano un comportamento aggressivo con forte tendenza a recidivare localmente e a metastatizzare al di fuori del sistema nervoso centrale.

METODI. Scopo dello studio è valutare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti affetti da metastasi di emangiopericitoma dopo la sua iniziale diagnosi. Sono stati quindi analizzati retrospettivamente i dati ottenuti da 39 pazienti sottoposti ad asportazione chirurgica di emangiopericitoma, intracranico o spinale, presso il National Hospital for Neurology and Neurosurgery (Queen Square Hospital, London, UK) tra il 1984 e il 2008.

RISULTATI. 10 di 39 pazienti affetti da emangiopericitoma, hanno sviluppato metastasi a distanza; di questi 7 a livello extraneuronale (prevalentemente a fegato, polmoni e ossa), 2 a livello intracranico e 1 a livello intradurale spinale. Dopo l'iniziale trattamento il periodo di sopravvivenza liberi da malattia è stato di 123 mesi (range: 56-372 mesi; mediana: 75 mesi). La probabilità di sviluppare metastasi era dell'11% a 5 anni, del 67% a 10, e dell'89% a 15. Tutti i pazienti affetti da metastasi sono stati trattati aggressivamente utilizzando i seguenti trattamenti: resezione chirur-

gica, radioterapia, chemioterapia e radiochirurgia (Gamma Knife).

La sopravvivenza media nei pazienti che hanno sviluppato metastasi è stata 40,5 mesi più corta ($p > 0,05$) rispetto a coloro che non hanno presentato localizzazioni a distanza, e, dopo la diagnosi di metastasi, la sopravvivenza è stata di 39 mesi (range: 6-62 mesi; mediana: 41 mesi). Analizzando i fattori che, dopo la prima operazione, ritardavano l'insorgenza di metastasi, si è potuto notare che questa era più tardiva in coloro che erano stati sottoposti ad una resezione chirurgica macroscopicamente completa (170 vs 100 mesi, $p > 0,2$) e/o trattamento radioterapico (139 vs 68 mesi, $p = 0,2$). A questo si deve infine aggiungere che nel periodo successivo alla diagnosi di metastasi, l'83% dei pazienti era in grado di vivere autonomamente.

CONCLUSIONI. Il grado di indipendenza nei pazienti affetti da metastasi da emangiopericitoma e una sopravvivenza media di 39 mesi, secondo gli Autori, giustificano un trattamento aggressivo. Considerando la tardiva comparsa di metastasi raccomandiamo quindi lunghi e ravvicinati follow up, allo scopo di trattare il più precocemente possibile un'eventuale ripresa di malattia.

Corrispondenza: Dr. Marco Schiariti, U.O. di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", via F. Sforza 28, 20122 Milano (MI), tel. 02-5503 o 5502, e-mail: mp_schiariti@hotmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 138.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Il reintervento in pazienti con recidiva di glioma di alto grado: casistica personale e analisi dei risultati

M. SALVATI*◇, G. ANICHINI*, A. D'ELIA*, A. FORMICHELLA*, M. ANTONELLI**, S. ARTIZZU*, E. ARCOVIO*, V. ESPOSITO**, A. SANTORO*, R. DELFINI*

* Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgia A-B, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

** Dipartimento di Anatomia Patologica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

◇ Dipartimento di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

INTRODUZIONE. Il trattamento chirurgico nei pazienti affetti da glioma d'alto grado rappresenta uno degli step terapeutici imprescindibili insieme alla radioterapia e alla chemioterapia. La problematica dell'intervento nelle recidive a distanza è tuttavia dibattuta. Riportiamo la nostra esperienza in una serie di pazienti sottoposti a reintervento in seguito a recidiva di glioma d'alto grado; vengono discusse, inoltre, la tempistica e le indicazioni del reintervento anche sulla base dei dati della letteratura.

MATERIALI E METODI. Abbiamo selezionato dalla nostra casistica i pazienti sottoposti a reintervento chirurgico per recidiva di glioma maligno. Il criterio sulla base del quale i pazienti sono stati sottoposti a nuovo intervento è stato radiologico e clinico: sono stati trattati solo pazienti con evidenza di recidiva chirurgicamente aggredibile alla RM o alla TC con contrasto, con basso ASA (American Society Anesthesiologists) score e KPS \geq 70 preoperatori. La maggior parte dei pazienti è stata rioperata ad almeno sei mesi di distanza dal primo intervento chirurgico, laddove presente evidenza di recidiva. Tutti i pazienti inclusi avevano eseguito il protocollo Stupp dopo il primo intervento ed hanno eseguito cicli di chemioterapia dopo il reintervento. Sono stati studiati il grado di asportazione della recidiva e, in

relazione a questo, la sopravvivenza, lo status pre- e post-operatorio, la mortalità e la morbilità. Il follow up minimo è stato di 6 mesi, quello massimo di 4,5 anni.

RISULTATI. Quarantotto pazienti, operati presso la Neurochirurgia dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", sono stati sottoposti a reintervento in base ai criteri esposti. L'età media era di 54 anni, con un range da 30 a 72 anni; 28 pazienti erano di sesso maschile e 20 di sesso femminile (M:F ratio = 1,4:1). Dodici pazienti avevano una diagnosi di astrocitoma di grado III e 36 pazienti avevano diagnosi di glioblastoma multiforme. Entrambi i gruppi di pazienti, indipendentemente dalla diagnosi, hanno mostrato un Overall Survival (OS) del 100% ad un anno e del 40% a due anni. Sei pazienti hanno mostrato, inoltre, una OS maggiore di tre anni dal reintervento.

CONCLUSIONI. Pazienti con evidenza radiologica di recidiva di glioma maligno beneficiano, nel controllo della malattia a breve termine, di reintervento qualora lo status clinico e la sede della recidiva lo consentano. La sopravvivenza a sei mesi libera da recidiva e la sopravvivenza totale sembrano essere prolungati in questi pazienti. I criteri e il timing per il reintervento devono essere scrupolosamente valutati caso per caso.

Corrispondenza: Dr. Alessandro D'Elia, U.O. di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), e-mail: deliaale@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 139.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"

□ Monitoraggi neurofisiologici intraoperatori per la chirurgia dei tumori spinali midollari intradurali: procedura obbligatoria?

R. GHADIRPOUR, L. MOTTI*, R. SABADINI*, A. REVERZANI**, S. IPPOLITO, N. MARCELLO*, C. IACCARINO, F. SERVADEI

U.O. di Neurochirurgia "Hub & Spoke", Parma - Reggio Emilia

** U.O. di Neurologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

*** U.O. di Anestesia e Rianimazione, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

BACKGROUND. Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio è parte integrante della procedura chirurgica per le lesioni tumorali midollari intradurali spinali. I potenziali evocati motori sono la principale tecnologia per questo scopo. In letteratura vi sono molti lavori pubblicati riguardo la chirurgia dei tumori midollari, tuttavia poche sono le pubblicazioni riguardanti il monitoraggio intraoperatorio neurofisiologico durante la chirurgia di queste lesioni.

MATERIALI E METODI. Negli ultimi 2 anni 18 pazienti sono stati sottoposti a rimozione chirurgica di lesioni neoplastiche intradurali extramidollari, con l'ausilio dei monitoraggi neurofisiologici intraoperatori. Tutti i paziente sono stati operati con tecnica anestesiológica TIVA (Total Intravenous Anesthesiology). Il protocollo del monitoraggio includeva i potenziali evocati somatosensoriali e motori (registrati dai muscoli degli arti allo spazio epidurale spinale); inoltre, veniva registrato il fascio corticospinale discendente con la tecnica del singolo stimolo (D-waves).

RISULTATI. I dati della stimolazione motoria preoperatoria correlavano con i dati intraoperatori dei potenziali evocati motori. In tal senso lo stato clinico motorio postoperatorio poteva essere predetto con una considerevole affidabilità durante la procedura chirurgica. In due casi la procedura chirurgica è stata arrestata a causa delle tenaci aderenze tra il midollo spinale ed il tumore (un neurofibroma e un meningioma). In questi casi, quando si è proceduto al tentativo di rimozione dell'ultimo residuo tumorale, i potenziali evocati hanno evidenziata una considerevole riduzione. I risultati postoperatori sono stati stazionari rispetto alla clinica preoperatoria in 10 casi e migliorati in 4 casi.

CONCLUSIONI. I potenziali evocati somatosensoriali e l'onda D riflettono con affidabilità la reale situazione clinica del paziente durante l'intervento, consentendo una previsione prognostica attendibile postoperatoria e sono utili nella possibile prevenzione del danno neurologico iatrogeno.

Corrispondenza: Dr. Franco Servadei, U.O. di Neurochirurgia "Hub & Spoke", Ospedale Maggiore, via Gramsci 14, 43100 Parma (PR), e-mail: fservadei@ao.pr.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 140.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Follow up dei risultati clinici e radiologici a 5 anni delle cisti colloidali del terzo ventricolo trattate con approccio endoscopico puro

L.G.M. DI SOMMA, M. IACOANGELI, M. DOBRAN, S. CHIRIATTI, E. MORICONI, M. GLADI, M. SCERRATI

Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

INTRODUZIONE. Le cisti colloidali sono tumori benigni localizzati comunemente a livello della porzione anteriore del terzo ventricolo, prevalentemente in corrispondenza dei forami di Monro. L'introduzione nella pratica clinica della Risonanza Magnetica (RM) ha permesso una diagnosi sempre più precoce passando da un'incidenza dello 0,1 al 2% l'anno. Storicamente differenti scelte terapeutiche sono state proposte: dallo shunt ventricolo-peritoneale allo svuotamento stereotassico della cisti. Fino a pochi anni fa il trattamento di queste lesioni era rappresentato, quasi unicamente, dalla resezione microchirurgica mediante l'approccio inter-emisferico trans-callosale o trans-cortico-foraminale. Negli ultimi anni, l'approccio endoscopico puro trans-corticale ha assunto un ruolo sempre maggiore con il presupposto di ottenere pressoché lo stesso risultato della tecnica microchirurgica, ma con minor rischio di danno iatrogeno.

MATERIALI E METODI. Tra il gennaio del 2003 e l'aprile del 2009 abbiamo trattato presso la nostra Clinica 10 pazienti, con un range di età di 35-75 anni. La presentazione clinica variava da segni di ipertensione endocranica, nei casi più gravi, a deficit neurologici focali. Il tempo chirurgico era dipendente dall'aderenza della capsula tumorale, andando da 100 a 300 minuti. In tutti i pazienti si associava una terzo-ventricolo-cisternostomia endoscopica ed in 2 è stato necessario il posizionamento di uno shunt ventricolo-peritoneale. I giorni di ospedalizzazione variano da 5 a 10 giorni.

RISULTATI. Il follow up a lungo termine mostrava un chiaro beneficio clinico in questi pazienti. Infatti, i disturbi neurologici (prevalentemente mnesici) si risolvevano lentamente nei mesi successivi all'intervento, mentre i segni di ipertensione endocranica ed il deficit focale trovavano soluzione immediata. Il follow up a distanza, mediante RM, mostrava l'asportazione totale in 8 pazienti ed un piccolo residuo della parete della cisti stabile (adeso alla tela corioidea) in 2 pazienti, in assenza di ricrescita della stessa e con dimensioni ventricolari nella norma.

CONCLUSIONI. Nella nostra esperienza, i continui miglioramenti della tecnica endoscopica e la strumentazione sempre più idonea, associati ai buoni risultati clinici ottenuti, ci inducono a ritenere che questo tipo di procedura può considerarsi la metodica di prima scelta, nel trattamento delle cisti colloidali del III ventricolo. Infatti l'evacuazione della cisti e l'asportazione per via endoscopica della capsula tumorale o di gran parte della stessa associata alla coagulazione della parete residua, risulta essere una effettiva alternativa alla resezione microchirurgica della cisti, considerando che il follow up radiologico a lungo termine non mostra significativi incrementi del residuo a distanza.

Il grande vantaggio di questa tecnica, in accordo con i dati di letteratura, è la possibilità del raggiungimento degli stessi obiettivi dell'approccio microchirurgico classico, ma con un minor tasso di morbilità e complicanze approccio-correlate.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHIRURGIA"**□ Approccio chirurgico ai neurinomi dell'angolo ponto-cerebellare: il punto di vista neurochirurgico e otochirurgico a confronto**

A. ROTILIO, F. TRABALZINI*, R. SCIENZA, D. D'AVELLA**

*U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*** U.O. di Otochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova**** Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

Il primo intervento di asportazione di un neurinoma dell'acustico di cui la storia della medicina dia notizia risale al 1894 e fu effettuato da Sir Ballance. Il primo tentativo di standardizzare l'intervento di exeresi di tumori dell'angolo risale a Dandy 1917, con approccio suboccipitale. Fino al 1960, l'intervento, con successivi perfezionamenti, fu appannaggio pressoché esclusivo dei neurochirurghi. House e Hitselberger, agli inizi degli anni '60, perfezionarono la tecnica di asportazione per via translabyrinthica, possibile anche grazie all'introduzione del microscopio operatore nella pratica clinica, di fatto ampliando le prospettive chirurgiche e consentendo di asportare il neurinoma dell'acustico attraverso un approccio più propriamente otologico. Oggi, l'affinamento tecnico e strumentale ci consente di ottenere una migliore prognosi con minore incidenza di mortalità e morbilità, ma resta sempre aperto il dibattito su

quale sia la migliore tecnica da applicare al singolo caso. Molti parametri vanno tenuti in considerazione: caratteristiche anatomiche della rocca petrosa, funzione uditiva residua, dimensioni della lesione e suo rapporto con le strutture circostanti e altro.

Ma è possibile che le diverse prospettive di approccio e le differenti esperienze trovino punti d'incontro? E, soprattutto, questo può costituire un vantaggio per l'esito?

Da oltre 10 anni, presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova abbiamo intrapreso una sistematica collaborazione tra neurochirurghi ed otochirurghi. Abbiamo operato 150 neurinomi dell'acustico, discutendone l'approccio attraverso i differenti punti di vista.

L'intento della comunicazione è quello di portare la nostra esperienza ma, soprattutto, di confrontare idee ed esperienze in ambito di discussione.

Corrispondenza: Dr. Antonino Rotilio, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: antonino.rotilio@sanita.padova.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 142.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Chemioterapia

COMUNICAZIONI:

Moderatori (prima parte):

M. Faedi (Cesena) e R. Rudà (Torino)

Moderatori (seconda parte):

M. Carli (Padova) e A. Fabi (Roma)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Trattamento di induzione con temozolomide a dose standard seguita da temozolomide concomitante a radiochirurgia nel trattamento di lesioni cerebrali singole da tumori solidi: studio clinico di fase II**

A. LUGINI, R. PACE, N. DEL MATTO, M. SANTARELLI*, A.M. RAUCO, G. DE SANTIS, P. DOMINI**, V. CAPPARELLA

U.O. di Oncologia Medica, Ospedale Generale "S. Camillo de Lellis", Rieti

** Divisione di Radioterapia, Ospedale Generale "S. Camillo de Lellis", Rieti*

*** U.O. di Oncologia Medica, Ospedale "SS. Salvatore", Palombara Sabina (Roma)*

BACKGROUND. Circa il 40% dei pazienti affetti da tumori solidi metastatici presentano lesioni cerebrali; la progressione cerebrale di malattia si associa ad una peggiore prognosi ed al progressivo decadimento delle condizioni cliniche dei pazienti. Tuttavia molti pazienti affetti da cancro possono presentare una progressione di malattia caratterizzata dalla comparsa di una singola lesione cerebrale spesso asintomatica. La chirurgia e la radiochirurgia (SRS) rappresentano delle valide alternative terapeutiche nel trattamento di lesioni cerebrali singole. La temozolomide, un agente alchilante in grado di superare la barriera ematoencefalica raggiungendo una concentrazione efficace nel sistema nervoso centrale (CNS), ha assunto un ruolo rilevante nel trattamento delle metastasi cerebrali da tumori solidi, mostrando, oltretutto, un eccellente profilo di tollerabilità.

PAZIENTI E METODI. Scopo di questo studio è quello di valutare la tollerabilità e l'efficacia di un trattamento di induzione con temozolomide per os alla dose di 250 mg/mq/die giorni 1-5, seguita dopo 2 settimane da un trattamento combinato di temozolomide 100 mg/mq/die per os e radiochirurgia (5 giorni per una dose totale di 25 Gy); al termine il trattamento prevedeva ulteriori 4 cicli di terapia con temozolomide per os alla dose di 250 mg/mq/die giorni 1-5 ogni

4 settimane. Dal giugno 2008 al febbraio 2009 sono stati trattati 6 pazienti affetti da tumori solidi con metastasi cerebrale singola, di dimensione compresa al di sotto di 4 cm. L'età media dei pazienti era di 62 anni; 3 pazienti erano affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e 3 pazienti erano affetti da tumore mammario. Il performance status dei pazienti trattati era 0-1 per 2 pazienti, 2 per 3 pazienti e 3 per 1 paziente.

RISULTATI. Tutti i pazienti trattati sono stati valutabili per la tollerabilità e la risposta di malattia. Sono state rilevate: trombocitopenia di grado I nel 50% dei pazienti, astenia di grado I nel 33% dei pazienti e anemia di grado I nel 33% dei pazienti. 6/6 pazienti hanno ottenuto una risposta completa di malattia. Seppure il follow up mediano non è molto lungo, solo un paziente ha avuto ad oggi una recidiva di malattia nella sede trattata.

CONCLUSIONI. I risultati ottenuti, seppur in un campione di pazienti numericamente esiguo, dimostra l'efficacia dello schema terapeutico adottato. Rilevante è l'ottimo profilo di tossicità della combinazione, che non impatta sulla qualità di vita dei pazienti. I dati preliminari dimostrano, inoltre, un aumento della sopravvivenza mediana dei pazienti rispetto alle opzioni terapeutiche ad oggi più comunemente utilizzate.

Corrispondenza: Dr. Antonio Lugini, U.O.C. di Oncologia Medica, Ospedale Generale Provinciale "San Camillo de Lellis", viale Baroni, 02100 Rieti (RI), tel. 0746-278052, fax. 0746-278099, e-mail: antoniolugini@libero.it, www.asl.rieti.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 144.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Strategie terapeutiche alternative nel glioblastoma non metilato. Risultati preliminari nel trattamento periodico con temozolomide

M. CAROLI, M.A.S. ZELLA, M. CASTIGLIONE, E. ZEKAJ, S.M. GAINI

*U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche,
Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano*

Nei pazienti affetti da glioblastoma (GBM), la variante "non metilata" presenta una prognosi meno favorevole rispetto alla variante "metilata" (mediana di sopravvivenza 13 mesi nei non metilati vs 22 mesi nei metilati con chemio-radioterapia concomitante) e necessita pertanto di strategie terapeutiche alternative particolarmente nella fase adjuvante o in ripresa di malattia. Al fine di migliorare la prognosi di questo gruppo di pazienti abbiamo trattato una serie limitata di GBM "non metilati" con temozolomide a schema modificato nel momento in cui è emersa dal follow up neuro-radiologico una progressione o una ripresa di malattia.

Di questo gruppo di studio, 12 pazienti "non metilati" (precedentemente sottoposti a chirurgia e a chemio-radioterapia secondo il protocollo Stupp) sono stati sottoposti allo schema terapeutico "one-week on/one-week off" con temozolomide dopo evidenza radiologica di ripresa di malattia (mediana di 6 mesi dall'intervento). In tali pazienti il "performance status" mediano era di 70. La temozolomide è stata somministrata a dosaggi di 100-150 mg/m² ed in 6 di questi pazienti è stato aggiunto tamoxifene ad un

dosaggio di 60-80 mg/die come agente citostatico. I controlli neuroradiologici con risonanza magnetica nucleare sono stati ripetuti ogni 3 mesi.

Abbiamo raggiunto una risposta radiologica di parziale riduzione in 6 casi ed evidenza radiologica di malattia stazionaria in 4 casi.

Solo 2 casi, pazienti rispettivamente di 72 anni e 61 anni, hanno dimostrato una rapida progressione di malattia fino all'exitus (sopravvivenza globale rispettiva di 7 e 12 mesi). I restanti 10 pazienti, giunti al follow up attuale, sono sopravvissuti 8-12 mesi dall'inizio della "terapia modificata" con un "performance status" mediano di 60-70.

Non abbiamo riscontrato tossicità ematologica severa, solo 2 casi di modesta leucocitopenia.

Quindi, sulla base di questo studio preliminare, sottolineiamo l'importanza di stabilire sin da subito un protocollo chemioterapico modificato da utilizzare nei GBM in cui l'esame genetico dimostri una "non metilazione" da utilizzare dopo il completamento della fase chemio-radioterapica concomitante, anche in assenza di dimostrazione radiologica di progressione di malattia.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Nuova schedula con fotemustina nel trattamento dei pazienti con glioblastoma recidivato

M.S. DE SANTI, R. ADDEO*, C. PARLATO**, V. FAIOLA*, M. CARRATURO***,
R. GUARRASI, S. DEL PRETE, M. GENOVESE*

U.O.C. di Neurochirurgia, Ospedale "Umberto I", Nocera Inferiore (Salerno)

** U.O.C. di Oncologia, Ospedale Civile, Frattamaggiore (Napoli)*

*** Dipartimento di Neurochirurgia, Il Università degli Studi (S.U.N.), Napoli*

**** U.O. Radioterapia, Ospedale Civile, Acerra (Napoli)*

Il glioblastoma rappresenta il più frequente tumore maligno cerebrale nell'adulto, e nonostante oggi disponiamo di diverse opzioni terapeutiche per il trattamento adiuvante, tutti i casi sfortunatamente sviluppano una recidiva. Attualmente non disponiamo di un'opzione terapeutica efficace e sicura per queste recidive. La fotemustina, nitrosourea di terza generazione, è una promettente opzione terapeutica per questo gruppo di pazienti, tuttavia nella pratica clinica l'utilizzo di questo farmaco, secondo la schedula registrativa, spesso comporta una tossicità considerevole, che ne limita l'uso e riduce l'efficacia.

Lo studio che presentiamo ha avuto come obiettivo quello di definire la fattibilità e l'efficacia di una nuova schedula bi-settimanale con fotemustina, in pazienti con glioblastoma recidivato, dopo almeno un trattamento con temozolomide. Obiettivo primario dello studio di fase due, disegnato secondo il modello a due fasi di Simon, era il tempo libero alla progressione a sei mesi. Altri obiettivi erano: le risposte obiettive, la sopravvivenza globale e la tossicità. Nello studio abbiamo arruolato 41 pazienti, con un'età media di 53 anni ed un Karnofsky performance status medio alla progressione di 80. Tutti i pazienti avevano ricevuto precedentemente un trattamento standard con radioterapia e temozolomide. In seguito ad una risonanza magnetica che dimostrava progressione della neoplasia cerebrale, hanno iniziato un trattamento chemioterapico con fotemustina, somministrata endovena a 80 mg/m² ogni due settimane, per cinque volte consecutive, come fase d'induzio-

ne; poi dopo un controllo radiologico, in caso di non progressione, continuata ogni tre settimane a 100 mg/m² come mantenimento. Il profilo di sicurezza del farmaco è stato valutato in accordo a quanto stabilito per i criteri di tossicità dal National Cancer Institute's Common Criteria (version 2.0) [www.ctep.cancer.gov]. Sono state effettuate complessivamente 338 infusioni, con una media per paziente di otto. Tutti i pazienti hanno completato la fase d'induzione e 29 hanno ricevuto almeno un'infusione di mantenimento. La risposta al trattamento è stata valutata in accordo ai criteri di MacDonald. Abbiamo in particolare registrato una risposta completa (2,4%) e nove risposte parziali (22%); inoltre, 17 pazienti hanno ottenuto una stabilità di malattia (41%), con un controllo complessivo della malattia in 27/41 pazienti (65%). Il tempo medio alla progressione è stato di 6,3 mesi, mentre la sopravvivenza libera da progressione di malattia neoplastica a sei mesi è stata del 53,6%. Abbiamo, inoltre, registrato una sopravvivenza globale media, dall'inizio del trattamento con fotemustina, di 10,2 mesi. La terapia con fotemustina è stata complessivamente ben tollerata, le maggiori tossicità sono state quelle ematologiche, con una trombocitopenia di grado 3 registrata in due pazienti.

Questo studio rappresenta la prima esperienza che specificamente analizza l'utilizzo della fotemustina con una schedula d'induzione bi-settimanale, dimostrando l'efficacia terapeutica del farmaco come trattamento di seconda linea dei glioblastomi, con un profilo di tossicità molto favorevole.

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Serena de' Santi, U.O.C. di Neurochirurgia, Ospedale "Umberto I", via F. Ricco 50, 84014 Nocera Inferiore (SA), e-mail: serena.desanti@tiscali.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 146.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Bevacizumab e fotemustina nei gliomi di alto grado in progressione: studio multicentrico di fase II

E. TREVISAN, E. PICCO, S. GRECO CRASTO*, R. RUDÀ, A.M. FABRINI**,
V. SCOTTI**, M. CAROLI***, I. LOLLI****, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino

** U.O. di Radiologia ospedaliera Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

*** U.O. di Radioterapia, Università degli Studi, Pisa*

**** U.O. di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena",
Università degli Studi, Milano*

***** U.O. di Oncologia Medica, Policlinico, Bari*

BACKGROUND. Sempre più evidenze della letteratura segnalano un importante ruolo della terapia antiangiogenetica nel trattamento dei gliomi di alto grado in progressione. Il farmaco più studiato è il bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il bevacizumab è stato utilizzato da solo o in associazione ad agenti citotossici, in particolare l'irinotecano con una "response rate" del 43-57% ed un profilo di tossicità accettabile.

Riportiamo la nostra esperienza multicentrica con l'utilizzo di bevacizumab in associazione con fotemustina, l'agente alchilante più utilizzato nel trattamento dei gliomi di alto grado in progressione.

OBIETTIVI. Valutare l'efficacia, la tollerabilità e la tossicità dell'associazione di bevacizumab e fotemustina nei pazienti con glioma di alto grado in progressione dopo terapia standard (chirurgia più ampia possibile, radioterapia conformazionale con temozolomide concomitante e quindi adiuvante fino a progressione di malattia).

PAZIENTI E METODI. Da aprile 2008 a maggio 2009 abbiamo trattato 43 pazienti (15 donne e 28 uomini) con età mediana di 56 anni (range: 29-70). Il protocollo di trattamento prevede una fase di induzione con somministrazione di fotemustina 75 mg/m² in 60 minuti, seguita da bevacizumab 10 mg/kg in 90 minuti il giorno 1, sola fotemustina 75 mg/m² il giorno 8 e solo bevacizumab 10 mg/kg in

60 minuti il giorno 15. Dopo due settimane dal completamento dell'induzione i pazienti sono stati sottoposti ad un controllo di RM encefalica con gadolinio e, in casi selezionati, ad uno studio perfusionale.

I pazienti con stabilità o risposta radiologica e con ematocimici compatibili hanno iniziato la fase di mantenimento (fotemustina 75 mg/m² in 60 minuti seguita da bevacizumab 10 mg/kg in 30 minuti ogni 3 settimane), con controlli RM ogni 3-4 somministrazioni, secondo l'andamento clinico, fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

RISULTATI. Attualmente sono valutabili 40/43 pazienti. Complessivamente il trattamento è stato ben tollerato. Abbiamo osservato un miglioramento clinico e concomitante riduzione/sospensione degli steroidi nel 50% dei pazienti già dopo la sola fase di induzione.

La risposta radiologica (Complete Response: CR, major Partial Response: mPR e Partial Response: PR) è stata del 46%, con l'8% di risposte complete ed il 38% di risposte parziali. La massima risposta radiologica è stata osservata dopo la fase di induzione (dopo 4-5 settimane dall'inizio del trattamento).

Il tempo mediano alla progressione è risultato pari a 5,5 mesi e la Progression Free Survival (PFS) a 6 mesi del 42%. I principali effetti collaterali osservati sono stati: mielotossicità di grado lieve-moderato (5-13%) e astenia di grado

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan73@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 147-148.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

moderato (50%). Effetti collaterali più rari: ipertensione arteriosa lieve (grave in un solo caso), proteinuria lieve, microsanguinamenti intratumorali asintomatici ed eventi trombotici (5%).

CONCLUSIONI. L'associazione bevacizumab e fotemustina

è molto promettente per il trattamento dei gliomi di alto grado in progressione, con un profilo di tossicità accettabile. Sono in corso di valutazione le correlazioni fra stato di metilazione di MGMT, RM perfusionale e risposta/sopravvivenza nei pazienti trattati.

□ Chemioterapia sequenziale con temozolomide a schedula continuativa e protratta e fotemustina mensile in pazienti affetti da glioblastoma recidivo

A. BOTTURI, A. SILVANI, P. GAVIANI, E. LAMPERTI, C. FALCONE*, A. SALMAGGI

Dipartimento di Neuro-Oncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

** U.O. di Neuroepidemiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

INTRODUZIONE. La fotemustina (FTMS) è una nitrosourea di terza generazione altamente lipofila. È caratterizzata da un elevato coefficiente di penetrazione nelle cellule tumorali: questo è legato alla presenza di un gruppo fosfoalaninico sulla porzione nitrosureidica, che permette al farmaco di essere veicolato più efficacemente all'interno delle cellule tumorali ed attraverso la barriera emato-encefalica (BEE). Per queste sue caratteristiche è utilizzata nelle neoplasie primitive del sistema nervoso centrale. Vari studi hanno evidenziato i benefici della FTMS nel trattamento dei gliomi maligni ricorrenti, con tassi di risposta fra il 18% e il 33%, tassi di controllo tumorale (risposte + stabilizzazioni di malattia) dal 60% al 83%, con tempi mediani di sopravvivenza da 40 a 48 settimane.

In questo studio proponiamo la somministrazione sequenziale di due chemioterapici (temozolomide e fotemustina) che condividono lo stesso meccanismo di difesa della cellula tumorale basato su MGMT (O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase). Due farmaci che, anche quando utilizzati singolarmente, hanno dimostrato una attività sulla cellula tumorale sia in vitro che in vivo e che, inoltre, hanno un profilo di tossicità solo parzialmente sovrapponibile. In questo modello la temozolomide somministrata in schedula continuativa e protratta satura il sistema MGMT-AGAT (O-6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase) e potenzia la sensibilità alla fotemustina.

La combinazione è già stata utilizzata, con dosaggi differenti, nel melanoma metastatico, dove ha dimostrato una certa efficacia, ma soprattutto una tossicità cumulativa accettabile e ben controllata.

MATERIALI E METODI. Si tratta di uno studio di fase II non randomizzato, monocentrico il cui obiettivo primario è determinare il PFS a 6 mesi. Obiettivo secondari sono la valutazione di: tossicità, median survival time e risposte radiologiche. Per il calcolo della dimensione campionaria, è stato scelto un disegno a due stadi (Simon Minimax). Prendendo a riferimento lo studio pubblicato da Wick et al. (Wick A., Felsberg J., Steinbach J.P., Herrlinger U., Platten M., Blaschke B., Meyermann R., Reifenberger G. et al.: *Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. J Clin Oncol 2007; 25 (22): 3357-3361*) il 43,8% dei pazienti è libero da malattia a 6 mesi dal riscontro radiologico di recidiva-progressione di malattia. L'obiettivo è quello di verificare se un trattamento con l'associazione di temozolomide e fotemustina somministrati in modo sequenziale siano in grado di ottenere un incremento del 15% della percentuale di pazienti liberi da progressione a 6 mesi, con una probabilità del 5% di errore di tipo I e una probabilità del 10% di errore di tipo II. Un incremento del 15% è considerato un esito clinicamente rilevante e meritevole di ulteriori approfondimenti.

Criteri di inclusione. Glioblastoma recidivo o in progressione dopo exeresi chirurgica, trattamento radioterapico (RT) e temozolomide; età compresa tra i 18 e i 70 anni, KPS = 70; aspettativa di vita > 12 settimane e consenso informato scritto.

Agenti chemioterapici. Temozolomide (Temodal®) per via orale in somministrazione continuativa e prolungata (a settimane alterne). Sono state previste due dosi. Il primo trat-

Corrispondenza: Dr. Andrea Botturi, Dipartimento di Neuro-Oncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: andreabotturi@libero.it, www.istitutobesta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 149-150.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AIÑO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

tamento con temozolomide è stato eseguito alla dose di 100 mg/mq BSA (Body Surface Area). Se alla fine del primo mese di terapia non sono state osservati effetti collaterali di grado 3-4 persistenti, i pazienti sono transitati nella dose superiore pari a 120 mg/mq BSA. Fotemustina (Muphoran®) in infusione venosa di 60' alla dose di 110 mg/mq ripetuta ogni 28 giorni.

RISULTATI. Al momento della stesura dell'abstract sono stati inclusi 23 pazienti (età mediana di 47 anni, range: 23-

68 anni). Sono stati somministrati un totale di 45 cicli con una mediana di 2, range: 1-6.

Le tossicità più significative sono risultate di tipo ematologico con un 30% di tossicità di grado 3-4; un solo paziente ha presentato un tossicità di grado 4 per granulociti e piastrine complicata da infezione polmonare interstiziale.

Per quanto concerne il PFS, i dati sono estremamente preliminari ed influenzati dal reclutamento, abbiamo ora un PFS di 8 settimane (Indice di Confidenza: IC 95%, 8-16).

□ **Trattamento con fotemustina a basse dosi: studio prospettico nei gliomi maligni recidivi**

A. FABI, G. METRO, A. VIDIRI, C.M. CARAPPELLA, G. LANZETTA*, M. MASCHIO,
M. RUSSILLO, A. POMPILI, F. COGNETTI, M.A. MIRRI, I. SPERDUTI, V. PINZI,
F. SPERDUTI, S. TELERA, D. PELLEGRINI, M. CAROSI, A. PACE

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

** Istituto Neurotraumatologico Italiano (I.N.I.), Grottaferrara (Roma)*

INTRODUZIONE. La fotemustina (F) ha dimostrato nei gliomi maligni recidivi una buona attività sia come singolo agente che in combinazione. La tossicità prevalentemente midollare a dosi convenzionali (100 mg/m² come dose di induzione: ID, seguita da 100 mg/m² trisettimanale, come dose di mantenimento: MD) determina una riduzione della dose-intensity del farmaco di circa il 30%. In una recente analisi retrospettiva (Fabi A., Metro G., Russillo M., Vidiri A., Carapella C.M., Maschio M., Cognetti F., Jandolo B. et al.: *Treatment of recurrent malignant gliomas with fotemustine monotherapy: impact of dose and correlation with MGMT promoter methylation. BMC Cancer 2009; 9: 101*), in pazienti affetti da gliomi maligni (GM) recidivi e trattati con F a diverse dosi, in relazione all'istotipo, ai precedenti trattamenti chemioterapici e al KPS, si è dimostrata una attività del farmaco alla dose più bassa (65-75 mg/m² ID seguito da 75-85 mg/m² MD) confrontabile col dosaggio convenzionale, ma con una evidente riduzione degli effetti collaterali. Pertanto abbiamo condotto uno studio prospettico con l'obiettivo di definire l'attività e la tollerabilità di uno schema di F a dosi basse e di correlare l'efficacia terapeutica con lo status del promoter di MGMT.

METODI. Pazienti affetti da GM, istologicamente confermato e con recidiva di malattia, sono stati trattati con F alla dose di 65 mg/m² per tre settimane (ID), seguita dopo 5 settimane da F alla dose di 75 mg/m² ogni 3 settimane (MD), fino a progressione.

RISULTATI. Sono entrati nello studio 42 pazienti, 64% di sesso maschile, con un'età mediana di 57 anni (26-81), Kar-

nofski Performance Score (KPS) mediano di 80 (range: 60-100) e Barthel Index mediano di 90 (range: 50-100). Il 73% dei pazienti presentava una recidiva da glioblastoma multiforme. La chirurgia è stata macroscopicamente radicale in 18 pazienti (41%). 39 pazienti (89%) avevano ricevuto una prima linea di trattamento con temozolomide e 5 (11%) il regime PVC (Portal Vein Chemotherapy). L'analisi dello status del promoter MGMT è stata condotta in 30 pazienti e il 50% dei tumori ha presentato la metilazione di MGMT. Tutti i pazienti sono stati valutati per la risposta, riscontrando 10 risposte parziali (22,7%; CI 95%, 6,8-29), 4 casi (9%) con stabilità e 30 (68%) con progressione. La mediana della progressione libera di malattia (PFS) è stata di 3 mesi (range: 2-4) e a 6 mesi la PFS è stata del 14%. La mediana della sopravvivenza globale (OS) è stata di 5 mesi (range: 3-7) e a 12 mesi la OS è stata del 26%. Tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta, 6 (60%) mostravano la metilazione di MGMT. Il trattamento è stato ben tollerato: neutropenia e trombocitopenia di grado 3 in 2 pazienti (4,5%), anemia di grado 2 in 2 pazienti (4,5%), incremento dei livelli di transaminasi di grado 3 in 1 paziente (2%) ed emesi di grado 2 in 1 paziente (2%).

CONCLUSIONI. L'attività della F alla dose di 65-75 mg/m² ID-MD è paragonabile a quella riportata alla dose convenzionale. È stata osservata una correlazione tra metilazione di MGMT e risposta al trattamento con F. A tali dosi la tossicità è moderata e maneggevole, pertanto si raccomanda l'utilizzo di tale schema in pazienti affetti da GM recidivi, già sottoposti a progressiva linea chemioterapica.

Corrispondenza: Dr.ssa Alessandra Fabi, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52665155, fax 06-52665637, e-mail: fabi@ifo.it, www.ifo.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 151.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Follow up in pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma multiforme trattati con temozolomide e talidomide

A. GRAMAGLIA, A. RAVASIO, V. CERRETA, E. NOVELLI*, S. NAVA, F. MATTANA, M. MAPELLI, C. BASSETTI

Dipartimento di Radioterapia Oncologica e Fisica Medica, Policlinico, Monza

** Dipartimento di Biostatistica, Policlinico, Monza*

INTRODUZIONE. Il chemioterapico temozolomide e l'antiangiogenetico talidomide hanno entrambi dimostrato un effetto antitumorale in pazienti affetti da glioblastoma multiforme (GBM). Lo scopo dello studio è stato quello di determinare se la combinazione di temozolomide e talidomide con la radioterapia fosse associata ad un aumento della sopravvivenza mediana. L'efficacia e la tollerabilità della temozolomide da sola o in combinazione con la talidomide sono state valutate in 13 anni di esperienza.

MATERIALI E METODI. Dall'aprile 1993 al maggio 2006, 170 pazienti con diagnosi di GBM sono stati sottoposti a resezione chirurgica della lesione e a radioterapia; tra questi, 82 pazienti (48,2%) non hanno ricevuto alcun trattamento adiuvante (C), in 42 pazienti (24,7%) è stata somministrata la sola temozolomide (T) e 46 pazienti (27,1%) hanno ricevuto un'associazione chemioterapica di temozolomide e talidomide (TT). Per quanto concerne la radioterapia, è stata somministrata una dose di 45 Gy con frazioni di 2,5-3 Gy in 3-4 settimane, seguita da un boost di dose di 20 Gy con frazioni di 4-5 Gy in una settimana. La temozolomide è stata somministrata a partire dalla fine della radioterapia, con una dose di 200 mg/m² al giorno per 5

giorni, ogni 4 settimane. La talidomide, nello stesso momento, con una dose di partenza di 20 mg ed aumentando di 20 mg alla settimana, a seconda della tolleranza del paziente, fino ad un massimo di 80 mg al giorno.

RISULTATI. La sopravvivenza mediana a partire dalla prima radioterapia è stata di 54 settimane (95% CI, 50-58 settimane) nei pazienti C, 83 settimane (95% CI, 36-130 settimane) nei pazienti T e di 86 settimane (95% CI, 65-106 settimane) nei pazienti TT. In confronto ai pazienti C, la sopravvivenza mediana dei pazienti che hanno ricevuto la temozolomide da sola, o in associazione alla talidomide, è stata di 86 settimane (95% CI, 70-102 settimane), con un significativo aumento della sopravvivenza (log-rank = 6,613, p = 0,010). Sia la temozolomide che la talidomide sono state ben tollerate, con una leggera o moderata tossicità.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI. La strategia di associare la temozolomide, la talidomide e la radioterapia nel trattamento del GBM è risultata essere ben tollerata e con un impatto favorevole sulla sopravvivenza mediana. Dal punto di vista statistico l'aggiunta della talidomide alla temozolomide non ha offerto un significativo vantaggio rispetto alla temozolomide da sola.

Corrispondenza: Dr. Alberto Gramaglia, Dipartimento di Radioterapia Oncologica e Fisica Medica, Policlinico, via Amati 111, 20052 Monza (MI), tel. 039-2810448, fax 039-2810449, e-mail: alberto.gramaglia@policlinicodimonza.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 152.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Efficacia della terapia a lungo termine con basse dosi di temozolomide in un caso di gliomatosi cerebrali secondaria ad istotipo misto

M. NAPOLITANO, J.Y. DELATTRE*, F.A. DE FALCO, K. HOANG-XUAN*, M. SANSON*

U.O.C. di Neurologia, Ospedale "Loreto Nuovo", Napoli

** Divisione di Neurologia "Mazarin", Ospedale "Pitié-Salpêtrière", Parigi*

La gliomatosi cerebrali, un'entità nosologica rara, è una neoplasia caratterizzata da una diffusione in almeno due lobi dell'encefalo di cellule neoplastiche della serie gliale.

Secondo le più recenti classificazioni può essere distinta in una forma di tipo primitivo ed una secondaria in funzione delle caratteristiche neuroradiologiche all'esordio.

Le forme secondarie sono, infatti, caratterizzate dalla presenza di un nodulo tumorale diagnosticato in prima istanza come glioma a basso o ad alto grado.

Recenti evidenze cliniche hanno evidenziato un certo grado di responsività di queste particolari forme gliali ad una chemioterapia con temozolomide secondo lo schema classico, ed in particolare dell'istotipo oligodendrogliale. Il nostro paziente era stato operato nel 1996 di una lesione nodulare frontale destra che, all'esame istologico si era rilevata un oligo-astrocitoma di basso grado di malignità. Nel 1999 presentò una recidiva locale trattata con exeresi parziale e radioterapia stereotassica su aree di anaplasia, rivelatesi all'esame istologico. Negli anni seguenti, nonostante l'impiego di tre linee di chemioterapia, rispettivamente, 5 cicli di Procarbazina-Carmustina-Vincristina (PCV), 5 cicli di temozolomide secondo la schedula classica e 6 cicli di carboplatino-vepeside, si osservò un costante e progressivo

peggioramento clinico-radiologico sotto forma di infiltrazione diffusa degli emisferi cerebrali e multiple aree di presa di contrasto.

Nel 2004 fu sottoposto a radioterapia sull'encefalo in toto per una dose totale di 30 Gy in combinazione con temozolomide 60 mg/m² al giorno, ottenendo una buona risposta clinico-radiologica. La terapia con temozolomide fu proseguita a basse dosi per 21 giorni al mese. Lo schema è stato praticato per circa cinque anni con un risultato di stabilità alla risonanza magnetica (RM) ed alla tomografia assiale di positroni (PET), un performance status soddisfacente ed assenza di tossicità precoce e/o tardiva.

CONCLUSIONI. Trials clinici recenti hanno dimostrato che il riutilizzo della temozolomide somministrata in modalità continua a basse dosi può risultare in un ulteriore guadagno in termini di risposte cliniche e sopravvivenza. Ciò potrebbe dipendere da un meccanismo di superamento delle resistenze cellulari attraverso l'esaurimento funzionale dell'enzima di riparazione MGMT. Almeno in questo caso, inoltre, l'uso prolungato della temozolomide non ha determinato significativi effetti secondari tossici, in particolare di tipo tardivo, ed ha contribuito al prolungamento della sopravvivenza.

Corrispondenza: Dr. Massimo Napolitano, U.O.C. di Neurologia, Ospedale "Loreto Nuovo", via Vespucci, 80100 Napoli (NA), tel. 081-2542780-62, fax 081-2542727, e-mail: max990@libero.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 153.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Oligodendrogliomi di grado II: gestione della nostra casistica**

M. FAEDI, E. BIANCHI, G. GENTILI, P. IORIO*, M. DALL'AGATA**, S. CERASOLI***,
G. GUIDUCCI****, A.M. CREMONINI****, M. FRATTARELLI****

Servizio di Oncologia, Ospedale "M. Bufalini", Cesena

** Servizio Laboratorio Analisi, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*

*** Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola (Forlì)*

**** Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*

***** U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*

I gliomi sono i principali tumori del sistema nervoso centrale. I più importanti sottotipi di glioma grado II (basso grado) e III (anaplastici) includono gli astrocitomi, gli oligodendrogliomi e gli oligoastrocitomi. La delezione del cromosoma 1p/19q era stata inizialmente descritta negli oligodendrogliomi ed è stata associata con una migliore risposta alla chemioterapia e ad un aumento della sopravvivenza negli oligodendrogliomi anaplastici. Gli oligodendrogliomi possono essere trattati con differenti approcci terapeutici.

La resezione chirurgica e la radioterapia rimangono lo standard di cura per questi pazienti. La chirurgia gioca un ruolo importante nel ridurre la sintomatologia, mentre la radioterapia controlla la crescita tumorale anche se non esistono standard per quanto riguarda il timing del trattamento.

In questo lavoro abbiamo valutato in maniera retrospettiva, dal 2001 al 2008, 24 pazienti con diagnosi di oligodendroglioma di grado II WHO. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico e valutazione anatomopatologica. Tutti i 24 pazienti sono stati valutati per la delezione 1p/19q. Lo studio della delezione è stato realizzato presso il nostro servizio di Anatomia Patologica, mediante la tecnica FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) per valutare la presenza/assenza della delezione; tale tecnica viene eseguita sul campione istologico, il quale viene fatto ibridare con una sonda a DNA fluorescente, così da poter essere facilmente identificato mediante un microscopio a fluorescenza.

Dei 24 pazienti, 13 erano femmine e 11 maschi, con un'età media alla diagnosi di 43 anni. Il follow up mediano è

5,17 anni. 16 pazienti (66,6%) erano stati sottoposti a intervento chirurgico di tipo radicale e 8 (33,3%) a resezione subtotale. Per lo stato 1p/19q: 15 pazienti (62,5%) presentavano co-delezione 1p/19q, 3 (12,5%) delezione del solo cromosoma 1p, 3 (12,5%) delezione del solo 19q e 3 (12,5%) non presentavano delezione di entrambi i cromosomi. 3 pazienti hanno avuto una progressione di malattia; di questi, 2 pazienti erano stati sottoposti a intervento chirurgico radicale e 1 paziente a intervento subtotale. Tutti questi tre pazienti presentavano delezione di entrambi i cromosomi e alla recidiva sono stati trattati con trattamento chemioterapico con temozolomide (200 mg/mq/die per 5 giorni consecutivi ogni 28). Un paziente è tuttora in trattamento chemioterapico, una paziente ha sospeso il trattamento per tossicità midollare e un'altra ha avuto una ripresa di malattia in corso di trattamento chemioterapico ed è stata posta indicazione a trattamento chirurgico a cui è seguito trattamento radioterapico.

Anche dalla nostra casistica emerge che il primo approccio terapeutico nell'oligodendroglioma, quando possibile, deve essere quello chirurgico. I pazienti con oligodendroglioma di grado II (WHO) dopo l'intervento chirurgico vengono gestiti con un atteggiamento di "wait and see". I dati di letteratura ci confermano che lo studio dello stato 1p/19q deve rappresentare la routine per meglio identificare i pazienti a buona prognosi, che i tumori con delezione 1p/19q rispondono meglio al trattamento chemioterapico e che questa opzione terapeutica deve essere preferita alla radioterapia in questo subset di pazienti.

Corrispondenza: Dr.ssa Marina Faedi, Servizio di Oncologia, Ospedale "M. Bufalini", viale Ghirelli 286, 47521 Cesena (FC), tel. 0547-352640, fax 0547-352592, e-mail: mfaedi@ausl-cesena.emr.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 154.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Trattamento con bevacizumab associato a chemioterapia in recidive di glioblastoma: analisi della risposta alla terapia**

M. EOLI, L. CUPPINI, A. ERBETTA, F. BERTOLINI*, A. CALLERI*, A.L. DI STEFANO**,
M.G. BRUZZONE, G. FINOCCHIARO

Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

* Istituto Europeo di Oncologia, Milano

** Clinica Neurologica, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

I risultati di diversi trial clinici mostrano che bevacizumab, un anticorpo monoclonale contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), somministrato da solo o in associazione a un chemioterapico, è in grado di indurre una riduzione della massa tumorale e prolungare il tempo libero di malattia in gliomi di alto grado recidivi. Il trattamento con bevacizumab può anche modificare le caratteristiche radiologiche della progressione di malattia. È stata infatti osservata una più frequente riduzione della porzione che assume mezzo di contrasto, mentre più raro appare il controllo della porzione con carattere infiltrante. Infine, in altri istotipi, la risposta al trattamento è correlata alla percentuale di cellule endoteliali circolanti e ai precursori delle cellule endoteliali circolanti.

Ottenuta l'autorizzazione del comitato etico, abbiamo somministrato a 14 pazienti con glioblastoma recidivo etoposide: VP16 a 4 soggetti (50 mg per os per 21 giorni ogni 28) o irinotecan a 10 soggetti (320 mg in presenza di terapia con antiepilettici epatoinduttori e 120 mg/mq in assenza). Prima di iniziare la terapia e successivamente ogni due mesi, i pazienti sono stati sottoposti a RM encefalica con mezzo di contrasto, perfusione, diffusione e spettroscopia e alla quantificazione delle cellule endoteliali circolanti e dei loro precursori. Il follow up si è esteso da 2 a 9 mesi. Il tempo libero da progressione di malattia è al momento pari a 5 mesi, un dato sovrapponibile a quello di Vredenburgh e coll. nel 2007: 20 settimane in 23 pazienti affetti da recidiva di glioblastoma (*Vredenburgh J.J., Desjardins A.,*

Herndon J.E., 2nd, Dowell J.M., Reardon D.A., Quinn J.A., Rich J.N., Sathornsumetee S. et al.: Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res 2007; 13 (4): 1253-1259). Sulla base degli esami finora eseguiti, nel 25% dei pazienti è stata osservata una risposta maggiore, nel 25% una risposta parziale, nel 25% una stabilità di malattia e nel 25% una progressione di malattia secondo i criteri di McDonald (*Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C. Jr., Cairncross J.G.: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol 1990; 8: 1277-1280*). In due pazienti il trattamento è stato interrotto, in uno per un sanguinamento intralesionale alla 22esima settimana di terapia e in uno perché era venuto a meno il consenso al trattamento, dopo la prima somministrazione.

All'imaging tradizionale la progressione di malattia è stata caratterizzata da un aumento dell'enhancement della neoplasia in due pazienti, da un aumento dell'enhancement e da disseminazione leptomeningea in un soggetto, da disseminazione leptomeningea a livello midollare in un altro e da una risposta complessa in due soggetti, con riduzione della porzione della lesione che assumeva enhancement e progressione con carattere infiltrativo di un'altra porzione. La risposta al trattamento e le caratteristiche della progressione di malattia verranno analizzate anche alla luce delle caratteristiche della lesione osservate con le nuove metodiche di imaging e della percentuale di cellule endoteliali circolanti rilevate.

Corrispondenza: Dr.ssa Marica Eoli, U.O. di Neuroncologia Molecolare, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942285, fax 02-70638217, e-mail: eoli@istituto-besta.it, www.istitutobesta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 155.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Astroblastoma cerebrale: analisi di 6 casi e revisione critica delle opzioni terapeutiche**

A. D'ELIA*, A. FORMICHELLA*, C. BROGNA*, A. FRATI**◇, M. ANTONELLI*, F. GIANGASPERO**◇,
A. RACO*, A. SANTORO*, R. DELFINI*, M. SALVATI**◇

* *Dipartimento di Neuroscienze-Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

◇ *Dipartimento di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)*

INTRODUZIONE. L'astroblastoma è uno dei più rari tumori del sistema nervoso centrale (SNC), con una spiccata prevalenza nell'età pediatrica, e la sua classificazione, l'istopatogenesi e la terapia sono ancora oggetto di dibattito. Il tipico aspetto istopatologico è la rosetta astroblastica perivascolare, che è presente anche in altri tumori del SNC.

MATERIALI E METODI. Presentiamo 6 casi di astroblastoma cerebrale dell'adulto, trattati nel nostro Istituto tra il 1996 e il 2005: vengono analizzati retrospettivamente, alla luce della più recente letteratura, gli aspetti e la storia clinica, i caratteri istopatologici, con riferimento alla nuova classificazione dell'OMS, le peculiarità radiologiche e in particolare le scelte terapeutiche, dalla chirurgia ai trattamenti adiuvanti radio- e chemioterapici.

CONCLUSIONI. Il trattamento chirurgico con asportazione totale della lesione rappresenta la terapia di scelta per l'astroblastoma. La radioterapia sembra avere un ruolo nel controllo a lungo termine della malattia, mentre l'efficacia della chemioterapia resta da dimostrare. I regimi chemioterapici adottati in passato risultano troppo eterogenei per poter trarre delle conclusioni. Dati i buoni risultati, specie in termini di tollerabilità, da noi ottenuti, proponiamo la standardizzazione del trattamento dei casi di alto grado con radioterapia e chemioterapia concomitante e seguente a base di temozolomide. Solo l'analisi di un più congruo numero di pazienti, trattati con schemi adiuvanti comparabili tra loro, consentirà di trarre delle vere conclusioni sull'efficacia della chemioterapia adiuvante.

Corrispondenza: Dr. Alessandro D'Elia, U.O. di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), e-mail: deliaale@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 156.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Metilazione del promoter del gene MGMT nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme: impatto sulla prognosi e sulla risposta alla terapia

C.D. ANANIA, F. PIERI, B. LENZI, L. FATIGANTE*, V. MEY**, S. RICCIARDI**,
A. TAGLIAGAMBE***, R. DANESI**, G.F. PARENTI

U.O. di Neurochirurgia I, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

** U.O. di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi, Pisa*

*** Dipartimento di Medicina Interna, Divisione di Farmacologia e Chemioterapia, Università degli Studi, Pisa*

**** Unità di Radioterapia, A.S.L. 1, Carrara*

INTRODUZIONE. Il MGMT (O6-Methylguanine-DNA methyltransferasi) è un enzima detossificante suicida che all'interno della cellula ha lo scopo di riparare un addotto tossico del DNA formatosi dalla reazione con un agente alchilante, in particolare si ha la formazione di un O6-metilguanina nelle cosiddette "CpG islands", per aggiunta di un gruppo alchilico in posizione 6 della guanina. È stato visto che la metilazione del promotore incide sulla sua espressione e, in particolare modo se presente, la riduce limitando così i meccanismi di difesa della cellula nei confronti della citotossicità farmaco-indotta. Attuale cut-off per considerare il promotore metilato è il 4%, ma ancora non sono state identificate sottoclassi sopra questi valori percentuali, cosa che ci proponiamo di fare con l'analisi dei dati ottenuti. Si studia, inoltre, la correlazione fra i livelli di metilazione del promotore del gene MGMT e l'evoluzione clinica di pazienti affetti da glioblastoma (GBM) in termini di risposta alla terapia combinata radioterapia-temozolomide (RT+TMZ); l'effettivo beneficio clinico che ci si aspetta di ottenere è quello di poter scegliere, sulla base dei dosaggi enzimatici, la miglior terapia da adottare in prima linea nei diversi pazienti in ragione della predittività della risposta.

PROCEDURA. Sono stati inclusi nello studio circa cinquanta pazienti per i quali sono stati considerati l'età di insorgenza della neoplasia, la terapia effettuata (asportazione chirurgi-

ca parziale o totale, RT e chemioterapia: CT), l'intervallo prima della comparsa di recidiva o la velocità di progressione dell'eventuale malattia residua. Il follow up minimo è stato stabilito a 3 mesi, con un tempo massimo di osservazione che quasi per tutti i pazienti va dai 2 ai 3 anni, tempo oltre il quale spesso si verifica il decesso. Un campione di tessuto, prelevato contestualmente a quello da inviare all'esame istologico, viene stoccato in azoto liquido e inviato ai laboratori di farmacologia, dove viene processato per poter eseguire i dosaggi enzimatici. Il campione viene inizialmente trattato con Tryzol per l'estrazione e purificazione, per la successiva fase di dosaggio si utilizza il kit Methils EQr Bisulfite per poi procedere con la Polimerase Chain Reaction (PCR) quantitativa (PCR real-time, 50 cicli nel laboratorio di riferimento). I valori ottenuti con questa tecnica vengono poi confrontati con quelli del gene di riferimento ACTB (beta-actina, espresso di base in tutti i tessuti) per ottenere il PMR (percentuale di metilazione del promoter), si tratta di un doppio rapporto: MGMT/ACTB del paziente in questione e MGMT/ACTB di riferimento (è un controllo costituito da DNA totalmente metilato).

RISULTATI. Ad oggi sono disponibili i dati relativi ad un campione di 14 pazienti, 11 uomini e 3 donne, 5 dei quali trattati secondo il protocollo terapeutico adottato dalla Unità Operativa di Radioterapia di Pisa che prevede l'uso di TMZ neoadiuvante (1 ciclo), entro 30 giorni dall'inter-

Corrispondenza: Dr. Francesco Pieri, U.O. di Neurochirurgia I, Ospedale "S. Chiara", via Roma 67, 56126 Pisa (PI), tel. 050-992726, fax 50993106, e-mail: francescopieri@hotmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 157-158.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

vento, seguita da trattamento concomitante RT-TMZ (60 Gy, con frazionamento tradizionale: 2 Gy/frazione 5 giorni/settimana, 30 frazioni), e successivo schema sequenziale con TMZ per 12 cicli ogni 28 giorni. Si tratta di una variazione del protocollo standard, applicato invece a 7 pazienti della nostra casistica, che prevede 6 cicli di RT+TMZ concomitanti postoperatori, non preceduti dal ciclo di CT neoadiuvante. Un paziente è stato sottoposto esclusivamente a RT e un altro è stato sottoposto esclusi-

vamente ad intervento di exeresi, in quanto deceduto. 4 pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia di II linea (generalmente nitrosouree, fotemustina), il cui utilizzo nel GBM è limitato alle recidive tumorali. Da un'analisi dei primi risultati emerge che esiste un certo grado di correlazione fra sopravvivenza globale media, intervallo libero da malattia e PMR; non sembra però che valori di ipermetilazione del promoter del gene (PMR > 90%) costituiscano un ulteriore fattore prognostico positivo.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"**□ La meningite neoplastica da carcinoma della mammella**

E. PICCO, E. TREVISAN, D. GUARNERI, L. TARENZI, R. SOFFIETTI, R. RUDÀ

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino

BACKGROUND. La meningite neoplastica è una complicanza del sistema nervoso centrale che interessa il 3-5% dei pazienti con tumore solido, soprattutto il carcinoma mammario. La diagnosi è spesso problematica, poiché la malattia è caratterizzata dalla presenza di differenti segni e sintomi neurologici. Il trattamento della meningite neoplastica ha l'obiettivo di aumentare la sopravvivenza dei pazienti e di stabilizzare, quando possibile migliorare, i sintomi neurologici. La citarabina liposomiale è una formulazione a lento rilascio che viene somministrata per via intratecale. Essa è stata approvata per il trattamento delle meningiti linfomatose. Nelle meningiti neoplastiche da tumori solidi si è dimostrata efficace e ben tollerata. Capecitabina è una fluoropirimidina somministrata per via orale, che è stata utilizzata nelle pazienti affette da carcinomatosi meningea da neoplasie della mammella con risultati incoraggianti sia in mono- che in polichemioterapia.

OBIETTIVO. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia del trattamento chemioterapico nelle pazienti affette da meningite neoplastica da carcinoma della mammella in termini di risposta clinica e liquorale.

MATERIALI E METODI. Riportiamo la nostra esperienza dal 2006-2008 su 28 pazienti affette da meningite neoplastica da carcinoma mammario. In 3/28 pazienti la diagnosi non è stata confermata (1 caso di trombosi venosa dei seni, 1 caso di ipotensione liquorale e 1 caso con assunzione lineare di mezzo di contrasto a livello midollare sulla RM). La citarabina liposomiale (Depocyte®, 50 mg) è stata sommi-

nistrata per via lombare a 16/25 pazienti ogni 2 settimane per 10 settimane (fase di induzione), a seguire è stata somministrata una volta al mese come mantenimento. In 4/16 pazienti è stata associata una chemioterapia con capecitabina (Xeloda®, 1.250 mg/m²) per 2 settimane ogni 3. Una radioterapia esterna sulla malattia bulky è stata effettuata in 3/25 pazienti. In 7/25 pazienti è stata praticata solo una terapia palliativa di supporto per malattia troppo avanzata.

RISULTATI. Al momento attuale è stata osservata una risposta clinica in 6/16 pazienti con miglioramento dei sintomi neurologici: riduzione della cefalea (4/16), miglioramento del dolore radicolare (2/16) e riduzione dei segni dovuti all'interessamento dei nervi cranici (1/16). In tutte le pazienti che hanno risposto (6/16) è stato osservato un miglioramento dell'esame citologico liquorale (citologia negativa in 4/6 pazienti e riduzione > 50% delle cellule neoplastiche in 2/6). La valutazione radiologica con RM è stata effettuata in 9/16 pazienti con 1 PR (Partial Response) e 8 SD (Stable Disease). Il tempo mediano alla progressione è stato di 8 settimane. La mediana di sopravvivenza calcolata dal momento della diagnosi di meningite neoplastica è stata di 12 settimane (range: 3 settimane - 8 mesi).

CONCLUSIONI. La chemioterapia sembra essere il momento cruciale del trattamento multimodale della carcinomatosi meningea da neoplasie della mammella. La chemioterapia sistemica in associazione alla chemioterapia per via intratecale hanno portato a risultati incoraggianti sulla sopravvivenza e sulla riduzione dei segni e dei sintomi neurologici.

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan73@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 159.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Carcinomatosi meningee da neoplasie primitive del sistema nervoso centrale: trattamento con Ara-C liposomiale (Depocyte®)

A. SILVANI, P. GAVIANI, A. BOTTURI, E. LAMPERTI, A. SALMAGGI

Dipartimento di Neuro-Oncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto "C. Besta", Milano

Nelle neoplasie cerebrali primitive il coinvolgimento meningeo autoptico è un fenomeno frequente, meno frequente è che questo risulti clinicamente evidente. Le manifestazioni cliniche possono essere differenti e condizionate fondamentalmente dall'istologia e dalla sede di partenza delle neoplasie. Così accanto a neoplasie in cui la disseminazione leptomeningea assume un andamento estremamente rapido (esempio, medulloblastoma) abbiamo incominciato a confrontarci con malattie in cui la disseminazione non rappresenta un andamento drammatico ma spesso si protrae anche per lunghi periodi. In questo lavoro presentiamo una serie di disseminazioni leptomeningee di tumori cerebrali primitivi che quando sintomatiche sono state trattate con Ara-C liposomiale (Depocyte®). Si tratta di 13 pazienti. In 10 di questi la disseminazione leptomeningea rappresentava l'espressione di una ripresa di malattia e non era presente al momento della diagnosi iniziale, mentre in tre casi ha costituito il primo sintomo della malattia. Si tratta di: 5 medulloblastomi, 3 tumori germinali, 2 ependimomi anaplastici, un sarcoma meningeo, un glioblastoma, un melanoma delle meningi (età mediana 28, range: 19-64). In tutti i pazienti la diagnosi di disseminazione leptomeningea si basa su dati strumentali (RM) e sul riscontro di cellule tumorali nel liquor. Nei dieci pazienti in cui la disseminazione rappresentava il primo sito di recidiva l'intervallo tra prima diagnosi e riscontro di disseminazione è risultato di ben 24 mesi (IC 95%, 2-120). I sintomi al momento della diagnosi di disseminazione leptomeningea erano: dolore lombare in 10 pazienti, diplopia in due e cefalea in un singolo caso. I pazienti sono stati trattati con Depocyte® 50 mg intratecale, una somministrazione ogni 15 giorni per due mesi, quindi una volta al mese sino alla pro-

gressione. Ogni somministrazione è stata preceduta da medicazione con desametasone 8 mg e cefazolina 1 grammo. La mediana delle somministrazioni eseguite è di 6 inoculi (IC 95%, 1,6-8,5). Il trattamento è risultato ben tollerato: in un solo paziente il trattamento è stato seguito da rialzo febbrile e rachialgia trattate con sintomatici. Dei cinque pazienti affetti da medulloblastoma uno solo ha presentato un vantaggio clinico dal trattamento, vantaggio accompagnato ad una negativizzazione del quadro RM e del liquor. Due altri pazienti affetti da medulloblastoma hanno presentato un rapidissimo deterioramento delle condizioni cliniche tale da permettere due soli inoculi. I restanti due hanno presentato una progressione di malattia dopo due mesi di trattamento. Nei due pazienti affetti da germinoma il trattamento ha portato alla negativizzazione della sintesi intratecale di Beta-HCG e del citologico (10 + 5 mesi), mentre il paziente affetto da teratocarcinoma è rapidamente deceduto per progressione di malattia dopo un mese dall'inizio dei sintomi. Il paziente affetto da sarcoma delle meningi è perso al follow up. Mentre il melanoma meningeo ha presentato un controllo della malattia per 5 mesi. Nei pazienti con malattie spontaneamente più torpide (ependimoma) l'interpretazione dei risultati è stata più difficile e si è reso necessario basarsi empiricamente su altri parametri come la riduzione del sintomo dolore ed il minor uso di oppiacei. Dalla comparazione delle immagini strumentali con i risultati clinici: i soli pazienti che hanno presentato un vantaggio clinico e strumentale sono quelli in cui la malattia si presentava sotto forma di enhancement lineare mentre nella nostra esperienza un enhancement nodulare ha un significato prognostico negativo per quanto concerne l'utilizzo del Depocyte® e la malattia in genere.

Corrispondenza: Dr. Antonio Silvani, U.O. di Neurooncologia Clinica, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: silvani@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 160.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Temozolomide a dose intensificata nei tumori oligodendrogliali di basso grado: uno studio di fase II della Associazione Italiana di Neuro-Oncologia**

R. SOFFIETTI, E. TREVISAN, E. PICCO, R. RUDÀ, D. GUARNERI, M. BIANCHI*,
C. BOMPRESZI**, M. CAROLI***, A. PACE****

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino

** U.O. di Oncologia Medica, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*

*** U.O. di Neurologia, Università degli Studi, Ancona*

**** U.O. di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena",
Università degli Studi, Milano*

***** U.O. di Neurologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

BACKGROUND. Temozolomide (TMZ) da sola è stata utilizzata come primo trattamento nei tumori di basso grado in progressione, dopo la chirurgia, per ritardare la radioterapia, riducendo o evitando il rischio di neurotossicità in pazienti spesso giovani e con una buona prognosi, con risposte comprese fra il 30 ed il 60%. La somministrazione prolungata di basse dosi di TMZ, rispetto alla schedula standard, offre potenziali vantaggi, quali una maggiore esposizione cumulativa al farmaco, con possibilità di aumentare la deplezione di MGMT, con conseguente potenziamento dell'attività antitumorale degli agenti alchilanti. In letteratura sono riportati solo pochi dati circa l'efficace e la tollerabilità sull'utilizzo di schedule intensificate di TMZ nei pazienti con diagnosi di glioma di basso grado.

PAZIENTI E METODI. A settembre 2004 è stato avviato uno studio multicentrico di fase II. Sono stati arruolati 45 pazienti con età mediana di 40 anni (range: 25-64) e un KPS mediano di 90 (range: 80-100). La diagnosi istologica era di oligodendroglioma di grado II (secondo WHO, 2007) nel 75% dei pazienti e di oligoastrocitoma di grado II (secondo WHO, 2007) nel 25%. Trentanove pazienti erano sintomatici per crisi, 8 avevano deficit focali e 6 erano asintomatici. La TMZ è stata somministrata alla dose di 150 mg/m²/die a settimane alterne, per 18 mesi o fino a pro-

gressione di malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica una volta al mese e a monitoraggio radiologico con RM encefalica con gadolinio ogni 3 mesi. Alcuni pazienti selezionati sono stati sottoposti anche a monitoraggio della RM con studio spettroscopico o della PET encefalica con metionina. L'obiettivo primario di questo studio era valutare la risposta al trattamento. Gli obiettivi secondari erano valutare la percentuale di pazienti liberi da progressione di malattia a 6 e 12 mesi, il tempo mediano libero da progressione di malattia (PFS), la qualità di vita e la tossicità.

RISULTATI. È stata osservata una risposta globale (Partial Response: PR + Minor Response: MR) nel 62% (25/40) dei pazienti con un controllo di malattia (PR + MR + Stable Disease: SD) nel 95%. Il tempo mediano di osservazione della massima risposta radiologica è stato di 6 mesi. Abbiamo osservato un miglioramento clinico, rappresentato soprattutto da una riduzione delle crisi, nell'85% dei pazienti. 37/45 pazienti sono liberi da progressione di malattia con una mediana di follow up di 22 mesi (range: 4-56+). La codelezione di 1p/19q o la delezione isolata di 1p non è correlata con la risposta radiologica sulle immagini FLAIR-T2, mentre è stato osservato un trend positivo per la correlazione fra codelezione di 1p/19q e la risposta radiologica dei tumori assunti mezzo di contrasto sulle

Corrispondenza: Prof. Riccardo Soffietti, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6963487, e-mail: riccardo.soffietti@unito.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 161-162.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

immagini T1 con gadolinio. Una linfopenia di grado 3 è stata osservata nel 37% dei pazienti.

CONCLUSIONI. La somministrazione di TMZ a settimane alterne, come terapia iniziale nei tumori oligodendrogliali in progressione dopo la chirurgia, sembra essere più effi-

cace del trattamento con TMZ con schedula standard, ed è relativamente sicuro.

Nei pazienti che sviluppano linfopenia grave è possibile passare alla schedula standard con normalizzazione della linfopenia in pochi mesi.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Una schedula innovativa per la fotemustina nel glioblastoma multiforme recidivato o ricorrente dopo terapia con temozolomide: dati finali di uno studio di fattibilità monocentrico

A. MARINELLI, L. MOLINO, C. BUONERBA, S. DE PLACIDO

Dipartimento di Endocrinologia, Oncologia Molecolare e Clinica, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Il nostro studio di fattibilità ha come obiettivo primario quello di investigare l'utilizzo della fotemustina (FTMS), sotto il profilo della tossicità e della intensità di dose raggiunta quale terapia per pazienti affetti da glioblastoma multiforme recidivato o in progressione in seguito alla somministrazione di temozolomide (TMZ).

Ventuno pazienti sono giunti alla nostra osservazione, omogenei per diagnosi e terapia di prima linea effettuata, ed è stata loro somministrata la FTMS, secondo una schedula che prevedeva la somministrazione di una dose standard di 208 mg di FTMS ogni due settimane, per un ciclo di trattamento di 8 settimane, con un numero massimo previsto di 5 somministrazioni. Rispetto al trattamento standard, che prevede 3 somministrazioni di FTMS alla dose di 100 mg/m², seguita da un periodo di riposo di 4-6 settimane, l'incremento dell'intensità di dose è stato ottenuto sia attraverso l'escalation della dose che l'aumento della densità di dose. L'escalation è stata ottenuta somministrando a tutti i pazienti la dose standard di 208 mg e calcolando successivamente la dose riferita al metro quadro di superficie corporea, raggiungendo quindi un range di dose che va da 110 mg/m² a 140 mg/m². L'aumento di densità di dose è stato ottenuto incrementando il numero di somministrazio-

ni nel periodo di riferimento di 8 settimane (5 anziché 3 della schedula registrativa).

I risultati preliminari ottenuti su tutti i 21 pazienti protraitati con TMZ indicano una tossicità ematologica complessiva di grado 3 o 4 intorno al 4% (un paziente su 21 ha patito piastrinopenia di grado 3). L'intensità di dose ottenuta è pari a circa 55 mg/m²/settimana. Se parliamo questo dato alla dose intensity raggiungibile con la sola fase induttiva del trattamento a dosi standard o a dosi ridotte, rapportata al periodo di riferimento della nostra schedula che è di 8 settimane, si ottiene che la dose intensity raggiunta nel nostro studio è maggiore, rispettivamente per la dose standard e per la dose ridotta di 1,41 e 1,85 volte. Il tasso di controllo della malattia, includendo in questo le risposte complete, le risposte parziali e le stabilizzazioni è del 75%, mentre la sopravvivenza mediana è di 20 mesi. Questi dati, aggiornati al 30 maggio 2009, ci spingono a ritenere questa schedula di somministrazione della FTMS meglio tollerata rispetto al trattamento standard, per il quale lo studio registrativo riporta una tossicità ematologica di grado 3 o 4 del 30%, e valida, dal punto di vista del raggiungimento della intensità di dose, una nuova modalità di somministrazione.

Corrispondenza: Dr. Alfredo Marinelli, Dipartimento di Endocrinologia, Oncologia Molecolare e Clinica, Università degli Studi "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462313-4278, fax 081-7463668, e-mail: almarine@unina.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 163.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Bevacizumab nei gliomi di alto grado in progressione: patterns di risposta, recidiva e tossicità

E. TREVISAN, E. PICCO, S. GRECO CRASTO*, R. RUDÀ, A.M. FABRINI**, V. SCOTTI**,
M. CAROLI***, I. LOLLI****, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino

** U.O. di Radiologia, Ospedaliera Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

*** U.O. di Radioterapia, Università degli Studi, Pisa*

**** U.O. di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena",
Università degli Studi, Milano*

***** U.O. di Oncologia Medica, Policlinico, Bari*

BACKGROUND. Il bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), utilizzato da solo o in associazione ad agenti citotossici, si è dimostrato efficace nel trattamento dei gliomi maligni in progressione. Dalle prime segnalazioni della letteratura sono emersi patterns di risposta e di recidiva differenti da quelli osservati con gli agenti alchilanti ed un profilo di tossicità peculiare.

OBIETTIVI. Valutare le caratteristiche radiologiche dei pazienti che hanno risposto e di quelli che sono andati in progressione in corso di trattamento con bevacizumab da solo o in associazione ad altri agenti (irinotecano e fotemustina). Valutare il profilo di tossicità correlato alla terapia antiangiogenetica.

PAZIENTI E METODI. Dal novembre 2007 al maggio 2009 abbiamo trattato 71 pazienti, 28 femmine e 43 maschi, con una età mediana di 56 anni (range: 29-70). Due pazienti sono stati trattati con bevacizumab da solo (10 mg/kg ogni 2 settimane); 26 pazienti con bevacizumab (10 mg/kg) in associazione a irinotecano ogni 2 settimane e 43 pazienti con bevacizumab in associazione a fotemustina.

I pazienti sono stati monitorizzati dal punto di vista radiologico con una RM encefalica con gadolinio basale (prima di iniziare il trattamento), un controllo dopo 4-5 settimane dell'inizio del trattamento e poi ogni 2-3 mesi secondo l'andamento clinico.

Dal punto di vista ematologico, i pazienti sono stati monitorizzati inizialmente con un emocromo settimanale per i primi 2 mesi, poi ogni 2 settimane nei casi in trattamento con bevacizumab da solo o con bevacizumab+irinotecano, ed ogni 3 settimane nei casi in trattamento con bevacizumab e fotemustina (prima della somministrazione della terapia, prevista ogni 2 settimane nei primi due casi e ogni 3 nell'ultimo). Inoltre, i pazienti sono stati monitorizzati dal punto di vista pressorio: è stato effettuato un monitoraggio settimanale e prima e dopo ogni somministrazione del farmaco nei casi senza riscontro di valori pressori elevati e un monitoraggio più frequente in caso di valori pressori aumentati. Tutti i pazienti hanno eseguito ogni 2-3 settimane anche il controllo della funzionalità renale e del sedimento urinario, per escludere proteinuria.

RISULTATI. Complessivamente abbiamo osservato una "response rate" del 31% nei pazienti trattati con bevacizumab e irinotecano e del 46% in quelli trattati con bevacizumab e fotemustina. Si è avuta nessuna risposta completa (CR) nei pazienti trattati con bevacizumab+irinotecano; l'8% di CR nei trattati con bevacizumab+fotemustina; il 31% risposte parziali (PR) con bevacizumab+irinotecano, il 38% con bevacizumab+fotemustina; infine, una risposta parziale e una stabilizzazione nei 2 pazienti trattati con solo bevacizumab. Le risposte più significative si sono osservate nei pazienti che presentavano un quadro radiologico con

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan73@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 164-165.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

esteso edema perilesionale, mentre si è rilevata scarsa o nulla risposta nei pazienti con piccoli nodi solidi enhancing. Attualmente 43/71 pazienti hanno avuto una progressione di malattia: locale in 33 casi (76%), locale e a distanza (lesioni multicentriche intracraniche, localizzazioni cutanee, leptomeningee e subependimali) in 7 casi (16%), ed una progressione solo sulle sequenze FLAIR-T2, senza aree assumenti mezzo di contrasto, in 3 casi (7%). I principali effetti collaterali osservati sono stati: mielotossicità di grado lieve-moderato (5-13%) e astenia di grado moderato (50%). Effetti collaterali più rari sono stati: l'ipertensione

arteriosa lieve (grave in 1 solo caso), la proteinuria lieve, i microsanguinamenti intratumorali asintomatici (5%), un caso di emorragia lobare ed eventi trombotici (5%).

CONCLUSIONI. Il bevacizumab, da solo o in associazione ad agenti citotossici, è stato ben tollerato ed è attivo nel trattamento dei gliomi di alto grado in progressione. I patterns di progressione sono parzialmente differenti da quelli riscontrati con l'utilizzo dei soli agenti alchilanti. Su una parte di questa casistica è in corso uno studio di correlazione fra la RM perfusionale e risposta/sopravvivenza nei pazienti trattati.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Studio di fase II con cisplatino e temozolomide in pazienti con glioblastoma pesantemente pretrattati e refrattari alla temozolomide

F. ZUSTOVICH, G. LOMBARDI, D. CECCHIN*, A. DELLA PUPPA**, A. ROTILIO**,
R. SCIENZA**, D. PASTORELLI

U.O.C. di Oncologia Medica I, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova

** U.O. di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

*** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

BACKGROUND. Vi è evidenza pre-clinica di un sinergismo tra il cisplatino e la temozolomide dovuto ad una più alta inibizione di O6-alkyl-guanine-alkyltransferase (AGAT), un enzima coinvolto nel sistema "mismatch repair". In assenza di una terapia standard di seconda linea per i gliomi maligni ad alto grado, abbiamo disegnato questo studio di fase II con obiettivi primari la valutazione del tasso di risposta e della tossicità ed obiettivi secondari la valutazione della sopravvivenza libera da malattia a 6 mesi (PFS-6), il tempo alla progressione e la sopravvivenza dall'inizio del trattamento.

PAZIENTI E METODI. Abbiamo arruolato 19 pazienti con glioblastoma refrattario a trattamento primario (chirurgia, radioterapia e temozolomide adiuvante). I pazienti erano pesantemente pretrattati (la maggior parte dei pazienti erano già stati trattati con una seconda chirurgia, Gliadel® e chemioterapia seconda o terza linea). L'età mediana è stata di 62 anni (range: 18-72); il rapporto maschi/femmine era 11/8; la mediana del Performance Status (PS) era uguale a 2 (PS = 1 in 2 pazienti, PS = 2 in 13 pazienti e PS = 3 in 4 pazienti). Ogni paziente ha ricevuto cisplatino alla dose di 75 mg/m² il giorno 1 e temozolomide alla dose di 150 mg/m² dal giorno 1 al giorno 5 ogni 21 giorni fino a progressione di malattia o maggiore tossicità. La rivalutazione di malattia veniva effettuata ogni 2 cicli di CT con una RM con gadolinio.

RISULTATI. Sono stati somministrati 79 cicli totali (mediana per paziente: 4). La tossicità è stata gestibile, soprattutto di grado 1-2 ed in particolare ematologica, gastroenterologica (nausea e vomito) ed astenia.

Abbiamo ottenuto un tasso di risposta globale del 29,4%, con nessuna risposta completa.

Il tasso di controllo di malattia (risposte più stabilizzazioni) è stato del 64,7%. La mediana del tempo alla progressione, con il metodo di Kaplan-Meier, è stata di 3,75 mesi (CI 95%; 2,4-5,6) mentre la mediana di sopravvivenza dall'inizio del trattamento è stata di 6,75 mesi (CI 95%; 4,6-11). Il PFS-6 è stato del 28%. La sopravvivenza globale mediana dalla diagnosi è stata di 20,6 mesi (CI 95%; 15,7-non disponibile).

CONCLUSIONE. La combinazione di temozolomide e cisplatino è sicura nel trattamento del glioblastoma refrattario alla temozolomide, anche in pazienti pesantemente pretrattati e con ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) scaduto. I dati di efficacia sono apprezzabili specialmente se si considerano le caratteristiche estremamente sfavorevoli della popolazione in studio, con ECOG PS mediano di 2 e trattamento di III e talvolta di IV linea. Il dato di sopravvivenza globale mediana, quasi di 20 mesi, conferma l'utilità di un approccio intensivo in questi pazienti.

Corrispondenza: Dr. Fable Zustovich, U.O.C. di Oncologia Medica I, Istituto Oncologico Veneto, via Gattamelata 64, 35100 Padova (PD), tel. 049-8215914, fax 049-8215904, e-mail: fable.zustovich@ioveneto.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 166.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Terapia loco-regionale

COMUNICAZIONI:

Moderatori:

M. Iacoangeli (Ancona) e L. Volpin (Vicenza)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA LOCO-REGIONALE"**□ Follow up a lungo termine di una serie di glioblastomi trattati con Gliadel®**

G.M. LICASTRO, A. GRINER, A. MOBILIA*, A. ASSI*, G.P. TONNARELLI

*S.C. di Neurochirurgia, Ospedale Civile, Legnano (Milano)*** U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale Civile, Legnano (Milano)*

INTRODUZIONE. La chemioterapia intraoperatoria con wafers di carmustina (Gliadel®) rappresenta ormai da anni in Italia un consolidato approccio terapeutico per i gliomi maligni. Nel corso del 2006 abbiamo trattato con Gliadel® 5 pazienti con glioblastoma multiforme. Tale serie è già stata oggetto di precedente pubblicazione.

OBBIETTIVI. L'obiettivo di questo contributo è effettuare un follow up a lungo termine di questi casi, senza ovviamente poter pensare di dedurre dei dati statistici, ma effettuando una attenta descrizione dei singoli casi e da un punto di vista biologico e terapeutico.

MATERIALI E METODI. Trattasi di 3 donne e 2 uomini con una età media di 59 anni (range: 38-71), che sono stati sottoposti ad intervento di rimozione di glioblastoma multiforme tra il febbraio e l'ottobre 2006. Dopo asportazione microscopicamente radicale e conferma all'esame estemporaneo di diagnosi di glioma grado IV della WHO, abbiamo proceduto ad impianto di wafers di Gliadel® con un numero variabile tra 6 e 8. In un caso, la presenza di ematoma nel cavo operatorio ha portato, in terza giornata, a reintervento, consistito anche nella rimozione dei Gliadel®.

RISULTATI E CONCLUSIONI. Una paziente per ragioni geografiche ha eseguito le successive terapie in altra sede e pertanto è stata esclusa dal follow up. Un altro caso (vista la rimozione forzata degli impianti) non è stato compreso. Il follow up time nei 3 casi è stato mediamente 23,6 mesi. In dettaglio, una paziente di 71 anni è sopravvissuta 23 mesi, un'altra donna di 63 anni è vissuta per 17 mesi, infine un uomo di 41 anni è ancora in vita dopo 31 mesi dalla diagnosi di glioblastoma.

Tutti i 3 casi hanno effettuato radioterapia postoperatoria (rispettivamente 60, 58 e 60 Gy secondo il protocollo standard per glioblastoma).

L'intervallo libero da malattia (PFS: Progression Free Survival) è variato tra 10 e 26 mesi. In sede congressuale sono presentati dettagliatamente tutti i 3 casi, arricchiti dall'analisi molecolare dei tumori.

Anche se statisticamente non significativa, riteniamo rilevante la sopravvivenza di questa serie di pazienti. L'impianto di Gliadel® appare essere, ovviamente in associazione alla radioterapia ed ad altri chemioterapici, una valida opzione di trattamento del glioblastoma.

Corrispondenza: Dr. Giovanni Maria Licastro, S.C. di Neurochirurgia, Ospedale Civile, via Candiani 2, 20025 Legnano (MI), tel. 0331-449213, fax 0331-449407, e-mail: giovanni.licastro@ao-legnano.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 168.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Prime valutazioni sull'efficacia del trattamento con chemioterapia locale (Gliadel®) in pazienti con glioma cerebrale

M. CAROLI, M. CASTIGLIONE, M.A.S. ZELLA, F. PORTALURI, C. MENGHETTI*, A. DE SANTIS*, S.M. GAINI

U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Fondazione I.R.C.C.S.

Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

** U.O. Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Istituto Ortopedico "Galeazzi", Milano*

L'obiettivo del nostro studio vuole essere quello di valutare se esiste un effetto positivo del trattamento chemioterapico locale con Gliadel®, in pazienti con recidiva di glioma. Il posizionamento di Gliadel® è stato possibile nei nostri due Centri a partire dall'autunno del 2006. Da allora abbiamo arruolato 27 pazienti (15 uomini e 12 donne) di età compresa tra i 24 e i 67 anni (età mediana 40 anni), tutti con diagnosi pregressa di glioma cerebrale così distribuiti: 14 glioblastomi (51,85%), 13 gliomi di terzo grado (48,15%), di cui 6 rappresentavano l'evoluzione anaplastica di gliomi inizialmente di basso grado.

La nostra impostazione è stata quella di riservare tale trattamento solo in fase di recidiva giudicata suscettibile di nuovo intervento chirurgico in pazienti con buon Karnofsky (> 70) e un tempo di progressione (TTP) globale di almeno sei mesi. I pazienti con pregressa diagnosi di glioblastoma erano stati precedentemente sottoposti a trattamento chemioradioterapico con protocollo Stupp. Nel gruppo dei terzi gradi, due con diagnosi di astrocitoma anaplastico erano stati sottoposti al protocollo Stupp, otto avevano eseguito radioterapia e chemioterapia adiuvante e in tre casi (oligodendrogliomi con delezione di 1p e 19q) era stata somministrata in prima istanza la sola chemioterapia con temozolomide. In due soli pazienti (7,4%), rispettivamente con diagnosi di glioblastoma e astrocitoma anaplastico, l'impianto di Gliadel® è stato effettuato in prima istanza (in entrambi era disponibile una diagnosi istologica da recente biopsia stereotassica).

L'epoca di comparsa della recidiva rispetto alla precedente diagnosi variava dai tre mesi ai sette anni in base all'istologia iniziale. Tutti i pazienti si presentavano alla recidiva con un KPS > 70, segno che hanno mantenuto una buona qualità di vita nonostante la progressione del tumore.

Un numero variabile di wafers di carmustina (da 4 a 8 contenenti, ciascuno 7,7 mg di farmaco) sono stati impiantati nella cavità tumorale residua allo scopo di controllare la recidiva locale.

Dopo l'impianto di Gliadel® tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapie di seconda o terza linea. In particolare: sette pazienti sono stati sottoposti ad altri trattamenti chemioterapici diversi dalla temozolomide (fotemustina, bevacizumab, irinotecano, tamoxifene). I pazienti in cui la seconda diagnosi è stata di glioblastoma (pregresso terzo grado) è stato effettuato il protocollo Stupp completo.

I risultati preliminari su tutti i pazienti trattati mostrano una buona tollerabilità del trattamento senza nessun effetto di sommazione della tossicità. Viene segnalata in sei casi l'insorgenza di crisi epilettiche nei giorni successivi all'intervento di posizionamento. Dieci pazienti sono deceduti a distanza di 6-24 mesi dall'impianto del chemioterapico locale (tutti con glioblastoma). La mediana di sopravvivenza dal momento dell'impianto è stata di 8 mesi.

Dall'analisi di questa piccola casistica si possono trarre alcune considerazioni preliminari: appare giustificato l'utilizzo del Gliadel® in un selezionato numero di casi in fase di progressione o recidiva, suscettibile di nuovo trattamento.

Corrispondenza: Dr.ssa Manuela Caroli, Fondazione I.R.C.C.S. Ospedale "Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", via F. Sforza 35, 20122 Milano (MI), tel. 02-55035502, fax 02-59902239, e-mail: man.caroli@tin.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 169-170.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

to chirurgico, poiché è una procedura nel complesso ben tollerata e poiché consente ai pazienti un adeguato intervallo fra reintervento e terapie di seconda o terza linea. Il controllo di malattia locale appare accettabile con un tempo libero mediano alla ulteriore progressione di 8 mesi.

In tre quarti dei casi la ripresa di malattia si è verificata ai margini della cavità chirurgica, a conferma della natura infiltrante e pluricentrica dei gliomi cerebrali e della limitazione spazio-temporale di qualunque terapia loco-regionale.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA LOCO-REGIONALE"

□ **Trattamento con wafers di carmustina associato a terapia radiante e chemioterapia concomitante e adiuvante con temozolomide dopo asportazione chirurgica di glioblastoma di prima diagnosi**

A. DELLA PUPPA, M. ROSSETTO, P. CICCARINO, F. ZUSTOVICH*, F. BERTI**, R. MANARA***, M.P. GARDIMAN****, D. CECCHIN*****, A. ROTILIO, R. MOTTARAN, D. D'AVELLA, R. SCIENZA

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O.C. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

*** U.O.C. di Radioterapia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto, Padova*

**** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

***** U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

****** Servizio di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

L'impianto locale di wafers di carmustina dopo l'asportazione chirurgica di gliomi di alto grado è una pratica ormai comune nella pratica clinica^(1,2,4). Tuttavia, mentre sono ormai numerosi i dati in letteratura sulla sua associazione con la radioterapia, minori sono invece i dati disponibili sulla sicurezza ed efficacia della sua associazione con la chemioterapia con temozolomide⁽³⁾.

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati clinici e radiologici di una serie consecutiva di 18 pazienti sottoposti al trattamento multimodale (chirurgia, wafers di carmustina, radioterapia, chemioterapia concomitante e adiuvante con temozolomide) per glioblastomi di prima diagnosi c/o l'Unità di Neurochirurgia di Padova negli ultimi 18 mesi (ottobre 2007 - maggio 2009). In particolare, sono stati studiati la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

Il follow up clinico dei pazienti della nostra casistica varia tra 2 e 18 mesi. Gli eventi avversi nel postoperatorio teoricamente riferibili all'impianto dei wafers sono stati in 1 caso di comizialità, in 2 casi di problematiche nella guarigione della ferita chirurgica ed in 1 caso di edema cerebrale maligno. In nessun caso si sono verificate complicanze settiche. In riferimento al trattamento concomitante e adiuvante l'incidenza di tossicità terapeutica è apparsa sovrap-

ponibile a quella descritta tra i pazienti non sottoposti a impianto dei wafers e comunque non si sono avuti casi che abbiano richiesto la sospensione del trattamento. Per quanto riguarda l'efficacia, i pazienti sono ad oggi tutti viventi. Il tempo libero da progressione è stato mediamente di 8 mesi.

I dati ricavati dall'analisi della nostra casistica confermano i dati noti dalla letteratura che sostengono la sicurezza e l'efficacia del trattamento multimodale.

BIBLIOGRAFIA

1. Attenello F.J., Mukherjee D., Dato G., McGirt M.J., Bohan E., Weingart J.D., Olivi A., Quinones-Hinojosa A., Brem H.: Use of Gliadel (BCNU) wafer in the surgical treatment of malignant glioma: a 10-year institutional experience. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (10): 2887-2893.
2. Hart M.G., Grant R., Garside R., Rogers G., Somerville M., Stein K.: Chemotherapeutic wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD007294.
3. McGirt M.J., Than K.D., Weingart J.D., Chaichana K.L.,

Corrispondenza: Dr. Alessandro Della Puppa, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: alessandro.dallapuppa@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 171-172.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Attenello F.J., Olivi A., Laterra J., Kleinberg L.R. et al.: Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2009; 110 (3): 583-588.

4. Sabel M., Giese A.: Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Curr Med Res Opin* 2008; Oct 20 [Epub ahead of print].

□ **Necessità di un follow up postoperatorio specifico per il paziente trattato con wafers di carmustina dopo asportazione di glioma d'alto grado**

A. DELLA PUPPA, P. CICCARINO, M. ROSSETTO, F. ZUSTOVICH*, F. BERTI**, R. MANARA***, M.P. GARDIMAN[◇], D. CECCHIN^{◇◇}, A. ROTILIO, P. CARLI*, M. ERMANI^{◇◇◇}, D. D'AVELLA, R. SCIENZA

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O.C. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

*** U.O.C. di Radioterapia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto, Padova*

**** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

◇ U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

◇◇ Servizio di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

◇◇◇ Clinica Neurologica I, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

In seguito all'impianto chirurgico dei wafers di carmustina, il rilascio del principio attivo avviene per circa 3-4 settimane. È quindi in tale periodo che deve concentrarsi l'attenzione su questi pazienti per rilevare le complicanze riferibili al trattamento che, seppur raramente, possono presentarsi. Tuttavia, nonostante la particolarità e, in parte, la novità per il neurochirurgo rappresentata dal trattamento oncologico locale, non sono completamente definite le migliori modalità di monitoraggio clinico a cui devono essere sottoposti i pazienti. Infatti, non vi sono chiare indicazioni in letteratura sul follow up clinico e strumentale, né sul trattamento delle complicanze né tantomeno sulla loro, se possibile, prevenzione^(1,2,3). Lo scopo di questo lavoro è quello di tentare di definire le modalità e la tempistica del follow up dei pazienti trattati con impianto di wafers di carmustina sulla base dell'esperienza del nostro Centro. A tal fine sono stati analizzati retrospettivamente i casi di pazienti trattati con chemioterapia locale con carmustina presso l'Unità Operativa di Neurochirurgia di Padova negli ultimi 18 mesi. Sono stati rivisti i dati clinici e radiologici riguardanti sia il preoperatorio che il postoperatorio fino a 6 settimane dopo l'intervento chirurgico. L'analisi retrospettiva dei pazienti trattati mostra innanzitutto come le reali complicanze siano in realtà rare e come comunque si

presentino con una frequenza non superiore rispetto a quanto rilevato nei gruppi di controllo. La non rara insorgenza di edema cerebrale è il diretto risultato dell'effetto locale del chemioterapico. Quando però l'edema è di tale entità da richiedere un trattamento corticosteroidico ad alte dosi con ospedalizzazione del paziente e viene quindi definito edema maligno, come in 2 pazienti nel nostro caso, esso assume il significato di complicanza. L'edema è un evento che peraltro non si presenta in tutti i pazienti e che comunque può essere ben controllato mediante un trattamento cortico-steroidico che sia adeguato sia per posologia che per durata. Anche la complicanza comiziale è rara e nella nostra esperienza è comunque sempre associata a valori inferiori al range terapeutico dell'anticomiziale in uso. Il follow up radiologico è fondamentalmente basato sulle sequenze standard RM. L'interpretazione delle immagini è resa però più complessa dalla presenza delle alterazioni di segnale dovute sia direttamente che indirettamente ai wafers. Alcune sequenze RM si sono dimostrate estremamente importanti per rilevare le possibili complicanze settiche, mentre altre sono risultate particolarmente disturbate dalla presenza dei wafers. A nostro avviso è estremamente importante il tentativo di rilevare delle caratteristiche sia cliniche che radiologiche che possano permettere di

Corrispondenza: Dr. Alessandro Della Puppa, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: alessandro.dallapuppa@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 173-174.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

identificare, se possibile, delle categorie di pazienti a rischio per l'insorgenza della complicità, soprattutto edemigena. Le nostre conclusioni sono che i pazienti sottoposti ad impianto di wafers di carmustina necessitano di un follow up clinico-strumentale, particolarmente nella fase precoce, che sia specifico per questa tipologia di pazienti e definito sulla base delle peculiarità del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Attenello F.J., Mukherjee D., Dato G., McGirt M.J., Bohan E., Weingart J.D., Olivi A., Quinones-Hinojosa A., Brem H.: Use of Gliadel (BCNU) wafer in the surgical treatment of malignant glioma: a 10-year institutional experience. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (10): 2887-2893.
2. Brem H., Piantadosi S., Burger P.C., Walker M., Selker R., Vick N.A., Black K., Sisti M. et al.: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995; 345 (8956): 1008-1012.
3. Westphal M., Ram Z., Riddle V., Hilt D., Bortey E.: Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir* 2006; 148 (3): 269-275.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA LOCO-REGIONALE"**□ Importanza della sequenza pesata in diffusione nel periodo postoperatorio nei pazienti trattati con wafer di carmustina nei glomi ad alto grado**

R. MARDARI, A. DELLA PUPPA*, R. MANARA, M. ROSSETTO*, M. CALDERONE, F. ZUSTOVICH**, R. SCIENZA*

*U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova**** Dipartimento di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

La chemioterapia locale con wafer di carmustina (Gliadel®) è in uso da alcuni anni nel trattamento dei gliomi maligni di prima diagnosi o recidivi. In questi casi, l'asportazione chirurgica abbinata al trattamento chemoterapico locale possono determinare quadri clinico-neuroradiologici di difficile interpretazione.

Presentiamo 2 pazienti trattati con Gliadel® sottoposti a intervento chirurgico di asportazione di glioblastomi recidivanti. Entrambi i pazienti hanno presentato, a circa un mese di distanza dall'intervento chirurgico, deterioramento neurologico associato a febbre. La RM cerebrale con mezzo di contrasto ha evidenziato, in corrispondenza del cavo chirurgico, una lesione cistica caratterizzata da cerchi di impregnazione post-mezzo di contrasto e da marcato edema perilesionale. Tali cisti presentavano, peraltro, un diverso comportamento nella sequenza pesata in diffusione

(DWI: Diffusion Weighted Imaging), risultando iperintensa in un caso ed ipointensa nell'altro. Per tale motivo le lesioni sono state interpretate rispettivamente come complicanza asessuale e come chemionecrosi con formazione di una cisti in tensione. Il primo paziente è stato sottoposto a drenaggio chirurgico della cavità asessuale, mentre il secondo caso ha risposto rapidamente alla terapia corticosteroidica.

I complessi fenomeni parenchimali determinati dal trattamento chemioterapico locale con wafer di carmustina possono creare importanti difficoltà di diagnosi differenziale in caso di complicanze cliniche nel decorso postoperatorio. La sequenza DWI può aiutare a discriminare complicanze asessuali dai fenomeni di chemionecrosi e dovrebbe quindi essere inserita, a nostro parere, nel protocollo neuroradiologico di follow up accanto alle sequenze convenzionali.

Corrispondenza: Dr.ssa Rodica Mardari, U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 2, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213667, fax 049-8213673, e-mail: rodica.mardari@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 175.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA LOCO-REGIONALE"

□ **Impianto di wafers di carmustina
in caso di residua comunicazione del cavo chirurgico
con il sistema ventricolare dopo asportazione
di gliomi di alto grado**

A. DELLA PUPPA, P. CICCARINO, M. ROSSETTO, F. ZUSTOVICH*, F. BERTI**, R. MANARA***,
M.P. GARDIMAN****, A. ROTILIO, D. D'AVELLA, R. SCIENZA

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O.C di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

*** U.O.C. di Radioterapia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto, Padova*

**** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

***** U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

L'utilizzo dei wafers di carmustina come terapia loco-regionale trova impiego dopo l'asportazione chirurgica di gliomi d'alto grado sia di prima diagnosi che recidivi. Tra le controindicazioni relative al loro utilizzo è segnalata la presenza di una comunicazione tra cavo chirurgico residuo e sistema ventricolare. Ciò infatti potrebbe costituire una possibile via di migrazione dei wafers nelle cavità ventricolari con la possibilità di complicanze cliniche anche gravi in seguito all'insorgenza di idrocefalo ostruttivo (*Gallego J.M., Barcia J.A., Barcia-Marino C.: Fatal outcome related to carmustine implants in glioblastoma multiforme. Acta Neurochir 2007; 149 (3): 261-265*).

Per verificare tale dato sono state analizzate retrospettivamente le caratteristiche cliniche e radiologiche di 4 pazienti sottoposti c/o il nostro Centro a impianto di wafers di carmustina dopo asportazione di gliomi di alto grado. Nei 4 casi presentati il cavo chirurgico residuo comunicava direttamente con le cavità ventricolari mediante una solu-

zione di continuo della parete variabile tra 8 e 16 mm. Prima dell'impianto dei wafers si provvedeva alla riparazione dei difetti mediante l'applicazione di materiali emostatici (Spongostan) fissati con Surgicel. Il follow up clinico-radiologico dei pazienti varia tra 8 e 14 mesi. Rivedendo i dati clinici e radiologici dei pazienti, non si sono osservati casi di migrazione di un wafer, o di un frammento, nelle cavità ventricolari. Più in generale, non sono stati rilevati eventi avversi riferibili al trattamento chemioterapico locale.

La nostra esperienza dimostra come piccole soluzioni di continuo della parete ventricolare residue dopo l'asportazione chirurgica non costituiscano necessariamente un problema per l'impianto di wafers di carmustina. È auspicabile che altre e più ampie esperienze chirurgiche permettano di definire in modo più accurato le modalità dell'impianto del chemioterapico e le eventuali precauzioni da adottare qualora si presentasse tale evenienza.

Corrispondenza: Dr. Alessandro Della Puppa, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: alessandro.dallapuppa@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 176.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Radioterapia

COMUNICAZIONI:

Moderatori (prima parte):

V. Donato (Roma) e M. Gerosa (Verona)

Moderatori (seconda parte):

F. Colombo (Vicenza) e I. Milanesi (Milano)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ **Trattamento radioterapico stereotassico ipofrazionato degli schwannomi vestibolari: controllo locale e conservazione dell'udito nel medio-lungo periodo**

I. MILANESI*, M. MARCHETTI*[◇], L.C. BIANCHI[◇], G. BELTRAMO[◇], L. BRAIT[◇], A. BERGANTIN[◇], A. FRANZINI*, S. GIOMBINI*, G. BROGGI*^{◇◇}, C.L. SOLERO*, L. FARISELLI^{◇◇}

* Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

[◇] U.O. di Radioterapia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

^{◇◇} Centro Diagnostico Italiano (C.D.I.), Milano

OBBIETTIVO. L'efficacia del trattamento radiochirurgico stereotassico dei neurinomi del nervo acustico è dimostrata da numerose esperienze. Considerata la natura favorevole di tali lesioni, appare oggi anacronistica la sola valutazione in termini di controllo locale di malattia. La conservazione dell'udito e della funzione del nervo facciale deve essere considerata come elemento fondamentale nella definizione di successo nel trattamento di queste lesioni. I dati presenti in letteratura riportano che i pazienti sottoposti a trattamento radiochirurgico in singola frazione hanno una probabilità di conservare l'udito pari al 50-70%. Lo sviluppo di Cyberknife (1999), sistema di radioterapia stereotassica guidato dalle immagini dotato di un grado di precisione sub-millimetrico, ha reso agevoli i trattamenti frazionati. In questo lavoro, riportiamo la nostra esperienza nel trattamento dei neurinomi del nervo acustico con trattamento ipofrazionato. Particolare attenzione è posta allo studio della funzione uditiva nel medio-lungo periodo post-trattamento.

PAZIENTI E METODI. Nel periodo compreso fra il giugno 2004 e il marzo 2008, presso la Fondazione Istituto Neurologico "C. Besta", sono sottoposti a trattamento radioterapico stereotassico con Cyberknife 93 pazienti affetti da neurinoma del nervo acustico. In questo studio sono stati inclusi 61 pazienti sottoposti a trattamento ipofrazionato con schema di 18 Gy in 3 frazioni. Ulteriore criterio di inclusione nello studio è stato, inoltre, un follow up minimo di 18 mesi. Di questi pazienti 22 erano stati precedentemente sottoposti a intervento chirurgico, mentre 39 sono stati sottoposti a radioterapia stereotassica come trattamento primario. Tutti i pazienti sono stati studiati con RM encefalica senza e con mezzo di contrasto prima e dopo il trattamento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione audiometrica (toni puri e comprensione verbale) e, conseguentemente, ricategorizzati in accordo con la classificazione proposta dalla American Academy of Otorinolaryngology - Head and Neck Surgery (*Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma)*). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113 (3): 179-180). Tutti i pazienti hanno effettuato regolare visita di controllo 2 mesi dopo il trattamento ed ogni 6 mesi dopo la prima visita. Al fine di migliorare la definizione del volume bersaglio, il piano di trattamento è stato sempre definito su fusione di immagini TC e RM. Il PTV (Planning Target Volume) è stato definito come il volume tumorale senza margini. Il volume medio delle lesioni trattate è stato di 4,5 cc (range: 0,05-13,2 cc; mediana 3,6 cc).

RISULTATI. Il periodo medio di follow up è stato di 31 mesi (range: 18-57 mesi). Quattro pazienti sono stati persi durante il periodo di follow up per decesso. Un paziente è deceduto in seguito ad ictus cerebri e 3 pazienti per malattie extracerebrali concomitanti. Il controllo locale di malattia è stato raggiunto nel 95% dei casi. Il 18% delle lesioni ha evidenziato una parziale risposta al trattamento (riduzione > del 25%). Solo il 5% dei pazienti ha avuto un pro-

Corrispondenza: Dr.ssa Ida Milanesi, U.O. di Radioterapia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942774, fax 02-23942543-2462, e-mail: milanesi.i@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 178-179.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

gressione di malattia (definita come qualsiasi aumento volumetrico della lesione). Il 75% dei pazienti con un udito normale, o solo lievemente compromesso, nel periodo pretrattamento (classi A e B secondo la classificazione della American Academy of Otorinolaryngology - Head and Neck Surgery), ha mantenuto una funzione uditiva utile. Solo il 18% ha sviluppato una ipoacusia pressoché completa (classe D). Le ulteriori complicanze associate al trattamento sono state di solito lievi, limitate allo sviluppo di acufeni o vertigini ed in genere un peggioramento di una condizione preesistente. Cinque pazienti hanno sviluppato

un idrocefalo, che ha necessitato di un intervento di derivazione ventricolo-peritoneale. Un paziente, affetto da una grave encefalopatia vascolare, poi deceduto per infarto miocardico acuto, ha sviluppato un infarcimento emorragico della lesione 28 mesi dopo il trattamento.

CONCLUSIONI. Nonostante i dati siano ancora preliminari, il trattamento ipofrazionato con Cyberknife dei neurinomi del nervo acustico appare sicuro ed efficace. Esso presenta un ottimo tasso di controllo locale di malattia ed appare in grado di preservare una buona funzione uditiva in una percentuale significativa di pazienti.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ **Studio di fase II che compara la radiochirurgia con Cyberknife più o meno temozolomide "dose dense" nel trattamento dei gliomi ricorrenti. Dati preliminari**

A. PONTORIERO, A. CONTI*, D. ARPA, D. PONTORIERO*, C. SIRAGUSA**, F. MIDILI**,
A. GERMANÒ*, P. FROSINA, F. TOMASELLO*, C. DE RENZIS

Dipartimento di Scienze Radiologiche, U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Università degli Studi, Messina

** Dipartimento di Neuroscienze, U.O.C. di Clinica Neurochirurgica, Università degli Studi, Messina*

*** U.O. di Fisica Medica e Radioprotezione, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina*

INTRODUZIONE. Il glioblastoma multiforme recidiva nel 90% dei casi intorno a 32-36 settimane dal trattamento. La sopravvivenza mediana, dopo recidiva è di 6-8 mesi, e il

tempo medio alla progressione è di 14 settimane. I ritrattamenti con radioterapia rappresentano una condizione difficile da eseguire a causa del rischio di radionecrosi. Tut-

tavia, sistemi altamente conformali, come il Cyberknife, consentono di erogare alte dosi in regime di ipofrazioneamento, risparmiando notevolmente i tessuti sani circostanti. La combinazione con schemi chemioterapici alterati aumenta l'efficacia del solo trattamento radioterapico, fornendo la possibilità di un controllo di malattia senza superare il limite dei 100 Gy di Biological Effective Dose: BED₂ della radionecrosi. L'obiettivo del nostro studio è quello di dimostrare la fattibilità, la tossicità e la sopravvivenza nei pazienti con glioma ricorrente sottoposti a radiochirurgia (SRS) con sistema Cyberknife, da solo o in associazione a temozolomide (TMZ) "dose dense".

MATERIALI E METODO. Dal luglio 2007 all'aprile 2009, sono stati trattati presso il nostro Centro 12 pazienti affetti da glioma ricorrente, di cui 7 (58,3%) femmine e 5 (41,7%) maschi, con un'età mediana di 58 anni (range: 39-70 anni). La radiochirurgia è stata eseguita

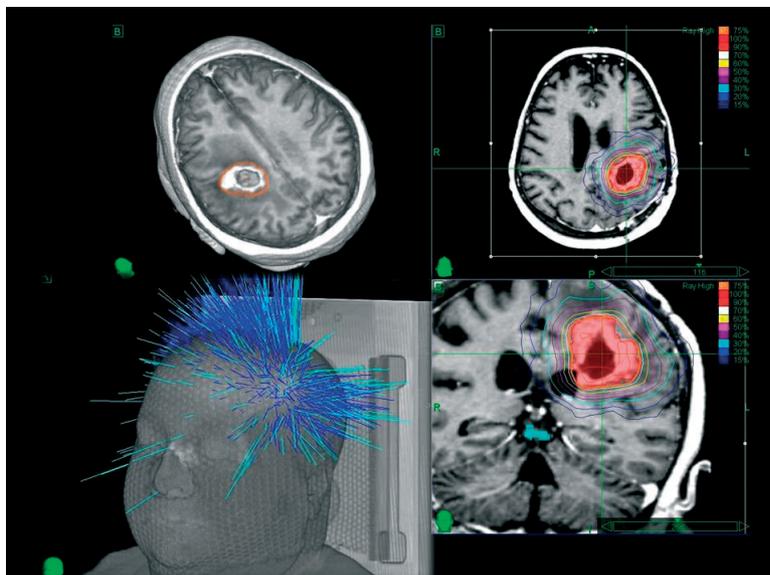


Figura 1. Recidiva di glioblastoma dopo chirurgia, radioterapia e temozolomide trattata con radiochirurgia mediante Cyberknife e temozolomide secondo schema "dose-dense". Tipico esempio di alta conformalità della dose ottenibile con la tecnologia robotica.

Corrispondenza: Dr. Antonio Pontoriero, U.O.C. di Radioterapia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università degli Studi, via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. 090-2217150, fax 090-2213192, e-mail: co.ponto@tiscalinet.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 180-181.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

con il Cyberknife, sistema di radiocirurgia “frameless” a guida di immagini. La temozolomide “dose dense” è stata somministrata una settimana dopo il trattamento radiocirurgico secondo lo schema 75mg/mq/die per 21 giorni ogni 28 giorni.

RISULTATI. Dei 12 pazienti, 7 sono stati sottoposti a trattamento combinato e 5 a radiocirurgia esclusiva. La dose mediana di prescrizione per i trattamenti combinati è stata di 20 Gy (range: 16-25 Gy), con una isodose mediana di prescrizione del 78% (range: 75-80%). La dose mediana per i trattamenti radiocirurgici esclusivi è stata di 18 Gy (range: 15-22 Gy), con una isodose mediana di prescrizione del 78% (range: 75-80%). Il volume mediano delle lesioni è stato di 14,2 cc per il gruppo SRS + TMZ e di 7,6 cc per la SRS esclusiva. I trattamenti sono stati eseguiti nel 42% dei casi in singola frazione e nel 58% dei casi in ipofrazionamento (2-5 frazioni). La tecnica utilizzata per la totalità dei pazienti è stata non isocentrica conformale non coplanare con il 6D skull tracking method. La sopravvi-

venza mediana è stata di 11 mesi nel gruppo sottoposto a radiocirurgia stereotassica più temozolomide e di 4 mesi nel gruppo con radiocirurgia esclusiva. In tutti i pazienti è stata praticata terapia con desametasone con dosi scalari per due settimane dalla fine del trattamento, tuttavia due pazienti hanno dovuto praticare terapia antiedemigena con mannitolo. La tossicità ematica di grado 1 è stata riscontrata in un solo paziente e comunque non ha richiesto la sospensione della temozolomide.

CONCLUSIONI. La nostra esperienza, in conformità con i dati più recenti della letteratura, dimostra che la radiocirurgia migliora, in casi selezionati, la sopravvivenza complessiva dei pazienti affetti da glioma ricorrente. L'uso di metodiche radiocirurgiche altamente conformali e frameless consente di erogare dosi più elevate e di utilizzare schemi ipofrazionati, al fine di un miglior controllo tumorale e un maggior risparmio del tessuto sano. Anche se si tratta di risultati preliminari, l'associazione con la temozolomide sembra determinare un aumento della sopravvivenza.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ "Cyberknife robotic radiosurgery" nei meningiomi Dati preliminari e lezioni apprese

A. CONTI, A. PONTORIERO*, F. MIDILI**, C. SIRAGUSA**, D. LA TORRE, P. FROSINA*,
D. ARPA*, S. CARDALI, F. ANGILERI, C. DE RENZIS*, F. TOMASELLO

Clinica Neurochirurgica, Università degli Studi, Messina

* *U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Università degli Studi, Messina*

** *U.O.C. di Fisica Medica, Centro Cyberknife, Università degli Studi, Messina*

OBIETTIVI. Il Cyberknife è una nuova tecnologia per il trattamento stereotassico "frameless". Il sistema è dotato di una modalità di "targeting" basata sulla guida di immagini combinata con un meccanismo robotico, sul quale è montato un acceleratore lineare in miniatura da 6 MeV per l'ir-

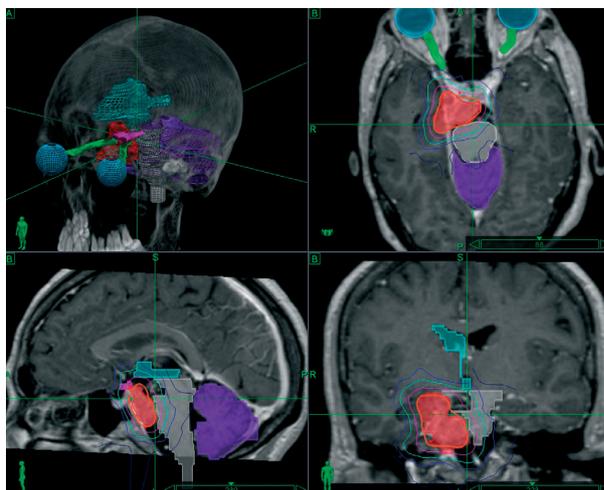


Figura 1. Meningioma sfeno-petro-clivale trattato mediante la somministrazione di 25 Gy in 5 frazioni. La tecnologia Cyberknife consente una elevata conformalità con una distribuzione delle dosi radianti soddisfacente anche nelle lesioni tridimensionalmente complesse come quella qui rappresentata.

radiazione ad alta energia. In questo studio vengono analizzati i nostri risultati preliminari nel trattamento di meningiomi effettuato mediante sistema Cyberknife.

METODI. Sono stati selezionati per il trattamento: le lesioni recidive, i residui chirurgici e lesioni considerate meno accessibili chirurgicamente.

In tutti i casi la storia clinica dimostrava una propensione all'accrescimento della lesione trattata.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a CT e RM di pianificazione prima del trattamento. Sono state trattate: 10 lesioni coinvolgenti il seno cavernoso, 14 il seno sagittale superiore, 12 le vie ottiche (tubercolo sellare e clinoidi anteriori), 6 l'angolo ponto-cerebellare, 2 il cavo di Meckel, 4 l'ala sfenoidale, 4 la fossa cranica posteriore, 4 il seno traverso, 4 originavano dalla doccia olfattoria e si estendevano allo spazio sinusale sottostante e 2 meningiomi nascevano dalla convessità. Il volume tumorale variava da 0,5 mL a 24 mL (media 5,8 mL). Le dosi di radiazioni utilizzate sono state comprese tra 12 e 25 Gy (media 15,9 Gy), somministrate in 1-5 frazioni. La dose equivalente è stata di 12-14 Gy in accordo al modello lineare quadratico per $\alpha/\beta = 3$.

RISULTATI. Il follow up medio è di 11 mesi (range: 1-22 mesi). Il volume tumorale si è mantenuto stabile in tutti i casi, ad esclusione di 2 pazienti, in cui si è assistito a progressione della malattia (3,2%). In 4 casi di pazienti affetti da meningioma parasagittale si è avuta la comparsa di deficit neurologici o crisi comiziali, attribuibili alla comparsa di edema, per il quale è stato necessario il prolungamento

Corrispondenza: Dr. Alfredo Conti, Clinica Neurochirurgica, Policlinico Universitario "G. Martino", via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. 090-2212863, fax 090-603714, email: alfredo.conti@unime.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 182-183.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

del trattamento cortisonico sino a regressione della sintomatologia.

CONCLUSIONI. Questo studio preliminare suggerisce che il trattamento stereotassico Cyberknife è efficace e sicuro nel trattamento dei meningiomi. Nessuna tossicità indotta da radiazioni è stata registrata acutamente nei meningiomi coinvolgenti le vie ottiche, il seno cavernoso, l'angolo

ponto-cerebellare e la convessità cerebrale. Una tossicità lieve è stata registrata nei pazienti con meningiomi parasagittali trattati con dose totale superiore a 14 Gy, che ha causato il prolungamento della terapia cortisonica. La progressione si è avuta in due casi (3,2%). Il prolungamento del follow up consentirà una analisi definitiva dei dati sul controllo della malattia.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ **Definizione dei volumi di trattamento radiante nei pazienti affetti da glioblastoma: imaging pre- vs post-operatorio**

D. AMELIO, A. RIZZOTTI*, M.G. GIRI*, G. MELIADÒ*, L. WIDESOTT, S. LORENTINI, GK. RICCIARDI**, S. DALL'OGGIO***, M. AMICHETTI, P. FARACE

ATreP, Agenzia Provinciale per la Protonterapia, Trento

** U.O. di Fisica Sanitaria, Ospedale Civile Maggiore, Verona*

*** U.O. di Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore, Verona*

**** U.O. di Radioterapia, Ospedale Civile Maggiore, Verona*

OBIETTIVI. La definizione dei volumi di trattamento nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme (GBM) rappresenta un argomento fondamentale nella pianificazione del trattamento radiante. Gli approcci possibili sono ampiamente dibattuti, ma al tempo stesso marginalmente affrontati in letteratura rispetto all'approccio terapeutico globale. Nostro obiettivo è rilevare le eventuali differenze emerse dall'utilizzo di un imaging pre- vs post-operatorio/pre-trattamento radiante ed analizzarle quantitativamente e qualitativamente in rapporto alle possibili conseguenze nella pianificazione radioterapica.

MATERIALI E METODI. Sono state considerate le immagini TC di pianificazione radioterapica e quelle di risonanza magnetica (RM) eseguite il giorno precedente l'intervento e ripetute ad un mese di distanza e/o prima del trattamento radiante di 24 pazienti sottoposti a resezione di malattia (subtotale/totale) e successivamente irradiati presso l'Ospedale Civile Maggiore di Verona. Per ciascun paziente è stata eseguita la coregistrazione delle immagini dei tre esami suddetti ed effettuato il contornamento di tre possibili volumi (Clinical Target Volume: CTV) di pianificazione basati su:

- 1) immagini T1-pesate dopo somministrazione di gadolinio (Gd) pre-operatorie (CTV_T1_{pre}) e
- 2) post-operatorie (CTV_T1_{post}), per entrambe considerando il volume di enhancement + 2 cm di margine;

3) immagini T2-pesate pre-operatorie (CTV_T2_{pre}) utilizzando l'edema perilesionale senza ulteriori margini di espansione.

I contorni sono stati corretti in considerazione di eventuali barriere anatomiche per la diffusione di malattia. Sono stati poi calcolati i valori medi per ciascun tipo di volume sui 24 pazienti e confrontati con test di Student. Sono stati, inoltre, quantificati i volumi di intersezione (Overlapping Volume: OV) fra le tre metodiche e definiti i rispettivi indici di concordanza (Concordance Index - CoI: rapporto tra OV ed il rispettivo volume unione).

RISULTATI. Ad un livello di significatività di 0,05 i valori medi di CTV_T1_{pre} e CTV_T1_{post} non sono risultati differenti (248 ± 88 vs 254 ± 101 cm³ rispettivamente). Tuttavia abbiamo riscontrato:

- a) differenze di volume maggiori di 100 cm³ in 6/24 pazienti;
- b) un aumento di volume dovuto a progressione di malattia in 3 pazienti;
- c) una riduzione per diminuzione dell'effetto massa in altri 3 pazienti.

Sia i volumi CTV_T1_{pre} che CTV_T1_{post} sono risultati significativamente maggiori del CTV_T2_{pre} ($p < 0,05$). L'analisi dell'OV ha evidenziato:

- a) incompleta concordanza tra CTV_T1_{pre} e CTV_T1_{post}: i due volumi si sovrappongono per circa l'80%;

Corrispondenza: Dr. Dante Amelio, ATreP - Agenzia Provinciale per la Protonterapia, via Perini 181, 38100 Trento (TN), tel. 0461-390409, fax 0461-397728, e-mail: doctor-dan@libero.it, www.atrep.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 184-185.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

b) medesimo risultato comparando sia $CTV_{T1_{pre}}$ che $CTV_{T1_{post}}$ con $CTV_{T2_{pre}}$: circa il 90% del volume dell'edema risulta incluso sia nel primo che nel secondo termine di paragone, mentre si evince contemporaneamente che solo il 50% sia del $CTV_{T1_{pre}}$ che del $CTV_{T1_{post}}$ risulta incluso nel $CTV_{T2_{pre}}$. Per quanto riguarda il CoI, considerando che valori quanto più prossimi all'unità indicano una tendenza alla perfetta corrispondenza tra i vari tipi di volume, l'analisi ha confermato i dati precedentemente esposti, ovvero sia la incompleta concordanza tra i volumi $CTV_{T1_{pre}}$ e $CTV_{T1_{post}}$ (CoI = 0,67) e la scarsa concordanza del $CTV_{T2_{pre}}$ sia verso il $CTV_{T1_{pre}}$ che il $CTV_{T1_{post}}$ (CoI = 0,45 e 0,44 rispettivamente).

DISCUSSIONE. I dati della letteratura relativi al pattern di ripresa/progressione di malattia successivo al trattamento radiante post-operatorio hanno evidenziato che oltre il 90% dei GBM ricorre entro un margine di 2 cm dalla sede iniziale di malattia. Sulla base di questi dati, ad oggi, si è soliti definire il CTV come il volume di enhancement aumentato di un margine di 2-3 cm. Alternativamente è stato proposto l'edema perilesionale con un ulteriore margine di 1-2 cm, in base all'evidenza patologica della presenza di cellule tumorali infiltranti in questa zona. Sebbene l'utilizzo delle immagini RM T1-pesate dopo somministrazione di Gd sia più diffuso rispetto a quelle T2-pesate, esso tuttavia non risulta standardizzato. La pianificazione risul-

ta quindi controversa sotto diversi aspetti correlandosi a volumi di trattamento che possono risultare diversi fra loro con possibili conseguenze sul piano clinico legate ai differenti target irradiati.

Dai nostri dati emerge chiaramente che nonostante $CTV_{T1_{pre}}$ e $CTV_{T1_{post}}$ non risultino quantitativamente differenti, essi non trovano tuttavia una completa correlazione spaziale; lo stesso emerge considerando $CTV_{T2_{pre}}$ vs $CTV_{T1_{pre}}$ o $CTV_{T1_{post}}$. In questo caso va tuttavia rilevata una significativa riduzione di volume a favore del target derivante dalle immagini T2: risultato relazionabile all'assenza di un margine di espansione. Notevoli risultano infine sia la differenza quantitativa che spaziale dei volumi di sovrapposizione/intersezione tra $CTV_{T1_{pre}}$ e $CTV_{T1_{post}}$ vs $CTV_{T2_{pre}}$.

CONCLUSIONI. I nostri dati indicano che l'utilizzo di sequenze RM T1-pesate dopo somministrazione di Gd, acquisite nel post-operatorio, è da prediligere nella pianificazione del trattamento radiante rispetto alle sequenze pre-operatorie. Le immagini RM T1 post-operatorie con Gd non mostrano differenze volumetriche significative rispetto all'acquisizione pre-operatoria. Inoltre, va sottolineato che esse meglio descrivono il quadro anatomico risultante dall'intervento chirurgico ed effettivamente irradiato. La fase successiva dello studio prevedrà l'analisi della relazione dei volumi considerati con il pattern di recidiva/progressione.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ **Efficacia e tollerabilità del trattamento con radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) e temozolomide concomitante e adiuvante nei gliomi maligni**

M. SANTORO, P. RUFFO, C. FURINA, C. CECCOTTI*, D. PINGITORE

U.O. di Radiobiologia e Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro*

SCOPO. Allo stato attuale, la radioterapia (RT) in associazione a temozolomide (TMZ), concomitante e adiuvante, è lo standard di cura per pazienti affetti da glioma maligno. In questo studio abbiamo valutato la Sopravvivenza Globale (OS), la Sopravvivenza Senza Recidiva (RFS) e la tossicità in 65 pazienti affetti da tumore cerebrale, ad istologia glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico, già sottoposti a resezione chirurgica.

MATERIALI E METODI. Tra il luglio 2003 ed il settembre 2008, 65 pazienti con tumore cerebrale sono stati trattati all'"Ospedale Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro. Nel nostro studio sono stati inclusi pazienti, sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione di neoplasia cerebrale, con conferma istologica di astrocitoma anaplastico e glioblastoma multiforme, non precedentemente trattati e con un performance status, secondo Karnofsky, superiore a 70. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia il più radicale possibile. Circa 21-25 giorni dopo la chirurgia, i pazienti sono stati sottoposti a Radioterapia Conformazionale tridimensionale (3D-CRT, dose totale 6.000 cGy) e chemioterapia concomitante (TMZ, 75 mg/m²) per tutto il tempo del trattamento radiante e successivamente a chemioterapia con

TMZ (secondo lo schema 150-200 mg/m² die 1-5, ogni 28 giorni). Il volume bersaglio radioterapico ha compreso la massa tumorale e un margine di 2,5 cm.

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale e la sopravvivenza senza recidiva l'analisi statistica è stata effettuata secondo il metodo di Kaplan-Meier.

RISULTATI. A settembre 2008, abbiamo valutato 55 pazienti con un'età mediana alla diagnosi di 55,5 anni (range: 22-73 anni). Di questi, 37 (72%) erano maschi e 18 (28%) femmine. Il follow up mediano è stato di 6,5 mesi (range: 1-43 mesi). Il trattamento è stato ben tollerato e la tossicità acuta è consistita esclusivamente in un caso di trombocitopenia. Ventotto pazienti (51%) hanno manifestato sintomi clinici e radiologici di progressione di malattia entro 7 mesi dal termine della radioterapia.

CONCLUSIONI. Come riportato in letteratura, i nostri dati confermano che la radioterapia, con concomitante e adiuvante temozolomide, è uno dei più attivi regimi terapeutici nel trattamento dei gliomi maligni.

Altri fattori possono avere influenza sulla OS e sulla RFS, come la dilazione della chirurgia, il KPS > 70 e la dose totale di radioterapia.

Corrispondenza: Dr.ssa Mariaquila Santoro, U.O. di Radiobiologia e Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", via Pio X, 88100 Catanzaro (CZ), tel. e fax 0983-511598, e-mail: mariaquilasantoro@virgilio.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 186.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Il ruolo della radiochirurgia stereotassica nel trattamento delle lesioni benigne endocraniche

G. IATÌ, M. BATTISTA, N. CALIPARI, A.M. MARCHIONE, P. GENTILE***, M. COMI**, G. SCENI*, S. AL SAYYAD

U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "Bianchi - Melacrino - Morelli", Reggio Calabria

** Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera "Bianchi - Melacrino - Morelli", Reggio Calabria*

*** U.O. di Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera "Bianchi - Melacrino - Morelli", Reggio Calabria*

**** U.O. di Radioterapia, Ospedale "San Pietro - Fatebenefratelli", Roma*

OBIETTIVI. Valutare l'efficacia e la fattibilità della radiochirurgia stereotassica nel trattamento dei tumori benigni endocranici e delle malformazioni arterovenose (MAV).

MATERIALI E METODI. Abbiamo reclutato pazienti affetti sia da tumori benigni endocranici che da MAV, dal diametro ≤ 4 cm in ogni dimensione, da trattare con radiochirurgia stereotassica.

I pazienti sono stati immobilizzati con un casco stereotassico tipo Leksell. L'elaborazione del piano di trattamento è stata effettuata su immagini TC con mezzo di contrasto, per le lesioni neoplastiche, e ricorrendo ad una integrazione TC-angiografia per le MAV. Il Clinical Target Volume: CTV comprendeva la lesione (Gross Tumor Volume: GTV) senza l'aggiunta di margine. Per targets irregolari sono stati utilizzati più isocentri. La dose è stata prescritta alla superficie di isodose che comprendeva la periferia della lesione (generalmente l'80%). L'erogazione della terapia radiante è stata effettuata con LINAC X-6MV, con collimatori circolari fissi, utilizzando una tecnica a 6 archi non coplanari per ciascun isocentro.

Per quanto riguarda i tumori abbiamo considerato: inalterate, le lesioni che radiologicamente non hanno subito variazioni nelle dimensioni, oppure variazioni inferiori ai 2 mm; in regressione, le lesioni che hanno subito una diminuzione $>$ ai 2 mm; in progressione, le lesioni che hanno avuto un incremento $>$ ai 2 mm. Abbiamo valutato come controllo locale sia le regressioni che i casi di stabilizzazione di malattie. Le diverse complicanze del trattamento

sono state valutate secondo i criteri di tossicità del Radiation Therapy Oncology Group: RTOG e le scale Late Effects Normal Tissue (LENT) e Subjective, Objective, Management, Analytic (SOMA). I controlli sono stati effettuati a 3 mesi, a 6 mesi, a 12 mesi e, successivamente, ogni anno dalla fine del trattamento.

RISULTATI. Dal 1996 al 2004 sono stati trattati 46 pazienti dell'età mediana di 45 anni (range: 13-80), 27 maschi e 19 femmine, per un totale di 46 lesioni, di cui 17 MAV, 12 meningiomi, 9 neurinomi del nervo statoacustico, 1 neurinoma del nervo facciale, 6 adenomi ipofisari (3 secernenti e 3 non secernenti) ed 1 craniofaringioma. Il follow up mediano è stato di 36 mesi (range: 6-108 mesi). Tre pazienti sono risultati non valutabili (2 meningiomi ed 1 MAV). Per quanto riguarda le lesioni tumorali, abbiamo osservato una regressione in 6 su 27 pazienti valutabili (22,2%), una stabilizzazione in 14/27 lesioni (51,8%), per un totale di 20/27 (74,1%) controlli locali, e una progressione di malattia in 7/27 (25,9%) casi, con 5 pazienti deceduti, di cui tre per cause intercorrenti non legate alla patologia. Di questi ultimi, un paziente è stato ritrattato ad un anno dalla prima seduta.

Per quanto riguarda le MAV è stato possibile valutare 16 pazienti su 17, di cui 9 si sono presentati alla nostra osservazione in seguito a pregressa emorragia trattata chirurgicamente. È stata osservata una risposta completa angiografica o RM in 11 casi (68%), una mancata risposta o risposta parziale in 5 casi (32%), con 2 pazienti in progressione

Corrispondenza: Dr. Giuseppe Iatì, U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "Bianchi - Melacrino - Morelli", via G. Melacrino 21, 89124 Reggio Calabria (RC), tel. 0965-397179.

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 187-188.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

sintomatologica e due operati per emorragia. Complicanze si sono osservate in 5 casi (4 casi di reazione parenchimale di grado 2-3, regredite dopo terapia cortisonica ed un caso di neurite ottica), soprattutto (4 pazienti su cinque) nei trattamenti di lesioni ≥ 3 cm.

CONCLUSIONI. Il nostro studio conferma l'efficacia e la fat-

tibilità della radiocirurgia stereotassica nel trattamento di lesioni con dimensioni ≤ 3 cm e con margini irregolari come alternativa alla chirurgia, laddove esistono controindicazioni all'intervento, dovute sia alla lesione (dimensione, vicinanza a strutture critiche) che al paziente (età, performance status).

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ Radioterapia postoperatoria negli adenomi ipofisari: radioterapia 3D conformazionale, radioterapia stereotassica e radioterapia ad intensità modulata

C. FRAIOLI, L. STRIGARI*, M.C. PRESSELLO**, M.F. FRAIOLI***

Centro Internazionale Radioterapia (C.I.Rad.) "Villa Benedetta", Roma

** Dipartimento di Fisica Medica, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

*** Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale "S. Camillo", Roma*

**** Dipartimento di Neuroscienze, U.O. di Neurochirurgia, Università degli Studi di "Tor Vergata", Roma*

Dal 2004 al 2008, trentanove pazienti già operati per adenoma ipofisario sono stati sottoposti a radioterapia postoperatoria. In 21 casi si trattava di adenomi non secernenti, in 8 di adenomi GH-secernenti, in 3 di ACTH-secernenti, in 3 di PRL-secernenti e in 4 di adenomi a secrezione mista GH-PRL. Tutti i pazienti erano stati operati con tecnica microchirurgica transfenoidale. In 5 pazienti l'intervento era stato eseguito 2 volte per ricrescita tumorale e 3 volte in altri 3 pazienti. I residui postoperatori variavano da 0,5 cm a 2 cm di diametro massimo. Gli adenomi PRL-secernenti o a secrezione mista, che già avevano eseguito trattamento medico nel preoperatorio, continuarono il trattamento dopo l'intervento chirurgico e la radioterapia fu eseguita solo dopo parecchi mesi.

La radioterapia è stata eseguita con un acceleratore lineare (LINAC) con energia 6 MV, previo centraggio TC e RM, sistema di fusione delle immagini di centraggio, confezione di un sistema di immobilizzazione tramite maschera eventualmente con morso e set-up giornaliero tramite i-view.

In 10 casi la radioterapia postoperatoria è stata di tipo 3D-conformazionale, con l'erogazione di una dose totale compresa tra 4.500 cGy e 5.400 cGy, in 25-30 frazioni. In 8 casi è stata effettuata tecnica ad intensità modulata (IMRT), con l'erogazione di una dose totale compresa tra 3.900 cGy e

5.400 cGy, in un numero di frazioni compreso tra 10 e 30. La radioterapia stereotassica è stata effettuata in 21 casi, con l'erogazione di una dose totale compresa tra 2.400 cGy e 4.200 cGy, in 4-10 frazioni.

In un periodo di osservazione medio di 2,9 anni, in nessun paziente si è registrato aumento del residuo tumorale irradiato; in 16 di essi, invece, vi è stata una chiara riduzione del residuo stesso. Nei residui di adenomi secernenti, risultati clinici molto favorevoli sono stati osservati nell'acromegalia e nel morbo di Cushing, a partire da circa 8 mesi dopo la fine della radioterapia. Non sono stati osservati casi di ipopituitarismo né aggravamento dell'ipopituitarismo preoperatorio degli adenomi non secernenti quando presente: Da segnalare il caso di una giovane paziente affetta da macroadenoma invasivo non secernente recidivante, operata per via transfenoidale ben 3 volte nell'arco di 4 anni, infine sottoposta a radioterapia stereotassica; parallelamente ad una marcata riduzione del residuo tumorale, la paziente presentava normalità della situazione ormonale sia dopo i vari interventi chirurgici, che dopo 4 anni dalla fine della radioterapia, e non ha avuto alcun problema nel portare a termine una gravidanza. In generale, la qualità della vita è risultata migliore di prima del trattamento ed in nessun paziente è stato osservato alcun deficit neurologico.

Corrispondenza: Dr. Mario Francesco Fraioli, U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi "Tor Vergata", viale Oxford 81, 00133 Roma (RM), tel. 06-20903057, fax 06-20903056, e-mail: b.fraioli@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 189.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ L'irradiazione con fotoni X ed adroni (protoni e ioni) dei cordomi dell'asse spinale: revisione sistematica della letteratura

D. AMELIO, M. AMICHETTI, M. CIANCHETTI, B. ROMBI, S. LORENTINI

ATreP, Agenzia Provinciale per la Protonterapia, Trento

INTRODUZIONE. Il cordoma si caratterizza come una neoplasia primitiva dell'osso a bassa incidenza, lenta crescita ed evoluzione tipicamente locale, raramente metastatizzante. L'asse spinale rappresenta la principale localizzazione di malattia. In questa sede il 60-70% dei casi interessa la regione sacro-coccigea, mentre la restante parte si sviluppa negli altri distretti vertebrali. La principale opzione terapeutica è rappresentata dalla chirurgia. Sufficienti evidenze dimostrano come un approccio aggressivo, seppur gravato da un maggior rischio di sequele, si traduca in un controllo locale ottimale; tuttavia, le dimensioni spesso notevoli delle lesioni sacro-coccigee, la scarsa accessibilità di quelle vertebrali e la presenza di strutture vitali limitrofe possono rendere questa modalità non risolutiva. Allo stesso tempo, ed in apparente disaccordo con quanto evidenziato per i cordomi della base cranica, il valore della radioterapia come trattamento primario e/o adiuvante è argomento dibattuto. I risultati clinici ottenuti con svariate quanto differenti tecniche radianti non sono univoci e i dati relativi alle dosi radianti utili non sono di univoca interpretazione. Abbiamo quindi cercato di dare una risposta ai quesiti tutt'ora aperti in campo radioterapico attraverso una revisione sistematica della letteratura, ponendo un accento particolare sull'efficacia comparativa delle diverse modalità d'irradiazione impiegate.

MATERIALI E METODI. È stata eseguita una ricerca bibliografica riguardante la letteratura scientifica in lingua inglese relativa al trattamento con radiazioni dei cordomi dell'asse spinale. Sono stati considerati i lavori disponibili su Pub-Med a gennaio 2009, limitatamente a quelli pubblica-

ti dopo il 1980, utilizzando le parole chiave "chordoma", "spine" e "spinal axis" associate a "protontherapy", "ion therapy", "radiation therapy", "Intensity Modulated Radiotherapy" (IMRT), "stereotactic" e "radiosurgery". I lavori ritenuti validi (con almeno 10 pazienti irradiati) sono stati inoltre analizzati per individuare ulteriori eventuali citazioni bibliografiche. Per la valutazione dei risultati clinici sono state utilizzate, in caso di aggiornamenti successivi, solo le ultime pubblicazioni in ordine temporale delle singole casistiche pubblicate.

RISULTATI. Hanno soddisfatto i requisiti 17 articoli in totale: 8 dedicati alla radioterapia convenzionale (RT), 8 alla terapia con adroni (protoni: PT, ioni: IT) ed 1 alla radioterapia stereotassica frazionata (FSRT). I pazienti trattati con RT sono stati complessivamente 144, con un range di follow up da 1 a 20 anni, controllo locale a 5 anni dal 55 al 77%, a 10 anni dal 24 al 77% ed una sopravvivenza globale a 5 anni dal 44 all'87,8%, a 10 anni dal 17 al 50%. Le dosi erogate sono variate tra 25 e 76 Gray (Gy). I pazienti trattati con adroni sono stati 221, con un range di follow up da 2 mesi a 21,7 anni, un controllo locale a 5 anni dal 33 al 96%, a 10 anni dal 48 al 57,5% ed una sopravvivenza globale a 5 anni dal 50 all'85% e a 10 anni dal 22 al 62,5%. Le dosi erogate sono variate tra 29 ed 83 Gy-equivalenti. Un solo recente lavoro riporta i risultati ottenuti con tecnica FSRT in 11 pazienti trattati in un range di dose tra 24 e 40 Gy in 5 frazioni (equivalenti all'erogazione di 30-60 Gy con frazionamento convenzionale) con un follow up variabile tra 7 mesi e 5,4 anni (mediana 3,8 anni). A 5 anni sono stati registrati: un controllo locale del 59,1%, una sopravvivenza

Corrispondenza: Dr. Dante Amelio, ATreP - Agenzia Provinciale per la Protonterapia, via Perini 181, 38100 Trento (TN), tel. 0461-390409, fax 0461-397728, e-mail: doctor-dan@libero.it, www.atrep.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 190-191.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

assoluta del 74,3% ed una sopravvivenza causa-specifica dell'88,9% (i dati si riferiscono al campione totale di 18 pazienti comprendenti anche cordomi della base cranica).

DISCUSSIONE. Il numero complessivo di pazienti radio-trattati pubblicati in letteratura risulta esiguo (meno di 400), distribuito in serie relative a gruppi misti di pazienti (comprendenti base cranica e colonna vertebrale), trattati nel corso di lunghi periodi di tempo, con differenti strategie e tecniche di cui spesso mancano dettagli. Ciò nonostante la revisione della letteratura permette di osservare che l'utilizzo di un trattamento radiante adiuvante ad un intervento non radicale offre percentuali di controllo locale e sopravvivenza assoluta pressoché sovrapponibili a quelle riportate per interventi chirurgici aggressivi e radicali. I risultati più consistenti sono rilevabili per trattamenti che utilizzano i limiti superiori della dose erogabile, indipendentemente dal tipo di radiazione o di tecnica usata. A questo riguardo va sottolineato come, a parità di tossicità, la terapia con adroni permetta l'erogazione di dosi superiori rispetto alle tecniche fotoniche convenzionali. Va sottolineato, inoltre, che i risultati riportati nelle casistiche trattate con fotoni sono quasi sempre riferiti alle intere popolazioni di pazien-

ti (irradiati e non), mentre le casistiche trattate con adroni risentono di una selezione negativa riferendosi ai soli pazienti irradiati. Per di più, mentre le prime (fotoni) annoverano una percentuale di pazienti sottoposti ad escissioni prive di residuo di malattia pari al 33%, per le seconde (adroni) questa percentuale si attesta sul 12%. Infine, i dati provenienti dall'unico studio di FSRT, che peraltro ha trattato volumi tumorali limitati, se pur interessanti e promettenti, sono insufficienti per una valutazione adeguata.

CONCLUSIONI. I dati dimostrano come nei pazienti con cordoma della colonna vertebrale, sottoposti ad intervento chirurgico non radicale, un trattamento radiante postoperatorio a dosi elevate (≥ 70 Gy) migliori notevolmente le percentuali di controllo locale e di sopravvivenza. In quest'ambito le tecniche utilizzando adroni (protoni/ioni) mostrano una superiorità nell'erogazione di dosi elevate che si può tradurre in migliori risultati clinici senza effetti collaterali eccedenti. In considerazione, però, delle diverse risorse economiche e tecnologiche necessarie nella esecuzione dei differenti trattamenti proposti (fotoni o adroni), sono utili valutazioni comparative di costo/efficacia pianificate su casistiche omogenee di pazienti.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ Radioterapia stereotassica postoperatoria o come primo presidio terapeutico nel trattamento delle patologie espansive dell'angolo ponto-cerebellare

C. FRAIOLI, L. STRIGARI*, M.C. PRESSELLO**, M.F. FRAIOLI***

Centro Internazionale Radioterapia (C.I.Rad.) "Villa Benedetta", Roma

** Dipartimento di Fisica Medica, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

*** Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale "S. Camillo", Roma*

**** Dipartimento di Neuroscienze, U.O. di Neurochirurgia, Università degli Studi di "Tor Vergata", Roma*

Dal 2005 al 2008, sono stati trattati con radioterapia stereotassica 14 pazienti, 11 dei quali affetti da neurinoma dell'acustico, 2 da neurinoma del Gasser e 1 da un voluminoso cavernoma dell'angolo pontocerebellare. L'età variava da 26 a 77 anni.

Circa i neurinomi dell'acustico, 4 pazienti erano già stati sottoposti ad intervento neurochirurgico e presentavano residui operatori di diametro variabile da 1 a 2 cm. Nei 7 pazienti non operati, il tumore aveva una dimensione variabile da 1 a 4 cm. In tutti è stata effettuata radioterapia stereotassica con dosi totali variabili da 2.500 cGy a 4.800 cGy. In 5 pazienti la dose totale è stata erogata in 5 frazioni, in altri 5 in 10 frazioni ed in 1 in 15 frazioni. Il periodo di osservazione medio è stato di 1,7 anni.

Nei 4 pazienti operati il residuo postoperatorio è rimasto stazionario in 1, ridotto in altri 2 e ridotto notevolmente in un altro ancora. Negli altri 7 neurinomi dell'acustico non operati il tumore è risultato notevolmente ridotto in 3, ridotto in 2 e stazionario negli altri 2. Nessuno dei 4 pazienti già operati ha presentato effetti collaterali degni di nota durante o dopo il trattamento radioterapico.

In uno dei pazienti non operati, dopo circa 6 mesi dalla fine del trattamento, parallelamente ad una trasformazione cistica del neurinoma che era prevalentemente solido all'inizio del trattamento, si è verificata una moderata dilatazione del

sistema ventricolare in toto, associata a cefalea; il paziente è stato trattato con diuretici e basse dosi di cortisone per circa un mese, con regressione della sintomatologia ed un ripristino fino alla normalità delle dimensioni del sistema ventricolare. Almeno fino ad ora non si sono verificate altre rilevanti complicanze in particolare a carico dell'udito.

Circa i due pazienti con neurinoma del Gasser, uno di essi, già operato per un tumore gigante ed istologicamente atipico, presenta una stazionarietà del residuo postoperatorio dopo 4 anni, mentre nell'altro, non operato, il neurinoma cistico e di circa 2,5 cm di diametro, non è più visibile alla RM di controllo effettuata ad 1 anno dal trattamento radioterapico. Non si sono verificate complicanze durante il trattamento in nessuno dei 2 pazienti e le parestesie facciali pre-trattamento sono rimaste invariate.

Circa il voluminoso cavernoma del ponte, inviato dal neurochirurgo per un prioritario tentativo di trattamento meno rischioso dell'intervento, è stata registrata una marcata riduzione, di circa il 60%, della malformazione, dopo 6 mesi dalla fine del trattamento. Bisogna comunque considerare che casi di cavernomi ridotti di volume dopo sanguinamento, o anche eccezionalmente regrediti, sono stati descritti. Comunque la paziente è in ottime condizioni generali con recupero totale dei gravi deficit occorsi dopo l'evento emorragico.

Corrispondenza: Dr.ssa Chiara Fraioli, Centro Internazionale Radioterapia "Villa Benedetta", via Cervino 10-12, 00141 Roma (RM), tel. 06-82009920, fax 06-82059219, e-mail: b.fraioli@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 192.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ Radioterapia accelerata e modulazione d'intensità della dose (tecnica IMRT-SIB) in combinazione con temozolomide in pazienti con glioblastoma: risultati preliminari di uno studio di fase I (ISIDE-BT-1)

M. FERRO*, V. RUGGIERI*, G. MACCHIA*, F. DEODATO*, S. CILLA**, M. MASSACCESI*, M. IANIRI***, M. SALVATI****, M. MUSACCHIO◇, S. ROMITO◇, M. BALDUCCI◇◇, A. PIERMATTEI**, V. VALENTINI◇◇, N. CELLINI◇◇, A.G. MORGANTI*◇◇◇

* U.O. di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Campobasso

** U.O. di Fisica Sanitaria, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Campobasso

*** U.O. di Neurochirurgia, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Campobasso

**** U.O. di Neurooncologia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

◇ U.O. di Oncologia, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Campobasso

◇◇ Dipartimento di Radioterapia, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma

◇◇◇ U. O. di Terapie Palliative, Dipartimento di Oncologia, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Campobasso

OBBIETTIVO. Scopo dello studio è stato di determinare la Massima Dose Tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato di radioterapia postoperatoria in concomitanza con temozolomide (TMZ) in pazienti con glioblastoma. La radioterapia è stata effettuata in modulazione di intensità con la tecnica del boost simultaneo integrato (IMRT-SIB).

MATERIALI E METODI. È stato effettuato uno studio clinico di fase I (dose-escalation). Sono stati inclusi nello studio pazienti con diagnosi istologica di glioblastoma (resezione chirurgica o biopsia). Il trattamento sistemico con TMZ (75 mg/die) è stato iniziato in concomitanza con la radioterapia ed è stato continuato a dosaggi modificati (150-200 mg/die, giorni 1-5 ogni 28 giorni) per 1 anno dal termine della stessa o fino a progressione di malattia. Il Clinical Target Volume 1 (CTV-1) è stato definito come il letto tumorale ± il residuo tumorale con 10 mm di margine; il Clinical Target Volume 2 (CTV-2) è stato definito come la zona di edema

perifocale con 20 mm di margine. Il Planning Target Volume 1 e 2 (PTV-1 e PTV-2) sono stati definiti come il corrispondente CTV più un margine di 5 millimetri. In 5 settimane sono state somministrate 25 frazioni di radioterapia con tecnica IMRT-SIB. Come previsto dal protocollo di dose-escalation la dose al PTV-1 è stata di 60 Gy, 62,5 Gy, 65 Gy e 67,5 Gy, rispettivamente, mentre la dose al PTV-2 è rimasta costante (45 Gy; 1,8 Gy/frazione). Il passaggio al livello di dose successivo sul PTV1 è avvenuto solo nel caso in cui non fosse stata osservata Tossicità DoseLimitante (DLT) in più di 1/3 dei pazienti. La tossicità dose limitante è stata definita come ogni tossicità acuta non-ematologica di grado ≥ 3 o tossicità acuta ematologica di grado ≥ 4 (scala RTOG: Radiation Therapy Oncology Group), nonché ogni tossicità tardiva di grado ≥ 2 (scala RTOG-EORTC: Eastern Organisation for Research and Treatment of Cancer).

RISULTATI. 22 pazienti affetti da glioblastoma sono stati consecutivamente arruolati e trattati con tecnica IMRT-SIB

Corrispondenza: Dr.ssa Marica Ferro, U.O. di Radioterapia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", largo Gemelli 1, 86100 Campobasso (CB), tel. 0874-312261, fax 0874-312720, e-mail: marica.ferro@rm.unicatt.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 193-194.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

e TMZ concomitante e adiuvante. La dose al PTV-1 è stata di 60 Gy, 62,5 Gy, 65 Gy e 67,5 Gy in 7, 6, 6 e 3 pazienti, rispettivamente per ogni livello di dose. Per ogni paziente è stato effettuato un piano di trattamento con 5 fasci coplanari, al fine di rispettare il constraint dose/volume imposto dal protocollo di studio (95% della dose ad almeno il 95% del volume). Il follow up mediano è stato di 23 mesi (range: 8-40 mesi). Non sono state registrate DLT. Sono

state, invece, frequentemente osservate tossicità neurologiche e cutanee di grado 1-2 (13 e 20 pazienti, rispettivamente). Non è stata registrata alcuna tossicità neurologica tardiva di grado > 2.

CONCLUSIONI. La radioterapia postoperatoria (IMRT-SIB) fino ad una dose totale di 67,5 Gy in 25 frazioni è ben tollerata in concomitanza con TMZ (75 mg/die) nel trattamento del glioblastoma.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ **Radioterapia accelerata e modulazione d'intensità della dose (tecnica IMRT-SIB) nel trattamento delle oligometastasi cerebrali: risultati preliminari di uno studio di fase I (ISIDE-BM-1)**

M. FERRO, A. PISCOPO, V. RUGGIERI, G. MACCHIA, F. DEODATO, M. MASSACCESI, S. CILLA*, M. IANIRI**, M. SALVATI***, L. DI LULLO****, D. TRAFICANTE****, M. BALDUCCI*****, A. PIERMATTEI*, V. VALENTINI*****, N. CELLINI*****, A.G. MORGANTI

U.O. di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Campobasso

** U.O. di Fisica Sanitaria, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Campobasso*

*** U.O. di Neurochirurgia, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Campobasso*

**** U.O. di Neurooncologia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)*

***** U.O. di Oncologia, Presidio Ospedaliero "Veneziale", Isernia*

***** U.O. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)*

****** Dipartimento di Radioterapia, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma*

OBBIETTIVO. Scopo dello studio è stato di determinare la Massima Dose Tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato con tecnica IMRT-SIB (Intensity Modulated Radiation Therapy - Simultaneously Integrated Boost) in pazienti con oligometastasi cerebrali.

MATERIALI E METODI. È stato effettuato un trial clinico di fase I. Sono stati considerati eleggibili pazienti con un numero di metastasi ≤ 5 . La presenza di metastasi extracraniche ha rappresentato un criterio di esclusione. Altri criteri di esclusione sono stati: età > 85 anni; ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) > 3 ; leucociti $< 2.000/\text{mm}^3$, emoglobina $< 8 \text{ gr/dl}$, piastrine $< 70.000/\text{mm}^3$; tumore primitivo non controllato e precedente radioterapia encefalica. La dose escalation è stata effettuata sulla sede di malattia più 5 mm di margine (Planning Target Volume: PTV-1). Quattro livelli di dose totale/dose per frazione sono stati successivamente prescritti al PTV-1: 35/3,5; 40/4; 45/4,5; 50/5 Gy, rispettivamente. La dose erogata all'encefalo in toto (PTV-2) è stata di 30 Gy in 10 frazioni. Per ogni livello di dose sono stati arruolati 6 pazienti. Il pas-

saggio al livello di dose successivo sul PTV-1 è avvenuto solo nel caso in cui non fosse stata osservata Tossicità Dose Limitante (DLT) in più di 1/3 dei pazienti. La DLT è stata definita come ogni tossicità acuta non-ematologica di grado ≥ 3 o tossicità acuta ematologica di grado ≥ 4 (scala RTOG: Radiation Therapy Oncology Group), nonché ogni tossicità tardiva di grado ≥ 2 (scala RTOG-EORTC: Eastern Organisation for Research and Treatment of Cancer).

RISULTATI. 14 pazienti sono stati finora arruolati, 6 pazienti nel primo, 6 nel secondo e 2 nel terzo livello di dose. Due tossicità cutanee di grado 3 sono state osservate, una nel primo e una nel secondo livello di dose, rispettivamente. Non è stata registrata alcuna tossicità di grado ≥ 3 nel terzo livello. Due tossicità neurologiche grado 2 sono state osservate, una nel primo e una nel secondo livello di dose, rispettivamente.

CONCLUSIONI. I risultati preliminari dello studio hanno dimostrato la tollerabilità di un trattamento IMRT-SIB in pazienti con oligometastasi cerebrali, con dosi superiori ai 40 Gy, senza raggiungimento della MTD (Maximum Tolerated Dose).

Corrispondenza: Dr.ssa Marica Ferro, U.O. di Radioterapia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", largo Gemelli 1, 86100 Campobasso (CB), tel. 0874-312261, fax 0874-312720, e-mail: marica.ferro@rm.unicatt.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 195.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ La radioterapia stereotassica ipofrazionata con sistema "Talon" nel trattamento delle metastasi cerebrali: esperienza preliminare

P. CANTISANI, M. ROLLI, C. D. GIANFREDA, M. SANTANTONIO*, A. PAPALEO*, D. RUSSO*, M.G. NATALI**, A. PALADINI***, A. MONTINARO

U.O. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce

** U.O. di Radioterapia Oncologica, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce*

*** U.O. di Fisica Sanitaria, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce'*

**** U.O. di Neuroradiologia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce*

Le metastasi cerebrali costituiscono il più frequente processo espansivo endocranico e rappresentano una importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da tumore. Tale evenienza clinica appare in continuo aumento sia per il miglioramento delle cure oncologiche sia grazie alla diagnosi precoce delle localizzazioni cerebrali ora possibile tramite TC e/o RM encefalica.

Le modalità terapeutiche disponibili comprendono la radioterapia convenzionale, la chirurgia e la radioterapia stereotassica. La combinazione ottimale delle terapie dipende da un'attenta valutazione di numerosi fattori rappresentati dalla sede, dalla dimensione, dal numero delle lesioni, dall'età del paziente, dalle condizioni cliniche generali, dallo stato neurologico e dallo stato del tumore primitivo. La radioterapia stereotassica costituisce una valida alternativa terapeutica alla chirurgia, peraltro generalmente riservata ai casi di lesione unica, in sede accessibile ed in pazienti con un buon Karnofski Index.

Nel presente lavoro riportiamo la nostra esperienza, iniziata nel gennaio 2009, su 10 casi di metastasi cerebrali trattati in maniera multidisciplinare con radioterapia stereotassica ipofrazionata. Tale tecnica prevede l'utilizzo di un collimatore multilamellare MIMiC (Multileaf Intensity Modulating Collimator) e del sistema di immobilizzazione del paziente "Talon" che prevede l'impiego di due viti che vengono fissate invasivamente alla teca cranica, rendendo



Figura 1.
A. Sistema "Talon" in situ, sul cranio del paziente. B. L'immagine TC ottenuta con il sistema "Talon" in situ.



Corrispondenza: Dr. Piero Cantisani, U.O. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", piazza Muratore, 73100 Lecce (LC), tel. e fax 0832-661498, e-mail: pcantisani@tin.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 196-197.

ISSN: 1127-6339.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

il paziente solidale con il lettino di trattamento, assicurando così un'elevata precisione nel posizionamento del paziente durante le sedute radioterapiche.

Il protocollo di trattamento di radioterapia stereotassica ipofrazionata prevede la somministrazione di 30 Gy all'i-

sodose del 100% in 5 frazioni e viene elaborato da un sistema di calcolo che utilizza la tecnica di "inverse planning" (Corvus®).

Nella nostra esperienza la metodica si è dimostrata di facile attuazione e di notevole affidabilità e precisione.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"RADIOTERAPIA"

□ Immobilizzazione con "Talon" nella stereotassi a intensità modulata nel trattamento delle metastasi encefaliche: esperienza preliminare

A. PAPALEO, D. RUSSO, A. LEONE, S. GOFFREDO, P. CANTISANI*, M. ROLLI*, A. MONTINARO*, F.A. LUPO**, M.G. NATALI***, C. CAPOMOLLA***, M. SANTANTONIO

U.O. di Radioterapia Oncologica, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce

** U.O.C. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce*

*** U.O.C. di Neuroradiologia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce*

**** U.O. di Fisica Sanitaria, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce*

INTRODUZIONE. Lo scopo del presente lavoro è illustrare il Talon⁽⁴⁾, un sistema di immobilizzazione cranica minimamente invasivo, di facile applicazione e riposizionamento, che consente trattamenti di radiochirurgia e radioterapia stereotassica frazionata.

MATERIALI E METODI. Dal gennaio all'aprile 2009, presso la nostra Struttura, sono stati sottoposti a trattamento ste-

reotassico ipofrazionato ad intensità modulata (30 Gy in 5 frazioni) 11 pazienti (8 maschi e 3 femmine) affetti da 1-3 metastasi encefaliche. Tutti i pazienti sono stati immobilizzati con Talon. Il trattamento radioterapico viene erogato con la tomoterapia seriale (sistema NomoStat[®]), una tecnica IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) rotazionale. Nei trattamenti stereotassici, al collimatore multilamelare (MIMiC[®]) viene applicato un accessorio detto Beak⁽³⁾, che limita l'apertura delle lamelle ad un massimo di 4 mm e consente una estrema conformazione della dose attorno al volume da irradiare ed una rapida caduta della dose nei tessuti sani circostanti^(1,2). Il piano di cura viene effettuato con un sistema per inverse planning, il CORVUS[®].

RISULTATI. Tutti i pazienti hanno ben tollerato l'applicazione delle viti nella teca cranica. La valutazione quotidiana dei controlli portali ha evidenziato un'accuratezza millimetrica del riposizionamento e nessun paziente ha manifestato sintomi neurologici oppure riferibili ad ipertensione endocranica.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI. Il Talon è un sistema di immobilizzazione e posizionamento per stereotassi encefalica rimovibile, caratterizzato dalla accuratezza di un sistema invasivo, associato alla possibilità di supportare anche trattamenti frazionati, che non sono attuabili con gli altri sistemi invasivi di immobilizzazione cranica. Il frazionamento della dose rappresenta una delle armi per aumentare l'effi-

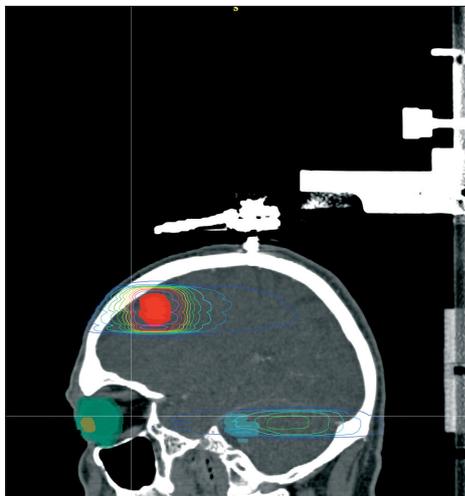


Figura 1. Immagine TC ottenuta con sistema "Talon" in situ per piano di trattamento.

Corrispondenza: Dr. Piero Cantisani, U.O.C. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", piazza Muratore, 73100 Lecce (LC), tel. e fax 0832-661498, e-mail: pcantisani@tin.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 198-199.

ISSN: 1127-6339.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

cacia del trattamento radioterapico e per ridurre la tossicità. L'accuratezza nel riposizionamento è massima nei trattamenti ipofrazionati, ma tende a diminuire nell'arco di sei settimane di trattamento, pertanto non è consigliabile utilizzarlo in trattamenti con frazionamento convenzionale⁽⁴⁾. Per la valutazione della risposta al trattamento attendiamo il completamento del follow up.

BIBLIOGRAFIA

1. Fenwick J.D., Tome W.A., Soisson E.T., Mehta M.P., Rock Mackie T.: Tomotherapy and other innovative IMRT delivery systems. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16 (4): 199-208.
2. Galvin J.M., Ezzell G., Eisbrauch A., Yu C., Butler B., Xiao Y., Rosen I., Rosenman J. et al.: Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1616-1634.
3. Salter B.J.: NOMOS Peacock IMRT utilizing the Beak post collimation device. *Med Dosim* 2001; 26 (1): 37-45.
4. Salter B.J., Fuss M., Vollmer D.G., Sadeghi A., Bogaev C.A., Cheek D.A., Herman T.S., Hevezi J.M.: The TALON removable head frame system for stereotactic radiosurgery/radiotherapy: measurement of the repositioning accuracy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (2): 555-562.

Management

COMUNICAZIONI:

Moderatori:

L. Benvenuti (Livorno) e M. Riva (Lodi)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"MANAGEMENT" **Risk management: il percorso oncologico personalizzato**

L. BENVENUTI, C. GALLI*, M. BOSIO**, R. GAGLIARDI

*U.O. di Neurochirurgia, Azienda U.S.L. 6, Livorno*** U.O. di Oncologia Medica, Azienda U.S.L. 6, Livorno**** U.O. di Radioterapia, Azienda U.S.L. 6, Livorno*

Gli eventi sentinella sono eventi avversi che si realizzano nella pratica clinica e sono rivelatori di grave criticità del sistema. Nella gestione del rischio clinico si può procedere mediante uno studio a posteriori dell'evento avverso (analisi reattiva) o preferire un approccio preventivo (analisi proattiva). Uno degli eventi sentinella in ambito oncologico è il suicidio del paziente, fra le cui determinanti giocano un ruolo fondamentale gli errori di comunicazione e/o gestione, la scarsa pianificazione e chiarezza del percorso assistenziale, la sensazione di abbandono e solitudine. Presso l'Azienda USL 6 di Livorno le varie professionalità coinvolte nel percorso del paziente neuro-oncologico (neurochirurgo - radioterapista - oncologo) hanno deciso di assumere un ruolo proattivo-preventivo che aiutasse il paziente in ogni fase del percorso e riducesse al minimo anche la possibilità di errore da parte degli specialisti.

Dopo due anni di sperimentazione, durante i quali hanno codificato ed applicato un percorso clinico-assistenziale, nel quale il paziente non veniva mai lasciato a se stesso, ma aveva la certezza di essere seguito in equipe da tutte le componenti professionali necessarie, hanno sviluppato anche un diario clinico personalizzato, molto simile al libretto pediatrico, ormai in uso su tutto il territorio nazionale, da consegnare al paziente all'atto della dimissione. Tale diario consente al paziente di avere sempre con sé un documento aggiornato con la sua storia clinica ed ai vari specialisti di comunicare e muoversi in "sincrono" con estrema facilità. Vengono illustrate le varie fasi del processo che ha portato a codificare questo percorso oncologico, ormai applicato su oltre 300 pazienti, dal quale è stato poi possibile sviluppare il libretto che è in uso dagli inizi del 2009.

Corrispondenza: Dr.ssa Lucia Benvenuti, U.O. di Neurochirurgia, Azienda U.S.L. 6, viale V. Alfieri, 57100 Livorno (LI), tel. 0586-223330, fax 0586-223281, e-mail: lucillaben@gmail.com

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 202.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Continuità assistenziale in neuro-oncologia** **Progetto regionale collaborativo** **ASL-AO Ospedali Riuniti di Bergamo**

R. MERLI, M. SICIGNANO, M. MEROLI*, A. LANTERNA, F. BIROLI

U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, Bergamo

** A.S.L., Bergamo*

IL RAZIONALE. L'assistenza domiciliare precoce e continuativa è la soluzione preferibile, soprattutto per il paziente neurooncologico per il rispetto della qualità di vita, la riduzione del tempo trascorso in ospedale, del carico assistenziale sulle famiglie e dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

L'OBBIETTIVO. Facilitare la dimissione a domicilio del paziente neurooncologico, aiutare le famiglie e i pazienti con disabilità ad affrontare, dopo un ricovero in ospedale, i primi giorni di rientro a casa. Il progetto è stato esteso anche ai pazienti cerebro-vascolari.

La realizzazione ha previsto:

- la costituzione di un gruppo di lavoro interdisciplinare Ospedale-Azienda Sanitaria Locale (ASL) per la individuazione dei criteri di selezione della popolazione target, l'elaborazione di una scheda di raccolta dati con la rilevazione del grado di disabilità del paziente alla dimissione e del grado di stress del caregiver (CBI: Caregiver Burden Inventory), la creazione del database per il monitoraggio dei pazienti presi in carico;
- l'identificazione, come reparti pilota, delle Unità Operative di Neurologia e Neurochirurgia, dove fin dai primi giorni vi è la presa in carico delle famiglie dei pazienti scelti nel progetto e dove avviene per essi la attivazione

sistematica della dimissione protetta e la segnalazione al case manager del distretto;

- la consegna alla famiglia del DVD "Il rientro a casa" prodotto dall'Azienda Sanitaria Locale di Bergamo e dal Dipartimento di Neuroscienze, nel quale sono illustrate dettagliatamente le procedure ed il piano di assistenza domiciliare ad un paziente con deficit neurologici per una neoplasia cerebrale;
- l'attivazione di un centro di ascolto nel reparto di ricovero;
- il monitoraggio dei pazienti a cura del servizio programmazione e controllo cure domiciliari dell'ASL e follow up a sei mesi con rilevazione tramite scheda intervista del grado di soddisfazione e di utilità percepito dal caregiver. La durata del progetto è di 12 mesi, con inizio a gennaio 2009.

I risultati attesi sono:

- diminuzione dei tempi di ricovero sia in degenza ordinaria sia in riabilitazione;
- diminuzione del numero di ricoveri ripetuti;
- maggior sicurezza delle famiglie;
- diminuzione dello stress del caregiver.

Il progetto ha avuto un finanziamento dalla regione Lombardia.

Corrispondenza: Dr.ssa Rossella Merli, U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo (BG), tel. 035-269509, fax 035-266189, e-mail: r.merli@katamail.com

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 203.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"MANAGEMENT"

□ **Bambini e adolescenti con tumore cerebrale:
uno studio sulla disabilità utilizzando la classificazione ICF
dell'Organizzazione Mondiale della Sanità**

D. AJOVALASIT, M. LEONARDI, M. MASSIMINO*, V. BIASSONI*, D. RIVA**, C. VAGO**,
A. USILLA**, P. FIDANI***, A. SERRA***, S. GENTILE****

*S.S.D. di Neurologia, Salute Pubblica e Disabilità, Direzione Scientifica, Fondazione I.R.C.C.S.
Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

** U.O. di Neurooncologia Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

*** U.O. di Neurologia dello Sviluppo, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

**** U.O. di Neuro-oncologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma*

***** S.S. di Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma*

Il progetto "Cura e Care del bambino con patologia neuro-oncologica", coordinato dalla Fondazione IRCCS "C. Besta" e finanziato dal Ministero della Salute, è un progetto biennale di ricerca, che ha previsto la raccolta di dati sul funzionamento e la disabilità in bambini e adolescenti con tumore cerebrale. È una ricerca inter-istituzionale che ha coinvolto come partner la Fondazione IRCCS "C. Besta" (Milano), la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Milano) e l'Ospedale "Bambino Gesù" (Roma). Una collaborazione trasversale è stata svolta dall'"Associazione Bambino in Ospedale" (ABIO), sede di Milano. Il progetto è terminato nel dicembre 2008. Un evento promozionale di diffusione dei risultati è stato organizzato nel giugno 2009. I dati conclusivi del progetto sono stati presentati il 17 settembre 2009, in presenza di rappresentanti del Ministero della Salute, nel corso della tavola rotonda su "Funzionamento e disabilità nel bambino e nell'adolescente con patologia neuro-oncologica. L'esperienza del progetto *Cura e Care*". La ricerca è stata svolta su un campione di 35 bambini con 6 drop-out avvenuti in corso di studio. I bambini provengono da tutta l'Italia mostrando una certa eterogeneità di provenienza. Lo studio ha utilizzato, per la raccolta dati, un protocollo di studio basato sulla Classificazione Internazionale del Funzionamento, della

Disabilità e della Salute nella versione per bambini e adolescenti (ICF-CY) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2007), uno strumento in grado di cogliere il funzionamento e la disabilità di questi bambini, tenendo ampiamente conto dei bisogni e delle caratteristiche età-specifiche di questi. *Cura e Care* è il primo progetto che vede applicata la classificazione ICF-CY in ambito oncologico e in particolare nei tumori cerebrali. Le interviste sono state svolte in tre tempi con, come punto d'ingresso nella ricerca, l'intervento chirurgico di asportazione del tumore. Nel corso dei sei mesi di studio, i bambini e gli adolescenti hanno ricevuto tutti i trattamenti sanitari connessi alla patologia (trattamenti in post-chirurgia, terapie chemioterapiche e radioterapiche, terapie connesse) e pertanto per quasi l'intero periodo dello studio hanno passato lunghi periodi in ospedale e sotto trattamento, questo aspetto risulta molto importante dal punto di vista della lettura dei dati. Per le interviste, svolte da personale appositamente formato e altamente specializzato, sono stati somministrati oltre i questionari basati su l'ICF-CY, il World Health Organization - Disability Assessment Schedule II (WHO-DAS II), il questionario Health Related Quality of Life KIDSCREEN e la Vineland Adaptive Behavioral Scales (VABS). Tutti i dati ottenuti dalla somministrazione

Corrispondenza: Dr.ssa Daniela Ajovalasit, S.S.D. di Neurologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23943104, fax 02-2363973, e-mail: ajovalasit@istituto-besta.it, www.headnetgroup.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 204-205.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

dei questionari sono stati elaborati, con le diverse metodologie richieste dagli strumenti, allo scopo di avere diverse informazioni sul funzionamento e la disabilità ed è stato possibile individuare le aree maggiormente a impatto nella vita di questi bambini. Tutti i dati di seguito riportati si riferiscono a problematiche emerse in almeno il 15-20% dei soggetti, in alcuni casi (nelle relazioni personali, per esempio) la percentuale di soggetti è più del 70%. A livello di sintomi appaiono alcune aree di maggior impatto, tra cui l'area del movimento, la vista e le funzioni emotive. Nella sfera dei comportamenti adattivi, tenendo conto delle diverse fasce di età rappresentate, l'area connessa al movimento risulta essere quella più colpita, seguita dall'area della comunicazione per le fasce di età dai 4 ai 6 e dai 7 ai 13 anni. La qualità della vita sembra essere il costrutto che meglio evidenzia gli aspetti di disabilità, alcune aree indagate risultano avere valori inferiori rispetto ai dati europei normativi (benessere psicofisico, autonomia e relazione con i pari). Alcuni aspetti di disabilità, misurati con la scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, mostrano come le aree delle socialità e delle attività scolastiche siano quelle con un livello di disabilità medio-alto.

Nel complesso il trend è orientato verso un leggero miglioramento nei sei mesi presi in esame, anche se non di grande rilevanza. Per quanto riguarda l'ambiente risultano di grandissima importanza le relazioni formali ed informali per quasi la totalità del campione, oltre ai farmaci e all'importanza delle cure sanitarie. Grandi assenti la scuola e le altre istituzioni di tipo sociale. Con il progredire del tempo, alcune tecnologie come quelle per la comunicazione, gli occhiali, gli ausili aumentano di importanza in termini di facilitatori. Nel complesso alcune aree sono importanti da tenere in considerazione sia rispetto alle ripercussioni dei sintomi connessi all'asportazione del tumore, sia per gli aspetti che indirettamente vanno a limitare le attività e a restringere la partecipazione di questi ragazzi. Gli aspetti delle relazioni e delle attività meritano quindi una certa attenzione e il nostro protocollo dimostra di essere in grado di cogliere diverse variabili in più rispetto a quanto fatto sin d'ora. In conclusione, un approccio multi-professionale che tenga conto della complessità clinica e riabilitativa, oltre che dell'ambiente e delle relazioni, risulta essere la modalità di "cura e care" più adatta all'età ed alla tipologia di malattia.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"MANAGEMENT"

□ Trombosi venosa cerebrale in pazienti adulti affetti da neoplasia sistemica: studio multicentrico lombardo

S. IURLARO, A. SILVANI*, M. MAURI**, G. TRUCI***, S. BERETTA****, A. ZILIOLI, M. GUIDOTTI**, A. SALMAGGI*, C. FERRARESE****, G. COMI***, R. STERZI*****, M. RIVA

S.C. Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi

* S.C. Neurologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

** S.C. Neurologia, Ospedale "Valduce", Como

*** S.C. Neurologia, I.R.C.C.S. Ospedale "S. Raffaele", Milano

**** S.C. Neurologia, Ospedale "S. Gerardo", Monza

***** S.C. Neurologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano

Un recente studio prospettico (Ferro J.M., Canhao P., Stam J., Boussier M.G., Barinagarrementeria F.: *Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)*. *Stroke* 2004; 35 (3): 664-670) documenta una associazione nel 6,1% dei casi tra neoplasie sistemiche e trombosi venosa cerebrale (TVC), patologia con un'incidenza stimata nella popolazione adulta generale di circa 5 casi/1.000.000 abitanti/anno.

Presentiamo i dati di una serie retrospettiva multicentrica lombarda di TVC diagnosticate dal gennaio 2003 al dicembre 2008 in soggetti adulti affetti da neoplasia extracranica. Sono 9 casi provenienti da 3 Ospedali Generali, 2 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) ed un Ospedale Universitario. I pazienti sono stati identificati tramite il registro nosologico, dopo il contatto di 24 Unità Operative di Neurologia lombarde, e le informazioni ottenute dalla revisione mirata sia clinica che radiologica della cartella clinica. Sulla base dei dati ISTAT al 1 gennaio 2007 (popolazione residente di età superiore ai 15 anni: 8.230.392) il numero dei casi attesi di TVC associata a neoplasia extracranica in tale periodo è di 14. I nostri 9 casi costituiscono il 64% di quelli attesi, rappresentando quindi un campione significativo della popolazione presa in considerazione.

L'età mediana era 40 anni (range: 24-75 anni). Otto pazien-

ti (89%) erano di sesso femminile e, in tutti, la scala di Rankin modificata (mRS) basale era 0 e il Karnofsky performance status (KPS) 100%.

L'esordio della TVC è stato acuto in 4 pazienti (44,5%), subacuto in 4 pazienti (44,5%) e un riscontro occasionale in corso di accertamenti per ictus ischemico arterioso in una paziente. Le manifestazioni cliniche sono state: deficit focali (78%), cefalea (67%), crisi epilettiche (44%), alterazioni dello stato di coscienza (33%) e oftalmoplegia bilaterale da trombosi dei seni cavernosi in un paziente. Le neoplasie associate (tutte con conferma istologica) sono state: linfoma (45%), carcinoma della mammella (22%), del rinofaringe (11%) e gastrico (11%). Una paziente (11%) presentava contemporaneamente carcinoma renale e melanoma. Nella maggior parte dei pazienti l'insorgenza di TVC è stata metacrona (78%), nel 22% dei casi sincrona. Fattori di rischio aggiuntivi alla neoplasia, attiva nel 89% dei pazienti, sono stati: chemioterapia (45%), iperomocitemia (22%), assunzione di estroprogestinici (22%) e mutazione di fattore V di Leiden (11%).

La diagnosi di TVC è stata ottenuta in tutti i casi mediante RM encefalica con angio-RM o studio angiografico cerebrale. I vasi venosi coinvolti sono stati: seno sagittale superiore (56%), seno laterale (56%), seno retto (33%), vene profonde (22%), vena giugulare (11%) e seni cavernosi (11%), con un coinvolgimento multiplo nel 78% dei casi, percentuale nella

Corrispondenza: Dr. Maurizio Riva, S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, viale Savoia 10, 26900 Lodi (LO), tel. e fax 0371-372210, e-mail: maurizio.riva@ao.lodi.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 206-207.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

quale anche si sono riscontrate lesioni parenchimali (infarti venosi multipli in 3 pazienti e singoli in 4).

I pazienti in fase acuta sono stati trattati i con eparina a basso peso molecolare o con eparina sodica (22%), senza evidenza di complicanze emorragiche. Alla dimissione il KPS era in mediana 100% e in media 86% (deviazione standard: 20,1; range: 50-100, con 100 in 5 pazienti e tra 90 e 50 in 4). Al follow up a 6 mesi due pazienti erano deceduti a causa della progressione della malattia neoplastica, un paziente ha presentato stroke arterioso e una paziente crisi epilettiche parziali con modesto deficit residuo (mRS 1 al follow up).

In sintesi:

- il sesso femminile, la fase attiva e la terapia di una malattia emolinfoproliferativa rappresentano, indipendentemente dalle condizioni generali, il fattore più frequentemente associato all'insorgenza di TVC;
- tale complicanza e la relativa terapia anticoagulante non condizionano i successivi trattamenti citotossico/citostatici e la prognosi, che resta determinata dalla malattia oncologica di base.

Confrontando i nostri dati con quelli dello studio ISCVT, dal quale peraltro non è possibile estrapolare i dati relativi al solo sottogruppo di pazienti oncologici, si osserva una maggiore frequenza di segni di lato (78% nella presente

serie vs il 65% massimo cumulativo dei diversi deficit riportati nell'ISCVT) e alterazioni dello stato di coscienza (33% vs 14%), che è spiegabile dalla differenza di lesioni parenchimali: 63% nella casistica generale ISCVT rispetto all'attuale 78%. Le crisi epilettiche sono risultate associate alla presenza di segni focali, lesioni parenchimali alla RM e trombosi del seno sagittale superiore, analogamente nelle due serie. Invece, rispetto allo studio di Raizer (*Raizer J.J., DeAngelis L.M.: Cerebral sinus thrombosis diagnosed by MRI and MR venography in cancer patients. Neurology 2000; 54 (6): 1222-1226*), che ha incluso 20 pazienti affetti da TVC associata a patologia neoplastica osservati al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) dal 1994 al 1998, si osservano significative differenze non solo per le caratteristiche demografiche dei pazienti (16 maschi), la sintomatologia d'esordio (cefalea, epilessia), il quadro radiologico (coinvolgimento del seno trasverso e lesioni parenchimali nel 40% dei casi) ma, anche e soprattutto, per l'outcome (2 pazienti deceduti in fase acuta di TVC e 1 con esito neurologico dei 13 con follow up documentato).

È pertanto auspicabile uno studio prospettico multicentrico finalizzato a confermare i fattori di rischio descritti, a individuare possibili strategie di prevenzione della TVC e a definire la gestione delle complicanze (ad esempio, epilessia).

□ Il carico assistenziale neurooncologico in degenza ordinaria nella Provincia di Lodi negli anni 2007-2008

R. PALUMBO, S. IURLARO, L. GURI, S.A. SPERBER, A. ZILIOI, G. COLTURANI, V. BADIONI,
R. SPAGLIARDI, E. VITELLI, P.L. RATTI, M. RIVA

S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi

Lo scopo dello studio è analizzare la casistica relativa ai pazienti ricoverati presso l'Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi e dimessi con diagnosi di neoplasia primitiva o secondaria, a carico del sistema nervoso.

Il metodo utilizzato è stato la revisione del database fornito dal servizio CED (Centro Elaborazione Dati) dell'Azienda Ospedaliera di Lodi che includeva i dati anagrafici, socio-sanitari e diagnostici ricavati dalle schede di dimissione ospedaliera. Sono stati selezionati i codici ICD-IX CM (International Classification of Diseases, IX Clinical Modification): 191 (neoplasie cerebrali e spinali maligne), 225 (tumori benigni dell'encefalo e altre parti del sistema nervoso), 202 (neoplasie maligne del tessuto linfatico) e 198 (neoplasie secondarie dell'encefalo e midollo spinale), 237 e 239 (neoplasie a comportamento incerto o NAS).

È stato considerato il periodo compreso tra il 1 gennaio 2007 e il 31 dicembre 2008.

Nel 2007, sono state identificate 21 SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera), relative a 19 pazienti, con diagnosi principale o secondaria di neoplasia primitiva maligna (NP) e 37 SDO, relative a 30 pazienti, con diagnosi principale o secondaria di malattia metastatica (NS).

Per quanto riguarda invece il 2008, sono state identificate 20 SDO, relative a 18 pazienti, con NP in diagnosi principale o secondaria e 68 SDO, relative a 48 pazienti, con NS in diagnosi principale o secondaria.

I pazienti ricoverati nel 2007 con NP come diagnosi principale erano 18 (11 maschi e 7 femmine). L'età mediana era 67,5 anni (range: 43-87). La durata media della degenza, relativa a 19 ricoveri, è stata $10,36 \pm 6,54$ giorni. L'89,5% (17/19) delle dimissioni con diagnosi principale

di NP è avvenuto dal reparto di Neurologia. Un paziente, con anamnesi positiva per NP, è stato ricoverato due volte per complicanze internistiche.

Nel 2008, sono stati ricoverati 17 pazienti con diagnosi principale di NP (10 maschi e 7 femmine). L'età mediana era di 61 anni (range: 5-87). La degenza media, relativa a 19 ricoveri, è stata di $8,21 \pm 4,88$ giorni. Nell'84% (16/19) dei casi i pazienti sono stati dimessi dal reparto di Neurologia. Un paziente (M) è stato dimesso con diagnosi secondaria di NP.

Dei pazienti dimessi con diagnosi principale di NP, il 27% nel 2007 ed il 24%, nel 2008, avevano presentato crisi epilettiche nel decorso della malattia. L'epilessia ha costituito la manifestazione di esordio della malattia neoplastica, rispettivamente, nell'11% e nel 12% dei casi.

Nel 2007, i pazienti ricoverati con diagnosi principale di NS sono stati 10 (5 maschi e 5 femmine). L'età mediana era 58 anni (range: 55-77). La durata media in giorni della degenza, relativa a 11 ricoveri, è stata $10,18 \pm 7,79$. Il 72% delle dimissioni (8/11) con diagnosi principale di NS è stata fatta dal reparto di Neurologia. Nello stesso periodo 20 pazienti (12 maschi e 8 femmine) sono stati dimessi con malattia metastatica cerebrale come diagnosi secondaria; l'età mediana era di 59,5 anni (range: 35-85). La degenza media, relativa a 26 ricoveri, è stata di $12,33 \pm 10,43$ giorni.

I pazienti ricoverati nel 2008 con NS come diagnosi principale erano 18 (9 maschi e 9 femmine). L'età mediana era 67,0 anni (range: 48-82). La durata media della degenza, in giorni, è stata $13,44 \pm 11,45$. Nel 2008, solo il 28% dei pazienti (5/18) con diagnosi principale di metastasi cerebrale è stato dimesso dal reparto di Neurologia. I pazienti

Corrispondenza: Dr. Maurizio Riva, S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, viale Savoia 10, 26900 Lodi (LO), tel. e fax 0371-372210, e-mail: maurizio.riva@ao.lodi.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 208-209.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

dimessi nel 2008 con malattia metastatica cerebrale tra le diagnosi secondarie sono stati 50 (27 maschi e 23 femmine), l'età mediana era 65,5 (36-81). La degenza media, relativa a 50 ricoveri, è stata di $10,54 \pm 11,53$ giorni.

Sono stati ricoverati 3 pazienti nel 2007 e 3 nel 2008, con diagnosi secondaria di meningioma.

Sia nel 2007 che nel 2008 non ci sono stati casi di linfoma cerebrale. 5 pazienti nel 2007 e 5 pazienti nel 2008 venivano dimessi con diagnosi primaria di neoplasia di incerto

comportamento (codice 237 e 239). Nel 2007, il numero totale dei pazienti dimessi dalla neurologia è stato 674 e il numero delle dimissioni per i codici identificati di 61 (il 9% del totale) e nel 2008, il 13,2% del totale (91/687).

Tenendo conto della casistica rilevata, seppure nell'ambito di una provincia di circa 200.000 abitanti, riteniamo utile un ulteriore studio mirato alla valutazione della incidenza delle neoplasie a carico del sistema nervoso volto ad un confronto con i dati relativi ad altre province lombarde.

□ Percorso diagnostico-terapeutico dei gliomi maligni

A. SILVANI

Dipartimento di Neuro-Oncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Il percorso diagnostico-terapeutico (PDT) è un iter di esami e terapie condiviso dai medici che trattano una certa patologia e adattato alle situazioni locali, sulla base di una linea guida o di una revisione sistematica della letteratura scientifica.

La finalità generale è quella di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze ed alla soggettività. I fruitori di questo strumento sono i professionisti coinvolti nel trattamento del glioma maligno (GM) che hanno nel PDT uno strumento di educazione medica continua, ma anche di miglioramento del rapporto con gli utenti-pazienti e di tutela rispetto ai rischi medico-legali.

In considerazione della natura composita e applicativa del percorso dei GM, siamo partiti da gruppi interdisciplinari costituiti da figure professionali caratterizzate da una esperienza consolidata nella diagnosi e trattamento dei gliomi maligni ancorché coinvolte in una singola fase nel percorso. I criteri generali che abbiamo seguito nella preparazione del PDT dei gliomi maligni sono stati i seguenti:

1. individuazione dei quesiti clinici di rilievo riguardanti il modo in cui effettuare la diagnosi e il trattamento dei pazienti. Nei casi in cui non era disponibile applicare una linea-guida abbiamo proceduto prima ad una revisione sistematica della letteratura e dei dati disponibili in Istituto;

2. valutazione della qualità metodologica e dell'importanza clinica degli studi individuati;
3. sintesi dei livelli di evidenze trovate secondo il sistema di grading adottato dal Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG);
4. formulazione delle raccomandazioni e del loro grado secondo lo schema adottato dal PNLG.

Le principali caratteristiche di cui abbiamo tenuto conto nell'adattamento del percorso sono:

- a) le risorse disponibili;
- b) l'organizzazione dei servizi diagnostici e terapeutici;
- c) le caratteristiche, i valori e le attese del personale medico, tecnico e infermieristico e dei pazienti ai quali il percorso è stato rivolto.

Il prodotto è risultato un documento che ha preso in considerazione tutto il percorso assistenziale che viene seguito dal paziente affetto da glioma maligno in Istituto, nei vari momenti che vanno dalla diagnosi al trattamento ed infine al follow up. Il PDT dei gliomi maligni verrà messo a disposizione degli operatori interni attraverso la rete intranet dell'Istituto, nella cartella contenente la procedura: "Procedura per la gestione delle linee guida delle società scientifiche e dei protocolli interni".

□ Valutazione degli effetti collaterali delle procedure diagnostico-terapeutiche e delle complicanze nei pazienti affetti da patologia tumorale in neurooncologia

A. SALMAGGI, A. SILVANI, C. FALCONE*, A. BOTTURI, P. GAVIANI, R. FARINA*, G. FILIPPINI*, E. LAMPERTI

Dipartimento di Neuro-Oncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

** U.O. di Neuroepidemiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

I progressi diagnostici e terapeutici in neurooncologia hanno condotto negli ultimi anni alla diffusione di una pratica clinica complessivamente più aggressiva rispetto al passato. Tale atteggiamento comporta la necessità di un monitoraggio sia dei possibili effetti collaterali delle procedure diagnostico-terapeutiche, sia delle complicanze collegate alla malattia di base, nell'ambito più complessivo di una soddisfacente gestione del rischio^(1,2). In particolare, il monitoraggio degli effetti collaterali delle terapie e delle complicanze della malattia in neurooncologia assume rilievo, stante l'elevata intensità di cure, gli alti costi connessi e la possibile negativa incidenza sulla qualità di vita in una patologia grave.

A questo scopo abbiamo condotto una valutazione preliminare attraverso l'utilizzo di un data-base (Access) contenente informazioni relative alla tipologia di trattamenti post-chirurgici antitumorali, ai trattamenti antiedemigeni e antiepilettici e ai loro principali effetti collaterali, alla frequenza e gravità di infezioni ed eventi tromboembolici, alla frequenza del sintomo affaticabilità e all'entità dell'eventuale mielodepressione. Sono stati analizzati retrospettivamente, utilizzando le cartelle di ricovero e le visite ambulatoriali, i dati relativi a un gruppo di 98 pazienti neurooncologici seguiti c/o l'Unità Operativa di Neurooncologia dopo il giugno 2006.

Dei 98 pazienti (58 maschi e 40 femmine; età mediana 58 anni), 79 sono stati sottoposti ad accertamento istologico

con il seguente esito: gliomi di grado IV (43), astrocitomi anaplastici (9), oligodendrogliomi anaplastici (2), astrocitomi di grado II (2), oligodendrogliomi di grado II (4), oligoastrocitomi di grado II (2), linfomi (15), medulloblastoma (1) e germinoma (1).

Nel corso di un follow up variabile da due a 18 mesi, la frequenza degli effetti collaterali delle terapie/complicanze della malattia primitiva è risultata la seguente:

- a) eventi tromboembolici 15, di cui 4 embolie polmonari;
- b) infezioni in 12 casi necessitanti di terapia antibiotica per via venosa;
- c) diabete in 14 casi, di cui 7 insulino-dipendenti;
- d) miopatia da steroide in 4 casi;
- e) mielodepressione durante chemioterapia di prima linea in 29 casi su 80 (grado 3-4 in 9 casi);
- f) mielodepressione durante chemioterapia di II linea in 13 pazienti su 80 (grado 3-4 in 6 pazienti, di questi 2 avevano già presentato analogo mielodepressione durante chemioterapia di prima linea);
- g) affaticabilità, valutata secondo la scala FIM (Functional Independence Measure), in 31 casi (lieve in 18, moderata in 9, grave in 4);
- h) un trattamento steroideo è stato eseguito in 79 casi, è stato proseguito per più di un mese in ben 71 casi;
- i) crisi epilettiche all'esordio in 31 casi su 98, mentre nel corso del follow up si sono manifestate complessivamente in 43 casi.

Corrispondenza: Dr. Andrea Salmaggi, U.O. di Neurooncologia Clinica, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-23942535, e-mail: salmaggi@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 211-212.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

I risultati ottenuti sottolineano la rilevanza di complicanze legate alla malattia (eventi tromboembolici) o a trattamenti sintomatici (in particolare trattamento steroideo con frequente insorgenza di diabete, in alcuni casi insulino-dipendente), rispetto alle specifiche complicanze della chemioterapia (mielodepressione); ciò deriva probabilmente da una maggiore attenzione rivolta alla mielodepressione e da un utilizzo eccessivo, sia come dosaggio che come durata, degli steroidi. L'analisi dei dati raccolti dovrà condurre a modifiche di comportamento nelle scelte delle terapie mediche e/o

nella gestione degli effetti indesiderati riscontrati come i più frequenti e rilevanti nel corso dell'iter terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Glick T.H.: The neurologist and patient safety. *Neurologist* 2005; 11 (3): 140-149.
2. II Forum: Risk Management in Sanità, Arezzo 28 Novembre - 1 Dicembre 2007.

□ **Qualità della vita e disturbo depressivo maggiore in pazienti affetti da glioma cerebrale: studio preliminare con follow up ad 1 anno**

S. TABARRONI, A. PISANELLO, R. GHADIRPOUR*, C. IACCARINO*, C. RAFANELLI**, J. GUIDI**, M. RINALDI, F. SERVADEI*, N. MARCELLO

S.C. di Neurologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

** S.C. di Neurochirurgia "Hub-Spoke", Parma - Reggio Emilia*

*** Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi, Bologna*

Attraverso il presente studio si vuole mettere in evidenza l'importanza che viene ad assumere sempre più, sia nell'ambito della pratica clinica che della ricerca, la valutazione degli aspetti psicologici ed emotivi del paziente oncologico. L'obiettivo è stato quello di valutare la prevalenza del Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) in un campione di pazienti affetti da tumori cerebrali primitivi di alto grado di malignità (classificazione WHO) e l'impatto che questi potevano avere sulla Qualità della Vita (QoL), con particolare interesse per eventuali cambiamenti occorsi successivamente all'intervento neurochirurgico e a distanza di 1 anno. Dopo aver ottenuto il consenso informato (Informativa ai sensi dell'art. 13 dlgs. 196/03) dei pazienti, sono stati somministrati la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) per la valutazione del DDM, ed il World Health Organization Quality Of Life-Bref (WHOQOL-Bref), per la valutazione soggettiva della QoL. Ulteriore proposito è stato quello di valutare come la presenza di un DDM potesse influenzare la QoL dei pazienti. Lo studio ha coinvolto finora 18 pazienti, i quali sono stati valutati prima dell'intervento neurochirurgico, successivamente ad esso ed a distanza di 1 anno. A causa dell'elevata letalità della patologia, nelle prime due fasi dello studio (pre- e post-intervento) i pazienti erano 18, mentre a distanza di 1 anno sono diventati 9. Questi risultati risentono del limitato numero di soggetti, ma possono comunque fornire alcune indicazioni cliniche preliminari. L'andamento dei valori mediani degli aspetti relativi alla QoL mostra come l'area relazionale sia la più critica, in tutte le fasi dello studio.

Al contrario, la dimensione ambientale risulta essere quella meno compromessa. Al test non parametrico di Wilcoxon per dati appaiati non sono state riscontrate differenze significative, questo a causa della bassa numerosità e della variabilità dei dati. Analisi effettuate sui pazienti (N = 12) che presentavano DDM, sia prima che dopo l'intervento, hanno mostrato come il sottogruppo dei pazienti depressi tende a riportare punteggi inferiori in tutte le sottoscale del WHOQOL-Bref, anche se non sono state evidenziate variazioni significative nel corso del tempo. I risultati finora ottenuti, grazie all'analisi di questi primi pazienti, hanno permesso di evidenziare l'importanza dell'inserimento di un intervento psicologico longitudinale al paziente oncologico, dal momento della diagnosi, durante il percorso terapeutico e nella fase terminale della malattia. L'integrazione di un approccio psicologico in oncologia rappresenta un'opportunità per una presa in carico globale del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Skevington S.M., Lotfy M., O'Connell K.A.: The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004; 13 (2): 299-310.
2. Spitzer R.L., Forman J.B., Gibbon M.: Structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1978.

Corrispondenza: Dr.ssa Silvia Tabarroni, S.C. di Neurologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia (RE), e-mail: silvia.tabarroni@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 213.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"MANAGEMENT"

□ Epilessia come sintomo di esordio nei glioblastomi del lobo temporale: valore prognostico

F. FORMICA, L. ALVARO, M. IACOANGELI, L.G.M. DI SOMMA, M. GLADI, M. SCERRATI

Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

INTRODUZIONE. I gliomi cerebrali ed in particolari quelli a localizzazione temporale si associano alla comparsa di crisi epilettiche in una percentuale variabile dal 30-60% (gliomi di alto grado) fino a più dell'80% (gliomi di basso grado). Il 35-50% dei pazienti con glioma ad alto grado presenta crisi all'esordio ed un ulteriore 15-35% le svilupperà nel successivo decorso di malattia.

OBIETTIVI. La letteratura ha più volte focalizzato l'attenzione sulle crisi all'esordio di malattia, ricercando i fattori legati alla loro comparsa ed alla loro risposta alla terapia e sottolineandone il valore prognostico positivo. Sulla scia di questi dati abbiamo voluto riesaminare una nostra recente casistica.

MATERIALI E METODI. Da una serie consecutiva di 34 pazienti operati, tra il gennaio 2006 ed il dicembre 2008 presso il nostro Istituto, per l'asportazione di un tumore del lobo temporale (19 a destra e 15 a sinistra), abbiamo selezionato ed analizzato retrospettivamente 28 casi di gliomi, così suddivisi in base alla diagnosi istologica: 22 glioblastomi multiformi (GBM, WHO = IV); 2 astrocitomi anaplastici (WHO = III); 3 oligodendrogliomi (1 WHO = III; 2 WHO = II) e 1 gliosarcoma. Il KPS all'ingresso era > 70 in 24 casi. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a copertura anticongestiva in rapida titolazione. Il 53,5% del campione (15/28) aveva altresì presentato crisi epilettiche all'esordio (13 GBM; 1 astrocitoma WHO = III; 1 oligodendroglioma WHO = II). Sono state pertanto effettuate 28 craniotomie temporali centrate sulle lesioni corrispondenti. L'entità dell'asportazione è stata valutata "gross total" in 12 casi, subtotale in 11 e parziale in 5. Nel decorso postoperatorio in 27 dei 28 pazienti abbiamo registrato una stabilità del KPS, in assenza di deficit neurologici aggiuntivi. Dei 15 pazien-

ti che avevano presentato epilessia all'esordio, 8 sono ad oggi "seizure free", mentre i restanti 7 pazienti hanno continuato a presentare crisi. In 2 casi, inoltre, si è osservata la comparsa di epilessia de novo in epoca precoce. Il follow up di cui oggi disponiamo va da un minimo di 2 mesi ad un massimo di 36 mesi.

RISULTATI E CONCLUSIONI. Ad oggi la mediana di sopravvivenza del campione esaminato, eterogeneo per diagnosi istologica, è stata di 10 mesi (attualmente in vita 6 pazienti). Restringendo l'analisi al campione più omogeneo di pazienti trattati per glioblastoma (22), la mediana di sopravvivenza calcolata (ovviamente determinata dalla patologia dominante) è stata ancora di 10 mesi (attualmente in vita 2 pazienti). All'analisi multivariata abbiamo confrontato la sopravvivenza del campione con fattori quali l'età, la lateralità, le dimensioni preoperatorie della lesione, il KPS (Karnofsky Performance Score) preoperatorio, l'entità dell'asportazione e l'epilessia all'esordio, osservando così quale unico fattore prognostico positivo l'entità dell'asportazione ($p = 0,02$). Gli stessi fattori, inoltre, non sono risultati correlati in maniera statisticamente significativa con la presenza di crisi postoperatorie, sia ad un'analisi univariata sia ad una multivariata, verosimilmente in relazione all'esiguità del campione. Da questa valutazione preliminare ed eseguita su di un gruppo ristretto di pazienti, la comparsa di crisi epilettiche all'esordio non sembrerebbe pertanto costituire un fattore prognostico positivo. Si confermerebbe, invece, l'entità dell'asportazione chirurgica quale unico fattore determinante, in maniera statisticamente significativa, la sopravvivenza dei pazienti affetti da gliomi di alto grado, con una mediana di sopravvivenza di 15 mesi, 10 mesi e 4 mesi rispettivamente per resezioni totale, subtotale e parziale.

Corrispondenza: Prof. Massimo Scerrati, Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, via Conca 71, 60100 Ancona (AN), tel. 071-5964574, fax 071-5964575, e-mail: m.scerrati@univpm.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 214.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Miscellanea

POSTERS DISCUSSIONE I:

Moderatori:

M. Eoli (Milano), C. Iaccarino (Reggio Emilia) e R. Merli (Bergamo)

POSTERS DISCUSSIONE II:

Moderatori:

L. Barzon (Roma), M. Maschio (Roma) e F. Zustovich (Padova)

□ Cellule staminali neurali e glioblastoma

R. RISPOLI, P. CELLI*

U.O. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero, Avezzano (Aquila)

** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "S. Andrea", Roma*

Il nostro studio si propone l'isolamento e la caratterizzazione di cellule staminali neurali tumorali (CNSCs) da glioblastomi umani primari (GBM). Il progetto è diviso in due fasi:

- prelievo di materiale in più zone del tumore: centro (C), periferia (P) e zona marginale edemigena (PP), in una camera operatoria integrata con un magnete 1,5 T (BrainSuite) e conferma istologica di glioblastoma secondo le linee guida del WHO;
- isolamento e caratterizzazione di CNSCs da GBM primari eseguita dai ricercatori dell'European Brain Research Institute (EBRI).

Dallo studio condotto in questa ricerca è emerso che questi tumori contengono CNSCs che possono essere isolate e coltivate in vitro in modo da poterne valutare la componente staminale (attraverso l'analisi dei livelli di espressio-

ne del marcatore di superficie CD133) e le caratteristiche intrinseche di proliferazione e differenziamento. I risultati ottenuti nella nostra ricerca suggerirebbero che: 1) le CNSCs risiedono prevalentemente nella zona centrale del tumore, mentre sarebbero, inizialmente, assenti nelle regioni più periferiche (P e PP). Dopo 14 giorni di coltura, le CNSCs sono presenti anche nella zona P e PP, quindi le CNSCs isolate dalla zona PP sarebbero cellule della zona C migrate dal centro alla periferia durante la recidiva del tumore, mentre le CNSCs isolate dalla zona P sarebbero delle cellule della zona C in transito verso la zona PP; 2) le cellule delle zone P e PP, poste in uno specifico terreno di coltura, si differenziano al contrario delle cellule della zona C. Quindi le cellule della zona C avrebbero una maggior potenzialità proliferativa e sarebbero le responsabili del GBM e della recidiva.

Corrispondenza: Dr.ssa Rossella Rispoli, U.O. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero, via G. Di Vittorio 36, 67051 Avezzano (AQ), tel. 0863-499322.

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 216.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Un caso di linfoma primitivo del sistema nervoso centrale in una paziente affetta da neurofibromatosi di tipo 1 (malattia di von Recklinghausen)

A.L. DI STEFANO^{♦*}, D. BIANCHETTI[♦], S. GUZZETTI[♦], L. VALLETTA[♦], C. PANTALEONI[♦], G. FINOCCHIARO[♦], M. EOLI[♦]

[♦] Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

^{*} Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una sindrome genetica che predispone alla formazione di tumori: neurofibromi multipli, tumori maligni delle guaine dei nervi periferici, gliomi dei nervi ottici ed astrocitomi sono le neoplasie più frequentemente osservate. Inoltre, i pazienti con NF1 hanno un alto rischio di sviluppare feocromocitoma, tumore carcinomatoide del duodeno, rhabdomyosarcoma e leucemia mieloide cronica dell'infanzia. Presentiamo qui il primo caso di NF1 geneticamente dimostrata associata a linfoma del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

La paziente, di razza caucasica, è giunta alla nostra osservazione all'età di 60 anni e fin dall'adolescenza aveva notato la presenza di lentiginosi ascellare e del collo, sei macchie caffè-latte, numerosi neurofibromi cutanei localizzati al torace e scoliosi del tratto dorsale della colonna vertebrale. La paziente riferiva, inoltre, che anche la madre aveva numerosi neurofibromi cutanei. Dopo una crisi comiziale, le indagini neuroradiologiche mostrarono la presenza di una lesione espansiva a livello del corpo calloso con estensione al lobo frontale destro. La suddetta lesione è stata sottoposta a biopsia e l'analisi istologica ha confermato la diagnosi di linfoma non Hodgkin a cellule B primitivo del SNC. L'analisi per la mutazione del gene NF1 in questa paziente ha mostrato la delezione dell'esone 10b, identificata tramite *Multiplex Ligation-Dependent*

Probe Amplification (MLPA). La paziente è stata trattata con chemioterapia con metotrexate ad alte dosi e radioterapia senza risposta clinica e neuroradiologica. È deceduta dopo 4,5 mesi dalla diagnosi.

A tutt'oggi è descritto soltanto un altro caso di linfoma primitivo del SNC in un paziente con diagnosi clinica di NF1; in quel caso l'analisi genetica non era stata effettuata.

La neurofibromina è una proteina che riduce la proliferazione cellulare attraverso l'inattivazione del proto-oncogene cellulare p21 ras; di recente è stato inoltre dimostrato che l'inattivazione in omozigosi del gene onco-soppressore *Nf1* possa essere ricorrentemente espressa in malattie ematologiche sistemiche come leucemie e linfomi non Hodgkin.

Altrettanto interessante è la segnalazione di circa 12 pazienti in cui un difetto funzionale biallelico dei geni di riparo del "mismatch" (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS2* e *MLH3*), è risultato associato con l'occorrenza di tumori del SNC, neoplasie ematologiche, neoplasie gastrointestinali, macchie cutanee tipo "caffè-latte" ed altri segni clinici di neurofibromatosi di tipo 1.

Il caso che proponiamo suggerisce che l'inattivazione del gene oncosoppressore *Nf1* possa produrre un segnale proliferativo che favorisce lo sviluppo di neoplasie ematologiche sistemiche e del SNC.

Corrispondenza: Dr.ssa Anna Luisa Di Stefano, U.C. di Neurologia Generale, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Mondino", via Mondino 2, 27100 Pavia (PV), tel. 0382-3801, fax 0382-380206, email: adist@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 217.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Neurofibromatosi di tipo 1 e tumori del sistema nervoso centrale nel bambino: l'esperienza di Varese

C. ZOIA, A. DE BENEDICTIS, A. CIVIDINI, A. TABANO, S. BALBI, G. TOMEI

Reperto di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

OBIETTIVI. La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una delle malattie ereditarie più comuni. La mutazione del gene della NF1 (c17q11.2) esita in una perdita di funzione della neurofibromina - proteina da esso codificata - e in un conseguente aumento della proliferazione cellulare e della genesi tumorale. Riguardo le sue manifestazioni cliniche la NF1 è variabile e approssimativamente solo il 10% dei pazienti con questa malattia sviluppa sintomi attribuibili a tumori del sistema nervoso centrale.

In questo lavoro abbiamo analizzato i casi di pazienti pediatrici con NF1, in cui è stata fatta diagnosi di un tumore del sistema nervoso centrale concomitante e giunti alla nostra osservazione a partire dall'anno 2001.

MATERIALE CLINICO. Abbiamo osservato 4 pazienti affetti da NF1 portatori di tumore del sistema nervoso centrale, in tutti i casi evidenziato da una RM encefalica o del rachide. In due casi il tumore era sintomatico con difficoltà alla deambulazione, causata da una lesione intramidollare a livello D1-D3, e nel secondo paziente con calo del visus e disequilibrio, causati da una lesione del pavimento del quarto ventricolo, che condizionava un idrocefalo. Nei casi, invece, in cui il tumore era asintomatico, la RM encefalica era stata eseguita nel primo paziente come controllo per familiarità positiva per NF1 con riscontro di una lesione espansiva sovrassellare e nel secondo come esame di follow up in paziente in cui era già stata posta diagnosi di NF1 con riscontro di una lesione espansiva a livello del tronco cerebrale e della regione temporo-polare mediale con coinvolgimento dei nuclei della base omolaterali. Successive valutazioni oculistiche del paziente con la lesione sovrassellare hanno evidenziato un deficit inaggravante dell'acuità visi-

va in occhio sinistro. Nei casi in cui il tumore era diventato sintomatico si è proceduto all'intervento chirurgico, raggiungendo la radicalità nel caso della lesione midollare (risultata essere all'esame istologico un ependimoma); mentre negli altri due casi l'asportazione è stata parziale per quanto riguarda la lesione sovrassellare (risultata all'esame istologico un glioma dell'ottico), e subtotale per quanto riguarda la lesione del pavimento del quarto ventricolo (risultata all'esame istologico un astrocitoma pilocitico). Nel paziente asintomatico, valutata anche la sede della lesione, si è proceduto alla sola biopsia stereotassica, con esame istologico che ha deposto per astrocitoma pilocitico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a stretto follow up clinico e radiologico (inizialmente semestrale e dal terzo controllo annuale); 3 sono attualmente viventi e liberi da malattia o da progressione della stessa, il paziente con l'astrocitoma pilocitico del pavimento del quarto ventricolo è deceduto in seguito a imponente recidiva di malattia. Analisi genetiche sono state effettuate, quando non fossero già state eseguite, su tutti i pazienti e hanno confermato la mutazione del gene *Nf1*.

CONCLUSIONI. I tumori del sistema nervoso centrale in pazienti affetti da NF1 non sono comuni; comunque, una volta fatta diagnosi di NF1, deve essere sempre eseguito un follow up sia clinico che, nei casi sintomatici, radiologico. In particolare la RM encefalica e della colonna in toto è da considerarsi l'esame neuroradiologico di scelta. I criteri che hanno guidato la nostra strategia terapeutica sono stati principalmente la sintomaticità delle lesioni, la sede delle stesse e, naturalmente, la giovane età dei pazienti. Una fondamentale conferma della diagnosi avviene attraverso le analisi genetiche.

Corrispondenza: Dr. Cesare Zoia, Reparto di Neurochirurgia, Ospedale di "Circolo e Fondazione Macchi", viale Borri 57, 21100 Varese (VA), tel. 0332-278.388, fax 0332-278.948, e-mail: gioiaoffice@tin.it, www.uninsubria.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 218.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Glioblastoma in un paziente pediatrico affetto da neurofibromatosi di tipo 1

D. LONGO, C. AIELLO*, C.C. QUATTROCCHI, P. FIDANI**, G. FARELLO

Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

** Dipartimento di Biotecnologie e Medicina Legale, Sezione di Scienze Radiologiche, Università degli Studi, Palermo*

*** U.O. di Oncologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma*

La Neurofibromatosi (NF) è una malattia a trasmissione ereditaria autosomica dominante che rientra tra le sindromi neuro-cutanee più frequenti. Sulla base di criteri clinici, sono stati identificati numerosi tipi di NF, essendo la NF di tipo 1 la più frequente (1/2.500 nascite). La NF di tipo 1 è caratterizzata clinicamente da macchie cutanee color caffè-latte, lentiggini in sedi tipiche, dai noduli iridei di Lisch, tumori del sistema nervoso centrale e displasia mesodermica. È stato osservato che rispetto alla popolazione non affetta questi pazienti possono andare incontro allo sviluppo di tumori del sistema nervoso con un rischio quattro volte superiore. Tra i tumori del sistema nervoso centrale, i gliomi delle vie ottiche sono i più comuni e generalmente sono benigni con bassa tendenza ad infiltrare. Quando sono intra-assiali, molto più rari, si localizzano più frequentemente a livello del tegmento del mesencefalo, del tronco encefalico, del cervelletto e degli emisferi cerebrali e sono per lo più tumori di origine gliale. Il decorso clinico è di solito indolente con ottima sopravvivenza a lungo termine, potendo rimanere stabili, e raramente progredire o regredire. A livello del sistema nervoso periferico i neurofibromi, lesioni benigne (grado I) che infiltrano il nervo dando aspetto fusiforme, coinvolgono i nervi cutanei o i nervi cranici (neurofibromi plessiformi). L'incidenza dei tumori maligni di alto grado in questi pazienti sembra essere lievemente più alta rispetto alla popolazione non affetta. Questo è stato osservato soprattutto negli adulti e molto più raramente nei bambini. Qui presentiamo un raro caso di glioblastoma (grado IV), insorto in una bambina di 7 anni con un tipico quadro clinico di NF di tipo 1.

Nel corso del follow up per NF1, al controllo RM veniva evidenziata una area focale di alterato segnale, iperintenso in T2 e FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) ed ipointenso in T1, a margini sfumati, localizzata in sede temporo-occipitale destra, senza evidenza di potenziamento della intensità di segnale dopo la somministrazione di gadolinio, attribuita a possibile area di glioma di basso grado. Ai successivi controlli tale lesione risultava stabile per dimensioni, morfologia ed intensità di segnale.

A circa 5 anni dalla diagnosi RM di glioma a basso grado, la paziente giungeva in pronto soccorso per comparsa improvvisa di strabismo e di ptosi palpebrale sinistra. Veniva sottoposta ad approfondimento diagnostico mediante esame RM con gadolinio che documentava la presenza di grossolana formazione espansiva/infiltrante localizzata in sede frontale sinistra, riferibile a lesione eteroformativa di alto grado. Si confermava inoltre la lesione temporo-occipitale, invariata per dimensioni e morfologia. La paziente veniva poi sottoposta ad intervento chirurgico di resezione parziale della lesione tumorale frontale sinistra che confermava la diagnosi istologica di glioblastoma. Il follow up postoperatorio, effettuato con RM, ha evidenziato la progressione rapida della malattia con incremento volumetrico della massa tumorale e una disseminazione multifocale. Oggi la piccola paziente è sottoposta a chemioterapia.

Questo caso suggerisce la necessità di non sottovalutare reperti atipici in pazienti pediatriche con NF di tipo 1 e di sottoporli a follow up a breve termine, soprattutto nel caso in cui si osservino reperti compatibili con gliomi intra-assiali a basso grado.

Corrispondenza: Dr.ssa Daniela Longo, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma (RM), fax 06-68592394, e-mail: dani.longo@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 219.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Tumori neuroendocrini associati alla neurofibromatosi (NF1) e ad altre sindromi complesse ereditarie

A. DELLA PUPPA, L. DENARO, M. SCANARINI

Unità di Neurochirurgia Endocrina, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

I tumori neuroendocrini sono di raro riscontro in sede intracranica. Possono essere funzionanti o “non funzionanti”. La quota maggiore è decisamente rappresentata da quelli non funzionanti, che non rilasciano peptici ormono-attivi e che si manifestano clinicamente per l’effetto massa esercitato sul parenchima cerebrale dalla lesione primitiva cerebrale o dalla localizzazione secondaria intracranica di una lesione primitiva extra-cranica. Quelli “funzionanti” sono particolarmente interessanti per il quadro clinico conseguente all’azione del peptide secreto. Lo studio dei pazienti affetti da tali neoplasie si basa sul dosaggio dei possibili peptidi attivi e cioè essenzialmente della cromogranina A, della sinaptofisina, della NSE (Neurone Specific Enolasi) e dell’eritropoietina. L’approccio chirurgico utilizzato terrà ovviamente conto delle caratteristiche di sede, dimensioni e possibile istotipo. Estremamente rara è l’associazione di tumori neuroendocrini con sindromi complesse ereditarie quali la Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), la MEN1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1) e la malattia di von Hippel-Lindau.

La nostra casistica sui casi di associazione tra tumori neuroendocrini e sindromi complesse comprende 12 pazienti. Gli istotipi rappresentati sono: il carcinoma ipofisario, il tumore neuroendocrino del nervo olfattorio (estesioneuroblastoma), i NET (Neuro-Endocrine Tumours) della fossa cranica anteriore, il NET rinosinuziali (2 casi), i NET della ghiandola lacrimale (2 casi) ed i NET non meglio classificati.

I pazienti sono stati operati mediante vari approcci chirurgici: trans-naso-sfenoidale, endoscopico trans-nasale, craniotomico e combinato.

In particolare, viene posta particolare attenzione alla presentazione del raro caso di un paziente affetto da carcinoma polmonare (o meglio tumore neuroendocrino polmonare, GFR-oma o GFRT: Growth Factor Releasing hormone Tumour) con acromegalia sostenuta da iperplasia adenipofisaria secondaria al carcinoma. L’acromegalia regrediva dopo l’exeresi chirurgica della lesione polmonare primitiva “funzionalmente attiva”.

Corrispondenza: Dr. Alessandro Della Puppa, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: alessandro.dallapuppa@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 220.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell’Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Neurofibromatosi di tipo 1 con localizzazioni spinali ad evoluzione maligna

I. CHIARANDA, E. BERETTA, L. MAGRASSI, C. ARIENTA

Clinica Neurochirurgica, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico "S. Matteo", Università degli Studi, Pavia

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), conosciuta anche come neurofibromatosi periferica o malattia di von Recklinghausen, è una patologia genetica autosomica dominante relativamente frequente (1 caso ogni 3.000-4.000 nascite) con il 100% di penetranza ma largo spettro di espressione clinica, che può interessare tutti gli organi e sistemi del corpo. Mutazioni del gene della NF1 legato al cromosoma 17q11.2 e codificante la neurofibromina, proteina di soppressione tumorale e regolatore negativo del protooncogene *ras*, possono facilitare l'incremento dell'attività del *ras* portando a tumorigenesi. I criteri diagnostici della NF1 furono stabiliti dalla National Institutes of Health Consensus Conference nel 1987 e consistevano in due o più tra i seguenti: sei o più macchie caffè-latte (diametro > di 5 mm nei bambini e > 15 mm negli adulti), due o più neurofibromi sottocutanei o un neurofibroma plessiforme, colorazione brunastra delle pieghe ascellare o inguinale, glioma delle vie ottiche, due o più noduli di Lish, displasia ossea e un parente di primo grado affetto da NF1. I neurofibromi sono le lesioni benigne tipiche della NF1, che comunemente si sviluppano dalle radici nervose periferiche e sono costituite da numerosi tipi cellulari fra cui cellule di Schwann, assoni con o senza mielina, fibroblasti, cellule endoteliali e mastociti. I neurofibromi che si sviluppano dalle radici spinali sono invece sporadici nella NF1: quando presenti essi sono multipli, su differenti livelli, mostrano diversi stadi di sviluppo e sono associati a macchie caffè-latte. Sono descritti differenti sottotipi di neurofibromi: cutanei, sottocutanei e plessiformi (nodulari o diffusi). Tali lesioni sono più frequenti a livello dei segmenti cervicale e toracico e di solito sono intradurali extramidollari o a clessidra (intra- extradurali). Quando si pone

il sospetto diagnostico di NF1 si rende necessario uno studio neuroradiologico del nevrasse in toto per identificare eventuali localizzazioni multiple. La RM con gadolinio è lo studio preoperatorio di scelta, mentre lo studio TC con finestra per l'osso è utile nel caso di estensione extradurale. In casi selezionati l'angiografia dell'arteria vertebrale nell'area cervicale permette lo studio dei suoi rapporti anatomici con il tumore. La chirurgia è il trattamento di scelta, poiché i tumori della guaina dei nervi spinali in pazienti affetti da NF1 hanno una prognosi eccellente. La preservazione della radice nervosa interessata durante la rimozione chirurgica del neurofibroma spinale è spesso impossibile: per questa ragione la sede, la grandezza, i segni clinici e le problematiche del paziente, così come la storia naturale della malattia, dovrebbero essere valutate prima di una chirurgia radicale. Il trattamento chirurgico dei neurofibromi plessiformi, ad esempio, è complicato a causa della grandezza del tumore, dall'interessamento di radici nervose multiple e dai margini mal definiti. Ne deriva che la chirurgia dovrebbe essere il trattamento di scelta in presenza di deficit neurologici inabilitanti, dolore intrattabile e sospetto di evoluzione maligna (diagnosi). Molteplici operazioni alla colonna possono creare instabilità, causa di deficit neurologici secondari; in questi casi, dovrebbero essere prese in considerazione tecniche di stabilizzazione. Il sottotipo istologico plessiforme può trasformarsi in tumore maligno della guaina nervosa (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: MPNST), lesione altamente aggressiva associata a bassa sopravvivenza (la più comune causa di morte in pazienti affetti da NF1, attraverso ricorrenza locale o metastasi sistemiche) e scarsamente responsiva alle convenzionali terapie antitumorali. Il 50-60% di

Corrispondenza: Dr.ssa Ilaria Chiaranda, Clinica Neurochirurgica, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico "S. Matteo", piazzale Golgi 2, 27100 Pavia (PV), tel. 0382-502780, fax 0382-422231, e-mail: ilariachiaranda@virgilio.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 221-222.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

tutte le MPNSTs è associato a pazienti con NF1 e l'8-13% di tali pazienti è a rischio di sviluppare l'MPNST, con una maggior frequenza nei pazienti adulti. L'MPNST è difficile da diagnosticare: deve essere sospettata in presenza di improvvisa esacerbazione del dolore o di preesistenti deficit neurologici. La PET con fluorodesossiglucosio marcato con fluorina 18 (FDG-PET) può differenziare la maggior parte dei neurofibromi benigni dalla MPNST. Attualmente, un'accurata diagnosi precoce di MPNST seguita da resezione chirurgica completa della lesione con margini in tessuto sano, radioterapia per le lesioni ad alto grado e che-

mioterapia palliativa per le metastasi costituisce l'unica possibilità di cura, ma i recenti progressi ottenuti sia nella ricerca di base che negli studi clinici hanno generato grande interesse a sviluppare terapie mirate per il trattamento della NF1 associata a forme maligne. Lo screening genetico e radiologico è di grande importanza per i pazienti e i familiari ad alto rischio. Presentiamo il caso di un paziente maschio adulto affetto da NF1 sporadica spinale (forame magno, radici cervicali, toraciche e lombari) che fu operato più volte nella nostra Clinica fino all'exitus per trasformazione maligna dei noti neurofibromi multipli.

□ Glioblastoma in paziente con neurofibromatosi di tipo 1: case report

M. SICIGNANO, R. MERLI, R. BARBÒ***, M. POLONI*, A. LANTERNA, E. CANDIAGO**,
S. PERICOTTI**, F. BIROLI

U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, Bergamo

** U.O. di Neurologia, Ospedali Riuniti, Bergamo*

*** U.O. di Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti, Bergamo*

**** U.O. di Radiologia, Istituto "Humanitas", Bergamo*

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è caratterizzata dallo sviluppo di neoplasie benigne a partenza dalle cellule di sostegno del sistema nervoso, in particolare del tipo gliomi a livello dell'encefalo e del midollo spinale e neurofibromi potenzialmente riscontrabili a carico di tutti i nervi, dalla loro emergenza dal midollo spinale, fino alle più fini diramazioni periferiche. Tipicamente tali lesioni sono di basso grado, a lenta crescita e paucisintomatiche. Mentre è conosciuta ed ampiamente descritta in letteratura la più alta incidenza, rispetto alla popolazione generale, al viraggio verso la malignità dei neurofibromi (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: MPNST), meno frequente risulta il viraggio dei gliomi cerebrali, sia in età pediatrica che adulta.

Riportiamo il caso di un ragazzo di 27 anni con NF1 diagnosticata all'età di 6 anni, con fenotipo grave per la presenza di astrocitoma fibrillare del cono midollare, asportato radicalmente all'età di 7 anni, neurofibroma del forame otturatorio, asportato e recidivato, displasia del femore ed idrocefalo triventricolare derivato.

Nel corso del follow up con RM annuale, giustificato dalla presenza di NF1 con fenotipo grave, si notò sia una non completa attenuazione-scomparsa nel tempo degli "amartomi" noti e caratteristici in NF1, diffusi alla sostanza bianca sotto- e sopra-tentoriale, sia la comparsa di nuove alterazioni di segnale, prevalenti a livello della sostanza bian-

ca cerebellare. Contemporaneamente il ragazzo sviluppò una sintomatologia caratterizzata da cefalea ingravescente, accompagnata anche da singhiozzo insistente e difficilmente controllabile farmacologicamente. Le successive indagini neuroradiologiche mostravano il rapido sviluppo di una lesione espansiva coinvolgente l'emisfero cerebellare, con anche estensione superiore al mesencefalo e al pavimento del terzo ventricolo. Le indagini RM, spettroRM e PET deponevano per una lesione espansiva ad elevato grado di malignità. Il paziente fu sottoposto ad intervento di asportazione della componente cerebellare della lesione, con conferma istologica di glioblastoma. In fase postchirurgica si è avuta una graduale, buona risoluzione dei sintomi neurologici. Il ragazzo è attualmente in trattamento radio- e chemioterapico secondo i protocolli per il trattamento del glioblastoma che la nostra neuroncologia applica comunemente alla popolazione non NF1. Il trattamento in corso risulta ben tollerato con graduale, quasi completa, remissione dei sintomi neurologici e soprattutto buona qualità di vita.

La maggior conoscenza della malattia NF1, maturata negli ultimi 15 anni nei vari Centri multidisciplinari per la neurofibromatosi, ci ha permesso di semplificare ed alleggerire i protocolli diagnostico-assistenziali: rimane raccomandabile un più stretto follow up clinico e radiologico mediante RM nei pazienti NF1 con fenotipo grave.

Corrispondenza: Dr. Mirco Sicignano, U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo (BG), e-mail: tapes97@libero.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 223.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Stato di metilazione del gene MGMT: concordanza della determinazione tra prima e seconda chirurgia**

F. BERTOLINI, E. ZUNARELLI*, A. FALASCA**, R. DEPENNI, G. SARTORI*, A. FONTANA, A. VALENTINI**, P. GIACOBazzi***, F. CAVALLERI****, G.P. PINNA**, P.F. CONTE

Divisione di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena

** Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena*

*** Divisione di Neurochirurgia, Azienda U.S.L., Modena*

**** Servizio di Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena*

***** Divisione di Neuroradiologia, Azienda U.S.L., Modena*

Nei pazienti con glioblastoma (GBM) operato con radicalità chirurgica, il trattamento standard prevede concomitanti radioterapia (RT) e chemioterapia (CT) con temozolomide (TMZ). È noto infatti che la CT con TMZ in associazione alla RT garantisce un tasso di sopravvivenza a 2 anni (2y-SR) del 26,5% contro il 10,4% della sola RT. La metilazione del promotore del gene per l'enzima O-6-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT) è fattore predittivo di risposta alla TMZ. Il vantaggio di sopravvivenza è particolarmente evidente nel sottogruppo di pazienti con neoplasia MGMT-metilata (sopravvivenza mediana: 21,7 nel braccio di RT/TMZ *versus* 15,3 mesi nel braccio di sola RT).

È meno noto se e come lo stato di metilazione si modifichi nei pazienti che vengono sottoposti a seconda chirurgia, soprattutto tenendo conto che in altre patologie neoplastiche i biomarcatori di prognosi/predittività possono modificare la loro espressione dopo un trattamento CT-RT. Obiettivo della nostra analisi è valutare la concordanza dello stato di metilazione di MGMT tra primo e secondo intervento chirurgico. Dal gennaio 2005 al gennaio 2009, 9 pazienti (8 maschi/1 femmina; età mediana alla diagnosi: 49 anni, range: 36-66) sono stati rioperati presso il nostro Centro. In tutti era stata ottenuta la radicalità chirurgica al primo intervento e per tutti la diagnosi istopatologica era stata di GBM. Di tali 9 pazienti, 3 presentavano GBM MGMT-metilati, mentre 6 risultavano non metilati. Tra questi ultimi, 2 sono stati rioperati rispettivamente a 41 e

46 giorni dalla prima chirurgia per una recidiva precoce. In entrambi non è stata ripetuta la determinazione. Tutti e 9 i pazienti sono stati sottoposti a RT (66 Gy totali) concomitante a TMZ a 75 mg/mq (7 dopo la prima e 2 dopo la seconda chirurgia) e successivo trattamento con TMZ (mediana di cicli somministrati: 3; range: 1-12). Alla prima risonanza magnetica con gadolinio post-RT, 4 pazienti presentavano un quadro suggestivo per residuo/recidiva della patologia di base, confermato poi al successivo controllo neuroradiologico. Se escludiamo i 2 pazienti rioperati precocemente, il tempo mediano al reintervento è stato di 308 giorni (range: 211-686). Il dato della metilazione sulla seconda chirurgia è disponibile per 5 su 7 pazienti. La concordanza tra prima e seconda determinazione è del 100%, in particolare i 3 pazienti con GBM MGMT-non metilati hanno mantenuto l'assenza di metilazione, mentre i 2 pazienti con GBM MGMT-metilati hanno mantenuto la metilazione. In questi 5 pazienti, il secondo intervento è stato eseguito con una malattia in progressione in corso di terapia con TMZ; se analizziamo i 2 pazienti che hanno mantenuto la metilazione anche alla seconda chirurgia entrambi hanno avuto recidiva di malattia con caratteri di chemiosensibilità alla TMZ analoghi a quelli della lesione iniziale.

Da questi dati preliminari si può concludere che il trattamento (RT/TMZ-TMZ) non ha modificato lo status di metilazione del promotore del gene MGMT, suggerendo

Corrispondenza: Dr.ssa Federica Bertolini, Divisione di Oncologia Medica, Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia, A.O.U. Policlinico, via del Pozzo 71, 41100 Modena (MO), tel. 059-4223252, fax 059-4224429, e-mail: bertolini.federica@policlinico.mo.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 224-225.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

quindi una certa "stabilità" dello stato di metilazione/non metilazione indipendente dai trattamenti eseguiti. Questo dato, se confermato su casistiche più ampie, potrebbe sug-

gerire la non obbligatorietà della ripetizione della determinazione sul secondo pezzo istologico, portando ad un risparmio di risorse.

□ I geni OLIG come potenziali marcatori diagnostici e prognostici nei gliomi umani

N. TISO, L. DA RE, A. DELLA PUPPA*, R. SCIENZA*, F. ARGENTON

Dipartimento di Biologia, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

I geni Oligodendrocyte Lineage Transcription Factor (OLIG) codificano per fattori di trascrizione di tipo basic Helix-Loop-Helix (bHLH), espressi nel sistema nervoso centrale embrionale ed adulto. I membri di questa famiglia genica sono stati implicati nella formazione di specifici sottotipi cellulari gliali e neuronali. Studi sulla loro espressione e funzione, condotti dal nostro laboratorio in zebrafish e da altri gruppi su altri modelli animali, suggeriscono un ruolo chiave per questi geni nel generale sviluppo neurale dei vertebrati e, quindi, un loro potenziale coinvolgimento in alcune neuropatologie umane. Recentemente, è stata dimostrata un'elevata espressione dei membri OLIG1 ed OLIG2 in svariati gliomi umani, con picchi particolarmente elevati nei casi di oligodendroglioma, rispetto ad astrocitomi e glioblastomi multiformi. Questo dato suggerisce che i geni OLIG, oltre a rappresentare potenziali fattori alla base del processo di tumorigenesi, costituiscono validi marcatori di tipo diagnostico/prognostico, utilizzabili nella classificazione dei diversi gliomi umani.

Il nostro gruppo ha recentemente preso in considerazione un altro membro della famiglia genica, OLIG3, allo scopo

di verificare se questo gene, ancora scarsamente caratterizzato, esibisca livelli di espressione differenziale in specifici sottotipi di glioma. Mediante metodologia Real Time PCR, è stata analizzata una collezione di circa quaranta campioni, comprendente oligodendrogliomi, astrocitomi, glioblastomi multiformi e controlli sani. I livelli di espressione del gene OLIG3 sono stati confrontati con quelli del gene noto OLIG2 e con un gene ubiquitario di controllo (TBP: TATA box Binding Protein). Risultati preliminari di tale analisi confermano il profilo di espressione di OLIG2 atteso per ciascun tipo di glioma, ossia un generalizzato aumento di espressione in tutti i gliomi, rispetto ai controlli, con picchi particolarmente elevati nei casi di oligodendroglioma. Nel caso del gene OLIG3, si osservano aumentati livelli di espressione negli oligodendrogliomi, mentre negli astrocitomi il gene risulta significativamente sotto-regolato. Nessuna variazione significativa viene registrata nei casi di glioblastoma multiforme. Il significato di tale distribuzione differenziale dei due geni OLIG nei diversi gliomi umani verrà presentata in dettaglio e discussa nel suo significato diagnostico/prognostico.

Corrispondenza: Dr.ssa Natascia Tiso, Dipartimento di Biologia, Università degli Studi, via U. Bassi 58/B, 35121 Padova (PD), tel. 049-8276229, fax 049-8276300, e-mail: natascia.tiso@unipd.it, www.bio.unipd.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 226.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Metastasi cutanea da glioblastoma multiforme**

A. ROTILIO, A. DELLA PUPPA, M.P. GARDIMAN*, P. CICCARINO**, D. D'AVELLA**, R. SCIENZA

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi, Padova*

*** Cattedra di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera e Università degli Studi, Padova*

Le metastasi extracraniche da glioblastoma multiforme (GBM) sono molto rare e, in ordine decrescente di frequenza, interessano polmone e pleura, linfonodi, ossa o fegato. Sono descritte metastasi da GBM multiorgano.

Le metastasi a localizzazione cutanea sono estremamente rare.

Presentiamo un caso di metastasi da GBM cerebrale ai tessuti molli pericranici, senza contiguità con il distretto intracranico, con principale coinvolgimento della cute e del tessuto sottocutaneo.

Lo scopo della presentazione del caso clinico, accompagnato da ampia e significativa iconografia, non è solo quello di illustrare un evento raro e porre l'attenzione sulla necessità di considerarlo nella pratica clinica, ma di discutere le possibili cause e le eventuali misure da adottare per evitare una complicanza, che, per quanto estremamente rara, è comunque molto grave per la netta riduzione della speranza di vita che comporta, ma ancor di più perché causa un'importante e significativa perdita della qualità di vita.

Corrispondenza: Dr. Antonino Rotilio, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: antonino.rotilio@sanita.padova.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 227.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Isolamento e caratterizzazione di cellule staminali isolate da tessuto adiposo e cutaneo con potenzialità neuronale**

B. ZAVAN, L. MICHELOTTO, A. DELLA PUPPA**, D. D'AVELLA**, M. CHIARA**, G. ABATANGELO, V. VINDIGNI*, R. CORTIVO

Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologia Medica, Università degli Studi, Padova,

** U.O. di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università degli Studi, Padova*

*** U.O. di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

Negli ultimi anni l'attenzione del mondo scientifico sull'utilizzo delle cellule staminali adulte quale alternativa terapeutica alle staminali embrionali ha registrato un incremento sempre maggiore. Numerosi sono i tessuti adulti identificati come fonte di cellule staminali, come ad esempio il midollo osseo, la pelle, il cuore. Tra le loro capacità differenziali note, quella neuronale rimane ancora poco esplorata.

Il nostro gruppo di ricerca ha dunque focalizzato la propria attenzione nell'isolamento e nella caratterizzazione morfologica di cellule staminali adulte isolate da pelle e tessuto adiposo indotte in vitro a differenziare in senso neurogenico.

Piccole biopsie cutanee e piccoli prelievi di tessuto adiposo derivanti da interventi di liposuzione, sono stati trattati

con collagenasi al fine di isolare le cellule staminali adulte che, poste in opportune condizioni di coltura (in presenza di fattori di crescita quali Epidermal Growth Factor: EGF e Fibroblast Growth Factor-2: FGF2), hanno dato origine, dopo pochi giorni, a neurosfere. Tali strutture cellulari, con elevata potenzialità neurogenica, sono state valutate quindi in termini di capacità proliferativa e differenziativa (in particolare nella loro capacità di originare cellule di Schwann e cellule simil-gliali).

I risultati ottenuti hanno confermato che da tessuti adulti di facile accesso, quali la cute e il tessuto adiposo, è possibile isolare neurosfere in grado di differenziare in vitro in cellule neuronali. Tale possibilità apre nuovi scenari nelle potenziali applicazioni in vivo nel campo dei trapianti autologhi, nella medicina rigenerativa o nella terapia genica.

Corrispondenza: Dr.ssa Barbara Zavan, Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologia Medica, Università degli Studi, via G. Colombo 3, 35131 Padova (PD), e-mail: barbara.zavan@unipd.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 228.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ L'ipossia modula la sopravvivenza e la staminalità delle cellule primarie di medulloblastoma attivando la via di Notch1

F. PISTOLLATO, E. RAMPAZZO, S. ABBADI, C. FRASSON, A. DELLA PUPPA*, R. SCIENZA*, D. D'AVELLA*, L. DENARO*, M.P. GARDIMAN**, G. BASSO

Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

*** Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi, Padova*

Il medulloblastoma (MDB) è il più comune tumore cerebrale in età pediatrica. È stato ipotizzato che il MDB derivi da un pool di cellule staminali cerebellari incapaci di differenziare correttamente. Inoltre, è stato recentemente riportato che nelle cellule di MDB il pathway di Notch endogeno è particolarmente attivo. Notch è implicato nel mantenimento e nella proliferazione di cellule cerebrali neoplastiche e nell'inibizione del loro differenziamento. È stato inoltre dimostrato che l'Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α), altamente espresso in diversi tumori solidi, modula Notch mantenendo i precursori cerebrali in uno stato non differenziato.

Qui noi investighiamo se l'ipossia, attraverso HIF-1 α , moduli Notch signaling in cellule derivate da MDB prima-

ri. I nostri risultati indicano che le cellule di MDB possono essere espanse in vitro solamente quando preservate all'interno di un contesto ipossico. Un'acuta esposizione alla tensione di ossigeno ambientale (20%) induce differenziamento e morte cellulare e questi effetti sono correlati all'inibizione di Notch1. Prevenendo l'attivazione di Notch1 mediante un inibitore della γ -secretase, le cellule di MDB vanno incontro a differenziamento neuronale, diventando così meno sensibili agli effetti di un'acuta esposizione alla tensione di ossigeno ambientale.

Nel complesso questi risultati indicano che la vitalità delle cellule staminali del MDB dipende dal contesto ipossico tumorale, condizione nella quale il segnale di Notch1 risulta essere attivo.

Corrispondenza: Dr.ssa Francesca Pistollato e Dr.ssa Elena Rampazzo, Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi, via Giustiniani 3, 35128 Padova (PD), tel. 049-8211453, fax 049-8211462, e-mail: francesca.pistollato@unipd.it e elena.rampazzo@hotmail.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 229.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **LY294002 inibisce la capacità clonogenica delle cellule staminali in linee cellulari di medulloblastoma**

C. FRASSON, E. FORTUNATO, S. STRAZZACAPPA, E. TOFFANIN, G. BASSO

Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, Padova

Il medulloblastoma (MDB) è il più comune tumore cerebrale maligno dell'infanzia.

Negli ultimi anni si è fatta strada l'ipotesi che ad iniziare la trasformazione maligna e a sostenere la crescita tumorale sia un piccolo clone di cellule rare con caratteristiche simili alle cellule staminali. Inoltre la via del segnale di PTEN/PI3K/Akt/mTOR, cruciale in molti aspetti della crescita cellulare, della sopravvivenza e della proliferazione, sembra avere un ruolo chiave nella patogenesi del medulloblastoma.

Alla luce delle precedenti considerazioni questo lavoro ha avuto lo scopo di identificare ed isolare le cellule staminali in linee cellulari di medulloblastoma nel tentativo di definire le caratteristiche di questa sotto-popolazione e di indagare il ruolo della via di PTEN/PI3K/Akt/mTOR nella carcinogenesi del medulloblastoma usando un inibitore specifico della PI3K, LY294002.

I primi risultati indicano che il trattamento con l'inibitore LY294002 causa un blocco del ciclo cellulare in fase G1,

seguito da morte cellulare tramite apoptosi, in modo dose e tempo dipendente. In tutte le linee cellulari studiate è stata identificata, basandosi sulla loro peculiare capacità di esclusione del colorante vitale Hoechst 33342, una popolazione con caratteristiche di cellule staminali definita Side Population (SP). Le cellule SP, isolate tramite sorting (separazione delle cellule), hanno una più alta capacità clonogenica in vitro rispetto alle cellule non SP e le SP sembrano inoltre essere più sensibili al trattamento con LY294002.

Questo studio ha dimostrato che nelle linee cellulari di medulloblastoma è presente una popolazione di cellule *stem-like*, e che la via di segnale di PTEN/PI3K/Akt/mTOR sembra essere cruciale per la sopravvivenza e il mantenimento delle cellule SP.

La comprensione delle proprietà intrinseche che caratterizzano questo subset di cellule e la distinzione di esso dalle cellule normali diventa cruciale per lo sviluppo di farmaci chemioterapici più mirati e specifici.

Corrispondenza: Dr. Chiara Frasson, Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi, via Giustiniani 3, 35128 Padova (PD), tel. 049-8211471, fax 049-8211462, e-mail: chiara.frasson@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 230.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I

□ Utilizzo di BoHV-4 quale possibile vettore per il trattamento in vivo dei gliomi in un modello animale

M. REDAELLI, C. MUCIGNAT-CARETTA, L. DENARO*, A. CAVAGGIONI, A. CARETTA**,
D. D'AVELLA*, G. DONOFRIO***

Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Padova*

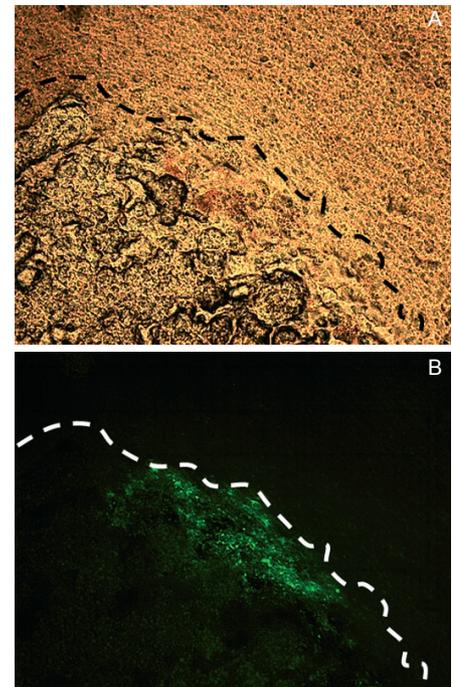
*** Dipartimento Farmaceutico, Università degli Studi, Parma*

**** Dipartimento di Malattie Infettive Veterinarie, Università degli Studi, Parma*

Le caratteristiche di BoHV-4 (Herpesvirus bovino di tipo 4) lo rendono un buon candidato per l'impiego nella terapia genica dei tumori cerebrali. BoHV-4 si è infatti dimostrato non essere patogeno se inoculato nell'encefalo di ratti sani (Redaelli M., Cavaggioni A., Mucignat-Caretta C., Cavirani S., Caretta A., Donofrio G.: *Transduction of the rat brain by Bovine Herpesvirus 4. Genet Vaccines Ther* 2008; 6: 6).

In questo lavoro si è indagata la possibilità di impiegare il virus quale vettore per la terapia genica dei gliomi, studiandone le capacità infettive sia in un modello di glioma di ratto in vivo, sia su colture primarie derivanti da biopsia neurochirurgica animale ed umana. Gli esperimenti condotti puntano a tracciare un percorso che possa esportare in clinica i risultati ottenuti. È stata utilizzata una versione del virus geneticamente modificata per esprimere la proteina verde fluorescente (EGFP), che ne permette una agevole identificazione durante lo studio delle dinamiche infettive sia in vitro che in vivo. Mediante inoculo del vettore in animali in cui è stato indotto il glioma, è stato valutato se BoHV-4 è in grado di infettare tumori sperimentali di ratto in vivo. Inoltre, si è testata l'efficienza infettiva del virus in colture primarie di tumore umano e di ratto derivanti da biopsia neurochirurgica. È quindi stato dimostrato che il virus è in grado di infettare masse tumorali indotte in ratto in vivo senza infettare le cellule del parenchima sano. Inoltre le colture primarie di glioblastoma umano e di ratto risultano essere suscettibili all'infezione in vitro. I dati

Figura 1. Sezione di encefalo di ratto Fischer con massa tumorale accertata 72 ore post-inoculo di BoHV-4 nella medesima sede di inoculo di F98. È possibile osservare come il margine della massa sia interessato dall'infezione che non si estende nel tessuto sano ed all'interno della massa, ove probabilmente è presente necrosi. A. 5x, luce diretta. B. Epi fluorescenza.



ottenuti forniscono ulteriore sostegno alla candidatura di BoHV-4 come vettore per la terapia genica dei tumori di origine gliale.

Corrispondenza: Dr. Marco Redaelli, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Sezione di Fisiologia, Università degli Studi, via Marzolo 3, 35129 Padova (PD), tel. 049-8275304, fax 049-8275301, e-mail: marco.redaelli@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 231.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I

□ L'interferenza molecolare con protein chinasi AMPC-dipendenti ha un effetto citotossico in un modello di glioma umano

M. REDAELLI, S. BALLARIN, A. CAVAGGIONI, A. CARETTA*, G. ZAGOTTO**, C. MUCIGNAT-CARETTA

Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova

* Dipartimento Farmaceutico, Università degli Studi, Parma

** Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi, Padova

Nei gliomi sperimentali si riscontra una peculiare distribuzione delle subunità regolatorie delle Protein Chinasi A (PKA) che risultano essere condensate in particolari domini cellulari (Mucignat-Caretta C., Cavaggioni A., Redaelli M., Malatesta M., Zancanaro C., Caretta A.: *Selective distribution of protein kinase A regulatory subunit RII{alpha} in rodent gliomas. Neuro Oncol 2008; 10 (6): 958-967*).

Tale configurazione non è rilevabile nel parenchima sano di topo e ratto, ma solo nella massa tumorale. Il ruolo svolto da tale distribuzione e la sua relazione con l'insorgenza di neoplasia risultano essere ancora da chiarire.

Scopo di questo lavoro è valutare gli effetti citotossici di alcune molecole in grado di interferire a diversi livelli con la via delle PKA in un modello di glioma umano.

Sono stati condotti test di tossicità con il fine di verificare se l'interferenza farmacologica con tale via di segnalazione intracellulare possa avere su cellule di glioma umano GLI36 un effetto citotossico paragonabile a quello indotto da antitumorali commerciali. Le molecole impiegate in questo studio interferiscono con la via delle PKA a diversi livelli: inibitori delle PKA, analoghi di nucleotidi ciclici, inibitori della fosfodiesterasi, attivatori dell'adenililciclasi ed altre molecole antitumorali utilizzate come raffronto.

I risultati del presente studio hanno evidenziato come alcune di tali molecole presentano in vitro un effetto citotossico, in termini di apoptosi e necrosi, paragonabile a quello di antitumorali commerciali. Pertanto l'interferenza con la via delle PKA rappresenta un possibile bersaglio terapeutico per il trattamento dei gliomi.

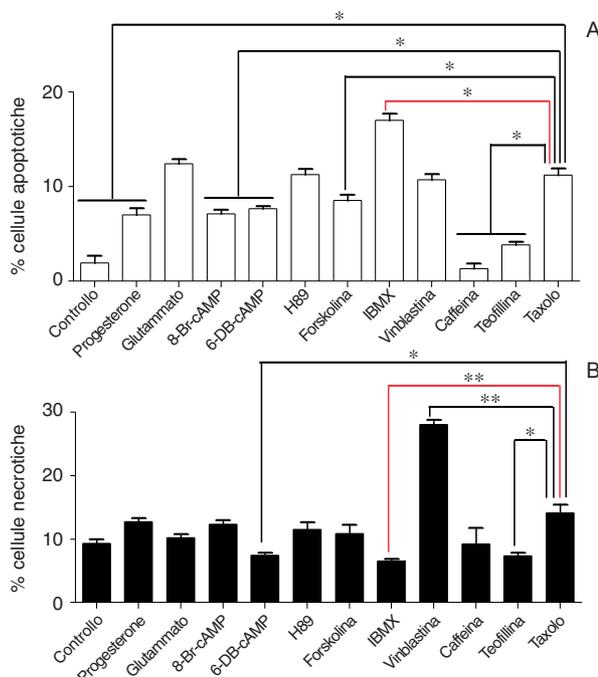


Figura 1. A. Effetto apoptotico indotto da trattamento farmacologico di 24 ore su cellule GLI36 (ANOVA, * $p < 0,001$). Dal grafico si evince che l'effetto pro-apoptotico di IBMX sia significativamente superiore al taxolo, un antitumorale commerciale. B. Effetto necrotico indotto da trattamento farmacologico di 24 ore su cellule GLI36 (ANOVA, * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$). Dal grafico si può osservare come IBMX produca un effetto necrotico significativamente inferiore rispetto al taxolo.

Corrispondenza: Dr. Marco Redaelli, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Sezione di Fisiologia, Università degli Studi, via Marzolo 3, 35129 Padova (PD), tel. 049-8275304, fax 049-8275301, e-mail: marco.redaelli@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 232.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ BoHV-4 come vettore per la terapia genica in tre modelli in vitro di glioma

C. MOSCHIONI, M. REDAELLI, C. MUCIGNAT-CARETTA, A. CAVAGGIONI, A. CARETTA*, G. DONOFRIO**

Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova

* Dipartimento Farmaceutico, Università degli Studi, Parma

** Dipartimento di Malattie Infettive Veterinarie, Università degli Studi, Parma

BoHV-4 (Herpesvirus bovino di tipo 4) è un gamma-herpes-virus che non è patogeno se inoculato nel ventricolo laterale dell'encefalo di ratti e topi. Inoltre, nell'encefalo sano dei roditori il virus non è in grado di infettare cellule mature (Redaelli M., Cavaggioni A., Mucignat-Caretta C., Cavirani S., Caretta A., Donofrio G.: *Transduction of the rat brain by Bovine Herpesvirus 4. Genet Vaccines Ther* 2008; 6: 6). Per questo BoHV-4 è considerato un buon candidato come vettore virale della terapia genica dei tumori cerebrali di origine gliale. Scopo di questo lavoro è effettuare i test preliminari per valutare la capacità di BoHV-4 di infettare in vitro linee cellulari di glioma.

In primo luogo è stata utilizzata una versione del virus ingegnerizzata per esprimere la proteina verde fluorescente (Enhanced Green Fluorescent Proteins: EGFP) su cellule immortalizzate di glioma derivate da topo, ratto e uomo, in vitro. Successivamente è stata testata, sempre sulle medesime linee cellulari, una versione di BoHV-4 ingegnerizzata per esprimere la Timidina Chinasi di Herpes simplex 1 umano (TK/HSV-1) e la proteina rossa fluorescente (Red Fluorescent Protein: RFP). Durante gli esperimenti è stato valutato l'effetto citotossico del vettore sia impiegato singolarmente, sia del vettore, associato ad un farmaco proapoptotico per thymidine kinase herpes simplex virus type 2 TK/HSV-1, il Ganciclovir.

I risultati del presente studio evidenziano: 1) che BoHV-4 è in grado di infettare le colture di glioma in vitro ed esprime il gene reporter; 2) che esso presenta un effetto citopatico a carattere prevalentemente necrotico. BoHV-4 si dimostra quindi un possibile candidato per la terapia genica dei gliomi.

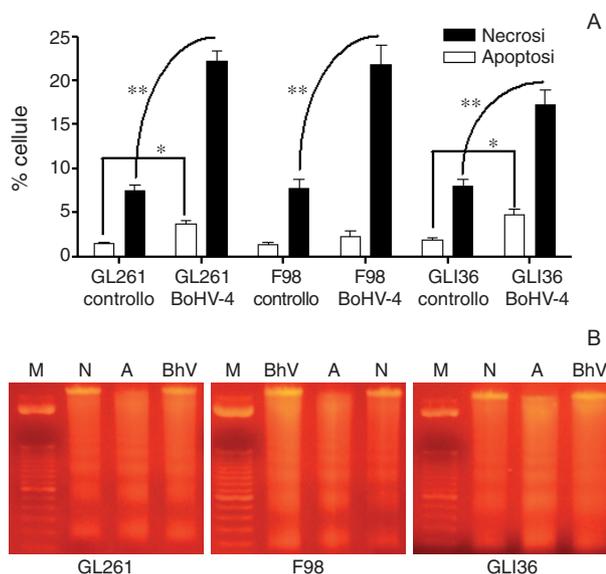


Figura 1. A. Analisi della citotossicità mediante identificazione morfologica di necrosi ed apoptosi su colture infettate da 72 ore con BoHV-4 (ANOVA, ** $p < 0,001$, * $p < 0,05$). L'analisi morfologica indica come BoHV-4 abbia un effetto citopatico prevalentemente di natura necrotica nelle tre linee. Tuttavia si riscontra un significativo aumento di apoptosi in GL261 ed F98. B. Analisi della frammentazione del DNA su colture cellulari infettate da 72 ore con BoHV-4 (M: marker 100 bp, N: cellule non infettate, A: cellule con apoptosi indotta, BhV: cellule infettate con BoHV-4). Si noti come le colture infettate presentino un incremento di DNA frammentato (indice di incremento di apoptosi), ma la presenza della banda di materiale genetico non frammentato suggerisce che un eventuale effetto citopatico è attribuibile anche a necrosi.

Corrispondenza: Dr. Marco Redaelli, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Sezione di Fisiologia, Università degli Studi, via Marzolo 3, 35129 Padova (PD), tel. 049-8275304, fax 049-8275301, e-mail: marco.redaelli@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 233.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Espressione genica delle subunità regolatorie di PKA nei tumori cerebrali: uno studio bioinformatico

G. COSTANTINI, M. REDAELLI, A. CAVAGGIONI, A. CARETTA*, C. MUCIGNAT-CARETTA

Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento Farmaceutico, Università degli Studi, Parma*

Nei gliomi sperimentali e in biopsie da tumori umani è stata riscontrata una peculiare distribuzione delle subunità regolatorie delle Protein Chinasi A (PKA) (Mucignat-Caretta C., Cavaggioni A., Redaelli M., Malatesta M., Zancanaro C., Caretta A.: *Selective distribution of protein kinase A regulatory subunit RII α in rodent gliomas. Neuro Oncol 2008; 10 (6): 958-967*). Tale distribuzione potrebbe derivare anche da modulazioni quantitative della espressione genica delle varie subunità. Per produrre uno studio approfondito dell'espressione genica delle subunità regolatorie di PKA ci si è avvalsi di tecniche bioinformatiche e dell'accesso al database internazionale REMBRANDT. Inoltre,

sono state utilizzate le tecniche sperimentali di silenziamento di RNA (RNAi) per valutare gli effetti della interferenza con tale via in una linea cellulare derivata da glioblastoma di topo. Il presente studio ha rilevato come una alta espressione della subunità regolatoria R2a di PKA (PKAR2 α) è associata ad un maggiore grado di malignità di diverse tipologie di tumore cerebrale. Inoltre, il silenziamento dell'espressione di tale subunità (PKAR2 α) potrebbe influire sulla espressione delle altre subunità. Questi dati sono coerenti con l'ipotesi di una relazione tra espressione delle differenti subunità di PKA e insorgenza di neoplasie cerebrali.

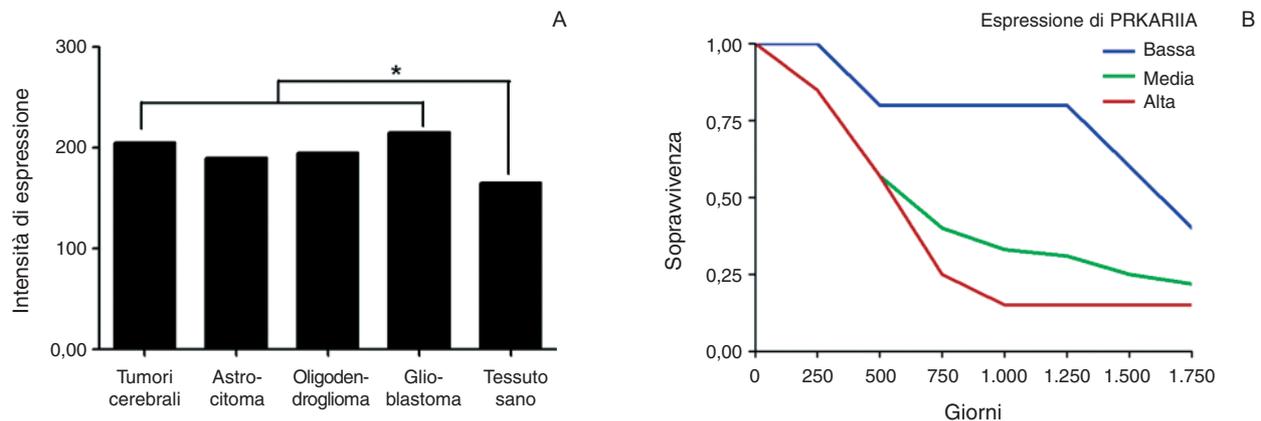


Figura 1. A. Analisi della espressione del gene PRKARIIA su biopsie neurochirurgiche, ANOVA (analisi della varianza), * $p < 0,05$. Il grafico mostra una sotto-espressione statisticamente significativa di PRKARIIA nel tessuto sano rispetto ai tumori cerebrali. B. Sopravvivenza dei pazienti con tumore cerebrale sulla base dell'espressione di PRKARIIA (bassa: espressione 2 volte inferiore ai controlli; media: espressione uguale ai controlli; alta: espressione 2 volte superiore ai controlli). Si noti come ad un incremento dell'espressione di PRKARIIA sia associato decremento della sopravvivenza.

Corrispondenza: Dr. Marco Redaelli, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Sezione di Fisiologia, Università degli Studi, via Marzolo 3, 35129 Padova (PD), tel. 049-8275304, fax 049-8275301, e-mail: marco.redaelli@unipd.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 234.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Studio di BoHV-4 come vettore virale per la terapia genica dei gliomi nel modello F98PHK26red

S. CALGARO, M. REDAELLI, C. MUCIGNAT-CARETTA, A. CAVAGGIONI, A. CARETTA*, G. DONOFRIO**

Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento Farmaceutico, Università degli Studi, Parma*

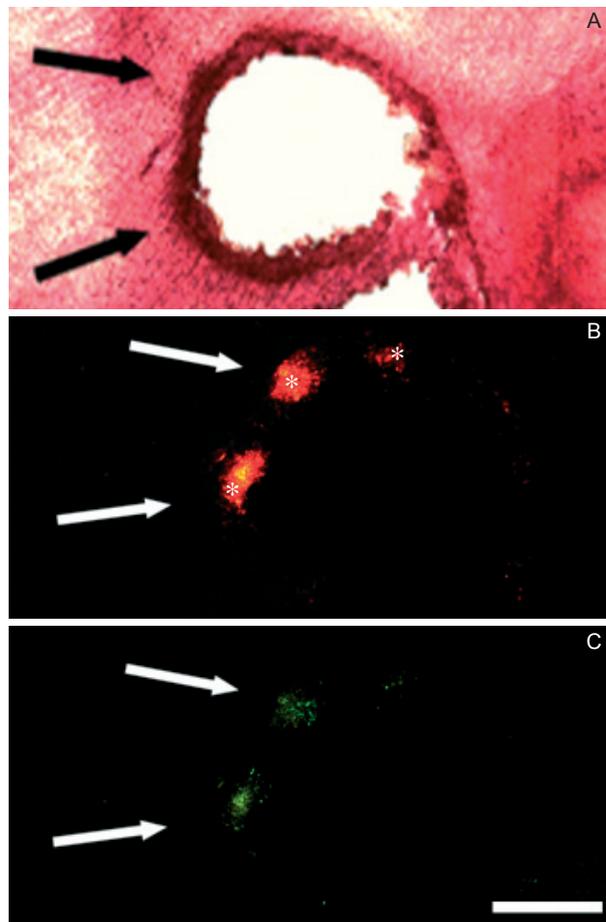
*** Dipartimento di Malattie Infettive Veterinarie, Università degli Studi, Parma*

È stato dimostrato come BoHV-4 (Herpesvirus Bovino di tipo 4) sia in grado di infettare masse tumorali indotte in ratto in vivo. Tuttavia resta da dimostrare la selettività del vettore per le sole cellule tumorali.

Lo scopo di questo lavoro è l'implementazione di un modello sperimentale di glioma di ratto, basato su cellule F98, marcate con un tracciante di membrana (F98PHK26red). Questo al fine di dimostrare che l'infezione interessa le sole cellule tumorali e non le cellule cerebrali circostanti. Sono stati condotti esperimenti in vitro per determinare l'efficacia del modello e la capacità del vettore di infettare le cellule F98PHK26red. Inoltre, le cellule sono state impiantate in ratto e la massa risultante è stata successivamente inoculata con BoHV-4 per valutarne la capacità infettiva in vivo.

Gli esperimenti dimostrano che il tracciante usato non impedisce al virus di infettare le cellule in vitro e che le cellule infettate in vivo si trovano nella sola area delle cellule della massa tumorale. Tale dato risulta essere a sostegno della selettività di BoHV-4 per le cellule tumorali in vivo.

Figura 1. Sezione di encefalo di ratto Fischer con massa tumorale F98PHK26red accertata, 48 ore post-inoculo di BoHV-4 nella medesima sede di inoculo delle cellule tumorali. 5x (barra = 500 µm). A. Colorazione in ematossilina-eosina. B. Epifluorescenza rossa. C. EGFP (Enhanced Green Fluorescent Protein). Si noti come le aree interessate dall'infezione coincidano solo con le aree marcate in rosso (*) a dimostrazione che l'infezione non interessa il parenchima cerebrale.



Corrispondenza: Dr. Marco Redaelli, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Sezione di Fisiologia, Università degli Studi, via Marzolo 3, 35129 Padova (PD), tel. 049-8275304, fax 049-8275301, e-mail: marco.redaelli@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 235.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Studio in vitro dell'impiego di BoHV-4 per la terapia genica dei tumori cerebrali umani

M. CAMPEOL, M. REDAELLI, C. MUCIGNAT-CARETTA, L. DENARO*, A. CAVAGGIONI, A. CARETTA**, D. D'AVELLA*, G. DONOFRIO***

Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Padova*

*** Dipartimento Farmaceutico, Università degli Studi, Parma*

**** Dipartimento di Malattie Infettive Veterinarie, Università degli Studi, Parma*

Il BoHV-4 (Herpesvirus Bovino di tipo 4) è ritenuto un buon candidato per la terapia genica dei tumori cerebrali, come dimostrato da diversi studi in vitro ed in vivo su modelli animali che concordano con questa tesi.

In questo studio è stata utilizzata una versione del virus geneticamente modificata per esprimere la proteina verde fluorescente (Enhanced Green Fluorescent Protein: EGFP). Sono state esposte al virus 4 colture cellulari primarie derivanti da biopsia neurochirurgica, nello specifico 2 colture di glioblastoma (derivate da pazienti di 59 e 79

anni) e 2 di meningioma (derivate da pazienti di 62 e 77 anni).

Le colture sono state monitorate per 72 ore al fine di rilevarne l'avvenuta infezione ed espressione del gene reporter, e l'eventuale effetto citopatico.

I risultati conseguiti hanno dimostrato che BoHV-4 è in grado di infettare colture primarie umane di glioblastoma e meningioma e di esprimere il suo gene reporter. I risultati ottenuti forniscono ulteriore conferma della adattabilità di BoHV-4 alla terapia genica dei tumori cerebrali.

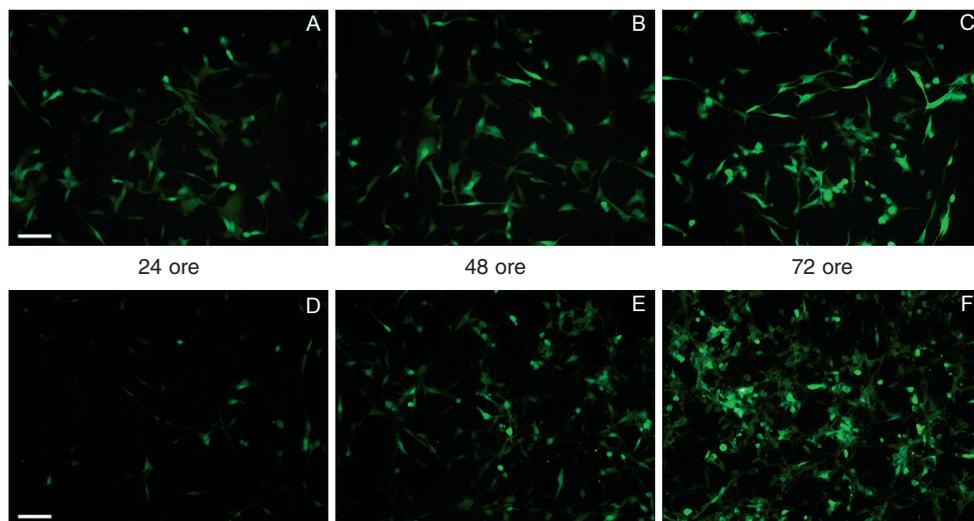


Figura 1. Colture cellulari derivate da 2 pazienti chirurgici (maschio di 59 anni, A, B, C; maschio di 79 anni, D, E F) affetti da glioblastoma di IV grado 24, 48, 72 ore dopo l'infezione con BoHV-4, 40x epifluorescenza. È possibile osservare come l'intensità del segnale EGFP cresca col perdurare dell'infezione.

Corrispondenza: Dr. Marco Redaelli, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Sezione di Fisiologia, Università degli Studi, via Marzolo 3, 35129 Padova (PD), tel. 049-8275304, fax 049-8275301, e-mail: marco.redaelli@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 236.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ La distribuzione delle proteine chinasi dipendenti dall'adenosinmonofosfato ciclico nei meningiomi

C. MUCIGNAT-CARETTA, L. DENARO*, D. D'AVELLA*, M. REDAELLI, A. CARETTA**

Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento di Neuroscienze, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

*** Dipartimento Farmaceutico, Università degli Studi, Parma*

L'adenosinmonofosfato ciclico (cAMP) media molti eventi intracellulari, tra cui la modulazione della proliferazione e del differenziamento. Esso agisce in prevalenza tramite proteine chinasi cAMP-dipendenti (PKA), che sono costituite da tetrameri di due subunità catalitiche e due regolatorie. Quando il cAMP si lega alle subunità regolatorie, queste rilasciano le catalitiche che possono quindi fosforilare le proteine bersaglio. Questo sistema di segnalazione è diffuso in tutte le cellule e viene coinvolto in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione mediata da recettori extracellulari, e patologici. Ogni cellula esprime il suo corredo di PKA, che vengono indirizzate a specifici siti intracellulari per espletare le loro diverse funzioni. Abbiamo voluto verificare che in tessuti ottenuti da tumori originati da tessuti diversi si riscontra una diversa presenza e distribuzione delle subunità catalitiche e regolatorie, al fine di poter utilizzare questi dati quale possibile ausilio diagnostico o bersaglio terapeutico.

Nel presente lavoro abbiamo analizzato i tessuti prove-

nienti da quattro pazienti di sesso femminile ed età compresa tra i 23 ed i 78 anni, affette da meningioma. L'indagine immunoistochimica ha rivelato che le subunità di tipo R2 delle PKA sono presenti in aggregati discreti ed isolati nei tessuti, mentre le subunità di tipo R1 sono molto meno evidenti, essendo presenti in strutture dall'apparenza puntiforme estremamente sottile. Le subunità catalitiche, invece, sono organizzate in strutture appiattite. A differenza di ciò che si verifica nei gliomi, nei meningiomi esaminati sono presenti dei siti di legame per il cAMP, evidenziabili mediante analoghi 8-derivati fluorescenti del cAMP, che co-localizzano con R2 e spesso anche con la subunità catalitica.

Le osservazioni sono state poi corredate dall'analisi di Western blot e colture primarie derivate dal tessuto. Queste osservazioni evidenziano che cellule tumorali di varia origine esprimono un corredo di PKA specifico ed organizzato in maniera diversa rispetto al corrispondente tessuto sano ed altresì diversa tra i diversi tumori.

Corrispondenza: Dr.ssa Carla Mucignat-Caretta, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, via Marzolo 3, 35131 Padova (PD), tel. 049-8275304, fax 049-8275301, e-mail: carla.mucignat@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 237.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Analisi della distribuzione delle proteine chinasi dipendenti dall'adenosinmonofosfato ciclico nei tumori di origine gliale**

C. MUCIGNAT-CARETTA, D. D'AVELLA*, M. REDAELLI, L. DENARO*, A. CARETTA**

Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova

** Dipartimento di Neuroscienze, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

*** Dipartimento Farmaceutico, Università degli Studi, Parma*

La diagnosi differenziale dei tumori cerebrali è basata ancor oggi sull'analisi istologica. Numerosi marcatori immunoistochimici sono stati riscontrati nei gliomi ad alto grado, ma nessuno di essi è specifico per questi tumori; inoltre, nessun marcatore è presente nella totalità dei casi. Il sistema di segnalazione intracellulare mediato dall'adenosinmonofosfato ciclico (cAMP) è presente in tutte le cellule eucariotiche ed è fondamentale per la loro sopravvivenza. Esso è in grado di regolare la proliferazione ed il differenziamento cellulare ed è coinvolto negli eventi che conducono alla trasformazione di cellule sane in cellule cancerose. Il cAMP agisce attivando delle proteine chinasi, dette PKA (cAMP-dependent protein kinases), che a loro volta fosforilano le proteine bersaglio. Le PKA sono costituite da due subunità regolatorie che quando legano il cAMP sono in grado di rilasciare due subunità catalitiche. Le PKA sono ancorate al citoscheletro o alle membrane da proteine che hanno la funzione di trattenere le PKA nelle vicinanze delle proteine bersaglio, creando quindi dei microdomini subcellulari all'interno dei quali si esplica l'attività chinasi. Abbiamo in passato dimostrato che nell'encefalo la localizzazione delle PKA è specifica per ogni tipo cellulare e varia a seconda di eventi fisiologici, quali lo sviluppo e l'invecchiamento, o patologici, quali l'ischemia o lesioni traumatiche. Inoltre, abbiamo dimostrato che in due modelli animali di glioblastoma, ottenuti in topo e ratto, è presente una delle subunità regolatorie delle PKA

scarsamente espressa nell'encefalo sano (*Mucignat-Caretta C., Cavaggioni A., Redaelli M., Malatesta M., Zancanaro C., Caretta A.: Selective distribution of protein kinase A regulatory subunit RII α in rodent gliomas. Neuro Oncol 2008; 10 (6): 958-967*). Abbiamo quindi analizzato il tessuto proveniente da pazienti per la presenza delle subunità regolatorie delle PKA, per verificare se la nostra osservazione potesse essere estesa anche alla pratica clinica. I tessuti analizzati sono stati raccolti durante l'escissione del tumore da pazienti affetti da glioblastoma multiforme (GBM, n = 4, grado IV WHO), e sono stati confrontati con tessuti provenienti da tumori di grado inferiore e di diversa origine (astrocitoma pilocitico, subependimoma, emangioblastoma, grado I WHO). I dati ottenuti mediante immunoistochimica sono stati verificati tramite Western Blot e su colture primarie ottenute dallo stesso tessuto, ove possibile. Nei GBM si conferma la massiccia presenza della subunità catalitica di tipo R2 sull'apparato di Golgi, mentre la sua distribuzione è più varia negli altri tumori analizzati. Nei GBM, la subunità R1 è presente in piccoli aggregati ai quali si legano gli analoghi 8-derivati del cAMP. La subunità catalitica delle PKA è ben rilevabile, ma con una distribuzione diversa nei vari tumori. Questi dati confermano che la via del cAMP presenta una configurazione di distribuzione specifica per ogni tipo di tumore e può rappresentare un potenziale ausilio diagnostico e/o bersaglio terapeutico.

Corrispondenza: Dr.ssa Carla Mucignat-Caretta, Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, via Marzolo 3, 35131 Padova (PD), tel. 049-8275304, fax 049-8275301, e-mail: carla.mucignat@unipd.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 238.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Studio in vitro degli effetti di radiocirurgia e Cyberknife su sferoidi di glioma umano: capacità invasiva e molecole coinvolte

A. CANAZZA*, L. FUMAGALLI*, F. GHIEMMETTI*, I. MILANESI*, L. BRAIT[◇], L. FARISELLI*[◇],
A. SILVANI*, D. CROCI*, A. SALMAGGI*, E. CIUSANI*

* *Fondazione I.R.C.S.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

[◇] *Centro Diagnostico Italiano (C.D.I.), Milano*

INTRODUZIONE. Il trattamento radiocirurgico prevede l'erogazione di una dose elevata di radiazioni a carico di un volume relativamente limitato di tessuto neoplastico accoppiato ad un rapido decremento della dose a livello dei confini della lesione, risparmiando così in teoria i tessuti nobili adiacenti. Sempre più frequentemente utilizzata nel trattamento dei gliomi di alto grado, la radiocirurgia può essere eseguita tramite radioterapia stereotassica (LINAC) o mediante Cyberknife (CK), due modalità di trattamento analoghe dal punto di vista dei possibili effetti biologici per dosi singole maggiori/uguali a 8 Gy, ma erogate con diverse dose/rate.

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare in vitro gli effetti del trattamento radiocirurgico, somministrato con le due apparecchiature, sul meccanismo di invasione di due linee di glioblastoma umano (A172 e U87).

MATERIALI E METODI. A diversi giorni dall'irraggiamento (2-8 Gy LINAC; 8 Gy CK), sono stati effettuati dei test clonogenici per lo studio della sopravvivenza cellulare e dei test di valutazione della capacità invasiva delle cellule nella matrice. Il test d'invasione prevedeva l'utilizzo di cellule di glioblastoma coltivate sotto forma di sferoidi, che dopo irraggiamento con 8 Gy (LINAC o CK) sono stati immersi in Matrigel con successiva misurazione giornaliera della distanza percorsa dalle cellule che dallo sferoide invadevano la matrice. Le famiglie delle metallo-proteasi e delle integrine sono considerate attori fondamentali nei meccanismi di adesione e invasione della matrice extracel-

lulare, pertanto è stata analizzata l'espressione ed eventuale modulazione di Matrix Metallo-Proteinase-2 (MMP-2) e $\beta 1$ -integrina, dopo irraggiamento, mediante Western Blot (WB).

RISULTATI. Le due modalità di trattamento (LINAC e CK) non sembrano differire nel grado di inibizione della capacità clonogenica delle linee analizzate, mentre vi è una significativa inibizione della capacità proliferativa di tutte e due le linee, più evidente nelle A172 alla dose di 8 Gy. Nel nostro modello sperimentale, i due trattamenti hanno tuttavia effetti diversi per quanto riguarda la capacità invasiva, specialmente nella linea U87, dove il trattamento con LINAC (8 Gy) induce una significativa riduzione dell'invasione rispetto alle cellule non irradiate, mentre quello con CK ne provoca un significativo aumento. I risultati di WB mostrano come l'espressione di $\beta 1$ -integrina sia direttamente correlata con la capacità invasiva di entrambe le linee dopo trattamento, ovvero, ad un' aumentata espressione di $\beta 1$ -integrina corrisponde un aumento dell'invasione della matrice, più significativo nelle U87, e, ad una diminuita espressione, una diminuzione dell'invasione. Opposto invece è l'andamento di MMP-2 rispetto a $\beta 1$ -integrina. È inoltre in corso la valutazione dell'espressione di $\alpha v \beta 3$ integrina espressa dalle cellule degli sferoidi a diversi giorni dal trattamento, mediante analisi citofluorimetrica.

DISCUSSIONE. I nostri dati mostrano come l'utilizzo di LINAC o CK non comporti sostanziali differenze a livello della capacità clonogenica, di per sé diversa tra le due linee

Corrispondenza: Dr.ssa Alessandra Canazza, Fondazione I.R.C.S.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942455, fax 02-23942535, e-mail: canazza.a@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 239-240.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

analizzate, ma piuttosto nella capacità di invadere la matrice. Dall'analisi dell'espressione di MMP-2 e di β 1-integrina possiamo concludere che l'aumento di espressione di β 1-integrina sulla superficie cellulare indotta dalle radiazioni è direttamente correlata ad un aumento dell'invasione della matrice dopo 8 Gy CK, e che la diminuzione dopo 8 Gy LINAC porti ad una minor capacità invasiva. Un comportamento opposto invece si nota per MMP-2, la quale viene lievemente ridotta dopo trattamento con CK ed

aumenta dopo LINAC, provocando in quest'ultimo caso un'estensiva ed incontrollata degradazione della matrice extracellulare che non permette alle cellule di invaderla. L'individuazione di molecole che favoriscono l'invasione delle cellule tumorali nel parenchima sano, anche dopo radioterapia, è di fondamentale importanza per lo sviluppo di nuove terapie per il trattamento delle metastasi e dei tumori cerebrali che recidivano anche in diversa sede rispetto al tumore primitivo.

□ Studio dell'espressione immunohistochemica di C/EBP δ in meningiomi di diverso grado ed istotipo

V. BARRESI, E. VITARELLI, S. CERASOLI*, G. BARRESI

Dipartimento di Patologia Umana, Università degli Studi, Messina

** U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*

La famiglia delle C/EBP (CCAAT/enhancer binding proteins), proteine leganti il DNA, è costituita da sei isoforme, segnatamente, C/EBP α , C/EBP β , C/EBP γ , C/EBP δ , C/EBP ϵ e la proteina omologa di C/EBP. Tali proteine sono coinvolte nella regolazione della crescita e della differenziazione di diversi tipi cellulari, come epatociti, adipociti, pneumociti e cellule ematopoietiche. L'espressione di C/EBP δ può essere indotta da una varietà di fattori, tra cui l'azione di citochine infiammatorie, come IL-1, IL-6 e TNF α . È stato dimostrato un ruolo di questa proteina come inibitore della proliferazione cellulare. Infatti, l'espressione di C/EBP δ viene indotta parallelamente all'arresto in G0 delle cellule epiteliali durante l'involuzione della ghiandola mammaria e la sua induzione determina in vitro il blocco della crescita di linee cellulari derivate da carcinoma prostatico o da leucemia mieloide cronica. Al fine di evidenziare un eventuale ruolo di C/EBP δ come possibile inibitore della crescita cellulare nei meningiomi, abbiamo analizzato l'espressione immunohistochemica di questa proteina in tali neoplasie e la sua correlazione statistica con diversi parametri clinico-patologici, tra cui l'indice di proliferazione e il grado istologico delle neoplasie analizzate,

o, ancora, i dati della sopravvivenza e dell'intervallo libero da malattia dei relativi pazienti. Immuno-espressione di C/EBP δ è stata evidenziata in 20/43 meningiomi, con positività a livello del nucleo delle cellule neoplastiche. L'espressione di C/EBP δ è risultata significativamente associata a basso grado istologico, bassa frazione di crescita, presenza di infiltrato infiammatorio e assenza di necrosi. Per contro, non si è osservata alcuna correlazione tra l'espressione di questa proteina e l'andamento clinico della malattia, essendo un elevato indice di proliferazione e un alto grado istologico fattori prognostici significativi per la sopravvivenza e la comparsa di recidive. In conclusione, la correlazione tra C/EBP δ e basso grado istologico e ridotto indice di proliferazione sembrerebbe suggerire un'azione anti-proliferativa di questa proteina nei meningiomi, come già dimostrato in altre neoplasie. L'associazione con la presenza di infiltrato infiammatorio potrebbe indicare l'induzione di C/EBP δ da parte di citochine infiammatorie. Se i nostri risultati venissero convalidati da studi futuri, l'induzione di C/EBP δ potrebbe rappresentare un bersaglio per nuove terapie volte a inibire la proliferazione cellulare nei meningiomi.

Corrispondenza: Dr.ssa Valeria Barresi, Dipartimento di Patologia Umana, Policlinico Universitario "G. Martino", Padiglione D IV Piano, via Consolare Valeria, 98125 Messina (ME), tel 090-2213549, fax 090-2938324, e-mail: vbarresi@unime.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 241.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Un nuovo metodo per isolare ed espandere in vitro le cellule staminali del cancro da gliomi umani

T. IUS, D. MUSIELLO*, A. GALLELLI*, E. PUPPATO*, B. TOFFOLETTO*, D. CESSELLI*, M. VINDIGNI, A.P. BELTRAMI*, M. SKRAP, C.A. BELTRAMI*

S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

** Centro Interdisciplinare di Medicina Rigenerativa (C.I.M.E.), Università degli Studi, Udine*

BACKGROUND. La possibilità di isolare ed espandere in vitro cellule del cancro con proprietà di cellule staminali da gliomi umani potrebbe aprire delle nuove prospettive per le terapie "su misura" per i pazienti, finalizzate a colpire specificamente questa rara popolazione di cellule, probabilmente responsabili delle recidive e della resistenza ai farmaci.

SCOPO. Sviluppare una metodologia, alternativa alla formazione in vitro di neurosfere o alla selezione di cellule CD133, capace di isolare e di espandere rapidamente una popolazione di cellule con caratteristiche di staminalità, da tumori gliali umani sia a basso (I, II) che ad alto grado (glioblastoma multiforme: GBM).

METODI. Frammenti non necrotici da lesioni a basso (n = 20) e ad alto (n = 21) grado, di peso equivalente a 0,2-2 g, sono state ottenute mediante escissione chirurgica dalla Struttura Operativa Complessa di Neurochirurgia dell'Ospedale di Udine. Le neoplasie sono state dissociate meccano-enzimaticamente e le cellule coltivate in un mezzo ottimizzato nel nostro laboratorio per la crescita delle Cellule Staminali Multipotenti dell'Adulto (MAPCs). Le linee cellulari sono state testate per la cinetica di crescita, per la staminalità e per la tumorigenicità in vitro.

RISULTATI. Le linee cellulari sono state ottenute da tutti i campioni con elevata efficienza e riproducibilità. Il tempo di raddoppiamento delle linee cellulari di glioma (calcolato

al passaggio P3) è stato di 25 ore, consentendo di ottenere 106 cellule in meno di 20 giorni. Riguardo alla staminalità, le cellule hanno espresso un classico immunofenotipo mesenchimale, essendo tipicamente CD13high/CD59high/CD49bhigh/CD90high/CD73low/CD44low/HLA-ABClow/CD29low/CD105low/KDRlow/CD49alow/CD49dlow/CD14neg/CD45neg/CD38neg/HLA-DRneg/CD133neg/CD117neg/CD34neg.

Inoltre, le percentuali medie di Oct-4 e Nanog, fattori di trascrizione specifici dello stato pluripotente, sono stati dell'86% e del 91% rispettivamente e le linee cellulari hanno mostrato multipotenza in vitro.

Riguardo alla tumorigenicità, la maggioranza delle linee cellulari ottenute dai gliomi ha mostrato caratteristiche di crescita aberrante come la perdita dell'inibizione da contatto (foci di trasformazione) e la crescita indipendente dall'ancoraggio (soft agar assay).

CONCLUSIONI. Noi abbiamo sviluppato una metodologia, alternativa alla formazione di neurosfere in vitro o alla selezione di cellule CD133 positive, per la rapida espansione, da gliomi a basso e ad alto grado, di cellule che mantengono caratteristiche di staminalità e di crescita aberrante. L'elevata riproducibilità e la resa del metodo potrebbero permettere di ottenere un numero di cellule sufficiente anche per approcci di analisi high throughput e di drug screening in un breve periodo di tempo.

Corrispondenza: Dr.ssa Daniela Cesselli, C.I.M.E., Istituto di Anatomia Patologica, piazzale S. Maria della Misericordia 15, 33100 Udine (UD), tel. 0432-559400, fax 0432-559420, e-mail: daniela.cesselli@uniud.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 242.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Dosaggio di YKL-40 nel siero di pazienti affetti da glioblastoma

D. BERNARDI, A. DELLA PUPPA*, M.T. SARTORI**, A. BALLIN**, G. SAGGIORATO**, F. ZUSTOVICH***, R. MANARA****, M. ERMANI*****, M. PLEBANI, D. D'AVELLA*, R. SCIENZA*

Servizio di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

* *U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

** *U.O. di Clinica Medica II, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

*** *U.O.C. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V), Padova*

**** *U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

***** *U.O. di Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

YKL-40 è una glicoproteina della matrice extracellulare la cui funzione non è pienamente conosciuta. È stata inizialmente descritta in associazione con linee cellulari di osteosarcoma e si ritiene più generalmente sia coinvolta in caso di condizioni morbose associate ad alterato turn-over della matrice extra-cellulare. Dal punto di vista oncologico la molecola è risultata associata ad alcune condizioni quali il carcinoma del colon-retto e le forme metastatiche del carcinoma della mammella⁽²⁾. In campo neuro-oncologico ne è stata studiata l'espressione nel tessuto tumorale e il suo possibile significato prognostico in termini di sopravvivenza nei pazienti affetti da glioma di alto grado⁽³⁾. Più recentemente, alcuni Autori hanno studiato il rapporto tra valore sierico di YKL-40 e lo stato di malattia nei pazienti affetti da glioma maligno^(1,4).

In una serie di 60 pazienti consecutivi operati presso il nostro Centro per glioblastoma sono stati indagati in modo prospettico i rapporti tra valore sierico di YKL-40 ed età, grado di asportazione della lesione, trattamenti somministrati e stato della malattia. La concentrazione sierica di YKL-40 è stata determinata con metodo immunoenzimatico. I dati che emergono dal nostro studio sembrano confermare come il livello sierico di YKL-40 possa svolgere un ruolo di grande interesse nel monitoraggio dei pazienti affetti da glioma cerebrale maligno. In particolare, il livello

sierico della molecola sembra sensibile ai trattamenti eseguiti e in relazione con lo stato della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Hormigo A., Gu B., Karimi S., Riedel E., Panageas K.S., Edgar M.A., Tanwar M.K., Rao J.S., Fleisher M., DeAngelis L.M., Holland E.C.: YKL-40 and matrix metalloproteinase-9 as potential serum biomarkers for patients with high-grade gliomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (19): 5698-5704.
2. Junker N., Johansen J.S., Hansen L.T., Lund E.L., Kristjansen P.E.: Regulation of YKL-40 expression during genotoxic or microenvironmental stress in human glioblastoma cells. *Cancer Sci* 2005; 96 (3): 183-190.
3. Pelloski C.E., Mahajan A., Maor M., Chang E.L., Woo S., Gilbert M., Colman H., Yang H. et al.: YKL-40 expression is associated with poorer response to radiation and shorter overall survival in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (9): 3326-3334.
4. Tanwar M.K., Gilbert M.R., Holland E.C.: Gene expression microarray analysis reveals YKL-40 to be a potential serum marker for malignant character in human glioma. *Cancer Res* 2002; 62 (15): 4364-4368.

Corrispondenza: Dr. Alessandro Della Puppa, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: alessandro.dallapuppa@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 243.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ I segni precoci di ischemia alla TC: sono sempre indicativi di stroke?

R. MARASCO, R. MANARA, V. CITTON, C. BRIANI*, M. CALDERONE, S. DAL POS,
L. SANTELLI**, A. VIDALI*, C. CAROLLO

U.O di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** Clinica Neurologica I, Università degli Studi, Padova*

*** Clinica Neurologica II, Università degli Studi, Padova*

INTRODUZIONE. La terapia trombolitica per lo stroke ischemico è basata sulla valutazione clinica, ematochimica e sull'esame TC. La presenza dei segni neuroradiologici precoci di ischemia può essere di supporto alle eventuali decisioni terapeutiche. Il nostro scopo è quello di porre l'attenzione alle condizioni patologiche che possono avere delle caratteristiche neuroradiologiche sovrapponibili allo stroke, come la gliomatosis cerebri.

MATERIALI E METODI. Il nostro lavoro analizza tre pazienti con gliomatosis cerebri che all'esame clinico ed allo stu-

dio TC presentavano i segni precoci di ictus e cioè: scomparsa del gradiente densitometrico ai nuclei della base ed a livello corticale e iperdensità vasale omolaterale.

CONCLUSIONI. Le condizioni non vascolari possono presentarsi sia con una clinica acuta sia con segni TC di ischemia acuta cerebrale.

La gliomatosis cerebri, anche se raramente, è una delle possibili cause di "stroke mimic" e su questo è importante porre la nostra attenzione per evitare una inappropriata terapia trombolitica.

□ Esistono correlazioni tra anestesia e cancro?

D. LA TORRE, V. FODALE, F. ANGILERI, A. CONTI, S. CARDALI, G. SCIARRONE Jr.,
A. GERMANÒ, L.B. SANTAMARIA, F. TOMASELLO

Dipartimento di Neuroscienze, Psichiatria ed Anestesiologia, Università degli Studi, Messina

INTRODUZIONE. La necessità di identificare fattori di rischio affidabili e criteri prognostici certi in campo oncologico è stata ampiamente riconosciuta e molti Autori hanno tentato di definire parametri per identificare sempre nuovi fattori coinvolti nella oncogenesi. Generalmente i tumori nell'uomo vengono trattati mediante una chirurgia il più possibile radicale associata spesso a radio e/o chemioterapia. In tutte queste procedure l'anestesia riveste un ruolo molto importante, specie in quelle chirurgiche. Ad oggi, l'anestesia è considerata essere sempre più sicura, anche grazie all'introduzione di farmaci di nuova generazione e all'utilizzo di moderne tecnologie. Tuttavia ancor oggi, si discute sulle possibili conseguenze o effetti che il continuo utilizzo di farmaci anestetici potrebbe produrre nell'uomo, sia sugli organi ed apparati coinvolti durante la pratica anestetica, che specialmente a livello molecolare. Nonostante ciò, sino ad oggi, sono stati pubblicati solo pochi studi che in maniera specifica discutono su una possibile correlazione tra i farmaci anestetici e le neoplasie, ed inoltre i risultati presentati sono spesso confusi e discutibili.

OBIETTIVO. Nonostante sia ancora poco chiaro il loro possibile effetto sul comportamento delle cellule neoplastiche, i farmaci anestetici sono largamente utilizzati durante la resezione di neoplasie nell'uomo. Esistono evidenze scientifiche che supportano l'ipotesi che alcune procedure anestesologiche, in virtù di alcuni meccanismi ancora poco chiari, possano interferire nei processi cellulari molecolari e/o fisiologici coinvolti nello sviluppo delle neoplasie. Ciò, in qualche maniera potrebbe alimentare un dubbio: ovvero, se tutti i regimi anestesologici utilizzati, possano o meno essere considerati del tutto sicuri. Ad oggi, non sono disponibili linee guida sull'utilizzo di specifici protocolli

anestesologica nella chirurgia dei tumori, perciò scopo di questo studio è stato quello di raccogliere informazioni aggiornate sui possibili effetti dei farmaci maggiormente utilizzati in anestesia sulle cellule neoplastiche.

METODO. L'utilizzo di un approccio basato sulle evidenze consente di ottenere le migliori informazioni disponibili da utilizzare nei percorsi di "decision making". Questa metodologia rappresenta una fonte di informazioni codificate che includono i seguenti passaggi: risposte a domande congrue, accesso alle informazioni più affidabili, valutazione delle informazioni in base alla loro validità ed attinenza, applicazione delle informazioni alla cura del paziente. Pertanto, utilizzando un approccio simile, siamo partiti formulando la seguente domanda: quali sono gli effetti dei farmaci anestetici sullo sviluppo delle neoplasie? Domande codificate sono state utilizzate come punto di partenza per ottenere i termini della ricerca, così come per definire i criteri di inclusione per gli articoli considerati. In maniera più specifica, sono stati utilizzati i nomi di ogni farmaco anestetico in combinazione con termini come tumore, neoplasia, cancro, ecc. Per la natura specificatamente medica della domanda, la ricerca è stata limitata a tre diversi database: The Cochrane Library, MedLine attraverso PubMed, and CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature). Sono stati presi in considerazione più di 150 articoli pubblicati nel periodo compreso tra il 1980 ed il 2008, inclusi studi in vitro ed in vivo, sia su animali che su uomini.

RISULTATI E CONCLUSIONI. I farmaci anestetici, agendo su vie intracellulari, potrebbero essere in grado di innescare processi biomolecolari coinvolti in diverse funzioni fisiologiche e fisiopatologiche cellulari, quali per esempio la

Corrispondenza: Dr. Domenico La Torre, Dipartimento di Neuroscienze, Psichiatria ed Anestesiologia, Policlinico Universitario "G. Martino", via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. 090-2212862, e-mail: dlatorre@unime.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 245-246.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

proliferazione, l'angiogenesi e l'apoptosi. Gli anestetici sembrano inoltre giocare un ruolo significativo anche nella risposta immune. Esistono evidenze che i farmaci anestetici sono in grado di indurre, come risultato di una risposta immune inefficace, uno stato di immunosoppressione negli uomini. Perciò è possibile che questi farmaci possano in qualche modo contribuire alla insorgenza di disordini genetici e pertanto potrebbero anche avere un ruolo nella carcinogenesi.

Seppur con evidenti limitazioni, dovute principalmente alla assenza di studi clinici sull'uomo, le informazioni presentate in questo studio potrebbero essere considerate un valido supporto di base per promuovere la ricerca in questo ambito al fine di poter migliorare, in futuro, la performance dei protocolli anestesilogici, nonché contribuire alla sicurezza dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Santamaria L.B., Schifilliti D., La Torre D., Fodale V.: Drugs of anaesthesia and cancer. *Surg Oncol* 2009; Apr 24 [Epub ahead of print].
2. Kvolik S., Glavas-Obrovac L., Bares V., Karner I.: Effects of inhalation anesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines. *Life Sci* 2005; 77 (19): 2369-2383.
3. Mammoto T., Mukai M., Mammoto A., Yamanaka Y., Hayashi Y., Mashimo T., Kishi Y., Nakamura H.: Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett* 2002; 184 (2): 165-170.
4. Itoh T., Namba T., Fukuda K., Semenza G.L., Hirota K.: Reversible inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activation by exposure of hypoxic cells to the volatile anesthetic halothane. *FEBS Lett* 2001; 509 (2): 225-229.
5. Melamed R., Bar-Yosef S., Shakhar G., Shakhar K., Ben-Eliyahu S.: Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg* 2003; 97 (5): 1331-1339.
6. Kushida A., Inada T., Shingu K.: Enhancement of anti-tumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007; 29 (3-4): 477-486.

□ Ependimoblastoma: caratteristiche neuroradiologiche di un raro tumore neuroectodermico

P. FERACO*, A. BACCI*, G. MARUCCI**, R. AGATI*, P. AMBROSETTO[◇], M. LEONARDI*[◇]

* U.O. di Neuroradiologia, Ospedale "Bellaria", Bologna

** Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale "Bellaria", Bologna

[◇] Cattedra di Neuroradiologia, Università degli Studi, Bologna

INTRODUZIONE. L'ependimoblastoma è un raro tumore neuroectodermico maligno. Sebbene le caratteristiche clinico-patologiche siano ben conosciute e ampiamente riportate, i reperti neuroradiologici non sono stati ancora definiti chiaramente. Ad oggi infatti, tramite ricerca e-PubMed, solo un caso è stato descritto dal punto di vista neuroradiologico.

Riportiamo quindi un caso di ependimoblastoma cerebrale, esaminando gli aspetti neuroradiologici alla luce dei dati pubblicati in letteratura.

DESCRIZIONE DEL CASO. Il piccolo P.M. di 1 anno e 10 mesi è giunto alla nostra osservazione per una sintomatologia caratterizzata da apatia, inappetenza, calo ponderale di circa 1,5 kg seguita da vomito ed irritabilità.

In relazione ai sintomi di ipertensione endocranica venne richiesta una risonanza magnetica (RM) encefalica che dimostrava: voluminosa massa, ben delimitata, in sede fronto-temporo-parietale destra (circa 7 cm di diametro massimo), non chiaramente definibile se intra- o extra-ventricolare.

La lesione era caratterizzata da segnale disomogeneo: isointenso nelle sequenze T1-w, iperintenso nelle sequenze TR lungo (T2-w e FLAIR), nel cui contesto erano inoltre apprezzabili dei segni di sanguinamento recente e multiple zone necrotico-cistiche. La somministrazione di mezzo di contrasto determinava un'intensa impregnazione della componente solida della lesione.

Lo studio di diffusione (DWI) mostrava una marcata restrizione della diffusione, in relazione ad aumento della cellularità, nella lesione rispetto al tessuto cerebrale normale.

Fin dal primo esame si notava una sottile impregnazione leptomeningea sul margine anteriore del passaggio ponto-mesencefalico.

Veniva pertanto sottoposto a due interventi chirurgici. Durante il primo, a causa della grave ipertensione endocranica, si verificava una profusa emorragia endocranica e si effettuava una asportazione parziale della massa; con il secondo intervento si eradicava completamente la massa tumorale, che risultava completamente intraventricolare. Il controllo neuroradiologico postchirurgico dimostrava gli esiti di intervento chirurgico, con escissione completa della massa, ma si rilevava disseminazione leptomeningea diffusa a livello del midollo spinale.

All'esame istologico la massa asportata risultava un ependimoblastoma (IV grado WHO).

DISCUSSIONE. Questi tumori originano dalle cellule progenitrici del neuroepitelio periventricolare che vanno incontro a differenziazione incompleta con aspetti sia di tipo gliale che ependimale a carattere immaturo. Sebbene dal punto di vista istologico l'ependimoblastoma sia chiaramente distinto dai PNET (tumori neuroectodermici indifferenziati), le caratteristiche neuroradiologiche non mostrano una chiara distinzione. Una grande massa sovratentoriale, in stretto rapporto con le pareti ventricolari, chiaramente demarcata, con minimo edema perilesionale, e con impregnazione eterogenea dopo somministrazione di contrasto, in un bambino piccolo, dovrebbe suggerire questa categoria di tumore, soprattutto se associata ad impregnazione leptomeningea. La precoce disseminazione leptomeningea, infatti, è una caratteristica di queste neoplasie e richiede il

Corrispondenza: Dr.ssa Paola Feraco, U.O. di Neuroradiologia, Ospedale "Bellaria", via Altura 3, 40139 Bologna (BO), e-mail: paolaferaco@yahoo.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 247-248.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

completamento diagnostico con studio del midollo spinale. La diagnosi differenziale comprende, oltre ai PNET come medulloepiteliomi e medulloblastomi, gli ependimomi anaplastici e, meno frequenti, astrocitomi, oligodendro-

gliomi, ependimomi, teratomi e tumori mesenchimali. La prognosi è infausta con decorso della malattia molto aggressivo, con una media di sopravvivenza di circa 6 mesi - 1 anno dopo l'intervento chirurgico.

□ **Idrocefalo ritardato in paziente sottoposto ad asportazione di glioblastoma temporale destro. Case report**

A. TOMASSINI, G. GUIDUCCI, A.M. CREMONINI, V. VERONESI, M. D'ANDREA, M. FAEDI*, M. FRATTARELLI

Dipartimento di Neuroscienze, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "M. Bufalini", Cesena

** Servizio di Oncologia, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*

INTRODUZIONE. L'idrocefalo ritardato in pazienti adulti con glioma maligno sopratentoriale è una condizione infrequente che può presentarsi dopo mesi dal trattamento chirurgico o radio-chemioterapico.

CASO CLINICO. Presentiamo il caso di un paziente di 63 anni sottoposto, nel mese di maggio del 2008, ad asportazione radicale di un glioblastoma temporale destro. Il decorso postoperatorio appare regolare e privo di complicanze. Dopo ciclo di radio- e chemioterapia concomitante, la RM encefalica con gadolinio (a 4 mesi dall'intervento) mostra una pseudoprogressione della malattia. Per le buone condizioni cliniche del paziente si decide di proseguire con trattamento chemioterapico (con temozolomide). Dopo 6 mesi dall'intervento compare rallentamento ideomotorio, confusione, atassia della marcia ed incontinenza urinaria. Vengono escluse alterazioni idro-elettrolitiche, infezioni acute in atto ed assunzioni di farmaci responsabili di tale deterioramento clinico. Una nuova RM encefalica con gadolinio (a 6 mesi dall'intervento) evidenzia un buon controllo locale della malattia; è presente una dilatazione ventricolare sopratentoriale associata ad alterazione di segnale della sostanza bianca periventricolare; assenza di enhancement patologico leptomeningeo. Viene posizionata una Derivazione Ventricolare Esterna (DVE) temporanea. Lo studio chimico-fisico del liquor esclude segni di infezione liquorale; la ricerca delle cellule neoplastiche è negativa. Dopo sottrazione liquorale si osserva un miglioramento delle funzioni cognitive. Viene pertanto deciso di sottoporre il paziente ad intervento di Derivazione Ventricolo-Peritoneale (DVP) frontale sinistra (nel dicembre del 2008). Non si osservano complicanze postoperatorie acute e tardive. Al momento attuale il paziente è ancora vivo; presenta

un KPS di 90; deambula autonomamente senza appoggio; non presenta incontinenza urinaria. L'ultima RM encefalica (nell'aprile del 2009) documenta una stabilità della malattia.

DISCUSSIONE. In letteratura è descritta una percentuale di incidenza di idrocefalo comunicante in pazienti adulti con glioma maligno sopratentoriale variabile dal 3% al 15%. Sono state proposte varie ipotesi eziopatogenetiche responsabili dell'idrocefalo:

1. disseminazione leptomeningeale delle cellule tumorali;
2. aumento del contenuto proteico all'interno dei ventricoli;
3. danno post-attinico. La vicinanza del glioma al sistema ventricolare e/o l'apertura del ventricolo durante la resezione chirurgica, sembrerebbero facilitare la disseminazione delle cellule tumorali a livello leptomeningeo e l'aumento del contenuto proteico all'interno del ventricolo.

Nel caso da noi descritto il tumore si localizzava nel lobo temporale destro e durante l'intervento il ventricolo non è stato aperto. La RM encefalica con gadolinio escludeva presa di contrasto leptomeningeale e non evidenziava ostruzioni in corrispondenza dell'acquedotto di Silvio. La clinica appariva sovrapponibile a quella dei pazienti con idrocefalo normoteso. Anche se il paziente non è stato sottoposto ad uno studio di dinamica liquorale, abbiamo evidenziato elevati livelli pressori all'introduzione della DVE. Dopo l'intervento non si sono osservate complicanze; in particolare non vi è stata diffusione tumorale attraverso la derivazione, né gliomatosi peritoneale, come descritto da altri Autori.

CONCLUSIONE. Nonostante non vi siano linee guida di trattamento per l'idrocefalo ritardato in pazienti con gliomi maligni sopratentoriali, l'uso della DVP in pazienti selezionati dovrebbe sempre essere considerata.

Corrispondenza: Dr. Graziano Guiducci, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "M. Bufalini", viale Ghirotti 286, 47521 Cesena (FC), tel. 0547-35291, fax 0547352914, e-mail: gguiducci@ausl-cesena.emr.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 249.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Associazione fra meningioma endocranico e carcinoma della mammella. Case report e revisione della letteratura**

F. ROMEO, S. TOSCANO, M. SANTANGELO, G. SETTEMBRINI, M.M. FINA, P. PROTO, A. D'AGOSTINO

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "Di Summa - A. Perrino", Brindisi

INTRODUZIONE. L'associazione fra meningioma endocranico e carcinoma della mammella non è rara in letteratura (riconosciuta una probabile interazione su base ormonale). La conoscenza di questa associazione è importante nella diagnosi differenziale di pazienti con lesione espansiva endocranica ed anamnesi positiva per carcinoma della mammella.

CASO CLINICO. Donna di 48 anni, già sottoposta ad intervento chirurgico di exeresi di un nodulo neoplastico della mammella sinistra (nel luglio del 2007, l'istopatologia mostrava un carcinoma duttale infiltrante). Nell'immediato postoperatorio ha eseguito chemioterapia secondo i protocolli standard.

A distanza di dieci mesi, la storia clinica diventava ingressante e caratterizzata da depressione del tono dell'umore e rallentamento ideomotorio, rapido peggioramento con emi-ipostenia sinistra e quadro iniziale di ipertensione endocranica.

Giunta alla nostra osservazione, uno studio TC e RM con mezzo di contrasto dell'encefalo documentava la presenza di un voluminoso processo espansivo endoventricolare destro (regione del trigono, iso-ipointenso in T1, ipointenso in T2, con disomogeneo enhancement dopo somministra-

zione di mezzo di contrasto). Si effettuava un trattamento chirurgico di craniotomia temporo-parietale destra ed asportazione completa della neoformazione per via trans-temporale. Il decorso post-operatorio era regolare e si assisteva ad un rapido miglioramento della obiettività neurologica.

La diagnosi istologica è stata di meningioma meningoendoteliosomatoso.

CONCLUSIONI. I meningiomi endoventricolari sono relativamente rari; il trigono è la sede più frequentemente coinvolta.

In letteratura è stata analizzata l'associazione meningioma endocranico - carcinoma della mammella, evidenziando:

- un'età media di 62,4 anni;
- un intervallo medio fra le due diagnosi di 4,5 anni;
- una diagnosi istologica prevalente di meningioma meningoendoteliosomatoso - carcinoma duttale infiltrante;
- una positività per i recettori ormonali progestinici (meningioma).

La diagnosi di un processo espansivo endocranico in pazienti con storia di carcinoma della mammella non deve escludere la possibilità di una lesione diversa dalla metastasi.

Corrispondenza: Dr. Francesco Romeo, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "Di Summa - A. Perrino", Strada Statale 7 per Mesagne, 72100 Brindisi (BR), tel. 0831-537295, fax 0831-537210, e-mail: francescoromeo@hotmail.com

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 250.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Metastasi cerebrale da carcinoma midollare della tiroide a riscontro tardivo**

S. DARAMARAS, D. SGUBIN*[◇], P. LONGATTI[◇], B. MURER**[◇], C. CONTI, G. TRINCIA

* U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "dell'Angelo", Mestre (Venezia)

** U.O. di Anatomia e Istologia Patologica, Ospedale "dell'Angelo", Mestre (Venezia)

[◇] Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova

Il carcinoma midollare della tiroide, originato dalle cellule parafollicolari di tipo C, rappresenta il 5-10% di tutte le neoplasie tiroidee. Le metastasi cerebrali da carcinoma tiroideo sono infrequenti (meno dell'1% dei casi) e, in particolare, quelle da carcinoma midollare sono straordinariamente rare.

Viene qui riportato il caso di una donna di 61 anni sottoposta, all'età di 38 anni, a trattamento chirurgico di tiroidectomia per carcinoma midollare non associato a "multiple endocrine neoplasia syndrome".

Nel corso dei routinari esami di follow up una PET total body ha evidenziato un'area ipermetabolica in regione cerebrale parietale destra. Le successive indagini neuroradiologiche hanno confermato la presenza della suddetta lesione.

Accolta presso la nostra Struttura, la paziente risultava neurologicamente indenne (ad eccezione che per una disфонia residua dal precedente intervento) ed è stata sottoposta ad un intervento di craniotomia ed asportazione della lesione. La diagnosi istologica ha deposto per metastasi cerebrale da carcinoma midollare della tiroide. La paziente è rimasta asintomatica dal punto di vista neurologico anche nel post-operatorio.

Da una revisione della letteratura la metastasi cerebrale da carcinoma tiroideo è da considerarsi un evento raro, in particolare nell'istotipo midollare, descritto in soli 8 casi ad oggi. La terapia chirurgica per le metastasi cerebrali singole da carcinoma midollare della tiroide rimane la migliore strategia terapeutica seguita da un eventuale trattamento radioterapico.

Corrispondenza: Dr. Sotirios Daramaras, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "dell'Angelo", via Paccagnella 11, 30170 Mestre (VE), tel. 041-9657101, e-mail: sotirios.daramaras@ulss12.ve.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 251.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Encefalite da HSV in un paziente con glioblastoma trattato con radio- e chemioterapia concomitante**

P. GAVIANI, A. SILVANI, S. BERETTA*, M. BRAGA*, V. CRESPI*, E. LAMPERTI, A. BOTTURI, A. SALMAGGI

U.O. di Neuroncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

** U.O.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate (Milano)*

INTRODUZIONE. In letteratura sono riportati isolati casi di encefalite da Herpes Simplex Virus (HSV) in pazienti con glioma e nella maggior parte dei casi l'ipotesi patogenetica più probabile per spiegare questa associazione è rappresentata dal ruolo dell'immunosoppressione correlata sia al tumore stesso sia ai trattamenti eseguiti.

CASO CLINICO. Descriviamo il caso di un uomo di 63 anni operato a febbraio 2009 con asportazione di glioblastoma temporale destro e trattato con radioterapia e chemioterapia con temozolomide concomitante. Durante l'ultima settimana di radioterapia il paziente ha presentato stato soporoso associato ad iperpiressia e crisi epilettiche generalizzate subentranti, con riscontro radiologico di una ripresa della nota malattia neoplastica e di un quadro suggestivo per

encefalite erpetica, confermata all'esame liquorale (riscontro alla PCR di positività per HSV tipo 1). È stata quindi impostata una terapia antivirale, con risoluzione dell'iperpiressia, senza tuttavia un miglioramento clinico e con peggioramento dello stato di coma (Glasgow Come Score da 5 all'ingresso a 3 attuale).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI. Nonostante ad oggi vi siano in letteratura ancora pochi dati certi per valutare il possibile ruolo della radioterapia come promotore dell'infezione, in questo paziente la vicinanza temporale dell'infezione encefalitica con l'intervento chirurgico, la radioterapia e la chemioterapia concomitante suggerisce che questi fattori possano innescare e precipitare la conversione da HSV latente ad HSV attivo.

□ **Esordio sincrono di encefalite limbica e metastasi cerebrali multiple da neoplasia polmonare**

S.A. SPERBER, V. BADIONI, G. COLTURANI, L. GURI, S. IURLARO, R. PALUMBO,
P.L. RATTI, R. SPAGLIARDI, E. VITELLI, A. ZILIOI, M. RIVA

S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, Lodi

INTRODUZIONE. La diffusione al sistema nervoso centrale di malattia neoplastica polmonare, in particolare di carcinoma non a piccole cellule (NSCLC), è nota e ben documentata: si tratta usualmente di lesioni singole, anche di dimensioni discrete, generalmente localizzate in fossa posteriore e preferenzialmente nel cervelletto. È anche possibile, sebbene piuttosto raro (< 1% dei casi), che la malattia neoplastica esordisca o si complichino con una encefalomyelite paraneoplastica, soprattutto in relazione ad alcuni tumori, come il tumore polmonare a piccole cellule (SCLC), il germinoma, il linfoma, la neoplasia mammaria, ecc. In questi casi si possono rilevare anticorpi paraneoplastici, ad esempio Ab anti-CV2 o Ab anti-Hu, come nei casi di sindrome paraneoplastica associata a neoplasia polmonare a piccole cellule (SCLC). In corso di sindrome paraneoplastica stabilita, solo in circa il 40% dei casi, lo studio RM dell'encefalo documenta lesioni captanti mezzo di contrasto, spesso con localizzazione preferenziale a livello del lobo limbico e del tronco encefalico, ma anche nel cervelletto.

CASO CLINICO. In una donna di 73 anni, senza patologie di rilievo in anamnesi e non fumatrice, esordio subacuto in due settimane di deterioramento cognitivo, caratterizzato da stato confusionale, quadro simil-depressivo (apatia, inerzia) ed incontinenza urinaria. L'obiettività neurologica documentata: ipovisione bilaterale, bradicinesia e deterioramento cognitivo. Agli esami ematici non si evidenziavano alterazioni significative, i markers neoplastici erano nella norma tranne che per un rialzo del Ca 15-3 (68 con valori nella norma fino a 28). La ricerca degli anticorpi paraneoplastici era negativa. Alla valutazione neuropsicologica si rilevava

una compromissione delle funzioni frontali di controllo e della comprensione linguistica; la prestazione ai test di memoria verbale a lungo termine e di produzione verbale (fluenza fonemica) risultava ai limiti inferiori della norma. La RM encefalica mostrava multiple (> 15) e minute (dimensioni < 1 cm in diametro trasverso massimo, misurato dopo infusione di mezzo di contrasto paramagnetico) lesioni sopra e sottotensoriali, la maggiore a livello cerebellare a destra, visibili solo dopo infusione di mezzo di contrasto paramagnetico e non circondate da edema e iperintensità temporo-ippocampale bilaterale in T2. Alla TC total body si evidenziavano multiple lesioni di piccole dimensioni a livello tiroideo e polmonare bilaterale, la maggiore a livello apicale destro. Si è eseguita biopsia TC guidata della suddetta lesione polmonare destra con riscontro di cellularità compatibile con adenocarcinoma non a piccole cellule.

CONCLUSIONI. Lo sviluppo subacuto di un deterioramento cognitivo, anche in assenza di segni focali neurologici (come nel caso della nostra paziente, sebbene in presenza di numerose lesioni bilaterali sopra- e sottotensoriali) e/o di una nota malattia oncologica deve indurre il clinico ad indagare estensivamente ed ad ampio spettro i pazienti anche in senso paraneoplastico ed oncologico extracerebrale. La peculiarità del caso clinico a nostro avviso risiede nella concomitante presenza di sindrome paraneoplastica e di multiple lesioni metastatiche a localizzazione diffusa sopra- e sotto-tensoriale. Inoltre, infrequente è anche la modalità di metastatizzazione dell'adenocarcinoma polmonare (NSCLC), ossia multiple lesioni ripetitive di piccole dimensioni localizzate sia a livello cerebrale che mediastinico.

Corrispondenza: Dr. Maurizio Riva, S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi, viale Savoia 10, 26900 Lodi (LO), tel. e fax 0371-372210, e-mail: maurizio.riva@ao.lodi.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 253.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Meningosarcoma metastatico in progresso oligoastrocitoma sottoposto a radioterapia 12 anni prima

F. IMBESI, M. COLLICE, A. CITTERIO, A. LA CAMERA, M. BRAMERIO, V. ARIENTI, R. STERZI

Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano

Descriviamo il caso di un uomo di 44 anni sottoposto nel 1997 a intervento neurochirurgico per oligo-astrocitoma cerebrale e trattato con radioterapia 54 Gy. Quando giunge al nostro Pronto Soccorso, ad aprile del 2008, presenta afasia ed emisindrome deficitaria destra. Nei mesi precedenti aveva presentato crisi motorie. Al controllo radiologico si evidenzia una recidiva di malattia.

Viene sottoposto a reintervento chirurgico di lesione extraassiale fronto-parietale sinistra, risultata all'esame istologico un meningosarcoma. La lesione intraparenchimale temporo-insulare sinistra era radiologicamente stabile.

Il paziente viene trattato con chemioterapia con temozolomide fino alla progressione di malattia. Viene sottoposto

nuovamente a intervento nel gennaio del 2009. L'esame istologico conferma un sarcoma delle meningi. Poiché durante la degenza riabilitativa lamentava dolore in sede dorsale e toracica, viene eseguito un radiogramma al torace e una TC toracica, che evidenzia una lesione eteroproduttiva all'emitorace a destra, risultata all'esame istologico una metastasi da meningosarcoma.

Il paziente è seguito attualmente a domicilio con terapia di supporto sintomatica.

In letteratura è pubblicato un unico caso di metastasi polmonare da meningosarcoma (*Swingle A.J.: Meningosarcoma with pulmonary metastasis; report of a case. Arch Neurol Psychiatry 1949; 61 (1): 65-72.*)

Corrispondenza: Dr.ssa Francesca Imbesi, U.O. di Neuro-Oncologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", piazza Ospedale Maggiore 4, 20162 Milano (MI), tel. 02-64447007, fax 02-64442819, e-mail: francesca.imbesi@ospedaleniguarda.it, www.ospedaleniguarda.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 254.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Glioblastoma multiforme con disseminazione leptomeningea e metastasi osteoblastiche vertebrali multiple**

Descrizione di un caso

E. GUIDI, P. C. CECCHI, M. BALDASSA, M. CONTI, P. RIZZO, M. TRIPODI,
M. BROGER, M. CAMPELLO, A. SCHWARZ

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Generale Regionale, Bolzano

Il glioblastoma multiforme (GBM) rappresenta la più comune neoplasia primitiva dell'adulto a carico dell'encefalo, con un'incidenza pari al 60% dei tumori primitivi. Nonostante gli sviluppi della tecnica chirurgica e le recenti innovazioni in ambito radio-chemioterapico, la prognosi *quoad vitam* del paziente affetto da questo tumore rimane estremamente severa, con una mediana di sopravvivenza di circa 14 mesi.

Le metastasi al di fuori del sistema nervoso centrale (SNC) da GBM sono estremamente rare e riportate in letteratura con una percentuale variabile dallo 0,2 al 2%. Le sedi più frequenti sono rappresentate in ordine decrescente da polmoni e pleura, linfonodi, ossa e fegato.

Presentiamo il caso di una giovane donna trattata 14 mesi prima per asportazione di un GBM talamico a sinistra, successivamente trattato con ciclo di radioterapia e chemioterapia con temozolomide. La paziente giungeva nuovamente alla nostra osservazione per la comparsa di un rapido deterioramento del quadro neurologico fino al coma; a tale quadro si associava lombalgia. La TC del cranio eseguita all'ingresso mostrava quadro di idrocefalo triventricolare per il quale veniva sottoposta in regime di urgenza ad intervento chirurgico di posizionamento di derivazione ventricolare esterna. Lo studio RM dell'intero nevrasse mostrava un quadro di diffusa disseminazione neoplastica leptomeningea craniospinale associata a lesione ripetitiva a livello del IV ventricolo. Erano, inoltre, presenti molteplici ripeti-

zioni vertebrali multiple diffuse a tutti i livelli della colonna con aspetto osteoblastico. La paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico di derivazione ventricolo-peritoneale ed inviata a successivi trattamenti adiuvanti chemio-radioterapici.

Attualmente a distanza di sei mesi la paziente si presenta ancora in vita e con quadro neurologico sostanzialmente invariato rispetto a quello della dimissione. La paziente ha manifestato pancitopenia, da possibile sostituzione midollare.

Da una revisione della recente letteratura, si rileva che sono descritti 26 casi di metastasi diffuse al midollo osseo da gliomi maligni.

La patogenesi della disseminazione al di fuori del sistema nervoso centrale nei gliomi maligni non è ancora ben chiara; nonostante l'assenza di un sistema linfatico identificabile nel SNC esistono reports di un coinvolgimento dei linfonodi regionali attribuibili a diffusione linfatica. Le vie di diffusione proposte sono l'invasione attraverso i seni leptomeningei o le vene intracerebrali, l'invasione diretta attraverso la dura madre e l'osso e la migrazione cellulare attraverso sistema di shunt ventricolari.

Lo scopo della presentazione di tale caso è quello di descrivere questa insolita sede e modalità di metastatizzazione, della quale deve essere sospettata l'esistenza qualora un paziente portatore di GBM manifesti sintomatologia caratterizzata da lombalgia e deficit di una o più linee ematiche.

Corrispondenza: Dr. Enrico Guidi, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Generale Regionale, Lorenz Böhler Strasse 5, 39100 Bolzano (BZ), tel. 0471-909716, fax 0471-908451, e-mail: neurochir@asb.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 255.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Metastasi intraventricolare solitaria da carcinoma mammario**

P. CICCARINO, A. DELLA PUPPA, E. ORVIETO****, S. DAL POS***, F. BERTI**, F. ZUSTOVICH*,
R. MANARA***, M.P. GARDIMAN****, D. D'AVELLA, R. SCIENZA

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O.C. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

*** U.O.C. di Radioterapia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto, Padova*

**** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

***** U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

Le localizzazioni secondarie di tumore mammario interessano il sistema nervoso centrale, secondo dati autoptici, in più del 30% dei casi e prevalentemente a livello della giunzione tra sostanza bianca e sostanza grigia degli emisferi cerebrali (85-95% dei casi).

Riportiamo il caso di una paziente di 66 anni, giunta alla nostra osservazione per disturbi cognitivi, afasia ed emianopsia destra. La paziente era stata sottoposta due anni prima a mastectomia per neoplasia mammaria, che era risultata istologicamente un carcinoma duttale invasivo, multifocale, con metastasi a due linfonodi del cavo ascellare. La valutazione dei recettori ormonali sulla neoplasia primitiva evidenziava una elevata espressione del recettore estrogenico (80% di cellule positive). La paziente era stata, quindi, trattata con chemioterapia adiuvante (6 cicli di Epirubicina associata a Docetaxel) e, successivamente, con inibitori dell'aromatasi. Il follow up clinico-strumentale successivo, fino alla comparsa della sintomatologia neurologica, era risultato negativo. Alla RM cerebrale si rilevava una voluminosa lesione espansiva, localizzata a livello di atrio e corno temporale del ventricolo sinistro e circondata da modesto edema peri-lesionale. La lesione appariva costituita da aree solide e cistiche con impregnazione patologica disomogenea dopo somministrazione di gadolinio. L'angiografia digitale mostrava una vascolarizzazione sostenuta da vasi corioidei. La TC total-body escludeva altre localizzazioni neoplastiche. Le ipotesi diagnostiche preoperatorie formulate sulla base della sede e delle carat-

teristiche di segnale della lesione comprendevano il meningioma e il tumore a partenza dai plessi corioidei. Inoltre, vista la recente storia di neoplasia mammaria, non veniva esclusa la natura secondaria, nonostante l'assenza di casi descritti in letteratura. La paziente veniva quindi sottoposta all'asportazione della lesione mediante craniotomia temporo-parietale sinistra. Intraoperatoriamente la lesione appariva totalmente intraventricolare ed avvolgente il plesso corioideo. Il referto istopatologico descriveva la lesione come una metastasi di carcinoma poco differenziato con estese aree necrotiche e vivace attività mitotica. L'origine mammaria era confermata dalla immunoreattività per citocheratina 7 e dalla non espressione di citocheratina 20. Si dimostrava, inoltre, un'elevata espressione di recettori estrogenici e bassa espressione di recettori progestinici, al pari di quanto già evidenziato nella neoplasia primitiva mammaria. In letteratura sono stati riportati raramente casi di metastasi solitaria intra-ventricolare. Di queste, la maggior parte veniva descritta di origine renale, mentre solo singole segnalazioni sono state riportate di localizzazioni da tumore del polmone, del colon, della vescica e dell'esofago. Sulla base del caso del paziente presentato, si sottolinea quindi la possibile evenienza di localizzazioni intraventricolari di metastasi solitarie da carcinoma mammario. Ciò va considerato attentamente nella diagnostica neuroradiologica differenziale in caso di lesione intraventricolare, vista anche l'elevata incidenza di metastasi cerebrali sincrone da carcinoma mammario.

Corrispondenza: Dr. Pietro Ciccarino, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: pietrociccarino@libero.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 256.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Metastasi del condotto uditivo interno da carcinoma mammario**

M. ROSSETTO, A. DELLA PUPPA, E. ORVIETO*, S. DAL POS**, F. BERTI***, F. ZUSTOVICH****,
R. MANARA**, M.P. GARDIMAN*, D. D'AVELLA, R. SCIENZA

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

*** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

**** U.O.C. di Radioterapia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

***** U.O.C. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto, Padova*

Il trattamento delle lesioni cerebrali secondarie sta diventando sempre più frequente nella pratica neurochirurgica in relazione sia al prolungamento della sopravvivenza dei pazienti oncologici sia alla maggior accuratezza del follow up radiologico. A livello del condotto uditivo interno le lesioni più frequenti sono rappresentate dagli schwannomi del nervo vestibolare, che rappresentano circa il 90%; tuttavia in tale sede sono state descritte, seppur raramente, anche localizzazioni metastatiche. Presentiamo il caso di una donna di 56 anni con metastasi nel canale uditivo interno trattata 16 anni prima per tumore della mammella. La paziente era giunta alla nostra osservazione per l'insorgenza di ipoacusia associata più recentemente a deficit periferico parziale del VII nervo cranico rapidamente ingravescente. La paziente non era in trattamento chemioterapico, in quanto dopo la mastectomia e le successive terapie adiuvanti, si era ottenuto il completo controllo della malattia. Per l'insorgenza del deficit neurologico la paziente era stata sottoposta a RM cerebrale con gadolinio, che dimostrava la presenza di una lesione nel condotto uditivo interno, oltre ad un'altra in sede cerebellare emisferica omolaterale. Entrambe si presentavano ipointense nelle sequenze T1, iperintense in T2 ed assumevano marcatamente il mezzo di contrasto. Il deficit del nervo facciale presentava un ulteriore peggioramento, nonostante il trattamento in corso con corticosteroidi ad alte dosi. La regione mammaria risultava esente da malattia e si escludevano ulteriori localizzazioni

sistemiche con una TC total body. Vista la lunga storia priva di malattia e quindi il dubbio dell'origine mammaria, nonché l'assenza di altre localizzazioni e l'omolateralità delle due lesioni asportabili mediante un'unica seduta chirurgica, si decideva di procedere all'intervento. Attraverso una craniotomia suboccipitale sinistra si procedeva all'asportazione della lesione cerebellare e all'esplorazione di quella intracanalare. Dal momento che la lesione intracanalare non esercitava una compressione sul complesso acustico-facciale, ma lo infiltrava estesamente, si procedeva all'asportazione solo di un piccolo frammento della lesione e si tentava una decompressione del VII nervo cranico, ampliando il canale uditivo interno mediante una demolizione parziale della parete posteriore del canale. Nel postoperatorio si assisteva ad un discreto miglioramento della funzionalità del VII nervo cranico. L'esame istologico confermava trattarsi di lesioni secondarie da carcinoma mammario, con espressione di recettori estrogenici. La paziente veniva quindi sottoposta a ciclo di radioterapia adiuvante mirata sul residuo intracanalare. Qualche settimana più tardi una RM spinale evidenziava una disseminazione meningea di malattia, assente preoperatoriamente, per cui si procedeva al trattamento radiante cranio-spinale. A 36 mesi di follow up la paziente presenta buone condizioni generali, con nessuna recidiva di malattia cerebellare e stabilità della localizzazione della lesione intracanalare e delle localizzazioni spinali e del quadro di deficit parziale del nervo facciale.

Corrispondenza: Dr.ssa Marta Rossetto, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: marta_rossetto@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 257-258.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Le considerazioni che possiamo trarre dal caso presentato sono due. Una di tipo clinico e cioè che il carcinoma mammario può metastatizzare a livello del canale acustico interno, e tale dato va considerato nella diagnosi differenziale delle lesioni in tale sede; tuttavia, la storia clinica del paziente e l'insorgenza rapidamente progressiva di un deficit neurologico sono elementi fondamentali suggestivi di lesione maligna^(3,4). La seconda, di ordine chirurgico, è che le lesioni ripetitive da neoplasia mammaria possono presentare un'estesa infiltrazione del pacchetto stato-acustico, per cui l'asportazione può risultare impraticabile, anche se questo dato trova pareri contrastanti in letteratura^(1,2). Comunque, la decompressione ossea mediante apertura del canale acustico può permettere un miglioramento clinico, seppur parziale. Queste considerazioni possono essere utili nel management di quadri oncologici complessi che, seppur raramente, possono presentarsi nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Falcioni M., Piccirillo E., Di Trapani G., Romano G., Russo A.: Internal auditory canal metastasis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24 (2): 78-82.
2. Guilemany J.M., Alobid I., Gaston F., Morrello A., Bernal-Sprekelsen M.: Cerebellopontine angle and internal auditory canal metastasis from ductal carcinoma of the breast. *Acta Otolaryngol* 2005; 125 (9): 1004-1007.
3. Loo S.W., Dean A.F., Murray P.: Internal auditory canal metastasis mimicking a vestibular schwannoma at presentation - a case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol* 2009; 6: 8.
4. Marques E., Brandis A., Samii M., Tatagiba M.: Late metastasis of breast adenocarcinoma into internal auditory canal and cerebellopontine angle: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (3-A): 639-642.

□ **Trattamento multidisciplinare di un tumore a cellule giganti del rachide cervicale**

E. D'AVELLA, P. ROCCO, R. TARANTINO, A. RUGGERI, R. DELFINI

*Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico "Umberto I", U.O. di Neurochirurgia,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

INTRODUZIONE. I tumori a cellule giganti dell'osso sono neoplasie rare e benigne. La localizzazione spinale è più comune a livello del sacro, mentre la localizzazione cervicale è estremamente rara. Il trattamento di scelta dei tumori cervicali a cellule giganti è la resezione chirurgica radicale, tuttavia l'alto grado di vascolarizzazione e i rapporti con le strutture neurovascolari adiacenti possono rendere impossibile il raggiungimento della radicalità chirurgica. Il ruolo della radioterapia adiuvante è ancora oggi controverso, a causa del rischio associato di trasformazione maligna. Presentiamo il caso di una donna di 30 anni affetta da un tumore a cellule giganti di C2, in cui una strategia di trattamento multidisciplinare (neuroradiologia interventistica, chirurgia e radioterapia) ha portato al successo terapeutico.

CASE REPORT. Donna di 30 anni con storia di tre mesi di dolore cervicale. Una RM dimostrava una lesione osteolitica interessante il corpo di C2 ed il processo odontoideo. Presso altra sede veniva sottoposta a biopsia per via transorale che dava esito a tumore a cellule giganti, e successivamente a vertebroplastica e stabilizzazione occipito-cervicale. A distanza di 4 mesi la paziente giungeva alla nostra osservazione per la comparsa di cervicobrachialgia bilate-

rale, dispnea, disfonia, e disfagia. La RM dimostrava una massa a sviluppo anteriore extraosseo, a partenza dal corpo di C2, con compressione di faringe, laringe e trachea ed estensione laterale fino al coinvolgimento della arteria vertebrale di destra. La paziente veniva operata per via latero-cervicale, ottenendo una resezione solo parziale, a causa di massivo sanguinamento del tumore. A distanza di una settimana si procedeva, quindi, a embolizzazione per via endovascolare del tumore. Il successivo intervento per via transorale permetteva la resezione radicale del tumore. La paziente veniva successivamente sottoposta a ciclo di radioterapia adiuvante. Il follow up clinico e RM a distanza di 40 mesi conferma l'assenza di recidiva e la normalizzazione del quadro neurologico.

CONCLUSIONI. I tumori a cellule giganti della colonna vertebrale hanno un comportamento talvolta aggressivo ed imprevedibile, e pertanto il loro trattamento è controverso. Anche se spesso difficile, la radicalità chirurgica deve essere sempre perseguita. L'impiego della radioterapia adiuvante non è ancora codificato. La nostra esperienza di trattamento multimodale coronato da successo si aggiunge ad una assai limitata letteratura su questo argomento.

□ **Cavernoma cerebellare post-radioterapia per glioblastoma temporale in paziente lungo-sopravvivre**

C. PECA, G. MARINIELLO, R. PACELLI*, G. DI MARTINO, M. DEL BASSO DE CARO**, F. MAIURI

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

** Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Servizio di Radioterapia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

*** Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Sezione di Anatomia Patologica e Citopatologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

INTRODUZIONE. La comparsa de novo di angiomi cavernosi dopo terapia radiante è un evento relativamente raro, con circa 80 casi riportati in letteratura. Sono soprattutto a rischio i bambini (l'età media dei casi riportati è circa di 12 anni) irradiati per patologie con non breve aspettativa di vita; l'intervallo tra radioterapia e comparsa del cavernoma varia da 3 a 18 anni. Al contrario, la comparsa di cavernoma in soggetti adulti irradiati per glioblastoma cerebrale è eccezionale.

CASO CLINICO. Una paziente di 49 anni veniva operata nell'aprile 2004 per glioblastoma temporale destro e trattata con protocollo di Stupp. Controlli neuroradiologici successivi mostravano assenza di recidiva. Tuttavia, una risonanza magnetica del marzo 2008 evidenziava una lesione della convessità emisferica cerebellare destra, del diametro di circa un centimetro, con chiare caratteristiche neuroradiologiche di angioma cavernoso. Da allora la paziente è asintomatica e neuroradiologicamente indenne. Controlli mediante risonanza magnetica, l'ultimo dei quali nel maggio 2009, hanno confermato assenza di recidiva tumorale e stabilità del cavernoma cerebellare, in assenza di segni di emorragia.

DISCUSSIONE. La comparsa di un cavernoma dopo radioterapia per glioma maligno è eccezionale, verosimilmente per la sopravvivenza in genere breve di questi pazienti. Tuttavia, il presente caso conferma che questa complican-

za può comparire anche in pazienti lungo-sopravvivi affetti da glioblastoma. Sebbene circa la metà dei pazienti con cavernomi post-radioterapia riportati in letteratura hanno presentato emorragia ed hanno richiesto un intervento chirurgico, riteniamo che quando il cavernoma compare in soggetti con glioma maligno cerebrale, debba essere trattato conservativamente ed operato solo in caso di emorragia sintomatica, a causa della breve aspettativa di vita di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Battaglia F., Uro-Coste E., Delisle M.B., Tannier C.: [Radiation-induced cavernoma: two cases]. *Rev Neurol* 2008; 164 (5): 468-471.
2. Nimjee S.M., Powers C.J., Bulsara K.R.: Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Neurosurg Focus* 2006; 21 (1): e4.
3. Strenger V., Sovinz P., Lackner H., Dornbusch H.J., Lingitz H., Eder H.G., Moser A., Urban C.: Intracerebral cavernous hemangioma after cranial irradiation in childhood. Incidence and risk factors. *Strahlenther Onkol* 2008; 184 (5): 276-280.

Corrispondenza: Prof. Francesco Maiuri, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462581, fax 081-7462488, e-mail: frmaiuri@unina.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 260.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Gliomi cerebrali associati ad adenocarcinomi di organi addominali: considerazioni a proposito di 3 casi**

F. MAIURI, A. GIAMUNDO, C. PECA, D. VECCHIONE, M. DEL BASSO DE CARO*

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

**Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Sezione di Anatomia Patologica e Citopatologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

INTRODUZIONE. L'associazione di gliomi cerebrali con adenocarcinomi di altri organi è un evento raro e generalmente considerato come casuale. Qui riportiamo tre casi di pazienti con gliomi cerebrali, inizialmente di basso grado, che hanno presentato un adenocarcinoma addominale in considerazione con la presentazione del tumore cerebrale.

CASISTICA. *Caso 1:* donna di 38 anni con storia di circa 20 anni di crisi epilettiche da glioma di basso grado temporale sinistro, inizialmente non operato. Nell'ottobre 2008 presentava la comparsa di una sindrome da ipertensione endocranica progressiva da evoluzione della neoplasia (istologicamente un glioblastoma con componente oligodendrogliale), trattata con chirurgia e protocollo di Stupp. A distanza di 5 mesi si evidenziava un adenocarcinoma renale trattato con nefrectomia. Dopo 4 mesi si otteneva un buon controllo della malattia neoplastica cerebrale ed addominale.

Caso 2: donna di 36 anni operata nel 1995 di oligodendroglioma di basso grado temporale destro. Nel febbraio 2009, a distanza di 14 anni, presentava una progressione della neoplasia, con grossa recidiva trattata chirurgicamente. Durante il decorso postoperatorio compariva un quadro di

subocclusione intestinale da voluminosa neoplasia (istologicamente un adenocarcinoma indifferenziato) del colon destro, rimossa chirurgicamente. A 7 mesi si aveva un buon controllo clinico e radiologico sia a livello cerebrale che addominale.

Caso 3: donna di 42 anni con lunga storia, 13 anni, di astrocitoma di basso grado temporale destro e sottoposta a tre interventi chirurgici, di cui l'ultimo con diagnosi istologica di astrocitoma anaplastico WHO III. A circa un anno dall'ultimo intervento presentava la comparsa di un adenocarcinoma del colon e decedeva dopo 6 mesi.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE. I tre pazienti descritti presentano alcune caratteristiche comuni:

1. una lunga storia di glioma di basso grado;
2. l'associazione con adenocarcinomi indifferenziati di organi addominali;
3. la comparsa del tumore addominale in coincidenza con la recidiva o la progressione del glioma cerebrale;
4. una giovane età (36-42 anni) alla comparsa del tumore addominale.

Sono discussi i fattori patologici e di genetica molecolare che possono spiegare questa rara associazione.

Corrispondenza: Prof. Francesco Maiuri, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462581, fax 081-7462488, e-mail: frmaiuri@unina.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 261.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Astroblastoma di alto grado: presentazione di un caso e revisione della letteratura**

M. CARANDENTE, F. CHIRICO, G. AMBROSIO, A. PUNZO

Divisione di Neurochirurgia I, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

L'astroblastoma è un tumore gliale raro (0,4-2,8% dei tumori gliali), che colpisce prevalentemente l'età evolutiva (infanzia ed adolescenza), di origine istopatologica incerta e dal comportamento biologico imprevedibile (spesso hanno una prognosi intermedia tra il glioblastoma e l'astrocitoma di basso grado). L'astroblastoma risulta composto da cellule positive al Gliofibrillar Acid Protein (GFAP) che si dispongono a raggio con un'organizzazione perivascolare delle cellule tumorali in assenza di fibrillarità. Il suo comportamento clinico è imprevedibile e la sua prognosi è intermedia tra quella del glioblastoma e degli astrocitomi di grado basso.

L'attuale concezione di questo tumore è che sia una neoplasia gliale circoscritta a disposizione vasocentrica. Questa lesione va differenziata dagli astrocitomi di alto grado, dagli oligodendrogliomi, dai tumori neuro ectoder-

mici primitivo, dagli ependimomi, dai meningiomi e dai tumori rabdoidei atipici.

Presentiamo un nostro caso clinico e lo confrontiamo con gli altri casi riportati in letteratura.

CASO CLINICO. La nostra paziente, una ragazza di 15 anni, si è ricoverata d'urgenza con una sindrome di ipertensione endocranica. La RM cerebrale ha evidenziato una massa fronto-parietale ipointensa in T2 e T1, che si impregnava con gadolinio e con relativamente scarsa iperintensità peritumorale in T2. La paziente è stata sottoposta a resezione completa della massa, che all'intervento appariva spugnosa per la presenza di molteplici piccole cisti. L'esame istologico è stato di astroblastoma grado III. Il decorso postoperatorio è stato privo di eventi. La paziente non è stata sottoposta né a radio- né a chemioterapia. A 18 mesi dall'intervento non presenta segni di recidiva.

Corrispondenza: Dr. Michele Carandente, Divisione di Neurochirurgia I, A.O.R.N. "A. Cardarelli", via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7472828, fax 081-7472822, e-mail: micarand@libero.it, www.neurochirurgia2000.com

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 262.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Trattamento della metastasi cerebrale solitaria sincrona da tumore polmonare non a piccole cellule**

A. PUNZO, G. AMBROSIO, F. CIVETTA, F. CHIRICO, M. CARANDENTE

Divisione di Neurochirurgia I, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

La metastasi cerebrale solitaria si verifica nel 50% dei pazienti con tumore primitivo polmonare non microcitoma. Il trattamento standard comprende l'asportazione chirurgica della metastasi quando possibile o il trattamento radioterapico della stessa, mentre il trattamento della lesione primitiva è controverso.

È stato riportato in letteratura che nei tumori polmonari non a piccole cellule con metastasi cerebrale unica sincrona si ottiene una più lunga sopravvivenza con un trattamento aggressivo (asportazione della metastasi cerebrale, asportazione del tumore polmonare, radioterapia e chemioterapia).

È stato condotto uno studio retrospettivo su pazienti trattati per metastasi cerebrale solitaria sincrona a tumore primitivo polmonare non a piccole cellule presso l'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli" dal 1998 al 2008.

Nel periodo considerato 27 pazienti (di età media di 54 anni) con metastasi cerebrale solitaria sincrona da tumore primitivo polmonare non-microcitoma sono stati sottoposti ad asportazione chirurgica della metastasi cerebrale, radio-

terapia cerebrale e chemioterapia. La metastasi era superiore ai 3 cm in 18 pazienti.

Solo 7 sono stati sottoposti ad asportazione della lesione primitiva: entro 2 mesi dall'intervento neurochirurgico. Radioterapia toracica (45 Gy) è stata eseguita in 24 pazienti.

La sopravvivenza mediana dei 7 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico della metastasi e del tumore primitivo è stata di 9,8 mesi, negli altri casi di 8,1 mesi.

La sopravvivenza è sempre breve, ma vi è una significativa, seppur leggera, differenza di sopravvivenza con il trattamento più aggressivo, tale da indurre a consigliare il trattamento della lesione primitiva polmonare quando possibile.

È chiaro che trattandosi di una valutazione retrospettiva i pazienti esaminati rappresentano un gruppo selezionato (lesioni primitive aggredibili chirurgicamente e buon KPS).

Sarà necessario una valutazione con uno studio prospettico per confermare l'esistenza di un vantaggio nella sopravvivenza con un trattamento aggressivo in questo particolare

□ Glioblastoma secondario: analisi di una serie di 22 casi

G.M.F. BRUNETTO*, M. SALVATI*◇, A. D'ELIA*, A. FORMICHELLA*, C. BROGNA*, A. PICHIERRI*, A. FRATI*◇, M. ANTONELLI♦, F. BUTTARELLI♦, A. ARCELLA◇, F. GIANGASPERO◇♦, A. SANTORO*, R. DELFINI*

* Dipartimento di Scienze Neurologiche, U.O. di Neurochirurgia A-B, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

◇ U.O. di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

♦ Dipartimento di Anatomia Patologica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

INTRODUZIONE E SCOPI. Il glioblastoma secondario (GBMS) viene definito come un glioblastoma (IV grado secondo il WHO) che origina da un precedente glioma di II o di III grado. Questa variante, relativamente rara (3-8% di tutti i glioblastomi), è impossibile da distinguere dal glioblastoma insorto 'de novo' sulla base di criteri istopatologici. Scopo di questo studio è la ricerca di caratteri peculiari dal punto di vista clinico, prognostico e terapeutico di questa entità nosografica.

MATERIALI E METODI. Descriviamo una serie consecutiva di 22 GBMS, trattati nel nostro Istituto a partire dal 2004. La diagnosi di glioblastoma cerebrale è stata effettuata su una precedente diagnosi di glioma di più basso grado (II-III), oppure su una storia clinica lunga (oltre 1 anno) ed altamente suggestiva di un precedente glioma di basso grado.

RISULTATI. L'età media del gruppo di pazienti è di 46,6 anni (range: 28-72), con un rapporto maschi/femmine di 2/1. L'insorgenza del GBMS è stata in 8 casi su un precedente astrocitoma di II grado, in 4 casi su un oligodendroglioma di II grado, in 6 casi su un astrocitoma di III grado e in 4 casi su una storia clinica suggestiva maggiore di 1

anno. La sede anatomica più colpita è stata quella frontale (10 casi). Il tempo medio alla progressione per i 18 casi con istologia precedente accertata di II-III grado è stato di 5,3 anni (range: 4 mesi-16 anni). L'intero gruppo di pazienti è stato trattato con chirurgia (resezione totale in 8 casi, subtotale in 2 casi e parziale in 12 casi) e successivo protocollo adiuvante con radioterapia e chemioterapia concomitante e seguente (protocollo Stupp). Il tempo medio alla recidiva è stato di 8,4 mesi, con una sopravvivenza ad un anno dall'intervento per GBMS del 62,5% e a 2 anni nel 31,6% (16 casi disponibili per il follow up oltre i 2 anni).

CONCLUSIONI. I nostri dati supportano quelli della letteratura di un'età di insorgenza inferiore ed una prognosi migliore in termini di tempo alla recidiva e sopravvivenza a 1 e 2 anni rispetto ai glioblastomi insorti 'de novo'. L'individuazione dei pazienti con GBMS e la loro caratterizzazione molecolare potranno consentire la migliore caratterizzazione della prognosi e l'impiego di regimi adiuvanti personalizzati, oltre ad offrire una possibilità in più per conoscere la biologia ed il comportamento di tutti i glioblastomi.

□ Glioblastoma con componente oligodendrogliale: analisi di 36 casi

A. FORMICHELLA*, M. SALVATI*[◇], M. PICCIRILLI*, A. LANDI*, A. D'ELIA*, C. BROGNA*,
A. NARDONE*, E. ARCOVIO*, A. FRATI[◇], M. ROJAS**, M. ALMBERGHER**, G. GUALDI**,
M. ANTONELLI***, F. GIANGASPERO***, A. RACO*, A. SANTORO*, R. DELFINI*

* Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgia A-B, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

** Servizio di Neuroradiologia, Dipartimento Emergenze e Accettazione (D.E.A.), Policlinico "Umberto I", Roma

*** Dipartimento Anatomia Patologica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

[◇] U.O. di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

INTRODUZIONE. Il glioblastoma multiforme (GBM, grado IV WHO) è il più maligno tumore gliale, e nonostante il trattamento la sopravvivenza globale (OS) rimane ancora insoddisfacente. Nell'ultimo decennio è stato notato che non tutti i GBM esibiscono lo stesso decorso clinico e che differenti classi prognostiche possono derivare da un profilo genetico e morfologico particolare. Un particolare carattere è rappresentato dalla espressione di una componente oligodendrogliale all'interno del GBM (GBMO), di cui esistono solo pochi dati pubblicati in letteratura.

MATERIALI E METODI. 450 pazienti con GBM sopratentoriale comprovato istologicamente sono stati trattati dal gennaio 2002 al dicembre 2007. La maggior parte dei pazienti sono stati trattati con rimozione almeno subtotale della lesione e tutti hanno ricevuto successivamente il trattamento adiuvante standard (protocollo di Stupp). In un sottogruppo di 36 pazienti (8,0%) è stata riscontrata una componente oligodendrogliale. È stata effettuata l'analisi molecolare di questi casi e la Loss Of Heterozygosity: LOH 1p, 19q, 10q, l'amplificazione dell'Epidermal Growth Factor

Receptor: EGFR e l'espressione del gene per la TP53. Il follow up medio è stato di 16,1 mesi (range: 10,5-44,5 mesi).

RISULTATI. L'età media del sottogruppo di pazienti con GBMO è di 52,1 anni (range: 38-68 anni), mentre per l'intera popolazione l'età media è di 56,4 anni. L'analisi cromosomica di questo sottogruppo ha dato il seguente esito: LOH 1p e/o 19q in 27 casi (75,0%), LOH 10q in 21 casi (58,1%), amplificazione EGFR in 14 casi (39%) e mutazione TP53 in 8 pazienti (22,2%). L'OS è di 28 mesi vs 15,2 mesi per l'intera popolazione. La sopravvivenza libera da malattia (PFS) è stata di 20,4 mesi vs 13,6 mesi nell'intero gruppo. La sopravvivenza a 2 anni è stata del 55%.

CONCLUSIONI. La presenza della componente oligodendrogliale in un GBM sembra essere un importante fattore prognostico, al quale è correlata una prognosi migliore, che si avvicina a quella dell'oligodendroglioma anaplastico. Non abbiamo riscontrato particolari associazioni con alterazioni molecolari, fatta eccezione per l'LOH 1p e 19q, che è risultato significativamente associato al GBMO.

Corrispondenza: Dr. Alessandro D'Elia, U.O. di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), e-mail: deliaale@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 265.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Emangiopericitoma cranico: analisi di una serie di casi chirurgici trattati dal 1990 al 2009

A.G. MELONE*, A. D'ELIA*, A. HEGAZY*, M. SALVATI*[◇], J. LENZI*, E. PASSACANTILLI*,
A. SANTORO*, R. DELFINI*

* Dipartimento di Scienze Neurologiche, Istituto di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

[◇] Dipartimento di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

INTRODUZIONE. Gli emangiopericitomi costituiscono una patologia tumorale che origina dal sistema vascolare da periciti delle lacune vascolari endoteliali. Queste cellule si possono riscontrare in tutto l'organismo, per questo non si tratta di una patologia esclusiva del sistema nervoso.

OBIETTIVI. Trattandosi di una patologia estremamente rara, recidivante e di difficile diagnosi differenziale rispetto ai meningiomi, abbiamo analizzato la nostra casistica in funzione del trattamento multidisciplinare e della definizione di un iter diagnostico e terapeutico.

MATERIALI E METODI. Sono stati studiati 19 pazienti con diagnosi istologica di emangiopericitoma intracranico di grado II o III secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, trattati presso il nostro Istituto, nel periodo compreso tra il 1990 e il 2009. L'età media dei pazienti in esame all'atto del ricovero per il primo intervento è stata di 47 anni. Di questi casi 8 erano di sesso maschile e 11 di sesso femminile. Sono stati trattati tutti chirurgicamente con lo scopo di una asportazione macroscopicamente totale, che si è ottenuta in tutti i casi meno 2. Sono state poi effettuate radiocirurgia stereotassica e

radioterapia conformazionale, a seconda del residuo chirurgico o dell'eventuale recidiva. Disponiamo di un follow up che va da 2 a 9 anni (con una media di 4,5 anni).

RISULTATI E CONCLUSIONI. La sopravvivenza a 2 anni è stata pari al 100%. A 5 anni sono risultati sopravvissuti 11 pazienti su 12 disponibili al follow up, con una sopravvivenza pari al 92,8%. In merito al grading si è rilevato che negli emangiopericitomi di II grado si è avuta una recidiva di malattia del 25% e negli emangiopericitomi di III grado le recidive sono state osservate nell'80% dei casi. In un caso di emangiopericitoma di III grado si è manifestata una ripresa di malattia a livello mediastinico.

Allo scopo di prolungare la sopravvivenza e di migliorare la qualità della vita dei pazienti, il gold standard è rappresentato dall'asportazione macroscopicamente totale della lesione.

Le terapie adiuvanti non sembrano raggiungere buoni risultati nel controllo della malattia e della possibilità di recidiva, fatta eccezione per la radiocirurgia stereotassica, che, assieme al reintervento chirurgico, rappresentano i trattamenti di scelta al momento della recidiva di malattia.

Corrispondenza: Dr. Alessandro D'Elia, U.O. di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), e-mail: deliaale@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 266.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ La sicurezza e efficacia della biopsia stereotassica per lesioni intracraniche

A. BUONAGURO, R. CANGIALOSI, A. DIANO*, P. MAZZONE*

U.O.C. di Neurochirurgia ad Indirizzo Funzionale, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

U.O.C. di Neuroradiologia, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

*** U.O.S. di Neurochirurgia Funzionale e Stereotassica, Ospedale Centro Traumatologico Ortopedico (C.T.O.) "A. Alesini", Roma*

INTRODUZIONE. La biopsia cerebrale stereotassica è ritenuta da molti medici procurare significativa morbilità e mortalità con un'alta incidenza di diagnosi errata. Dopo avere riportato iniziali risultati non pienamente soddisfacenti, sono state introdotte dal nostro team numerose modificazioni per migliorare le percentuali di morbilità e correttezza diagnostica.

MATERIALI E METODI. I risultati delle modifiche di approccio da noi apportate sono stati esaminati rispettivamente in 42 consecutive biopsie cerebrali. In tutti i pazienti è stato utilizzato un casco stereotassico 3P Maranella ed effettuato un reperaggio di base TC con programma angio, con ricostruzione tridimensionale con studio vascolare arterioso e venoso.

Ciò ha consentito di realizzare un piano chirurgico che ha aiutato ad evitare i rischi del sanguinamento nel punto di ingresso e lungo il tragitto ed una scelta accurata della sede da biopsare.

RISULTATI. L'attendibilità diagnostica (diagnosi) è risultata essere del 94%. Un paziente ha presentato un deficit neurologico (morbilità 2%). Nessun paziente è deceduto.

Le ragioni del fallimento diagnostico sono lesioni adiacenti al sistema ventricolare, una inaccurata scelta del target ed inabilità a penetrare nel tumore.

CONCLUSIONI. La biopsia stereotassica è una procedura

sicura ed efficace per la valutazione delle lesioni intracraniche. Un planning chirurgico complesso con l'uso della 3D-Angio-TC può diminuire il rischio di potenziali complicazioni e migliorare l'attendibilità diagnostica di queste procedure.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartylla K., Hagen T., Waziri A., Moringlane J.R.: [CT-angiography in planning stereotaxic biopsies]. *Radiologe* 1996; 36 (11): 867-871.
2. Gilsbach J., Mohadjer M., Munding F.: A new safety device to prevent bleeding complications during stereotactic biopsy-the "stereotactic" Doppler sonography. Technical note. *Acta Neurochir* 1987; 89 (1-2): 77-79.
3. Moringlane J.R., Bartylla K., Hagen T., Waziri A.: Stereotactic neurosurgery planning with 3-D spiral CT-angiography. *Minim Invasive Neurosurg* 1997; 40 (3): 83-86.
4. Paolini S., Lanzino G., Colonnese C., Venditti E., Cantore G., Esposito V.: Three-dimensional computed tomography angiography in presurgical planning for treatment of infratentorial dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg* 2009; 110 (1): 85-89.

Corrispondenza: Dr. Alberico Buonaguro, U.O.C. di Neurochirurgia ad Indirizzo Funzionale, A.O.R.N. "A. Cardarelli", via A. Cardarelli 9, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7472535, e-mail: alberico.buonaguro@ospedalecardarelli.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 267.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Glioblastoma multiforme cerebellare: case report e review della letteratura**

N. KOUMPOUROS

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Civile "S.S. Filippo e Nicola", Avezzano (L'Aquila)

Il glioblastoma multiforme (GBM) rappresenta il più frequente tumore primitivo del sistema nervoso centrale negli adulti con un'incidenza del 50% di tutti i tumori primitivi endocranici. Il GBM cerebellare è un tumore molto raro che non supera l'1% di tutti i GBM. A causa della sua rarità la patogenesi e la prognosi del GBM cerebellare non sono ancora del tutto comprese. La diagnosi differenziale del GBM del cervelletto da altre lesioni neoplastiche è di primaria importanza perché comporta una prognosi molto diversa ed il trattamento deve essere aggressivo ed immediato. Lo studio neuroradiologico non è sempre dirimente e la diagnosi definitiva è istologica.

Presento un caso di GBM cerebellare in un adulto con anamnesi positiva per carcinoma prostatico da diversi anni.

Tre anni prima della comparsa del GBM l'Autore ha asportato chirurgicamente una metastasi vertebrale dorsale del carcinoma che comprimeva il midollo determinando una grave paraparesi. Il paziente ha recuperato completamente la funzionalità degli arti inferiori e deambulava normalmente. Il GBM si è presentato con segni cerebellari all'esame neurologico. Dopo lo studio radiologico con RM con mezzo di contrasto, il paziente è stato sottoposto ad asportazione totale della lesione.

La diagnosi istologica posta dall'Anatomia Patologica dell'Ospedale è stata confermata da un secondo Istituto. Si discute la presentazione clinico-radiologica, il trattamento e gli aspetti patogenetici del GBM cerebellare con revisione della letteratura.

Corrispondenza: Dr. Nicholas Koumpouros, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Civile "S.S. Filippo e Nicola", via G. Di Vittorio 1, 67051 Avezzano (AQ), tel. e fax 0863-499322, e-mail: nkoump@atac.gr
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 268.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Neoplasia ependimale di tipo misto (ependimoma/subependimoma) del quarto ventricolo Descrizione di un caso e revisione della letteratura

F. MAGNAGUAGNO, A. DELLA PUPPA, L. TOSATTO, E. ORVIETO*, F. ZUSTOVICH**, R. MANARA***,
M.P. GARDIMAN*, D. D'AVELLA, R. SCIENZA

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

* *Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Sezione di Anatomia Patologica,
Università degli Studi, Padova*

** *U.O.C. di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

*** *U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

Da un punto di vista istopatologico, la World Health Organization, classifica i tumori ependimali in subependimomi (grado I della WHO), ependimomi (grado II WHO) ed ependimomi anaplastici (grado III WHO). I subependimomi rappresentano una entità di raro riscontro, riportati in letteratura come casi sporadici o in serie limitate, con una frequenza variabile tra lo 0,4 e lo 0,7% di tutte le neoplasie intracraniche (*Lombardi D., Scheithauer B.W., Meyer F.B., Forbes G.S., Shaw E.G., Gibney D.J., Katzmann J.A.: Symptomatic subependymoma: a clinicopathological and flow cytometric study. J Neurosurg 1991; 75 (4): 583-588*). I casi di tumore misto ependimoma-subependimoma sono rarissimi. Riportiamo il caso di una paziente di 44 anni che era giunta alla nostra osservazione per riscontro occasionale di neoplasia del pavimento del IV ventricolo, diagnosticata in seguito ad una RM effettuata per un Transient Ischemic Attack (TIA) cerebrale (di verosimile natura embolica). La TC cerebrale eseguita inizialmente era risultata negativa, mentre la RM cerebrale con gadolinio eseguita a distanza di una settimana aveva invece evidenziato la presenza di una lesione, di aspetto solido, extra-assiale, a livello della porzione inferiore del IV ventricolo che non si accompagnava a dilatazione del sistema ventricolare. All'ingresso nel nostro Reparto, la paziente presentava un esame obiettivo neurologico negativo; successivamente veniva sotto-

posta ad intervento chirurgico mediante craniectomia suboccipitale mediana con asportazione macroscopicamente radicale della lesione. L'esame istologico mostrava una neoplasia caratterizzata dalla presenza di una componente bifasica, dove nell'ambito di un background fibrillare, microcistico con focale clustering dei nuclei tipico del subependimoma, si potevano evidenziare dei focolai di ependimoma. Questi ultimi apparivano discretamente cellulari, con le tipiche pseudorosette perivascolari, rare mitosi e privi di anaplasia o di aspetti di proliferazione vascolare. La diagnosi definitiva è stata di neoplasia di tipo misto, costituita da subependimoma-ependimoma (grado II WHO). Vista la radicalità dell'asportazione, il basso grado della lesione e l'assenza di chiare linee guida di trattamento di queste rare lesioni, la paziente non veniva sottoposta a trattamenti adiuvanti, ma seguita con follow up clinico-strumentale ogni 7 mesi.

La paziente è ad oggi neurologicamente negativa e presenta un focolaio chirurgico esente da malattia.

Nella letteratura internazionale, le forme ependimali miste rappresentano un'entità rarissima e non trovano ancora una precisa collocazione all'interno della classificazione dei tumori del sistema nervoso centrale della WHO. La particolarità clinica del nostro caso era l'asintomaticità, diversamente da quanto descritto solitamente per queste forme.

Corrispondenza: Dr.ssa Francesca Magnaguagno, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213650, fax 049-8213651, e-mail: francesca.magnaguagno@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 269-270.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Mancano inoltre precise indicazioni riguardanti il trattamento post-chirurgico vista la scarsità di serie significative; la scelta se affidarsi o meno alla radiochirurgia deve

tenere conto, a nostro parere, della radicalità dell'asportazione nonché del grado istologico della componente ependimale associata al subependimoma.

□ Doxorubicina liposomiata ed ipertermia in pazienti con recidiva di glioblastoma dopo chirurgia, radioterapia e chemioterapia di seconda linea: “a case report”

A. GRAMAGLIA, A. RAVASIO, V. CERRETA, G. BARONZIO, S. NAVA, F. MATTANA,
M. MAPELLI, C. BASSETTI

Dipartimento di Radioterapia Oncologica e Fisica Medica, Policlinico, Monza

INTRODUZIONE. Nonostante le grandi possibilità in termini di tecnologia e farmacologia clinica, i risultati nei pazienti con recidiva di glioblastoma (GBL) rimangono scarsi. Abbiamo testato la fattibilità di un nuovo approccio, utilizzando la Doxorubicina liposomiata e peghilata (LD) e l'ipertermia su di un paziente di 63 anni con recidiva di GBL, dopo chirurgia, radioterapia conformazionale (CFRT) e due linee di chemioterapia (CT) (temozolomide e nimustina: ACNU).

MATERIALI E METODI. Il paziente, destrimane, è stato operato nel dicembre 2005 per un GBL in sede parietale posteriore sinistra ed in seguito sottoposto a radioterapia (45 Gy CFRT in 18 frazioni, seguiti da un boost CFRT su di un target ridotto, di 20 Gy in 4 frazioni). È stata poi iniziata una CT con temozolomide (10 cicli), proseguita fino alla ripresa di malattia (gennaio 2007), ed in seguito con ACNU (2 cicli) fino ad una nuova progressione (nel marzo del 2007); allora è stata iniziata terapia con LD e ipertermia a radiofrequenza (HT). Durante il primo periodo i cicli di HT sono stati eseguiti ad intervalli di 45 giorni, poi dopo un'iniziale buona risposta e una stabilizzazione di malattia, si è optato per intervalli più lunghi, fino a raggiungere i 10 cicli di HT

+ LD. L'ultimo trattamento è stato eseguito nell'ottobre 2009. Il trattamento è stato così condotto: LD 12 mg/m e.v. + Soldesam (desametasone sodio fosfato) 4 mg in una soluzione glucosata, più l'assunzione di 200 mg di Quercitina un'ora prima e quattro ore dopo il ciclo di HT. Dal secondo al quinto giorno, 4 cicli giornalieri consecutivi di HT + Quercitina (100 mg prima e dopo il trattamento di HT). L'HT è stata effettuata usando un'apparecchiatura Synchrotherm della DUER® di Vigevano (Italia), costituita da un generatore a radiofrequenza (13,56 MHz) e da un paio di antenne mobili o elettrodi, alla massima potenza tollerata dal paziente, per un'ora al giorno, per 5 giorni consecutivi. **RISULTATI.** Il paziente ha mostrato un'ottima risposta, con una riduzione volumetrica > 75%, già a partire dal secondo ciclo. È ancora vivo con malattia stazionaria e all'ultimo controllo (nel marzo 2009) era in buone condizioni cliniche generali, a 24 mesi dall'inizio della terapia. Il trattamento è sempre stato ben tollerato, senza alcun effetto collaterale. **CONCLUSIONI.** I buoni risultati in termini di sopravvivenza (24 mesi) e tolleranza suggeriscono un possibile ruolo nel trattamento di pazienti plurirecidivanti (una situazione frequente nei GBL).

Corrispondenza: Dr. Alberto Gramaglia, Dipartimento di Radioterapia Oncologica e Fisica Medica, Policlinico, via Amati 111, 20052 Monza (MI), tel. 039-2810448, fax 039-2810449, e-mail: alberto.gramaglia@policlinicodimonza.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 271.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Ipertermia, temozolomide e talidomide in un paziente con recidiva, dopo chirurgia e radioterapia, di astrocitoma di grado II del tratto midollare C6-D1: “a case report”

A. GRAMAGLIA, A. RAVASIO, V. CERRETA, G. BARONZIO, S. NAVA, F. MATTANA,
M. MAPELLI, C. BASSETTI

Dipartimento di Radioterapia Oncologica e Fisica Medica, Policlinico, Monza

INTRODUZIONE. Abbiamo testato la fattibilità di un nuovo approccio, utilizzando l'ipertermia (HT) in associazione a temozolomide (TMD) e/o talidomide (TLD) su di un paziente di 46 anni con recidiva di astrocitoma di grado II, dopo chirurgia e radioterapia conformazionale (CFRT).

MATERIALI E METODI. Nel febbraio 1996 il paziente è stato sottoposto ad una asportazione parziale di astrocitoma di grado II del tratto midollare C6-D1, ed in seguito ad una radioterapia conformazionale (CFRT) con una dose di 54,6 Gy in 21 frazioni bigiornaliere (gap > 6 ore). Il quadro radiologico è rimasto stabile ed il paziente asintomatico fino al febbraio 2007, quando una RM di controllo evidenziava una ripresa di malattia soprattutto a livello di C7. Il paziente accusava dolore agli arti superiori ed ipostenia degli arti inferiori che evolveva in una progressiva paralisi degli stessi. Nel marzo 2007 si è iniziato il trattamento con HT + TMD + TLD, proseguito fino al maggio 2009, con una frequenza ogni 45-60 giorni, per un totale di 13 cicli. Durante il primo periodo i cicli di HT (3) sono stati eseguiti in associazione a TMD con un dosaggio di 400 mg/die e a TLD, con un dosaggio di 100 mg/die. In seguito a comparsa di bradicardia, la TLD è stata sospesa e si è proseguito con la sola TMD per ulteriori 3 cicli. Dal 7° ciclo in poi,

per tossicità ematica è stata sospesa la TMD, ma si è reintrodotta la TLD ad un dosaggio di 10 mg/die. L'HT è stata effettuata usando un'apparecchiatura Syncrotherm della DUER® di Vigevano (Italia), costituita da un generatore a radiofrequenza (13,56 Mhz) e da un paio di antenne mobili o elettrodi, alla massima potenza tollerata dal paziente, per un'ora al giorno, per 5 giorni consecutivi se in associazione a TMD, e in 7 sedute a giorni alterni se con la sola TLD. La TMD veniva somministrata per 5 giorni consecutivi, durante l'HT ad un dosaggio di 400 mg/die. La TLD veniva assunta quotidianamente anche tra un ciclo e l'altro di HT.

RISULTATI. Il paziente dopo 6 mesi di trattamento ha mostrato una riduzione della malattia midollare che è rimasta poi stazionaria. La cosa eclatante è stata la risposta clinica, con una regressione subitanea della sintomatologia, che non si è più ripresentata. Il paziente è ancora vivo con malattia stazionaria e all'ultimo controllo (nel maggio 2009) era in buone condizioni cliniche generali, a 25 mesi dall'inizio della terapia.

CONCLUSIONI. I buoni risultati in termini di sopravvivenza (25 mesi), risposta clinica e tolleranza suggeriscono un possibile ruolo nel trattamento di questo tipo di pazienti.

Corrispondenza: Dr. Alberto Gramaglia, Dipartimento di Radioterapia Oncologica e Fisica Medica, Policlinico, via Amati 111, 20052 Monza (MI), tel. 039-2810448, fax 039-2810449, e-mail: alberto.gramaglia@policlinicodimonza.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 272.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Trattamento chirurgico dei tumori del basicranio: teoria e prassi**

G. PAVESI, S. BERLUCCHI, R. SCIENZA, M. MUNARI*, C. CAROLLO**

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O. di Neuroanestesia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

*** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

INTRODUZIONE. Più che in altri settori della neurochirurgia il trattamento dei tumori del basicranio si avvale oggi delle esperienze degli ultimi 20 anni: ad una prima fase di espansione delle indicazioni e degli approcci è succeduta una contrazione delle prime ed un ridimensionamento delle seconde. A causa e della molteplicità istologica, i tumori del basicranio non costituiscono una entità affatto omogenea, fatta eccezione per la loro criticità anatomico-funzionale. Pertanto la decisione in merito al loro trattamento passa attraverso una attenta correlazione fra evoluzione clinica,

diagnosi istologica, stretto controllo morfologico strumentale e collegialità tra le diverse discipline coinvolte.

MATERIALI E METODI. Abbiamo rivisto la nostra serie chirurgica al fine di evidenziare rischi e benefici del loro trattamento chirurgico, considerando sia le patologie benigne, sia quelle maligne.

CONCLUSIONI. I tumori del basicranio rimangono oggi una chirurgia problematica che richiede competenze neurochirurgiche allargate ed una visione d'insieme multidisciplinare.

Corrispondenza: Dr. Giacomo Pavesi, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: giacomo.pavesi@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 273.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Granulomi plasmacellulari multipli cranici e rachidei: caso clinico e revisione della letteratura

R. MOTTARAN, M.P. GARDIMAN*, E. ORVIETO*, A. ROTILIO, R. SCIENZA

Dipartimento di Scienze Neurologiche, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

**Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi, Padova*

Il granuloma plasmacellulare è una rara lesione espansiva non-neoplastica, descritta in letteratura in non più di venti casi a livello del sistema nervoso centrale, mentre ancor più sporadici sono i casi decritti di granulomi plasmacellulari multipli ad interessamento sia intracranico che intrarachideo.

Riportiamo il caso di un uomo di 50 anni al quale, a seguito di un deficit visivo a sinistra e di un conseguente esame RM con contrasto, fu riscontrata la presenza di lesioni espansive multiple sovratentoriali, sottotentoriali e intrarachidee.

La diagnosi neuroradiologica propendeva per una meningiomatosi multipla, con lesioni di diametro inferiore a 1 cm per lo più asintomatiche; solo una di queste, localizzata in

corrispondenza della clinoida anteriore, anch'essa di circa 1 cm di diametro, aveva un effetto compressivo-distorsivo sul nervo ottico, dando luogo alla sintomatologia accusata. Il paziente è stato sottoposto a un ciclo di radioterapia frazionata ad archi multipli ottenendo la riduzione volumetrica della lesione espansiva clinoidica e un discreto miglioramento visivo.

Dopo un periodo di benessere il paziente ha accusato una perdita neurosensoriale dell'udito a sinistra, trattata con terapia cortisonica con discreto effetto.

Il monitoraggio RM cerebrale a scadenza di ogni 4-5 mesi documentava una stazionarietà delle dimensioni e del numero delle lesioni espansive; l'ultima RM ha però dimostrato un maggiore ispessimento meningeo e un lieve ingrandimento (da cm 1 a cm 1,20) di una lesione fronto-parietale destra. Si è quindi deciso di asportare, utilizzando il sistema di neuronavigazione, tale piccola lesione che intraoperatoriamente appariva translucida, aderente alla meninge e in parte infiltrante la corteccia cerebrale.

Istologicamente la lesione appariva aderente alla dura madre e costituita da un'alta percentuale di plasmacellule mature frammiste anche ad elementi più immaturi, di tipo plasmocitoide, assieme a linfociti e macrofagi. Erano presenti numerosi corpi di Russel e una reazione fibroblastica

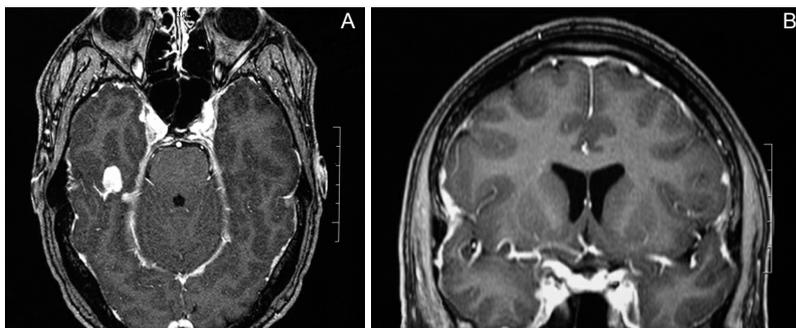


Figura 1. RM con gadolinio in proiezione assiale (A) e coronale (B), che mostra lesioni espansive multiple intradurali.

Corrispondenza: Dr. Ruggiero Mottaran, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: ruggiero.mottaran@sanita.padova.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 274-275.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

ca di discreta entità con dense bande di fibre collagene. Immunostochimicamente le plasmacellule apparivano policlonali, esprimevano cioè catene leggere kappa e lambda ed erano presenti linfociti sia T che B. La diagnosi istologica e istochimica è stata di granuloma plasmacellulare.

Troppo pochi sono i casi studiati per permetterci di trarre delle conclusioni riguardo il trattamento ottimale dei pazienti con granuloma plasmacellulare: alcuni pazienti sono stati sottoposti a radioterapia con risoluzione delle lesioni, altri, come nel nostro caso, hanno ottenuto invece una stabilizzazione delle lesioni.

□ **Metastasi cerebrale da carcinoma del dotto biliare extraepatico**

A. ROTILIO, A. DELLA PUPPA, L. TOSATTO, D. PASTORELLI*,
M.P. GARDIMAN**, R. SCIENZA, D. D'AVELLA***

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** Dipartimento di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

*** Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi, Padova*

**** Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

Le metastasi cerebrali rappresentano una cospicua percentuale di tumori intracranici. La loro esatta incidenza non è conosciuta, tuttavia, a seconda delle casistiche, varia tra il 20% ed il 40% di tutte le neoplasie cerebrali. I tumori che più frequentemente causano metastasi cerebrali sono i carcinomi del polmone, i melanomi, i carcinomi della mammella e del rene; meno frequenti i tumori della tiroide e dell'intestino. In accordo con le attuali opinioni, il termine colangiocarcinoma si riferisce ai tumori che originano dall'epitelio del dotto biliare e sono suddivisi, per le loro caratteristiche cliniche, in intraepatici, dell'ilo ed extraepatici. Al meglio delle nostre conoscenze, il caso di metastasi cerebrale da carcinoma del dotto biliare extraepatico da noi osservato e riportato è il solo della letteratura riferito alla popolazione occidentale. Infatti, dall'analisi della let-

teratura corrente, abbiamo rilevato un numero di casi di metastasi intracraniche da colangiocarcinoma extraepatico esiguo e limitato ad osservazioni riportate dalla letteratura medica dell'estremo oriente. Ciò in accordo con la molto maggiore incidenza del colangiocarcinoma presso le popolazioni dell'Asia, in stretta associazione con l'incidenza di alcune particolari infezioni epatiche, particolarmente diffuse in tali regioni. Nonostante, comunque, l'ampia diffusione in Asia del carcinoma del dotto biliare extraepatico, le metastasi cerebrali restano una minima quota anche in tali regioni. Questo è dovuto soprattutto alla scarsa tendenza all'invasività ed all'aggressività caratteristica del tumore. In accordo con tali caratteristiche, anche nel caso da noi riportato abbiamo riscontrato un decorso clinico prolungato e tendenzialmente benigno.

Corrispondenza: Dr. Antonino Rotilio, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: antonino.rotilio@sanita.padova.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 276.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Ganglioglioma e gangliocitoma: nostra esperienza e considerazioni**

M. ZANUSSO, G. ZAMBON, L. GAZZOLA, L. VOLPIN

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

Gangliogliomi e gangliocitomi sono neoplasie di recente inquadramento nosologico accomunate dalla notevole rarità, dalla comparsa nel bambino e nel giovane adulto e da manifestazioni cliniche di tipo epilettico.

Abbiamo revisionato la nostra casistica pediatrica rilevando 4 casi ascritti a questo tipo d'istologia. Due casi avevano localizzazione fronto-basale, uno temporale ed uno ce-

rebllare. L'età dei pazienti era compresa da 1 a 16 anni. L'esordio clinico tipico è stata una crisi comiziale farmaco resistente. Si è trattato di lesioni anche voluminose, in parte cistiche, con calcificazioni, tutte completamente asportate. Il follow up conferma che la resezione chirurgica è il trattamento di scelta che non necessita di terapia adiuvante e fornisce un buon controllo della sindrome comiziale.

Corrispondenza: Dr. Mariano Zanusso, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "S. Bortolo", via Rodolfi 37, 36100 Vicenza (VI), tel. 0444-753826, e-mail: segreteria.neurochirurgia@ulssvicenza.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 277.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Tumore fibroso solitario delle meningi: tre nuovi casi e revisione della letteratura

M. BRAMBILLA BAS, T. GODOWICZ, F. KALFAS, P. QUILICI*, P. SEVERI

S.C. di Neurochirurgia, Ospedali "Galliera", Genova

** S.C. di Anatomia Patologica, Ospedali "Galliera", Genova*

I tumori fibrosi solitari (SFT: Solitary Fibrous Tumor) delle meningi costituiscono una relativamente nuova distinta entità patologica, rappresentata da neoplasie di origine mesenchimale. Originariamente descritti come tumori a localizzazione pleurica, sono stati successivamente riscontrati anche in altre sedi, compresa quella meningea. A nostra conoscenza sono stati ad oggi menzionati in letteratura 69 casi di SFT meningei, anche se è verosimile che nell'era antecedente l'identificazione nosografica di questa neoplasia (legata essenzialmente allo sviluppo delle moderne tecniche immunostochimiche), alcune delle neoplasie catalogate in precedenza come meningiomi fibroblastici, o come emangiopericitomi, fossero in realtà da ascrivere a siffatta categoria neoplastica e che quindi l'incidenza relativa di tali tumori sia in realtà maggiore di quella riportata in letteratura. Un accurato esame immunostochimico è infatti necessario per differenziare i SFT delle meningi da altre neoplasie clinicamente e radiologicamente indistinguibili, macroscopicamente indifferenziabili e con caratteristiche istologiche similari, quali i meningiomi fibroblastici; la positività delle reazioni per CD34 e vimentina e la negatività per la proteina S-100 ed EMA (Epithelial Membrane Antigen) sono considerate indicative per la diagnosi di SFT meningeo.

Presentiamo 3 nuovi casi di SFT delle meningi, descrivendone le caratteristiche cliniche e patologiche e discutendone la diagnosi differenziale.

L'età dei pazienti inclusi nella nostra casistica variava da 39 a 78 anni, due pazienti erano di sesso maschile ed uno femminile.

La sintomatologia d'esordio era rappresentata in un caso da

cefalea e turbe dell'equilibrio e in uno dalla comparsa di una tumefazione in sede temporale sinistra (in una lesione neoplastica con associata area di osteolisi); in un caso infine il riscontro è stato incidentale, in occasione di un trauma cranico.

La sede era rispettivamente frontale posteriore in un caso, temporale nel secondo ed in fossa cranica posteriore nel terzo.

L'exeresi chirurgica è stata macroscopicamente radicale in tutti i casi ed i pazienti sono stati precocemente dimessi, con un esame neurologico negativo, che tale si è mantenuto in occasione dei susseguenti follow up (da 6 mesi a 11 anni). Gli accertamenti neuroradiologici di controllo (CT e RM) non hanno evidenziato recidive neoplastiche.

Le caratteristiche morfologiche erano contraddistinte da una struttura proliferativa monomorfa, costituita da cellule fusate, con nucleo ovoidale e citoplasma bipolare eosinofilo, disposte in fascicoli di varia lunghezza, con interposti fasci collagene; in nessun caso sono stati rilevati focolai di necrosi e tutti hanno dimostrato un basso indice proliferativo (indice mitotico da 1 a 5 mitosi per 10 HPF: High Power Fields).

In tutte e tre le lesioni le indagini immunostochimiche hanno espresso una positività per CD34 e vimentina e una negatività per S100 ed EMA.

I SFT meningei, come si evince anche dalla nostra casistica e in sostanziale accordo con la letteratura, sono neoplasie a lento accrescimento, dal comportamento biologico usualmente benigno, che non metastatizzano e che in genere non recidivano, se sottoposte ad un trattamento chirurgico di exeresi radicale.

Corrispondenza: Dr. Marco Brambilla Bas, S.C. di Neurochirurgia, Ospedali "Galliera", via Mura delle Cappuccine 14, 16125 Genova (GE), tel. 010-5634959, fax 010-5634571, e-mail: marco.brambilla@galliera.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 278-279.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Una diagnostica differenziale radiologica preoperatoria non è attualmente possibile. Per quanto costituiscano una riconosciuta entità istopatologica, la loro diagnosi differenziale, in particolare con i meningiomi fibroblastici, appare non semplice e richiede una particolare accuratezza, basandosi esclusivamente sulle sopra menzionate peculiarità immunocitochimiche e ultrastrutturali. Per quanto ovviamente più ampie casistiche siano necessa-

rie per disporre di più sicure indicazioni terapeutiche e prognostiche (essendo anche riportati in letteratura sporadici casi di recidiva locale e di disseminazione a distanza), allo stato attuale delle conoscenze il trattamento ottimale dei SFT meningei appare essere meramente chirurgico; i follow up sinora disponibili autorizzano a considerare tali neoplasie a prognosi fausta e compatibili con una guarigione completa, se asportati in modo radicale.

□ Tumore papillare della pineale: esperienza clinica e confronto con letteratura

G. GRIMOD, R. MERLI, M. SICIGNANO, N. QUADRI, A. LANTERNA, S. PERICOTTI*,
E. CANDIAGO*, F. BIROLI

U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, Bergamo

* U.O. di Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti, Bergamo

Il tumore papillare della regione pineale è un tumore molto raro (descritti solo una decina di casi in letteratura) che solo recentemente (*Jouvet A., Fauchon F., Liberski P., Saint-Pierre G., Didier-Bazes M., Heitzmann A., Delisle M.B., Biassette H.A. et al.: Papillary tumor of the pineal region. Am J Surg Pathol 2003; 27 (4): 505-512*) è stato definito come entità clinico patologica distinta: Papillar Tumor of the Pineal Region (PTPR). Studi prospettici hanno documentato che spesso tale istotipo in passato veniva definito come carcinoma papillare metastatico di origine sconosciuta. La diagnosi definitiva della lesione viene solitamente posta su base istologica (biopsia o exeresi). Caratteristica è la presenza di tessuto papillare nel parenchima della pineale con caratteristiche microscopiche ed immunoistochimiche uniche rispetto a tessuti papillari della pineale di altra origine. La diagnosi differenziale più difficile risulta essere quella con l'ependimoma papillare, con il tumore dei plessi corioidei, con metastasi da adenocarcinoma da cui differenzia solo da un punto di vista immunoistochimico.

Quando sottoposto ad un intervento chirurgico aggressivo seguito da radioterapia si ottiene un buon controllo della

malattia con un intervallo libero da malattia di 50-60 mesi. Sono tuttavia descritte recidive precoci e disseminazioni metastatiche per via liquorale.

Viene presentato il caso di una giovane (20 anni) che si presenta presso il pronto soccorso per cefalea gravativa associata ad episodi di vomito ingravescente. Uno studio TC dell'encefalo mostrava la presenza di idrocefalo ostruttivo triventricolare, dovuto alla presenza di una lesione espansiva della regione pineale. Nei giorni successivi alla paziente veniva eseguita una procedura di ventricolocisternostomia endoscopica. Dopo esecuzione di studio RM la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico di exeresi della lesione mediante approccio suboccipitale mediano sopracerebellare sottotentoriale. L'indagine istologica ha posto diagnosi di tumore papillare della pineale. Vengono discussi criteri diagnostici differenziali neuroradiologici con gli altri tumori della regione pineale. Tuttavia la neuroradiologia non permette una diagnosi sicura. Vengono inoltre discussi i criteri di trattamento chirurgico e radiochirurgico stereotassico, in particolare la biopsia *versus* la resezione chirurgica. Quest'ultima appare la soluzione preferibile.

Corrispondenza: Dr. Gianluca Grimod, U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo (BG), tel. 035-269509 o 269331, fax 035-266189, e-mail: g.grimod@gmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 280.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Effetti a breve e lungo termine della radioterapia in pazienti con tumore cerebrale: le capacità cognitive

L. GIOVANNINI, P. ZOTTI, M.A. ANNUNZIATA, S. PONTIN, M. ARCICASA

I.R.C.C.S. Centro di Riferimento Oncologico (C.R.O.), Aviano (Pordenone)

La radioterapia e la chemioterapia in fase post-chirurgica sono i trattamenti d'elezione nei tumori cerebrali. Queste terapie, tuttavia, in alcuni casi possono causare effetti negativi sul cervello, in particolare a lungo termine. La neurotossicità è considerata la più frequente complicazione dopo la radioterapia e può ripercuotersi sul sistema cognitivo causando difficoltà di memoria, attenzione e altri disturbi cognitivi, con un decremento critico in termini di qualità della vita, sia in attività lavorative sia ricreative. Il miglioramento delle aspettative di vita, registrato negli ultimi anni anche per i pazienti con un tumore cerebrale, permette di prestare maggiore attenzione alla qualità della vita ed il funzionamento cognitivo è un aspetto importante di questo costrutto.

Un gruppo di 55 pazienti con diagnosi di tumore cerebrale primitivo e trattato con radioterapia è stato sottoposto a valutazione neuropsicologica delle funzioni cognitive (memoria a breve termine, memoria a lungo termine, attenzione selettiva e divisa, percezione visuo-spaziale) e dei livelli di ansia e depressione ai tempi T₀, T₁, T₂, e T₃, rispettivamente prima del trattamento radioterapico, immediata-

mente dopo la conclusione del protocollo di radioterapia, a sei mesi e a dodici mesi. Alla valutazione pre-radioterapia, i risultati sembrano indicare che la prestazione cognitiva media in tutte le funzioni studiate sia più povera rispetto ai valori normativi di riferimento (memoria a breve termine [p < 0,001], memoria a lungo termine [p < 0,01], attenzione [p < 0,05], percezione visiva [p < 0,001]). Le successive valutazioni mostrano un profilo cognitivo con lo stesso andamento, pur con una variabilità importante probabilmente spiegabile con l'incremento nei livelli di depressione. Questa particolare struttura del profilo cognitivo può essere connessa alla tecnica radioterapica adottata (piano di terapia personalizzato impiegando la radioterapia tridimensionale conformazionale 3D, utilizzando campi multipli senza filtri compensatori a cuneo e applicando la tecnica del "field in field"), che permette una puntuale focalizzazione del trattamento. Allo stesso tempo, il funzionamento cognitivo sembrerebbe avere un valore prognostico per i pazienti con tumore cerebrale. Infine emerge, soprattutto, la necessità di offrire a questi pazienti un supporto sia emotivo sia cognitivo.

Corrispondenza: Dr. Mauro Arcicasa, Struttura Operativa di Oncologia Radioterapica, C.R.O., via F. Gallini 2, 33081 Aviano (PN), tel. 0434-659532, fax 0434-659524, e-mail: marcicasa@cro.it, www.cro.sanita.fvg.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 281.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Sindrome diencefalica: insorgenza precoce e caratteristiche pilomixoidi degli astrocitomi associati**

A. RUGGIERO, P. COCCIA, N. PUMA, G. BARONE, G. ATTINÀ, S. MASTRANGELO, V. RIDOLA, R. RICCARDI

Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma

La sindrome diencefalica è una condizione caratterizzata da dimagrimento nonostante un adeguato introito calorico, irritabilità, euforia, iperattività; insorge tipicamente nei bambini di età inferiore a 12 mesi, con un'età media di presentazione dei sintomi intorno al sesto mese di età. Pur essendo relativamente rara, deve essere considerata nella diagnosi differenziale in bambini con scarso accrescimento. È estremamente importante riconoscerla poiché è comunemente associata a gliomi di basso grado ipotalamici o del chiasma ottico. In assenza di sintomatologia neurologica la diagnosi di sindrome diencefalica può essere ritardata.

Abbiamo osservato 4 bambini con sindrome diencefalica e gliomi di età compresa tra 5 e 13 mesi (mediana 8 mesi). Tutti i pazienti studiati avevano peso e lunghezza inferiori al terzo centile e circonferenza cranica superiore al cinquantesimo centile; tutti avevano un adeguato introito calorico senza segni di malassorbimento; tre presentavano irri- tabilità, due segni di idrocefalo e vomito e due nistagmo. In

tutti i quattro casi i gliomi erano localizzati a livello ottico- ipotalamico e tre erano metastatici. Considerata la non eradicabilità chirurgica, in tutti i casi è stata eseguita una biopsia allargata. Istologicamente tre dei casi presentavano caratteristiche pilomixoidi. Tutti i bambini hanno eseguito trattamento chemioterapico secondo protocollo "Low Grade Glioma 2004". Due pazienti sono morti a causa della progressione della malattia.

Dalla nostra esperienza è emerso che una più precoce presentazione clinica della sindrome diencefalica può essere correlata alla presenza di gliomi con caratteristiche pilomixoidi, quindi più aggressivi.

Pertanto il riconoscimento della sindrome diencefalica può portare ad una diagnosi precoce della patologia tumorale e permettere di identificare i pazienti a più alto rischio di disseminazione tumorale e quindi ad una migliore gestione sia dal punto di vista oncologico che del deficit dell'accrescimento, con importanti implicazioni cliniche e prognostiche.

Corrispondenza: Dr. Antonio Ruggiero, Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico Universitario "A. Gemelli", largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (RM), tel. 06-3058203, fax 06-3052751, e-mail: ruggiero@rm.unicatt.it, www.neuroncologia.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 282.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Bevacizumab in pazienti con gliomi maligni ad alto grado fortemente pretrattati

La nostra esperienza

F. ZUSTOVICH, L. FURINI, G. FAGGIONI, G. LOMBARDI, P. CARLI,
A. DELLA PUPPA*, A. ROTILIO*, R. SCIENZA*, D. PASTORELLI

U.O.C. di Oncologia Medica I, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova

* U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

Il bevacizumab (B) è un anticorpo in grado di legare il "vascular endothelial growth factor" (VEGF), capace quindi di interferire con la neoangiogenesi e con la proliferazione cellulare. Dati recenti hanno dimostrato l'efficacia del B in combinazione con Irinotecan (IR) in pazienti con glioblastoma recidivo e refrattario alla terapia standard con chirurgia, radioterapia e temozolomide (*Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd, Marcello J., Reardon D.A., Quinn J.A., Rich J.N., Sathornsumetee S. et al.: Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2007; 25 (30): 4722-4729*). Da quando sono apparse queste evidenze, abbiamo iniziato a trattare i nostri pazienti dapprima con la combinazione di B e IR e poi, quando sono apparsi i dati riguardanti la non utilità dell'aggiunta di IR, con solo B (*Kreisl T.N., Kim L., Moore K., Duic P., Royce C., Stroud I., Garren N., Mackey M. et al.: Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009; 27 (5): 740-745*).

Abbiamo arruolato sette pazienti: cinque con glioblastoma (GBM) e due con glioma a basso grado all'esordio e poi con evoluzione di grado dimostrata dalla clinica e dal quadro RM con mezzo di contrasto. Tre erano maschi. L'età media è stata di 40,9 anni (range: 17,8-79,5), ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) mediano di 2 con range da 1 a 3. Tutti i pazienti erano pesantemente pretrattati: tutti erano stati operati all'esordio, tutti avevano avuto radioterapia a dose piena e temo-

zolomide, 4 avevano avuto una seconda chirurgia alla recidiva, 4 avevano ricevuto una terapia medica di seconda linea e 3 avevano ricevuto una terapia medica di terza linea. Tutti i pazienti hanno ricevuto B alla dose di 10 mg/kg ogni due settimane. Tre pazienti hanno anche ricevuto IR alla dose di 125 mg/m² sempre ogni due settimane. La rivalutazione di malattia è stata eseguita ogni due mesi con una RM con mezzo di contrasto dell'encefalo e la tossicità da trattamento è stata rilevata all'inizio di ogni successivo ciclo di terapia. Sono stati somministrati un totale di 30 cicli (mediana 4; range: 2-8). Due cicli sono stati rinviati allo stesso paziente in trattamento con la combinazione di B ed IR per neutropenia protratta. La tossicità globale è stata quindi anemia di grado 2, neutropenia di grado 2 e piastrinopenia di grado 2 in un solo paziente. Un altro paziente ha presentato rinorragia durante il trattamento con B, ma vi era l'invasione da parte del tumore della cavità nasale, mentre un altro ancora ha avuto, sempre durante il trattamento con B, una osteomielite batterica all'arto inferiore, la cui natura è stata verosimilmente multifattoriale. Tutti i pazienti sono stati valutati per risposta e sono state ottenute: 1 risposta parziale, 4 stabilizzazioni e 2 progressioni. Il tempo mediano alla progressione di malattia è stato di 3,7+ mesi (range: 1,5-5,0) e la sopravvivenza globale mediana di 3,7+ mesi (range: 3,2-9,6+). I due pazienti con diagnosi iniziale di glioma a basso grado, poi evoluti di grado, nel corso della progressione hanno avuto un tempo alla progressione di 5 e 4,5 mesi.

Corrispondenza: Dr. Fable Zustovich, U.O.C. di Oncologia Medica I, Istituto Oncologico Veneto, via Gattamelata 64, 35100 Padova (PD), tel. 049-8215914, fax 049-8215904, e-mail: fable.zustovich@ioveneto.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 283-284.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

La nostra esperienza dimostra che B somministrato da solo è sicuro e ben tollerato. L'efficacia si conferma in una popolazione di pazienti molto pretrattati, con malattia

avanzata e in scadute condizioni generali, sebbene con risultati inferiori rispetto a quelli prodotti nei precedenti studi di fase II presenti in letteratura.

□ **Dati preliminari di uno studio pilota sul controllo delle crisi e la qualità della vita in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale in trattamento con pregabalin in add-on**

M. MASCHIO, L. DINAPOLI, F. SPERATI*, A. PACE**, B. JANDOLO

Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale ad indirizzo medico, Dipartimento di Neuroscienze e Patologia Cervico-facciale, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

** S.C. di Epidemiologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

*** Dipartimento di Neuroscienze e Patologia Cervico-facciale, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

RAZIONALE E OBIETTIVI. Il pregabalin (PGB) è un farmaco antiepilettico indicato per il trattamento in add-on delle epilessie parziali e si è dimostrato efficace nel controllo delle componenti psichiche e somatiche nei disordini d'ansia generalizzata. Per le sue caratteristiche di farmacocinetica (non viene sottoposto a biotrasformazione metabolica, non vengono descritte interazioni con il sistema citocromo P450), il PGB sembra essere una buona alternativa per il trattamento dell'epilessia secondaria a tumore cerebrale. Pertanto abbiamo iniziato uno studio prospettico per valutare l'efficacia e i possibili effetti sulla qualità della vita in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale in trattamento con PGB in add-on con follow up finale a 6 mesi. Vengono presentati i dati preliminari.

METODI. Da aprile 2008 abbiamo reclutato 13 pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale (7 affetti da astrocitoma anaplastico, 1 da glioblastoma multiforme, 2 da gliomatosi cerebrale, 1 da glioma di basso grado, 1 da metastasi cerebrali e 1 da meningioma). Tutti i pazienti, nonostante fossero in trattamento con un altro antiepilettico al massimo dosaggio, presentavano crisi incontrollate (più di 2 crisi nell'ultimo mese). Al fine di valutare la qualità della vita abbiamo somministrato i seguenti tests: Quality Of Life In Epilepsy: QOLIE 31P (V2) (per la QoL in epilessia), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire: EORTC QLQ

C30 (QoL nei tumori), Adverse Events Profile: AEP (per gli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici). Per valutare i possibili effetti sull'ansia del PGB è stata somministrata la Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). È stato consegnato inoltre il diario clinico delle crisi.

RISULTATI. Durante il follow up nove pazienti erano in trattamento chemioterapico e nessuno in trattamento radioterapico. La dose media del PGB era 311,5 mg/die (range: 150-600 mg/die). All'ultimo follow up disponibile (media mesi di trattamento: 4,6), tre pazienti erano liberi da crisi (23%), 5 pazienti (38,5%) avevano ottenuto una riduzione delle crisi pari al 50% e in 2 pazienti la frequenza crisi era immodificata (15,4%). Tre pazienti hanno sospeso il farmaco per peggioramento della frequenza delle crisi (23%). Il responder rate è stato del 61,5%. Per quanto riguarda gli effetti collaterali solamente un paziente ha riferito vertigini per le quali è stato necessario sospendere il farmaco. Per quanto concerne la valutazione dell'ansia e degli effetti collaterali dell'antiepilettico, i punteggi all'HARS e dell'AEP risultano migliorati all'ultimo follow up (HARS = 18,1 vs 13; AEP = 41,4 vs 37,1).

CONCLUSIONI. I nostri dati preliminari indicano che il PGB può rappresentare una valida alternativa in add-on nei pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale sia per l'effetto sul controllo delle crisi sia per l'attività ansiolitica. Tuttavia, per esprimere conclusioni più definite è necessario attendere il completamento dello studio.

Corrispondenza: Dr.ssa Marta Maschio, Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52665345, fax 06-52665068, e-mail: maschio@ifio.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 285.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Antiepilettici di nuova generazione nel trattamento di pazienti con metastasi cerebrali: tollerabilità, efficacia ed impatto sull'aspettativa di vita

M. MASCHIO, L. DINAPOLI, S. GOMELLINI*, V. FERRARESI**, F. SPERATI***, A. VIDIRI****, B. JANDOLO

*Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale ad indirizzo medico, Dipartimento di Neuroscienze
e Patologia Cervico-facciale, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

** Dipartimento di Radioterapia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

*** S.C. di Oncologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

**** S.C. di Epidemiologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

***** Dipartimento di Radiologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

RAZIONALE ED OBIETTIVI. L'epilessia rappresenta il sintomo d'esordio nel 15-20% dei pazienti con metastasi cerebrali.

Alla diagnosi di metastasi cerebrale, il paziente deve fare immediatamente i conti con l'ineluttabilità della sua morte. Per tale motivo, la qualità della vita diventa uno degli obiettivi terapeutici più importanti. La qualità di vita può essere inficiata da differenti variabili, quali i trattamenti sistemici, la radioterapia e, non ultimi, i farmaci antiepilettici, a causa dei possibili effetti collaterali. Per tale motivo è stato condotto presso il nostro Istituto uno studio per valutare la tollerabilità, l'efficacia e l'impatto sull'aspettativa di vita in pazienti con epilessia correlata a metastasi cerebrali in trattamento con levetiracetam, oxcarbazepina o topiramato in monoterapia.

METODI. Studio prospettico osservazionale su 70 pazienti con metastasi cerebrali. Tredici pazienti sono stati esclusi perché in profilassi e nove non sono tornati al controllo successivo. Pertanto sono stati reclutati 48 pazienti con epilessia secondaria a metastasi cerebrali. I pazienti sono

stati trattati con levetiracetam, oxcarbazepina e topiramato in monoterapia e seguiti fino al decesso. Diciotto pazienti sono usciti dallo studio. La durata del follow up è stata di 6,1 mesi.

RISULTATI. Al follow up finale, abbiamo osservato una riduzione significativa della frequenza di crisi media mensile, con 19 pazienti liberi da crisi. In base al KPS, all'età, al numero delle metastasi cerebrali ed alla mediana di mesi di sopravvivenza (7 mesi), la nostra popolazione di pazienti è stata assimilata alla classe I dei fattori prognostici della RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Non abbiamo osservato differenze significative nella sopravvivenza mediana tra i tre gruppi di pazienti e pertanto la sopravvivenza mediana dei nostri pazienti è rimasta simile a quella dei pazienti della classe I RTOG.

CONCLUSIONI. I nostri dati indicano che il levetiracetam, l'oxcarbazepina ed il topiramato possono essere utilizzati con un buon profilo di tollerabilità ed efficacia nel tempo, senza compromettere l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da epilessia secondaria a metastasi cerebrale.

□ Pazienti neuroncologici in monoterapia con zonisamide

M. PICCIOLI, A. SAPONIERO*, S. SHERKAT**, A. RINALDI**, A. SINISCALCHI***,
A. DI PALMA[◇], E. DI SCIPIO, U. DE PAULA[◇], A. MIRRI***, L. CONTI

U.O.S.D. di Neurofisiopatologia, Azienda Complesso Ospedaliero (A.C.O.) "S. Filippo Neri", Roma

** U.O.S. di Oncologia, Presidio "S. Andrea", A.C.O. "San Filippo Neri", Roma*

*** U.O.C. di Neurochirurgia, A.C.O. "S. Filippo Neri", Roma*

**** U.O.C. di Radioterapia, A.C.O. "S. Filippo Neri", Roma*

◇ U.O.C. di Radioterapia, Ospedale "S. Pietro - Fatebenefratelli", Roma

OBIETTIVI. Valutazione di un gruppo di 8 pazienti affetti da tumore primitivo cerebrale in monoterapia con zonisamide.

PAZIENTI E METODI. Abbiamo monitorizzato una popolazione consecutiva di 8 pazienti neuroncologici: 4 femmine e 4 maschi, di età media 52,4 anni (range: 31-74 anni). La diagnosi per 5 di essi era glioma di alto grado e per 3 oligodendroglioma di II grado. Quando sono giunti alla nostra osservazione tutti i pazienti assumevano farmaci antiepilettici (AEDs), in quanto avevano presentato crisi epilettiche. 7/8 pazienti assumevano AEDs di vecchia generazione: 3 fenobarbitale (PB), 2 fenitoina (PTH), uno carbamazepina (CBZ), soltanto uno era in trattamento con oxcarbazepina (OXC). Due riferivano crisi epilettiche, nonostante la terapia anticomiziale, 6 ne erano liberi. Sono stati gradualmente sospesi i farmaci di vecchia generazione sostituendoli con zonisamide (ZNS) in 5 casi, compreso il paziente trattato con OXC per scarso controllo delle crisi, con topiramato (TPM) in un altro caso, e levetiracetam (LEV) in 2.

RISULTATI. Alla visita di controllo a un mese, 6 pazienti erano liberi da crisi (5 in terapia con ZNS, 1 con TPM) e 2 avevano presentato crisi per la prima volta (uno in terapia con LEV e l'altro con ZNS). Prima del controllo a 3 mesi, due pazienti in terapia con LEV hanno mostrato un eccitamento psicomotorio, che in una paziente ha giustificato il ricovero in Pronto Soccorso. Entrambi i pazienti sono stati quindi trattati con ZNS. Al controllo a 3 mesi abbiamo sospeso ZNS ad un paziente per rush cutaneo, il farmaco è stato sostituito di nuovo con OXC in add-on con LEV, senza raggiungere il completo controllo delle crisi che il paziente aveva ottenuto con ZNS. Alla visita a 6 mesi: 5/6 pazienti

trattati con ZNS non hanno riferito episodi critici, una paziente continuava a presentare crisi, ma non veniva riferita dai famigliari aderenza alla terapia. Di un paziente non si è ancora raggiunto il follow up a 6 mesi. La paziente trattata con TPM, cominciando a presentare episodi critici per progressione di malattia, è stata trattata per un breve periodo con lamotrigina (LTG), sostituita per scarsa efficacia con ZNS, che, sebbene abbia ridotto numero e frequenza degli episodi critici e sia stata più tollerata dalla paziente, non è riuscita a renderla seizure-free. A 6 mesi, tre pazienti erano in progressione di malattia: due in terapia con ZNS con diagnosi rispettivamente di glioma maligno di alto grado del talamo sinistro, con progressione a 5 mesi dalla diagnosi (unica paziente non trattata neurochirurgicamente) e di glioma maligno ad alto grado temporo-parietale sinistro, con progressione e poi decesso a 12 mesi dalla diagnosi; la terza paziente in trattamento con TPM con diagnosi di oligodendroglioma parietale sinistro di grado II, inizio malattia nel 2004, e progressione a 4 anni dall'esordio.

CONCLUSIONI. Considerando il nostro campione di pazienti, possiamo concludere che la ZNS in monoterapia sia un farmaco efficace e ben tollerato nei pazienti con tumore primitivo cerebrale. Efficace perché tutti i pazienti, tranne 2, hanno avuto remissione delle crisi - una paziente senza aderenza alla terapia e l'altra, in progressione di malattia, con crisi parziali semplici di intensità e frequenza minore rispetto a quando assumeva altri AEDs. A parte un caso di rush cutaneo, risoltosi prontamente alla sospensione del farmaco, tutti i restanti 7 pazienti in trattamento con ZNS hanno presentato buona tollerabilità al farmaco.

Corrispondenza: Dr.ssa Marta Piccioli, U.O.S.D. di Neurofisiopatologia, A.C.O. "S. Filippo Neri", via Martinotti 20, 00135 Roma (RM), tel. 06-33062334, fax 06-33062296, e-mail: marta.piccioli@fastwebnet.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 287.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Le tecniche di perfusione e spettroscopia nella diagnosi differenziale tra glioma di alto grado e metastasi

G. CARRARA, I. MORRA**, M.M. FERRARIS, C. JUNEMANN*, A. MELCARNE*, C. VALENTINI

S.C. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera "Centro Traumatologico Ortopedico" (C.T.O.) - "Maria Adelaide", Torino

** Divisione di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "C.T.O." - "Maria Adelaide", Torino*

*** Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Infantile "Regina Margherita" (O.I.R.M.) - Ospedale "S. Anna", Torino*

INTRODUZIONE. I gliomi maligni e le metastasi sono patologie intracraniche molto frequenti e possono manifestarsi alla Risonanza Magnetica (RM) convenzionale con caratteristiche morfologiche simili.

Scopo dello studio è valutare l'utilità dell'analisi del tessuto perilesionale ed eventuali altri parametri di perfusione e spettroscopia intralesionali che possano aiutare nella diagnosi differenziale.

MATERIALI E METODI. Sono stati retrospettivamente valutati 20 pazienti con lesioni istologicamente confermate (12 gliomi maligni e 8 metastasi) sottoposti a RM convenzionale e a studi perfusionale e spettroscopico.

RISULTATI. In 5 pazienti con glioma maligno la valutazione

perfusionale e spettroscopica della regione perilesionale è stata dirimente, con valori Colina (Cho)/Creatinina (Cr) e regional Cerebral Blood Volume (rCBV) incrementati. Nei rimanenti 15 pazienti nei quali non è stata osservata significativa variazione perfusionale e spettroscopica perilesionale si è comunque raggiunta una corretta ipotesi diagnostica preoperatoria in 10 casi (6 glioblastomi e 4 metastasi).

CONCLUSIONI. Lo studio RM convenzionale non è sempre in grado di distinguere fra glioma maligno e metastasi. Le tecniche RM avanzate di perfusione e spettroscopia permettono di dirimere tra i due tipi di lesioni attraverso la valutazione sia della regione perilesionale che della lesione stessa.

□ **Tecnica di dissezione delle fibre e correlazione trattografica: quale ruolo in neurochirurgia oncologica?**

A. CALISTO, V. MACCHI*, A. GERMANÒ**, A. CONTI**, D. LA TORRE**, A. PORZIONATO**, G. ANASTASI***, R. DE CARO**, F. TOMASELLO**

U.O. di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

** Dipartimento di Anatomia e Fisiologia Umana, Università degli Studi, Padova*

*** U.O.C. di Clinica Neurochirurgica, Università degli Studi, Messina*

**** Dipartimento di Biomorfologia, Università degli Studi, Messina*

INTRODUZIONE. La tecnica MRI diffusion tensor (DTMRI) consente la ricostruzione trattografica dei fasci bianchi, utile in chirurgia neuro-oncologica per preservare i fasci di connessione sottostanti la corteccia encefalica, nell'ottica di garantire un accettabile compromesso tra la radicalità della resezione e la preservazione della funzione neurologica. La sensibilità della trattografia DTMRI è ancora oggi oggetto di discussione. Scopo di questo studio è stato correlare il reperto dello studio RM col dato emerso dalla dissezione anatomica per fibre, al fine di analizzarne le implicazioni nella pianificazione dell'atto operatorio in neurooncologia.

MATERIALI E METODI. Otto emisferi cerebrali, da reperto autoptico di decesso avvenuto per cause non neurologiche, sono stati studiati con la tecnica di Klingler di dissezione per fibre in senso latero-mediale. Uno studio RM Diffusion Tensor con ricostruzione trattografica è stato effettuato su encefalo apparentemente sano. Si sono correlati i reperti dei due esami identificando il decorso usuale dei maggiori fasci subcorticali.

RISULTATI. Allo studio anatomico, rimossa la corteccia e le

fibre arcuate, si sono visualizzati i maggiori fasci subcorticali di sostanza bianca, fibre di connessione e di proiezione. Fasci di fibre di minor consistenza si sono identificate in prossimità dei nuclei diencefalici. Le fibre principali sono state visualizzate sullo studio RM. Fibre di minor calibro, pur documentate anatomicamente, non sono state identificate allo studio trattografico.

CONCLUSIONI. La trattografia DTI (Diffusion Tensor Imaging), sempre più comunemente impiegata nella pratica clinica, ha mostrato un'adeguata affidabilità nel descrivere il decorso dei principali fasci di sostanza bianca subcorticale, nonostante essa appaia metodica altamente operatore-dipendente.

Per superare tale difficoltà, un nuovo sforzo appare necessario, sia per chiarire definitivamente le basi fisiologiche della tecnica, sia per sviluppare più avanzati algoritmi di processamento del segnale.

Solo così potrà essere attendibilmente in grado di aiutare il chirurgo a risparmiare la funzione neurologica della sostanza bianca quando questa non appaia definitivamente compromessa dal tumore.

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE II

□ **Reintervento, Gliadel® e fotemustina precauzionale nei pazienti con glioblastoma alla prima recidiva dopo chirurgia, radioterapia e temozolomide: studio di fattibilità**

F. ZUSTOVICH, P. CARLI, A. CAPPETTA, G. LOMBARDI, A. DELLA PUPPA*,
D. CECCHIN**, R. SCIENZA*, D. PASTORELLI

U.O.C. di Oncologia Medica I, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova

* U.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O. di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

Nei pazienti affetti da glioblastoma, sottoposti a chirurgia, nel momento della recidiva dopo trattamento convenzionale (chirurgia, radioterapia e temozolomide), l'applicazione dei wafers di carmustina sulla cavità chirurgica può aumentare la sopravvivenza globale (*Brem H., Piantadosi S., Burger P.C., Walker M. et al.: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. Lancet 1995; 345 (8956): 1008-1012*). È possibile che un ulteriore trattamento precauzionale con fotemustina rallenti la ripresa di malattia, sebbene in letteratura non vi siano dati da studi di fase III riguardanti terapie mediche di seconda linea dopo la temozolomide. Il nostro obiettivo è stato verificare la fattibilità di questa sequenza. Fra l'ottobre 2007 e il maggio 2008, 5 pazienti, di età media pari a 46 anni (range: 30-57), recidivati dopo terapia primaria con chirurgia, radioterapia e temozolomide adiuvante secondo la schedula classica (75 mg/m² die durante la radioterapia e 200 mg/m² die per 5 giorni ogni 28 giorni per 6-12 mesi) sono stati sottoposti a una seconda chirurgia con inserimento nel cavo chirurgico in media di 7 wafers di carmustina (Gliadel®). Le complicanze postchirurgiche maggiori sono state un edema maggiore, tale da richiedere il ricovero di un paziente, ed un'infezione sistemica in un altro paziente. Tutti i pazienti al recupero post-operatorio hanno iniziato trattamento con fo-

temustina settimanale 100 mg/m² per tre settimane, seguita da una pausa di 4 settimane (ciclo di induzione). Se la malattia non era in progressione (controllo RM con mezzo di contrasto) ed in assenza di tossicità severa, il paziente riprendeva fotemustina 100 mg/m² ogni 21 giorni (ciclo di mantenimento) fino a progressione o tossicità non accettabile.

Il numero mediano di cicli somministrati (induzione e mantenimento) è stato pari a 2 (range: 1-6). Le tossicità più frequentemente osservate durante chemioterapia sono state neutropenia e trombocitopenia di grado III e IV in un paziente ed un ascesso nella sede di intervento dopo una sola dose di fotemustina in un altro paziente. L'origine dell'ascesso è stata interpretata in base al quadro radiologico e clinico su base infettiva, anche se non è stato isolato alcun germe patogeno. Il tempo mediano alla progressione dalla seconda chirurgia è stato di 5,3 mesi (range: 3,4-7,1). **CONCLUSIONI.** Una seconda chirurgia alla recidiva, se possibile ed in pazienti selezionati può offrire un buon controllo di malattia. La sequenza di Gliadel® e fotemustina è sicura e non sembra comportare maggiori tossicità rispetto a quelle previste da ciascun singolo trattamento. Per aumentare la tollerabilità ematologica può essere preferibile eseguire fotemustina ad una dose di 75 mg/m² anziché ad una dose di 100 mg/m², specialmente nei pazienti che hanno eseguito più di 6 cicli di temozolomide in fase adiuvante dopo la prima chirurgia.

Corrispondenza: Dr. Fable Zustovich, U.O.C. di Oncologia Medica I, Istituto Oncologico Veneto, via Gattamelata 64, 35100 Padova (PD), tel. 049-8215914, fax 049-8215904, e-mail: fable.zustovich@ioveneto.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 290.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Chemioterapia di seconda linea con fotemustina in pazienti con glioblastoma multiforme in progressione dopo trattamento con temozolomide. Update

A. PACCAPELO, R. RICCIUTI*, M. CARDINALI**, R. TRIGNANI*,
L. FABBIIETTI**, L. BURATTINI, F. RYCHLICKI*, S. CASCINU

Clinica di Oncologia Medica, Ospedali Riuniti "Umberto I - Salesi - Lancisi", Ancona

** U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti "Umberto I - Salesi - Lancisi", Ancona*

*** U.O. di Radioterapia, Ospedali Riuniti "Umberto I - Salesi - Lancisi", Ancona*

SCOPO. Lo scopo di questo studio retrospettivo è quello di valutare la tollerabilità e l'efficacia in termini di risposta obiettiva, Progression Free Survival (PFS) e sopravvivenza globale dall'inizio della terapia e dalla diagnosi di una chemioterapia di seconda linea con fotemustina (FTMS) in 50 pazienti con diagnosi istologica di glioblastoma, in progressione dopo chemioterapia di prima linea comprendente temozolomide.

MATERIALE E METODI. La selezione dei 50 pazienti è stata fatta in base al performance status ed alla aspettativa di vita che doveva essere di almeno 2 mesi. Il periodo dello studio è stato dal marzo 2004 al febbraio 2009. *Trattamento:* in 27 pazienti, fase di attacco con FTMS mg 100/mq/die al giorno 1-8-15, seguiti da una fase di mantenimento con la stessa dose ogni 3 settimane dopo un intervallo di 5-6-settimane. In 23 pazienti non è stata praticata la fase di attacco per l'età o per il prolungato stress midollare da temozolomide (TMZ). *Caratteristiche dei pazienti:* M/F = 31/19; età mediana 57 anni (range: 18-76); performance score secondo Karnofsky in 37/50 pazienti ≥ 80 ; deficit neurologico basale rilevante in 19 pazienti; intervento chirurgico radicale in 19/50 pazienti. Tutti i 50 pazienti sono stati pretrattati con temozolomide, 36 in associazione con la radioterapia.

RISULTATI. È stato somministrato un totale di 263 cicli, con una media di 5,2 cicli per paziente (range: 1-12). È stata necessaria una riduzione di dose del 10-30% in tutti i pazienti. Il follow up mediano è stato di 35 mesi. La rispo-

sta obiettiva è stata: una risposta completa (RC) (2%), 5 risposte minori + parziali (Partial Response: PR) (10%), 16 stabilità (Stable Disease: SD) (33%) e 26 progressioni di malattia (Progressing Disease: PD) (54%). Quindi, il controllo di malattia si è complessivamente ottenuto nel 45% dei pazienti.

La PFS è stata di 3,8 mesi (range: 0,8-44 mesi), con PFS a 6 mesi del 44,7% e senza progressione in 5/50 pazienti. La Overall Survival (OS) è stata di 8,8 mesi dall'inizio del trattamento con FTMS. La sopravvivenza a 6 mesi è stata del 62% e ad 1 anno del 30%. Riguardo la sopravvivenza dall'inizio della chemioterapia in relazione alla risposta obiettiva dopo 3 cicli: nei 21 pazienti non progrediti (RC + RP + SD) notevole vantaggio in termini di sopravvivenza, con una mediana di 13,7 mesi, contro 5,2 mesi nei pazienti progrediti ($p = 0,0004$, Hazard Ratio: HR = 0,3263, 95% CI 0,06-0,39). La sopravvivenza globale dalla diagnosi della malattia è stata di 19 mesi. Sono vivi 8/50 pazienti (16%). La tossicità di grado IV (leuco-piastrinopenia) si è presentata in un solo paziente. Le uniche tossicità (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria: NCI CTC) di grado 1-2 osservate sono state: neutropenia di grado I in 10 pazienti (20%), di grado II in 5 pazienti (10%), di grado III in 2 pazienti (4%); piastrinopenia di grado I in 11 pazienti (22%) e di grado II in 6 pazienti (12%); anemia di grado I in 2 pazienti (4%) e di grado II in 1 paziente (2%); nausea-vomito grado I in 4 pazienti (8%), grado II in 1 paziente

Corrispondenza: Dr. Alessandro Paccapelo, Clinica di Oncologia Medica, Ospedali Riuniti "Umberto I - Salesi - Lancisi", via Baccarani 6, 60100 Ancona (AN), tel. 071-5964272, fax 071-5964255, e-mail: paccapelo@ao-umbertoprime.marche.it, www.ospedaliriuniti.marche.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 291-292.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AIANO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

(2%) e tossicità epatica grado I in 1 paziente (2%), grado II in 4 pazienti (8%), di grado III in 1 paziente (2%). È da segnalare che vi sono stati 6 pazienti che hanno avuto periodi di piastrinopenia, seppur lieve, prolungata, che hanno comportato la sospensione del trattamento.

CONCLUSIONI. Il trattamento con fotemustina dopo pro-

gressione alla temozolomide, nonostante il protrarsi del trattamento chemioterapico in pazienti che in precedenza venivano considerati “out of therapy”, ha mostrato un ottimo profilo di tollerabilità. La buona attività terapeutica ed i lunghi tempi di sopravvivenza ottenuti nei nostri pazienti rendono questo trattamento meritevole di ulteriori studi.

□ Una metodica “sub-microvolt” per la valutazione dei potenziali evocati visivi nei bambini con gliomi delle vie ottiche e grave ipovisione

A. ARLOTTA, B. FALSINI*, A. FADDA*, M. PICCARDI*, S. ALIBERTI*, I. LAZZARESCHI, R. RICCARDI

Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico “A. Gemelli”, Università Cattolica del “Sacro Cuore”, Roma

** Istituto di Oftalmologia, Policlinico “A. Gemelli”, Università Cattolica del “Sacro Cuore”, Roma*

Scopo di questo studio è quello di valutare una nuova metodica atta a quantificare i potenziali evocati visivi (PEV) di voltaggio vicino al rumore di fondo e di ampiezza inferiore al microvolt (da cui metodica “submicrovolt”) in bambini affetti da gliomi delle vie ottiche e grave ipovisione. Il metodo consiste nell’isolare mediante analisi di Fourier le componenti armoniche dei PEV in stato stazionario in risposta alla modulazione flicker di un campo uniforme a 8 Hz. Vengono acquisiti vari blocchi di risposte. Per ognuno viene effettuata, mediante serie discreta di Fourier, l’analisi delle armoniche: fondamentale (1F) e seconda armonica (2F), di cui vengono calcolate l’ampiezza picco-picco e l’angolo di fase. Viene stimata la variabilità dei blocchi, misurando con statistica circolare la deviazione standard dell’ampiezza e della fase. Viene inoltre calcolato on-line il rumore sulla 1F e sulla 2F, acquisendo il segnale ad una frequenza adiacente (< 10%) rispetto a

quella di interesse (8,10 Hz). Il rapporto segnale/rumore, insieme alla variabilità dei blocchi, fornisce la affidabilità del segnale e la sua significatività statistica. Con questo metodo sono stati analizzati, in uno studio prospettico della durata media di 5 anni (range: 2-12), 26 bambini affetti da gliomi delle vie ottiche. In 12 bambini, i PEV convenzionali da flash e da pattern non erano evocabili per la grave ipovisione. Negli stessi casi, invece i PEV “submicrovolt” da flicker mostravano almeno in un occhio risposte significativamente differenti dal rumore ed affidabili. Ciò veniva confermato nell’analisi test-retest, condotta a distanza di almeno tre mesi, in 11/12 bambini (91,6%).

Il metodo descritto fornisce l’opportunità di quantificare statisticamente la visione residua in bambini con gliomi delle vie ottiche e grave ipovisione e di seguirli nel follow up funzionale quantificando nel tempo eventuali variazioni funzionali.

Corrispondenza: Dr.ssa Annalisa Arlotta, Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico Universitario “A. Gemelli”, largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (RM), tel. 06-3058203, fax 06-3052751 e 3015-5137, e-mail: annalisa.arlotta@libero.it e m.oddi@rm.unicatt.it (segreteria). Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 293.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell’Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Valutazione neuro-oftalmologica e funzionale nei gliomi delle vie ottiche in età pediatrica

L. LIOTTI, M.G. CEFALO, A. ARLOTTA, D. RIZZO, P. MAURIZI, A. DI GIANNATALE, R. RICCARDI, B. FALSINI*

Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma

** Istituto di Oftalmologia, Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma*

I gliomi delle vie ottiche (GVO) rappresentano circa il 5% dei tumori intracranici pediatrici, con incidenza del 20% per i pazienti affetti da Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1). Lo studio è stato condotto con lo scopo di valutare prospettivamente la correlazione tra i dati neuro-oftalmologici registrati con i Potenziali Evocati Visivi Flicker (F-PEV) e le immagini radiologiche ottenute con la Risonanza Magnetica (RM) in pazienti pediatrici affetti da GVO.

La valutazione dei pazienti è stata effettuata mediante esame RM cranio-orbite con mezzo di contrasto e valutazione neuro-oftalmologica (studio della motilità oculare intrinseca ed estrinseca, del segmento anteriore, esame oftalmoscopico diretto e indiretto, test dell'acuità visiva, campo visivo) e valutazione F-PEV. Nella valutazione degli esami RM sono state definite come progressione variazioni delle dimensioni del tumore maggiori del 20%. I F-PEV sono stati registrati mediante elettrodi sullo scalpo con stimolazione visiva data da una modulazione luminosa sinusoidale. La valutazione dei F-PEV è stata effettuata ricavando mediante analisi di Fourier le componenti 1F e 2F, di cui sono state calcolate ampiezza e fase. I F-PEV sono stati ottenuti entro una settimana dalla valutazione neuroradiologica e oftalmologica. In ogni paziente è stata registrata una variazione dei F-PEV come miglioramento, stabilizzazione o peggioramento della condizione clinica in corrispondenza di cambiamenti dell'ampiezza o della fase della componente 1F.

Sono stati analizzati 14 pazienti con diagnosi di GVO (6 maschi e 8 femmine), con un'età media di 3 anni (range: 1-13 anni), di cui 4 affetti da NF1. 9 pazienti sono stati sot-

toposti a chemioterapia secondo schema Packer, 4 hanno eseguito interventi neuro-chirurgici di asportazione parziale della lesione ed in 2 di essi è stata posizionata una derivazione ventricolo-peritoneale. La durata media del follow up è stata di 38 mesi (range: 12-72 mesi). Per ogni paziente sono state raccolte da 2 a 7 associazioni F-PEV-RM con una media di 4 associazioni di esami per paziente, con un totale di 38 associazioni. La valutazione di ogni esame è stata effettuata in singolo cieco senza conoscenza, da parte dell'investigatore, della storia clinica e delle terapie effettuate. La correlazione fra i risultati della valutazione dei F-PEV e della RM è stata effettuata mediante lo Spearman rank order test.

Le valutazioni elettrofisiologica e radiologica hanno mostrato entrambe una progressione di malattia in 5 associazioni, una stabilizzazione in 15 associazioni e un miglioramento in 10 associazioni. In 3 casi i F-PEV hanno mostrato un peggioramento e la RM una stabilizzazione di malattia, mentre in 5 casi i F-PEV hanno mostrato un miglioramento e la RM una stabilizzazione della lesione. La concordanza tra le variazioni di ampiezza della componente 1F dei F-PEV e la RM è del 78,9% (IC 95%, $p < 0,001$). Sulla base dello studio da noi condotto i F-PEV rappresentano una metodica d'indagine elettrofisiologica semplice e non invasiva utile nella gestione clinica di pazienti pediatrici affetti da GVO.

La correlazione tra F-PEV e dati neuroradiologici suggerisce l'impiego di tale tecnica sia nel determinare il timing del follow up sia nell'interpretazione dei dati clinico-radiologici.

Corrispondenza: Dr.ssa Lucia Liotti, Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico Universitario "A. Gemelli", largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (RM), fax 06-3052751.

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 294.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Trattamento con Gliadel® impianto in associazione a temozolomide in schedula continuativa e protratta e radioterapia in pazienti affetti da glioblastoma primitivo**

P. GAVIANI, A. SILVANI, E. LAMPERTI, A. BOTTURI, F. DI MECO*, G. BROGGI*,
L. FARISELLI**, C.L. SOLERO*, A. SALMAGGI

Dipartimento di Neuro-Oncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano
** Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*
*** U.O. di Radioterapia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

INTRODUZIONE. Gliadel® impianto rilascia carmustina direttamente nella cavità chirurgica residua alla resezione tumorale. Westphal e coll.^(2,3) hanno segnalato i risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato (Gliadel® + Radioterapia: RT vs RT + placebo) condotto su 240 adulti con prima diagnosi di glioma maligno. La sopravvivenza mediana è risultata aumentata da 11,6 mesi (RT + placebo) a 13,9 mesi (RT + Gliadel®) ($p = 0,017$). È noto che quando il sistema MGMT è inattivato (metilato), la chemioterapia con alchilanti ha un'azione di rilievo nel prolungare la sopravvivenza dei pazienti. In vitro temozolomide e BCNU hanno mostrato, anche se con un meccanismo non del tutto noto, un effetto sinergico.

OBIETTIVO. In questo studio di fase II la somministrazione protratta e prolungata di temozolomide viene associata a Gliadel® impianto (BCNU). Il razionale è che la temozolomide quando somministrata in una schedula protratta e continuativa a bassa dose è in grado di inibire significativamente MGMT e quindi aumentare la citotossicità del BCNU rilasciato da Gliadel® impianto, con un effetto sinergico sulla neoplasia. Obiettivo primario dello studio è la Progression Free Survival (PFS) a 12 mesi, mentre gli obiettivi secondari sono la tossicità, il "median survival time" e le risposte radiologiche

DISEGNO DELLO STUDIO. Lo studio prevede l'inclusione di pazienti affetti da glioblastoma multiforme, sottoposti ad exeresi chirurgica. Durante l'intervento verrà applicato

nella cavità residua all'exeresi chirurgica Gliadel® impianto. Entro una settimana dall'intervento inizierà il trattamento chemioterapico con temozolomide, mentre entro un mese dall'exeresi inizierà il trattamento radiante. Dopo la conclusione della radioterapia, i pazienti proseguiranno il trattamento con temozolomide alla dose giornaliera di 75 mg/mq in schedula protratta continuativa fino ad un massimo di 180 giorni o fino a progressione di malattia o fino alla comparsa di gravi tossicità. L'efficacia del trattamento combinato verrà valutata mediante studio RM con gadolinio in accordo con i criteri di MacDonald⁽¹⁾, eseguita ogni due mesi.

RISULTATI E CONCLUSIONI. Fino a questo momento sono stati inclusi nello studio 9 pazienti, di cui 5 maschi e 4 femmine, di età compresa fra 47 e 67 anni. Tutti i pazienti sono stati operati con diagnosi istologica di glioblastoma multiforme e durante l'intervento è stato posizionato Gliadel® impianto. Tutti i pazienti hanno eseguito radioterapia con temozolomide (TMZ) concomitante alla dose di 75 mg/mq/die e successivamente hanno proseguito con il solo TMZ in modo concomitante, secondo il protocollo descritto. Al momento attuale 5 pazienti hanno ancora in corso la chemioterapia con TMZ, un paziente ha terminato i 6 mesi previsti senza effetti collaterali e con stabilità radiologica, 3 pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento prematuramente; in particolare un paziente ha interrotto dopo un mese per ascesso cerebrale e successiva mielodepres-

Corrispondenza: Dr.ssa Paola Gaviani, U.O. di Neurooncologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: paola.gaviani@istituto-besta.it, www.istitutobesta.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 295-296.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

sione, un paziente ha interrotto dopo due mesi per protratta piastrinopenia ed un paziente ha interrotto dopo 5 mesi per leucopenia di grado III.

BIBLIOGRAFIA

1. Macdonald D.R., Cascino T.L., Schold S.C. Jr., Cairncross J.G.: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8 (7): 1277-1280.
2. Westphal M., Hilt D.C., Bortey E., Delavault P., Olivares R., Warnke P.C., Whittle I.R., Jaaskelainen J. et al.: A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003; 5 (2): 79-88.
3. Westphal M., Ram Z., Riddle V., Hilt D., Bortey E.: Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir* 2006; 148 (3): 269-275.

□ **Ruolo della radiochirurgia Gamma Knife nella terapia dei gliomi di alto grado: considerazioni radiobiologiche e fisiopatologiche nell'esperienza dell'Ospedale "Niguarda"**

A. LA CAMERA, F. IMBESI, V. ARIENTI, G. PERO, M.G. BRAMBILLA, A. CITTERIO, R. STERZI, M. COLLICE

Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano

Nonostante tutte le evoluzioni tecniche e terapeutiche la mediana di sopravvivenza di un soggetto con un glioma di alto grado (HGG) non si è modificata in maniera sostanziale nell'ultimo decennio. In considerazione di ciò e del fatto che la radiochirurgia con Gamma Knife è un trattamento ben tollerato, questa è annoverata tra i trattamenti complementari dei HGG.

Ad oltre un anno dall'inizio dell'attività radiochirurgica con Gamma Knife presso l'Ospedale "Niguarda Ca' Granda" di Milano sono stati selezionati 5 pazienti con gliomi ad alto grado.

Scopo di questa presentazione è quella di esaminare i criteri di esclusione che hanno indirizzato la nostra selezione, alla luce di una serie di considerazioni radiobiologiche e fisiopatologiche dell'applicazione radiochirurgica su tumori ad alto grado di malignità.

- **Caso A:** donna di 66 anni sottoposta a due interventi neurochirurgici per oligodendroglioma in progressione anaplastica. Dopo il secondo intervento la paziente aveva effettuato chemioterapia con PCV e temozolomide. Alla progressione radiologica, poiché si era verificata tossicità midollare negli anni precedenti, si decide trattamento con Gamma Knife. La paziente è libera da malattia dopo un anno dal trattamento.
- **Caso B:** uomo di 45 anni sottoposto a intervento nel 1997 per astrocitoma di II grado. Dopo l'asportazione

della recidiva anaplastica in sede frontale sinistra nel 2007, il paziente viene sottoposto a chemioterapia di prima e seconda linea senza controllo della progressione di malattia.

- **Caso C:** uomo di 65 anni con glioblastoma multifocale sottoposto a radioterapia e chemioterapia standard. Alla progressione di malattia viene trattato con radiochirurgia Gamma Knife su due lesioni e successiva chemioterapia di seconda linea.
- **Caso D:** uomo di 62 anni sottoposto a intervento nel 2005 per glioblastoma temporale sinistro, effettua poi radioterapia e solo 3 cicli di chemioterapia sospesa per piastrinopenia grave. Viene seguito con controlli radiologici fino al 2008. Alla recidiva di malattia manifestata con ripresa di crisi afasiche e nodulo con presa di contrasto alla RM encefalica, viene sottoposto a radiochirurgia e seguito al follow up.
- **Caso E:** donna di 20 anni con storia di crisi comiziali focali, sottoposta a intervento di lesionectomia parziale per astrocitoma fibrillare nel 1996. All'evoluzione morfologica e incremento della presa di contrasto alla RM encefalica, corrispondente a una ripresa della sintomatologia critica, viene sottoposta a reintervento nel 2004 per oligoastrocitoma di grado II. Si decide di sottoporre la paziente a trattamento con Gamma Knife all'inizio di quest'anno per ripresa di malattia radiologica.

Corrispondenza: Dr.ssa Francesca Imbesi, U.O. di Neuro-Oncologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", piazza Ospedale Maggiore 4, 20162 Milano (MI), tel. 02-64447007, fax 02-64442819, e-mail: francesca.imbesi@ospedaleniguarda.it, www.ospedaleniguarda.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 297.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Radioterapia stereotassica ipofrazionata in combinazione a panirradiazione encefalica nel trattamento delle metastasi cerebrali

G. INGROSSO, C. GIUBILEI, M. D'ANDREA, M. BENASSI, E. GIUDICE, E. HAMOUD,
D. FEDELE, G. TORTORELLI, R. BARBARINO, L. DI MURRO, R. SANTONI

*U.O.C. di Radioterapia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radiologia Interventistica,
Imaging Molecolare e Radioterapia, Policlinico Universitario "Tor Vergata", Roma*

SCOPO. Valutazione dell'efficacia terapeutica e della tossicità del trattamento radiante stereotassico ipofrazionato in concomitanza a panirradiazione encefalica nei pazienti affetti da metastasi cerebrali (in numero da 1 a 4).

MATERIALE E METODO. Dall'aprile 2001 al gennaio 2006 sono stati irradiati presso il nostro Dipartimento 30 pazienti per 44 lesioni encefaliche. Tutti i pazienti sono stati avviati a panirradiazione encefalica (30 Gy in 10 frazioni) e 41/44 lesioni hanno ricevuto un boost stereotassico ipofrazionato (schema di frazionamento: 6 Gy in 3 frazioni; 8 Gy in 4 frazioni); la dose totale mediana è stata di 18 Gy, prescritta all'isocentro. L'immobilizzazione dei pazienti è stata ottenuta mediante maschera termoplastica e bite-block. Il set-up è stato verificato giornalmente per ogni seduta stereotassica, confrontando 2 immagini portali ortogonali con le rispettive DRR (Digitally-Reconstructed-Radiography).

RISULTATI. La sopravvivenza mediana dell'intero gruppo è stata di 9,15 mesi; la sopravvivenza attuariale ad un anno del 36%; il valore attuariale della sopravvivenza a un anno libera da nuove metastasi cerebrali del 87,9%. Lo studio univariato ha dato significatività ($p = 0,05$) per il Karnofsky Performance Status (KPS). Il controllo locale di malattia attuariale ad un anno è stato pari all'86,1% per le 41/44 lesioni. Durante il trattamento radiante nessun paziente ha presentato tossicità acuta, né è stata rivelata tossicità cronica correlata al trattamento stereotassico ipofrazionato.

CONCLUSIONI. Nel nostro studio il boost stereotassico ipofrazionato in associazione a panirradiazione encefalica è stato ben tollerato; inoltre è uno dei pochi studi in letteratura sulla valutazione dell'ipofrazionamento stereotassico per le metastasi cerebrali.

Corrispondenza: Dr. Gianluca Ingrosso, U.O.C. di Radioterapia, Policlinico Universitario "Tor Vergata", viale Oxford 81, 00133 Roma (RM), tel. 06-20904300, fax 06-20904332, e-mail gianluca.ingrosso@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 298.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Risultati a lungo termine nei pazienti con recidiva di glioma maligno: una serie di casi

M.G. FABRINI, L. DE FRANCO*, F. PERRONE**, A. GRANDINETTI, V. SCOTTI,
F. PASQUALETTI, S. GRESPI, R. VANNOZZI*, L. CIONINI

U.O. di Radioterapia, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa*

*** U.O. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa*

INTRODUZIONE. I gliomi maligni sono tumori a prognosi infausta, perché presentano un'elevata aggressività locale e determinano un rapido deterioramento delle condizioni dei pazienti. Il trattamento primario d'elezione è rappresentato dalla chirurgia seguita, dopo un mese circa, da radioterapia e chemioterapia concomitante con temozolomide. In genere i gliomi maligni recidivano entro pochi mesi dalla chirurgia nel tessuto cerebrale circostante l'exeresi e nessun trattamento di seconda linea ha determinato un aumento significativo della sopravvivenza.

Dal 2007 presso il nostro Centro sono stati trattati alcuni pazienti con recidiva di glioma maligno mediante somministrazione di un agente alchilante in associazione con un fattore anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

PRESENTAZIONE DEI CASI CLINICI. Sono stati selezionati 4

pazienti di razza caucasica, 3 maschi ed una femmina di età compresa tra i 45 ed i 65 anni, affetti da glioblastoma ricorrente.

La recidiva si era manifestata dopo circa 6 mesi dalla diagnosi primaria. In due pazienti al momento della recidiva sia strumentale che clinica è stata effettuata una exeresi chirurgica della ricorrenza associata a trattamento brachiterapico. In tutti e 4 i pazienti, è stata iniziata chemioterapia di II linea, basata sulla somministrazione di fotemustina (FTM) e bevacizumab.

Tutti i pazienti hanno mostrato una stabilizzazione del quadro clinico. Dopo un follow up superiore a 30 settimane, dall'inizio del trattamento di seconda linea, essi sono stabili e in buone condizioni cliniche e senza segni strumentali di progressione.

□ **Astrocitoma del III ventricolo-tronco dell'encefalo
trattato con radioterapia convenzionale
e temozolomide: case report**

P. CANTISANI, M. ROLLI, C.D. GIANFREDA, A. MONTINARO, F.A. LUPO*, A. PALADINI*

U.O.C. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce

** U.O.C. di Neuroradiologia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce*

Viene presentato il caso di un paziente di 39 anni portatore di neoplasia del III ventricolo-tronco dell'encefalo, diagnosticato nel 2002 con biopsia stereotassica e sottoposto successivamente prima a derivazione liquorale interna poi

a radioterapia convenzionale e chemioterapia con Temodal. Vengono discusse le caratteristiche cliniche e diagnostico-terapeutiche del caso alla luce del buon risultato con lungo-sopravvivenza del paziente.

Corrispondenza: Dr. Piero Cantisani, U.O.C. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", piazza Muratore, 73100 Lecce (LC), tel. e fax 0832-661498, e-mail: pcantisani@tin.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 300.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Melanomatosi leptomeningeale: un caso di falsa diagnosi di meningite tubercolare

L. MENCHINI, D. LONGO, L. LANCELLA*, D. DE PASQUALE**, P. FIDANI**, G. FARIELLO

Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

** U.O. di Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma*

*** U.O. di Oncologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma*

La melanomatosi maligna delle leptomeningi è una patologia rara, soprattutto nell'età pediatrica, che rappresenta una inusuale variante di melanoma maligno, che ammonta a meno dell'1% di tutte le patologie neoplastiche nei pazienti pediatrici. La diagnosi è spesso resa difficile a causa della presentazione clinica, spesso variabile e non specifica e il contributo degli esami di diagnostica per immagini può essere non conclusivo perché i reperti possono essere fuorvianti e non specifici. La diagnosi definitiva pertanto risiede nell'esame istologico mediante biopsia, ma l'analisi citologica del liquido cerebrospinale (LCS) può spesso indirizzare verso un sospetto diagnostico qualora siano riscontrabili cellule maligne nel liquor.

Nel nostro caso presentiamo una paziente femmina di ventisette mesi, che giunge al nostro ospedale in buone condizioni generali ma con una storia di recente insorgenza di episodi ripetuti di vomito da una settimana.

Al ricovero la piccola paziente è stata sottoposta ad un trattamento conservativo con infusione di liquidi, con conseguente miglioramento delle condizioni generali. Dopo tre giorni, per il sopraggiungere di strabismo è stata sottoposta ad esame di Risonanza Magnetica (RM), prima e dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto (mdc), che mostra normalità dei reperti intracranici in condizioni di base e diffusa impregnazione dopo mdc delle meningi della base cranica, in sede peripontina e perimesencefalica e dei nervi cranici ad origine dal tronco encefalico, ed enhancement delle meningi perimidollari nel tratto cervicale compreso nell'esame. La RM dimostra anche la presenza di impregnazione a morfologia nodulare a livello

della porzione mediana-paramediana sinistra anteriore del ponte e all'emergenza del VI nervo cranico bilateralmente. La paziente è stata pertanto sottoposta a prelievo di LCS che, all'esame citologico, ha dimostrato aumento dei livelli liquorali di proteine e escluso la presenza di germi patogeni all'esame batterioscopico e culturale. I reperti di RM hanno pertanto indirizzato i clinici verso la presenza di meningite tubercolare, trattata quindi con terapia antitubercolare. Pochi giorni dopo l'inizio della terapia il peggioramento delle condizioni cliniche della paziente, con comparsa di segni e sintomi caratteristici di ipertensione endocranica, con sonnolenza, peggioramento dello strabismo e aumento degli episodi di vomito, rigidità della nuca e riduzione delle capacità visive ha reso necessaria l'esecuzione di un nuovo esame di RM. L'esame ha mostrato una lieve dilatazione delle cavità ventricolari e segni di ipertensione endocranica con riassorbimento transependimale di liquor in sede periventricolare, associati ad alterazione dell'intensità di segnale in condizioni di base con iperintensità nelle immagini T1-pesate ed ipointensità nelle immagini T2-pesate e marcata impregnazione dopo mdc delle meningi della base cranica, del tronco encefalico, del midollo spinale e delle radici della cauda equina, e ha confermato l'impregnazione nodulare della superficie anteriore del ponte. In seguito si è deciso di sottoporre la paziente ad un nuovo prelievo di liquor, il cui esame ha dimostrato la presenza di cellule maligne.

Le condizioni della paziente sono poi deteriorate in maniera rapidamente progressiva rendendo necessario il posizionamento di un catetere di derivazione ventricolo-peritoneale

Corrispondenza: Dr.ssa Laura Menchini, Dipartimento di Radiodiagnostica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma (RM), tel. 06-68591, e-mail: aura.menchini@opbg.net
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 301-302.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

le e un esame biptico della corda midollare a livello L1. L'esame istologico ha rivelato la presenza di diffusione leptomeningea di melanoma. Un esame cutaneo accurato ha escluso la presenza di melanomi cutanei, portando alla diagnosi finale di melanoma meningeo primitivo con metastatizzazione leptomeningea diffusa. La paziente è stata dunque sottoposta a chemioterapia on cisplatino, temozolomide, vindesina e interferone α -2 β . Dopo due cicli di tale terapia si è assistito a un miglioramento della sintomatologia, con persistenza tuttavia di un deficit completo della vista. La RM di controllo dopo terapia ha dimostrato una riduzione della dilatazione ventricolare e confermato la stazionarietà dei reperti meningei con impregnazione marcata del tratto intracranico dei nervi ottici e diffusa, marcata impregnazione delle meningi a livello biemisferico, basale, peri-tronco encefalico e peri-midollare. Dopo altri due cicli di chemioterapia la RM di controllo ha mostrato un aumento delle alterazioni meningei con diffusione metastatica della neoplasia con comparsa di lesioni nodulari multiple in sede meningea.

DISCUSSIONE. La melanomatosi leptomeningea rappresenta una patologia neoplastica molto rara nella popolazione pediatrica, la cui diagnosi è spesso tardiva a causa della sintomatologia poco specifica. Talvolta esami diagnostici per immagini possono indirizzare la diagnosi, corroborati dai reperti citologici dell'esame del LCS ed aiutare a differenziarle da processi infettivi meningei.

Nel nostro caso, invece, in cui all'esame RM all'esordio dei sintomi, l'unico reperto identificato era la esclusiva impregnazione delle meningi della base dopo mdc, patognomonico invece di meningite tubercolare, in assenza di alterazioni dell'intensità di segnale in condizioni di base, sospetti per presenza di mielina in sede meningea (iperintensità meningea nelle immagini T1-pesate) e in cui l'esame citologico del LCR non era chiaramente indicativo della presenza di cellule maligne il mancato miglioramento della sintomatologia dopo terapia mirata antitubercolare deve far sorgere il sospetto di altra patologia e dunque un esame accurato del LCR e soprattutto l'approfondimento diagnostico mediante esame biptico appare necessario.

□ Ruolo della bleomicina endocavitaria nel trattamento delle cisti sintomatiche degli astrocitomi di basso grado

F. GIORDANO, I. SARDI*, M. SANZO, F. MUSSA, P.A. DONATI, L. SARDO, B. SPACCA, L. GENITORI

U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento Neurosensoriale, Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Firenze

** U.O. di Neuroncologia, Dipartimento Oncoematologia, Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Firenze*

L'astrocitoma pilocitico (WHO grade I) è il tumore cerebrale più frequente dell'età pediatrica e appartiene alla categoria dei cosiddetti Low Grade Gliomas (LGG). È caratterizzato da una lenta crescita e da un comportamento biologico benigno. Il tumore è spesso rappresentato da una componente nodulare e una cistica che crescendo possono determinare entrambe la comparsa di sintomi. Il trattamento standard per questo tipo di tumore è la rimozione chirurgica. La chemioterapia sistemica è riservata alle recidive e a quei tumori non facilmente aggredibili con la chirurgia. Nonostante i trattamenti farmacologici, la componente cistica talvolta mantiene la tendenza a crescere in modo incontrollabile. La bleomicina, un chemioterapico citotossico, è stata utilizzata con successo nella brachiterapia intracavitaria del craniofaringioma cistico ed esistono in letteratura alcune iniziali esperienze nel trattamento di altri tumori cerebrali.

Abbiamo valutato l'efficacia del trattamento con bleomicina di cisti recidivanti sintomatiche in due pazienti con LGG. Entrambi i pazienti erano già stati trattati con ripetu-

te sedute di chirurgia e chemioterapia di seconda linea (temozolomide). I pazienti hanno esordito con un astrocitoma pilocitico delle vie ottiche e del mesencefalo rispettivamente. Entrambi i pazienti a distanza di anni dall'esordio, dopo numerosi interventi di rimozione parziale della lesione e marsupializzazione delle cisti sono stati trattati con posizionamento di un catetere collegato a reservoir di Ommaya. Hanno ricevuto 3 mg di bleomicina intracistica per cinque giorni consecutivi dopo aspirazione di liquido in due blocchi a distanza di tre mesi. Il trattamento è stato ben tollerato da entrambi i pazienti e la sintomatologia è andata progressivamente migliorando. L'ultimo controllo radiologico a ventisei e a cinque mesi rispettivamente ha mostrato una risoluzione della cisti e una risposta parziale della nodularità residua. Il nostro studio pilota mostra l'efficacia di questo trattamento locale nella terapia di astrocitomi cistici sintomatici e difficilmente aggredibili. Tale terapia ha determinato un netto e rapido miglioramento della sintomatologia neurologica senza le complicazioni legate alla chemioterapia sistemica.

Corrispondenza: Dr. Flavio Giordano, U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico "A. Meyer", viale Pieraccini 24, 50139 Firenze (FI), tel. 055-5662934, fax 055-5662936, e-mail: f.giordano@meyer.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 303.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Psicologia del paziente con patologia neuroncologica maligna**

F.M.R. FUSCO, C.P. DELFINIS, C. BROGNA, A. FRATI, G.M.F. BRUNETTO, A. D'ELIA, G. MELONE,
G. ANICHINI, A. FORMICHELLA, E. ARCOVIO, F. PEDACE, B. CECALUPO, S. ARTIZZU,
M. SALVATI, A. SANTORO, R. DELFINI

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Istituto di Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Il paziente con tumore cerebrale avverte una profonda ferita alla propria autostima e reagisce alla malattia con modalità diverse più o meno disfunzionali in relazione alle caratteristiche di personalità, alla qualità dell'informazione ricevuta, al significato attribuito da se stesso alla malattia, allo stile di vita, alle relazioni familiari e sociali.

Molti studi hanno evidenziato che un adeguato sostegno psicologico a pazienti affetti da glomi cerebrali può aumentare la capacità di adattamento alla malattia e favorire il mantenimento nel tempo del benessere raggiunto, migliorando la qualità di vita.

Il ruolo dello psicologo è quello di sostenere e ascoltare il malato costretto a confrontarsi con il peso della malattia e l'elevato rischio di morte in una situazione psicologica di ansia e depressione elevate; accompagnare, inoltre, il paziente a riconoscere, riprendere e talvolta ripensare la propria identità integrandovi i cambiamenti prodotti dal tumore.

È proprio il confronto con i propri limiti biologici, l'impatto con l'impotenza radicale insita nell'esperienza in atto, l'angoscia e, a volte, l'incapacità ad accettare le piccole e grandi perdite che quotidianamente la vita impone a costi-

tuire materia del suo percorso esistenziale, così come dell'eventuale percorso psicoterapeutico.

Un importante sostegno psicologico viene dato alla famiglia del paziente, una famiglia che assume un ruolo importante non solo nelle fasi di comunicazione diagnostica, ma anche nella pianificazione delle cure e dell'eventuale fallimento di queste.

Dal marzo 2005 al settembre 2009 sono stati selezionati all'interno della Neurochirurgia 200 pazienti con neoplasia cerebrale, prima, durante e dopo l'intervento chirurgico attraverso colloqui di supporto psicologico, test proiettivi e di personalità: State-Trait Anxiety Inventory - STAI (che misura l'ansia), BECK Depression (che valuta la depressione), The Short Form (36) Health Survey - SF 36 (che misura la qualità di vita).

Inoltre, sono stati confrontati due gruppi di pazienti quelli operati in awake surgery e quelli a cielo aperto, valutandone l'ansia, la depressione e la qualità di vita.

L'esperienza in atto conforta i presupposti che sono alla base di un progetto di ricerca che ha come obiettivo l'approfondimento dell'efficacia dell'intervento psicologico in neuro-oncologia.

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE II

□ Neuronavigazione con fiber tracking, RM-funzionale e stimolazione corticale intraoperatoria: case report

C. IACCARINO, R. GHADIRPOUR, L. MOTTI*, G. DE BERTI**, A. PISANELLO*,
N. MARCELLO*, F. SERVADEI

Gruppo Neurooncologico, U.O. di Neurochirurgia "Hub & Spoke", Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

** U.O. di Neurologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

*** U.O.S. di Neuroradiologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

Le tecniche di neuronavigazione hanno incrementato l'accuratezza diagnostica anche grazie alla possibilità di integrare il neuroimaging avanzato, disponendo di programmi di fusione di immagine. Le codificate tecniche di neurostimolazione intraoperatoria, oltre ad avere il valore di monitoraggio funzionale durante l'asportazione di una lesione cerebrale, possono validare le immagini di risonanza magnetica funzionale e di tensore di diffusione integrate nel neuronavigatore.

Nel 2008 presso l'Unità Operativa di Neurochirurgia dell'Azienda "S. Maria Nuova" di Reggio Emilia una donna di 56 anni è stata sottoposta ad intervento neurochirurgico di craniotomia ed asportazione in neuronavigazione. Il KPS preoperatorio era del 100%. La risonanza magnetica, eseguita in seguito ad insorgenza di episodi critici parziali, aveva evidenziato una lesione ipodensa in regione rolandica e postrolandica destra. Le indagini preoperatorie sono state completate con risonanza magnetica funzionale con studi di attivazione motoria (finger-tapping) e analisi dei potenziali evocati motori e somatosensoriali.

Presso l'Unità Operativa Semplice di Neuroradiologia dell'Azienda "S. Maria Nuova" di Reggio Emilia è stato eseguito lo studio di RM per neuronavigazione (con tagli contigui da 1 mm in sequenza isotropica T1-pesata dopo somministrazione di gadolinio) e lo studio in Diffusion Tension Imaging (DTI).

L'intervento è stato effettuato con l'ausilio del neuronavigatore Stealthstation® S7™ (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), nel quale, mediante software dedicato (STEALTH-

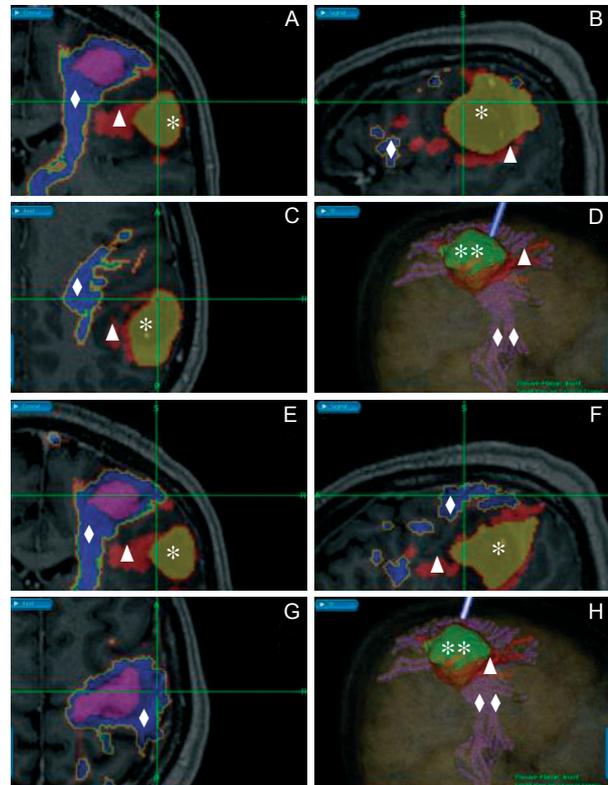


Figura 1. Immagine al monitor del neuronavigatore durante la rimozione della lesione intraparenchimale in regione rolandica e postrolandica destra. L'immagine che appare (*continua*)

Corrispondenza: Dr. Corrado Iaccarino, U.O. di Neurochirurgia "Hub & Spoke", Parma - Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Gramsci 14, 43100 Parma (PR), tel. 0521-704666, fax 0521-703941, e-mail: ciaccarino@ao.pr.it, www.ao.pr.it, www.asmn.re.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 305-306.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

Figura 1. (*continua*) nelle varie proiezioni (A-C, E-G) è il risultato della fusione di una sequenza T1 pesata con gadolinio, di uno studio di tensore di diffusione e di uno studio di risonanza magnetica funzionale con attivazione mediante finger-tapping. Il programma di fusione e ricostruzione 3D (D, H) rende visibili e differenziabili le varie colorazioni delle diverse aree di interesse. La ricostruzione del tumore appare sulle varie proiezioni (A-C, E-G) in colore *giallo* (*), mentre sul modello 3D (D, H) in *verde* (**). L'area delle fibre motorie evidenziata nelle sequenze DTI appare sulle varie proiezioni (A-C, E-G) in colore *blu* (◇), mentre sul modello 3D (D, H) in *viola* (◇◇). L'area di fibre che nelle sequenze DTI avevano una direzione perilesionale appare sulle varie proiezioni (A-C, E-G) e sul modello 3D (D, H) in colore *rosso* (Δ). La punta dello strumento intraoperatorio viene proiettato virtualmente sul monitor al centro della croce verde. Nelle immagini E, F, G il probe è in contatto nella zona corrispondente alle fibre dell'adduttore del pollice confermata mediante monitoraggio elettrofisiologico intraoperatorio, con elevata corrispondenza tra dato neurofisiologico e di neuroimaging. Questa prova di validazione della neuronavigazione mediante dato elettrofisiologico è ancora più interessante in relazione al fatto che tale controllo è stato eseguito dopo rimozione della lesione, ridimensionando quindi il problema del brainshift.

MERGE™ Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), sono state fuse le immagini di RM T1 pesate con gadolinio, funzionali e DTI. La paziente è stata sottoposta al monitoraggio intraoperatorio elettroencefalografico per la stimolazione corticale. Durante la procedura chirurgica è stato possibile l'asportazione delle lesione intracerebrale, avendo il costante controllo delle aree cerebrali eloquenti perilesionali, individuate con il confronto dei dati di neuroimaging evidenziabili sul neuronavigatore e confermate dai risultati delle stimolazioni corticali intraoperatorie. L'affidabilità anatomofisiologica delle informazioni neurodiagnostiche è stata analizzata anche al termine della rimozione del tumore, potendo osservare una persistenza di corrispondenza del dato elettrofisiologico e di neuroimaging. Lo stato neurologico postoperatorio è rimasto invariato persistendo l'assenza di deficit motori. Il controllo RM postoperatorio ha evidenziato l'asportazione macroscopicamente totale della lesione. La paziente è stata inserita nel percorso multidisciplinare di diagnosi e cura del Gruppo Neurooncologico dell'Azienda "S. Maria Nuova" di Reggio Emilia.

30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

□ **Glioblastoma cerebrale nell'anziano: problematiche di trattamento**

F. ROMEO, S. TOSCANO, V. FUMAI, M. SANTANGELO, M. TRIPODI, G. MADDALENA, A. D'AGOSTINO

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "Di Summa - A. Perrino", Brindisi

INTRODUZIONE. Il glioblastoma multiforme è un tumore cerebrale estremamente aggressivo e con una aumentata incidenza nella popolazione anziana. L'aumentata incidenza tra i "grandi anziani" è dovuta a molteplici fattori: incremento dell'età media di sopravvivenza, miglioramento delle tecniche diagnostiche, atteggiamento cambiato della comunità verso le necessità sanitarie della popolazione anziana. Il trattamento multidisciplinare del paziente anziano ove possibile è il trattamento standard: chirurgia (biopsia, exeresi ± radicale), radioterapia (a dose piena o ridotta) e chemioterapia (elevata tollerabilità della temozolomide).

ANALISI. Abbiamo valutato retrospettivamente le caratteristiche ed il decorso clinico di nove pazienti (età ≥ 70 anni) operati consecutivamente per glioblastoma cerebrale nel

nostro Istituto nel periodo gennaio 2008-marzo 2009. Sono stati considerati l'età, il sesso, lo status neurologico (secondo Karnofsky Performance Score) alla prima osservazione ed distanza, il tipo di chirurgia (biopsia vs exeresi), il trattamento adiuvante post-chirurgico se effettuato (radioterapia e/o chemioterapia) e la sopravvivenza.

CONCLUSIONI. Negli ultimi anni si è assistito ad un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti "over 70" con glioblastoma cerebrale.

Il nostro studio è un contributo a tale discussione in un gruppo selezionato di pazienti.

Non è ancora chiaro però quanto la prognosi sia correlata anche alle caratteristiche biologiche di questa malattia in una popolazione di età avanzata.

□ Awake surgery e meningiomi nei pazienti anziani con rischio anestesilogico aumentato

M. NADDEO, G. ISOARDO, A. LIMBERTI, N. PAIDAKAKOS, R. PEREZ

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "Centro Traumatologico Ortopedico" (C.T.O.) - "Maria Adelaide", Torino

OGGETTO. Attualmente l'aumento della durata media della vita comporta da parte del paziente e dei familiari una maggiore aspettativa nei confronti delle cure e anche di eventuali interventi in campo neurochirurgico. Tuttavia spesso i pazienti di età superiore ai 75 anni hanno un rischio anestesilogico aumentato. In questa fascia d'età i meningiomi sono percentualmente più frequenti rispetto a pazienti più giovani.

A questo proposito abbiamo accentrato l'attenzione sulla possibilità di sottoporre tale categoria di pazienti ad intervento neurochirurgico di exeresi di meningiomi in awake surgery, evitando le complicanze legate all'anestesia generale.

MATERIALI E METODI. Dal gennaio al dicembre 2008, 6 pazienti (3 femmine e 3 maschi), di età compresa tra i 76 e gli 85 anni, con rischio ASA (American Society of Anesthesiologists) III e KPS (Karnofsky Performance Status) ≥ 70 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di exeresi di lesioni meningiomatose localizzate in convessità frontale (5) e parietale (1). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio neuropsicologico pre, intra- e post-

operatorio. Il protocollo anestesilogico adottato ha previsto l'utilizzo di droperidolo, remifentanil a bassi dosaggi ed anestesia locale mediante associazione tra lidocaina e naropina. Per quanto concerne i monitoraggi neurofisiologici, in tutti i pazienti è stata svolta un'elettrocorticografia, i SEP (Somatosensory Evoked Potentials) registrati dagli arti superiori e l'EEG con analisi dello spettro di potenza del segnale.

RISULTATI. In tutti i pazienti si è ottenuta una resezione totale della neoplasia, con buona tolleranza della procedura, in assenza di crisi epilettiche intraoperatorie. In un solo caso si è assistito ad un episodio comiziale nelle 48 ore successive l'intervento, regredito con somministrazione di valproato e.v. (dose di carico 15 mg/kg; mantenimento 1,5 mg/kg/h).

CONCLUSIONI. Seppur limitata, la nostra casistica suggerisce un possibile impiego alternativo dell'awake surgery per tumori extra-assiali nei pazienti ad elevato rischio operatorio, in considerazione dei vantaggi ottenuti in termini di degenza ospedaliera, rischio anestesilogico e stress emotivo inferiori rispetto ad un'anestesia generale.

□ Quadri anatomopatologici dei tumori della base cranica: revisione della casistica degli ultimi 10 anni e correlazioni neurochirurgiche e neuroradiologiche

M.P. GARDIMAN, E. ORVIETO, M. FASSAN, C. CAROLLO*, M. CALDERONE*, G. PAVESI**, L. DENARO***, D. D'AVELLA***

Dipartimento di Patologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** U.O. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

*** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

**** Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova*

INTRODUZIONE. Da un punto di vista anatomopatologico, le lesioni del basicranio vengono suddivise in base alla loro sede di insorgenza: vi sono forme che possono insorgere in una qualsiasi delle fosse craniche e altre lesioni che tendono preferenzialmente a colpire una di esse (anche se è possibile sia un'insorgenza che un'interessamento di regioni contigue). In alternativa si possono classificare in base al loro decorso biologico: benigno o maligno. I tumori che possono localizzarsi ovunque nel basicranio sono il meningioma, lo schwannoma l'emangiopericitoma, il tumore fibroso solitario, i sarcomi meningei e l'osteoma osteoide. I meningiomi rappresentano il 13-26% dei tumori intracranici, nel 90% dei casi sono sopratentoriali ed il 50% di essi sono a livello della base cranica, soprattutto in corrispondenza della fossa cranica anteriore e media. Nella maggior parte dei casi sono benigni, ma vengono riconosciute anche varianti atipiche o più raramente maligne.

Gli schwannomi sono neoplasie benigne delle cellule di Schwann. Le localizzazioni più frequenti sono a carico del nervo vestibolare e del trigemino.

L'emangiopericitoma/tumore fibroso solitario è una neoplasia mesenchimale, ad istogenesi incerta, con decorso biologico che può essere aggressivo con tendenza alla recidiva e la possibilità di sviluppare metastasi; sono colpiti preferenzialmente gli uomini ad un'età media di 40 anni.

I sarcomi meningei possono essere distinti in forme primarie,

a partenza da cellule mesenchimali intracraniche, o in forme secondarie che nascono in pre-esistenti meningiomi. Rappresentano meno del 3% dei tumori intracranici e sono preferenzialmente fibrosarcomi, leiomiomasarcomi, rabdomiosarcomi, condrosarcomi ed istiocitomi fibrosi maligni. I tumori del basicranio sede-specifici sono: il papilloma invertito, l'angiofibroma giovanile, l'estesioneuroblastoma, il carcinoma indifferenziato sino-nasale (SNUC), il carcinoma neuroendocrino, il glioma dell'orbita, il rabdomiosarcoma orbitario, il sarcoma osteogenico e i linfomi, nella fossa cranica anteriore; il craniofaringioma, gli adenomi ipofisari, i colesteatomi e gli encondromi, nella fossa cranica media; il cordoma, il condroma, il condrosarcoma, il paraganglioma, la cisti epidermiche e il dermoide, nella fossa cranica posteriore.

MATERIALI E METODI. Sono stati rivisti i casi di tumore della base cranica, diagnosticati presso l'Istituto di Anatomia Patologica del Complesso convenzionato Ospedale-Università degli Studi di Padova nel periodo compreso tra il gennaio 1999 ed il marzo 2009, correlati con i riscontri neurochirurgici e neuroradiologici.

CONCLUSIONI. I tumori della base cranica sono relativamente frequenti e grazie al miglioramento degli studi neuroradiologici, sia di imaging che funzionali e spettroscopici, è stato possibile un più preciso inquadramento nosologico e una migliore definizione diagnostica.

Corrispondenza: Dr.ssa Marina Paola Gardiman, U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8211316, fax 049-8218970, e-mail: marinapaola.gardiman@sanita.padova.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 309.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Importanza della stabilizzazione strumentata nei tumori primitivi e metastatici del rachide**

A. ISIDORI, F. RICCIARDI, S. BISTAZZONI, G. INNOCENZI

Dipartimento di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Mediterraneo (Neuromed), Pozzilli (Napoli)

È nota l'importanza della stabilizzazione strumentata della colonna in caso di tumori che infiltrino il corpo vertebrale provocandone il crollo, oppure le colonne dorsali, provocando l'instabilità del tratto coinvolto.

Considerando l'intensità della sintomatologia algica scatenata dai tumori vertebrali, primitivi e/o secondari, si è visto che escludere dal carico la vertebra coinvolta, attraverso la stabilizzazione con viti TPD e barre, possa essere di grande efficacia nell'alleviare la sintomatologia algica.

La strumentazione del rachide può essere considerato un valido primo approccio terapeutico anche in assenza di instabilità o di notevole compressione sulle strutture nervose, soprattutto per il miglioramento sulla sintomatologia algica, ma anche per poter effettuare prelievi biotici in sicurezza, determinando così una diagnosi di certezza, cosa non sempre possibile solo tramite gli esami strumentali. Permette di decomprimere il canale, lasciando la possibilità

ad ulteriori trattamenti radio- o chemioterapici, o permettendo un secondo intervento chirurgico maggiormente demolitivi, in relazione alla natura della lesione.

Analizziamo tre casi di tumore vertebrale giunti alla nostra osservazione negli ultimi sei mesi: in due casi era stata posta un'errata diagnosi di spondilite e crollo osteoporotico.

In tutti i pazienti si è proceduto a decompressione del canale e stabilizzazione strumentata della colonna con esclusione delle vertebre coinvolte.

Tutti i pazienti hanno manifestato un immediato miglioramento della sintomatologia algica che, al momento del ricovero, era invalidante, sono liberi da ortesi, potranno essere sottoposti alle ulteriori terapie del caso in relazione alla diagnosi di natura della lesione (in 2 pazienti metastasi vertebrali, rispettivamente da tumore del polmone e della mammella, e in un caso tumore osteolitico dell'osso).

Corrispondenza: Dr.ssa Alessandra Isidori, Dipartimento di Neurochirurgia, I.R.C.C.S. Neuromed, via Atinense 18, 86077 Pozzilli (NA), tel. 0865-929376, fax 0865-929346, e-mail: nch@neuromed.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 310.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Caso di blastoma polmonare con metastasi cerebrali e del cono midollare: case report e review della letteratura

G. PETRELLA, G.M. CALLOVINI, A. BOLOGNINI, V. GAMMONE

U.O.C. di Neurochirurgia, Ospedale "S. Spirito", Roma

INTRODUZIONE. La maggior parte dei tumori spinali sono extradurali, in circa il 55% dei casi interessano i corpi vertebrali e il grasso epidurale. Tra questi, le metastasi rappresentano la maggioranza, essendo i tumori primitivi dell'osso assai più rari. A livello intramidollare, invece, sono le metastasi ad essere più rare.

L'origine delle metastasi intramidollari è dal polmone (64%), mammella (11%), melanoma (5%), da carcinomi renali (4%), da carcinomi del colon retto (3%), linfoma (3%). La localizzazione è più frequente nel tratto cervicale (42%), poi in quello lombare (32%) e infine in quello toracico (26%).

In letteratura sono stati riportati solo 9 casi di metastasi da tumore polmonare a livello del cono midollare: 2 nella letteratura americana, 1 in quella francese e 6 in quella giapponese. Tutti i casi descritti erano carcinomi polmonari, il nostro rappresenta il primo caso di metastasi a livello del cono midollare da blastoma polmonare.

Il blastoma è un rara neoplasia polmonare. Ha un'incidenza che oscilla tra lo 0,25 e lo 0,5% di tutti i tumori primitivi polmonari e presumibilmente deriva dall'endoderma o dalle cellule germinali totipotenti. È stata ipotizzata l'influenza degli ormoni femminili nello sviluppo di questo tumore e di altri ricchi di biotina e a nuclei chiari.

L'età media della diagnosi oscilla tra i 35 ed i 40 anni, ed un gran numero di casi si distribuiscono equamente tra i due sessi.

CASO CLINICO. Uomo di 76 anni, operato nel 2003 per blastoma polmonare tipo ADC (adenocarcinoma) fetale e successivamente sottoposto a cicli di radioterapia.

Nel gennaio 2006 veniva sottoposto a trattamento radiante cerebrale per la comparsa di 2 metastasi subcentimetriche.

Dopo circa 10 mesi di totale benessere il paziente riferiva la comparsa dolore ingravescente lombosacrale, irradiato agli arti inferiori, ed ipostenia. Dopo 2 mesi il paziente giungeva alla nostra osservazione. All'ingresso presentava ipostenia agli arti inferiori (sinistra > destra), ipotrofia dei muscoli quadricipiti, disestesia con livello D10-D11, assenza dei riflessi osteo-tendinei agli arti inferiori, riflesso plantare muto bilateralmente e assenza di disturbi sfinterici.

Una TC total body documentava la stazionarietà delle 2 lesioni cerebrali e parziale osteolisi del soma di D12. La RM del rachide evidenziava posteriormente al soma di D12 una formazione occupante spazio intramidollare, di circa 2,5 cm in senso cranio-caudale.

Il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di laminectomia di D11 e D12 e asportazione subtotale della lesione. L'esame istologico ha evidenziato una neoplasia epiteliale maligna (CK A1/3+) di natura secondaria. Nell'immediato postoperatorio il paziente è stato sottoposto a cicli di fisiochinesiterapia e a trattamento radioterapico.

Alla dimissione il paziente presentava un netto miglioramento della sintomatologia preoperatoria, era in grado di mantenere la stazione seduta e deambulare con appoggio.

CONCLUSIONI. Questo lavoro documenta il primo caso di metastasi da blastoma polmonare a livello intramidollare. La preesistenza delle lesioni cerebrali secondarie permette di ipotizzare la possibile diffusione liquorale, alla luce anche della negatività della TC total body, delle cellule metastatiche.

Inoltre, il trattamento chirurgico si è dimostrato utile per il paziente, benché gli ultimi articoli della letteratura scientifica propongano un trattamento esclusivamente di tipo radiante.

Corrispondenza: Dr. Gianpaolo Petrella, U.O.C. di Neurochirurgia, Ospedale "S. Spirito", Lungotevere in Sassia 1, 00100 Roma (RM), tel. 06-68352039, e-mail: gianpaolo_p@hotmail.com
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 311-312.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AI NO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

BIBLIOGRAFIA

1. Ebner F.H., Roser F., Acioly M.A., Schoeber W., Tatagiba M.: Intramedullary lesions of the conus medullaris: differential diagnosis and surgical management. *Neurosurg Rev* 2009; 32 (3): 287-300.
2. Endo S., Hida K., Yano S., Ito M., Yamaguchi S., Kashiwazaki D., Kinoshita R., Shirato H. et al.: [Intramedullary spinal cord metastasis treated with radiation therapy: report of 3 cases]. *No Shinkei Geka* 2008; 36 (4): 345-349.
3. Faillot T., Roujeau T., Dulou R., Blanc J.L., Chedru F.: [Intramedullary spinal cord metastasis: is there a place for surgery? Case report and review of literature]. *Neurochirurgie* 2002; 48 (6): 533-536.
4. Guppy K.H., Wagner F.: Metastasis to the conus medullaris: case report. *Neurosurgery* 2006; 59 (5): E1148.
5. Tashima M., Ono N., Noguchi T., Ishikawa H., Kamakari K., Terada Y.: [Two cases of intramedullary spinal cord metastasis of lung cancer detected with MRI]. *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi* 2003; 41 (4): 320-323.
6. Titlic M., Tonkic A., Jukic I., Buca A., Punda A.: Leptomeningeal metastases of an astrocytoma of the conus medullaris : a case report. *Acta Neurol Belg* 2008; 108 (4): 170-172.

□ Disseminazione leptomeningea di glioblastoma multiforme

C. MOCELLINI, M.G. ROSSO, L. GOZZOLI*, A. BOGHI*, L. AMBROGIO

Divisione di Neurologia, Azienda Ospedaliera "S. Croce Carle", Cuneo

** Divisione di Radiologia, Azienda Ospedaliera "S. Croce Carle", Cuneo*

Descriviamo il caso di una donna di 35 anni con disseminazione di glioblastoma multiforme (GBM) al midollo spinale ed alle leptomeningi spinali.

La paziente era stata sottoposta nel 2005 ad intervento di asportazione di un processo occupante spazio parieto-occipitale a destra, risultato essere un oligoastrocitoma di grado II secondo WHO. Non aveva effettuato terapie adiuvanti. Aveva un Karnofsky Performance Score (KPS) di 100 e non aveva mai sofferto di crisi epilettiche.

Le successive RM ponevano il dubbio di una persistenza di tessuto tumorale non-enhancing nel tessuto circostante l'area chirurgica.

La paziente interrompeva il follow up radiologico nel 2007 di sua sponte, per gravidanza. Durante la gravidanza, sospendeva anche l'uso di antiepilettici ed aveva una crisi tipo grande male. Dopo il parto, un controllo RM evidenziava una recidiva della lesione con enhancing, disomogeneo, e veniva operata con mappaggio corticale a gennaio 2008. All'esame istologico la diagnosi della lesione era di GBM.

Veniva, quindi, sottoposta a terapia secondo il protocollo di Stupp e proseguiva con cicli di Temodal adiuvante fino al marzo 2009. La RM encefalica non mostrava segni di reci-

diva, non aveva crisi epilettiche (era in terapia con Keppra 1.000 mg x 2) ed il KPS era di 100. Interrompeva temporaneamente la terapia adiuvante con Temodal secondo lo schema standard per piastrinopenia.

Ad aprile 2009 lamentava lombalgia con segni radicolari a livello L5-S1, per cui veniva prenotata una RM lombosacrale. La paziente però peggiorava nell'arco di 15 giorni, presentando anche segni midollari (disfunzioni sfinteriche), perciò veniva ricoverata e sottoposta a:

- RM, che mostrava una disseminazione leptomeningea a livello spinale e due lesioni "bulky" a livello di D4-D6 e D9-D10;
- rachicentesi, che evidenziava nel liquor un netto aumento delle proteine (circa 1.700 mg/dl) a fronte di poche cellule sicuramente neoplastiche, ma non valutabili con immunostochimica.

La paziente veniva trattata con radioterapia sulle lesioni bulky e con Muphoran e.v. a 100 mg/mq, ma peggiorava clinicamente (paraplegia) e presentava un piastrinopenia di gradi IV e leucopenia di grado III.

Sviluppava, inoltre, una ischemia da trombosi venosa con stato di male parziale. Ad 1 mese dal trattamento è deceduta.

□ Sarcoma di Ewing dorsale: descrizione di un caso

A. CAIFFA, G. STICCHI, E. COLOSIMO*, F.A. LUPO

U.O.C. di Neuroradiologia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce

** U.O.C. di Anatomia Patologica, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce*

Il sarcoma di Ewing è una neoplasia abbastanza frequente nella prima decade di vita, ha sede spinale nel 10% dei casi con prevalente localizzazione lombo-sacrale.

Viene descritto un caso di sarcoma di Ewing del rachide dorsale manifestatosi in una bambina di otto anni affetta da ipostenia progressiva e paraparesi ingravescente. Lo studio RM del rachide rilevava grossolana osteosclerosi in D8 coinvolgente il corpo vertebrale e l'arco posteriore, associata a neoformazione, con elevata cellularità, estesa dalla fascia paravertebrale anteriore bilaterale, a prevalenza sinistra che, attraverso i forami di coniugazione di sinistra D7-D9, guadagnava lo spazio peridurale a sinistra. Tale neo-

formazione, caratterizzata da modesto enhancement, determinava blocco liquorale, compressione e dislocazione del midollo spinale con evidenti segni di sofferenza mielica, in assenza di fenomeni infiltrativi midollari. L'esame istologico, eseguito sui frammenti prelevati durante l'intervento chirurgico decompressivo, deponesse per un quadro immunohistochimico di sarcoma di Ewing della famiglia dei Primitive Neuroectodermal Tumors (PNET).

Gli Autori sottolineano la rarità del caso ad insolita localizzazione, per i caratteri morfostrutturali della neoplasia, ed enfatizzano il ruolo sinergico della RM e della istologia nella diagnosi di tale affezione.

Corrispondenza: Dr.ssa Angela Caiffa, U.O.C. di Neuroradiologia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", piazza F. Muratore, 73100 Lecce (LE), tel. 0832-661602, fax 0832-661217, e-mail: angela.caiffa@libero.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 314.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ **Compressione midollare metastatica da carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato a primitività ignota: case report**

A. FONTANA, F. BERTOLINI, R. DEPENNI, M. MAUR, A. FRASSOLDATI, P. GIACOBazzi*, E. ZUNARELLI**, A. FALASCA***, A. VALENTINI***, F. CAVALLERI****, M. COBELLI****, R. ROVATI****, G.P. PINNA***, P.F. CONTE

Divisione di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena

** Servizio di Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena*

*** Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena*

**** Divisione di Neurochirurgia, Azienda U.S.L., Modena*

***** Divisione di Neuroradiologia, Azienda U.S.L., Modena*

Un uomo di 50 anni nell'aprile 2008 accusava dolore alla spalla sinistra, motivo per cui, su indicazione del medico curante e del fisiatra, si sottoponeva a terapia locale con TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator) senza beneficio. Nell'ottobre 2008, per il persistere della sintomatologia dolorosa, effettuava una radiografia della spalla sinistra ed una successiva RM, che evidenziavano aree di rarefazione ossea alla testa dell'omero di sinistra, per cui eseguiva una scintigrafia ossea total body, che rilevava numerosi focolai di accumulo del radiofarmaco nella quasi totalità dei segmenti ossei esaminati.

L'iter diagnostico proseguiva con una TC total body (negativa per lesioni neoplastiche certe, ma lesioni dubbie surrenaliche), una RM addominale (che mostrava la presenza di lesioni aspecifiche in entrambi i surreni), una TC encefalica e del rachide (che evidenziava tessuto neoformato a livello di S1-S2, esteso al canale sacrale, associato a fenomeni osteolitici del sacro), una RM del rachide dorso-lombo-sacrale (che mostrava lesioni sostitutive su D6, D11, D12, L1, L3, L4, L5 con relativi peduncoli e sacro; il tessuto neoformato su L4 determinava bombatura del muro posteriore e si estendeva allo spazio epidurale anteriore provocando compressione del sacco durale, infiltrando entrambi i forami di coniugazione; analogo reperto si rile-

vava a livello dei primi metameri sacrali che però conservavano normale altezza; erano visibili ulteriori areole di alterato segnale su D8, D10, L2 ed una minima dilatazione del canale centromidollare di D6), una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) ed una colonscopia (negative) e la ricerca dei markers neoplastici (Neuron Specific Enolase: NSE > 200 mcgr/L).

A fine ottobre 2008 veniva effettuata una biopsia dell'osso omerale, che evidenziava un carcinoma scarsamente differenziato con possibile fenotipo neuroendocrino.

All'accentuarsi del dolore all'arto superiore sinistro, una nuova radiografia documentava la progressione delle lesioni osteolitiche con frattura patologica metaepifisaria prossimale dell'omero. Il collega ortopedico posizionava un bendaggio Desault e non poneva indicazione chirurgica. Il paziente iniziava una terapia con acido zoledronico e chemioterapia (CT) di I linea: cisplatino (80 mg/mq, dose totale 130 mg) d1 + etoposide (100 mg/mq, dose totale 170 mg) d1-3 q21.

All'esame obiettivo neurologico, il paziente manteneva la prova di Mingazzini con modesto deficit stenico prossimale a destra, dei riflessi osteo-tendinei presentava i rotulei, mentre gli achillei erano assenti, non aveva deficit di sensibilità e riferiva stipsi (possibile su base farmacologia, vi-

Corrispondenza: Dr.ssa Annalisa Fontana, Divisione di Oncologia Medica, A.O.U. Policlinico, via del Pozzo 71, 41100 Modena (MO), tel. 059-4223270, fax 059-4224429, e-mail: annalisafontana@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 315-316.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

sta l'assunzione di terapia antalgica con Fentanyl TTS 75 mcg/h) e difficoltà alla minzione.

Veniva eseguita una radiografia del rachide lombo-sacrale (che documentava una frattura patologica di L4 con aspetto osteorarefacente, alterazioni di analogo significato, seppure meno evidenti, in L1, L3 ed L5 e conservato allineamento del muro somatico posteriore) ed una radiografia delle coste (che mostrava fratture multiple). Veniva indicata una radioterapia (RT) palliativa sul tratto L1-S1 e praticata RT in monofrazione 8 Gy sull'omero di sinistra.

Dall'indagine PET-TC si evidenziavano numerose aree nettamente ipermetaboliche a carico della maggior parte dei segmenti ossei esaminati ed alcuni linfonodi nettamente iperattivi nella finestra aorto-polmonare e sottocarenale. Pure iperattivi entrambi i surreni. Disomogenea attività a livello della vescica (citologia urinaria e cistoscopia negative).

La consulenza ortopedica riportava che a causa del numero e dell'estensione delle localizzazioni vertebrali, non vi era indicazione al trattamento chirurgico sul rachide dorso-lombare e veniva consigliata RT, terapia antalgica e busto tipo Spinome o similari. Veniva praticata RT sul rachide dorso-lombare (D11-L5) a 30 Gy in 10 frazioni.

In data 24 dicembre 2008 il paziente accedeva in Pronto Soccorso per incontinenza urinaria e grave ipostenia agli arti inferiori. La TC del rachide mostrava una compressione a livello di S2-S3 con grave invasione del canale, frattura di L3 ed L4 ed interessamento diffuso da T12 al sacro. Una rivalutazione ortopedica e neurochirurgica non davano indicazioni a trattamenti chirurgici.

Veniva praticata RT sul sacro con erogazione di 20 Gy in 5 frazioni con beneficio sintomatico del dolore in sede sacrale, ma continuava a persistere l'ipostenia agli arti inferiori ed il mancato controllo sfinteriale.

Veniva poi eseguita una nuova TC encefalica ed una RM encefalica, in seguito ad un transitorio episodio di confusione mentale e cefalea, che documentavano tessuto neofornato a sede osteo-durale parietale postero-superiore parasagittale destra, esteso per circa 4 cm in senso cranio-

caudale, con spessore di 15 mm, un ispessimento durale in sede frontale antero-superiore parasagittale destra di circa 7-8 mm verosimilmente neoplastico ed una sospetta lesione secondaria puntiforme a livello parenchimale in sede temporale destra.

Veniva quindi praticata RT panencefalica (20 Gy in 5 frazioni) con miglioramento della cefalea.

Una rivalutazione della TC toracica-addominale (31 gennaio 2009), in seguito al riscontro obiettivo di ronchi e sibili a livello polmonare e persistenza da alcuni giorni di tosse produttiva, mostrava: innumerevoli addensamenti parenchimali polmonari bilaterali, alcuni grossolanamente scavati, linfadenomegalie ilari bilaterali, mediastiniche, nella finestra aorto-polmonare, sottocarenali paraesofagee, dell'angolo epicardio-cardiofrenico sinistro; una neofornazione di circa 3 cm di diametro a livello della doccia costovertebrale sinistro in T5; lesioni osteolitiche di archi costali medio-anteriori di sinistra cui soggiacciono neofornazioni solide, fusate di circa 3-4 cm di diametro; e neofornazioni surrenaliche bilaterali di 2,5 cm circa.

Dalla broncoscopia + BAL (Broncho Alveolar Lavage) emergeva un quadro di aspergilloso polmonare trattato dai colleghi infettivologi.

Veniva iniziato un trattamento CT di II linea con paclitaxel settimanale 60 mg/mq (dose totale 94 mg), ma al controllo TC toracica del 20 febbraio 2009 il quadro polmonare presentava un ulteriore peggioramento.

Le condizioni cliniche del paziente hanno subito un progressivo ed ingravescente deterioramento, con stato di sopore alternato a stato di agitazione e disforia fino all'exitus a fine febbraio 2009.

In considerazione dello stadio avanzato di malattia fin dall'esordio, della presenza di multiple lesioni ossee e della rapida evolutività del quadro clinico/radiologico, non è stato possibile eseguire una adeguata e sicura stabilizzazione vertebrale. La sola laminectomia avrebbe determinato un aumento della instabilità vertebrale, senza peraltro arrecare alcun beneficio al paziente dal punto di vista neurologico, vista la grave compressione a livello del sacro.

□ Deficit neuropsicologici in pazienti con neoplasia cerebrale

P. CANTISANI, E. GIANNELLI*, A. MONTINARO, R. MANIGLIA*

U.O. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce

** Servizio di Psicologia Clinica, Presidio Ospedaliero "V. Fazzi", Lecce*

Questo studio è nato con l'obiettivo di indagare, attraverso una valutazione neuropsicologica (Esame Neuropsicologico Breve: ENB), i deficit neuropsicologici che si possono riscontrare in pazienti con neoplasia cerebrale.

A tale scopo abbiamo valutato 8 pazienti ricoverati presso l'Unità Operativa di Neurochirurgia dal febbraio al luglio 2009, prima (T1) e dopo (T2) l'intervento chirurgico.

La valutazione è stata effettuata tramite la batteria ENB. L'elaborazione dei dati è stata indirizzata a stabilire le relazioni tra alcune caratteristiche del tumore, quali sede, dimensione e natura, ed i deficit cognitivi corrispondenti. I risultati dell'indagine (in peggioramento e/o in miglioramento) sono stati correlati con le caratteristiche del paziente e del tumore.

□ Chirurgia delle metastasi cerebrali da melanoma

A. ROTILIO, A. DELLA PUPPA, G. MATTISI, M. ROSSETTO*, V. CHIARION**,
F. BERTI***, D. D'AVELLA*, R. SCIENZA

U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

** Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova*

*** Dipartimento di Oncologia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (I.O.V.), Padova*

**** U.O.C. di Radioterapia, I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto, Padova*

Il melanoma rappresenta la terza causa di metastasi cerebrali. Il 15% delle metastasi cerebrali è causato da melanomi, secondo i dati della letteratura recente. Ulteriori studi epidemiologici riportano che la frequenza di metastasi al sistema nervoso centrale (SNC) da parte del melanoma va da 10 al 50%.

Come per metastasi di diversa origine, in passato la diffusione secondaria al SNC di melanoma era considerato evento terminale.

I progressi nel neuroimaging, consentendo una maggiore precocità diagnostica e un migliore dettaglio con più ampie informazioni delle lesioni del SNC, unitamente al miglioramento delle tecniche e delle strumentazioni chirurgiche,

consentono oggi di affrontare metastasi cerebrali più complesse e ritenute in passato intrattabili.

I criteri per l'indicazione al trattamento chirurgico e/o radioterapico (convenzionale o stereotassico) delle metastasi cerebrali da melanoma è un punto essenziale, che dipende da una serie di variabili, quali la sede e le dimensioni delle lesioni, il loro numero, lo stato della malattia sistemica e le condizioni generali del paziente da trattare.

Tenendo conto di tali criteri, in pazienti adeguatamente valutati, la chirurgia e la radioterapia delle metastasi cerebrali possono favorire l'incremento della sopravvivenza, ridurre la morbilità attraverso il miglioramento dello stato neurologico e, nell'insieme, apportare benefici alla qualità di vita.

Corrispondenza: Dr. Antonino Rotilio, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, via Giustiniani 1, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213639, fax 049-8213672, e-mail: antonino.rotilio@sanita.padova.it

Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 318.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Paraganglioma del globo giugulare: nostra esperienza di trattamento multidisciplinare

M. IACOANGELI, F. SALVINELLI*, L.G.M. DI SOMMA, S. CHIRIATTI, M. GLADI, P. MARTORANO**,
M. RUGGIERO***, M. DE NICOLA***, F. GRECO*, P. PELAIA*, M. SCERRATI

Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

** Clinica di Otorinolaringoiatria, Università Campus Biomedico, Roma*

*** Clinica di Anestesia e Rianimazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

**** Clinica di Neuroradiologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

INTRODUZIONE. I paragangliomi sono lesioni rare di natura benigna altamente vascolarizzate. Il trattamento di scelta, similmente agli altri tumori benigni intracranici, è la resezione chirurgica radicale che tuttavia rimane molto complicata. Questo per due motivi: per la sede, in stretta contiguità con importanti strutture vascolo-nervose, e per le possibili grosse perdite ematiche durante la procedura chirurgica. Un team otoneurochirurgico esperto può avviare alla prima difficoltà, mentre l'embolizzazione preoperatoria può rappresentare una procedura di grande efficacia nel favorire la successiva asportazione chirurgica del tumore. L'embolizzazione tuttavia spesso è limitata dalla complessa angioarchitettura del tumore, dalla sede sfavorevole del tumore e dalle caratteristiche intrinseche del materiale embolizzante, che non favorisce il successivo intervento chirurgico. Abbiamo valutato in questa complessa patologia i possibili teorici vantaggi legati al materiale di embolizzazione Onyx® rispetto ai precedenti materiali, considerando le caratteristiche tecniche specifiche: penetrazione profonda nel tumore con estensive aree di devascularizzazione per la sua intrinseca bassa viscosità, la possibilità di embolizzare vaste aree del tumore attraverso la cateterizzazione di pochi feeders arteriosi, ma soprattutto alcuni importanti vantaggi ai fini della tecnica chirurgica. In particolare, i vasi embolizzati con Onyx® sono facilmente evidenziabili per il loro colore scuro, facilmente manipolabili, sezionabili e coagulabili per la scarsa interferenza del materiale con la coagulazione bipolare.

MATERIALI E METODI. Abbiamo trattato un paziente giovane di 30 anni, con anacusia e disfagia come sintomi di esordio. Lo studio neuroradiologico documentava un paraganglioma del forame giugulare classificato come C3Di2 secondo Fisch. Dopo l'iniziale embolizzazione preoperatoria con Onyx®, l'approccio chirurgico combinato otoneurochirurgico è consistito in un approccio transgiugulare: craniotomia laterale, petrosectomia parziale con estensione translabyrinthica, resezione del seno sigmoide e del golfo della giugulare invasi dal tumore ed esposizione del VII nervo cranico senza trasposizione.

RISULTATI. Questo trattamento combinato, multidisciplinare, ha permesso la resezione completa della componente intracranica del tumore e di quella extracranica, se si esclude un piccolo nodulo strettamente adeso all'arteria carotide ed ai nervi cranici misti, alla loro emergenza extracranica del forame giugulare e del canale carotideo. Questa componente, vista la vasta e capillare necrosi determinata dall'embolizzazione sul resto del tumore è stata volontariamente lasciata, considerando che nei piccoli paragangliomi l'embolizzazione da sola può essere risolutiva per effetto necrotizzante diretto sull'intera neoplasia. Durante la procedura chirurgica venivano confermati i presupposti vantaggi dell'Onyx®: i vasi embolizzati sono facilmente evidenziabili per il loro colore scuro, facilmente manipolabili, sezionabili e coagulabili per la scarsa interferenza del materiale con la coagulazione bipolare.

Durante l'intervento chirurgico, le piccole aree non rag-

Corrispondenza: Prof. Massimo Scerrati, Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, via Conca 71, 60100 Ancona (AN), tel. 071-5964574, fax 071-5964575, e-mail: m.scerrati@univpm.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 319-320.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

giunte dall'agente embolizzante, apparivano altamente sanguinanti e con dei sinusoidi vascolari friabili e difficilmente coagulabili.

Inoltre, in base anche alla nostra esperienza, a volte si possono generare scintille durante la coagulazione per un processo di autocombustione.

CONCLUSIONI. L'asportazione chirurgica radicale dei tumori benigni del forame giugulare ad estrinsecazione intracranica rappresenta il trattamento di scelta, può essere

curativo e gravato di bassa morbilità. L'approccio terapeutico combinato mediante embolizzazione selettiva preoperatoria seguita da resezione chirurgica da parte di un team otoneurochirurgico esperto è in grado di offrire attualmente una sicura ed efficace opzione terapeutica per la completa rimozione del tumore con bassa morbilità. Anche i tumori di grandi dimensioni possono essere completamente asportati in "single-stage procedure" proprio grazie al team otoneurochirurgico.

□ **Bevacizumab e stroke: descrizione di un caso clinico**

E. PICCO, E. TREVISAN, R. RUDÀ, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino

INTRODUZIONE. Il bevacizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF (Vascular Endothelial Growth Gactor), è stato approvato per il trattamento del carcinoma del colon metastatico, per le neoplasie polmonari, della mammella e del rene. Nei pazienti oncologici trattati con bevacizumab sono stati descritti effetti collaterali quali stroke, infarto miocardico, angina, tromboembolismo arterioso, embolia polmonare, eventi emorragici, perforazioni gastriche ed insufficienza cardiaca. Recentemente è stata dimostrata l'efficacia del bevacizumab nel trattamento dei gliomi di alto grado in progressione.

CASO CLINICO. Una donna di 63 anni affetta da glioblastoma multicentrico è stata sottoposta, dopo asportazione parziale di una delle lesioni neoplastiche più voluminose in sede occipitale, a radioterapia conformazionale e temozolomide concomitante, seguita da 13 cicli di temozolomide adiuvante. Dopo il 13° ciclo di temozolomide, la paziente ha

presentato una progressione di malattia, per cui si decideva di iniziare un trattamento con fotemustina e bevacizumab. Dopo la sesta somministrazione di mantenimento della terapia, la paziente ha sviluppato acutamente un quadro caratterizzato da emiplegia a sinistra e rallentamento ideomotorio. Una TC cranio-basale ha escluso la presenza di emorragie. La RM con diffusione, effettuata dopo 24 ore dall'evento, dimostrava una possibile ischemia talamo-capsulare. La paziente ha presentato un progressivo miglioramento clinico con parziale riduzione dell'emiplegia. Il bevacizumab è stato sospeso, ha proseguito il trattamento con sola fotemustina ed ha iniziato un trattamento antiaggregante.

DISCUSSIONE. Il crescente utilizzo delle terapie antiangiogenetiche, in oncologia medica in generale e in neuro-oncologia in particolare, rende necessaria una maggiore esperienza sul loro utilizzo nella pratica clinica e una maggiore conoscenza dei loro effetti collaterali e della tossicità.

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan73@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 321.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

□ Glioblastoma mesencefalico: un caso trattato con radioterapia conformazionale e temozolomide concomitante e adiuvante

E. TREVISAN, E. PICCO, S. GRECO CRASTO*, R. RUDÀ, C. MANTOVANI**,
R. SENETTA, P. CASSONI***, A. DUCATI****, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino

** U.O. di Radiologia, Ospedaliere Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

*** U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

**** U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

***** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

INTRODUZIONE. I gliomi del tronco encefalico dell'adulto sono neoplasie rare, rappresentando circa il 1,5% delle neoplasie cerebrali. I casi di glioblastoma del tronco cerebrale sono ancora più rari, un caso era stato riportato in una recente casistica (*Salmaggi A., Silvani A., Merli R., Caroli M., Tomei G., Russo A., Riva M., Marchioni E. et al.: Multicentre prospective collection of newly diagnosed glioblastoma patients: update on the Lombardia experience. Neurol Sci 2008; 29 (2): 77-83*). La sede della lesione pone problemi per la diagnosi istologica, non sempre possibile, e per il trattamento.

CASO CLINICO. Una donna di 47 anni, nel giugno del 2007, riferiva la comparsa di ottundimento del sensorio e diplopia al risveglio e nelle settimane successive mostrava ipostenia brachio-crutale a sinistra. Ad una RM encefalica con gadolinio si osservava un espanso del diametro di circa 26 mm a livello mesencefalico, con intensa assunzione di gadolinio e con parziale protrusione nel III ventricolo. Clinicamente presentava un quadro di oftalmoplegia internucleare, lieve ipostenia brachio-crutale sinistra e deambulazione consentita con tendenza a latero-pulsione a sinistra. Veniva sottoposta ad una biopsia endoscopica della lesione con l'ausilio della neuronavigazione, che consentiva di porre la diagnosi di glioblastoma con componente oligodendrogliale.

Il promoter di MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) risultava metilato.

La paziente è stata, quindi, sottoposta ad un trattamento radioterapico conformazionale (campi obliqui sagomati) mediante fotoni X da 5 MeV (Discrete Fourier Transform: DFT 60 Gy/30 frazioni) con temozolomide concomitante, con buona tolleranza del trattamento, salvo modesta astenia, e con Soldesam 4 mg/die. Il quadro clinico-radiologico dopo la radioterapia risultava stabile.

La paziente ha, poi, iniziato un trattamento adiuvante con temozolomide standard: ha completato 2 cicli, ma con grave tossicità ematologica al passaggio alla dose piena e netto peggioramento del quadro clinico (la paziente era confusa, rallentata e saporosa per la maggior parte del giorno). Alla luce della tossicità al trattamento e del peggioramento clinico si decideva, pertanto, di sospendere il trattamento specifico e di proseguire con sola terapia di supporto (febbraio 2008).

Da allora la paziente è lentamente e gradualmente migliorata dal punto di vista clinico ed ha effettuato periodici controlli clinico-radiologici. Attualmente è seguita ambulatorialmente, presenta sempre un quadro di oftalmoplegia internucleare ma nettamente migliorato rispetto all'esordio di malattia, e ancora sonnolenza diurna. Sono stati sospesi gli steroidi. L'ultima RM encefalica con gadolinio è di ini-

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan73@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 322-323.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

zio giugno 2009 (2 anni dall'esordio dei sintomi) e presenta una stabilità nelle immagini FLAIR-T2, ma una netta riduzione dell'assunzione del mezzo di contrasto rispetto al momento della diagnosi.

DISCUSSIONE. I glioblastomi del tronco encefalico sono

patologie rare, che possono rispondere alla terapia standard comunemente utilizzata per i glioblastomi emisferici, anche se sottoposti a sola biopsia. In questo caso la lunga sopravvivenza della paziente potrebbe anche essere correlata alla presenza della metilazione del promoter di MGMT.

□ **Linfoma cerebrale primitivo: caso clinico di un lungosopravvivate con diagnosi dopo 19 anni dall'esordio di malattia**

E. TREVISAN, E. PICCO, R. RUDÀ, S. GENTILE*, D. GARBOSSA**, D. NOVERO***, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino

** U.O. di Neurologia 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

*** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

**** Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Giovanni Battista - Molinette", Torino*

INTRODUZIONE. Il linfoma primitivo del sistema nervoso centrale è una rara forma di linfoma non Hodgkin, che più frequentemente colpisce pazienti anziani e che si manifesta con deficit cognitivi, modificazioni del comportamento e sintomi focali. Spesso vi è una buona risposta al trattamento con steroidi, ma tale risposta è frequentemente transitoria. Non sempre è semplice porre la diagnosi.

CASO CLINICO. Un uomo di 45 anni nel 1991 presentò un episodio caratterizzato da diplopia, parestesie formicolanti ai 4 arti e astenia generalizzata dopo episodio influenzale. Gli esami effettuati (esame liquorale con Isolettrofocusing: IEF, Elettromiografia: EMG, Potenziali Evocati Somatosensoriali: PESS) risultarono nella norma. Fu trattato con steroidi con beneficio. Fu eseguita una RM encefalica con mezzo di contrasto (dopo la terapia steroidea), che evidenziò una lesione assumente mezzo di contrasto in modo disomogeneo a livello pontino paramediano destra, non ulteriormente indagato.

Nel 2007 il paziente presentava una sintomatologia vertiginosa e nuovamente diplopia. Ad un nuovo controllo della RM encefalica con mezzo di contrasto si osservava la presenza di noduli assumente mezzo di contrasto a livello dell'emisfero cerebellare destra, sul pavimento del IV ventricolo, al passaggio mesencefalo-diencefalico ed in sede mediana-paramediana sinistra, mentre rimaneva sostanzialmente invariata la lesione pontina nota. La RM dell'as-

se spinale e l'esame liquorale risultavano normali. Il paziente è stato nuovamente sottoposto a terapia steroidea con regressione della sintomatologia clinica e del quadro radiologico. Ad aprile 2009 presentava nuovamente una sintomatologia vertiginosa, cefalea ed episodi di vomito. Alla RM encefalica con mezzo di contrasto si osservava un voluminoso espanso enhancing a livello cerebellare destro con effetto massa e compressione del IV ventricolo, senza evidenti segni di idrocefalo. Il paziente è stato sottoposto ad exeresi chirurgica di tale lesione. L'esame istologico ha evidenziato un linfoma diffuso a grandi cellule B. Il paziente ha quindi effettuato una RM dell'asse spinale con mezzo di contrasto, una TC toracica ed addominale con mezzo di contrasto, l'esame liquorale ed una biopsia osteomidollare che hanno escluso una estensione della malattia linfomatosa a livello sistemico. Attualmente sta effettuando un trattamento con metotrexate ad alte dosi.

DISCUSSIONE. Il linfoma primitivo del sistema nervoso centrale è una patologia che spesso pone dei problemi diagnostici, soprattutto quando colpisce pazienti giovani e immunocompetenti. Il precoce trattamento con gli steroidi, in caso di risposta con regressione delle lesioni, può ritardare la diagnosi. In questo caso è sicuramente peculiare la lunga storia di malattia, con un lungo intervallo fra le riacutizzazioni della malattia e l'ottima risposta al trattamento con steroidi.

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, U.O. di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista - Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan73@libero.it
Rivista Medica 2009; 15 (Suppl. 2): 324.

ISSN: 1127-6339.

Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-019-5.

XIV Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 4-7 ottobre 2009, Padova.

Copyright © 2009 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. www.rivistamedica.it

INDICE DEGLI AUTORI

- A**batangelo G., 228
 Abbadi S., 90, 91, 229
 Addeo R., 146
 Agati R., 72, 247
 Aguenouz M., 108
 Aiello C., 219
 Ajovalasit D., 204
 Al Sayyad S., 187
 Alessio L., 82
 Aliberti S., 293
 Allavena P., 103
 AlMBERgher M., 137, 265
 Alvaro L., 57, 214
 Ambrogio L., 313
 Ambrosetto P., 247
 Ambrosio G., 262, 263
 Amelio D., 184, 190
 Amendola D., 110
 Amichetti M., 184, 190
 Anania C.D., 157
 Anastasi G., 289
 Andreoli E., 118
 Anelli V., 120
 Angileri F., 108, 182, 245
 Anichini G., 139, 304
 Annovazzi L., 98, 118
 Annunziata M.A., 281
 Anselmo P., 69, 76
 Antenucci A., 116
 Antonelli M., 137, 139, 156, 264, 265
 Arcella A., 264
 Arcicasa M., 281
 Arcovio E., 137, 139, 265, 304
 Argenton F., 91, 226
 Arienta C., 221
 Arienti V., 254, 297
 Arlotta A., 293, 294
 Arpa D., 180, 182
 Artizzu S., 139, 304
 Asnaghi D., 101
 Assi A., 168
 Attinà G., 282
Bacci A., 72, 247
 Badioni V., 86, 208, 253
 Balbi S., 218
 Baldassa M., 255
 Balducci M., 193, 195
 Ballarin S., 232
 Ballin A., 97, 243
 Barbarino R., 298
 Barbò R., 29, 223
 Barone G., 282
 Baronzio G., 271, 272
 Barresi G., 241
 Barresi V., 241
 Basagni M.L., 76
 Bassetti C., 152, 271, 272
 Basso E., 33
 Basso G., 90, 91, 229, 230
 Battista M., 187
 Bello L., 103, 124, 125, 134
 Beltrami A.P., 94, 96, 242
 Beltrami C.A., 94, 96, 242
 Beltramo G., 31, 178
 Benassi M., 298
 Benvenuti L., 75, 202
 Beretta E., 221
 Beretta S., 206, 252
 Bergantin A., 31, 178
 Berlucchi S., 61, 273
 Bernardi D., 97, 243
 Bertani G., 124
 Berti F., 171, 173, 176, 256, 257, 318
 Bertin D., 33
 Bertolini F., 155, 224, 315
 Bianchessi D., 26, 217
 Bianchi E., 154
 Bianchi L.C., 31, 178
 Bianchi M., 130, 161
 Biassoni V., 34, 204
 Biroli A., 60
 Biroli F., 203, 223, 280
 Bistazzoni S., 310
 Boghi A., 313
 Boiocchi L., 103
 Boisselier B., 52
 Bolognini A., 74, 311
 Bompreszi C., 161
 Bosco E., 133
 Bosio M., 75, 202
 Botta C., 115
 Botturi A., 38, 149, 160, 211, 252, 295
 Braga M., 252
 Brait L., 31, 178, 239
 Brambilla Bas M., 278
 Brambilla M.G., 297
 Bramerio M., 254
 Briani C., 244
 Brines M., 117
 Broger M., 255
 Broggi G., 106, 178, 295
 Brogna C., 137, 156, 264, 265, 304
 Brunetti E., 110
 Brunetto G.M.F., 264, 304
 Bruzzone M.G., 155
 Bucci B., 110
 Buffone E., 55
 Bui F., 123
 Buonaguro A., 267
 Buonerba C., 163
 Burattini L., 291
 Buttarelli F., 264
Cacciacarne M., 132
 Caiffa A., 314
 Calatozzolo C., 101
 Caldera V., 98, 118
 Calderone M., 111, 112, 113, 122, 175, 244, 309
 Calgaro S., 235
 Calipari N., 187
 Calisto A., 289
 Calleri A., 155
 Callovini G.M., 74, 311
 Cama A., 20
 Campello M., 255
 Campeol M., 236
 Canazza A., 101, 239
 Candiago E., 223, 280
 Cangialosi R., 88, 267
 Cantisani P., 196, 198, 300, 317
 Capomolla C., 198
 Capparella V., 144
 Cappetta A., 290
 Carandente M., 262, 263
 Carapella C.M., 15, 56, 58, 116, 120, 151
 Cardali S., 108, 182, 245
 Cardinali M., 291
 Caretta A., 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238
 Carli P., 173, 283, 290
 Carlino C., 33
 Caroli M., 134, 145, 147, 161, 164, 169

- Carollo C., 18, 122, 123, 127, 244, 273, 309
 Carosi M., 120, 151
 Carrabba G., 124
 Carrara G., 288
 Carraturo M., 146
 Caruso C., 32, 59, 84
 Casaceli G., 124
 Casale M., 69, 76
 Casanova M., 34
 Cascinu S., 291
 Cassoni P., 99, 115, 322
 Castellano A., 124, 125
 Castiglione M., 134, 145, 169
 Cattani F., 58
 Causin F., 122
 Cavaggoni A., 231, 232, 233, 234, 235, 236
 Cavalleri F., 224, 315
 Cecalupo B., 304
 Cecchi P.C., 255
 Cecchin D., 123, 166, 171, 173, 290
 Ceccotti C., 186
 Cefalo G., 34
 Cefalo M.G., 294
 Cella G., 97
 Celli P., 216
 Cellini N., 193, 195
 Cerani P., 86
 Cerasoli S., 130, 154, 241
 Cerreta V., 152, 271, 272
 Cesselli D., 94, 96, 242
 Chiara M., 228
 Chiaranda I., 221
 Chiarion V., 318
 Chiostrini C., 59
 Chiriatti S., 57, 141, 319
 Chirico F., 262, 263
 Chirico L., 76
 Chiusa L., 99
 Cianchetti M., 190
 Cianciulli M., 32, 59, 84
 Ciccarino P., 171, 173, 176, 227, 256
 Cigliano A., 78
 Cilla S., 193, 195
 Cionini L., 299
 Citterio A., 254, 297
 Citton V., 244
 Ciusani E., 101, 239
 Civetta F., 78, 263
 Cividini A., 218
 Clerici C.A., 34
 Cobelli M., 315
 Coccia P., 282
 Cognetti F., 151
 Collice M., 254, 297
 Colosimo E., 314
 Colturani G., 86, 208, 253
 Comi G., 206
 Comi M., 187
 Comino A., 98
 Conte P.F., 224, 315
 Conti A., 108, 180, 182, 245, 289
 Conti C., 251
 Conti L., 116, 287
 Conti M., 255
 Cornalba G.P., 125
 Cortivo R., 228
 Costantini G., 234
 Costantini S., 76
 Crecco M., 120
 Cremonini A.M., 130, 154, 249
 Crescenzi M., 84
 Crespi V., 252
 Cristofori L., 66
 Croci D., 101, 239
 Crudo V., 115
 Cultrera F., 130
 Cuppini L., 155
- D**a Re L., 226
 D'Agostino A., 250, 307
 Dal Pos S., 122, 127, 244, 256, 257
 D'Alessandro M.G., 116
 Dall'Agata M., 154
 Dall'Oglio S., 184
 Dam M., 123
 D'Andrea M., 130, 249, 298
 Danesi R., 157
 Daramaras S., 251
 d'Avella D., 15, 44, 90, 91, 97, 111, 112, 113, 142, 171, 173, 176, 227, 228, 229, 231, 236, 237, 238, 243, 256, 257, 269, 276, 309, 318
 D'Avella E., 259
 De Benedictis A., 218
 De Berti G., 135, 305
 De Bortoli M., 44
 de Caro R., 289
 de Falco F.A., 153
 De Franco L., 299
 De Nicola M., 319
 De Nunzio G., 125
 De Pasquale D., 301
 De Pasquale M.G., 108
 de Paula U., 15, 48, 110, 287
 De Placido S., 163
 De Renzis C., 180, 182
 De Salvo M., 110
 De Santi M.S., 146
 De Santis A., 169
 De Santis G., 144
 Del Basso De Caro M., 28, 260, 261
 Del Matto N., 144
 Del Moro G., 91
 Del Prete S., 146
 Delattre J.Y., 52, 153
 Delfini R., 42, 137, 139, 156, 259, 264, 265, 266, 304
 Delfinis C.P., 304
 D'Elia A., 137, 139, 156, 264, 265, 266, 304
 Della Puppa A., 90, 91, 97, 123, 127, 166, 171, 173, 175, 176, 220, 226, 227, 228, 229, 243, 256, 257, 269, 276, 283, 290, 318
- Denaro L., 82, 90, 111, 112, 113, 220, 229, 231, 236, 237, 238, 309
 Deodato F., 193, 195
 Depenni R., 224, 315
 Di Giannatale A., 294
 Di Lorenzo C., 56
 Di Lullo L., 195
 Di Martino G., 260
 Di Meco F., 295
 Di Murro L., 298
 Di Nallo A., 120
 Di Palma A., 48, 287
 Di Rienzo A., 57
 Di Scipio E., 287
 Di Somma L.G.M., 141, 214, 319
 Di Stefano A.L., 100, 155, 217
 Diano A., 267
 Dinapoli L., 285, 286
 Dobran M., 57, 80, 141
 Domini P., 144
 Donati P.A., 303
 Donativi M., 125
 Donato V., 32, 59, 84
 Donofrio G., 231, 233, 235, 236
 Ducati A., 93, 322
- E**l-Maghraby H., 138
 Eoli M., 26, 100, 155, 217
 Erbetta A., 155
 Ermani M., 127, 173, 243
 Esposito V., 139
- F**abbietti L., 291
 Fabi A., 120, 151
 Fabrini A.M., 147, 164
 Fabrini M.G., 299
 Fabris Monterumici D.A., 83
 Faccioli F., 66
 Fadda A., 293
 Faedi M., 130, 154, 249
 Faggin R., 44, 111, 113
 Faggioni G., 283
 Faiola V., 146
 Falasca A., 224, 315
 Falcone C., 149, 211
 Falini A., 124, 125
 Falsini B., 293, 294
 Farace P., 184
 Fariello G., 219, 301
 Farina R., 211
 Fariselli L., 31, 101, 178, 239, 295
 Fassan M., 111, 112, 113, 309
 Fatigante L., 157
 Fedele D., 298
 Feraco P., 72, 247
 Ferrante E., 134
 Ferrarese C., 206
 Ferraresi V., 286
 Ferrari A., 34
 Ferraris M.M., 288
 Ferrero S., 103
 Ferro M., 193, 195
 Fidani P., 204, 219, 301
 Filippini G., 211

- Fina M.M., 250
 Finocchiaro G., 26, 100, 155, 217
 Fiorindi A., 131
 Fodale V., 245
 Fontana A., 224, 315
 Formica F., 57, 214
 Formichella A., 137, 139, 156, 264, 265, 304
 Forni M., 33
 Fortunato E., 230
 Fraioli C., 189, 192
 Fraioli M.F., 189, 192
 Franzini A., 178
 Frassoldati A., 315
 Frasson C., 90, 229, 230
 Frati A., 137, 156, 264, 265, 304
 Frattarelli M., 130, 154, 249
 Frosina P., 180, 182
 Fumagalli L., 101, 239
 Fumai V., 307
 Furina C., 186
 Furini L., 283
 Fusco F.M.R., 304
- G**
 Gagliardi R., 75, 202
 Gaglioli P., 33
 Gaini S.M., 103, 124, 134, 138, 145, 169
 Gallelli A., 242
 Galli C., 75, 202
 Gallo C., 135
 Gambin R., 66
 Gammone V., 74, 311
 Gandola L., 34
 Garbossa D., 324
 Gardiman M.P., 90, 111, 112, 113, 122, 123, 171, 173, 176, 227, 229, 256, 257, 269, 274, 276, 309
 Garrè M.L., 20
 Gaviani P., 38, 149, 160, 211, 252, 295
 Gazzola L., 277
 Genitori L., 34, 303
 Genovese L., 88
 Genovese M., 146
 Gentile P., 187
 Gentile S., 204, 324
 Gentili G., 154
 Germanò A., 108, 180, 245, 289
 Ghadirpour R., 140, 213, 305
 Ghielmetti F., 101, 239
 Ghimenton C., 55
 Giacobazzi P., 224, 315
 Giammarino D., 32, 84
 Giamundo A., 261
 Gianfreda C.D., 196, 300
 Giangaspero F., 34, 137, 156, 264, 265
 Giannelli E., 317
 Gilioli E., 55
 Giombini S., 34, 106, 178
 Giordana M.T., 93
 Giordano F., 303
 Giorgi C., 32
 Giovannini L., 281
 Giovannini M., 24
- Giri M.G., 184
 Giubilei C., 298
 Giudice E., 298
 Gladi M., 57, 141, 214, 319
 Godowicz T., 278
 Goetz P., 138
 Goffredo S., 198
 Gomellini S., 286
 Gozzoli L., 313
 Gramaglia A., 152, 271, 272
 Grandinetti A., 299
 Grasso G., 117
 Grecchi I., 104, 106
 Greco Crasto S., 147, 164, 322
 Greco F., 319
 Grespi S., 299
 Grifoni S., 93
 Grimod G., 280
 Griner A., 168
 Gualdi G., 137, 265
 Guarneri D., 159, 161
 Guarnieri G., 88
 Guarrasi R., 146
 Gugliotta P., 115
 Guidi E., 255
 Guidi J., 213
 Guidotti M., 206
 Guiducci G., 130, 154, 249
 Guri L., 86, 208, 253
 Guzzetti S., 26, 100, 217
- H**
 Hamoud E., 298
 Hegazy A., 266
 Hoang-Xuan K., 52, 153
- I**
 Iaccarino C., 135, 140, 213, 305
 Iacoangeli M., 57, 80, 141, 214, 319
 Iacopino D.G., 117
 Ianiri M., 193, 195
 Iati G., 187
 Imbesi F., 254, 297
 Ingrosso G., 298
 Innocenzi G., 310
 Iorio P., 130, 154
 Ippolito S., 140
 Isidori A., 310
 Isoardo G., 308
 Italiani M., 76
 Iurlaro S., 206, 208, 253
 Ius T., 94, 96, 242
- J**
 Jandolo B., 56, 285, 286
 Junemann C., 132, 288
- K**
 Kalfas F., 278
 Kitchen N., 138
 Koumpouros N., 268
- L**
 La Camera A., 254, 297
 La Torre D., 108, 182, 245, 289
 LaBussière M., 52
 Lalatta F., 26
 Lamperti E., 38, 149, 160, 211, 252, 295
 Lancellata L., 301
- Landi A., 137, 265
 Lania A., 134
 Lanotte M., 99
 Lanterna A., 203, 223, 280
 Lanzetta G., 151
 Lauro G., 101
 Lavanga A., 88
 Lazzareschi I., 293
 Lenzi B., 157
 Lenzi J., 266
 Leonardi M., 72, 204, 247
 Leone A., 198
 Licastro G.M., 168
 Limberti A., 308
 Liotti L., 294
 Locatelli M., 103, 134
 Lolli I., 147, 164
 Lombardi G., 166, 283, 290
 Longatti P., 131, 133, 251
 Longo D., 219, 301
 Lorentini S., 184, 190
 Lugini A., 144
 Luksch R., 34
 Lupo F.A., 128, 198, 300, 314
- M**
 Macaione V., 108
 Macchi V., 289
 Macchia G., 193, 195
 Maddalena G., 307
 Maderna E., 100, 104, 106
 Magnaguagno F., 269
 Magrassi L., 221
 Magrini S., 131
 Maiuri F., 28, 260, 261
 Maldì E., 99, 115
 Maluta S., 55
 Manara R., 61, 97, 122, 123, 127, 171, 173, 175, 176, 243, 244, 256, 257, 269
 Mandoi C., 116
 Maniglia R., 317
 Mantovani A., 103
 Mantovani C., 322
 Mantovani G., 134
 Mapelli M., 152, 271, 272
 Maranzano E., 69, 76
 Marasco R., 122, 244
 Marcello N., 135, 140, 213, 305
 Marchetti M., 31, 178
 Marchione A.M., 187
 Mardari R., 123, 175
 Marie Y., 52
 Marinelli A., 163
 Mariniello G., 260
 Marliani A.F., 72
 Martinella R., 96
 Martinelli Boneschi F., 103
 Marton E., 131, 133
 Martorano P., 319
 Marucci G., 247
 Marzi S., 120
 Maschio M., 56, 151, 285, 286
 Masotto B., 55, 60
 Massaccesi M., 193, 195

- Massimino M., 34, 204
 Mastrangelo S., 282
 Mattana F., 152, 271, 272
 Mattisi G., 82, 318
 Maugeri R., 117
 Maur M., 315
 Mauri M., 206
 Maurizi P., 294
 Mazzone P., 267
 Meazza C., 34
 Melcarne A., 132, 288
 Meli F., 117
 Meliadorò G., 184
 Mellai M., 98, 118
 Melone A.G., 266
 Melone G., 304
 Menchini L., 301
 Meneghelli P., 66
 Menghetti C., 169
 Merli R., 203, 223, 280
 Meroli M., 203
 Metro G., 151
 Mey V., 157
 Michelotto L., 228
 Michelozzi C., 124
 Midili F., 180, 182
 Milanaccio C., 20
 Milanese I., 31, 178, 239
 Mirri A., 287
 Mirri M.A., 151
 Mobilia A., 168
 Mocellini C., 313
 Molinaro L., 99, 115
 Molino L., 163
 Monaco A., 32, 59, 84
 Montinaro A., 196, 198, 300, 317
 Monzeglio O., 98
 Morace E., 58
 Morganti A.G., 193, 195
 Moriconi E., 80, 141
 Moro E., 91
 Morra I., 33, 288
 Moschioni C., 233
 Mottaran R., 171, 274
 Motti L., 140, 305
 Mucignat-Caretta C., 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238
 Munari M., 61, 273
 Murer B., 251
 Murgia A., 61
 Musacchio M., 193
 Musaio M., 128
 Musiello D., 94, 96, 242
 Mussa F., 303
 Muto M., 88
Naddeo M., 132, 308
 Nalli G., 86
 Napolitano M., 153
 Nardone A., 265
 Natacci F., 26
 Natali M.G., 196, 198
 Nava S., 152, 271, 272
 Nena U., 83
 Nicoletti M., 84
 Nicoli D., 135
 Novara F., 26
 Novelli E., 152
 Novero D., 324
Odreman F., 94, 96
 Opocher G., 61
 Oppido P.A., 58
 Orvieto E., 111, 123, 256, 257, 269, 274, 309
Paccapelo A., 291
 Pace A., 56, 58, 116, 120, 151, 161, 285
 Pace R., 144
 Pacelli R., 260
 Pagnan A., 97
 Paidakakos N., 308
 Paladini A., 196, 300
 Palazzi M., 101
 Palumbo R., 208, 253
 Panciani P.P., 93
 Pantaleoni C., 217
 Papaleo A., 196, 198
 Parenti G.F., 157
 Parlato C., 146
 Pasqualetti F., 299
 Passacantilli E., 266
 Passarin M.G., 55
 Pastorelli D., 166, 276, 283, 290
 Pauciulo A., 128
 Pavanello M., 20
 Pavesi G., 61, 122, 273, 309
 Peca C., 28, 260, 261
 Pedace F., 304
 Pedersini R., 55
 Pelaia P., 319
 Pellegrini D., 151
 Peretta P., 33
 Perez R., 132, 308
 Pericotti S., 223, 280
 Perilongo G., 44, 111, 112, 113
 Pero G., 297
 Perrone F., 299
 Petrella G., 74, 311
 Pettinato G., 28
 Piazza A., 98
 Piccardi M., 293
 Piccioli M., 287
 Piccirilli M., 137, 265
 Picco E., 147, 159, 161, 164, 321, 322, 324
 Pichierri A., 264
 Pieri F., 157
 Piermattei A., 193, 195
 Pingitore D., 85, 186
 Pinna G.P., 224, 315
 Pinzi V., 120, 151
 Pisanello A., 135, 213, 305
 Piscopo A., 195
 Pistollato F., 90, 91, 229
 Plebani M., 243
 Podda M., 34
 Poggi G., 34
 Polastri D., 34
 Pollo B., 100, 104, 106
 Poloni M., 29, 223
 Pompili A., 151
 Pontin S., 281
 Pontoriero A., 180, 182
 Pontoriero D., 180
 Portaluri F., 169
 Porzionato A., 289
 Pressello M.C., 59, 189, 192
 Proto P., 250
 Puma N., 282
 Punzo A., 262, 263
 Puppato E., 242
Quadri N., 280
 Quattrocchi C.C., 219
 Quilici P., 278
Raco A., 156, 265
 Rafanelli C., 213
 Ragazzi P., 33
 Rampazzo E., 90, 91, 229
 Rampini P., 134
 Ratti P.L., 86, 208, 253,
 Rauco A.M., 144
 Ravasio A., 152, 271, 272
 Raza G.H., 110
 Redaelli M., 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238
 Reverzani A., 140
 Riccardi R., 282, 293, 294
 Ricciardi F., 310
 Ricciardi G.K., 184
 Ricciardi S., 157
 Ricciuti R., 291
 Ridola V., 282
 Rinaldi A., 287
 Rinaldi M., 64, 213
 Rispoli R., 216
 Riva D., 26, 34, 204
 Riva M., 86, 206, 208, 253
 Rizzo D., 294
 Rizzo P., 255
 Rizzotti A., 184
 Rocco P., 259
 Rojas M., 137, 265
 Rolli M., 196, 198, 300
 Rolma G., 122, 127
 Rombi B., 190
 Romeo F., 250, 307
 Romito S., 193
 Rossetto M., 171, 173, 175, 176, 257, 318
 Rossi R., 69, 76
 Rossi S., 131
 Rosso M.G., 313
 Rotilio A., 82, 142, 166, 171, 173, 176, 227, 274, 276, 283, 318
 Rovati R., 315
 Rudà R., 99, 115, 147, 159, 161, 164, 321, 322, 324
 Ruffo P., 85, 186
 Ruggieri A., 259
 Ruggieri V., 193, 195

- Ruggiero A., 282
 Ruggiero M., 319
 Russillo M., 151
 Russo D., 196, 198
 Rychlicki F., 291
- S**
 Sabadini R., 140
 Saggiolato G., 97, 243
 Saini M., 106
 Saletti V., 26
 Salmaggi A., 38, 101, 104, 149, 160, 206, 211, 239, 252, 295
 Salsano E., 26, 104
 Salvati M., 137, 139, 156, 193, 195, 264, 265, 266, 304
 Salvinelli F., 319
 Sanson M., 52, 153
 Santamaria L.B., 245
 Santangelo M., 250, 307
 Santantonio M., 196, 198
 Santarelli M., 144
 Santelli L., 244
 Santoni R., 298
 Santoro A., 137, 139, 156, 264, 265, 266, 304
 Santoro M., 85, 186
 Sanzo M., 303
 Saponiero A., 287
 Sardi I., 303
 Sardo L., 303
 Sartori G., 224
 Sartori M.T., 97, 243
 Scanarini M., 220
 Scapati A.M., 32, 59, 84
 Sceni G., 187
 Scerrati M., 57, 80, 141, 214, 319
 Schiariti M., 138
 Schiffer D., 98, 118
 Schwarz A., 255
 Sciarone Jr. G., 108, 245
 Scienza R., 61, 82, 90, 91, 97, 113, 123, 142, 166, 171, 173, 175, 176, 226, 227, 229, 243, 256, 257, 269, 273, 274, 276, 283, 290, 318
 Scotti G., 124, 125
 Scotti V., 147, 164, 299
 Senetta R., 99, 115, 322
 Serino D., 75
 Serra A., 204
 Servadei F., 135, 140, 213, 305
 Settembrini G., 250
- Severi P., 278
 Sfacteria A., 117
 Sgubin D., 251
 Sherkat S., 287
 Sicignano M., 203, 223, 280
 Silvani A., 38, 149, 160, 206, 210, 211, 239, 252, 295
 Simonetti F., 34
 Sinigaglia R., 83
 Siniscalchi A., 287
 Siragusa C., 180, 182
 Skrap M., 94, 96, 242
 Soffietti R., 99, 115, 125, 147, 159, 161, 164, 321, 322, 324
 Solero C.L., 34, 106, 178, 295
 Spacca B., 303
 Spada A., 134
 Spagliardi R., 208, 253
 Sparano L., 28
 Sperati F., 285, 286
 Sperber S.A., 86, 208, 253
 Sperduti F., 151
 Sperduti I., 116, 151
 Spreafico F., 34
 Sterzi R., 206, 254, 297
 Sticchi G., 128, 314
 Strazzacappa S., 230
 Strigari L., 189, 192
- T**
 Tabano A., 218
 Tabarroni S., 213
 Tagliagambe A., 157
 Tarantino R., 259
 Tarenzi L., 159
 Telera S., 151
 Terenziani M., 34
 Tiso N., 91, 226
 Toffanin E., 230
 Toffoletto B., 242
 Tomasello F., 108, 180, 182, 245, 289
 Tomassini A., 130, 249
 Tomei G., 218
 Tonnarelli G.P., 168
 Tortorelli G., 298
 Tosatto L., 269, 276
 Toscano S., 250, 307
 Trabalzini F., 142
 Traficante D., 195
 Trevisan E., 99, 147, 159, 161, 164, 321, 322, 324
 Trignani R., 291
 Trincia G., 251
- Triolo G., 94
 Tripodi M., 255, 307
 Trippa F., 69, 76
 Truci G., 206
 Turazzi S., 55, 60
- U**
 Usilla A., 204
- V**
 Vago C., 204
 Valente G., 98
 Valentini A., 224, 315
 Valentini C., 288
 Valentini V., 193, 195
 Valletta L., 100, 217
 Vannelli S., 33
 Vannozzi R., 299
 Vecchione D., 261
 Verdun di Cantogno L., 115
 Vergara P.L., 28
 Veronesi V., 249
 Vidali A., 244
 Vidiri A., 56, 120, 151, 286
 Vindigni A., 94, 96
 Vindigni M., 94, 96, 242
 Vindigni V., 228
 Viscardi E., 44, 111, 112, 113
 Vita G., 108
 Vitale G., 78
 Vitarelli E., 241
 Vitelli E., 208, 253
 Volpin L., 277
- W**
 Widesott L., 184
- Z**
 Zagotto G., 232
 Zambon G., 277
 Zanatta P., 133
 Zanusso M., 277
 Zappalà V., 93
 Zavan B., 228
 Zavanone M., 134
 Zeccolini F., 88
 Zekaj E., 145
 Zella M.A.S., 145, 169
 Zilioli A., 206, 208, 253
 Zoia C., 218
 Zotti P., 281
 Zunarelli E., 224, 315
 Zustovich F., 97, 123, 166, 171, 173, 175, 176, 243, 256, 257, 269, 283, 290

Recensioni

AA.VV.

NON CHIEDERMI COME STO MA DIMMI COSA C'È FUORI

Mondadori Electa, Milano, 2008
Pag. 216, Euro 22,00
ISBN 978-88-370-6504-1



Vivere la malattia oncologica non può e non dovrebbe essere solo percorso diagnostico-terapeutico. È pur sempre vita. Ma quale vita? Negli anni siamo stati abituati, di tanto in tanto, a leggere le esperienze di malati, soprattutto adulti, tranne qualche rara eccezione, che descrivono il loro stato di malattia. Si tratta soprattutto di malati oncologici o vascolari. Molti i medici che malauguratamente si trovano dall'altra parte della scrivania, senza camice e con addosso solo un pigiama. Spesso sono descrizioni di calvari, toccanti e devastanti allo stesso tempo. Spesso, soprattutto i medici, denunciano che non si erano resi conto, durante la loro professione attiva, prima della malattia, del travaglio esistenziale dei pazienti. Ma quando sono coinvolti i bambini, forse, è ancora peggio. Il 13 novembre 2006, presso il Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano (Pordenone), veniva inaugurata l'"Area Giovani": spazio-progetto dedicato agli adolescenti e ai giovani malati di tumore che sog-

giornano in Istituto. Quattro stanze a misura di adolescente, colorate e contraddistinte da altrettanti immagini fantastiche che campeggiano sulle loro porte: un leone per la stanza arancio, un sole per la stanza gialla, un albero per quella verde ed il dio Nettuno per quella azzurra. Una stanza rosa completa questa zona ed è uno spazio dedicato agli incontri, agli amici, allo svago. Lungo il corridoio vi sono oggetti a misura di bambino. Il tutto è completato da una libreria che col passare del tempo si accresce di nuovi libri, DVD, videocassette. C'è anche una postazione internet.

Questa libreria ora ha un libro in più: quello scritto dagli stessi piccoli ospiti. "Non chiedermi come sto ma dimmi cosa c'è fuori" è infatti una raccolta di pensieri, diari, lettere, e-mail ed sms dei piccoli protagonisti segnati dalla malattia oncologica che hanno lasciato in quelle stanze i loro scritti, le loro poesie, le loro lettere o pensieri in libertà. Leggendo queste testimonianze si avverte che l'angoscia prevale quando la malattia ha il sopravvento, ma che molti sono anche i momenti di felicità quando si raggiunge una piccola vittoria terapeutica o si sconfigge il tumore. Il libro costituisce un mezzo per capire come vivono le loro emozioni e come si rapportano con la vita i pazienti più giovani.

"Vogliamo che dal libro arrivi un messaggio importante alle scuole e ai coetanei di questi ragazzi", sostiene Maurizio Mascarin, uno dei promotori di questa iniziativa. "Il titolo del volume", prosegue il medico "è la frase che Annalisa diceva a tutte le sue amiche che le telefonavano quando era ricoverata in isolamento al CRO di Aviano".

Ben vengano quindi queste esternazioni di piccoli adulti che sanno riportare nella giusta dimensione l'essenza del vivere e la futilità della noia giovanile del nuovo millennio. Esercizio mentale utile anche agli addetti ai lavori, medici e

personale, che non sempre si ricordano che il loro ruolo è sì di curare, ma anche di accompagnare un percorso la cui meta ultima non è detto che sia la "guarigione".

Il volume è corredato dalle foto di Attilio Rossetti e dai disegni di Ugo Furlan ed ha visto la partecipazione anche di molte mamme, degli amici dei giovani pazienti e degli operatori sanitari.

Il progetto editoriale è di Katia Bianchet, Elena Giacomello, Maurizio Mascarin, Nancy Michilin, Ivana Truccolo e Margherita Venturelli del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano.

BRUCE R. KORF

GENETICA E GENOMICA UMANA

Springer-Verlag, Milano, 2009
Pag 378, Euro 64,95
ISBN 978-88-470-1149-6



"Penso alla genetica come studio della struttura e della funzione dei singoli geni, della loro trasmissione attraverso le famiglie e nelle popolazioni, come pure dei loro effetti sullo sviluppo e la salute degli individui" specifica B.R. Korf, e aggiunge: "La genomica invece studia gruppi di geni allo scopo di com-

prendere come questi, in modo coordinato, funzionino nello sviluppo e nei meccanismi sia fisiologici che patologici". Facile dedurre, quindi, che tutto il nostro stesso esistere, nel fisiologico come nel patologico, sottende alle leggi genetiche. Prendiamo in considerazione, in specifico, la patologia tumorale. Già nei primi anni del ventesimo secolo, grazie al patologo Theodor Boveri si conosceva l'esistenza di un rapporto imprescindibile fra cancro e genetica, ancora prima che si affermasse il concetto di gene. Quattro diversi tipi di evidenze, rafforzatesi nei decenni successivi, hanno portato a queste deduzioni: le alterazioni cromosomiche rilevate nelle cellule tumorali; il riscontro di famiglie con particolare predisposizione ad un tipo di cancro; l'osservazione che i carcinogeni sono spesso anche mutageni; infine, il fatto che chi è portatore di deficit di riparazione del DNA va incontro maggiormente a sviluppare tumori. Grazie alla genetica la diagnostica del cancro è stata rivoluzionata, ma le terapie in uso dipendono ancora grandemente dalla chirurgia o dal tentativo di distruzione indiscriminato delle cellule in divisione da parte di farmaci tossici o delle radiazioni ionizzanti. Questa è una strada, comunque la si veda, perdente. Infatti, gli effetti collaterali sono la conseguenza della distruzione di cellule non tumorali ed i fallimenti della terapia sono dovuti alla non completa eliminazione di tutte le cellule tumorali. C'è, invece, la fondata speranza che nuovi approcci terapeutici nascano dalla sempre più approfondita conoscenza dei meccanismi genetici che sottendono la patologia tumorale. Una migliore mira nel colpire il tumore potrebbe arrivare dalla farmacogenetica, ma, soprattutto dalla terapia genica. In alcune patologie sono già stati ottenuti dei risultati, in altre ci sono buone prospettive. Così nell'ambito del sistema nervoso centrale gli herpesvirus, quali vettori virali, possono essere utili per trasferire nell'ospite, sotto forma di DNA a doppio filamento, geni di grandi dimensioni o anche più geni contemporaneamente. Essendo par-

ticolarmente neurotropi possono fornire qualche speranza nella riuscita di trattamento di alcune patologie neurologiche.

È poi di questi giorni una scoperta che potrebbe portare a nuove terapie contro i tumori al cervello. Due ricercatori italiani della Columbia University Medical Center di New York, Antonio Iavarone e Anna Lasorella, hanno identificato una nuova e sorprendente funzione per la proteina Huw1, una molecola che si è rivelata indispensabile per la corretta programmazione delle cellule staminali del cervello. La nuova scoperta ha rivelato che la stessa proteina viene eliminata durante lo sviluppo dei tumori del cervello più maligni che colpiscono bambini e adulti (glioblastoma multiforme). "La perdita di Huw1 potrebbe essere una importante tappa nello sviluppo dei tumori cerebrali più maligni ed una modalità mirata di terapia per questo tipo di tumori potrebbe derivare dal riuscire ad aumentare la funzione di Huw1 nelle cellule tumorali", sostiene la Dott.ssa Lasorella. "Il nostro studio è una conferma di quanto sia necessario capire a fondo la funzione normale di un gene per poterne decifrare il suo ruolo nei tumori umani", ribadisce il Dott. Iavarone. Se questo è il presente e sarà il futuro, il volume di B.R. Korf, del Dipartimento di Genetica dell'Università dell'Alabama, ci accompagna, passo passo, dalla conoscenza della struttura e funzione del DNA fino alle ricadute diagnostiche e terapeutiche delle attuali conoscenze geniche.

Ma è anche il trampolino di partenza per portarci a nuove frontiere, dai risvolti ancora tutti da decifrare. Per esempio, a lungo si è dato per scontato che una mutazione del DNA che non porta ad alterare la proteina prodotta sia da considerarsi "silente". Si sta invece scoprendo che queste mutazioni "silenti" non lo sono per niente e possono influire sulla salute umana attraverso una complessa serie di meccanismi.

Questa edizione del libro, seconda edizione italiana derivata della terza americana, dà particolare risalto agli aspetti tecnologici d'avanguar-

dia e alle più recenti problematiche genetiche, oltre a offrire una serie di nuovi strumenti didattici, come le seguenti rubriche: "Caso clinico" in cui sono trattate le più importanti patologie genetiche; "Implicazioni etiche" che trattano argomenti di natura etica correlati; "Punti chiave" posti all'inizio di ciascun capitolo come sommario degli argomenti trattati; "In primo piano" in cui compaiono gli argomenti più attuali; "Problemi per l'autovalutazione" e le "Lectures consigliate" per un maggiore approfondimento delle singole tematiche.

Interessante il sapiente uso dello schema didattico PBL (Problem Based Learning) dove il lettore affronta l'argomento leggendo un caso clinico e viene contemporaneamente accompagnato da tutta l'impalcatura di conoscenze scientifiche che ne permettono l'interpretazione. Uno studio meno arido e più partecipato.

Il volume è diviso in due ampie sezioni:

- principi fondamentali della genetica umana:
 - struttura e funzione del DNA,
 - variabilità genetica,
 - modalità di trasmissione genetica,
 - il genoma umano,
 - eredità multifattoriale,
 - la divisione cellulare e cromosomi,
 - genetica di popolazione,
 - genetica del cancro;
- la genetica nella pratica medica:
 - traslocazioni cromosomiche,
 - diagnostica molecolare,
 - screening dei neonati,
 - genetica dello sviluppo,
 - screening dei portatori,
 - valutazione del rischio genetico,
 - test genetici per il rischio di neoplasie,
 - farmacogenetica,
 - terapia genica,
 - soluzione dei problemi,
 - glossario.

Una lettura che fa bene non solo agli addetti ai lavori, ma soprattutto ai chirurghi ed ai radioterapisti, per far comprendere che, il loro operato, ancora essenziale, dovrebbe, sempre più, interagire con l'ambiente della genetica. Per il bene del paziente.

EDITORE - PUBLISHER

new MAGAZINE S.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento, Italy

DIREZIONE, REDAZIONE, PUBBLICITÀ - MANAGING EDITOR, ADVERTISING

new MAGAZINE edizioni, viale Rovereto 51, 38122 Trento, Italy

www.rivistamedica.it - e-mail: redazione@rivistamedica.it

www.newmagazine.it - e-mail: info@newmagazine.it

STAMPA - PRESS

Nuove Arti Grafiche, via dell'Ora del Garda 25, Z.I. sett. A, Gardolo (TN) 38121, Italy

COMITATO REDAZIONALE - EDITORIAL STAFF

DIRETTORE RESPONSABILE - EDITOR-IN-CHIEF

Bruno Zanotti

RESPONSABILE REDAZIONE - EXECUTIVE EDITOR

Angela Verlicchi

SEGRETERIA EDITORIALE - EDITING ASSISTANTS

Roberto Adami, Ida Marchi, Carla Zanotti

CONSULENTI - EDITORIAL ADVISORS

Gian Pio Adami, Francesco Crosato,
Mario Morea, Marco Ruini, Mauro Senter

© Copyright 2009 by new MAGAZINE s.r.l.

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo senza il permesso scritto dell'Editore.

Autorizzazione del Tribunale di Trento del 18.01.96 - Iscrizione Registro della Stampa al n. 886 - Trimestrale.

Il materiale ricevuto anche se non pubblicato non verrà restituito. Il contenuto degli articoli pubblicati non rispecchia necessariamente la posizione della rivista. Gli Autori scrivono e sviluppano liberamente le proprie opinioni delle quali assumono ogni responsabilità legale e morale.

Gli Autori, i Curatori e l'Editore hanno posto particolare attenzione affinché, in base alle recenti conoscenze mediche, procedure, farmaci e dosaggi siano riportati correttamente. Declinano, comunque, ogni responsabilità sul loro uso e consigliano di consultare le note informative delle Industrie produttrici ed i dati della letteratura. I riferimenti legislativi sono stati controllati, ma il rimando alle pubblicazioni ufficiali è d'obbligo.

Questa pubblicazione è inclusa e indicizzata in ELSEVIER Bibliographic Databases.



Il periodico è associato all'Unione Stampa Periodica Italiana ed è letto da "L'Eco della Stampa", Milano.

La rivista è stampata su carta ecologica che non contiene acidi, cloro ed imbiancante ottico.

Numero singolo: 20 euro

Abbonamento annuale: 40 euro

© Copyright 2009 by new MAGAZINE s.r.l.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without written permission of the copyright holder.

Authorized by the Tribunale in Trento, 18.01.96 - Subscription Registration, n. 886 - Quarterly.

Published and/or unpublished submission material will not be returned to Authors. The data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the sole responsibility of the Author or advertiser concerned. Accordingly, the Publisher, the Editors and their respective employees accept no responsibility or liability for any inaccurate or misleading data, opinion, or statement.

The Authors and Editors have made every effort to ensure the accuracy of the information contained in this journal, particularly with regard to procedure, drug selection and dose. However, appropriate information sources including pharmaceutical producers and referenced material should be consulted, especially for drugs and/or procedures.

This publication is screened and indexed in ELSEVIER Bibliographic Databases.

This publication is member of USPI and reviewed by "L'Eco della Stampa", Milano, Italy.

This publication was printed on ecological paper which does not contain acids, chlorine, or bleach.

Single issue: 20 euro

Annual subscription: 40 euro

In copertina il famoso "Teatro Anatomico" di Palazzo del Bò (storica sede dell'Università, la seconda più antica d'Italia) a Padova. Fu ideato nel 1594 dal celebre docente di chirurgia e di anatomia Girolamo Fabrizi d'Acquapendente (1533-1619) ed inaugurato il 16 gennaio 1595. Il teatro, luogo adibito alle dimostrazioni anatomiche (qui si potevano sezionare i cadaveri a scopo scientifico), è composto da sei piani ellittici in legno, capaci di 300 posti a sedere, che si alzano intorno al tavolo settorio. Sotto quest'ultimo c'era un canale che serviva per l'eliminazione dei rifiuti. Quello patavino è il più antico teatro anatomico "stabile" a tutt'oggi conservato. Prima i teatri anatomici erano temporanei, a Padova questi venivano allestiti almeno a partire dalla seconda metà del Quattrocento, e consistevano in una semplice impalcatura con assi e chiodi che veniva realizzata appositamente in occasione di quello che oggi definiremmo "corso pratico" di anatomia, per essere subito dopo smantellata.

SINCE 2009



SINCE 2009

A NEW TITLE FOR THE MONOGRAPHIC ISSUES OF RIVISTA MEDICA

TOPICS in MEDICINE provides current and comprehensive information on focused health topics. Each issue:

- is devoted to a selected topic, presented from a variety of perspectives,
- *has an editor(s) with a team of authors selected by the editor(s)*,
- on average has seven or eight articles (in English language),
- has international standard book number, ISBN, and distribution by Del Porto.

The scientific periodical is indexed in Elsevier Bibliographic Databases and is present in the catalogue of the National Library of Medicine of Bethesda (USA) and of the British Library (GB).

TOPICS in MEDICINE encourages experts and representatives of the medical world **TO SUGGEST TOPICS** for the monographic issues and **TO BE EDITORS** of the publication which they will “supervise” together with the journal staff, once the project has been approved. After the personal invitation to the authors by editor(s), the journal staff handles all contacts with the contributing authors and assembles the volume.

THE PRIMARY CRITERION FOR PUBLICATION IS THAT THE MANUSCRIPT SHOULD CONTRIBUTE TO A NEW OR MORE INTEGRATED PERSPECTIVE ON A SIGNIFICANT HEALTH THEME.

To contact **TOPICS in MEDICINE** regarding a submission please email:

contact@topicsmedicine.com



Nel
melanoma
maligno
disseminato

MUPHORAN[®]

Fotemustina

Nei
Tumori
Cerebrali
Primitivi

PER ANDARE OLTRE

 **ITALFARMACO**
Linea immuno-oncologica

www.italfarmaco.com

NEW MAGAZINE EDIZIONI

NEW MAGAZINE EDIZIONI

NEW MAGAZINE EDIZIONI

NEW MAGAZINE EDIZIONI



NEW MAGAZINE EDIZIONI

new MAGAZINE edizioni

Via dei Mille 69 - 38122 Trento - Italy
e-mail: info@newmagazine.it

www.newmagazine.it
www.rivistamedica.it
www.topicsmedicine.com

La new MAGAZINE pubblica monografie scientifiche, atti di convegni, raccolte di abstracts,
cataloghi culturali, riviste e manuali tecnici a distribuzione internazionale

*Per i vostri articoli, per i lavori e le pubblicazioni congressuali
contattate la redazione scientifica*

Rivista Medica:
e-mail: redazione@rivistamedica.it

Topics in Medicine:
e-mail: contact@topicsmedicine.com



NEW MAGAZINE EDIZIONI

ISBN 978-88-8041-019-5



9 788880 410195