

Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

X

CONGRESSO NAZIONALE
e CORSO RESIDENZIALE
della
ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI NEURO-ONCOLOGIA

Napoli, 7-9 novembre 2005



Università degli Studi
Federico II



ANTONIO
CARDARELLI
Azienda
Ospedaliera di Rilievo
Nazionale

Abstracts

**X CONGRESSO NAZIONALE e
CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA
di NEURO-ONCOLOGIA**

Napoli, 7-9 novembre 2005

Presidenti del Congresso

Francesco Maiuri

Cattedra di Neurochirurgia
Università "Federico II"
Via Pansini, 5 - 80131 Napoli
Tel. 081 7462583 - Fax 081 7462594

Giovanni Profeta

Struttura Complessa di Neurochirurgia
AORN Cardarelli
Via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli
Tel. 081 7472821 - Fax 081 7472820

Segreteria Scientifica

Rocco Cangialosi

Struttura Complessa di Neurochirurgia
AORN Cardarelli
Via A. Cardarelli, 9 - 80131 Napoli
Tel. 081 7472535 - Fax 081 7472548

Carmela Peca

Cattedra di Neurochirurgia
Università "Federico II"
Via Pansini, 5 - 80131 Napoli
Tel. 081 7464371 - Fax 081 7462594

Maria Serena de' Santi

Divisione di Neurochirurgia
AOR Umberto I
Via Ricco 50 - 84014 Nocera Inferiore (SA)
Tel. 081 9213307 - Fax 081 9213289

Alfredo Marinelli

Cattedra di Oncologia
Università "Federico II"
Via Pansini, 5 - 80131 Napoli
Tel. 081 7463660 - Fax 081 2203147

Roberto Pacelli

Servizio di Radioterapia
Università "Federico II"
Via Pansini, 5 - 80131 Napoli
Tel. 081 7463563 - Fax 081 5457081

Vincenzo Ravo

U.O.C. di Radioterapia
P. O. Ascalesi - ASL NA 1
Via Egiziaca a Forcella 31 - 80100 Napoli
Tel. 081 2542137 - Fax 081 714473



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

Consiglio Direttivo A.I.N.O.

Presidente	R. Soffietti, Torino
Past-President	M. Scerrati, Ancona
Segretario	C. M. Carapella, Roma
Tesoriere	U. De Paula, Roma
Consiglieri	A. Boiardi, Milano
	R. Ferracini, Bologna
	G. Finocchiaro, Milano
	L. Palma, Siena
	G. Perilongo, Padova

Sede Segreteria A.I.N.O.

Divisione di Neurochirurgia
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"
Via E. Chianesi, 53 - 00144 Roma
Tel 06 52662721 - Fax 06 52666144

INDICE

1° Tema di Relazione **MENINGIOMI ATIPICI, MALIGNI E RECIDIVI**

INQUADRAMENTO NOSOLOGICO E NEUROPATOLOGICO	p.	2
MENINGIOMI: CARATTERISTICHE BIOMOLECOLARI	p.	4
LIMITI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO	p.	5
LA RADIOTERAPIA DEI MENINGIOMI BENIGNI, ATIPICI, MALIGNI E RECIDIVI	p.	6
LA TERAPIA MEDICA DEI MENINGIOMI	p.	9
IL PROBLEMA BIOLOGICO DELLE RECIDIVE DI MENINGIOMA	p.	10
COMUNICAZIONI SUL TEMA	p.	11

2° Tema di Relazione **LE METASTASI CEREBRALI**

EPIDEMIOLOGIA E PROGNOSI DELLE METASTASI CEREBRALI	p.	48
LE INDICAZIONI ALLA CHIRURGIA	p.	49
LE METASTASI DA PRIMITIVO IGNOTO	p.	51
TERAPIE DI SUPPORTO E QUALITÀ DI VITA NELLE METASTASI CEREBRALI	p.	53
COMUNICAZIONI SUL TEMA	p.	55

3° Tema di Relazione **LE EPILESSIE TUMORALI**

EPILESSIA TUMORALE: EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	p.	74
LA TERAPIA CHIRURGICA	p.	77
L'IMPATTO DELLA RADIOTERAPIA E DELLA CHEMIOTERAPIA	p.	78
PROFILASSI E GESTIONE DELLE CRISI POST-OPERATORIE PRECOCI NEI PAZIENTI OPERATI PER TUMORI CEREBRALI	p.	80
I FARMACI CONVENZIONALI	p.	82
SEIZURE MANAGEMENT IN BRAIN TUMORS	p.	85
COMUNICAZIONI SUL TEMA	p.	89
COMUNICAZIONI BIOLOGIA E PATOLOGIA	p.	101
COMUNICAZIONI DIAGNOSI E TERAPIA	p.	117



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

**X CONGRESSO NAZIONALE e CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA
Napoli, 7-9 novembre 2005**

**1° Tema di Relazione
MENINGIOMI ATIPICI, MALIGNI E RECIDIVI**

INQUADRAMENTO NOSOLOGICO E NEUROPATOLOGICO

Prof. ssa M. Del Basso De Caro

I meningiomi rappresentano dal 13 al 26% di tutti i tumori intracranici.

Una minoranza di questi tumori, classificati secondo il recente sistema proposto dalla WHO nel 2000 in meningiomi atipici e maligni, mostra aspetti istopatologici e clinici indicativi di comportamento biologico aggressivo. I primi costituiscono il 4,7-7,2% di tutti i meningiomi, mentre più rari appaiono i secondi (1,0-2,8%).

Da ampie casistiche riportate in letteratura, circa il 2% dei meningiomi benigni si trasforma in forme maligne, ed il 28,5% dei tumori recidivati mostra innalzamento del grading.

I recenti criteri classificativi, oltre ad una rivisitazione del grading dei diversi sottotipi, riservano la definizione di "meningioma atipico" a lesioni mitoticamente attive (4 o più mitosi x 10 HPF) o che mostrino 3 o più delle seguenti caratteristiche: perdita di architettura lobulare, nucleoli prominenti, aumentata cellularità, presenza di piccole cellule con incrementato rapporto nucleo/citoplasma, foci di necrosi spontanea ed infiltrazione del parenchima cerebrale.

I criteri patologici necessari per porre diagnosi di "meningioma anaplastico" prevedono, invece, la presenza di più di 20 mitosi x 10 HPF o di aspetti citologici di franca malignità, con pattern carcinoma-, sarcoma- o melanoma-like.

La combinazione caleidoscopica di variabili cliniche e prognostiche presenti in una popolazione di pazienti affetti da meningioma, può complicare lo studio del patologo in un singolo caso, così come il tentativo di comprimere aspetti patologici multipli, talora solo focali e spesso discordanti, in un rigido schema classificativo, può risultare estremamente difficoltoso, con evidenti rischi di overgrading o di undergrading.

Sebbene, quindi, i recenti criteri classificativi WHO 2000 siano più "prescrittivi" dei precedenti schemi proposti, rimangono pur sempre delle "sbavature", legate alla natura soggettiva di alcuni di questi criteri.

La persistente, seppur parziale, inadeguatezza del sistema di grading adottato, sia talora nella formulazione di una diagnosi precisa, che nel conseguente, deludente e frustrante management del paziente, impone studi più approfonditi della biologia di questi tumori, soprattutto, verosimilmente, della genetica della progressione dalle forme benigne, a quelle atipiche e maligne, per individuare eventuali anomalie già presenti in tumori benigni ma che "andranno male", prima della loro progressione istopatologica in forme aggressive. Gli eventi clinici e biologici della progressione tumorale si ipotizza che rappresentino il risultato di una selezione sequenziale di popolazioni variabili all'interno di un clone neoplastico geneticamente instabile in continua espansione (evoluzione clonale di Torbjörn Caspersson). Al momento attuale, due classi di geni sono coinvolte nello sviluppo e nella progressione del cancro: proto-oncogenes e tumor-suppressor genes. I proto-oncogeni sono normali geni cellulari implicati nel controllo della crescita cellulare. Le mutazioni possono convertire i proto-oncogeni in oncogeni attivati che sovrintendono la crescita delle cellule tumorali. Fino ad ora, sono stati identificati 70 proto-oncogeni. Il loro bersaglio è localizzato in differenti compartimenti e funzioni della cellula, come nei recettori per la crescita cellulare, nei fattori di crescita cellulare, nel sistema di trasduzione intracellulare, nelle proteine che regolano il ciclo cellulare e nei fattori di trascrizione. In generale, il mutamento che attiva il proto-oncogene cellulare a oncogene si ottiene per aumento delle proteine del gene, per inaspettata espressione del gene o per delezione del dominio regolatorio del gene. E' stato identificato un insieme di alterazioni genetiche associate allo sviluppo del meningioma e corrispondente al grado WHO, che comprende la perdita di materiale dal braccio lungo del cromosoma 22, dove ha sede il gene NF2.

Numerosi, inoltre, sono i geni probabilmente implicati nei processi di iniziazione del meningioma (BAM 22, *membro della famiglia delle b-adaptine* e l'MN1). Nei meningiomi atipici sono state osservate alterazioni cromosomiche non casuali di complessità crescente, consistenti in perdite di 1p, 6q, 10q, 14q, 17p e 18q e in acquisizioni di 20q, 12q, 15q, 1q, 9q e 17q. La perdita del braccio lungo del cromosoma 14 è associata al sesso maschile e ad un maggior rischio di recidiva tra i pazienti con meningioma benigno.

Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningioma: a review. *Neurosurgery* 2005; 57 (3), 538-550.

Willis J, Smith C, Ironside JW, Erridge S, Whittle IR, Everington D. The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31 (3), 141-149.

Lee JYK, Finkelstein S, Hamilton RL, Rekha R, King JT, Omalu B. Loss of Heterozygosity analysis of benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *Neurosurgery* 2004; 55 (5), 1163-1174.

Al-Mefty O, Kadri PAS, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stangeby C, Husain M. Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *J Neurosurg* 2004; 101, 210-218.

MENINGIOMI: CARATTERISTICHE BIOMOLECOLARI

Felice Giangaspero (Roma)

L'iniziazione del processo neoplastico nei meningiomi è legata all'inattivazione di uno o più membri della superfamiglia delle proteine 4.1. che comprendono il prodotto del gene NF2 merlina/schwannomina, DAL-1 e proteina 4.1R. Le alterazioni genetiche nei meningiomi atipici sono complesse e interessano le perdite di 1p,6q, 10, 10q and 18q, o amplificazioni su multipli cromosomi. I geni coinvolti in tale progressione non sono stati ancora individuati. Meningiomi anaplastici mostrano alterazioni ancora più complesse, fra cui le più frequenti sono quelle a carico dei geni oncosoppressori CDKN2A, p14ARF, e CDKNB a livello del cromosoma 19p21 o amplificazioni geniche sul cromosoma 17q23. Una maggiore conoscenza dei processi molecolari interessati nella patogenesi e progressione neoplastica può portare non solo all'identificazione di nuovi marker diagnostici e prognostici ma anche facilitare lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche basate su specifici target molecolari.

Perry et al. Molecular pathogenesis of meningiomas. J Neurocol 70: 183-202, 2004

LIMITI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Roberto Delfini, Angelo Pichierri, Emiliano Passacantilli, Antonio Santoro

I meningiomi costituiscono il 15-20% di tutti i tumori intracranici e rappresentano la terza neoplasia intracranica più comune dopo metastasi e gliomi. Anche se si tratta di lesioni generalmente benigne ed a lenta crescita, il 10-15% mostra caratteristiche di malignità.

La classificazione istologica dei meningiomi è stata per lungo tempo motivo di dibattito e tuttora non ve n'è una che trovi un consenso unanime. Un primo tentativo di ordinare i sottotipi di tali lesioni risale al 1977 ad opera di Russell e Rubinstein i quali, però, non contemplarono la forma atipica. Nel 1979 la WHO ha distinto i meningiomi in benigni ed anaplastici (o maligni). Nel 1997 Weber e coll. hanno proposto una loro classificazione sulla quale è stata elaborata quella corrente della WHO che raggruppa i meningiomi in benigni (grado I), atipici (grado II) ed anaplastici (grado III). A ciascuno dei tre gradi principali corrispondono poi numerose varianti istologiche.

Le caratteristiche prese in considerazione per la stadiazione istologica dei meningiomi sono: l'invasione dell'osso o del parenchima cerebrale adiacenti al tumore; il numero di mitosi (>5/campo); l'elevato indice proliferativo (>3%); la necrosi; la cellularità ed il pleoformismo cellulare.

Dal punto di vista radiologico non è possibile distinguere in maniera chiara la forma benigna dall'atipica o dall'anaplastica. Dal punto di vista chirurgico, le forme atipiche e quelle anaplastiche presenterebbero una minore rappresentazione del piano aracnoideale ed una maggiore aggressività nei confronti del parenchima cerebrale.

La chirurgia rimane il trattamento di prima scelta per tutti i tipi di meningiomi e l'asportazione totale il "gold standard". Nei meningiomi atipici/anaplastici il rischio di complicanze è maggiore (infarto cerebrale, emorragie, edema, deficit neurologici). I limiti della chirurgia nel raggiungere l'obiettivo primario di un'asportazione radicale possono essere rappresentati dall'interessamento di un seno venoso, dall'invasione del parenchima cerebrale e dal coinvolgimento di strutture vitali nonché, in alcuni casi, dall'interessamento osseo. Tali limiti sono ragionevolmente più vicini e concreti nei casi in cui si abbia a che fare con meningiomi ad atteggiamento infiltrante quali quelli di grado II e III.

Talvolta si osservano recidive nei casi trattati. Per recidiva si intende la crescita del tumore dopo un'asportazione apparentemente totale, documentata da un esame RMN, oppure la riscrescita del tumore residuo. Circa il 25% delle recidive di un meningioma originariamente benigno mostra un istotipo atipico od anaplastico.

Benché un eventuale residuo esponga ad un più alto rischio di recidiva, quest'evenienza può verificarsi anche in pazienti in cui la rimozione sia stata di grado 1 secondo Simpson. Probabilmente, in questi casi, il fatto è da mettere in relazione alla persistenza di cellule tumorali indovate nella dura madre al di là del margine di resezione o dove è difficile ottenere una rimozione radicale, come nel caso dei meningiomi della base cranica. Tassi di recidiva più elevati si osservano più frequentemente nel caso dei meningiomi anaplastici e, in minor misura, di quelli atipici.

Nel trattamento dei meningiomi atipici ed anaplastici gioca un ruolo importante la radioterapia.

LA RADIOTERAPIA DEI MENINGIOMI BENIGNI, ATIPICI, MALIGNI E RECIDIVI

Ugo De Paula

I meningiomi sono processi espansivi extra-assiali, che prendono origine dall'aracnoide e sono generalmente ben circoscritti e caratterizzati da una lenta crescita. Tuttavia la storia naturale può presentare un ampio margine di variabilità che comprende tumori piccoli, indolenti e asintomatici, ma frequentemente anche lesioni interessanti vasi e nervi cranici, che comprimono strutture vitali del cervello causando una importante morbilità e mortalità. Il 90-95% dei meningiomi è benigno, il 5% è definito atipico e il 2-3% presenta caratteristiche francamente maligne.

Meningiomi benigni. La completa resezione chirurgica consegue un buon controllo locale nelle forme benigne tipiche e per tale motivo trova indicazione primaria nella maggior parte dei casi. Dopo resezione chirurgica completa il rischio attuariale di recidiva locale è del 7% a 5 anni e del 32% a 15 anni¹ e in questi casi l'intervento chirurgico non necessita di un trattamento radioterapico adiuvante. In molte circostanze, anche nel caso di meningiomi benigni, non è possibile attuare una resezione chirurgica completa senza non causare una importante morbilità con deficit funzionali permanenti. In particolare può risultare difficoltosa l'asportazione chirurgica dei meningiomi localizzati sull'ala sfenoidale, nella cavità orbitale, in prossimità del seno cavernoso o nella fossa cranica posteriore. Negli interventi chirurgici incompleti la probabilità di recidiva locale è correlata con l'entità del residuo tumorale così come già dal 1957 era stato definito ed espresso in diversi gradi (dal I al V) da Donald Simpson². Anche le esperienze dell'University of California, San Francisco³, della Mayo Clinic⁴ e dell'University of Florida⁵ riportano la ripresa di malattia dopo resezione incompleta rispettivamente in una percentuale del 63%, 61% e 60% a 10 anni. In tutte le situazioni che non consentono un intervento radicale, la resezione sub-totale seguita dall'irradiazione post-operatoria è in grado di offrire una valida opzione terapeutica, riducendo i rischi di deficit funzionali invalidanti.

L'efficacia della radioterapia a fasci esterni (EBRT) nei meningiomi dopo asportazione sub-totale è confermata da numerosi dati della letteratura. Se esaminiamo i dati complessivi delle diverse casistiche dagli anni '80 in poi su un totale di oltre 2.200 pazienti, vediamo come i risultati delle resezioni complete sono del tutto sovrapponibili a quelli ottenuti con una resezione sub-totale seguita dalla radioterapia e come la radioterapia sia in grado di contenere la velocità di crescita tumorale, prolungare l'intervallo libero da recidiva, e incrementare la sopravvivenza.^{6,7,8,9,10,11}

Anche se condizioni intrinseche al paziente (età, situazione ormonale ecc.) possono avere qualche influenza sulla velocità di progressione, l'irradiazione post-operatoria ha un ruolo di primaria importanza sull'incremento volumetrico del meningioma così come dimostrato da Jung¹² con un'analisi multivariata dei diversi fattori prognostici.

La tecnica radioterapica deve essere sempre accurata ed ottimizzata^{13,14,15} con campi estremamente conformati con particolare attenzione alla inclusione della base di impianto del meningioma (*dural tail*) e la dose totale da raggiungere dell'ordine di 52-54 Gy¹⁶.

Risultati analogamente soddisfacenti sono riportati con le tecniche stereotassiche^{17,18,19,20,21,22}: radiochirurgia in seduta unica (SRS) e radioterapia stereotassica frazionata (SRT).

Il rationale dell'impiego delle tecniche stereotassiche nei meningiomi si fonda su alcuni principali elementi:

- la rapida caduta di dose delle tecniche stereotassiche è ideale per lesioni ben delimitate raramente infiltranti le strutture circostanti;
- anche se di piccole dimensioni i meningiomi sono abitualmente ben visualizzati alle indagini neuroradiologiche (TC/RM) per la definizione dei volumi di trattamento e il *dose-planning*;

- il supporto vascolare che deriva dalla dura (*dural tail*) compreso nel volume irradiato può essere obliterato con meccanismo simile a quello utilizzato nel trattamento delle MAV con conseguente inattivazione della proliferazione cellulare;
- i meningiomi compaiono frequentemente in età avanzata o soggetti che per condizioni mediche e/o anestesiológicas non sono suscettibili di intervento chirurgico, in tali circostanze la radiochirurgia rappresenta una valida modalità terapeutica, ben tollerata e priva di tossicità importante.

Anche con le tecniche radiochirurgiche la dose deve essere BED-equivalente (≥ 14 Gy in seduta unica).

La scelta della tecnica radioterapica più appropriata (SRS o SRT) dipende dalla sede²³, istotipo, dimensioni, forma della lesione, nonché dall'età²⁴, condizioni generali e dalla *compliance* del paziente²⁵.

Nel caso di meningiomi atipici o maligni, caratterizzati da un alto tasso di recidiva locale, sono necessari trattamenti integrati (chirurgia+radioterapia) maggiormente aggressivi sin all'esordio di malattia.

Meningiomi atipici e maligni. Questi meningiomi hanno un comportamento biologico decisamente più evolutivo, sono più refrattari ai trattamenti convenzionali ed evidenziano un alto tasso di recidiva con progressione spesse volte ad esito infausto. Anche in questi meningiomi la resezione completa, spesso legata alla sede della lesione, e il differente istotipo atipico o maligno, rappresentano il più importante fattore prognostico.²⁶

Pochi studi pubblicati hanno contribuito a definire il ruolo della radioterapia in questi tumori e, anche se appare evidente la necessità di un approccio iniziale integrato e maggiormente aggressivo, non è ancora ben definita la strategia terapeutica ottimale.

Per esempio in un sub-set di pazienti operati radicalmente per meningioma atipico e non sottoposti a radioterapia post-operatoria, alcuni Autori^{5,27,28} riportano un controllo locale a lungo termine simile a quello ottenuto per lesioni benigne. Per i meningiomi atipici incompletamente operati invece, la maggior parte degli Autori^{4,5,27} raccomanda di effettuare la radioterapia nell'immediato post-operatorio.

Ojemann²⁹ in uno studio retrospettivo in cui 22 pazienti ricevevano una radiochirurgia (γ -Knife) per meningiomi maligni di prima diagnosi o recidivi, riporta una PFS e una sopravvivenza attuariale a 5 anni rispettivamente del 26% e 40% e un tasso di radionecrosi del 23%. Fattori prognostici favorevoli all'analisi multivariata risultano il volume delle lesioni (<8cc) e l'età (< 50 anni). Stafford³⁰ su 22 pazienti con meningiomi aggressivi trattati con SRS riporta una sopravvivenza a 5 anni del 76% (atipici) e 0% (maligni) e una PFS del 68% (atipici) e 0% (maligni). Harris³¹ su 30 pazienti trattati con SRS riporta una PFS a 5 anni di 83% (atipici) e 72% (maligni). Anche in questa serie l'analisi multivariata mostra come età e volume delle lesioni giochi un ruolo importante e come un precoce trattamento sia un fattore prognostico favorevole. L'Autore segnala anche una prognosi peggiore nei pazienti sottoposti a ripetuti interventi per recidiva.

Sebbene vi sia una certa difficoltà nell'interpretazione dei dati della letteratura in quanto: 1) si tratta di piccoli numeri, 2) vi sempre una certa disomogeneità tra le diverse casistiche, 3) si tratta sempre di studi retrospettivi, 4) non vengono applicati gli stessi criteri di classificazione istopatologica in termini di grading, per i meningiomi maligni sembra che l'irradiazione post-operatoria sia sempre raccomandabile indipendentemente dall'estensione dell'intervento chirurgico. Dziuc³² su 38 pazienti con meningioma maligno riporta una DFS a 5 anni dell'80% nei pazienti sottoposti a RT post-operatoria rispetto d una DFS del 15% dei pazienti sottoposti a sola chirurgia. Anche nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto un'asportazione completa della lesione, l'irradiazione post-operatoria mostra un vantaggio in termini di DFS a 5 anni (=57%) se confrontata con il sottogruppo che aveva effettuato la sola chirurgia radicale(=28%). Anche nello studio di Coke³³ vi è un migliore controllo locale nei meningiomi maligni sottoposti a RT post-operatoria (=82%) rispetto ai pazienti trattati con sola chirurgia (=35%).

La dose nei meningiomi maligni deve essere nell'ordine di 60 Gy e i margini del volume di trattamento ampi (>2 cm)^{12,34}. Hug³⁵ in uno studio su 21 pazienti con meningiomi maligni, riporta un migliore controllo locale a 5 e 8 anni (=100% e 33%) nei pazienti trattati con dosi \geq 60 Gy, rispetto a pazienti trattati con dosi < 60 Gy (=0%).

Meningiomi recidivi. I meningiomi recidivi dopo il primo intervento mostrano una evoluzione prognostica piú sfavorevole rispetto ai meningiomi di prima diagnosi a parità di grading e per tale motivo dovrebbero meritare un approccio maggiormente aggressivo. Studi retrospettivi indicano che migliori risultati si hanno se la RT viene effettuata dopo il primo intervento di recidiva anziché dilazionata alla successiva recidiva^{3,13,9,11}. Nello studio di Miralbell⁹ la PFS dopo chirurgia di salvataggio a 8 anni è del 78% nei pazienti irradiati *versus* 11% nei pazienti non irradiati (p=0.37). Stesso vantaggio nello studio di Taylor¹¹ con risultati comparativi a 10 anni di 89% *versus* 30% (p=0.01). Sulla questione del *timing* della RT in caso di recidiva, Pourel³⁶ riporta un miglioramento del controllo locale a 5 anni nei pazienti irradiati nell'immediato post-operatorio (=90%) rispetto a quello ottenuto con l'irradiazione effettuata al momento della progressione di malattia (=73%).

L'insieme di questi risultati fa propendere per un approccio radioterapico immediato dopo la prima recidiva rispetto all'irradiazione differita alla seconda recidiva.

BIBLIOGRAFIA.

- ¹ Mirimanoff RO et al. *J Neurosurg* 62:18-24, 1985
- ² Simpson D. et al. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 20:22-39, 1957.
- ³ Wara WM et al. *Am J Roentgenol Ther Nucl Med* 123:453, 1975.
- ⁴ Stafford SL et al. *Mayo Clin Proc* 73:936, 1998.
- ⁵ Condra K et al. *IJROBP* 39:427, 1997.
- ⁶ Barbaro NM *Neurosurgery* 20:525-528, 1987.
- ⁷ Fobes AR et al. *J Clin Oncol* 2:1139-1143, 1984.
- ⁸ Luk KH et al. *Cancer Bull* 31:220-225, 1979.
- ⁹ Miralbell R et al. *J Neuro-oncol* 13:157-164, 1992.
- ¹⁰ Petty AM et al. *J Neurosurg* 62:502-507, 1985.
- ¹¹ Taylor BW et al. *IJROBP* 15:299-304, 1988.
- ¹² Jung HW et al. *Neurosurg* 46:567-575, 2000.
- ¹³ Kumar S et al. *Radiother Oncol* 74:53-59, 2005.
- ¹⁴ DiBiase SJ et al. *IJROBP* 60:1515-1519, 2004.
- ¹⁵ Rowe JG et al. *Stereotact Funct Neurosurg* 82:169-174, 2004.
- ¹⁶ Goldsmith B et al. *J Neurosurg* 80:195-201, 1994.
- ¹⁷ Milkel-Zabel S et al. *IJROBP* 61:809-816, 2005.
- ¹⁸ Liscak R et al. *Acta Neurochir* 91 :65-74, 2004.
- ¹⁹ Deinsberger R et al. *Minim Invasive Neurosurg* 47 :333-338, 2004.
- ²⁰ Debus J et al. *JCO* 19:3547-3553, 2001.
- ²¹ Kondziolka D et al. *J Neurosurg* 74:552-559, 1991.
- ²² Friedman WA et al. *J Neurosurg* 103 :206-209, 2005.
- ²³ Shrieve DC et al. *J Neurosurg* 101:390-395, 2004.
- ²⁴ Sonoda Y et al. *Acta Neurochir* 147 :131-136, 2005.
- ²⁵ Mirimanoff RO *Radiother Oncol* 71:247-249, 2004.
- ²⁶ Palma L et al. *J Neurosurg* 86:793-800, 1997.
- ²⁷ Perry A et al. *Am J Surg Pathol* 21:1455-1465, 1997.
- ²⁸ Goyal L et al. *IJROBP* 46:57-61, 2000.
- ²⁹ Ojemann SG et al. *J Neurosurg* 93:62-67, 2000.
- ³⁰ Stafford SL et al. *Neurosurgery* 49:1029-1038, 2001.
- ³¹ Harris AE et al. *Surg Neurol* 60:298-305, 2003.
- ³² Dziuk TW et al. *J Neuro Oncol* 37:177-188, 1998.
- ³³ Coke CC et al. *J Neuro Oncol* 39:65-70, 1998.
- ³⁴ Salazar OM et al. *IJROBP* 15:501-504, 1998.
- ³⁵ Hug EB et al. *J Neuro Oncol* 48:151-160, 2000.
- ³⁶ Pourel N et al. *Radiother Oncol* 13:157-164, 1992.

LA TERAPIA MEDICA DEI MENINGIOMI

Riccardo Soffietti, F. Benech*, R. Gambin, D. Guarneri, E. Trevisan

*Servizio di Neuro-Oncologia Clinica e *Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Oncologia*

Università e A.S.O. San Giovanni Battista, Torino

L'impatto della terapia farmacologica nel trattamento dei meningiomi è limitato. La terapia adiuvante per il trattamento dei meningiomi maligni può prevedere l'associazione di ciclofosfamide, adriamicina e vincristina, con possibile miglioramento della sopravvivenza dei pazienti (mediana di 5.3 anni) (1). Sebbene vi sia stato un iniziale interesse per il tamoxifene e per il mifepristone, non vi sono studi ad hoc. L'interferone $\alpha 2b$ ricombinante ha dimostrato di avere alcuni effetti nel prevenire la crescita dei meningiomi (2). È stato riportato anche l'utilizzo dell'idrossiurea, che è un agente chemioterapico con mielotossicità reversibile e modesta, che può essere somministrato per lunghi periodi di tempo a basse dosi continuative. L'idrossiurea arresterebbe le cellule del meningioma alla fase S del ciclo cellulare ed è ritenuta in grado di indurre apoptosi. Sebbene la remissione del tumore sia rara con l'uso dell'idrossiurea, questa potrebbe prevenire la progressione dei meningiomi benigni non operabili o recidivanti (3). Tuttavia, non è possibile predire quanto i pazienti possano realmente beneficiare da questo trattamento (4).

Dati preliminari tendono ad escludere una attività della temozolomide come prima linea (5); è ancora in corso uno studio di fase II (Duke University, US). Per ora non vi sono dati sull'impatto degli agenti molecolari nei meningiomi: è in corso uno studio multicentrico di fase II negli US impiegando l'imatinib mesilato (Gleevec).

Viene presentata l'esperienza del gruppo di Torino impiegando idrossiurea e/o temozolomide come prime o seconde linee.

- (1) Chamberlain MC: Adjuvant combined modalità therapy for malignant meningiomas. J Neurosurg 84: 733-736, 1996.
- (2) Kaba SE et al.: The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. Neurosurgery 40: 271-275, 1997.
- (3) Mason WP et al.: Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. J Neurosurg 97: 341-346, 2002.
- (4) Schrell UMH et al.: Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. J. Neurosurg 86: 840-844, 1997.
- (5) Chamberlain et al.: Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. Neurology 62: 1210-1213, 2005

IL PROBLEMA BIOLOGICO DELLE RECIDIVE DI MENINGIOMA

Lucio Palma

*Cattedra di Neurochirurgia dell'Università di Siena
Dipartimento di Scienze Oftalmologiche e Neurochirurgiche*

Come sottolineava Cushing, la recidiva o, per meglio dire, la ricrescita di un meningioma (m.) dopo intervento chirurgico è causata dalle cellule sfuggite all'asportazione chirurgica. Il tempo impiegato da queste cellule per ricostituire una massa sintomatica e cioè causare una recidiva dei sintomi corrisponde alla lunghezza del periodo trascorso dopo l'intervento. Consideriamo uno alla volta questi due aspetti del problema focalizzandoci sui m. benigni. Nella maggior parte dei casi la recidiva nasce da una insufficiente resezione della base d'impianto del m.. Un noto studio ha dimostrato istologicamente la presenza di nidi di cellule neoplastiche fino a due cm di distanza dai limiti apparenti di inserzione della massa principale. Studi istologici più recenti hanno scoperto che in circa la metà dei casi il cosiddetto "dural tail" visualizzato dalla RMN contiene cellule meningiomatose anche se a non più di 5-10 millimetri dalla massa principale. Il fatto che le recidive hanno quasi sempre l'impianto durale nella stessa zona del m. originario e che la loro incidenza è proporzionale alla difficoltà della resezione chirurgica dello stesso supportano quanto detto sopra. L'interfaccia meningioma-cervello viene oggi ritenuta un'altra possibile sede di cellule meningiomatose sfuggite all'asportazione chirurgica. Numerosi studi recenti infatti hanno messo in evidenza che molto più spesso di quanto ritenuto in passato il m. supera la "capsula" aracnoido-piale che lo separa dal parenchima cerebrale invadendolo ed è stato trovato un rapporto significativo fra l'incidenza di "invasione" e l'incidenza di recidive. Veniamo ora al secondo punto del problema: quale è la velocità di crescita di un m.? Essa può cambiare nel tempo? Circa i m. benigni le scarse nozioni disponibili suggeriscono che il loro potenziale di crescita è molto variabile e scarsamente prevedibile: da 0 a oltre il 20% in un anno. La presenza di calcificazioni sembra indicare scarsa crescita. Calcoli teorici hanno indicato da 1 a 20 anni (media 5 anni) il tempo di recidiva partendo da un residuo cellulare di 1 mm³ ! Pochi dubbi sussistono, al contrario, sulla velocità proliferativa dei rari m. maligni. La prognosi dei m. atipici è il vero problema: in questo gruppo infatti gli indici proliferativi, l'assetto genetico e il comportamento biologico (aggressività e velocità di crescita) pur mostrando valori per lo più intermedi rispetto agli altri due mostrano grande variabilità e sovrapposizione sia con i benigni che coi maligni in almeno la metà dei casi rendendo impraticabile la esatta valutazione del singolo paziente. Venendo al secondo quesito, l'aumento della velocità proliferativa è legato alla possibile progressione istologica di un m. nel corso della sua storia. Mentre nei m atipici la progressione è un fatto ben noto con una incidenza del 26 - 33% ma con punte del 50%, nei m. benigni questo fenomeno è stato riportato solo occasionalmente in passato con una incidenza del 12,5 - 14%. Uno studio recente ha negato segni istologici di progressione in una serie di 77 m. benigni recidivi. Un altro studio ha rilevato peggioramento del grado istologico nel 6,3% delle recidive di m. benigno ma ha altresì dimostrato che in tutti i casi l'assetto citogenetico del tumore originario era già polimorfo cioè simile a quello dei m. atipici/maligni nonostante la morfologia apparentemente benigna. Si trattava cioè non di una vera progressione ma di una mancata corrispondenza iniziale fra aspetto istologico (benigno) e assetto citogenetico (atipico/maligno). In conclusione, lo studio sistematico da qui in avanti dell'assetto citogenetico oltre che degli indici proliferativi sembra poter dare in futuro un contributo importante per comprendere con più accuratezza la biologia dei meningiomi ed intuirne la prognosi.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

**X CONGRESSO NAZIONALE e CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA
Napoli, 7-9 novembre 2005**

**Comunicazioni sul Tema:
MENINGIOMI ATIPICI, MALIGNI E RECIDIVI**

IDENTIFICAZIONE DI NUOVI GENI CANDIDATI COINVOLTI NELLA PROGRESSIONE DEI MENINGIOMI ATTRAVERSO LO STUDIO DEL PROFILO DI ESPRESSIONE GENICA TUMORALE

F. Menghi¹, L. Bissola¹, M. Eoli², B. Pollo², E. Salsano¹, G. Broggi³, S. Giombini³, S. Lodrini³, A. Boiardi², G. Finocchiaro¹

1Dip. Neurologia Sperimentale; 2Dip. Neurologia Clinica; 3Dip Neurochirurgia, Istituto Nazionale Neurologico Besta, Milano.

Le neoplasie meningeae sono le più frequenti patologie tumorali del sistema nervoso centrale e mostrano un elevato grado di variabilità sia nell'aspetto istopatologico sia nel comportamento biologico. Nonostante siano in genere benigni (grado I WHO), circa il 20% dei meningiomi presenta un comportamento aggressivo che è causa della significativa mortalità tra i pazienti (gradi II e III WHO). Ad oggi, risultano ancora poco chiari i meccanismi molecolari critici per la genesi, il mantenimento e la progressione del tumore: come approccio iniziale verso la caratterizzazione delle alterazioni genetiche alla base della patogenesi dei meningiomi, abbiamo condotto studi di espressione genica globale su 18 campioni tumorali umani di diverso grado di malignità (8 meningiomi benigni, grado I WHO; 8 meningiomi atipici, grado II WHO; 2 meningiomi anaplastici, grado III WHO), mediante la tecnologia di DNA-microarray. Abbiamo ricercato geni i cui profili di espressione differissero in funzione del grado tumorale, identificando un cospicuo numero di trascritti che permettono di distinguere i meningiomi benigni da quelli di più alto grado WHO, molti dei quali sono implicati nella regolazione del ciclo cellulare e della proliferazione (recettori di membrana, fosfochinasi, proteine di trasduzione del segnale, fattori di trascrizione, molecole associate al fuso mitotico e responsabili della citochinesi, ormoni e fattori di crescita). Alcuni tra i geni con anomalo livello di espressione genica individuati in questo studio erano già stati identificati nei meningiomi (survivina, tenascina C, merlin, MN1). Oltre a questi, abbiamo identificato diversi nuovi geni la cui espressione è associata con il grado di malignità ed è stata confermata da analisi di real time PCR all'interno di un più ampio gruppo di campioni. Parallelamente all'analisi di espressione genica, abbiamo verificato la presenza di perdite di materiale genomico a carico di specifiche regioni cromosomiche mediante lo studio di perdita di eterozigosi (LOH). Le percentuali di LOH aumentano nettamente con il grado tumorale, confermando la forte tendenza all'accumulo di aberrazioni complesse negli stadi più avanzati ed offrendo una prima evidenza del potenziale predittivo del pattern di LOH nei meningioma benigni. La delezione di 22q risulta essere l'evento citogenetico più frequente sia per i meningiomi di grado I, sia per quelli di grado II e III. Abbiamo riscontrato una significativa correlazione tra LOH su 22q e la perdita di una qualsiasi delle altre regioni in esame, a sostegno del ruolo fondamentale del cromosoma 22 nell'iniziazione tumorale e nella successiva promozione dello sviluppo atipico e anaplastico del meningioma. Nell'insieme, questo studio ha contribuito a riconoscere un possibile processo di stadiazione dei meningiomi da una forma benigna e clinicamente trattabile, alle forme atipica e maligna, associate ad una prognosi infausta; fornendo, nel contempo, una serie di preziosi geni candidati sui quali improntare nuovi protocolli di prognosi ed eventuali prospettive di trattamento.

POSSIBLE ROLE OF CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) IN INTRACRANIAL MENINGIOMAS

S. Pistolesi*, L. Boldrini*, S. Gisfredi*, S. Ursino*, G. Ali[^], S. Nuti*, K. De Ieso[^], N. Pieracci[§], W. Forli[§], D. Foti[§], B. Lenzi[§], G. Parenti[§], G. Fontanini*

**Department of Oncology, Transplant and New Technologies in Medicine, [^]Department of Surgery, [§]Department of Neuroscience, University of Pisa*

A significant individual variability remains within each grade category of meningiomas that cannot be accounted for by clinical or pathological variables.

Thus, an improvement in the knowledge of their biological behaviour is important for new therapeutic approaches, although surgical treatment remains the principle choice.

Meningiomas, as well as other cerebral neoplasms, aberrantly overexpress eicosanoids that are modulators of the immune system, blood perfusion and tumor growth.

COX-1 and COX-2 catalyze the synthesis of the eicosanoid prostaglandin metabolites, however COX-1 (66 kD protein) is constitutively expressed in nearly all normal tissue and cooperate to the physiological homeostasis; in contrast COX-2 (70 kD protein) is inducible (i.e. by cytokines and endothelin-1) and increases in response to various stimuli. Moreover, COX-2 seems to be implicated in several tumour-related processes: stimulating angiogenesis, regulating the invasive potential of neoplastic cells and apoptosis.

The aim of our study was to evaluate the COX-2 expression and its potential role in a series of intracranial meningiomas, relating this molecule to histological grade, vasculature, angiogenic promoting factor (VEGF) and development of vasogenic brain oedema associated to meningiomas of vasogenic brain oedema associated to meningiomas.

56 tumours were evaluated with RT-PCR analyses and immunohistochemistry for COX-2 and VEGF expression. Moreover, microvessel density was determined by immunohistochemistry. In 35 out of 56 cases was evaluated the presence of oedema by CT scan and calculated the oedema index.

COX-2 expression was detected in 46 out of 56 meningiomas (82.14%) and resulted significantly related to histological grade (t-test: $p=0.006$) and to vasogenic brain oedema (t-test: $p=0.002$). Moreover, we observed a high COX-2 expression in the cases relapsed during the observation period.

On the contrary, we didn't found any association between COX-2 and VEGF or MVD. However, there was a trend for cases with moderate to high COX-2 levels to show also high MVD and VEGF expression.

Thus, the more aggressive meningiomas seemed to overexpress COX-2 that could be an important determinant of malignant phenotype. Moreover, it seemed to play a role in increasing vascular permeability, contributing to the development of meningioma-associated brain oedema.

In conclusion, our study focused the attention on a possible role of COX-2 as predicting factor and a novel target for adjuvant therapies in oedema treatment in meningiomas.

STUDIO IMMUNOISTOCHEMICO NEUROPATOLOGICO DELLA MICROGLIA NEI MENINGIOMI ATIPICI

M. Caffo, S. Galatioto, G. Caruso, M.P. Sciacca, R. Maugeri, A. Germanò, F. Tomasello

I meningiomi atipici, classificati dalla WHO al grado II, sono una varietà di meningiomi con maggiore tendenza alla recidiva e/o alla crescita aggressiva. Fanno parte di questo gruppo i meningiomi atipici propriamente detti, i meningiomi a cellule chiare ed i meningiomi cordoidi. Istologicamente sono caratterizzati da una perdita del pattern dell'architettura strutturale, elevata cellularità, aumento dell'attività mitotica, dal riscontro di aree di necrosi di limitata estensione, dalla presenza di nucleoli prominenti e da notevole pleomorfismo nucleare. L'aumentata vascolarizzazione e i depositi di emosiderina sembrano essere parametri istologici che influenzano considerevolmente la prognosi. Recentemente vari autori hanno riportato che anche nel SNC esiste una reazione immunitaria, e che questa potrebbe avere significative implicazioni nella patogenesi delle neoplasie cerebrali.

La microglia, tessuto macrofagico ben differenziato, rappresenta la popolazione più plastica del SNC, e recentemente è stata definita come il vero sistema immunitario endogeno del cervello. Essa, in risposta a varie condizioni patologiche si attiva, diventando idonea ad interagire in numerosi fenomeni quali la fagocitosi, la presentazione dell'antigene e l'attivazione linfocitaria. Quasi certamente la microglia è la cellula deputata alla presentazione dell'antigene alle cellule T "sentinella", processo che avviene nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II, che è espresso sulla superficie della stessa cellula microgliale o sulle cellule perivascolari. Recentemente è stata creata una distinzione tra "microglia ameboide" di derivazione ematica e con funzioni elettive di macrofago e "microglia residente" presente nel parenchima cerebrale normale. Di quest'ultima forma sarebbero peculiari alcune funzioni immunitarie che si innescherebbero in seguito ad eventuali variazioni del biochimismo della matrice extracellulare.

Presso la Clinica Neurochirurgica dell'Università di Messina è stato condotto uno studio su 15 pazienti affetti da meningioma classificato istologicamente come atipico (WHO grado II). In tutti i casi abbiamo effettuato una valutazione neurologica e neuroradiologica con TC e RMN pre e post-operatoria. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad asportazione microchirurgica completa.

L'attivazione macrofagico-microgliale è stata studiata mediante reazione immunoistochimica agli anticorpi CD68 e CR3/43. L'intensità dell'immunoreattività è stata valutata adottando una scala semiquantitativa in quattro gradi: Grado 0: negativa, Grado 1: espressione minima, Grado 2: espressione moderata, Grado 3: espressione marcata con distribuzione focale o generalizzata.

Il primo anticorpo lega l'antigene fagocitario panmononucleare, mentre il CR3/43 è specifico della fase attivata della cellula macrofagica, ossia già alla presentazione dell'antigene. L'analisi immunoistochimica ha documentato una netta positività nelle due immunoreazioni con prevalenza di quella per l'antigene di istocompatibilità di tipo II per mezzo dell'impiego dell'anticorpo anti-CR3/43. Il riscontro di tale immunoreattività depone per una interpretazione in senso immunitario, grazie alla messa in evidenza dei complessi molecolari propri dell'antigene di istocompatibilità di tipo II.

IL COMPORTAMENTO BIOLOGICO DEI MENINGIOMI: ANALISI DI 201 CASI CONSECUTIVI

Rosina Amoroso, Lucia Benvenuti, Rolando Gagliardi, Demetrio Serino, Antonio Caprio, Umberto Simi*

U.O.Neurochirurgia, Azienda USL 6, Livorno

**U.O.Anatomia Patologica, Azienda USL 6, Livorno*

Nei vecchi trattati di neuropatologia i meningiomi venivano definiti tumori benigni in cui l'exeresi radicale portava a guarigione. Il neurochirurgo, una volta migliorate le metodiche di imaging, aveva cominciato a notare alcune incongruenze in questa definizione. Infatti talvolta dopo un'asportazione apparentemente radicale si osservava una ripresa di malattia nella sede chirurgica o in regioni contigue oppure dopo un'asportazione incompleta la ricrescita aveva un andamento capriccioso non prevedibile o infine veniva segnalato un viraggio delle caratteristiche istologiche. La prima correzione apportata alla definizione standard era stata quella di differenziare i meningiomi fra asportabili e non completamente asportabili e si era cominciato a parlare di "tumori di natura benigna, maligni per sede". Il progredire delle metodiche e delle tecnologie disponibili ha ridisegnato il panorama neuropatologico che attualmente prevede per i meningiomi una nuova classificazione secondo la quale accanto ai benigni esistono meningiomi atipici e meningiomi anaplastici.

Lo scopo di questo lavoro è valutare l'incidenza di forme atipiche o anaplastiche in una serie consecutiva di 201 meningiomi trattati chirurgicamente dal marzo 1997 al dicembre 2004. Sono stati rivisti tutti i dati chirurgici, di imaging e follow-up di tutti i pazienti trattati. Contestualmente è stato chiesto all'anatomo-patologo di ricontrollare tutti i preparati applicando la classificazione WHO più recente. Le due revisioni della casistica sono state fatte in maniera indipendente cioè il neurochirurgo e l'anatomo-patologo erano all'oscuro delle rispettive valutazioni. Dall'analisi dei dati compiuta dal neurochirurgo è emerso come in 12 casi (in cui l'istologia era di meningioma benigno e l'asportazione dichiarata dal chirurgo e confermata dall'imaging precoce era stata in 10 casi radicale ed in 2 subtotale) si sia osservato un comportamento anomalo, estremamente aggressivo con recidiva/ricrescita di malattia in tempi brevi (media 6 mesi). L'anatomo-patologo, applicando i criteri della nuova classificazione, ha modificato la diagnosi iniziale in 10 casi, 4 dei quali appartenenti al gruppo che la revisione delle cartelle e dell'imaging aveva portato a definire "casi a comportamento incerto".

CONCLUSIONE: Malgrado la nuova classificazione permetta di inquadrare meglio alcuni sottogruppi a comportamento "non benigno" della famiglia meningiomi e soddisfi in parte alcuni dubbi del neurochirurgo relativi al comportamento talora inspiegabile osservato nel decorso di alcuni pazienti, rimangono ancora molti nodi da sciogliere relativi al comportamento biologico dei meningiomi su cui talora neppure il cosiddetto "senno di poi" riesce a far luce.

MENINGIOMI ENDOCRANICI: INDIVIDUAZIONE DI CRITERI CORRELABILI AL RISCHIO DI RECIDIVA

S. Balbi, D. Bauer, F. Motta, S. M. Gaini

U.O. Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Fondazione IRCCS, Milano

I meningiomi sono tumori in genere benigni, sebbene mostrino una elevata tendenza a recidivare. Ci siamo proposti di analizzare se esistano caratteristiche del tumore correlate con la comparsa di recidive.

La nostra casistica comprende casi di meningioma intracranico operati dal 1986 fino al 2004. Sono stati esclusi i casi di meningiomatosi multipla e di neurofibromatosi. La casistica comprende 587 pazienti, di cui 390 (66%) donne e 197 (34%) uomini; l'età media è di 57.3 anni; follow-up medio di 8 anni.

Abbiamo valutato la distribuzione dei nostri casi secondo le classi indicate dalla classificazione WHO, che prevede la distinzione in meningiomi Benigni (I), Atipici (II), e Anaplastici (III), con una distribuzione di 549 casi (93%) nella classe WHO I, 29 casi (5%) nella classe WHO II e 9 casi (2%) nella classe WHO III.

Abbiamo riscontrato la presenza di un gruppo con caratteri di atipia non sufficienti a soddisfare i criteri di definizione di meningioma Atipico secondo la WHO. Dal momento che questi casi rappresentano una frazione rilevante del gruppo WHO I, abbiamo deciso di studiarne il comportamento. Per identificarli li definiremo come "Non Convenzionali".

I meningiomi Non Convenzionali osservati sono 60 (10% dei casi totali) con una percentuale di recidive (30%) significativamente superiore a quella dei Benigni (10.6%).

Non mostrano una spiccata tendenza ad evolvere verso forme più anaplastiche (casi stabili: 83%), né mostrano una differenza significativa per quanto concerne il tempo medio di presentazione delle recidive (mediana 4 anni per i Benigni e 5 per i Non Convenzionali).

Il grado di Simpson, che indica il grado di radicalità chirurgica dell'asportazione, non appare significativamente associato alla comparsa di recidive, anche perché i casi mostrano delle differenti localizzazioni nei gruppi dei Benigni e dei Non Convenzionali. E' possibile inoltre che questo dato supporti il ruolo di altri fattori, per esempio di tipo biologico, in grado di condizionare la comparsa di recidive. Per approfondire questo aspetto, abbiamo studiato l'espressione dell'apoptosi, processo che caratterizza le cellule ancora relativamente differenziate, e che può essere considerato come un meccanismo di controllo nei confronti di cellule mutate. Abbiamo analizzato in particolare il ruolo delle Caspasi.

L'espressione della Caspasi 3, che abbiamo scelto come marcatore per un'indagine immunoistochimica su 30 casi appartenenti alle 4 diverse popolazioni, appare decisamente elevata nella classe dei Non Convenzionali, senza peraltro significative variazioni dei ritmi di proliferazione, poiché il MIB-1 non si discosta particolarmente da quello dei Benigni. E' possibile ipotizzare che questa classe si ponga su un piano intermedio tra le forme strettamente benigne e quelle più anaplastiche, dal momento che non c'è ancora la tendenza a sottrarsi completamente ai meccanismi di controllo, tanto che il MIB-1 non appare elevato; inoltre sussiste ancora una certa differenziazione cellulare, evidenziata dall'incremento dell'apoptosi, estremo tentativo di controllo nei confronti di una crescita di cellule tumorali che sta sfuggendo a questi stessi meccanismi.

FATTORI PREDITTIVI DI RECIDIVA DEI MENINGIOMI INTRACRANICI

F. Maiuri, M. L. Del Basso De Caro*, G. A. Piscopo, F. Esposito, P. Cappabianca, E. de Divitiis

Dipartimento di Scienze Neurologiche Cattedra di Neurochirurgia e Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali Cattedra di Anatomia Patologica*, Università Federico II, Napoli*

La recidiva di meningiomi intracranici benigni rimossi in maniera completa è un evento abbastanza frequente nella pratica neurochirurgia, i cui meccanismi sono però ancora poco chiari.

Il presente studio esamina una serie di 50 meningiomi benigni e completamente rimossi che hanno recidivato. I fattori presi in considerazione sono stati l'età ed il sesso del paziente, la sede dell'impianto, le sue dimensioni, consistenza e vascolarizzazione, la forma ed i margini sulla TC o sulla RM, il tipo di interfaccia tumore-cervello, l'edema perilesionale, il sottotipo istologico, gli indici di proliferazione cellulare (MI e Ki67-LI), la positività per i recettori estro-progestinici e per la proteina bcl-2. I dati sono stati comparati con quelli di una serie di 50 meningiomi benigni e completamente rimossi che non hanno recidivato a più di 15 anni di distanza dall'intervento chirurgico.

I risultati dello studio dimostrano che indici di proliferazione cellulare più elevati e negatività di espressione del recettore progestinico sono significativamente associati alla recidiva, soprattutto se vi è anche positività per la proteina bcl-2. Al contrario, gli altri fattori non sembrano essere significativi.

FATTORI PROGNOSTICI CHE INFLUENZANO LA SOPRAVVIVENZA E L'INCIDENZA DI RECIDIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MENINGIOMA ATIPICO E/O MALIGNO.

P. L. Cantisani, M. Rolli, P. M. Proto, D. Rizzo, E. Colosimo*, A. Montinaro

U.O. Neurochirurgia ° Ospedale "V. Fazzi"- Lecce

** Servizio di Anatomia e Istologia Patologica ° Ospedale "V.Fazzi"- Lecce*

I meningiomi atipici e/o maligni pur rappresentando una piccola parte della totalità dei meningiomi (7%) pongono tuttavia importanti problemi relativi al loro trattamento definitivo. Nel presente lavoro abbiamo esaminato la nostra casistica costituita da 398 meningiomi operati dal 1990 al 2004. In questo gruppo 64 casi all'esame istologico sono risultati essere meningiomi atipici e/o maligni pari al 16% del totale.

Più in particolare il gruppo di tumori considerati comprende: 49 meningiomi atipici (grado II), 8 meningiomi anaplastici (grado III) e 7 meningiomi maligni (grado IV) secondo la classificazione W.H.O, tutti sottoposti a rimozione chirurgica alla diagnosi.

Sono state inoltre valutate il tipo di rimozione chirurgica effettuata, valutata secondo Simpson, l'incidenza di recidiva, il tempo di recidiva, la sopravvivenza nonché l'utilità di una eventuale radioterapia nei gradi III e IV allo scopo di ottimizzare il trattamento post-chirurgico.

IL "GRADING" DEI MENINGIOMI ATIPICI: ASPETTI CLINICI, NEURORADIOLOGICI E ISTOPATOLOGICI. NOSTRA ESPERIENZA

R. Cangialosi*, **A. Diano****, **L. Genovese***, **R. Izzo****, **R. Monaco*****, **A. Boscaino*****,
O. Nappi***, **M. Muto****

**U.O.C. di Neurochirurgia ad Indirizzo Funzionale ^ A.O.R.N. "A. Cardarelli" - NA*

***U.O.C. di Neuroradiologia ^ A.O.R.N. "A. Cardarelli" - NA*

****U.O.C. di Anatomia Patologica ^ A.O.R.N. "A. Cardarelli" ^ NA*

Il "grading" dei meningiomi è oggi oggetto di studio così come lo è per i gliomi. L'analisi deve tenere in conto dei caratteri clinici, neuroradiologici e istopatologici di significato prognostico sfavorevole.

Il termine Meningioma Atipico (grado II WHO) designa lesioni mitoticamente attive (4 o più mitosi x 10 HPF) oppure che mostrano tre o più dei seguenti aspetti: 1) perdita della architettura lobulare, 2) nucleoli prominenti, 3) aumentata cellularità, 4) piccole cellule con elevato rapporto nucleo-citoplasma, 5) foci di necrosi spontanea.

Anche i meningiomi benigni con infiltrazione cerebrale si comportano biologicamente come i meningiomi atipici. La presenza per tanto della sola infiltrazione cerebrale pone queste lesioni nella categoria dei meningiomi "atipici".

I meningiomi maligni, invece, per definizione solitamente mostrano i caratteri di atipia già descritti in aggiunta ad un'attività mitotica più elevata di quella delle lesioni atipiche (20 o più mitosi x 10 HPF).

Lo sforzo di sintetizzare i vari aspetti istopatologici nell'ambito di una diagnosi certa, può condurre ad una sovra o sottovalutazione del grado. Non bisogna dimenticare di tenere in conto le evidenze neuroradiologiche e chirurgiche e quindi l'estensione del tumore, l'invasione di altri tessuti, l'eventuale intrappolamento di vasi maggiori e/o di nervi cranici, l'entità dell'asportazione ma anche l'età del paziente e le condizioni generali dello stesso. Solo il completo mosaico di tutte le evidenze possibili conduce ad un corretto programma terapeutico.

L'ESPERIENZA DI CESENA NEI MENINGIOMI CEREBRALI ATIPICI E MALIGNI: ANALISI DI 71 CASI OPERATI NEGLI ULTIMI 10 ANNI (1996-2005)

M. Frattarelli*, G. Guiducci*, A.M. Cremonini*, M.T. Nasi*, G. Paioli*, S. Cerasoli, N. Minguzzi°**

* *U.O. Neurochirurgia* / ***U.O. Anatomia Patologica* ^ *Ospedale "M. Bufalini"* ^ *Cesena*
° *Servizio di Radioterapia* ^ *Ospedale "S. Maria delle Croci"* - *Ravenna*

INTRODUZIONE

Lo scopo della presentazione è stabilire l'incidenza dei Meningiomi intracranici di grado II e III (WHO 2000) sul totale dei Meningiomi della nostra casistica dal 1996 al Maggio 2005. Determinare la prognosi in rapporto alla sede delle lesioni, alla entità della asportazione chirurgica, alle caratteristiche istologiche, all'eventuale trattamento radioterapico.

MATERIALI E METODI

Vengono esaminati 71 casi clinici di meningiomi atipici e maligni, che rappresentano il 15,8% di 448 meningiomi intracranici operati in Neurochirurgia a Cesena dal Gennaio 1996 al Maggio 2005. La diagnosi istologica era di meningioma atipico o cordoide (grado II) in 64 casi e di meningioma maligno o rabdoide (grado III) in 7 casi. La mediana dell'età dei pazienti era di 68 anni (range di 25-86 anni), ratio F/M 1,2:1.

I meningiomi erano localizzati alla volta in 29 casi (41%), lungo la linea mediana (falce, SLS) in 28 casi (39%) ed al basicranio (sfenoide e doccia olfattoria) nei restanti 14 casi (20%).

La radicalità chirurgica valutata secondo Simpson era di grado I nel 79% (56 casi) e di grado superiore (di cui 1 grado IV) nei restanti.

Per quanto riguarda le recidive 19 pazienti hanno subito almeno un altro intervento chirurgico, con una mediana del tempo di recidiva di 36 mesi. Il trattamento radioterapico è stato effettuato nelle recidive ad 8 pazienti.

L'indice di proliferazione cellulare è stato eseguito con anticorpi monoclonali anti Ki67 nei meningiomi di grado II e di grado III sia all'esordio che alla recidiva. Nei meningiomi Atipici il valore mediano di Ki67 era il 5% all'esordio ed era il 10% nelle recidive, mentre nei Meningiomi Maligni il 10% ed il 14%, rispettivamente all'esordio ed alla recidiva.

CONCLUSIONI

Nella nostra esperienza, su un totale di 435 nuovi Meningiomi Cerebrali operati, l'incidenza dei Meningiomi di III grado è di 1,38% (6 casi) e dei Meningiomi Atipici è di 12,87% (57 casi) (Willis et Al. 2005). Abbiamo avuto 1 solo caso di Meningioma Cordoide (grado II) (0,23%) e 2 casi di Meningioma Rabdoide (grado III) (0,26%).

L'analisi preliminare dei dati della casistica clinica ha permesso di rilevare come la prognosi dei meningiomi a comportamento aggressivo (atipici e maligni) sia soprattutto legata alla sede della neoplasia che quasi sempre condiziona i tentativi di radicalità chirurgica. L'indice mitotico e l'indice di proliferazione cellulare (Ki67) non sembrano invece avere un ruolo predittivo significativo circa la prognosi o il tempo di recidiva di tali lesioni.

CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE E BIOLOGICHE PREDITTIVE DI MALIGNITA' NEI MENINGIOMI INTRACRANICI

Antonello Vidiri, P. A. Oppido, S. Telera, M. Crecco, A. Pace, E. Occhipinti, C. M. Carapella

Servizio di Radiodiagnostica, Dipartimento di Neuroscienze – Divisione di Neurochirurgia e Servizio di Neurologia - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

Abbiamo sottoposto ad analisi retrospettiva la nostra casistica di meningiomi operati nel decennio 1995-2005 (295 procedure chirurgiche relative a 250 pazienti, con in circa il 35 % una diagnosi istologica di meningioma atipico o maligno –grado II e III secondo WHO) allo scopo di valorizzare i criteri radiologici, in particolare alla Risonanza Magnetica, e, ove possibile, i parametri biologici, in particolare la cinetica cellulare mediante lo studio della frazione di crescita, del Labeling Index e della ploidia, più caratteristici e potenzialmente predittivi per meningioma atipico e/o maligno.

Gli aspetti più indicativi al neuro-imaging per la possibile diagnosi di meningioma atipico sono risultati: i margini polilobulati, il disomogeneo potenziamento dopo infusione di mdc, la presenza di componenti cistiche all'interfaccia con il parenchima cerebrale, mentre è risultata meno indicativa l'associazione di modesto edema perilesionale. Nei casi di meningioma maligno, inoltre, abbiamo riscontrato assai frequentemente la evidente presenza di infiltrazione parenchimale, in alcuni casi presenza di necrosi intratumorale, unitamente ad una maggiore componente di edema peritumorale.

Alla Risonanza Magnetica, inoltre, non è stata dimostrata una differente intensità di segnale nelle sequenze T2 pesate essendo questo caratterizzato da isointensità rispetto alla sostanza grigia, come peraltro evidenziato anche in presenza di meningiomi fibroblastici o transizionali; diversamente, invece, i meningiomi angioblastici generalmente risultavano iperintensi nelle sequenze T2.

Per quanto attiene ai parametri biologici, valutati su tessuto tumorale ottenuto nel corso delle procedure chirurgiche, abbiamo potuto osservare una significativa differenza della percentuale di cellule in fase S, e quindi in fase di attività replicativa, mentre il Labeling Index, almeno nei meningiomi atipici, non è risultato significativamente aumentato rispetto al resto dei tumori analizzati.

A nostro avviso è sempre più indicato considerare nell'ambito della definizione della strategia terapeutica per questi tumori non solo la diagnosi istopatologica, peraltro a volte controversa specialmente per i sottotipi e le entità più rare, ma anche le caratteristiche radiologiche, la cinetica cellulare, ed i parametri biomolecolari.

MENINGIOMI ATIPICI, MALIGNI E RECIDIVI. ESPERIENZA PERSONALE SU UNA SERIE CONSECUTIVA DI 246 MENINGIOMI DAL 2000 AL 2004

G. Profeta*, G. Ambrosio*, R. Monaco, G. Ianniciello*, A. Punzo***

**U.O.C. Neurochirurgia d'Urgenza A.O.R.N. A. Cardarelli – Napoli*

***U.O.C. Anatomia Patologica A.O.R.N. A. Cardarelli – Napoli*

La nostra esperienza è basata su una serie consecutiva di 246 meningiomi osservati negli ultimi 5 anni (2000 – 2004) e sottoposti ad intervento chirurgico.

Sono stati seguiti i criteri di definizione proposti dalla classificazione della World Health Organisation (WHO) del 2000. Questa classificazione distingue i meningiomi in base alle caratteristiche istopatologiche per indicarne l'aggressività e quindi la prognosi e le implicazioni terapeutiche: grado I (ben differenziati), grado II (atipici), grado III-IV (maligni). Gli atipici e i maligni sono definiti da vari criteri istopatologici (secondo la WHO). Dall'analisi dei dati è stata confermata la prevaranza del sesso femminile 141 casi (57,3%), rispetto al maschile 105 casi (42,6%); 198 sopratentoriali (80,4%), 25 sottotentoriali (10,1%), 10 sopra e sottotentoriali (4%), 13 spinali (5,2%). Il follow-up dei casi trattati varia da 8 mesi a 5 anni.

Dei 246 meningiomi trattati l'82,3% erano benigni (199 casi grado I WHO), il 17% erano atipici (42 casi grado II WHO), l'1,6% maligni (4 casi grado III-IV WHO) e il 3,6% erano multipli (9 casi).

In questo periodo di osservazione sono state riscontrate (indipendentemente dalla classificazione istologica) 13 recidive (5%) di cui 7 rioperate.

Sulla base della relazione tra tumori e recidive gli autori considerano fattori predittivi di aggressività oltre all'istotipo tumorale, l'indice di proliferazione cellulare, la DNA-ploidia e l'aspetto genomico relativo ad alcuni geni oncosoppressori tra cui il P53. Sono da tener presenti inoltre le caratteristiche RMN quali l'edema di grado elevato e l'intensità di segnale in T2 ed infine l'invasione cerebrale al riscontro chirurgico.

Nei casi di resezione incompleta o di recidiva è stata utilizzata direttamente o dopo il reintervento la radioterapia convenzionale esterna o la conformazionale o la radiochirurgia con acceleratore lineare o gamma-knife.

Gli autori constatano che le recidive tumorali e i meningiomi anaplastici sono di difficile trattamento. Il ruolo della terapia sistemica non è definito, sebbene alcuni agenti sono allo studio iniziale. La radioterapia non è sempre efficace ed è limitata il più delle volte a tumori di piccole dimensioni. La radioterapia conformazionale ad alte dosi ha dato un significativo miglioramento del controllo dei meningiomi atipici e maligni.

Gli autori, riportando i risultati generali riguardo la chirurgia, gli aspetti istogenetici, la molteplicità di localizzazioni e le recidive concludono sulle strategie di trattamento.

MENINGIOMI ATIPICI E MENINGOSARCOMI: NOSTRA ESPERIENZA

Genovese M., Spennato P., Guarracino A., de Santi M.S.

U.O.C. di Neurochirurgia, Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore

MATERIALE CLINICO: Dal giugno 1998 al giugno 2005, sono state eseguite, presso l'UOC di Neurochirurgia di Nocera Inferiore, 160 craniotomie per asportazione di meningiomi intracranici, in 151 pazienti. I meningiomi sono stati classificati per sede: 50 meningiomi della convessità, 22 meningiomi parasagittali, 12 della falce, 2 falco-tentoriali, 2 del tentorio, 2 intraventricolari. Sessantadue pazienti erano affetti da meningiomi del basicranio: 21 in fossa cranica anteriore (tuberculum, planum, tetto orbitario), 29 in fossa cranica media (ala sfenoide, clinoidi, seno cavernoso), 8 in fossa cranica posteriore (APC, convessità cerebellare, rocca petrosa), 3 in fossa cranica media e posteriore. In 4 casi l'istologia fu diagnostica per meningiosarcoma (in 3 lesioni della convessità ed in una lesione dell'ala dello sfenoide). Tutti i pazienti sono stati trattati con asportazione totale (in 1 caso la chirurgia fu ripetuta). La radioterapia post-operatoria fu somministrata a 3 dei 4 casi. Uno di questi pazienti, infatti, era già stato trattato con chirurgia, radioterapia e chemioterapia per la presenza di un glioblastoma multiforme temporale destro, 6 mesi prima. La presenza del meningiosarcoma in fcm di destra, con erosione del basicranio ed estrinsecazione extracranica in fossa pterigo-palatina, fu evidenziata contemporaneamente alla recidiva del glioblastoma contiguo. Non fu quindi possibile sottoporre questo paziente ad ulteriore trattamento radioterapico.

RISULTATI: Il follow up varia tra 9 anni e 3 mesi. Un paziente è sopravvissuto 9 anni dal primo intervento, con buona qualità di vita; ha subito 7 interventi per recidiva della lesione, ed infine è deceduto per progressione della malattia. Due pazienti (rispettivamente a 1 anno ed a 6 mesi dall'intervento) sono in buone condizioni cliniche e liberi da malattia. Il quarto paziente a 3 mesi presenta ripresa di malattia sia del glioblastoma che del meningiosarcoma.

CONCLUSIONI: Il trattamento dei meningiomi maligni rimane ampiamente insoddisfacente. La chirurgia resta, a nostro avviso, il trattamento di prima scelta, anche nel caso di recidiva multiple potendo consentire sopravvivenze lunghe con buona qualità di vita. L'associazione tra gliomi maligni e meningiomi sembra rendere ancora più aggressivi questi ultimi.

MENINGIOMI ATIPICI E MALIGNI: NOSTRA ESPERIENZA SU 38 PAZIENTI

Soldati M.*, Casagrande J.*, Peron S.*, Dario A.*, Cerati M., Rigoli E.**, Vavassori V.***, Cerizza L.***, Garavello M.***, Tomei G.*, Tordiglione M.*****

** Clinica neurochirurgica, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo di Varese*

*** Dipartimento di Anatomia patologica, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo di Varese*

**** Dipartimento di radioterapia, Ospedale di Circolo di Varese*

La scelta dell'atteggiamento terapeutico di fronte a meningiomi atipici o maligni di nuova diagnosi o alla recidiva è a tutt'oggi motivo di discussione e controversie. Le diverse possibilità di trattamento (chirurgia e radioterapia), sole o in associazione, pongono di fronte alla necessità di dover impostare una strategia di comportamento che possa orientare verso scelte opportune per i singoli pazienti.

Tra il Gennaio 1999 e il Dicembre 2004 sono stati trattati, presso la Clinica Neurochirurgica dell'Ospedale di Circolo di Varese, 38 pazienti affetti da meningioma di grado II e III.

Di questi, 22 erano donne e 16 uomini; l'età media al momento dell'intervento era di 60,8 anni.

In 35 casi, tra cui 5 meningiomatosi, la diagnosi è stata di meningioma atipico (grado II) e in 3 casi di meningioma maligno (III grado).

La sintomatologia all'esordio è stata variabile: crisi comiziali, cefalea, deficit neurologici focali.

La sede della lesione era in 15 pazienti la convessità emisferica, in 7 la falce parasagittale, in 5 la base cranica anteriore, in 7 la fossa media, in 2 la regione occipitale, in 1 la fossa posteriore e in 1 il midollo spinale.

Per la valutazione dell'entità dell'asportazione chirurgica è stata utilizzata la classificazione di Simpson: 20 pazienti erano in classe 1, 13 in classe 2, 2 in classe 3 e 3 in classe 4.

Dodici pazienti sono stati sottoposti a più di un intervento chirurgico. In 9 si è osservata una recidiva: tali recidive si sono verificate con una distanza media dall'intervento precedente di 22 mesi. Tre pazienti sono stati invece rioperati in altra sede per lesione già riscontrata alla prima diagnosi.

Dei 35 pazienti con diagnosi istologica di meningioma di grado II, 16 sono stati sottoposti a RT, entro 3 mesi dall'intervento chirurgico. In 5 casi si trattava di pazienti operati per la prima volta (Simpson 3 e 4); nei restanti casi si è trattato di pazienti con ripresa di malattia e già operati più volte. I pazienti con meningioma maligno hanno eseguito RT entro 2 mesi dall'intervento.

In tutti i pazienti la RT è stata eseguita sul focolaio chirurgico con dose da 54 Gy in 27 o 30 frazioni.

Attualmente 28 pazienti sono ancora vivi mentre 10 sono deceduti, con una sopravvivenza media, per questi ultimi, di 6,5 anni dalla prima diagnosi. Tra i 28 ancora vivi, 22, tra cui 1 con meningioma di III grado, sono autonomi, mentre 6 presentano un quadro di disabilità moderata. Tra i pazienti deceduti, in 3 casi la causa del decesso è stata extracerebrale: 2 per complicazioni polmonari e 1 per carcinoma uterino sviluppato a distanza di 3 anni dall'intervento per il meningioma.

In base alla nostra esperienza i meningiomi atipici (Simpson 1 o 2) vengono sottoposti a chirurgia e quindi a osservazione con controlli radiologici periodici. Di fronte alla comparsa di recidiva o di ripresa di malattia, in base al performance status, all'età, oltre alla sede e alle dimensioni della lesione, i pazienti vengono sottoposti ad intervento chirurgico e successivamente a RT, o in alternativa, alla sola RT.

Nei casi di meningioma maligno deve sempre essere eseguita RT a breve distanza dall'intervento chirurgico.

NUOVE PROSPETTIVE FARMACOLOGICHE NELLA TERAPIA DEI MENINGIOMI ATIPICI E MALIGNI

Lorenzo Magrassi¹, Camillo Porta², Cesare Arienta¹

1 Neurochirurgia, Dipartimento di Chirurgia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, 27100 Pavia 2 Medicina Interna ed Oculologia Medica IRCCS Policlinico S. Matteo, 27100 Pavia.

I meningiomi atipici e maligni specie se multipli rappresentano un problema terapeutico di difficile soluzione. Oltre alla terapia chirurgica e alla radioterapia sono già stati provati diversi schemi di trattamento farmacologico con molecole quali l'idrossiurea e il interferone 2 β . L'idrossiurea in particolare, dopo iniziali segnalazioni che facevano pensare ad una sua grande efficacia, è stata utilizzata in clinica dove però si è dimostrata solo modestamente attiva ed in genere inefficace nel prevenire le recidive. Considerata la presenza di alti livelli del recettore per il PDGF in molti meningiomi e la disponibilità nella farmacopea dell'imatinib un inibitore dell'attività tirosin-chinasica di questo recettore, abbiamo studiato l'effetto sulla crescita di dosi scalari di imatinib su colture primarie ottenute da meningiomi atipici e maligni. Con questi esperimenti si è rilevata un'inibizione della crescita fino al 30% per dosi di farmaco comparabili a quelle utilizzabili in vivo. Abbiamo poi esplorato sulle stesse colture l'azione combinata di idrossiurea e imatinib dimostrando un effetto sinergico dei due farmaci con ulteriore inibizione della crescita a dosi inferiori. La stessa combinazione farmacologica è poi stata provata su 2 pazienti entrambi affetti da meningiomi atipici multipli già trattati senza definitivo successo con chirurgia e radioterapia stereotassica. In un caso abbiamo avuto una stabilizzazione di malattia che è persistita per tutto il periodo del trattamento (oltre un anno), nell'altro caso abbiamo notato una ripresa della crescita di una lesione in precedenza non asportata dopo due mesi dall'inizio della terapia. Alla luce dei dati sperimentali e clinici verrà discussa l'opportunità di iniziare uno studio pilota relativamente a questa associazione farmacologica.

TRATTAMENTO DEI MENINGIOMI CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE STEREOTASSICA (CFRT)

A. Gramaglia, V. Cerreta, F. Mattana, S. Nava, R. Merlotti, Marco Mapelli, Chiara Bassetti

Dipartimento di Radioterapia e Fisica Sanitaria del Policlinico di Monza

Il trattamento dei meningiomi è da sempre un campo di applicazione della radioterapia molto critico; la radioterapia è infatti utilizzata in particolari condizioni in cui la criticità della sede non consente un approccio chirurgico radicale. Generalmente si tratta infatti meningiomi situati al seno cavernoso, in sedi juxtamotorie o in prossimità del tronco encefalico. La radioterapia conformazionale ottimizzando la distribuzione della dose con elevati gradienti solo all'interno della area "target" mentre i tessuti circostanti possono beneficiare di dosi che si riducono molto rapidamente con una riduzione della tossicità a medio e lungo periodo. Dal gennaio 1993 al dicembre 2004 giugno 77 pazienti affetti da meningioma (36 M, 41 F): sono stati sottoposti a RTCF in un primo periodo presso il Dipartimento di Radioterapia dell'Istituto Tumori di Milano e successivamente, dal 2002 ad oggi, presso il nostro centro. L'età media è stata di 59 anni (range: 23-85), 51 lesioni erano sovratentoriali e 29 sottotentoriali (un paziente è stato sottoposto a CFRT su 2 lesioni ed un paziente su 3 lesioni).

Il trattamento è stato eseguito per mezzo di un sistema di riposizionamento con maschere termoconformabili con schermature MCP70 (3-6 campi conformati) per 18 pazienti e, a partire da febbraio 1997, con utilizzo di un collimatore multilamellare dinamico-cinetico (DMLC) per i restanti 59.

Le terapie sono state eseguite mediante un acceleratore Varian Clinac 2100c con raggi X da 6 MV somministrando una dose media di 41,8 Gy (range 20-56,7) in 1-27 frazioni. La mediana del volume delle lesioni trattate è stata di 32,9 cc (range: 1,7-113 cm³). La RTCF è stata ben tollerata e la tossicità è stata trascurabile in tutti i casi (modeste modificazioni nella funzione ipofisaria per i meningiomi infiltranti la ghiandola) mentre in rapporto alla sopravvivenza noi abbiamo ottenuto il 100% di pazienti liberi da progressione di malattia a 5 anni eccetto due pazienti affetti da forma maligna di meningioma che hanno presentato recidiva rispettivamente a due anni ed a due mesi dal termine della radioterapia.

Nove pazienti hanno ottenuto miglioramento della sintomatologia entro 18 mesi dalla radioterapia, mentre per i restanti 68 non c'è stato significativo miglioramento.

Follow-up con un range di 530-3080 giorni. Dallo studio appaiono potenziali vantaggi in termini di controllo della malattia, sopravvivenza e tossicità rispetto alla radioterapia convenzionale con una buona tollerabilità del trattamento.

FRACTIONATED STEREOTACTIC RADIOTHERAPY IN PATIENTS ATYPICAL INTRACRANIAL MENINGIOMA: LONG-TERM EXPERIENCE AND PROGNOSTIC FACTORS

Paolo Muto, Mario Muto*, Vincenzo Ravo, Roberto Manzo, Giancarlo Panelli**

*UOC Radioterapia AO Ascalesi Napoli, * Neuroradiologia AORN Cardarelli Napoli,
**Radioterapia "Villa del Sole" Napoli*

Introduction.

Patients with malignant meningioma have had 5-year survival rates of 50–60%. The treatment of choice for benign meningioma is radical surgical resection. Long-term local control rates of 33–60% after surgical resection of benign meningiomas have been reported. High local control rates can be achieved by more radical tumor resection. Most meningiomas can be completely resected, but they have a high tendency for local recurrence, especially after subtotal surgical intervention. Postoperative radiotherapy (RT) has prolonged the time to recurrence and prevented tumor regrowth in several cases. Whether postoperative RT is also capable of improving the survival of patients with incompletely resected meningiomas is still controversial. In patients with inoperable or incompletely resected meningioma, postoperative RT may improve local tumor control comparable to that after complete resection. The aim of RT is to shrink the existing tumor burden and prevent regrowth. In this article, we report our analysis of our own long-term experience with fractionated stereotactic RT (FSRT) in the treatment of intracranial meningiomas, above all, with respect to local tumor control, radiation-induced side effects.

Materials and methods

From 1999 to 2004 we treated 7 atypical intracranial meningiomas with fractionated stereotactic RT (FSRT). Treatment planning was based on CT and MRI of the head. The head of the patient was immobilized in an individual head mask tightly attached to the stereotactic frame. This head mask ensured an overall accuracy of 1–2 mm. Treatment planning was performed on a three-dimensional CT data cube generated from continuous 3-mm CT scans. The planning target volume included the macroscopic tumor visible on MRI with a safety margin of 2–3 mm. After stereotactic image fusion, the target volume and organs at risk, such as the eyes, optic nerves, chiasm, and brainstem, were delineated on each slice of the three-dimensional data cube. The three-dimensional dose distributions were calculated, and portals were optimized using a beam's eye view technique. Irregular beam shaping was achieved by customized field shapes generated using the beam's eye view technique and a multileaf collimator (leaf width 5 mm at the isocenter). The aim of treatment planning was to cover the planning target volume by the 90% isodose. We used a noncoplanar field arrangement with four to six fields. Doses were of 20-24Gy if a single fraction was used (smaller lesions or lesions far from organs at "risk") or 20 Gy in 4-5 fractions.

Results

Stable disease, as determined by CT/MRI, was seen in 70 % of patients, and 22.7% had a reduction in tumor volume during follow-up. A statistically significant correlation was seen between tumor volume and relapse after FSRT. More than 50% of patients had improvement of preexisting neurologic deficits at the end of RT. The median survival was of 4.4 years (range, 1.5–13.5 years) after RT.

Discussion

These data indicate that FSRT is safe and feasible in the treatment of intracranial meningiomas with a low risk of significant chronic late toxicity. The indications for RT have included residual tumors after subtotal resection, disease recurrence, and inoperable tumors because of the proximity to critical structures or comorbid patient conditions.

Stereotactic radiosurgery, either with gamma knife or linear accelerator, has become more commonly used to treat meningioma in recent years. Patients treated with radiosurgery usually have smaller tumor volumes than those treated with fractionated RT.

RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA E RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE NEL TRATTAMENTO DEI MENINGIOMI BENIGNI INTRACRANICI: ESPERIENZA ALL'ISTITUTO NEUROLOGICO "C. BESTA"- MILANO

I. Milanese, F. Ghielmetti, L. Fumagalli, A. Gavazzi, L. Fariselli

*U.O. Radioterapia, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", via Celoria, 11 20133 Milano
tel. 02 23942417-449 email: imilanesi@istituto-besta.it*

Introduzione: l'indicazione al trattamento di elezione del meningioma, dato il suo lento accrescimento e l'età di insorgenza, deve essere posta in base ai deficit neurologici del paziente, alla sede e dimensioni della lesione e al suo tipo di evoluzione una volta posta la diagnosi radiologica.

L'exeresi chirurgica, ove possibile radicale, è il trattamento di scelta. La Radioterapia riveste un ruolo chiave nelle forme non aggredibili chirurgicamente, nel trattamento del residuo post chirurgico o nei pazienti con elevato rischio di recidiva locale (presenza di segni di atipia cellulare).

Materiali e metodi: tra l'agosto '99 e il dicembre '04 sono stati trattati con Radioterapia (RT) all'Istituto Neurologico "C. Besta" 51 pazienti (32 F e 19M), di età media di 55 anni (range 36-76), affetti da meningioma intracranico benigno. Dei 41 casi sottoposti ad exeresi subtotale prima del trattamento RT, la diagnosi istologica è stata di: transizionale in 22 pazienti, meningoendoteliosomatosa in 15, fibromatoso in 1, microcistico in 1, con segni di atipia in 2 casi. Le lesioni trattate erano situate : 24 nel seno cavernoso, 8 lungo la falce, 8 petro clivali, 4 tentoriali, 2 cranio spinali, 3 angolo ponto cerebellari, 1 convessità, 1 cerebellare.

Dei 51 pazienti, 30 hanno eseguito RT Conformazionale con Multileaf Collimator (MLC) con somministrazione di una dose totale media di 54Gy con dose/frazione di 1.8-2Gy 5 volte la settimana, 21 hanno eseguito Radiochirurgia (SRS) con casco fisso in frazione singola con una dose media di 12Gy (9-15) all'isodose 80%. Tutti i pazienti sono stati seguiti con follow up clinico-radiologico (RM encefalo con m.d.c. a 2 mesi dal trattamento radiante e successivamente a 4-6 mesi).

Risultati: il follow up medio è stato di 22 mesi per RT conformazionale MLC (range 6-60) e 17(5-36) per SRS. Dei 51 pazienti trattati, 39 (76%) sono liberi da progressione al termine del follow up: di quelli trattati con MLC 23 (77%) sono o stabili (SD), o hanno presentato risposta parziale (RP) e 7(23%) sono in progressione (PR), mentre dei pazienti trattati con SRS ,15 (71.5%) sono SD, 1(4.5%) RP e 5 (24%) PR.

9 pazienti (18%) presentano progressione radiologica nel periodo di osservazione. 3 pazienti sono deceduti (1 meningioma con segni di atipia, 1 con localizzazioni metastatiche extracerebrali, 1 per altre cause). La progressione locale si è avuta in 5 pazienti con meningioma di grado 1 (WHO), e in 1 paziente con meningioma di grado 2: questi pazienti presentavano deficit neurologici severi pre RT. In 2 pazienti si è osservata tossicità conseguente al trattamento: 1 radionecrosi a 13 mesi e 1 neuropatia ottica.

Conclusioni: sia la radioterapia conformazionale nel trattamento dei meningiomi residui dopo chirurgia, che la radiochirurgia nei meningiomi di piccole dimensioni non operati, dimostrano un buon controllo locale di malattia con un basso rischio di tossicità tardiva.

RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE CON MICROMULTILEAF NEL TRATTAMENTO DEL MENINGIOMA ATIPICO

I. Milanesi, A. Gavazzi, F. Ghielmetti, L. Fumagalli, L. Fariselli

*U.O. Radioterapia, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", via Celoria, 11 20133 Milano
tel. 02 23942417-449 email: imilanesi@istituto-besta.it*

Materiale e metodi Tra il Giugno 1999 ed il Settembre 2004, 17 pazienti (8F e 9M) di età media di 57 anni (31-75), sono stati trattati con Radioterapia Conformazionale con Micromultileaf (MLC) per meningioma atipico (15 casi) e meningioma maligno (2 casi).

Il follow-up medio è stato di 19 mesi (range 6 ^ 60).

La sede del meningioma era la falce in 7 casi, la convessità in 5 casi, il seno cavernoso in 2 casi, l'angolo ponto-cerebellare in 2 ed il tentorio in 1 caso.

Il trattamento è stato eseguito somministrando una dose totale media di 54 Gy, con dose frazione di 1,8-2 Gy, per 5 giorni/settimana. Tutti i pazienti hanno eseguito un follow up clinico e radiologico con esame RM encefalo con m.d.c. a 2 e 4 mesi dal trattamento radiante.

Risultati: durante il periodo di osservazione 6 pz (35%) sono deceduti: 3 per recidiva locale, 1 per disseminazione intracerebrale, 1 per progressione locale e intracerebrale, 1 per altre cause. 10 pz (59%) presentano stabilità di malattia (SD), 1 risposta completa (RC) con progressione intracerebrale. Dei 7 pz con progressione locale di malattia, 3 hanno eseguito secondo trattamento RT con Radiochirurgia con Cyber Knife, 1 ha eseguito una seconda exeresi chirurgica., 5 chemioterapia sistemica con Oncocarbide. La stima della sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia è di 29 mesi (95% Confidence Interval). Un paziente ha presentato una lesione vascolare ischemica con idrocefalo ex vacuo nel territorio vascolare compreso nel campo di irradiazione.

Conclusioni: i nostri dati, a fronte dell'esiguo numero di pazienti, suggeriscono un discreto controllo locale di malattia dopo radioterapia conformazionale convenzionale del meningioma maligno. E' in corso di valutazione il miglioramento del controllo locale di malattia dopo boost con Radiochirurgia con Cyber Knife alla recidiva locale.

LA RADIOCHIRURGIA DEI MENINGIOMI: RISULTATI A LUNGO TERMINE SU 89 PAZIENTI TRATTATI CON GAMMA-KNIFE

A. M. Di Palma*, F. Proietti*, R. Miceli*, F. Berardi#, M. Lucci#, S. Sposato#, M. Iachetti#, U. De Paula*

* *Unità di Radioterapia Oncologica Ospedale S. Pietro FBF-Roma* # *S.C. Radiologia Ospedale CTO, A. Alesini-Roma.*

La radiochirurgia (RS) rappresenta oggi una valida opzione terapeutica nel trattamento dei meningiomi sia come trattamento complementare alla chirurgia dopo asportazione incompleta, sia nelle forme recidive, che come opzione di prima istanza in particolari situazioni cliniche.

Materiali e metodi: dal 1991 al 1999, 89 pazienti (M:30, F:59) con diagnosi di meningioma sono stati sottoposti a trattamento radiochirurgico con gamma-knife presso l'ospedale CTO di Roma. La RS è stata effettuata con apparecchio dedicato, gamma-knife, in seduta unica utilizzando *frame* stereotassico di Leksell e definizione dei volumi bersaglio su scansioni TC. L'isodose di riferimento è stata scelta in modo da comprendere completamente la lesione.

Il volume medio delle lesioni trattate è stato di 1.64 cc.

43 pazienti (=47.8%) erano stati sottoposti ad intervento chirurgico parziale, 46 (=50%) non erano stati operati e 24 (=26.7%) presentavano una recidiva post-chirurgica.

Risultati. Ad un follow-up medio di 5.63 anni, il controllo locale è stato ottenuto in più del 50% dei casi: riduzione volumetrica della lesione nel 5% e stabilità nel 50%. Il 16% ha presentato un aumento di volume del meningioma. In 2 pazienti si è avuta una evoluzione meningiomatosa (riscontro di lesioni plurime). Il trattamento è stato ben tollerato sia in termini di tossicità acuta che a medio termine. Tuttavia il discreto numero di pazienti persi (32) nel lungo periodo di osservazione, non consente una definizione analitica della tossicità cronica

Conclusioni. I nostri risultati espressi in percentuale di controllo locale di malattia confermano come la RS rappresenti una valida opzione terapeutica nel trattamento dei meningiomi.

UN POSSIBILE FATTORE PREDITTIVO NEI MENINGIOMI TRATTATI CON RADIOCHIRURGIA (GAMMA-KNIFE): L'INDICE DI CONFORMITA'

F. Proietti*, A. M. Di Palma*, R. Miceli*, F. Berardi#, M. Lucci#, S. Sposato#, M. Iachetti#, U. De Paula*

* *Unità di Radioterapia Oncologica Ospedale S. Pietro FBF-Roma* # *S.C. Radiologia Ospedale CTO, A. Alesini-Roma*

Il ruolo della radioterapia nel trattamento dei meningiomi è stato più volte definito, ma diverse sono le tecniche di somministrazione della dose al target. Una delle metodiche più utili è senz'altro la radiochirurgia (RS), che tuttavia richiede una accurata tecnica di esecuzione.

Il nostro studio retrospettivo si propone di valutare analiticamente un fattore predittivo di controllo locale di malattia e di overall survival (O.S): l'indice di conformità (C.I.).

Materiali e Metodi: dal 1991 al 1999, 89 pazienti (M:30, F:59) con diagnosi di meningioma sono stati sottoposti a trattamento radiochirurgico con gamma-knife presso l'ospedale CTO di Roma. La RS è stata effettuata con apparecchio dedicato, gamma-knife, in seduta unica utilizzando *frame* stereotassico di Leksell e definizione dei volumi bersaglio su scansioni TC. L'isodose di riferimento è stata scelta in modo da comprendere completamente la lesione. Il C.I. viene definito come il rapporto tra i volumi dell'isodose di riferimento e il volume del target (C.I.= prescription volume/GTV).

Risultati: 43 pazienti (=47.8%) erano stati precedentemente sottoposti ad intervento chirurgico parziale, 46 (=50%) non erano stati operati e 24 (=26.7%) presentavano una recidiva post-chirurgica. La dose media prescritta è stata di 28.5 Gy (range 8-54). Il volume medio delle lesioni trattate è stato di 1.64 cc.

L'indice di conformità medio è stato di 3.56 (range 0.21-27.22). Il follow-up medio è stato di 5.63 anni, il controllo locale è stato ottenuto in più del 50% dei casi con riduzione volumetrica della lesione nel 5% e stabilità nel 50%. Il 16% ha presentato un aumento di volume del meningioma. In 2 pazienti si è avuta una evoluzione meningiomatosa (riscontro di lesioni plurime).

Conclusioni: I pz con un basso indice di conformità hanno dimostrato avere un migliore controllo locale di malattia a lungo termine. I nostri dati confermano quindi la necessità di un'adeguata copertura del target in pazienti affetti da meningiomi benigni trattati con RS (gamma-knife).

LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA CONFORMAZIONALE IN PAZIENTI CON MENINGIOMI CEREBRALI PROGRESSIVI O RECIDIVANTI

Minniti G.1, Traish D.1, Ashley S. 2, Gonsalves A.1, Brada M.1

*Neuro-oncology Unit*¹, *Computing Department*², *The Institute of Cancer Research and the Royal Marsden NHS Trust, Downs Road, Sutton, Surrey SM2 5PT, UK, and Fulham Road, London SW3 6JJ*

Obiettivi: La radioterapia stereotassica in forma di radiocirurgia (RS) o radioterapia stereotassica frazionata (SCRT) e' stata utilizzata negli ultimi anni nel trattamento dei meningiomi cerebrali. In questo studio presentiamo i risultati della SCRT in una larga serie di pazienti trattati nella nostra Istituzione dal 1994 al 2003.

Pazienti e Metodi: Sono stati considerati per questo studio 106 pazienti con meningioma cerebrale. Sessantacinque pazienti erano stati precedentemente operati ed in 41 casi la SCRT e' stato il trattamento iniziale per meningiomi in progressione. Tutti i pazienti sono stati immobilizzati con un casco stereotassico riposizionabile (Gill-Thomas-Cosman) e trattati con acceleratore lineare 6 MV alla dose di 50-55 Gy in 30/33 frazioni. A partire dal 1998 un sistema di fusione di immagini (TC + RMN) e' stato utilizzato per una migliore definizione del target. I tumori trattati erano relativamente grandi con un volume tumorale mediano (GTV) di 20 ml (range 1.8-183 ml).

Risultati: ad un follow-up mediano di 19 mesi (0-10 anni) 4 pazienti hanno mostrato la progressione del tumore. L'attuale controllo tumorale e' del 99% ad 1 anno, 97% a 3 anni, e 88% a 5 anni. La sopravvivenza e' del 100%, 97% e 95% a 1,3 e 5 anni. Un miglioramento clinico della sintomatologia neurologica e' stata osservata nel 15% dei pazienti, della funzione visiva. Il trattamento e' stato ben tollerato. Sei pazienti hanno avuto peggioramento della cefalea e della visione durante o immediatamente dopo il trattamento radiante e sono stati trattati con successo con corticosteroidi. Il 5% dei pazienti ha presentato effetti indesiderati a lungo termine (peggioramento della funzione visiva, peggioramento delle funzioni cognitive, ipopituitarismo).

Conclusioni: la SCRT e' una tecnica di irradiazione precisa e facilmente eseguibile nei pazienti con meningiomi ricorrenti con un eccellente controllo nel breve e medio termine ed associato a bassa tossicita'. Follow-up piu' lunghi sono necessari per dimostare definitivamente l'efficacia e la bassa tossicita' di tale metodo di trattamento radiante ad alta precisione

TOPOGRAFIA ED ESTENSIONE DELLE RECIDIVE DEI MENINGIOMI: RECIVE LOCALIZZATE VERSUS DIFFUSE

F. Maiuri, R. Donzelli, G.A. Piscopo, ML Del Basso De Caro*, C. Peca

Dipartimento di Scienze Neurologiche Cattedra di Neurochirurgia e Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Cattedra di Anatomia Patologica, Università Federico II, Napoli*

Le recidive dei meningiomi intracranici sono più spesso localizzate nell'area di impianto del tumore primario, ma a volte presentano estensione variabile anche in aree durali contigue o distanti.

Il presente studio riesamina retrospettivamente 60 meningiomi benigni (WHO I) recidivati dopo asportazione completa (gradi I e II di Simpson).

Sono stati presi in considerazione la sede del meningioma al primo intervento, l'estensione dell'impianto tumorale al primo intervento ed alla recidiva, ricavate sulla base dei quadri radiologici e dei reperti chirurgici, il tipo istologico e l'indice di proliferazione cellulare del tumore iniziale e della recidiva, la topografia della recidiva nelle varie localizzazioni intracraniche.

Nel gruppo di meningiomi studiati 45 hanno presentato recidiva locale nella sede del pregresso impianto o nell'area durale immediatamente circostante, mentre in 15 la recidiva era estesa ed associata ad infiltrazione durale anche in aree relativamente distanti.

I dati dello studio dimostrano che le recidive localizzate e quelle estese e diffuse presentano quadri istologici ed indici di proliferazione cellulare sovrapponibili e che pertanto, l'estensione della recidiva dei meningiomi intracranici non sembra in rapporto ai caratteri istologici.

LA RECIDIVA NEI MENINGIOMI PETROCLIVALI OPERATI: PUO' E DEVE IL CHIRURGO FARE DI PIU'?

Iacoangeli M., Scerrati M.

Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona

INTRODUZIONE. La resezione chirurgica totale rimane ancora oggi il "gold standard" nel trattamento dei meningiomi. I meningiomi petro-clivali. hanno costituito fino a non molti anni fa, una patologia non aggredibile chirurgicamente in una sede considerata "no man's land". Il progresso della tecnica microchirurgica ma soprattutto le maggiori e più dettagliate conoscenze di anatomia microchirurgica hanno favorito lo sviluppo di nuovi approcci chirurgici che hanno offerto la possibilità di rimuovere queste lesioni con una minima morbidità. Rimangono tuttavia lesioni straordinariamente complesse e ad alto rischio di deficit post-operatori, per cui la domanda rimane: è giustificata la strategia di tentare comunque la resezione totale?

MATERIALI E METODI. Dal giugno 2002 al maggio 2005 sono stati trattati 10 pazienti (4 uomini e sei donne, età compresa fra 21 e 73 anni). In due casi è stato eseguito un approccio transpetroso anteriore secondo Kawase, in 5 casi un approccio transpetroso posteriore secondo Al-Mefty ed in due casi è stato eseguito un approccio combinato cranio-orbita-zigomatico e trans-petroso posteriore. In un caso è stato associato un approccio translabirintico-transcocleare al transpetroso posteriore. Un solo paziente ha finora eseguito trattamento radioterapico integrativo.

RISULTATI. In 6 casi l'asportazione è stata totale, in due subtotale ed in due casi parziale. Nella resezione della neoplasia è risultato molto difficile rimuovere la stessa dal cavo di Meckel quando invasivo con le fibre del V nervo cranico intersperse. L'invasione del seno cavernoso in un caso era soltanto apparente con un clivaggio conservato. Più che le dimensioni, nella nostra esperienza, l'aspetto fibroso del tumore, l'intima aderenza al tronco encefalico, ai nervi cranici ed all'avventizia dei vasi ha precluso l'asportazione chirurgica totale. Piccole contusioni parenchimali temporo-basali sono relativamente frequenti senza tuttavia riscontro clinico neppure nella valutazione neuropsicologica a distanza. Non vi è stata mortalità operatoria. In un caso vi è stata la lesione permanente del IV nervo cranico, in un altro un deficit transitorio del III nervo cranico, in un caso una emiparesi ed atassia migliorata ma presente anche a distanza, ed in due casi una fistola liquorale risolta con drenaggio spinale esterno.

CONCLUSIONI. La strategia chirurgica attuale comporta un approccio individualizzato dipendendo la scelta dall'estensione del tumore, dalle strutture interessate, da precedenti trattamenti e dai deficit già presenti. Nella nostra esperienza l'approccio transpetroso anteriore ha il vantaggio di essere in gran parte extradurale e quindi con limitato spatolamento del lobo temporale, tuttavia permette una limitata esposizione ed è utilizzabile per tumori di ridotte dimensioni. L'approccio transpetroso posteriore secondo Al-Mefty permette un'ampia esposizione dal III al XII nervo cranico, con una minima retrazione parenchimale ed una precoce esposizione della vascolarizzazione basale del tumore. L'unico vero svantaggio è il lungo tempo di preparazione ed il possibile danno della vena di Labbè. L'asportazione totale è l'obiettivo, tuttavia le caratteristiche intraoperatorie della lesione giocano un ruolo fondamentale nella capacità di resezione chirurgica e considerando la storia naturale ed il trattamento radioterapico va considerata la possibilità di evitare danni immediati ed osservare o trattare in maniera integrata il paziente.

MENINGIOMI INTRACRANICI SANGUINANTI CON EMATOMA SINTOMATICO

Claudio Licata e Sergio Turazzi

Dipartimento di Neurochirurgia Azienda Ospedaliera di Verona

Questo lavoro analizza 13 casi di meningioma intracranico sanguinanti con emorragia sintomatica operati e analizzati istologicamente dal 1968 al 2000 presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona, che rappresentano il 13% di un totale di 110 neoplasie sanguinanti operate e verificate istologicamente nel medesimo periodo (Glioblastomi 36 (33%), Metastasi 23 (21%), Gliomi anaplastici 14 (13%), Gliomi low-grade 13(12%), Adenomi 5 (5%), Emangioblastomi 2 (2%), Melanomi 2 (2%), Neuroblastoma 1 (1%), Pinealoblastoma 1 (1%).

E' noto come i tumori maligni possano sanguinare, La ns casistica rivela come un sanguinamento tumorale sintomatico possa essere provocato anche da neoplasie benigne o di basso grado. Fra i 110 casi di neoplasie intracraniche sanguinanti in 23 (21%) dipendeva da tumori benigni ed in 6 (5%) da neoplasie di basso grado ed in particolare in 13 casi (12%) da un meningioma.

In 8/13 (62%) dei casi di meningioma l'esordio è insorto con l'emorragia mentre nei restanti casi prima è stata posta diagnosi di meningioma e solo successivamente il tumore ha sanguinato.

Come già detto tutti i casi di meningioma presentavano un'emorragia sintomatica ed i sintomi d'esordio sono stati : deficit neurologici e cefalea nella metà dei casi stato di coma in un terzo, stato stuporoso ed epilessia nel 10 % rispettivamente.

Nel 15 % dei casi le emorragie sono state multiple. Nel 92% dei casi il meningioma era sul lato sinistro. La concomitanza di fattori predisponenti all'emorragia (ipertensione arteriosa, epatopatia alcolica, terapia anticoagulante) erano maggiormente presenti nei pazienti con meningioma rispetto ai pazienti con emorragia da altro tipo di tumore. Per quanto riguarda la localizzazione dell'emorragia, l'ematoma era intratumorale nel 46%, sottodurale nel 15%, intracerebrale-peritumorale nel 54% e ventricolare nel 8%.

Una diagnosi scorretta di origine tumorale dell'emorragia è stata posta nel 23 % dei meningiomi studiati solo con AGF o TC senza MDC mentre è stata esatta in tutti i casi sottoposti a TC con MDC o RMN. I risultati chirurgici sono stati favorevoli (good recovery o moderately disabled) in 7 (54%) e sfavorevoli (severely disabled o death) in 6 (46%) tenendo conto che la metà dei pazienti sono stati operati in stato di coma.

L'incidenza di ematomi cerebrali di origine tumorale non è trascurabile rappresentando nella ns casistica il 9,3% di tutte le emorragie cerebrali sintomatiche da causa nota (aneurisma, MAV, cavernoma), ed il 4.4 % di tutti gli ematomi intracerebrali operati (eccetto le emorragie traumatiche e quelle neonatali).

Sebbene la frequenza di sanguinamento aumenti con l'aumentare del grado di malignità delle neoplasie intracraniche anche i meningiomi sanguinanti rappresentano un numero non indifferente. Non sempre è facile diagnosticare l'origine tumorale di un'emorragia pre-operatoriamente per cui si consiglia di fronte ad un ematoma con aspetto " atipico " di eseguire TC con MDC o RMN per pianificare nel miglior modo possibile l'evacuazione dell'ematoma e l'asportazione della neoplasia.

RECIDIVE CHIRURGICHE NEI MENINGIOMI

Claudio Licata e Sergio Turazzi

Dipartimento di Neurochirurgia Azienda Ospedaliera di Verona

Presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona, dal 1960 al 2004, 2617 pazienti portatori di meningioma intracranico sono stati sottoposti ad asportazione chirurgica e verifica istologica della lesione, rappresentando il 24% del totale di 9309 pazienti operati per neoplasia intracranica nello stesso periodo.

Dal 1980 al 2004 su 2336 operati, 152 (7%) sono stati sottoposti ad un secondo intervento per recidiva. Il numero totale degli interventi eseguiti è stato di 212 (9%) poiché in 43 pazienti sono stati eseguiti da 2 a 4 interventi per ricrescita tumorale.

La suddivisione dei pazienti negli anni ha evidenziato come solo 508 pazienti (19%) siano stati operati negli anni 1960-1983, mentre la maggioranza 2108 (81%) siano stati trattati dal 1984 al 2004.

Nei 2617 meningiomi operati l'età media è di 54 anni, nei maschi che sono 843 (32%), 54 anni e nelle femmine che sono 1774 (68%) l'età media è stata di 55 anni. I pazienti in età pediatrica (< 16 anni) sono stati 31 (1%).

La sede dei meningiomi è stata la seguente: 1) Meningiomi della base 960 (37%) dei quali 350 (36%) della linea mediana, 376 (39%) paramediani e 234 (24%) laterali. 2) Meningiomi fissurali 420 (16%) dei quali 317 (75%) della falce e 103 (25%) del tentorio, 3) Meningiomi dorsali 1171 (45%) dei quali parasagittali 170 (15%), paramediani 871 (74%) e sottotentoriali 130 (11%), 4) Ventricolari 30 (1%) e 5) Orbita 36 (1%).

La valutazione della sede in base al sesso ha mostrato prevalenza nel sesso femminile dei meningiomi del tentorio (78%), dei meningiomi localizzati in fcp (79%) e dell'orbita (81%).

La verifica istologica ha mostrato i seguenti dati: Meningoteliale (compresi gli endoteliale, sinciziale, angiomaso) 1576 (60%), Transizionale (compreso lo psammomatoso) 489 (19%), Fibroblastico 274 (10%), Atipico 232 (9%), Maligno 32 (1%), Emangiopericitico 10 (0.4%).

La valutazione delle recidive è stata fatta in 2336 pazienti operati dopo il 1980 perché solo dopo tale data è stata verificata sistematicamente l'atipicità istologica.

La recidiva è stata del 4% nei Meningoteliali, del 2% nei Fibroblastici, del 5% nei Transizionali e del 20% nei Meningiomi atipici.

I pazienti rioperati per recidiva sono stati 152(7%) per un totale di 212 interventi (9%). In 109 (72%) vi è stata una recidiva, in 29 (19%) due recidive, in 10 (7%) tre recidive ed in 4 (3%) quattro interventi per recidiva.

Nello studio vengono poi calcolati gli intervalli fra il primo intervento e le successive recidive alla luce di parametri clinici, radiologici, chirurgici ed istologici.

MENINGIOMA POST-ATTINICO, "CASE REPORT"

Bozza M., Sigona L., Profeta L., Ferrara G.*, Di Blasi A.*, Catapano G.

U.O.C. Neurochirurgia – Az. Osp. "G. Rummo", Benevento

**U.O. Anatomia Patologica – Az. Osp. "G. Rummo", Benevento*

Introduzione: le neoplasie radio-indotte (meningiomi e gliomi) si sviluppano molti anni dopo la terapia (anche 20-30 anni) e sono istologicamente diversi dal tumore non correlato a radioterapia. I meningiomi radio-indotti rappresentano l'1,9% di tutti i meningiomi. Hanno un comportamento incerto e sono istologicamente classificati fra i meningiomi atipici.

Caso clinico: Presentiamo il caso di un meningioma post-attinico diagnosticato a distanza di circa vent'anni da un trattamento radiante subito per un linfoma addominale.

L.S., all'età di 5 anni, per un linfoma addominale, veniva sottoposto a cicli di chemioterapia e radioterapia oltre che sull'addome, anche sull'encefalo, a scopo profilattico.

All'età di 24 anni iniziava a lamentare calo del visus in OS e cefalea ingravescente fino a presentare una chiara sindrome da ipertensione endocranica.

Una RM encefalo documentava la presenza di una lesione espansiva intracranica extrassiale frontale bilaterale con maggiore estrinsecazione a sinistra.

Veniva sottoposto ad intervento di craniotomia ed asportazione radicale della suddetta lesione con resezione del terzo anteriore del seno sagittale superiore, completamente infiltrato e chiuso dal tumore.

L'esame istologico mostrava un meningioma atipico.

Avendo già subito un trattamento radiante a dosaggio pieno, anche se molti anni prima, si decideva di non sottoporlo ad ulteriore radioterapia, ma di seguirlo con RMN seriate.

Conclusioni: L'irradiazione dei meningiomi atipici, dopo l'asportazione chirurgica, è ancora oggi un argomento controverso; alcuni autori consigliano una strategia attendistica, con valutazioni neuroradiologiche annuali, mentre altri, in considerazione del comportamento biologico incerto di queste lesioni suggeriscono una radioterapia postchirurgica. Nel caso presentato, in considerazione della non sicura indicazione al trattamento radiante postchirurgico e del fatto che il paziente aveva già subito un trattamento radiante, si è adottata una strategia di attesa.

Bibliografia

1. Atypical tentorial meningioma 30 years after radiotherapy for pituitary adenoma. Neurological sciences, 2002 march, vol. 22, n.6, pagg. 463-467 A. Santoro, G. Minniti, S. Paolini, E. Passacantilli, P. Missori, A. Frati, G.P.Cantore
2. Meningiomas: genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. The Richard C. Schneider Lecture. J.Neurosurg., 1994 nov.; 81 (5):666-75 Wilson CB
3. High dose radiation induced meningioma. J. Neurosurg., 2004 dec; 18 (6): 617-21 Shenoy SN, Munish KG, Raja A.
4. Radiation-induced atypical meningioma with rapid growth in a 13 year-old girl. Case report. J.Neurosurg., 2004 may, 100 (5 suppl. Pediatrics): 488-91 Ware ML, Cha S., Gupta N., Perry VL.
5. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. J. Neurosurg., 2002 nov.; 97(5):1078-82 Sadetzki S., Flint-Richter P., Ben-Tal T., Nass D.
6. Gamma Knife radiosurgery of radiation-induced intracranial tumors: local control, outcomes, and complications. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2005 may, 1; 62(1): 32-7 Jensen AW, Brown PD, Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL, Gorman DA, Schomberg PJ.
7. Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1996 mar., 1; 34(4): 817-22 Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Simpson WJ.
8. Atypical and malignant meningiomas: an outcome report of seventeen cases. J. Neurooncol., 1998 Aug; 39(1): 65-70.
9. Surgical resection and permanent brachytherapy for recurrent atypical and malignant meningioma. Neurosurgery, 2004 jan; 54(1): 55-63 Ware ML, Larson DA Sneed PK, Wara WW, McDermott MW.

MENINGIOMA SPINALE CERVICALE MENINGOTELIALE CON UN COMPORTAMENTO ATIPICO

Dr. Andrea Barbanera, Dr. Carmelo Sturiale, Dr. Carlo Bortolotti, Dr.ssa Elena Serchi, Dr. Alvaro Andreoli

Divisione di NCH Ospedale Bellaria-Maggiore

Riportiamo il caso di un meningioma spinale che si e' presentato in maniera tipica e che invece ha avuto un andamento del tutto atipico.

Si tratta di una donna di anni 58 sottoposta quattro anni fa' ad un intervento microchirurgico per l'asportazione di un meningioma intra-extradurale a livello C5-C7. L'esame istologico confermò essere un meningioma meningoteliale. Per tali motivi si decise di non effettuare la radioterapia ma di sottoporre la paziente ad una serie di controlli RM cervicali.

A distanza di circa due anni dall'intervento si e' assistito, in circa 10 mesi, ad una voluminosa recidiva della lesione intra-extracanalare con interessamento e distruzione dei somi di C5-C6-C7.

E' stato quindi necessario un nuovo intervento chirurgico con un doppio approccio nella stessa seduta operatoria per garantire una asportazione radicale della lesione ed una buona stabilizzazione del rachide cervicale senza determinare una eccessiva manipolazione delle strutture nervose.

L'esame istologico ha riconfermato essere un meningioma meningoteliale. Si e' comunque deciso di inviare la paziente ad un trattamento radioterapico.

Ad un anno dall'ultimo intervento la paziente non presenta recidive del meningioma.

MENINGIOMATOSI MALIGNA INFANTILE: CASE-REPORT

Peron S.*, Casagrande J.*, Casagrande F.*, Cartini E.*, Sangiorgi S.*, Cerati M.,
Micello D.**, Tomei G.***

** Clinica neurochirurgica, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo di Varese*

*** Dipartimento di Anatomia Patologica, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo di Varese*

La recidiva di lesione associata a viraggio istologico nelle meningiomasosi rappresenta un problema non indifferente per quanto riguarda la scelta dell'atteggiamento terapeutico che possa dare maggiori garanzie circa la sopravvivenza e ancor più la qualità della vita.

Trattasi di bimbo di 6 anni e mezzo, con nessuna patologia degna di nota in anamnesi; nel giugno del 1998 giungeva in PS per episodi di crisi generalizzata. Alla RMN encefalo riscontro di lesione extrassiale della falce parietale sinistra. Il bambino veniva sottoposto ad intervento chirurgico; all'esame istologico diagnosi di meningoangiomatosi. La RMN post-operatoria di controllo mostrava asportazione completa della lesione. Nell'aprile 1999 e nel marzo 2000 re-interventi per ripresa di malattia; in quest'ultimo caso la diagnosi istologica era di meningoangiomatosi con meningioma atipico (grado II). Il bimbo veniva quindi sottoposto a ciclo di RT. Nuovi re-interventi nel giugno 2000 e nel marzo 2001, sempre per ripresa di malattia. In nessun caso si è assistito alla comparsa di deficit neurologici post-operatori. Nel marzo 2002 comparsa di afasia espressiva ed emiparesi destra: nuova ripresa di malattia sempre in sede falcale parietale sinistra. Intervento chirurgico e diagnosi istologica di meningosarcoma (III grado). Nel decorso post-operatorio, a distanza di 2 settimane, improvvisa emorragia in sede mesencefalica-cerebellare che portava al decesso il piccolo paziente.

La scelta terapeutica è stata dunque quella di privilegiare l'intervento chirurgico anche di fronte alla continua ripresa di malattia. Dopo l'intervento follow up con controlli RMN periodici (3-4 mesi). Si è deciso di riservare il trattamento radiante, data l'età e le buone condizioni cliniche del paziente, alla comparsa del viraggio istologico.

ASPETTI BIOCHIMICI DI UN MENINGIOMA SECRETORIO E DELL'EDEMA PERILESIONALE RILEVATI CON SPETTROSCOPIA RM DEL PROTONE A 3 TESLA

R. Ricci, A. Bacci, V. Tugnoli*, R. Agati, M. Leonardi

Servizio di Neuroradiologia Ospedale Bellaria, Bologna

**Dipartimento di Biochimica G.Moruzzi, Università degli Studi di Bologna*

Scopo del lavoro: l'interpretazione dei profili metabolici determinati con Spettroscopia di Risonanza Magnetica del Protone (1H-MRS) a 3 Tesla in un meningioma meningoteliale con aspetti secretori e nelle aree di edema perilesionale esaminate sia prima che dopo exeresi chirurgica.

Paziente e metodi: è giunta alla nostra osservazione una paziente di 56 anni che da 6 mesi presentava crisi epilettiche parziali con EON negativo. L'esame di RM ha dimostrato la presenza di una neoplasia extracerebrale frontale basale sinistra compatibile con un meningioma circondata da vasto edema. La paziente è stata operata e l'esame istologico è stato di meningioma meningoteliale con aspetti secretori e microcistici.

Lo studio di spettroscopia è stato eseguito posizionando un volume di interesse di 4.1 cm³ in corrispondenza del tumore ed uno di 6.6 cm³ nell'edema circostante.

Gli esami RM sono stati eseguiti con apparecchiatura 3.0 Tesla whole-body scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin), con bobina 8 canali phased array. Gli spettri sono stati ottenuti con sequenza - Spin Echo (PRESS) con TR 2000 ms and TE 35 ms. ed analizzati con il programma SAGE (General Electric Medical Systems).

Lo studio di 1H-MRS è stata ripetuto 2 e 6 settimane dopo l'intervento chirurgico, nella zona edematosa ancora presente.

Risultati: la spettroscopia ad alto campo ci ha consentito di determinare nella lesione e nell'edema numerose risonanze che permettono l'identificazione di vari metaboliti. Fra essi: Valina, Leucina, Isoleucina, Lattato, Treonina, Alanina (Ala), Glutammato e Glutamina (Glx), tracce di Creatina (Cr), Composti contenenti Colina (Cho), mio-Inositolo e Glucosio.

Discussione: tracce o assenza di Cr, presenza di Glx, Cho, e Ala sono tipici dei meningiomi, mentre gli aminoacidi Valina, Isoleucina, Leucina e Treonina possono essere correlati al caratteristico aspetto secretorio della lesione. E' interessante sottolineare la presenza del Glutathione identificabile dal doppietto a 2.95 ppm, segnalato in letteratura da Opstad KS et Al. (2003).

Nell'edema perilesionale e anche nei successivi controlli abbiamo rilevato concentrazioni relative di N-acetilaspargato (NAA) inferiori alla norma indicative di sofferenza neuronale unitamente alla persistenza di Lattato indice di glicolisi anaerobica. La natura secretoria del tumore sembra evidenziarsi anche nell'edema per la presenza di Valina, Leucina e Isoleucina.

Conclusioni: con l'uso di alti campi magnetici si aprono nuove prospettive per lo studio dei tumori cerebrali. La metodica di spettroscopia mostra elevata sensibilità nell'identificare numerosi metaboliti non solo nel tumore ma anche in aree cerebrali coinvolte dall'edema.

MENINGIOMA CORDOIDE IN ETÀ AVANZATA: CASO CLINICO E RASSEGNA IN LETTERATURA

V. Gammone, G. Callovini, A. Bolognini, N. Santucci

U.O.C. di Neurochirurgia, Polo Ospedaliero S. Spirito, Roma

Il meningioma cordoide è una variante estremamente rara di meningioma, che comprende lo 0,5% o meno di tutti i meningiomi. Nonostante la rarità di questa entità nosologica, questo istotipo è stato inserito nella classificazione WHO del 2000 nella categoria dei meningiomi grado II : "with greater likelihood of recurrence and/or aggressive behaviour-less favourable clinical outcome".

Il termine "cordoide" è stato inizialmente impiegato da Kepes et al.(1) nel 1988 in una serie di sette pazienti sotto i venti anni di età per definire un tumore intracranico in cui ad una costante quota meningoteliale si associa una ampia componente trabecolare di cellule epiteliodi con citoplasma eosinofilo separate da uno stroma mixoide (PAS-D positivo) come nel classico cordoma, spesso associato ad un consistente infiltrato linfoplasmacellulare peritumorale. La peculiarità della prima descrizione di Kepes fu che in tutti i casi descritti vi erano coesistenti sintomi sistemici: anemia microcitica, disgammaglobulinemia (sindrome di Castelman) interpretati come sintomi da risposta immunitaria al meningioma, che erano regrediti dopo asportazione della neoplasia.

L'età giovanile e la presenza di sintomi sistemici furono inizialmente interpretati come elementi fondanti una diagnosi differenziale, ma tali dati non sono stati confermati negli anni successivi dalle sporadiche segnalazioni, per lo più di casi singoli. In letteratura, degli 87 casi di meningioma cordoide (86 intracranici, 1 intrarachideo cervicale), descritti dal 1988 ad oggi soltanto 12 erano associati a sintomi sistemici (9 soltanto con anemia, 1 con anemia e disgammaglobulinemia, 2 con disgammaglobulinemia).

Riportiamo un caso di meningioma cordoide, osservato nel 2003, che a nostra conoscenza è il secondo caso segnalato nella letteratura neurochirurgica italiana (2) e di età più avanzata per espressione clinica nella casistica rivisitata.

Paziente di 79 anni giunge alla nostra osservazione con una sintomatologia caratterizzata da rallentamento ideo-motorio e disorientamento tempo-spaziale.

La RM encefalo evidenziò la presenza di una lesione espansiva extrassiale, con scarso edema perilesionale, della convessità parietale destra, con caratteristiche neuroradiologiche di "classico" meningioma.

Il paziente fu sottoposto a craniotomia fronto-parietale destra con exeresi totale della lesione che macroscopicamente risultava di consistenza molle e diffusamente vascolarizzata.

All'esame istologico la neoplasia mostrava associata alla quota meningoteliale un'estesa componente, 50% , trabecolare di cellule epiteliodi immerse in uno stroma mixoide (PAS-D positiva) simulante un cordoma classico. Si dimostrava inoltre assenza di infiltrato linfoplasmacellulare, e positività immunoistochimica alla Vimentina e all'EMA caratteristica del meningioma "classico" indipendentemente dalla sua variante morfologica.

Il nostro caso come altri 75 casi descritti in letteratura non era associato a sindrome di Castelman.

Dall'insieme dei dati si può osservare come la coesistenza di sintomi sistemici non appaia patognomonica del meningioma cordoide e come esso appaia prevalere nell'età adulta.

La maggiore aggressività sarebbe legata alla componente stromale cordoide della neoplasia, quale ipotetica matrice di diffusione neoplastica, dato questo che giustifica una più elevata tendenza alla recidiva anche a fronte di rimozione completa che quindi rende necessario un più accurato controllo post operatorio.

Bibliografia:

1) Kepes JJ, Chen W Y, Connors MH, Vogel FS: Chordoid meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasmacellular infiltrates causing systemic manifestations of the Castelman syndrome. A report of seven cases. Cancer 1988; 62 : 391-406.

2) Buccoliero AM, Caldarella A, Taddei A, Di Lorenzo N, Gallina A, Mennonna P, Ammanati F, Taddei GL: Atypical, aplastic, and unusual meningiomas. Morphology and incidence in 300 consecutive cases. Pathologica. 2003 Apr; 95(2):83-7.

Meningioma cordoide: case report

Il termine "meningioma cordoide" comprende i meningiomi che risultano simili dal punto di vista anatomico-patologico ai cordomi. Tali meningiomi sono associati specialmente in età pediatrica ad anemia microcitica e/o dis gammaglobulinemia.

Noi presentiamo un caso di questa variante che comprende meno dello 0,5% di tutti i meningiomi.

Un uomo di 79 anni giunge alla nostra osservazione con una sintomatologia insorta gradualmente pochi mesi prima dalla diagnosi caratterizzata da progressivo rallentamento ideomotorio e disorientamento temporo-spaziale.

La risonanza magnetica cerebrale evidenzia la presenza di una grossolana formazione espansiva (4 x 5 x 3 cm) fronto-parietale destra di verosimile significato meningiomatosa.

Isologicamente il tumore appare compatibile con un meningioma cordoide costituito da trabecole di cellule epitelioidee con citoplasma ampio eosinofilo granulare e vacuolizzato nell'ambito di uno stroma mixoide (senza infiltrato linfoplasmacellulare).

Tale quadro istologico simula un cordoma classico.

Le cellule neoplastiche risultano positive alla vimentina ed in misura minore all'EMA (epithelial membrane antigen).

Il nostro è un caso di meningioma cordoide dell'adulto senza anemia e dis gammaglobulinemia.

Introduzione

Il termine "meningioma cordoide" fu introdotto per la prima volta da Kepes et al. nel 1988 per descrivere una variante di meningiomi in giovani pazienti. Tali autori riportarono 7 casi; tutti associati ad anemia microcitica ipocromica ed in 1 di essi era presente anche dis gammaglobulinemia con plasmocitosi midollare ossea (sindrome di Castelman), reperti scomparsi in seguito dopo exeresi della lesione. Tali tumori erano costituiti da cellule vacuolate eosinofile disposte in cluster e cord in una matrice mixoide come nei cordomi, associati spesso ad un infiltrato linfoplasmacellulare.

Nel 1993 la World Health Organization (WHO) per la classificazione dei tumori del sistema nervoso centrale accettò come variante di meningiomi, i meningiomi con infiltrato linfoplasmacellulare e il meningioma cordoide.

Il meningioma cordoide rappresenta approssimativamente lo 0,5% di tutti i meningiomi.

I primi casi riportati in letteratura di tali meningiomi con abbondante infiltrato linfoplasmacellulare furono frequentemente associati ad anomalie ematologiche. Recentemente invece sono stati riportati casi di meningiomi cordoidi non associati ad anomalie ematologiche (tab 1).

Autori	Età	Nro casi	Segni sistemici
Kepes JJ et al 1888	8-19 (m. 14,8)	7	Anemia(7) Disgammaglobinemia (1)
Glaiser CM et al 1993	15	1	No disponibili
Zuppan CW et al 1994	10	1	No segni sistemici
Kumar S et al 1996	5	1	No disponibili
Civit T et al 1997	21	1	Anemia
Kobata H et al 1998	15	1	Anemia
Heike Steilen Gimbel et al 1999	-----	3	No disponibili
Kajiwara Y et al 1999	52	1	No disponibili
Couce ME et al 2000	12-77 (m. 47,4)	42	No segni sistemici
Yano H et al 2000	44	1	No segni sistemici
Lee DK et al 2001	55	1	Disgammaglobinemia
Mori S et al 2001	62	1	No segni sistemici
Ayadi-Kaddour et al 2003	-----	1	-----
De Tella OI Jr et al 2003	52-19 (m 35,5)	2	No disponibili
Buccoliero AM et al 2003	-----	1	No disponibili
Yeon JY et al 2003	33	1	No segni sistemici
Varma DR et al 2003	20-33 (m. 27,5)	2	No segni sistemici
Salinero E et al 2004	45	1	No disponibili
Inagawa H et al 2004	57	1	No disponibili
Valeries Green et al 2004	50	1	No segni sistemici
Mark Ysoo et al 2004	-----	1	-----
Ozlen Ozen et al 2004	48	1	No segni sistemici
Arima T et al 2005	-----	1	Ipergammaglobulinemia policlonale

Case report

Un uomo di 79 anni giunse alla nostra osservazione con una sintomatologia insorta pochi mesi prima caratterizzata da rallentamento ideo-motorio e disorientamento temporo-spaziale.

L'esame neurologico non evidenziava deficit motori ai 4 arti, né segni focali.

Gli esami di laboratorio emoglobina 13,4 g/dl, volume corpuscolare medio 87,1 fl, emoglobina corpuscolare media 30,9 pg, proteine totali 6,6 g/dl, albumina 50,9%, gammaglobuline 17,2%, rapporto albumina/globuline 1,04%.

Non furono quindi evidenziate anomalie ematologiche o disgammaglobulinemie.

La MR encefalo evidenziava la presenza di una grossolana formazione espansiva (4 x 5 x 3 cm) fronto-parietale destra di verosimile significato meningiomatosa a limiti netti e disomogenea con dislocazione delle strutture della linea mediana verso sinistra e scarso edema perilesionale.

La nostra diagnosi pre-operatoria fu di meningioma.

Fu effettuata una craniotomia fronto-parietale destra e all'apertura della dura la lesione si presentò di consistenza molle e diffusamente vascolarizzata che dopo svuotamento "ab intro" fu rimossa in toto.

Il paziente è comunque deceduto a distanza di circa 2 mesi dall'intervento chirurgico per insufficienza respiratoria.

Istopatologia

All'esame istologico il tumore mostra aree meningoteliali classiche con nidi neoplastici sedimentati da ampi spazi vascolari simil-linfatici, privi di emazie. La neoplasia comprende sporadici piccoli whorls e cellule con pseudoinclusi nucleari eosinofili ed aree di rarefazione con cellule chiare che simulano sia macroscopicamente che istologicamente una forma microcistica dove si rinvengono anche occasionali elementi con ampi nuclei pleomorfi ipercromatici.

Alla componente meningoteliale si associa un'estesa area tumorale rappresentativa del 50% circa del tessuto neoplastico costituita da trabecole di cellule epitelioidi con citoplasma eosinofilo ampio e granulare, in minor misura vacuolizzato, separate da uno stroma mixoide (PAS-D positiva) che simula strettamente un cordoma classico.

Le mitosi sono rare e tipiche in tutto il tumore (inferiore all'1%/60 HPF) con indice MIB-1 pari al 4%. Non si osservano calcificazioni, corpi psammomatosi, aree di necrosi o infiltrazione della sostanza nervosa.

Non si osserva mai un infiltrato linfoplasmacellulare e le reazioni immunoistochimiche per CD20, CD79a, CD3 sono negative, sporadici elementi sono CD45-positivi corrispondono a sporadici siderociti presenti.

Nessuna positività per S-100 e GFAP descritta in altri casi in letteratura (Couce EM.....) mentre le cellule neoplastiche sono positive per Vimentina ed in minor misura per EMA con distribuzione di membrana la cui positività risulta più debole e meno diffusa nell'area cordoide.

Discussione

Il meningioma cordoide con le sue cellule epitelioidi vacuolizzate ed eosinofile organizzate in trabecole o nidi (cords) immerse in una matrice mixoide può simulare istologicamente

un cordoma, ma le tipiche cellule fisalifore (physaliphorous) di quest'ultimo sono assenti nel meningioma cordoide. Inoltre le caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche classiche di un meningioma come la presenza di piccoli whorl e la positività per la vimentina e per l'EMA in assenza di espressività per citocheratina facilita la diagnosi differenziale con il cordoma

Il meningioma cordoide corrisponde al grado II della WHO per la sua aggressività clinica ed è perciò raccomandato un follow-up ad intervalli regolari dopo trattamento chirurgico.

Il meningioma cordoide ed il meningioma associato ad infiltrato linfoplasmacellulare con sindrome di Castelman sia con disgammaglobulinemia sia con anemia ipocromica microcitica è caratteristico dell'età pediatrica e si suppone che tale sindrome sia dovuta ad una reazione immunologica allo stesso tumore.

La sindrome di Castelman si presenta con linfadenopatia localizzata o disseminata con sintomi sistemici.

In alcuni pazienti con meningioma cordoide e sindrome di Castelman con la rimozione della neoplasia si è assistito alla scomparsa della sintomatologia sistemica legata alla sindrome.

Il meningioma cordoide ed il meningioma con infiltrato linfoplasmacellulare con predominanza di cellule B e plasmacellule sono peculiari dei pazienti giovani ed in molti casi sono associati a sindrome di Castelman.

Couce ed altri analizzando 42 casi di meningioma cordoide dalla letteratura soprattutto in età adulta rilevano che nessuno di questi era associato ad anemia e/o disgammaglobulinemia ed in 5 casi le indagini immunoistochimiche dimostravano che l'infiltrato linfoplasmacellulare associato alla neoplasia era costituito prevalentemente da cellule T. Tali autori concludono che il meningioma cordoide è prevalente in età adulta e che non è significativa l'associazione con manifestazioni sistemiche nell'adulto. Sembra infatti che siano le cellule B e le plasmacellule le responsabili delle manifestazioni sistemiche e non essendo gli infiltrati infiammatori cronici necessariamente composti da cellule B, di conseguenza il meningioma cordoide può non essere associato a sindrome di Castelman.

Il nostro caso di meningioma cordoide dell'uomo 89 anni non presenta infiltrato linfoplasmacellulare e non è associato a sindrome di Castelman conferma i dati emersi dalla letteratura che tale rara neoplasia è prevalente nell'età adulta e che la sindrome di Castelman non è peculiare del meningioma cordoide.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

**X CONGRESSO NAZIONALE e CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA
Napoli, 7-9 novembre 2005**

**2° Tema di Relazione
LE METASTASI CEREBRALI**

EPIDEMIOLOGIA E PROGNOSI DELLE METASTASI CEREBRALI

Graziella Filippini

Unità di Neuroepidemiologia. Istituto Nazionale Neurologico C. Besta. Milano

Le metastasi cerebrali rappresentano un problema rilevante di sanità. Esse costituiscono il tipo più frequente di tumore cerebrale e hanno un'incidenza di 14,3 casi/100.000 persone anno (Counsell 1998). Si stima che il 20-40% dei pazienti affetti da un tumore sviluppano metastasi cerebrali nel corso della loro malattia (Loeffler 1997). Il danno funzionale provocato dalle metastasi cerebrali ha un effetto importante sulla qualità e la durata della sopravvivenza. I pazienti in genere presentano una storia breve di sintomi neurologici focali, ipertensione endocranica, o crisi epilettiche. I sintomi di esordio più frequenti includono cefalea (49%), deficit della funzione motoria (30%), cognitiva (32%), atassia del cammino (21%), crisi epilettiche (18%), deficit di comunicazione verbale (12%), di fusione visiva (6%), disturbi sensitivi (6%) e incoordinazione motoria (6%) (Posner 1995)

Le metastasi cerebrali possono originare da una sede qualsiasi nel decorso di un tumore primitivo già diagnosticato. In alcuni casi rappresentano la unica sede riconoscibile di un tumore primitivo non diagnosticabile. La sede di origine più frequente è il polmone, seguito dalla mammella e dal tratto gastroenterico (Walter 1985). 85% delle metastasi cerebrali sono presenti negli emisferi cerebrali, 10-15% nel cervelletto e 1-3% nel troncoencefalo (Arbit 1995). Con gli esami neuroradiologici attualmente disponibili si stima che la frequenza di metastasi cerebrali singole sia di circa il 30% (Schaeffer 1996).

In genere il trattamento è palliativo, in quanto molti pazienti hanno un tumore disseminato non controllato. Gli steroidi frequentemente causano una risoluzione o un miglioramento dei sintomi, ma gli effetti collaterali possono essere problematici e senza un ulteriore trattamento i sintomi neurologici peggiorano.

La sopravvivenza mediana dei pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche è di circa un mese senza trattamento, due mesi con uso di steroidi e da tre a sei mesi con uso di steroidi e radioterapia ([Cairncross 1980](#)). La terapia radiante è il trattamento palliativo di elezione e può fornire una risoluzione dei sintomi e un aumento della sopravvivenza. I pazienti che rispondono al trattamento sono in genere più giovani (<60 anni), hanno un buon stato funzionale (KPS >70), un tumore radiosensibile, il tumore primitivo è controllato e non vi sono altre metastasi al di fuori del sistema nervoso. (Diener-West 1989).

Il tasso di risposta alla radioterapia dipende dallo stato funzionale del paziente ed è compreso tra il 64% e l'85% (Borgelt 1980; Katz 1981; Sneed 1996). Tuttavia, anche dopo trattamento radiante, le metastasi cerebrali sono responsabili di un'alta frequenza di morbidità e mortalità. La maggioranza dei pazienti sviluppa una disseminazione della malattia e, in molti casi, la sopravvivenza è determinata dalla risposta sistemica ai trattamenti e non dal controllo del tumore a livello cerebrale.

LE INDICAZIONI ALLA CHIRURGIA

Carmine M. Carapella

*Divisione di Neurochirurgia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"
Via E. Chianesi, 53 - 00144 ROMA - e-mail: carapella@ifo.it*

Le metastasi cerebrali rappresentano il più comune tumore intracranico nell'adulto e la loro incidenza complessiva va progressivamente aumentando, con il progressivo miglioramento delle potenzialità terapeutiche: dal 15 al 50% di pazienti affetti da neoplasia sistemica sviluppano metastasi cerebrali nel corso della loro malattia. Non va, inoltre, tralasciato come l'insorgenza di metastasi cerebrali condiziona pesantemente la prognosi, con significativo impatto nel caso di localizzazioni sincrone di malattia. Come e quando il trattamento chirurgico può contribuire a migliorare questi risultati? Negli ultimi quindici anni abbiamo avuto una rilevante evoluzione nelle indicazioni alla chirurgia, di pari passo con un consistente affinamento delle potenzialità diagnostiche pre ed intra-operatorie. Peraltro, il problema terapeutico cambia se trattasi di metastasi singole o solitarie, verso localizzazioni multiple; attualmente la RM in circa il 50 % dei casi mette in evidenza la presenza di localizzazioni multiple.

Per metastasi singole o solitarie le terapie locali aggressive, quali l'asportazione microchirurgica e la radiochirurgia stereotassica (RS), attualmente rivestono il ruolo più rilevante nell'ambito di una strategia terapeutica combinata, producendo risultati nettamente migliori in termini di controllo della malattia, di qualità della vita e di sopravvivenza globale, della sola terapia radiante (RT) pan-encefalica.

L'asportazione chirurgica trova le sue indicazioni elettive oltre che per scopi diagnostici - nell'ambito della definizione biopatologica di lesioni espansive endocraniche singole o multiple, in assenza di una neoplasia sistemica accertata -, soprattutto per rimuovere rapidamente la sintomatologia neurologica focale o da ipertensione endocranica, e per aumentare la possibilità di controllo locale della malattia. Nei primi anni 90, due studi prospettici randomizzati hanno stabilito, in maniera ormai consolidata, come la rimozione chirurgica di una singola metastasi cerebrale, seguita dalla RT su tutto l'encefalo, rappresenti il "gold standard treatment" sia in termini di mediana di sopravvivenza, sia in termini di sopravvivenza funzionalmente indipendente e di qualità di vita, rispetto alla sola RT. Non va trascurato, peraltro, come la sede della lesione e la conseguente accessibilità e potenziale radicalità chirurgica vadano a condizionare l'eventuale morbidità della rimozione stessa; i rischi potenziali di deficit neurologici postoperatori, ed il conseguente impatto sulla qualità della vita, andrebbero sempre considerati in relazione alla probabile limitata sopravvivenza di pazienti con neoplasia sistemica.

Patchell et al, infatti, segnalavano, in uno studio relativo a 48 pazienti, un significativo incremento della mediana di sopravvivenza nel gruppo sottoposto ad asportazione chirurgica, seguita da RT su tutto l'encefalo, rispetto al gruppo sottoposto a sola terapia radiante (40 settimane vs 15 settimane; $p < 0.01$) ed anche un periodo significativamente più lungo di indipendenza funzionale (mediana 38 vs 8 settimane; $p < 0.005$); inoltre, assai minore era la percentuale di recidive locali (20% vs 52%; $p < 0.02$). Vecht et al, nel '93, confermarono una più lunga sopravvivenza ed un più lungo periodo di indipendenza funzionale nei pazienti trattati con asportazione chirurgica e successiva radioterapia, rispetto a quelli sottoposti a sola terapia radiante (10 vs 6 mesi); tale beneficio appariva significativo nei pazienti con malattia extracranica controllata (12 vs 7 mesi di MST; 9 vs 4 mesi di indipendenza funzionale), mentre risultava irrilevante nei pazienti con malattia sistemica in progressione. Inoltre, il miglioramento funzionale avveniva più rapidamente e

durava più a lungo nel gruppo sottoposto a trattamento chirurgico. In questo studio, inoltre, veniva evidenziato come l'età fosse un rilevante fattore prognostico indipendente e nella maggior parte dei pazienti la causa di morte fosse la progressione della malattia sistemica. Va considerato, peraltro, come uno studio randomizzato multicentrico canadese, qualche anno dopo ha mancato di confermare il vantaggio in termini di sopravvivenza o qualità di vita. La selezione dei pazienti ammessa a quest'ultimo studio può spiegare questo differente risultato: il trial canadese prevedeva l'inclusione di pazienti con un performance status (PS) mediano più basso e una più alta percentuale di pazienti con associate metastasi extracraniche. Questo dato fa altresì riflettere sull'importanza dei criteri di eleggibilità ad uno studio clinico e quanto, specialmente in studi ben disegnati ma con campioni numerici non rilevanti, tale selezione iniziale possa condizionare i risultati finali.

Su tale base possiamo sottolineare come determinante fondamentale nella scelta terapeutica della malattia neurologica è la valutazione della condizione sistemica della neoplasia. In particolare, circa il 70% dei pazienti sottoposti a rimozione chirurgica di una metastasi cerebrale singola giungono a morte per progressione della malattia sistemica, piuttosto che per cause neurologiche, confermando come il principale fattore ad influenzare la sopravvivenza di un paziente affetto da metastasi cerebrale è lo stato della neoplasia primitiva. In altri termini, pazienti con malattia assente, controllata o limitata hanno sopravvivenza maggiore dei pazienti con malattia incontrollata o progressiva. Di conseguenza i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un accurato staging pre-operatorio con TC total body, scintigrafia ossea, markers ematologici, ecc. per valutare la sopravvivenza attesa, in rapporto alle condizioni ed alle possibilità terapeutiche della malattia. Solo pazienti con aspettativa di vita superiore a 4-6 mesi dovrebbero essere considerati candidati al trattamento chirurgico. Altri parametri di rilievo sono le condizioni neurologiche in corso di trattamento antiedema e la risposta agli steroidi; il PS e l'intervallo trascorso tra la diagnosi della neoplasia primitiva e la evidenza della metastasi cerebrale. Vanno considerate, inoltre, l'istologia della neoplasia, in funzione dell'eventuale chemio e/o radiosensibilità, cosicché tumori a cellule germinali, microcitomi e linfomi sono suscettibili di trattamento chirurgico solo in presenza di un deterioramento neurologico ingravescente dovuto all'effetto massa della lesione metastatica, mentre neoplasie potenzialmente radioresistenti, quali melanomi e sarcomi, pongono indicazione prevalente alla rimozione chirurgica.

Differente appare la potenzialità della resezione chirurgica in presenza di metastasi multiple. In tale caso, l'indicazione andrebbe posta solo in pazienti con non più di 3-4 lesioni, tutte suscettibili di asportazione radicale, senza rilevanti rischi di morbidità, con malattia sistemica assente o controllata, in giovane età e buon PS.

Quale sia la terapia di prima scelta nelle metastasi cerebrali singole, al di sotto dei 3 cm di diametro, appare tuttora argomento dibattuto: non esiste attualmente alcuno studio randomizzato prospettico che abbia confrontato l'efficacia della rimozione chirurgica, rispetto alla RS. Al momento, pertanto, mentre possiamo considerare la RS come prima scelta in metastasi piccole, difficilmente eradicabili in toto, situate in aree critiche od eloquenti, la chirurgia appare superiore per possibilità di favorire una pronta regressione dei deficit neurologici e dell'ipertensione endocranica, in lesioni sintomatiche di volume maggiore. Vale la pena di ribadire, infine, come la valutazione della condizione sistemica della neoplasia assuma un valore determinante nella scelta terapeutica relativa alla malattia neurologica.

Ancora una volta, in conclusione, ai fini di una più efficace strategia terapeutica multimodale risulta fondamentale l'ottimale integrazione e collaborazione tra oncologi medici, radioterapisti, neurologi e neurochirurghi e quindi un'accurata selezione dei pazienti, sulla base dello stato clinico del paziente, dell'accessibilità chirurgica della lesione cerebrale e dell'istologia del tumore primitivo.

LE METASTASI DA PRIMITIVO IGNOTO

M. Salvati

Le metastasi costituiscono una comune complicazione nel paziente affetto da cancro. Attualmente da 1/4 ad 1/5 dei pazienti affetti da neoplasia svilupperà nel corso della malattia localizzazioni metastatiche.

Non sempre, tuttavia è la localizzazione primitiva a dare segni di sé, talora, infatti, sono le localizzazioni secondarie che evidenziano clinicamente la presenza di un tumore.

Tale evento, in generale rappresenta il 3-5% circa di tutte le diagnosi di neoplasia, con maggiore incidenza dopo i sessanta anni.

A livello encefalico si realizza una condizione del tutto simile, ma con una incidenza che sembra superiore, giungendo al 15% dei pazienti, nonostante la esecuzione di esami diagnostici generali.

In generale, il termine di neoplasia con primitivo ignoto (NPI), attualmente si limita a considerare quei pazienti in cui, nonostante un accurato esame anamnestico e clinico, nonché un accurato studio laboratoristico, non si riesce ad evidenziare la primitività della neoplasia. Taluni Autori limitano il periodo di studio post-chirurgico nel quale nonostante lo studio diagnostico non reperisce il primitivo a 2-3 mesi.

Le caratteristiche biologiche delle cellule che metastatizzano nonostante la asintomaticità del tumore primitivo non sembrano possedere particolari specificità comportamentali rispetto alle localizzazioni secondarie "protocollari", tuttavia a livello molecolare, nei casi di adenocarcinoma scarsamente differenziato non è infrequente rinvenire la espressione della proteina HER/neu.

Più in generale si possono rilevare, in questi pazienti, alterazioni del cromosoma 1, elemento questo che si rileva spesso nel paziente con malattia neoplastica avanzata.

Dobbiamo poi ricordare che in taluni pazienti la malattia primitiva regredisce, probabilmente per eventi immunitari, come ad esempio, nei melanomi, o, va incontro ad estesi fenomeni necrotici che ne rendono estremamente difficile il riconoscimento.

Le caratteristiche di presentazione sintomatologica dei pazienti con metastasi cerebrale NPI non differiscono dal gruppo più generale.

L'emorragia intracranica è una modalità di presentazione non infrequente (melanoma, coriocarcinoma, carcinoma renale, ...).

La localizzazione cerebrale predilige il lobo parietale seguita dal frontale, occipitale e cerebellare, in analogia alle metastasi intracraniche "generali".

La ricerca del tumore primitivo viene condotta utilizzando sia metodiche per immagini e laboratoristiche che approfondendo lo studio istopatologico della metastasi.

Lo studio diagnostico comprende routinariamente una radiografia standard del torace eventualmente integrata da uno studio Tc-total body. La mammografia raramente risulta utile stante la non frequente partenza mammaria di queste lesioni.

Sempre maggiore importanza va assumendo lo studio PET, in particolare PET/TC che sembra essere in grado di identificare la sede di partenza della neoplasia in modo migliore rispetto alle metodiche "tradizionali".

I marcatori serici non sembrano fornire elementi di utilità al fine di una più precoce capacità di localizzare il tumore primitivo.

L'esame istopatologico si compone di un esame "standard" del preparato, seguito dallo studio immunoistochimico ed eventualmente dal congelamento con estrazione del DNA e/o dell'RNA per ulteriori studi molecolari. L'esame ultrastrutturale completa lo studio.

Usualmente lo studio "standard" evidenzia che circa il 60% degli NPI sono in realtà adenocarcinomi differenziati. Gli studi di immunoistochimica e le metodiche di biologia

molecolare permettono di riconoscere tumori quali sarcomi, linfomi o, melanomi che presentano un approccio terapeutico del tutto peculiare.

Ciò nonostante nel 13-48% dei pazienti affetti da NPI non si reperisce il tumore primitivo e, nel 13.7% delle autopsie il tumore primitivo rimane sconosciuto.

Il trattamento di un paziente affetto da NPI non differisce, per la eradicazione della lesione endocranica, da quello di un paziente con malattia primitiva nota seguendone i criteri terapeutici.

Più problematico risulta il trattamento della malattia primitiva qualora non si giungesse alla diagnosi di sede e di istotipo. Tuttavia, è necessario puntualizzare come, nonostante di primo acchito si possa pensare il contrario, il mancato riconoscimento della malattia primitiva non influenza la durata della sopravvivenza del paziente affetto da NPI rispetto alla generalità di questi pazienti. I fattori prognostici più importanti sono, invece, costituiti dalla età, KPS, estensione, localizzazione e numero delle metastasi cerebrali nonché dalle caratteristiche della malattia sistemica.

La sopravvivenza dei pazienti affetti da NPI sembra, nonostante difformità far le varie serie non differire sostanzialmente da quella dei pazienti affetti da metastasi cerebrale ma con malattia primitiva conosciuta.

Lecture selezionate:

1. KS Polyzoidis, G Miliaras, N Pavlidis. Brain metastasis of unknown primary: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Canc Treat Rev* 31: 247-255, 2005.
2. MT Giordana, S Cordera, A Boghi. Cerebral metastases as first symptom of a cancer: a clinico-pathologic study. *J Neuro-oncol* 50: 265-273, 2000.
3. R Rudà, M Borgognone, F Benech, E Vasario, R Soffietti. Brain metastases from unknown primary tumour. A prospective study. *J Neurol* 248: 394-398, 2001.
4. M Salvati, L Cervoni, A Raco. Single brain metastases from unknown primary malignancies in CT-era. *J Neuro-oncol* 23: 75-80, 1995.

TERAPIE DI SUPPORTO E QUALITÀ DI VITA NELLE METASTASI CEREBRALI

A. Pace

Roma

Le metastasi cerebrali rappresentano la tipologia di tumore del Sistema Nervoso Centrale più frequente. I trattamenti attualmente disponibili non modificano in modo significativo l'attesa di vita che è di circa 4 mesi dalla diagnosi. Dal 20 al 40% di tutti i pazienti affetti da neoplasie solide presentano nel corso della malattia metastasi cerebrali encefaliche, fino al 20% in casistiche autoptiche presenta disseminazione leptomeningea mentre la localizzazione spinale è molto più rara. La localizzazione metastatica al Sistema Nervoso Centrale è solitamente una complicanza che si osserva nelle fasi avanzate di malattia ma in alcuni tipi istologici, come frequentemente nel carcinoma polmonare non microcitoma, le metastasi cerebrali possono presentarsi all'esordio di malattia. La previsione della prognosi basata su alcuni fattori predittivi come il Performance Status, la diffusione sistemica della malattia e l'età, consente di prevedere l'attesa di vita e di indirizzare le scelte terapeutiche.

Il trattamento delle metastasi cerebrali è essenzialmente palliativo: l'obiettivo è migliorare la qualità della vita del paziente ed eventualmente incrementare la sopravvivenza. In questo senso la scelta delle terapie deve tenere conto dei possibili effetti collaterali e del loro impatto sulla qualità della vita del paziente. I trattamenti aggressivi possono incrementare la sopravvivenza in alcuni pazienti ma anche l'incidenza della neurotossicità e della tossicità sistemica delle terapie antitumorali. La valutazione della qualità della vita e del beneficio clinico in pazienti affetti da metastasi cerebrale viene recentemente utilizzata nei trials clinici come end-point primario di efficacia dei trattamenti.

Recenti casistiche indicano che solo una percentuale di pazienti inferiore al 20% dei pazienti trattati con radioterapia e/o chemioterapia presenta un miglioramento dei sintomi clinici e della qualità della vita e pertanto i pazienti con aspettativa di vita limitata dovrebbero ricevere solo terapia medica di supporto.

La terapia medica dei sintomi neurologici e delle complicanze delle lesioni metastatiche cerebrali non è dissimile da quella dei tumori cerebrali primitivi. Il trattamento dei problemi clinici più comuni (gestione della terapia antiepilettica, della terapia antiedemigena steroidea e osmotica, della nutrizione, del trattamento delle complicanze nella fase terminale) presenta ancora aspetti controversi e richiede di essere definito secondo protocolli di trattamento basati su prove scientifiche.

-terapia antiepilettica. Molti autori concordano sulla maggiore tollerabilità degli antiepilettici (AED) di nuova generazione (topiramato, oxcarbazepina, leviracetam) rispetto agli AED di vecchia generazione (fenobarbitale, fenitoina, carbamazepina) che vengono oggi sconsigliati nella terapia di prima linea per l'elevata incidenza di effetti collaterali e per le importanti interazioni con le altre terapie di supporto e con alcuni farmaci chemioterapici utilizzati nel trattamento dei tumori cerebrali. Inoltre è stata confermata la non opportunità di effettuare terapia antiepilettica profilattica in pazienti che non hanno presentato crisi epilettiche nella loro storia clinica. Il crescente utilizzo nel trattamento chemioterapico dei pazienti affetti da metastasi cerebrali di farmaci ad azione biologica ("target" therapy), che hanno importanti interazioni con gli antiepilettici induttori enzimatici, rende gli antiepilettici di vecchia generazione non indicati in questi pazienti.

-terapia antiedemigena. Il trattamento antiedemigeno cortisonico richiede una migliore definizione sia nel tipo di cortisonico utilizzato che nella posologia. Il desametasone ha mostrato in studi sperimentali la maggiore attività antiedemigena cerebrale con minori effetti collaterali di tipo mineralcorticoide. Nei trattamenti protratti è necessario conoscere i

numerosi possibili effetti collaterali (diabete iatrogeno, ipertensione arteriosa, complicanze psichiatriche) che devono essere trattati tempestivamente e prevenuti con una riduzione delle dosi di steroidei alla dose minima efficace. Il trattamento antiedemigeno osmotico con mannitolo e.v. va riservato alla terapia dell'ipertensione endocranica acuta e non deve essere protratto per un periodo superiore alle 48-72 ore.

-terapia neurolettica. Sintomi psichiatrici con agitazione, disturbi del comportamento, aggressività, disturbi del sonno sono molto frequenti nei pazienti con tumore cerebrale, sia come complicanza del trattamento cortisonico protratto che come sintomatologia psicoorganica legata alla localizzazione della malattia. Il trattamento farmacologico si avvale di neurolettici di nuova generazione (risperidone, olanzapina) dotati di scarsi effetti collaterali extrapiramidali e sedativi e di buona efficacia terapeutica.

Bibliografia

- Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY: Neurologic complication of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 245:695-708;1998
- Posner J: Management of brain metastases. *Rev. Neurol.* 148, 6:477-487;1992
- M.N. Tsao et al: Supportive Care Management of Brain Metastases: What is Known and What We Need to Know Conference Proceedings of the National Cancer Institute of Canada (NCIC) Workshop on Symptom Control in Radiation Oncology. *Clin Oncol* 15:429;2003
- Murrell R:Quality of Life and Neurological Illness: A Review of the Literature. *Neuropsychology review* 9: 4;1999
- Kim M, Bernstein M: Current treatment of cerebral metastases. *Curr Opin Neurology* 9:414-418;1996
- De Angelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured for brain metastases. *Neurology* 39:789-796;1989
- Vecht CJ, Hoverstadt A, Verbiest HBC Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofski performance status in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4,8 and 16 mg per day. *Neurology* 44:675-680;1994
- Posner J: Intracranial metastases. In neurologic complication of cancer. FA Davis Company, Philadelphia, pp 77-110. 1995
- Meyers CM, Smith JA, Bezjak A et al:Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and Motexafin Gadolinium: Results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 22:157-168; 2004
- Chow E, Davis L, Holden L, Tsao M, Danjoux C: Prospective assessment of patient-rated symptoms following whole brain radiotherapy for brain metastases. *Journal of Pain and Symptoms Management* 30:18-23;2005



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

**X CONGRESSO NAZIONALE e CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA
Napoli, 7-9 novembre 2005**

**Comunicazioni sul Tema:
LE METASTASI CEREBRALI**

METASTASI CEREBRALI: CONSIDERAZIONI SU UNA SERIE CHIRURGICA DI 400 PAZIENTI

F. Maiuri, C. Peca, A. Giamundo, G. Iaconetta, M. C. Bruno, E. de Divitiis

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Università Federico II, Napoli

Il presente studio esamina retrospettivamente 400 pazienti con metastasi cerebrali operati nel periodo 1977-2003. I principali criteri di selezione chirurgica sono stati il reperto di metastasi cerebrale unica alla TC o alla RM e l'assenza di metastasi in altri organi.

La sede più frequente del tumore primitivo è risultata il polmone (54%), seguito dalla mammella (18%) e dall'intestino (6%); figurano inoltre casi di metastasi di origine inusuale, quali carcinoidi, oncocitoma parotideo, neoplasie testicolari. Tuttavia, in circa il 10% dei pazienti il tumore primitivo non è stato diagnosticato.

L'analisi dei risultati ha mostrato una sopravvivenza media di 13,5 mesi. La sopravvivenza è stata significativamente più lunga nei pazienti trattati con chirurgia e radioterapia rispetto ai pazienti non irradiati, e nei pazienti con tumori polmonari e di origine sconosciuta rispetto a quelli con metastasi da altri tumori, soprattutto da melanoma.

Nella serie figurano inoltre casi con lunga sopravvivenza (10 anni in un paziente con metastasi da carcinoma bronchiale). Recidive o riprese di crescita della metastasi si sono osservate nel 15% dei pazienti, con percentuale significativamente più alta in quelli non irradiati.

I dati del nostro studio suggeriscono un approccio chirurgico aggressivo nei pazienti con metastasi cerebrali uniche e confermano il ruolo importante della radioterapia postoperatoria nel migliorare la sopravvivenza e nel ridurre il tasso di recidiva.

LE METASTASI CEREBRALI MULTIPLE "CHIRURGICHE". PALLIAZIONE O CURA? LA IMPORTANZA DELLA SELEZIONE TERAPEUTICA. RILIEVI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI SU 40 PAZIENTI IN ERA MRI

M. Salvati, M. Piccirilli, A. Frati, C. Brogna, J. Lenzi, C. Delfinis, A. Raco

Roma, Pozzilli

Le metastasi multiple cerebrali sono state per molto tempo considerate non suscettibili di trattamento chirurgico in quanto ritenute espressione di malattia ormai in fase avanzata. Tuttavia, già negli anni novanta Bindall e coll. avevano evidenziato come la presenza di localizzazioni multiple a livello encefalico non pregiudicava la esecuzione di un protocollo con finalità non palliative purchè la patologia sistemica fosse sotto controllo terapeutico e le lesioni encefaliche fossero aggredibili chirurgicamente. In queste condizioni gli Autori evidenziavano una sopravvivenza del tutto equiparabile a quella dei pazienti con localizzazione singola e con la medesima situazione sistemica. Negli ultimi anni, inoltre, la maggiore esperienza sulle metodiche di radiochirurgia ha determinato la nascita di una fruttuosa collaborazione interdisciplinare al fine di "bonificare" le aree cerebrali sedi di malattia macroscopica e sterilizzare i territori limitrofi.

La nostra esperienza ha considerato una serie di 40 pazienti affetti da lesioni multiple cerebrali (2000-2003). Il tumore primitivo più frequente è risultato il NSCLC, seguito dal carcinoma mammario, del rene. In 3 pazienti la lesione primitiva era stata il melanoma cutaneo. Condizione essenziale era la presenza di una malattia sistemica sotto controllo terapeutico. Il nostro studio associa ai dati già emersi nella serie di Bindall e coll., il risultato di una stretta interrelazione fra le diverse branche diagnostiche e terapeutiche. Infatti l'esatta stadiazione del paziente, la conoscenza della RTOG class, la esecuzione delle metodiche di diagnostica funzionale (quali la fMRI, la sMRI, la neuronavigazione, il brain mapping extra e intra-operatorio, ...) hanno reclutato per un trattamento più intensivo un importante numero di pazienti altrimenti considerati pressochè terminali. Dal punto di vista strettamente terapeutico un paziente con più localizzazioni cerebrali ma con una malattia sistemica sotto controllo terapeutico si è giovato dell'integrazione chirurgico-radiochirurgia associata alle altre forme terapeutiche.

Le localizzazioni multiple (fino ad un massimo di 3-4), anche se in aree dell'encefalo richiedenti più craniotomie possono essere rimosse chirurgicamente, anche nella stessa seduta. La morbilità è sovrapponibile così come la degenza post-operatoria (solo di alcuni giorni). Le metodiche funzionali prima accennate permettono una più sicura rimozione della lesione con un numero di deficit funzionalmente importanti del tutto trascurabili. La sopravvivenza di questi pazienti è, inoltre, assolutamente equiparabile a quella di pazienti con lesioni cerebrali singole, purchè le condizioni della malattia sistemica siano assimilabili. Da queste conclusioni sembra distaccarsi il paziente con localizzazione cerebrale da melanoma. In questo caso la molteplicità della localizzazione sembra essere un fattore aggravante la prognosi a breve termine.

TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI: IL RUOLO DELLA CHIRURGIA

Lucia Benvenuti, Rolando Gagliardi, Rosina Amoroso, Antonio Caprio, Nicola Desogus, Fernando Faggionato, Flavio Pulerà, Demetrio Serino, Manrico Bosio

U.O. Neurochirurgia, Azienda USL 6, Livorno

U.O. Radioterapia, Azienda USL 6, Livorno

Le modalità di trattamento per le metastasi cerebrali includono chirurgia, radioterapia convenzionale, radiochirurgia stereotassica, chemioterapia e terapie mediche di supporto, nella maggior parte dei casi in combinazione fra loro. Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile proporre un Gold standard treatment che sia applicabile a tutti i casi osservati. Questo deriva verosimilmente dal fatto che i pazienti con metastasi sono un gruppo estremamente eterogeneo. Oltre alla diversità di comportamento "biologico" e quindi di responsività alle varie linee di trattamento derivante dalla natura del tumore primitivo, che peraltro in circa il 15% dei casi non è noto, si devono infatti considerare altri elementi quali il tempo di insorgenza rispetto al tumore primitivo, la unicità o molteplicità, la sede, le dimensioni e la sintomatologia clinica.

Gli Autori hanno analizzato retrospettivamente una serie consecutiva di 141 pazienti affetti da metastasi cerebrale, 132 sottoposti ad exeresi chirurgica e 9 a biopsia stereotassica nel periodo compreso fra il marzo 1997 ed il dicembre 2004. In 122 dei pazienti sottoposti ad exeresi era presente una metastasi singola; in 1 caso sono state rimosse due metastasi in un'unica seduta operatoria ma con due approcci diversi; nei restanti 9 casi è stata rimossa la metastasi che per sede e/o dimensioni comportava rischio per la vita. In 20 di questi 132 pazienti il primitivo non era noto. Nei pazienti sottoposti a biopsia la finalità dell'intervento è stata diagnostica in 5 casi in cui il primitivo non era noto e diagnostica/ terapeutica nei restanti 4 che presentavano lesioni cistiche. La sede prevalente del tumore primitivo è risultata essere il polmone.

Due pazienti sono deceduti entro 30 giorni dall'atto chirurgico, uno era stato sottoposto ad exeresi ed uno a biopsia; 10 pazienti, tutti del gruppo sottoposto ad exeresi, sono deteriorati neurologicamente, 5 in maniera transitoria; 59 pazienti sono migliorati e 70 sono rimasti invariati.

In tutti i casi l'approccio è stato multidisciplinare in equipe con radioterapisti / oncologi che hanno condiviso la scelta chirurgica e pianificato i trattamenti aggiuntivi, provvedendo poi a seguire i pazienti nel follow-up.

La sopravvivenza mediana dalla data della chirurgia è stata di 10 mesi. I risultati migliori sono stati ottenuti nei pazienti con un Karnofsky elevato, metastasi singola e nei quali la neoplasia primitiva era in una fase di buon controllo.

CONCLUSIONI: Malgrado la presenza di una metastasi cerebrale sia da considerarsi uno stadio avanzato della malattia tumorale, alcuni pazienti possono risentire favorevolmente dell'atto chirurgico che a nostro parere offre alcuni vantaggi: miglioramento/ stabilizzazione del deficit neurologico; risoluzione della fase di "rischio per la vita" in caso di lesione in fossa cranica posteriore di diametro superiore a 3 cm; diagnosi di natura nei casi di assenza di anamnesi neoplastica; possibilità di impianto di device idoneo alla terapia loco-regionale; miglioramento dell'efficacia dei trattamenti successivi. Viene proposto per la discussione un algoritmo di trattamento.

CRITERI DI SELEZIONE CHIRURGICA E PROGRAMMA TERAPEUTICO NELLE METASTASI CEREBRALI UNICHE: NOSTRA ESPERIENZA NEL PERIODO 2002-2004

Molina D.*, Richiello A.*, Puzzilli F.*, Schettini G.*, Colangeli M.*, Bartolo M.,
Narduzzi C.***, Ricci A.R.****, Di Carlo M.*****, Campitelli S.*, Muscas L.*, De Maria
R.*, Rischia F.*, Agrillo U.***

U.O.C. di Neurochirurgia, **U.O.D. di Neuroradiologia, *S.C. di Oncologia Medica,
****S.C. di Anatomia e Istologia Patologica, *****U.O.C. di Anestesia e Rianimazione.
Ospedale "S.Pertini" Roma*

INTRODUZIONE

L'incidenza delle metastasi cerebrali nella popolazione è tra 4 e 12 /100.000, con una prevalenza nel sesso maschile ed un aumento con l'età. A seconda delle varie serie, tra il 25 e il 50% dei pazienti portatori di neoplasia primitiva,sviluppano una metastasi cerebrale e l'aumento della loro frequenza è la conseguenza della maggior sopravvivenza, in questi ultimi anni, di tali pazienti. I casi di metastasi singole sono circa 1/4 di quelle multiple e sono il risultato di neoplasie primitive del colon, mammella e rene mentre quelle multiple sono spesso la conseguenza di neoplasie polmonari o da melanoma.Gli AA. riportano la loro esperienza su 34 casi giunti alla loro osservazione nel periodo 2002-2004. Sono stati presi in considerazione gli aspetti clinici, la diagnostica per immagini, l'esame istologico con gli studi immunoistochimici, l'angiogenesi, l'approccio terapeutico multimodale (chirurgia tradizionale, chirurgia stereotassica, radiochirurgia, radioterapia, chemioterapia), la degenza ospedaliera e i problemi di nursing, il follow-up e l'assistenza domiciliare per la prosecuzione della terapia di supporto e per il controllo del dolore.

MATERIALI E METODI

Nel periodo 2002-2004 sono giunti alla nostra osservazione 34 pazienti affetti da lesione metastatica unica in età compresa tra i 31 e i 78 anni, (23 maschi e 11 femmine).Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico mediante microchirurgia tradizionale o con tecnica stereotassica a minima invasività immagine guidata ed hanno effettuato il decorso post-operatorio in terapia intensiva neurochirurgica.Nella nostra struttura nessun paziente è stato sottoposto a radiochirurgia. Dopo le indagini istologiche e immunoistochimiche sono stati inviati in ambiente oncologico con la formula del DH, per il completamento terapeutico (chemioterapia,radioterapia,combinata). La mediana di sopravvivenza è stata di 10 mesi nell'88% dei pazienti da noi trattati.Il 12% è deceduto entro il primo mese dal trattamento per la progressione della neoplasia primitiva.

DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

Dalla letteratura si evince che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico solamente i pazienti con metastasi cerebrale unica sintomatica da neoplasia primitiva non clinicamente evidente o in remissione già trattata in precedenza.Nella nostra esperienza i fattori che sono stati presi in considerazione nella valutazione pre-operatoria,come fattori prognostici sono stati lo status neurologico preoperatorio,l'intervallo libero da malattia prima della comparsa della lesione cerebrale e l'aggressività biologica della neoplasia primitiva. pazienti non trattati in alcun modo hanno una sopravvivenza mediana di circa 4 settimane,di circa 8 settimane con sola terapia steroidea e di circa 6-12 mesi con i trattamenti combi.Diversi studi hanno dimostrato la superiorità della Risonanza Magnetica rispetto alla TC nell'evidenziare lesioni metastatiche.

CARATTERISTICHE METABOLICHE DELLE METASTASI CEREBRALI VALUTATE MEDIANTE SPETTROSCOPIA DI RISONANZA MAGNETICA A 3T (1H-MRS)

A.Bacci, R. Ricci, V.Tugnoli*, R. Agati, M. Leonardi

Servizio di Neuroradiologia Ospedale Bellaria, Bologna

**Dipartimento di Biochimica G.Moruzzi, Università degli Studi di Bologna*

Scopo del lavoro è il tentativo di individuare caratteristiche metaboliche specifiche delle metastasi cerebrali intra-assiali mediante Spettroscopia di Risonanza Magnetica de Protone (1H-MRS).

Le metastasi cerebrali sono neoplasie che possono presentarsi con aspetti morfologici simili a quelli delle lesioni primitive dell'encefalo, in particolare dei gliomi ad alto grado di malignità. Abbiamo voluto verificare se la metodica di Spettroscopia possa fornire elementi utili alla diagnosi differenziale.

Pazienti e metodi: vengono esaminate con 1H-MRS 5 metastasi cerebrali, verificate all'esame istologico postoperatorio. Gli esami RM sono stati eseguiti con apparecchiatura 3.0 Tesla whole-body scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin), con bobina 8 canali phased array. Gli spettri sono stati ottenuti con sequenza - Spin Echo (PRESS) con TR 2000 ms and TE 35 ms ed analizzati con il programma SAGE (General Electric Medical Systems). I dati spettroscopici sono stati confrontati con quelli ottenuti da neoplasie gliali maligne con aspetto morfologico simile a quello delle metastasi.

Risultati e discussione: gli spettri delle 5 lesioni metastatiche erano caratterizzati dalla presenza di elevate quantità di Lipidi mobili e di Composti contenuti Colina (Cho). Nei due casi di metastasi in cui il volume di interesse era posizionato anche all'interno della componente necrotico-cistica lo spettro evidenziava senza ambiguità la presenza di Lattato.

Anche negli spettri dei gliomi maligni, caratterizzati da estese aree di necrosi, erano presenti molto intense le risonanze attribuite ai Lipidi mobili.

In alcuni casi tuttavia in cui l'imaging non permetteva di differenziare la lesione intra-assiale maligna dalla metastasi, il pattern metabolico rivelato dalla Spettroscopia era fortemente indicativo di glioma maligno. La presenza infatti di Cho, Creatina (Cr) ed in particolare di N-acetilaspargato (NAA), metaboliti presenti nel tessuto cerebrale, anche se in concentrazioni alterate rispetto alla normalità, escludeva la presenza di una lesione secondaria.

Conclusioni: in accordo con quanto riportato in letteratura i nostri dati confermano che le metastasi hanno un pattern metabolico caratterizzato da elevate concentrazioni di Cho e di Lipidi mobili.

La possibilità di diagnosi differenziale fra metastasi e gliomi maligni era possibile in quei casi in cui la necrosi non era così massiva da rappresentare la caratteristica dominante dello spettro.

L'aspetto metabolico dei due tipi di lesioni rispecchia infatti la loro diversa origine istologica.

CT-PERFUSION NEL FOLLOW-UP DELLE METASTASI CEREBRALI. CORRELAZIONE CON IMAGING PET-SPECT E DATI CHIRURGICI

Antonello Vidiri, Alessandra Mirri, Alessandra Fabi, Stefano Telera. Andrea Pace, Maria Antonia Carosi, Fabi Portieri, Anna Festa, Carmine Maria Carapella, Marcello Crecco

Servizio di Radiodiagnostica, Radioterapia, Oncologia Medica A, Neurologia, Anatomia Patologica, Medicina Nucleare, e Neurochirurgia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

Obiettivo dello studio è stato quello di correlare i dati ottenuti con CT-Perfusion con quelli forniti dalle indagini di Medicina Nucleare (PET e/o SPECT), e con quelli ottenuti in sede di procedura chirurgica nei pazienti affetti da metastasi cerebrali sottoposti a RT.

Sono stati studiati 20 pazienti. 10 allo scopo di valutare la variazione della vascolarizzazione correlandola con la quella dimensionale e con il potenziamento dopo infusione di mdc; 9 nel follow-up nella diagnosi differenziale tra recidiva e radionecrosi; 1 caso in assenza di una chiara diagnosi di natura.

Lo studio di CT-Perfusion è stato eseguito con l'impiego di una TC multisections (Volume Zoom Siemens Medical Solutions); l'esame prevedeva la valutazione delle lesioni attraverso l'impiego di due sezioni con spessore di strato di 10 mm ripetute ciascuna 40 volte. Veniva eseguita una somministrazione di mdc non ionico alla concentrazione di 300-350 ml con velocità di infusione pari a 8ml/sec, per un volume di 40 ml ed una durata di circa 5 sec; l'acquisizione delle immagini iniziava dopo circa 4 sec dalla fine della infusione per una durata di circa 40 sec, con ricostruzione di una immagine al sec che successivamente venivano elaborate attraverso una consolle dedicata per ottenere il volume ematico cerebrale (CBV), il flusso ematico cerebrale (CBF) e l'indice di permeabilità (PS).

Nei pazienti sottoposti a CT-Perfusion prima della RT la tecnica ha mostrato lesioni ipervascolari su cui è stata effettuata una valutazione con ROI, ripetuta in solo 2 pazienti, che hanno eseguito l'esame dopo 40 giorni dalla fine del trattamento; in 8 per le condizioni dei pazienti non è stato possibile ripetere l'esame; la CT Perfusion post-trattamento ha dimostrato una netta riduzione della vascolarizzazione in presenza di minima variazione dimensionale e persistente potenziamento dopo mdc.

Nei pazienti in follow-up ha permesso di evidenziare la comparsa di recidiva in 6 casi, di cui 3 sottoposti a successiva asportazione chirurgica, ed in 3 di radionecrosi, con piena concordanza con i dati sia SPECT che PET.

In un caso di lesione necrotica unica pontina la CT Perfusion e la PET sono risultate negative, mentre la biopsia stereotassica ha mostrato la presenza di metastasi.

Sebbene la nostra esperienza debba considerarsi ancora preliminare, ci sembra di poter considerare la CT-Perfusion come una tecnica che con tempi di esecuzione ed elaborazione molto rapidi permette di ottenere importanti informazioni nel follow-up dei pazienti con metastasi cerebrali, con buona concordanza con i dati forniti dell'imaging metabolico PET o SPECT.

METASTASI CEREBRALI DA MELANOMA E “SUSCEPTIBILITY IMAGING”: MIGLIORAMENTO DELLA DIAGNOSI

Paola Gaviani[°], Mark E. Mullins^{*}, Tiago A. Braga^{*}, E. Tessa Hedley-Whyte^{*}, Elkan F. Halpern^{*}, Pamela S. Schaefer^{*}, F. Monaco[°] and John W. Henson^{*}

[°]Università del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara, Italy e ^{} Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston MA, USA*

Introduzione e obiettivo: Le caratteristiche delle metastasi cerebrali da melanoma alla risonanza magnetica sono peculiari, a causa della presenza di melanina e della propensione al sanguinamento. Sia l'emorragia, sia la melanina stessa possono produrre iperintensità nelle immagini T1W e “susceptibility artifact” nelle immagini T2*W. Obiettivo di questo studio è stata la valutazione delle sequenze T2*W nell'ottica di un possibile miglioramento della diagnosi di metastasi cerebrali da melanoma.

Materiali e Metodi: Le caratteristiche di segnale delle sequenze T2*W e T1W di 120 metastasi cerebrali di nuova diagnosi in 31 pazienti con melanoma sono state retrospettivamente confrontate con quelle di 120 lesioni cerebrali metastatiche in 23 pazienti con carcinoma del polmone.

Risultati: Le metastasi da melanoma dimostravano ipointensità nelle sequenze T2*W, in misura 5 volte maggiore rispetto alle metastasi da carcinoma del polmone (42% vs 8%, $p < 0.01$), ed iperintensità nelle sequenze T1W in misura 4,5 volte maggiore (55% vs 12%, $p < 0.01$). Inoltre le lesioni da melanoma evidenziavano una combinazione di entrambe le sequenze in misura 16 volte maggiore rispetto alle metastasi da carcinoma del polmone ($p < 0.01$). Otto metastasi da melanoma (7%) sono state diagnosticate unicamente attraverso le sequenze T2*W, mentre nessuna metastasi da carcinoma del polmone era visibile soltanto con questo tipo di sequenza. Infine, nelle metastasi cerebrali da melanoma è stata evidenziata una correlazione fra il contenuto di melanina e la presenza di iperintensità nelle sequenze T1W ($p < 0.01$).

Conclusioni: Le sequenze T2*W migliorano la possibilità di diagnosi di lesioni metastatiche cerebrali in pazienti con melanoma ed, in unione con l'uso di sequenze T1W, possono suggerire il melanoma come possibile eziologia di metastasi cerebrali. Questo tipo di sequenze, quindi, dovrebbero essere utilizzate per la valutazione di possibili metastasi cerebrali in pazienti in cui non sia conosciuto il tumore primitivo e negli studi per lo staging del melanoma.

PROPOSTA DI UN NUOVO PROTOCOLLO TERAPEUTICO PER IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI UNICHE INTRACRANICHE.

P. Severi, M. Brambilla Bas, F. Sbaffi, P. Cavazzani°, G.C. Andrioli

SC di Neurochirurgia di Neurochirurgia, °SS di Radiochirurgia Sterotassica, Ospedali Galliera, Genova.

Il trattamento "classico" delle metastasi cerebrali uniche consiste tuttora nella loro exeresi chirurgica, seguita da radioterapia "whole brain". Tale protocollo terapeutico e' stato seguito sino in tempi recenti anche nel nostro centro, consentendo tempi medi di sopravvivenza in linea con quelli descritti in letteratura (8 mesi).

Il nuovo schema terapeutico da noi adottato prevede per le lesioni secondarie uniche intracraniche: l'asportazione chirurgica (qualora indicata), il successivo rigoroso monitoraggio clinico ambulatoriale (con scadenza bimestrale) e neuroradiologico (tri/quadrimestrale, con TC e NMR cerebrale con m. di c), il trattamento radiochirurgico stereotassico in occasione della recidiva

(riservando la radioterapia total brain ai casi di progressione neoplastica multicentrica).

Sette pazienti sono stati trattati con siffatto protocollo terapeutico dal gennaio 2004 ad oggi: 4 di sesso maschile e 3 di sesso femminile, con un eta' media di 63 anni, con lesione unica in 3 casi sopratentoriale e in 4 casi sottotentoriale, (neoplasie primitive: in 3 casi colon, 2 polmone, 1 melanoma, 1 sconosciuta).

Dei 7 pazienti: 1 e' deceduto dopo 9 mesi per progressione della metastasi cerebellare infiltrante operata e successivamente sottoposta a radiochirurgia stereotassica dopo 4 mesi e quindi a radioterapia "whole brain"; 1 e' deceduto dopo 14 mesi per progressione della malattia sistemica; 5 sono tuttora viventi ed in buone condizioni di salute, con follow-up da 5 a 10 mesi (media 8.6 mesi). Di questi ultimi 2 sono stati trattati con radiochirurgia stereotassica a distanza di 5 e 6 mesi rispettivamente dall'intervento, per recidive locoregionali.

Da questi dati preliminari riteniamo che tale schema terapeutico consenta alcuni vantaggi:

- 1) riduzione dei possibili danni da radioterapia;
- 2) migliore qualita' di vita dei pazienti;
- 3) controllo del sovraffollamento dei centri di radioterapia;
- 4) riduzione dei costi.

LE METASTASI CEREBRALI DA CARCINOMA GASTRICO

Simona Bistazzoni, Manolo Piccirilli, Felice Giangaspero, Alessandro Landi, Tanya Enny Sassun, Vincenza Maiola, Luca De Martino, Maurizio Salvati

Pozzilli, Roma

Le metastasi cerebrali da carcinoma gastrico raramente giungono alla consulenza neurochirurgica, poiché rappresentano l'ultimo stadio evolutivo della malattia, e poco è stato pubblicato riguardo a tale argomento. Durante un periodo di 22 anni (1980-2002) sono giunti alla nostra osservazione 7 pazienti trattati per metastasi cerebrali da carcinoma gastrico (4M-3F). Tre pazienti con malattia sistemica sono stati trattati con radioterapia (whole-brain radiation therapy, WBRT) e steroidi, uno solo con steroidi. I primi tre sono sopravvissuti per 3 mesi e l'ultimo per un mese. Tre pazienti con metastasi cerebrale singola sono stati trattati chirurgicamente, con radioterapia e chemioterapia adiuvante. Di questi, due pazienti sono sopravvissuti per 11 mesi ed il terzo per 13 mesi. Dalla nostra esperienza emerge che attualmente nessun tipo di trattamento è stato in grado di garantire una lunga sopravvivenza in questo tipo di patologia. La chirurgia, quando è possibile, è risultata essere il miglior trattamento palliativo possibile.

RADIOCHIRURGIA "STAGED" COME UNICO TRATTAMENTO NELLA TERAPIA DELLE METASTASI CEREBRALI (1-3) CON DIAMETRO MAGGIORE DI CM 3.5

L. Fariselli, A. Merlotti[^], L. Brait, S. Re[^], C. Marras, I. Milanese

U.O. Radioterapia, Istituto Naz. Neurologico "C.Besta", via Caloria, 11 20133 Milano. Tel 0223942417-449.

[^]Cyber Knife, Centro Diagnostico Italiano, via Saint Bon 20, 20147 Milano

Pazienti e metodi: Nel periodo gennaio 2003 ^gennaio 2005 24 pazienti portatori di 1-3 metastasi encefaliche (18 solitarie) con diametro massimo maggiore di 3.5 cm e non suscettibili di exeresi chirurgica sono stati inseriti nel presente protocollo di studio. I pazienti appartenevano alla classi RPA I e II (7 e 17 rispettivamente). Il trattamento radiante è stato condotto utilizzando un sistema stereotassico su Linac in 16 pazienti, mentre in 8 pazienti è stato utilizzato il sistema stereotassico Cyberknife. (accuratezza dell'intero sistema inferiore a 1 mm). Per tutti i trattamenti la dose media utilizzata è stata di 24 Gy in 3 frazioni consecutive con intervallo medio di 12 ore (isodose di riferimento 80%). In nessun paziente è stato applicato un trattamento radiante panencefalico.

Risultati: la stabilizzazione della malattia è stata considerata al primo follow up radiologico (mediano 2.5 mesi) e includente sia pazienti con risposta parziale completa o di stabilità. Il controllo locale è stato ottenuto in 19 pazienti (86%). In 3 (13%) pazienti è stata osservata progressione intracerebrale di malattia in area al di fuori del volume trattato con SRT. La maggior parte dei pazienti (87%) sono morti per progressione extracerebrale di malattia, il 13 % per progressione intracerebrale. Sono stati osservati solo 2 casi di tossicità acuta trattati con successo con terapia cortisonica.

Un miglioramento del quadro neurologico iniziale è stato osservato nel 35 % dei pazienti.

Conclusioni. L'attuale studio sta procedendo col reclutamento di nuovi pazienti vista la buona tolleranza del trattamento radiante ipofrazionato in casi che si presentano già complessi. I risultati ottenuti sul controllo locale infatti sembrano sovrapponibili a quelli ottenuti con radichirurgia in seduta unica.

L'IRRADIAZIONE STEREOTASSICA CON ACCELERATORE LINEARE NELLE LESIONI RIPETITIVE CEREBRALI: ANALISI DEI FATTORI CONDIZIONANTI LA VARIABILITA' DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA

L. Fatigante*, C. Colosimo*, B. Lenzi°, L. Cionini*

** U.O. Radioterapia, ° Neurochirurgia I, Università di Pisa*

Introduzione: Quasi tutti i pazienti affetti da metastasi cerebrali non trattati, e circa la metà di quelli trattati vanno incontro a morte a causa dell'inadeguato controllo di tali manifestazioni della malattia neoplastica. In questo studio valutiamo l'efficacia dell'irradiazione stereotassica Linac-basata, in termini di controllo locale e di sopravvivenza, nelle metastasi cerebrali.

Materiali e metodi: Sono stati valutati retrospettivamente 98 pazienti trattati con tecnica stereotassica con acceleratore lineare presso la U.O. di Radioterapia di Pisa nel periodo 2002-2004, per un totale di 145 metastasi cerebrali. L'età media dei pazienti è stata 60 anni (24-81), con il 60% di maschi e 40% di femmine. La sede anatomica più frequente del tumore primitivo è risultata il polmone (49%), seguito da mammella (16,3%), colon-retto (13,2%), cute (7%), rene (6%). Il diametro medio delle lesioni trattate è stato 20 mm (40-6 mm). L'irradiazione è stata effettuata nell'80% dei casi utilizzando collimatori cilindrici, mentre nel 20% un collimatore micromultilamelle. E' stata erogata una dose media di 23Gy (15-30Gy) con fotoni da 6 MeV. Il 76,6% dei casi è stato trattato in seduta unica, mentre nel 23,4% abbiamo eseguito 2 o 3 frazioni. La sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione sono state calcolate secondo il metodo di Kaplan Meier; è stata effettuata un'analisi multivariata secondo Cox ed il confronto tra gruppi con il Log Rank test.

Il controllo locale di malattia è stato raggiunto nel 95% dei casi, con il 15% di risposte complete, 45% di risposte parziali; stazionarietà o progressione di malattia rispettivamente nel 35% e 5% dei casi.

A 9 mesi dal trattamento il 50% dei pazienti risulta vivente, con l'80% non progredito a 8 mesi. L'analisi multivariata effettuata con il modello di Cox dimostra che numero, dimensioni, sede delle metastasi, assenza di patologia extracranica e diametro della lesione inferiore a 2 cm non sono statisticamente significativi ai fini della sopravvivenza. Il parametro dimensionale risulta statisticamente significativo per la sopravvivenza, quando vengono confrontate lesioni di diametro \leq o $>$ di 2 cm ($p=0,01$).

Conclusioni: i dati emersi, dimostrando l'efficacia di tale metodica in termini di controllo locale e di sopravvivenza globale, confermano l'irradiazione stereotassica quale valida alternativa all'exeresi chirurgica nelle metastasi cerebrali.

LA RADIOCHIRURGICA ASSOCIATA A WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI MULTIPLE. ANALISI DEL CONTROLLO TUMORALE LOCALE E DELLA SOPRAVVIVENZA

G Minniti¹, MF Osti², R Consorti³, G Tosi², V Tombolini⁴ e R Maurizi Enrici²

1 Clinica Ars Medica, 2 Radioterapia Università di Roma "La Sapienza",
3 Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma; 4 Radioterapia Università dell'Aquila,
L'Aquila.

Introduzione: Le metastasi cerebrali multiple sono frequentemente diagnosticate in pazienti con carcinoma. Il trattamento radiante whole brain (WBRT) è associato con una sopravvivenza inferiore ai 6 mesi. Il trial clinico randomizzato RTOG 9508 ha mostrato benefici sul controllo locale e sulla sopravvivenza in pazienti con metastasi singola trattati con radiochirurgia (RS) più WBRT versus solo WBRT, laddove i benefici in pazienti con metastasi multiple è risultato meno chiaro. **Scopo:** Analizzare i risultati della RS + WBRT in pazienti con metastasi cerebrali multiple da carcinomi primitivi di varia origine. **Metodi:** Sono stati trattati 46 pazienti (RS + WBRT) dal 1999 al 2004. La serie comprende carcinomi del polmone (n = 22), mammella (n = 10), melanoma (n = 8), renale (n = 4) e del colon (n = 2). Il volume mediano è stato di 6.0 cc e la dose mediana di 20 Gy prescritti al 90% con l'uso di un acceleratore lineare. I risultati sono stati comparati con un gruppo di pazienti trattati con il solo WBRT (n = 146). **Risultati:** Il follow-up medio è di 8.7 mesi. Quattordici pazienti sono ancora vivi all'ultimo follow-up, con una sopravvivenza mediana dell'84% e 56% a 6 e 12 mesi. Il controllo locale del tumore è stato ottenuto in 36/46 (78%) pazienti e la maggior parte dei pazienti (71%) è deceduta per la progressione del tumore primitivo. Pazienti con KPS > 70 e RTOG classe I hanno avuto una sopravvivenza statisticamente migliore rispetto alle classi RTOG 2 e 3 (P < 0.05). La sopravvivenza totale è stata significativamente migliore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il solo WBRT (P = 0.03). Le complicazioni del trattamento sono state rappresentate dalla presenza di edema peritumorale (15%) e radionecrosi (4%). **Conclusioni:** L'associazione di RS + WBRT migliora significativamente il controllo locale di malattia e possibilmente la sopravvivenza in pazienti con metastasi cerebrali multiple con un rischio accettabile di tossicità. Futuri studi prospettici e randomizzati dovranno chiarire definitivamente il ruolo della radiochirurgia nel trattamento di pazienti affetti da metastasi cerebrali multiple.

RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA MEDIANTE GAMMA KNIFE NELLE METASTASI CEREBRALI

E. Motti, L. Ventrella*, E. Giugni*

*Dipartimento di Scienze Neurologiche-Neurochirurgia - Università di Milano, * Divisione di Neurochirurgia - Villa Maria Cecilia Hospital - Cotignola (RA)*

Dal dicembre 1993 al dicembre 2004 681 pazienti affetti da metastasi cerebrali (BM) sono stati da noi sottoposti a trattamento di radiochirurgia stereotassica mediante Gamma Knife. 331 pazienti erano affetti da metastasi multiple; 86 sono stati trattati almeno due volte mentre 45, affetti da metastasi in aree critiche o di dimensioni superiori ai 3.5 cm di diametro, sono stati trattati con due frazioni.

Il totale di lesioni trattate è stato pari a 1598 in 844 procedure.

243 pazienti erano femmine e 438 maschi. L'età media era 60 anni (range 17-86, mediana 61).

Il tumore primitivo delle metastasi cerebrali era localizzato nelle seguenti sedi: polmone in 399 pazienti (974 BM), mammella in 74 pazienti (194 BM), rene in 67 pazienti (133 BM), colon-retto in 40 pazienti (65 BM), altre sedi in 32 pazienti (67 BM), sede ignota in 23 pazienti (50 BM). In 46 pazienti il primitivo era costituito da un melanoma cutaneo (115 BM).

Il volume medio era pari a 5.7 cm³ (range 0.03-49 cm³), mediana 3.5 cm³.

La dose media al margine era 22.7 Gy (range 10-30 Gy), mediana 25 Gy.

Di novantacinque pazienti non è disponibile alcuna notizia clinica.

La sopravvivenza media dopo radiochirurgia in 586 pazienti è risultata superiore a 12 mesi (range 1-84 mesi) con una mediana pari a 8 mesi.

Settantanove pazienti sono deceduti nei tre mesi successivi alla radiochirurgia, di cui sei per progressione di malattia a livello cerebrale.

Dei 507 pazienti con sopravvivenza superiore a tre mesi, 479 (988 BM) sono stati sottoposti a controlli trimestrali basati su RMN encefalo per il primo anno dopo radiochirurgia.

Il controllo di malattia, inteso come regressione totale o parziale o stabilizzazione del volume delle lesioni, è stato osservato in 427 (89%) pazienti (907 BM), mentre una progressione locale in 52 (81 BM). Una ripresa di malattia si è osservata in 17 dei 427 pazienti, che avevano avuto un'iniziale controllo di malattia.

In 41 casi (37 pazienti) si è osservata una radionecrosi.

La percentuale di sopravvivenza, che, dai risultati sopra riportati, è da porsi in relazione principalmente al controllo di malattia a livello sistemico più che al controllo delle lesioni a livello cerebrale, usualmente confermato nel tempo, è risultata: a sei mesi pari al 75.4%; a nove mesi al 55.3%, a dodici mesi al 40.8%, a diciotto mesi al 20.6%, a due anni al 12.8%. Questi risultati dimostrano che la radiochirurgia stereotassica mediante Gamma Knife è un'opzione terapeutica efficace nel trattamento delle metastasi cerebrali.

LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI

Gorgoglione L., De Bonis C., Bonfitto A., Carotenuto V., Parisi S.*, Lauriola P.,
D'Angelo V.**

Divisione di Neurochirurgia, Servizio di Radioterapia, Servizio di Fisica Sanitaria**
Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza-I.R.C.C.S.-S. Giovanni Rotondo (FG)*

Questo lavoro analizza la nostra esperienza di 11 anni e vuole identificare i parametri utili alla selezione e al trattamento dei pazienti.

Materiale e metodo - Da Giugno 1994 a Giugno 2005 abbiamo trattato con Radiochirurgia stereotassica (SRS) 402 pazienti con metastasi cerebrali. Metastasi cerebrali multiple erano presenti in 69 pazienti. In totale sono state sottoposte a trattamento radiochirurgico 509 metastasi cerebrali. In tutti i casi si è utilizzato un acceleratore lineare 6 Mev.

Sono state trattate 289 metastasi da tumore polmonare, 101 da adenocarcinoma mammario, 30 da tumori del tratto colon/retto, 26 da melanoma, 22 da tumore renale, 6 da carcinoma laringeo, 5 da localizzazioni linfomatose, 5 da seminoma, 4 da carcinoma della vescica, 3 da carcinoma gastrico, 2 da carcinoma dell'endometrio, 2 da tumori ossei, 14 erano metastasi da tumore primitivo sconosciuto.

Dei 402 pazienti 248 erano di sesso maschile, 154 di sesso femminile, l'età era compresa tra 26 anni a 82 anni (media 53 anni). L'indice di Karnofsky (IK) in tutti i pazienti era superiore a 60. Il diametro della lesione era compreso tra 0,8 e 40 mm. (media 20 mm). L'intervallo tra la diagnosi del tumore primitivo e il trattamento della metastasi cerebrale variava tra 2 e 60 mesi (media 15 mesi). La tecnica di trattamento prevedeva l'utilizzo di un casco stereotassico C.R.W. (Radionics) fissato al cranio in anestesia locale e l'esecuzione di una TC-cranio con m.d.c.. Per il piano di trattamento si faceva uso di un software di elaborazione grafica (PLATO, Nuclital). La tecnica di irradiazione prevedeva un numero di archi variabili da 4 a 6 la dose, somministrata in unica seduta, variava tra 600 cGy a 2800 cGy sull'isodose dell'80% (mediana 1800 cGy). Le lesioni metastatiche nel 28% dei casi erano trattate con WBRT prima della SRS, il 39% dopo; il 33% non era sottoposto a WBRT. Trentasette pazienti precedentemente trattati chirurgicamente, erano sottoposti a SRS dopo recidiva e 4 pazienti dopo la SRS hanno beneficiato dell'asportazione chirurgica della lesione. Il paziente era dimesso dopo 24 ore dalla SRS e trattato con anticomici e cortisonici per una settimana.

Controllo clinico e TC cranio con m.d.c. sono stati eseguiti dopo un mese e successivamente ogni 3 mesi.

Risultati - Il follow-up va da 3 a 72 mesi (media 10 mesi). In 9 pazienti si è verificato un peggioramento delle condizioni neurologiche nel corso della prima settimana; in questi una precoce terapia antiedemigena ha migliorato il quadro clinico.

Sono stati esclusi 36 pazienti con un follow-up inferiore a 3 mesi; 62 pazienti risultano persi al follow-up, 22 pazienti sono deceduti per cause diverse dalla neoplasia. Dei 282 pazienti rimasti 26 sono deceduti per cause non meglio precisabili, 68 per cause extracraniche legate alla neoplasia e 188 sono deceduti per cause cerebrali. La sopravvivenza va da 2 mesi a 40 mesi; la mediana considerata sui 188 pazienti deceduti per cause cerebrali è stata di 11 mesi.

Il controllo locale della malattia è stato valutato con TAC-cranio con m.d.c. dopo 3 mesi dalla SRS su ogni singola metastasi, per un totale di 411 metastasi. Il controllo locale della malattia è stato riscontrato nel 75% delle metastasi trattate. I risultati sono i seguenti: 25 % la metastasi non è più evidenziabile, 29% riduzione del volume della metastasi, 27% volume della metastasi stabile, 19% aumento del volume della metastasi.

Conclusioni – La SRS è risultata essere un valido trattamento utilizzabile in caso di neoplasie intracraniche ad alto rischio chirurgico o non trattabili chirurgicamente e può rappresentare un'opzione terapeutica di prima scelta in casi selezionati. L'analisi della sopravvivenza dopo SRS nei pazienti con metastasi cerebrali presenta una grande quantità di variabili che alterano la valutazione dei vantaggi della metodica. In realtà la sopravvivenza dei pazienti con metastasi cerebrale appare legata anche e soprattutto al controllo della malattia principale. Nella valutazione dell'efficacia della SRS va quindi data molta importanza al concetto di controllo locale della malattia'.

Nella selezione dei pazienti si deve tener conto dei seguenti fattori: controllo oncologico, condizioni generali, condizioni neurologiche, sede della metastasi, volume della metastasi, numero delle metastasi. Dovrebbero essere esclusi dal trattamento radiochirurgico pazienti con segni di ipertensione endocranica. Il paziente candidato alla SRS deve presentare discreto controllo della malattia principale e un indice di Karnofsky superiore a 60. Il numero delle metastasi non dovrebbe essere superiore a 3 e il diametro essere inferiore ai 30 mm.

RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI

Molinaro Maria-Angela, Molè Rosa, Pingitore Domenico

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

Introduzione: Nei pazienti affetti da metastasi cerebrali multiple con sintomi iniziali di ipertensione endocranica quali cefalea, nausea e vomito il trattamento radioterapico risulta essere la terapia di scelta in associazione alla somministrazione di corticosteroidi e diuretici osmotici. La terapia tradizionale delle metastasi cerebrali consiste storicamente nella radioterapia panencefalica (WBRT).

Materiali e Metodi: Nel nostro centro dal gennaio 2001 al gennaio 2004 sono stati trattati 128 pz (76 maschi e 52 femmine) con età media di 57 aa (range: 35-79) che presentavano metastasi cerebrali multiple evidenziate tramite indagini TC e RM e con diametro tra 1 e 5 cm. Il trattamento è stato eseguito con un acceleratore lineare 6 MV. Sono state utilizzate 2 modalità di frazionamento della dose: 500 Gy x 4 frazioni, per una dose complessiva di 20 Gy in 53 casi e di 3 Gy x 10 per una dose di una di 30 Gy in 75 casi. Durante il trattamento i pz sono stati sottoposti a farmacoterapia con desametasone 8-16 mg/die con o senza diuretici osmotici.

Risultati: Tutti i pz sono stati valutati dopo 4 settimane e dopo 2-3 mesi. Dei 53 pz che avevano ricevuto 20 Gy in 4 frazioni il 64.1% ha ottenuto una risposta clinica e si è avuta una RC in 8 casi ed una RP in 45. Dei 75 pz trattati con 30 Gy in 10 frazioni, si è avuta una risposta sintomatica nel 63.6% tra cui 10 con risposta completa (RC), 65 con risposta parziale (RP). Entrambe le modalità di trattamento hanno permesso di ottenere un prolungamento del controllo dei sintomi. La mediana di sopravvivenza è stata di 6,4 mesi per i pz trattati con 20 Gy e 6,9 mesi per i pz trattati con 30 Gy.

Conclusioni: Il fine della radioterapia nel trattamento delle metastasi cerebrali ha come scopo il mantenimento delle funzioni neurologiche. La radioterapia contribuisce alla soppressione dei sintomi e al rallentamento della proliferazione metastatica. Non si è osservata alcuna differenza significativa della risposta neurologica e della sopravvivenza nei due gruppi di pz considerati.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

**X CONGRESSO NAZIONALE e CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA
Napoli, 7-9 novembre 2005**

**3° Tema di Relazione
LE EPILESSIE TUMORALI**

EPILESSIA TUMORALE: EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Maurizio Riva

NeuroOncologia - Dipartimento di NeuroScienze, H. Niguarda, 20162 - MILANO

L'epilessia tumorale rappresenta la quinta causa di prima crisi nei soggetti di età > 15aa (8 - 12%). Gli Oligodendrogliomi, i Gangliogliomi, i Low-Grade Astrocitomi sono più epilettogeni dei gliomi di alto grado e alcune aree cerebrali, in particolare le regioni perirolandiche Fronto-Parietali (M-1 e S-1 + supplementari) e limbico – temporali sono più a rischio di crisi, che -generalizzate o parziali- rappresentano sintomo d'esordio nel 37 - 48% dei pazienti con Gliomi High-Grade (di cui un ulteriore 15 - 36% svilupperà epilessia nel successivo decorso) e nel 20-40% dei pazienti con Metastasi Cerebrali.

La tabella 1 (modificata da: Hildebrand J in EANO V – Educational Book pag 179-184, Firenze 2002) descrive le principali cause di epilessia nei pts affetti da tumore o primitivo del CNS o SISTEMICO; dopo i gliomi e le metastasi seguono per frequenza i meningiomi, la carcinosi meningea, l'encefalite limbica e la radionecrosi, ma non si devono dimenticare le complicanze vascolari e infettive e gli effetti dei trattamenti farmacologici in particolare alcuni antibiotici, l'interferone e la ciclosporina.

Tabella 1: cause di epilessia in pazienti tumorali.

Causa	Incidenza	In evidenza
<i>Tumore-Correlata</i>		
Gliomi low-grade	> 80%	Sintomo più comune di esordio
Gliomi high-grade	~ 30%	
Linfomi	~ 10%	
Meningioni	~ 20%	
Metastasi cerebrali	~ 20 - 40%	Più frequente nelle mets emorragiche
Carcinosi Memningea	~ 10 - 15%	
<i>Trattamenti-Correlata</i>		
Chemioterapia	<1% (sistemica)	>> intra-tecale, apertura della BBB, intra-arteriosa
Tp di Supporto	rara	Alcuni antibiotici, neurolettici, INF, ciclosporina
Radioterapia – acuta	?	
Radionecrosi tardiva	~ 20 - 30%	
<i>Miscellanea</i>		
Vasculopatie (sequele)	> 10%	
Infezioni	> 20%	Incidenza in aumento nei pts con cancro
Cause Metaboliche	variabile	
Encefalite Limbica	> 60%	

L'origine dell'attività epilettogena associata ai tumori gliali è ancora controversa. Tra i meccanismi proposti sono inclusi le alterazioni vascolari, le alterazioni dei neurotrasmettitori, la deafferentazione, la degenerazione trans-sinaptica e il danno nervoso locale: vedi Tabella 2. Sebbene il meccanismo fisiologico non sia chiaro, i dati suggeriscono che sia nel gruppo degli adulti sia in quello pediatrico le convulsioni originano quasi sempre non dalla lesione, ma dal tessuto cerebrale adiacente il tumore. In condizioni normali un pool di neuroni inibitori impedisce il diffondersi della scarica

eccitatoria filtrando l'attivazione solo su specifiche popolazioni neuronali e realizzando così la modulazione del segnale necessaria; a livello microscopico il tumore può isolare la popolazione neuronale inibitoria o esercitarvi effetto massa e causarne ischemia; mentre a livello molecolare si realizzerebbe un'aumentata eccitabilità di membrana per un'attivazione dei canali del sodio e dei recettori del glutammato.

Tabella 2: meccanismi patogenetici di epilessia tumorale.

<ul style="list-style-type: none"> ✓ iterazione degli amino-acidi ✓ disordine metabolico locale ✓ edema cerebrale ✓ normalità pH 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ modificazioni morfologiche del neuropilo ✓ espressione di enzimi gliali e neuronali ✓ distribuzione e funzione dei recettori NMDA ✓ numero critico di canali del Na⁺ e K⁺
--	--

La forza delle raccomandazioni cliniche in neurooncologia sono di classe A solo per due problemi specifici:

1. la gestione dell'epilessia tumorale
2. l'efficacia della chemioterapia adiuvante nei gliomi di alto grado: modesto, ma significativo vantaggio sull'overall survival a 1 e 2 anni.

A maggio del 2000, un gruppo di esperti dell' American Academy of Neurology ha pubblicato -dopo un processo di selezione di 829 lavori - un report con i risultati della meta-analisi condotta su 4 RCTs e 8 studi di coorte e i "Practice Parameters" conseguenti. Il quesito era, stante la diffusa eterogeneità comportamentale nella pratica clinica, di valutare l'efficacia della profilassi con gli antiepilettici classici, nella prevenzione della prima crisi in pazienti affetti da tumore cerebrale, in relazione al loro profilo di tollerabilità. Solo 1 dei 12 studi (Dent) evidenzia una differenza tra il gruppo con trattamento profilattico e quello no, con una riduzione della frequenza delle crisi in quest'ultimo. Nessun trial fornisce evidenze statisticamente significative sull'effetto profilattico degli antiepilettici sull'incidenza delle crisi e sul periodo libero da crisi. Le conclusioni sono note:

- profilassi AE nei 7-15gg perioperatori (**costituisce linea-guida**) in tutti i pts sottoposti a craniotomia per neoplasia;
- non-indicazione routinaria (elettiva) alla nuova diagnosi di tumore cerebrale e in assenza di manifestazioni critiche (**costituisce comportamento standard**). In questo secondo caso sono quindi auspicabili correttivi e adattamenti al singolo caso ma restano da definire i fattori su cui orientare la scelta (sede-lato; istologia; complicanze peri-operatorie etc).

Gli Autori inoltre sottolineano la necessità di una attenta valutazione dei potenziali effetti collaterali (specie neurocognitivi e psichici in questa particolare tipologia di pazienti), della riduzione di efficacia, legata all'interazione degli antiepilettici con i chemioterapici e delle interazioni farmacodinamiche.

Nei pazienti con gliomi maligni i dati della letteratura indicano, infatti, che solo 1/3 circa di questi pts raggiunge un efficace controllo delle crisi, che in un altro 25% ~ l'epilessia è causa di morbidità neurologica diretta (senza evidenza di progressione neoplastica) e indiretta (per tossicità), che il 26% sperimenta almeno un side effect da farmaco (> rash), definito come "clinically important" nel 14%.

Abbiamo iniziato a occuparci di epilessia tumorale constatando la scarsa, ma documentata, efficacia della Ct in questi pazienti rispetto ad altri tumori solidi, considerando fra le possibili cause anche una ridotta biodisponibilità dell'agente Ct per interferenza con altri farmaci, nella fattispecie gli AEDs, comunemente assunti: è noto infatti che gli AEDs di vecchia generazione inducono gli enzimi epatici Citocromo P450 responsabili della eliminazione dei farmaci e documentando in un protocollo di Ct ad alte dosi livelli plasmatici del MTX significativamente più bassi in pazienti che assumevano vecchi AEDs rispetto ad un AED non-induttore degli enzimi epatici. Viceversa, recenti studi

sperimentali indicano un possibile ruolo antiproliferativo del Valproato, legato alla inibizione dell'histone-deacetylase e ad altri meccanismi, anche in modelli sperimentali di glioma. Un problema emergente e sempre più rilevante in neurooncologia è la necessità di efficaci strategie nel disegno dei trial clinici per arrivare a conclusioni valide e generalizzabili. Dimensione del campione, stratificazione per le variabili prognostiche note e soprattutto l'end-point misurato, che deve corrispondere ad un outcome clinicamente rilevante, sono le premesse necessarie. Il Tempo Libero da Progressione è uno degli end-point più utilizzati, su cui però influiscono vari fattori di cui almeno due direttamente correlati con l'epilessia, che essendo a sua volta un sintomo invalidante, può diventare un end-point di efficacia terapeutica, come recentemente proposto per la Ct nei gliomi Low-Grade o, quanto meno, di misura della qualità di vita: vedi Tabella 3.

Tabella 3 : Inefficacia terapeutica o Pseudo-Progressione?

- ❑ precoce riduzione/sospensione dello steroide
- ❑ miopatia steroidea / neuropatia periferica jatrogena
- ❑ disordine sistemico
- ❑ crisi frequenti e Todd's paralysis
- ❑ tossicità dei farmaci anti-epilettici
- ❑ seizure incidence e seizure-free survival come end-point in
 - Studi di Efficacia della Chemoterapia?
 - Misura della Quality of Life?

Tra i problemi clinici rilevanti in tema di profilassi dell'epilessia tumorale sono anche da segnalare:

1. la necessita di brevi periodi di titolazione del farmaco e
2. la possibilità di somministrazione del farmaco per via parenterale, specie nelle fasi terminali di malattia.

Selected References

1. HERMAN ST : Epilepsy after brain insult. Targeting epileptogenesis
Neurology, 2002; 59 (Suppl 5): S21 – S26
2. MOOTS PL, MACIUNAS RJ, EISERT DR et al. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. Arch. Neurol., 1995, 52: 717-724
3. BATCHELOR T, DeANGELIS LM. Medical management of cerebral metastases.
Neurosurg. Clin. N. Am., 1996, 7: 435-446
4. BEAUMONT A, WHITTLE IR : The pathogenesis of Tumour Associated Epilepsy
Acta Neurochir, 2000; 142: 1-15
5. GLANTZ MJ, COLE BF, FORSYTH PA et al. Practice parameter : anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Neurology, 2000; 10:1886-93
6. Glioma meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet, 2002; 359: 1011 - 1018
7. RIVA M, LANDONIO G et al. The effect of anticonvulsant drugs on blood levels of methotrexate
J NeuroOncol , 2000; 48: 249 – 250
8. KUIJLEN JM, TEERNSTRA OP, KESSELS et al. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supra-tentorial craniotomies: a meta-analysis. Seizure, 1996, 5 : 291-298
9. CASCINO GD. Epilepsy and brain tumors : implications for treatment.
Epilepsia, 1990, 31, suppl. 3 : S37-S44
10. PACKER RJ, SUTTON LN, PATEL KM et al. Seizure control following tumor surgery for childhood cortical lowgrade gliomas. J. Neurosurg., 1994, 80 : 998-1003
11. PERRY JR, SAWKA C. Add-on gabapentin for refractory seizures in patients with brain tumours. Can. J. Neurol.Sci., 1996, 23 :128-31
12. BLACKBURN SC, OLIART AD, GARCIA RODRIGUEZ LA et al. Antiepileptics and blood dyscrasias : a cohort study. Pharmacotherapy, 1998, 18 : 1227-1283
13. PELL MF : *Malignant Brain Tumours*
Thomas DGT- London, 1995: 109 - 114
14. SHORVON S: *Handbook of Epilepsy Treatment*
Blackwell Ltd.-Oxford-UK, 2000
15. TOHEN M., CASTILLO J., BALDESSARINI RJ et al. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2228 patients at risk. Am. J. Psychiatry, 1995, 152 : 413-418

EPILESSIA TUMORALE: TERAPIA CHIRURGICA

Massimo Scerrati, Maurizio Iacoangeli, Anna Maria Mauro¹

Clinica di Neurochirurgia e di Neurologia¹, Università Politecnica delle Marche, AOU-Ospedali Riuniti, Ancona

L'epilessia rappresenta uno dei sintomi più frequentemente associati con le neoplasie cerebrali, costituendone talora l'unico sintomo o il sintomo di esordio. Essa è presente in circa il 65-70% degli astrocitomi di basso grado, in una proporzione ancora maggiore (75-95%) negli oligodendrogliomi, nel 60-67% dei meningiomi, meno frequentemente (37-50%) nei glioblastomi. Complessivamente i tumori cerebrali determinano il 3.5-5% di tutte le epilessie. Appare evidente in tali condizioni come il corretto riconoscimento ed inquadramento di una epilessia sintomatica di tumore cerebrale sia di notevole rilevanza per la definizione di una adeguata strategia terapeutica, sia essa medica che chirurgica.

Gli obiettivi del trattamento chirurgico sono essenzialmente i seguenti: 1) Asportazione quanto più ampia della lesione (lesionectomia), nel presupposto che la rimozione dell'evento causale (tumore) conduca alla abolizione del sintomo ad esso conseguente (crisi epilettica). Dati personali e della letteratura dimostrano che ciò è sufficiente in una larga percentuale di casi, soprattutto in presenza di neoplasie gliali, cui si associno crisi non molto frequenti e con storia specifica non molto lunga. 2) Asportazione delle lesione e della zona epilettogena ad essa circostante. Ciò si rende maggiormente necessario in presenza di epilessia farmaco-resistente, secondaria a lesioni scarsamente evolutive, quali alcuni tumori glioneuronalici spesso associati a difetti malformativi corticali (displasie). In tali condizioni uno studio pre-chirurgico con Video-EEG è ritenuto necessario.

E' opportuno inoltre considerare come il trattamento chirurgico possa esso stesso determinare un potenziale incremento della probabilità di crisi nell'immediato post-operatorio (sino al 15% entro la prima settimana), con possibili implicazioni negative per quanto concerne sia la persistenza ed il futuro controllo delle crisi, che la morbilità residua nel suo complesso. Ciò comporta la massima attenzione nell'utilizzo di una tecnica operatoria appropriata e mini-invasiva, che consenta il massimo rispetto anatomico e funzionale delle aree cerebrali oggetto dell'intervento.

Le considerazioni su esposte confermano come l'obiettivo della chirurgia debba essere rivolto sia al trattamento specificatamente oncologico (verifica diagnostica e asportazione del tumore), che alla correzione di sintomi invalidanti sul piano qualitativo come le crisi epilettiche ad esso conseguenti.

L'IMPATTO DELLA RADIOTERAPIA E DELLA CHEMIOTERAPIA

R. Rudà, R. Soffietti

Servizio di Neuro-Oncologia Clinica, Dip. Neuroscienze e Dip. Oncologia, Università e Azienda Sanitaria Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino

Il controllo delle crisi comiziali in pazienti con neoplasia cerebrale, in particolare in pazienti con glioma a basso grado, rappresenta un problema di grande rilevanza clinica in neuro-oncologia. Le crisi epilettiche rappresentano infatti il sintomo d'esordio più frequente (60%-80% nei gliomi a basso grado) e possono costituire l'unico sintomo nel corso della storia naturale della malattia. Uno scarso controllo delle crisi, eventualmente associato agli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici, incide sfavorevolmente sulla qualità di vita di pazienti.

Alcuni autori hanno riportato, in studi retrospettivi e su piccole casistiche, una riduzione di frequenza della crisi epilettiche dopo radioterapia sia esterna (Rogers et al,1993) che interstiziale (Rossi et al,1985; Warnke et al,1997). Abbiamo pertanto condotto uno studio retrospettivo, con l'obiettivo di valutare l'efficacia della radioterapia esterna nel ridurre la frequenza di crisi comiziali in pazienti con astrocitoma a basso grado (Grado II WHO). Sono stati inclusi 25 pazienti (16 M, 9 F), con un'età mediana di 35 anni (range 20-54). Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti ad intervento chirurgico che consisteva in asportazione parziale/subtotale in 13/25, biopsia in 9/25 ed asportazione macroscopicamente radicale in 3/25. Il tipo di crisi era rappresentato da crisi parziali semplici in 9/25, parziali complesse in 9/25 e primariamente generalizzate in 7/25 con una frequenza critica variabile da >1 crisi al giorno a > 1 crisi al mese. Tutti i pazienti inclusi assumevano farmaci antiepilettici, per lo più tradizionali (Fenobarbital, Carbamazepina, Ac. Valproico, Dintoina, Topiramato), in mono o politerapia. Il trattamento radiante è stato somministrato in adiuvante o alla progressione della neoplasia; le dosi utilizzate presentavano un range tra 40 Gy- 60Gy e la modalità di trattamento era "focale " (16/25) o Whole Brain (9/25).

Sono stati utilizzati i criteri di Macdonald per la valutazione della risposta radiologica, mentre è stata considerata come risposta clinica una riduzione della frequenza delle crisi >50% rispetto al pre-trattamento, con terapia steroidea ed antiepilettica invariata. Risultati: una riduzione delle crisi >50% è stata osservata in 19/25 pazienti (76%), nessuna variazione in 5/25 (20%), un aumento delle crisi in 1/25. Da una correlazione tra la risposta clinica e la risposta radiologica al trattamento radiante emerge come non necessariamente una riduzione delle crisi si associ ad una riduzione volumetrica del tumore: tra i pazienti clinicamente "responders" il quadro radiologico evidenziava una risposta parziale (PR) in 4/19, una stabilizzazione (SD) in 13/19 (68%) ed una progressione (PD) in 2/19 (11%); viceversa, 2 pazienti che avevano presentato una significativa riduzione del tumore (PR) in MRI, presentavano una frequenza delle crisi invariata.

Questi dati preliminari suggeriscono alcune considerazioni: innanzi tutto confermano, in una più ampia casistica, una potenziale efficacia del trattamento radiante nel controllo delle crisi comiziali e quindi un ruolo del trattamento stesso nel management del paziente con crisi, indipendente dalla progressione del tumore. Inoltre, l'assenza di una stretta correlazione tra controllo del tumore (in termini di riduzione radiologica) e controllo delle crisi apre nuove ipotesi circa il meccanismo con cui la radioterapia possa interferire sull'epilettogenesi tumorale (interferisce con il "network" peritumorale?).

Per quanto riguarda l'efficacia della chemioterapia sistemica nel ridurre la frequenza di crisi epilettiche sintomatiche, i dati disponibili si riferiscono principalmente ai tumori oligodendrogliali (Soffietti et al,1998; iBrada et al,2003; Pace et al,2003). Una significativa

riduzione delle crisi è stata osservata sia dopo PCV che temozolomide in tumori anaplastici-aggressivi e low-grade. Tale riduzione si può verificare sia in associazione ad una significativa risposta radiologica (CR-PR) che ad una stabilizzazione (in particolare nei tumori di basso grado di nuova diagnosi). Vi sono iniziali dati che riportano una simile efficacia della chemioterapia anche in tumori astrocitari. Sono in corso alcuni studi sia di fase III (EORTC) che di fase II (AINO) atti a valutare in maniera prospettica e controllata l'efficacia della radioterapia e della chemioterapia con temozolomide nei gliomi di basso grado: il controllo delle crisi epilettiche rappresenta, in questi studi, uno degli endpoints principali.

Bibliografia

Villemure JG and De Tribolet N. (1996) Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Current opinion in Neurology*, 9 (6): 424-428

Rossi GF, Scerrati M, Roselli R. (1985). Epileptogenic cerebral low-grade tumors:effect of interstitial Stereotactic irradiation on seizures. *Appl. Neurophysiol.*, 48:127-132

Rogers LR, Morris HH, Lupica K (1993). Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology*, 43:1599-1601

Warnke PC, Berlis A, Weyerbrock A, Ostertag CB (1997). Significant reduction of seizure incidence and increase of benzodiazepine receptor density after interstitial radiosurgery in low-grade gliomas. *Acta Neurochir (Suppl.)* 68:90-92

Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D.(1998) PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas . *Neurosurgery*, 43:1066-1073

Pace A, Vidiri A, Galiè E.et al. (2003).Temozolomide chemotherapy for progressive low grade glioma:clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 14:1722-1726

Brada M, Viviers L, Abson C et al.(2003). Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II glioma. *Ann Oncol* 14:1715-1721

Hildebrand J, Lecaille C, Perennes J, Delattre JY (2005). Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology*, 65 :212-215

PROFILASSI E GESTIONE DELLE CRISI POST-OPERATORIE PRECOCI NEI PAZIENTI OPERATI PER TUMORI CEREBRALI

A. M. Mauro, C. Bompreszi, S. Morresi, L. Provinciali, *F. Formica, *M. Iacoangeli, *M. Scerrati

Clinica Neurologica e Clinica Neurochirurgica *Dipartimento di Scienze Neurologiche e Motorie

Università Politecnica delle Marche, Ancona

Procedure neurochirurgiche che coinvolgono la fossa cranica anteriore e media comportano il rischio di insorgenza di crisi post-operatorie (1-3). L'incidenza è correlata alla patologia sottostante ed è compresa tra il 15 ed il 20% (4). Tra le patologie maggiormente a rischio vi sono i tumori cerebrali. Vari sono i fattori che influenzano la possibilità di insorgenza di crisi: alcuni strettamente correlati alla lesione, quali tipo istologico e sede, altri espressamente legati alla procedura chirurgica, quali estensione del danno corticale, durata dell'intervento, complicanze infettive ed ischemiche, sanguinamento post-chirurgico (3, 5).

E' acclarato che pazienti che esordiscono con crisi preoperatorie (20-40%) hanno un maggior rischio di presentare crisi post-intervento (6). In questo caso è chiara la necessità di instaurare al più presto un trattamento antiepilettico ed eventualmente, nei casi ritenuti maggiormente a rischio, una copertura aggiuntiva per le fasi immediatamente successive all'intervento.

Quando si parla di profilassi vanno distinte due tipi di crisi: quelle precoci che si verificano entro la prima settimana post-operatoria, probabilmente più strettamente correlate alla procedura, e quelle tardive secondarie agli esiti gliotici dell'intervento o alla recidiva della patologia neoplastica (7-8). Le evidenze disponibili suggeriscono che la somministrazione profilattica a lungo termine di farmaci anticonvulsivi non fornisce un sostanziale beneficio (6-7), mentre gli effetti collaterali nei pazienti oncologici sono più frequenti e più gravi (6). Le crisi precoci risultano le uniche per cui è indicata come "opzione" la terapia preventiva. Dalla metanalisi della Temkin (10-11) si evince che il rischio di crisi è ridotto di circa il 40-50% per la prima settimana, dopo trattamento chirurgico nei pazienti sottoposti a terapia con fenitoina. Dati analoghi si sono ottenuti anche con gli altri antiepilettici classici (carbamazepina, valproato, fenobarbital). Non esistono studi disponibili con i più nuovi farmaci anticonvulsivi.

Le crisi perioperatorie rappresentano un evento allarmante per le ipotesi eziologiche (complicanze dell'intervento), per l'interferenza sul livello di vigilanza, per il rischio di evoluzione in uno stato di male epilettico, per le possibili conseguenze che il firing di scarica può determinare in un cervello recentemente operato (ipossia, acidosi, incremento della pressione intracranica e arteriosa) (12). Crisi precoci ripetute possono indurre, mediante stimolazioni ripetitive, modificazioni strutturali permanenti che generano un focus epilettico (kindling) (1, 13).

Per questa serie di motivazioni, riteniamo che attuare una profilassi anticonvulsiva a breve termine rappresenti "un'opzione" sicuramente vantaggiosa per il paziente.

La scelta del farmaco da utilizzare a nostro avviso dovrebbe considerare una serie di parametri, quali: semiologia delle crisi (se presenti prima dell'intervento), patologia di base e suo futuro decorso, caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della molecola, trattamenti associati (farmacologici e non).

Gli studi finora attuati prendono in considerazione la fenitoina, innanzitutto perché è disponibile in formulazioni parenterali e perché, al contrario dei barbiturici, non produce marcate interferenze con i livelli di coscienza (14-15).

Analizzando i dati della letteratura sui classici antiepilettici si evince che la principale causa di fallimento nel controllo delle crisi precoci risulta essere il riscontro di concentrazioni subterapeutiche di tali farmaci. In alcuni studi il monitoraggio dei livelli sierici non viene effettuato e per tale motivo non è possibile discriminare sulla reale inefficacia del farmaco (15).

Riteniamo che alcuni tra i nuovi antiepilettici possiedano caratteristiche ottimali per la gestione delle crisi nell'immediato periodo post-operatorio. Essi hanno un profilo favorevole sia per quanto riguarda la maneggevolezza (rapidità di azione, possibilità di titolazione rapida, non necessità di monitorare i livelli sierici, scarsità di interazioni farmacologiche), sia per quanto riguarda la tollerabilità (16).

Tenendo presente che la fenitoina somministrata endovena necessita di attento monitoraggio ecgrafico e pressorio nel rischio di turbe del ritmo e di ipotensione arteriosa e che la fenitoina per os presenta pericolosi effetti collaterali da tenere in considerazione nei pazienti neoplastici (tossicità ematica, encefalopatia acuta, sedazione, disturbi cognitivo-comportamentali), i nuovi antiepilettici risultano una valida alternativa, non solo nel periodo peri-operatorio, ma anche a lungo termine nei pazienti con indicazione alla prosecuzione del trattamento antiepilettico.

Bibliografia

1. Deutschman CS, Haines SJ. Anticonvulsant prophylaxis in neurological surgery. *Neurosurgery* 7:510-17, 1995
2. Matthew E, Sherwin AL et al. Seizures following intracranial seizures: incidence in the first post-operative week. *Can J Neurol Sci* 7: 285-290, 1980
3. Beenem LFM, Lindeboom J et al. Comparative double blind clinical trial of phenytoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability, and cognitive effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:474-480, 1999
4. Foy PM, Copeland GP, Shaw MDM. The incidence of postoperative seizures. *Acta Neurochir* 55:253-64, 1981
5. Foy PM, Copeland GP, Shaw MDM. The natural history of postoperative seizures. *Acta Neurochir* 57: 15-22, 1981
6. Glantz M, Cole BF, Forsyth PA et al. Practice parameter : anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 54: 1886-1893, 2000
7. Kuijlen JM, Teernstra OP et al. Effectiveness of antiepileptic drug prophylaxis used in supratentorial craniotomies. A meta-analysis. *Seizure* 5:291-298, 1996
8. Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, et al. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 753-7, 1992
9. Kvuam D, Loftus CM, Copeland B et al. Seizures during the immediate postoperative period. *Neurosurgery* 12, 1: 14-17, 1983
10. Temkin NR. Prophylactic anticonvulsants after neurosurgery. *Epilepsy Curr* 2,4: 105-107, 2002
11. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 42: 515-524, 2001
12. Lee ST, Lui TN, Chang CN et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol* 31:361-364, 1989
13. Reynolds EH. Early treatment and prognosis of epilepsy. *Epilepsia* 28: 97-106, 1983
14. North JB, Penhall RK et al. Phenytoin and post-operative epilepsy: a double-blind study. *J Neurosurg* 58: 672-677, 1983
15. De Santis A, Villani R, Sinisi M et al. Add-on Phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. *Epilepsia* 43(2): 175-182, 2002
16. Perucca E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 40 (suppl 9): S7-S13, 1999

I FARMACI CONVENZIONALI

Marta Maschio

*Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia Tumorale
Dipartimento di Neuroscienze e Patologia Cervico-Facciale
Struttura Complessa di Neurologia
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"
Via Elio Chianesi 53, 00144 Roma
e-mail: maschio@ifp.it*

Il sintomo più comune in pazienti con neoplasia primitiva cerebrale è l'epilessia: rappresenta il sintomo d'esordio nel 20 - 40% dei pazienti con tumore cerebrale, mentre i pazienti liberi da crisi all'inizio svilupperanno crisi successivamente dal 20 al 45% dei casi (1,2,3,4). Nell'insieme, l'incidenza di epilessia nei tumori, considerando tutti i tipi istologici e le localizzazioni, varia dal 35 al 90% (5). Il sintomo epilessia è in grado di incidere grandemente sulla qualità di vita dei pazienti, riducendone l'attività lavorativa, creando difficoltà per la guida, modificando il grado di indipendenza ed aumentando l'ansia e la depressione (6). Eppure il problema delle epilessie tumorali non è ancora sentito in ambito internazionale, se addirittura l'American Academy of Neurology ha pubblicato proprio nel 2004 le nuove linee guida sull'efficacia e tollerabilità dei nuovi farmaci antiepilettici nel trattamento dell'epilessia refrattaria (7) non citandole neppure. Eppure le epilessie tumorali sono nella maggior parte farmacoresistenti (8), e queste rappresentano ben il 30% delle epilessie totali, con caratteristiche miste, essendo probabilmente primarie (si presuppongono motivi legati al tumore stesso), secondarie (scarsa efficacia dei farmaci dovuta ad interazioni farmacologiche con farmaci utilizzati dalla malattia primaria) e spesso non specifica. Per quanto riguarda la terapia antiepilettica (AED) nei tumori cerebrali, esistono due specifici problemi: 1) la profilassi post-chirurgica 2) quando e con quale farmaco iniziare il trattamento in pazienti sintomatici, direttamente correlati 1) alle interazioni farmacologiche che possono insorgere in pazienti politrattati come quelli tumorali, 2) alla sommazione degli effetti collaterali delle varie terapie farmacologiche. Non c'è infatti paziente con epilessia tumorale che non sia sottoposto, durante il decorso della sua malattia, a chemioterapia, radioterapia e terapia di supporto (cortisonici, antiacidi, gastroprotettori, antidepressivi, ansiolitici, antidolorifici, etc.), oltre naturalmente agli AEDs. Esistono due tipi di interazioni farmacologiche: 1) *Farmacodinamiche*: tra farmaci che hanno simili o opposti meccanismi d'azione. Avvengono a livello cellulare (sia nel sito d'azione o altrove) e non sono associate con modificazioni plasmatiche dei due farmaci. 2) *Farmacocinetiche*: il farmaco A interferisce con la disposizione del farmaco B, alterandone la concentrazione nel sito di azione. Ciò si associa a cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci e dei loro metaboliti. Possono avvenire a qualsiasi livello durante la disposizione del farmaco nell'organismo. In sintesi: fenobarbital, primidone, fenitoina e carbamazepina (induttori CYP enzimi) aumentano il metabolismo dei corticosteroidi (farmaci somministrati praticamente ovunque in pazienti con tumore cerebrale) riducendone l'efficacia (necessario aumento dose). Accelerano il metabolismo di numerosi chemioterapici tra i quali nitrosouree, paclitaxel, ciclofosfamide, etoposide, topotecan, irinotecan, thiotepa, adriamicina e metotrexate con conseguente inadeguato dosaggio chemioterapico e possibile riduzione di efficacia (1,3,9). Gli antiacidi (comunemente usati in oncologia) riducono l'assorbimento gastrico di CBZ, PB e PHT, riducendone l'efficacia. Omeoprazolo e Cimetidina inibiscono il metabolismo della fenitoina, rendendone possibile la tossicità. Per quanto riguarda invece gli effetti collaterali degli AED, nei pazienti affetti da tumori cerebrali questi sono più frequenti rispetto al resto della popolazione. La metanalisi di Glantz (1) ha infatti evidenziato che nel 24% dei

pazienti con epilessia tumorale trattati con AEDs convenzionali si sono avuti effetti collaterali di gravità tale da rendere necessario sospendere o modificare l'AED, mentre nei pazienti con epilessia non tumorale la frequenza di comparsa di effetti collaterali tali da rendere necessario sospendere o modificare l'AED non supera il 12%. E' infatti del 5% per carbamazepina, fenitoina, clobazam, lamotrigina, oxcarbazepina, 12% per il felbamato, 0.5% per gabapentin e 2-3% per il valproato (10). In particolare molti AEDs, oltre agli effetti idiosincrasici, ematici e di tossicità sistemica, hanno effetti sul SNC che possono alterare la qualità di vita del paziente, interferire con la valutazione della risposta alla chemioterapia o mimare una progressione tumorale (6). Il fenobarbital (11) ha il profilo cognitivo peggiore (sedazione, problemi comportamentali, deficit cognitivi, depressione dell'umore), ed il suo uso non è raccomandato in pazienti con tumore cerebrale e deficit cognitivi (6) Può inoltre causare anemia megaloblastica, periartrite scapolo-omerale (con dolore ed impotenza funzionale che possono peggiorare la disabilità causata dalla malattia neurologica di base), sedazione importante, disturbi del comportamento e peggioramento delle funzioni cognitive. La Carbamazepina sul SNC può indurre vertigini, diplopia e sedazione mentre l'effetto idiosincrasico più temuto, seppur raro è la tossicità ematica; in particolare è segnalata una leucopenia modesta e non progressiva all'inizio della terapia. La fenitoina dà raramente luogo a reazioni idiosincrasiche; va segnalata l'agranulocitosi (per la quale è necessaria la sospensione del farmaco) ed una encefalopatia acuta caratterizzata da sintomatologia psichica e neurologica che, in assenza dei classici segni di tossicità, può far pensare ad una progressione tumorale. L'uso combinato di fenitoina o carbamazepina durante terapia radiante sembra essere associato ad un più alto rischio di sviluppare reazioni cutanee severe fino ad una Sindrome di Stevens-Johnson, e questo rischio non può essere ignorato (12,13). L'Acido valproico può causare una encefalopatia acuta la cui sintomatologia può far pensare ad una progressione tumorale. Può indurre deficit della coagulazione e piastrinopenia (può peggiorare la trombocitopenia causata dai chemioterapici). E' segnalato un aumento di tossicità ematica con l'associazione acido valproico e nitrosuree (14). Ancora, tutti gli AED induttori enzimatici, ossia PB, PHT e CBZ sono osteopenici, ossia inducono un incremento del rischio di fratture, in particolare dell'anca e del calcagno, mentre il VPA è associato ad una riduzione della densità ossea (15). Infine, sia i corticosteroidi che molti chemioterapici alterano il metabolismo degli AED, tanto che sono stati documentati in più studi sia livelli subterapeutici degli AED sia una più alta incidenza di effetti collaterali da AED (20-40%) nei pazienti con tumore cerebrale che negli altri pazienti in terapia con AED (1). Inoltre vanno attentamente monitorizzati i livelli di AED in pazienti con tumore cerebrale sottoposti a terapia cronica con corticosteroidi poichè minime variazioni nel dosaggio degli steroidi possono modificare in maniera significativa i livelli di AED.

Bibliografia

1. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. (2000) Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 54:1886-1893.
2. Telfeian AE, Philips MF, Crino PB and Judy KD (2001) Postoperative epilepsy in patients undergoing craniotomy for glioblastoma multiforme. *J Exp Clin Cancer Res* 20:1,5-10.
3. Wen PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors (2002). *Curr. Opinion in Oncology* 14, 299-307
4. Schaller B and Ruegg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revised. *Epilepsia* 44(9):1223-1232. 2003.
5. Vecht CJ, Wagner L, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: drugs interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Sem Oncology* 2003;30(6):49-52
6. Hildebrand J. Management of epileptic seizures. *Curr Opin Oncol* 2004;16:314-317.

7. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. *Neurology* 2004;62:1261-1273
8. Sisodiya S. Drug resistance in epilepsy: not futile, but complex? *Lancet Neurology* 2003;2:331.
9. Relling MV, Pui C-H, Sandlund JT et al. (2000) Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* vol 356, July 22.
10. Shorvon SD. *Handbook of epilepsy treatment*. 2000 Blackwell Science Ltd Oxford
11. Kwan P and Brodie M. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 2004, 45(9): 1141-1149
12. Micali G, Linthicum K, Han N et al. (1999) Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 19(2): 223-227.
13. Aguiar D, Pazo R, Duran I et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neuro-Oncol* 66;345-350, 2004
14. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM et al. (2001) Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Annals of Oncology* 12:217-219.
15. Sheth RD. Bone health in epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:516.

SEIZURE MANAGEMENT IN BRAIN TUMORS

Charles J. Vecht and Melanie S.M. van Breemen

Medical Center The Hague, The Netherlands

Introduction

The incidence of brain tumors in patients with epilepsy varies between 35 %- 60 %. The greatest frequency is seen with parietal lesions, as compared to a smaller risk in occipital tumors [Cascino, 1990].

The risk of developing seizures in brain tumor patients is related to tumor type. Low-grade gliomas include astrocytomas, gangliogliomas and dysembryoblastic neuroepithelial tumors (DNET) and are more frequently associated with seizures than high-grade tumors. In the latter, the incidence of epilepsy varies between 29 and 69 %, and of patients with metastatic brain lesions about 35 % will develop seizures [Herman, 2002; Villemure 1996]. The mechanism of epileptogenesis in brain tumor patients is multifactorial, related to tumor type and location, and to mechanic, vascular, biochemical and morphologic peritumoral changes.

Epilepsy as presenting sign

In general, there are two groups of patients with epilepsy and brain tumors. The first group is the middle aged and elderly who present with epilepsy and commonly have associated neurological deficits. The second group are children and adolescents presenting with epilepsy without neurological deficits, often by low grade tumors. In the elder group, high grade tumours are more common. Seizures as presenting sign of disease, are associated to tumor type and location besides its more general association of presenting sign of a brain tumor. Slow growing tumors present in 60 to 85 % with seizures [Herman, 2002], malignant gliomas in 20 to 40 % [Moots et al, 1995] and brain metastasis in 15-19% [Bourekas et al., 1999]. The highest risk of developing epilepsy exists when the tumor is located in temporal, primary sensory motor cortex or supplementary areas [Herman et al., 2002].

Refractory seizures

Epilepsy in brain tumors is often of a refractory type, and varies between 12 to 50 % [Morris et al., 1993]. In the overall epilepsy population, refractory seizures occur in approximately 20 % of patients with primary generalized epilepsy and in 35 % of those with partial epilepsy [Devinsky, 1999]. Patients with a structural brain lesion are prone to refractory epilepsy [Sisodiya et al., 2002]. The basis of resistance to drug treatment is unknown. Refractory patients are often resistant to many AEDs, in spite of the different mechanisms of action of AED subgroups, indicating a non-specific resistance mechanism [Löscher et al., 2002]. Different studies mention the importance of over-expression of proteins involved in a multi-drug resistance pathway in brain tumor augmenting the risk on developing refractory epilepsy. In cancer multi-drug resistance, these proteins reduce the intracellular concentration of many antineoplastic agents. Multidrug resistance gene-1 P-glycoprotein (MDR1) and multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) contribute in the normal brain to the blood-brain-barrier and blood-CSF-barrier [Sisodiya et al., 2002; Siddiqui et al., 2003]. There is evidence that several AEDs, like phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, lamotrigine and felbamate, are substrates of P-glycoprotein and might actively be transported out of the brain resulting in insufficient anti-epileptic blood levels [Sisodiya et al., 2002]. Over-expression of MDR1 has been reported in brain tissue specimens of patients with intractable epilepsy. Theoretically, MDR1 blockers could help overcome drug resistance and presently the efficacy of third generation MDR1 blockers

are being studied [Goldman, 2003]. Probably not all AEDs are substrates of this pathway, so drug resistance in epilepsy most likely is multifactorial. When the brain tumor is accessible for neurosurgical treatment in patients with medical refractory epilepsy, surgery is important to consider. In selected patients, many studies indicate that epilepsy surgery can control seizures in more than two third of patients [Devinsky, 1999].

AEDs in brain tumor patients

Moots et al. [1995] reports a high incidence of seizures in patients with bilateral or multifocal neoplasms and lesions located in frontal or parietal regions. Seizures are predominantly partial. Patients who presented with seizures as the first manifestation of their illness, almost always had recurrent seizures. The likelihood of experiencing a status epilepticus and the need for AED polypharmacy seems greater in patients with epilepsy as presenting sign. Because of the high number of patients with recurrent seizures (72%) and the 10 % reported late onset seizures despite prophylaxis with AEDs, it has been suggested that the efficacy of AED treatment in patients with malignant gliomas is limited.

Stephen et al. [2001] studied the response of 550 patients with localisation-related epilepsy to AEDs. Two-third of patients showed structural abnormalities on brain imaging, of which only 6 % constituted primary brain tumors. Of these 34 patients (with a median follow up of 5 years) 60 % became seizure-free of whom 25 % of these required more than one AED. Wagner et al. [2003] investigated prospectively the effect of levetiracetam (LEV) encouraged by the absence of potential interference with other drugs like e.g. chemotherapeutic agents metabolized by the hepatic cytochrome P-450 system. They studied 26 patients with a primary brain tumor, who received add-on LEV because of persisting seizures, adverse side effect of other AEDs or potential drug interactions. In 65 % of patients a seizure reduction of more than 50 % was observed and a substantial part of patients eventually received only monotherapy with LEV. Siddiqui et al. [2002] retrospectively studied the effect of LEV in 41 patients with brain tumors. The indications for starting LEV were similar to Wagner et al. [2003]. Compared with the latter, more patients became seizure free, but less patients experienced a seizure reduction (27 versus 65 %). Both studies report few side effects of LEV treatment.

Perry et al. [1996] studied the effect of add-on Gabapentin (GBP) in patients with intractable seizures associated with brain neoplasms. In this small prospective study, GBP was added to phenytoin, carbamazepine or clobazam. In all patients reduction in seizure frequency was seen and more than 50 % became seizure free. Thus, treatment with add-on LEV or gabapentin seems well tolerated in brain tumor patients, but further clinical investigations in larger series are certainly needed.

AED prophylaxis in brain tumor patients

A meta-analysis on 12 studies examined the effectiveness of prophylactic anticonvulsants to prevent a first seizure in patients with brain tumors. None of these studies provided convincing evidence of efficacy of prophylactic AEDs. Besides, side effects of AEDs were more frequently seen in patients with brain tumors (20 to 40 %) than in a more general population with epilepsy receiving anticonvulsants [Glantz et al., 2000;Wen et al., 2002]. This phenomenon can partly be explained by the underlying tumor, but possibly also by interactions between AEDs and anticancer agents.

A consensus statement has been made recommending to discontinue AEDs or no apply prophylactic AEDS in patients who did not have any previous seizure [Glantz et al., 2000; Wen et al., 2002].

Interactions between AEDs and antineoplastic agents

An important issue is the appreciable risk on serious interactions with simultaneous use of AEDs and anticancer therapy. For example, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital reduce the efficacy of corticosteroids, a frequently used medication in cancer patients. Second, many AEDs influence the cytochrome P450 enzyme system of the liver in an excitatory or inhibiting way, designated as either enzyme-inducing antiepileptics (EIAEDs)

or enzyme-inhibiting antiepileptic drugs. The classic AEDs phenobarbital, phenytoin, carbamazepine are all enzyme-inducers together with the more recently developed topiramate. As expected, many chemotherapeutic agents are also being metabolized by the cytochrome P450 enzyme system. Theoretically, EIAEDs can result in an accelerated metabolism of chemotherapeutics leading to a diminished plasma concentration and anticancer activity. Indeed, EIAEDs have been observed to reduce the effects of taxanes, vinca alkaloids, methotrexate, teniposide, and camptothecin analogues [Baker et al., 2001; Vecht et al., 2003]. However, the interaction of EIAEDs and chemotherapeutics can also compromise the efficacy of anti-epileptic treatment. Poor seizure control has also been reported in patients using a combination of phenytoin and corticosteroids or of valproic acid and methotrexate.

Grossman et al. [1989] described diminished phenytoin concentration in patients with brain tumors, receiving a combination of cisplatin and carmustin. Later, they also described drug interactions between 9-aminocamptothecin and anticonvulsants. Neef et al. [1988] reported lower levels of carbamazepine and valproate in patients receiving adriamycin and cisplatin. On the other hand, increased toxicity of AEDs or of chemotherapeutics may be a risk factor when enzyme-inhibiting agents are being prescribed. Toxicity of phenytoin is described when combined with 5-fluorouracil. Valproic acid, an enzyme-inhibiting anticonvulsant, can lead to toxicity of chemotherapy by means of inhibition of the metabolism of nitrosoureas or etoposide [Wen et al., 2002].

Some of the newer AEDs, not metabolized by the P450 enzyme system, are possibly better suited to be administered in combination with anticancer agents. These agents are gabapentin, levetiracetam, and most recently pregabalin.

Surgical treatment of refractory epilepsy in brain tumor patients

The frequency and type of seizures, co-morbidity, underlying pathology and the psychological effect of the disease, all are important factors used to determine candidates for neurosurgical treatment. Favorable prognostic indicators for neurosurgical treatment include an early age of seizure onset, a foreign tissue lesion and medial temporal lobe seizure onset. It seems that more than 80-90 % of patients with lesional epilepsy or medial temporal lobe epilepsy may be rendered seizure-free following a total excision of the epileptogenic zone [Cascino, 2004].

Conclusions

1. Treatment of epilepsy in brain tumor patients with third generation AEDs LEV or GBP as add-on drugs seems well justified based on the apparent absence of interactions and on clinical observations on efficacy.
2. The absence of any proven efficacy of AEDS for preventing epilepsy in brain tumors, their prescription as prophylaxis is not recommended.
3. One week after brain surgery, AED treatment in patients who did not previously had seizures, can be discontinued
4. When a brain tumor can safely be removed in patients with medical refractory epilepsy, surgery has strongly to be considered.

References

- Cascino GD: Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia* 1990, 31(S3): S37-S44.
- Herman ST: Epilepsy after brain insult. *Neurology* 2002, 59 (S5): S21-S26.
- Villemure J-G, De Tribolet N: Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Current Opinion in Neurology* 1996, 9: 424-428.
- Morris HH, Estes ML, Gilmore, R, et al.: Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor. *Epilepsia* 1993, 34 (6): 1038-1043.
- Devinsky O: Patients with refractory seizures. *New England Journal of Medicine* 1999, 20: 1565-1570.
- Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, et al.: Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002, 125: 22-31.
- Löscher W, Poitschka H: Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002, 301: 7-14.
- Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al.: Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *New Englan Journal of Medicine* 2003, 348: 1442-1448.
- Goldman B: Multidrug resistance: can new drugs help chemotherapy score against cancer? *Journal of the National Cancer Institute* 2003, 95 (4): 255-257.
- Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, et al.: The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Archives of Neurology* 1995, 52 (7): 717-724.
- Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ: Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001, 42(3): 357-362.
- Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, Vecht Ch J: Levetiracetam: the preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure* 2003, 12: 585-586.
- Siddiqui F, Wen P, Dworetzky B, et al.: Use of levetiracetam in patients with brain tumors. *Epilepsia* 2002, 43 (S7): 297.
- Perry JR, Sawka C: Add-on Gabapentin for refractory seizures in patients with brain tumours. *Canadian Journal of Neurologic Science* 1996, 23: 128-131.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al.: Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: report of quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000, 54 (10): 1886-1893.
- Wen PY, Marks PW: Medical management of patients with brain tumors. *Oncology* 2002, 14: 299-307.
- Baker AF, Dorr RT: Drug interactions with the taxanes: clinical implications. *Cancer Treatment Reviews* 2001, 27: 221-233.
- Vecht ChJ, Wagner L, Wilms EB: Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *The Lancet* 2003, 2: 404-409.
- Grossman SA, Hochberg F, Fisher J, et al.: Increase 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anticonvulsants. *Cancer Chemotherapeutic Pharmacology* 1998, 42: 118-126.
- Neef C, de Voogd-van der Straaten I: An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clinical Pharmacologic Therapy* 1998, 43: 372-375.
- Cascino GD: Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy research* 2004, 60: 179-186.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

**X CONGRESSO NAZIONALE e CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA
Napoli, 7-9 novembre 2005**

**Comunicazioni sul Tema:
LE EPILESSIE TUMORALI**

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE NEOPLASIE CEREBRALI CON EPILESSIA CRONICA

Vincenzo Esposito, Leo Romanelli, Roberta Morace, Pierpaolo Quarato, Giancarlo Di Gennaro, Addolorata Mascia, Antonio Sparano, Nicola Modugno, Maurizio Salvati, Felice Giangaspero, Giampaolo Cantore

Pozzilli (IS)

Dal giugno 1999 all'aprile 2005 sono stati operati 64 pazienti affetti da epilessia cronica sintomatica di neoplasie cerebrali. L'età media era di 32 anni (range 9-65), la durata media dell'epilessia era di 12 anni (range 1-56); le crisi erano mensili nel 12,5% dei casi, plurimensili nel 78,1% e plurigiornaliere nel 9,4%. Il lobo temporale era interessato nei 2/3 dei casi. Le neoplasie erano nell'emisfero dominante nel 48,5% dei casi, in area critica nel 27%. La zona epilettogena, non sempre coincidente con la neoplasia, è stata definita con studio epilettologico prechirurgico (RMN, video-EEG). In 10 casi di epilessia extratemporale è stato necessario uno studio invasivo con elettrodi subdurali cronici, usati extraoperatoriamente sia per identificare la zona epilettogena che per attuare un mapping cerebrale tramite stimolazione. In caso di epilessia temporale non è stato mai necessario localizzare invasivamente la zona epilettogena. In tutti i casi sottoposti a mapping extraoperatorio, il mapping è stato ripetuto intraoperatoriamente. Il mapping cerebrale intraoperatorio è stato praticato anche in 7 pazienti non studiati invasivamente con elettrodi subdurali. In vari casi il mapping extraoperatorio del linguaggio ha consentito di evitare una awake craniotomy, con numerosi vantaggi: maggiore accuratezza dei test somministrati, maggiore comfort e minore stress per il paziente, maggior controllo su eventuali crisi comiziali indotte dalla stimolazione corticale. Negli interventi in aree critiche sono state impiegate anche tecniche di monitoraggio delle vie piramidali. Gli interventi sono consistiti in: 1 lesionectomia parziale (2%), 18 lesionectomie totali (28%), 2 lesionectomie subtotali con cortectomia (3%), e 43 lesionectomie totali con cortectomia (67%). La diagnosi istologica è stata di glioma in 35 casi (WHO I in 14, II in 16, III in 3, IV in 1), di ganglioglioma in 15 (WHO I in 14, III in 1), disembrioneuroepitelioma in 10, meningioma in 2, neurocitoma in 1, gangliocitoma in 1, cisti epidermoide in 1. Il decorso epilettologico postoperatorio secondo Engel è stato: Engel Ia 83%, Engel Ib 11%, Engel II 4,5%, Engel III 1,5%. I pazienti con epilessia temporale hanno avuto i risultati migliori. Nel postoperatorio 6 pazienti (10%) hanno avuto deficit neurologici transitori, mentre i deficit sono stati permanenti in 4 pazienti (6%, 2 con deficit sensori-motorio e 2 con deficit campimetrici). Tutti i pazienti sono vivi; uno solo ha avuto bisogno di interventi multipli per recidiva.

Conclusioni: Le neoplasie cerebrali con epilessia cronica necessitano di studio epilettologico: nel 70% dei casi il volume di resezione è stato più ampio dei confini della neoplasia. Nelle neoplasie temporali il volume di resezione può essere stabilito sulla base di metodiche non invasive, mentre per le neoplasie extratemporali è spesso necessario uno studio invasivo con elettrodi intracranici. Le neoplasie in area critica possono essere operate con tecniche di brain mapping, sia intra- che extrachirurgico, sfruttando per quest'ultimo gli elettrodi subdurali posizionati per lo studio epilettologico. I risultati oncologici ed epilettologici sono stati molto soddisfacenti.

EPILESSIA ASSOCIATA A NEOPLASIE GLIONEURONALI: RISULTATI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Giulioni M., °Rubboli G., °Volpi L., Zucchelli M.,* Marucci GL., Tassinari CA, Calbucci F.

*Dipartimento di Neuroscienze, Divisioni di Neurochirurgia, ° Neurologia, *Dipartimento di oncologia Sezione di Anatomia Patologica, Ospedale Bellaria, Bologna*

I tumori della serie glioneuronale, ganglioglioma (GG), tumore disembrionoplastico neuroepiteliale (DNET), rappresentano una sempre più riconosciuta causa di epilessia parziale farmaco-resistente, nei soggetti giovani-adulti. Essendo, nella maggioranza dei casi, il comportamento biologico di tali neoplasie benigno, l'obiettivo principale del trattamento che essi pongono è quello relativo al controllo delle crisi epilettiche. Il trattamento chirurgico ottimale dei pazienti con epilessia associata a tumore glioneuronale è tuttora controverso. Alcuni ritengono sufficiente per ottenere un buon controllo delle crisi epilettiche la sola asportazione della neoplasia (lesionectomia), altri considerano necessaria anche l'asportazione dell'area epilettogena identificata mediante studio neurofisiologico pre o intra-operatorio. In letteratura sono comunque scarsi i dati relativi ai risultati sull'epilessia di tali strategie di trattamento riferiti esclusivamente a neoplasie della serie glioneuronale. Nella maggior parte degli studi le serie chirurgiche che analizzano l'outcome sulle crisi epilettiche o sono comprensive di diversi istotipi tumorali, o analizzano uno stesso istotipo ma comprendono diversi approcci chirurgici. Riportiamo i risultati sull'epilessia di una serie di 37 casi di tumori glioneuronali associati ad epilessia sottoposti a trattamento chirurgico.

La casistica è divisa in due gruppi: gruppo A costituito da 27 pazienti sottoposti a sola lesionectomia, gruppo B costituito da 10 pazienti sottoposti a lesionectomia più asportazione dell'area epilettogena documentata con studio prechirurgico neurofisiologico (video-EEG).

EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI ANTIEPILETTICI NEI TUMORI CEREBRALI: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MULTI-CENTRICO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA (AINO) E DEL GRUPPO DI STUDIO NEURONCOLOGICO DELLA SOCIETA' ITALIANA DI NEUROLOGIA (SIN). I NUOVI ANTIEPILETTICI SONO MENO TOSSICI?

Maschio M., Riva M., Soffietti R., Rudà R., Scerrati M., Mauro A.M., Bompressi C., Provinciali L., Imbesi F., Carapella C.M., Pace A. e Jandolo .

Roma, Milano, Torino, Ancona

Introduzione

Gli effetti collaterali degli antiepilettici (AED) in pazienti affetti da tumori cerebrali sono più frequenti rispetto ai pazienti epilettici non tumorali (24% vs 12% rispettivamente). Conoscere le caratteristiche degli effetti collaterali degli AEDs è molto importante perchè essi sono in grado di incidere sulla percezione personale che il paziente ha della propria qualità di vita, più delle modifiche nella frequenza delle crisi. Numerosi AEDs standard (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) sono potenti induttori enzimatici e possono causare interferenze farmacologiche (esempio con gli antineoplastici), hanno gravi effetti collaterali sul SNC e possono alterare la qualità della vita (restrizione nell'attività professionale, difficoltà nella guida, diminuzione del grado di indipendenza, incrementare ansietà e generare depressione) e possono presentare tossicità sistemica ed ematologica.

Ci sono pochi studi in neuro-oncologia sull'incidenza degli effetti collaterali dei nuovi AEDs. Riportiamo i dati preliminari di uno studio multicentrico italiano sull'utilizzo della terapia antiepilettica in una vasta popolazione di pazienti affetti da tumore cerebrale trattati con i nuovi AEDs. Scopo dello studio era valutare l'incidenza degli effetti collaterali nei pazienti con tumore cerebrale trattati con Oxcarbazepina (OXC), Lamotrigina (LTG), Vigabatrin (GVG), Topiramato (TPM), Gabapentin (GBP) e Levetiracetam (LEV)

Risultati

Sono stati studiati 230 pazienti (148 m, 93 f) età media 50 anni (range 16-80). L'istologia era: 112 pazienti con glioblastoma, 59 con astrocitoma anaplastico e 68 con astrocitoma low grade. 170 pazienti erano in monoterapia con: 69 OXC, 40 LTG, 9 GVG, 51 TPM, 1 GBP. 60 pazienti erano in politerapia con i nuovi AEDs in associazione con i classici AEDs (26 pazienti con fenobarbital, 26 con carbamazepina, 75 con OXC, 76 con TPM, 52 con LTG, 11 con GVG, 11 con fenitoina, 10 con LEV, 3 con acido valproico ed 1 con GBP).

L'incidenza globale degli effetti collaterali è stata del 13.5% (31/230 pazienti).

L'incidenza degli effetti collaterali in pazienti in politerapia con i classici AEDs era 31.6% (19/60).

L'incidenza degli effetti collaterali in pazienti in monoterapia con i nuovi AEDs era 7.0% (12/170).

In 14 pazienti (tutti in politerapia) la severità degli effetti collaterali ha determinato una interruzione della terapia: 5 pazienti hanno sospeso la carbamazepina, 4 il fenobarbitale, 3 il topiramato, 1 la fenitoina e 1 il gabapentin.

Conclusioni

Nonostante i limiti di uno studio retrospettivo multicentrico di una serie multi-istituzionale di pazienti, i nostri dati sembrano indicare che i nuovi AEDs sono meglio tollerati rispetto ai farmaci AEDs standard. Data la rilevante influenza degli AEDs sulla qualità della vita in pazienti con tumori cerebrali e le importanti interazioni con gli antineoplastici, sono necessari maggiori studi per confrontare la tollerabilità e l'efficacia dei nuovi AEDs rispetto agli AEDs standard.

LEVETIRACETAM IN PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE: DATI PRELIMINARI

Maschio M., Zarabla A., Placenti A., Dinapoli L., Pace A, Occhipinti E e Jandolo B.

Roma

Introduzione

Nei pazienti con tumori cerebrali l'epilessia rappresenta un problema frequente ed importante, in grado di condizionare la qualità della vita ed incidere sulla sfera professionale, affettiva e sociale. I farmaci antiepilettici più frequentemente utilizzati possono avere spesso potenziali o sostanziali interazioni con i farmaci antineoplastici e sono gravati spesso da importanti effetti collaterali. Il levetiracetam non ha interazioni farmacologiche, nè effetti conosciuti sugli enzimi epatici del sistema citocromo P450. Perciò può essere una valida alternativa terapeutica, come farmaco in add-on, in questo gruppo di pazienti.

Abbiamo studiato 12 pazienti con gliomi sopratentoriali al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia del levetiracetam.

Metodi

12 pazienti (3 femmine e 9 maschi) di età compresa tra 28 e 70 anni (età media 48 anni) sono stati inclusi nello studio. 5 erano affetti da glioblastoma multiforme, 4 da astrocitoma anaplastico, 2 da astrocitoma low grade ed 1 da meningioma. Le crisi erano di questo tipo: parziali semplici in 3 pazienti, parziali complesse in 2 pazienti, parziali complesse con secondaria generalizzazione in 5 pazienti e generalizzate tonico-cloniche in 2 pazienti. Tutti i pazienti erano in terapia con altri farmaci antiepilettici senza un completo controllo delle crisi ed il levetiracetam è stato aggiunto (a dosi standard variabili tra 1500 e 3000 mg/die) per valutare se fosse in grado di ridurre la frequenza delle stesse.

Risultati

Abbiamo osservato una riduzione delle crisi maggiore del 50% in 4 pazienti, 5 pazienti sono risultati liberi da crisi, mentre solo in 3 pazienti la frequenza delle crisi è risultata imm modificata. I pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 12 mesi. In tutti i pazienti non sono stati osservati effetti collaterali ed inoltre non sono stati riscontrati cambiamenti dei parametri ematologici e biochimici.

Conclusioni

I nostri dati preliminari sembrano indicare che il trattamento con levetiracetam in add-on, in pazienti con tumori cerebrali è sicuro ed efficace. Sono necessari però ulteriori studi per confermare questi dati, prestando particolare attenzione alle interazioni fra levetiracetam ed agenti antineoplastici.

LEVIRACETAM IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE CEREBRALE PRIMITIVO: NOSTRA ESPERIENZA

R. Cangialosi*, M. Pagliuca, F. Habetswallner**, L.Genovese, A. Fels****

**G.O.I.P. di Neurooncologia-U.O.C. di Neurochirurgia; A.O.R.N. "A. Cardarelli" - Napoli*

*** U.O.S. di Diagnosi e cura delle epilessie-U.O.C. di Neurofisiopatologia; A.O.R.N. "A. Cardarelli" - Napoli*

PREMESSA

Nel 20-40% dei pazienti (Pz.) affetti da tumore cerebrale primitivo l'epilessia è il sintomo iniziale ed in un altro 20-45% l'epilessia si svilupperà successivamente. Nella maggior parte dei casi l'epilessia tumorale è "farmacoresistente". Bisogna inoltre considerare la problematica della profilassi post-chirurgica.

Il Leviracetam (LEV) è un "antiepileptic drug" (AED) di recente introduzione nella pratica clinica che presenta un buon profilo di tollerabilità (specie sotto il profilo cognitivo) e bassa interazione con altri farmaci. Ciò risulta particolarmente vantaggioso quando il farmaco debba essere somministrato a Pz. che necessitano di un trattamento multimodale integrato (chirurgia, chemioterapia, radioterapia), terapie mediche di supporto, AED come nel caso di tumori cerebrali, specie se maligni.

SCOPI

Si è ritenuto opportuno valutare l'efficacia e la tollerabilità del LEV in un gruppo di Pz. affetti da patologia tumorale cerebrale primitiva, tra questi molti in trattamento multidisciplinare integrato.

MATERIALI E METODI

E' stato somministrato il LEV a un gruppo di 20 Pz. Di questi 12 erano affetti da glioma di alto grado e sottoposti a trattamento chirurgico e chemio-radioterapico; 3 affetti da glioma low-grade e 5 da tumore benigno con crisi epilettiche ricorrenti, seguiti con atteggiamento "wait and see". A tutti è stato somministrato LEV alla dose media giornaliera di 2500 mg.. Il follow-up mediano è stato di 8-9 mesi circa. Sono stati effettuati controlli periodici clinici, EEGrafici, neuroradiologici e di laboratorio.

RISULTATI

Nel nostro gruppo di Pz. il LEV è risultato efficace nel breve termine, nella maggioranza dei Pz.. Occasionalmente sono stati segnalati sonnolenza, stanchezza, vertigini soggettive. L'unico soggetto non rispondente al farmaco è affetto da amartoma ipotalamico con epilessia gelastica.

PREVENZIONE DELLE CRISI POST-OPERATORIE PRECOCI NEI PAZIENTI CON TUMORI CEREBRALI PRIMITIVI: ESPERIENZA PRELIMINARE CON OXCARBAZEPINA

Bomprezzi C., Morresi S., Mauro A.M., Formica F.*, Iacoangeli M*., Scerrati M*., Provinciali L.

**Clinica Neurologica e Clinica Neurochirurgica
Dipartimento di Scienze Neurologiche e Motorie
Università Politecnica delle Marche, Ancona*

Introduzione

Le crisi post-operatorie precoci, quelle che si verificano entro la prima settimana dopo l'intervento, rappresentano un evento allarmante per le conseguenze che possono comportare sull'outcome del paziente sia a breve che a lungo termine. Costituiscono, inoltre, le uniche crisi per cui è indicato il trattamento profilattico nei pazienti con tumore cerebrale.

Abbiamo scelto per la loro prevenzione un nuovo antiepilettico, l'oxcarbazepina (OXC). Questo presenta cinetica lineare e possibilità di titolazione rapida. Ciò potrebbe risultare vantaggioso sia in termini di maneggevolezza (possibilità di iniziare il farmaco pochi giorni prima dell'intervento, abbreviando i tempi di ricovero), sia in termini di efficacia (minor rischio di fluttuazioni delle concentrazioni del farmaco).

Scopo

Determinare l'efficacia e la tollerabilità di OXC, titolata rapidamente, nel prevenire l'occorrenza e la ricorrenza di crisi post-operatorie precoci.

Metodi

Sono stati analizzati i dati relativi a 150 pazienti sottoposti a craniotomia elettiva per glioma cerebrale sopratentoriale (grado I, II, III e IV classificazione WHO), con e senza crisi all'esordio.

OXC è stata titolata rapidamente in tre giorni, raggiungendo un dosaggio di 900-1200 mg/die bid.

Sono state valutate l'incidenza delle crisi durante la prima settimana post-operatoria, la tollerabilità durante la fase di titolazione veloce e l'incidenza degli eventi avversi durante la prima settimana.

Risultati

Dei 150 pazienti osservati, solo 4 (2.7%) hanno manifestato crisi perioperatorie. Nessun paziente ha lamentato disturbi durante la fase di titolazione rapida. Nessun paziente ha presentato iposodiemia nella prima settimana. Sei pazienti hanno manifestato rash cutanei minori.

Conclusioni

L'incidenza delle crisi peri-operatorie nella nostra casistica è risultata essere minore a quella riportata in letteratura (10-15%). OXC, anche se titolata rapidamente, è risultata ottimamente tollerata.

Tale farmaco risulta, a nostro avviso, essere una buona alternativa ai classici antiepilettici, in particolare alla più studiata fenitoina, nella prevenzione delle crisi perioperatorie per i seguenti motivi:

- buona efficacia;
- ottima maneggevolezza: può essere titolata rapidamente, raggiunge lo steady state in tre giorni, non necessita di controlli della concentrazione ematica, l'unica via di somministrazione del farmaco, quella orale, non sembra rappresentare una limitazione al suo utilizzo;

- buona tollerabilità;
- nel caso di necessità di prosecuzione della terapia antiepilettica, e cioè nei pazienti con crisi, rappresenta una valida scelta in quanto:
- influisce scarsamente con l'attività del citocromo P450, interagendo in minor misura con i chemioterapici ed i cortisonici;
- presenta minori effetti ematologici in pazienti già esposti a tale rischio per l'utilizzo di chemioterapici.

I risultati descritti rappresentano dati preliminari che necessitano di ulteriore conferma con studi prospettici randomizzati, che prevedano un confronto con gli antiepilettici classici.

STUDIO PROSPETTICO DI FASE II DI EFFICACIA E TOLLERABILITA' DELLA MONOTERAPIA CON I "NUOVI" AEDs IN SOGGETTI AFFETTI DA EPILESSIA TUMORALE: RISULTATI PRELIMINARI IN 200 PAZIENTI

M. Riva, A. LaCamera, F. Imbesi, G. Talamonti, G. D'Aliberti, R. Sterzi, M. Collice

Neuro-Oncologia, Dpt di NeuroScienze - Ospedale Niguarda, MILANO

PREMESSA

E' pratica corrente somministrare farmaci antiepilettici a scopo profilattico alla diagnosi di tumore cerebrale nonostante non ci siano in letteratura dati definitivi sull'effettivo vantaggio della prevenzione della prima crisi. Gli antiepilettici classici sono poco maneggevoli, presentano importanti effetti collaterali, necessitano di un controllo periodico del range terapeutico, inducono gli enzimi epatici Citocromo P450 responsabili della coniugazione ed eliminazione di vari farmaci, compresi gli antitumorali, e poichè isoenzimi CYP450 sono presenti anche in cellule gliali e neuronali di varie regioni cerebrali possono concorrere ad un accelerato metabolismo, locale oltre che sistemico, della Ct adiuvante riducendone così l'efficacia terapeutica. Gli effetti collaterali degli antiepilettici classici sono molteplici: disturbi cognitivi, mielosoppressione, disfunzione epatica, reazioni allergiche, e questo sembra accadere più frequentemente nei pazienti tumorali rispetto alla popolazione epilettica in generale. Nei pazienti affetti da gliomi maligni i dati della letteratura indicano che solo un terzo dei pazienti raggiunge un efficace controllo delle crisi con i "vecchi AEDs". Mancano, in letteratura, trial clinici sull'efficacia e tossicità degli antiepilettici di più recente commercializzazione. Abbiamo condotto uno studio di fase II in monoterapia e dose-scalare per valutare l'efficacia, tossicità e maneggevolezza di alcuni antiepilettici di nuova generazione: topiramato (TPM), lamotrigina (LMT), oxcarbazepina (OXC) e valproato in formulazione Chrono (VPA-Ch).

MATERIALE, METODI E RISULTATI

Lo studio comprende 200 soggetti adulti affetti da lesioni neoplastiche sopratentoriali con conferma istologica (167 tumori cerebrali primitivi e 33 metastasi) trattati con i seguenti farmaci:

>**LAMOTRIGINA alla dose di 300-450 mg / die:** 41 pazienti, età mediana 59 anni, 34 tumori primitivi (26 HGG, 4 LowGG, 4 altro) e 7 metastatici (5 lesioni multiple, 2 singole); 24 pz con epilessia all'esordio (58%), 17 nel follow-up (42%); mediana di trattamento 6 mesi; efficacia 68%; tossicità 4 pz (10%);

>**OXCARBAZEPINA alla dose di 600-1800 mg / die:** 68 pazienti età mediana 58.5 anni, 60 tumori primitivi (37 HGG, 16 LGG, 7 altro) e 8 metastatici (2 lesioni multiple, 6 singole); 38 pz con epilessia all'esordio (56%), 30 nel follow-up (44%); mediana di trattamento 8 mesi; efficace in 47 pz (78%); effetti collaterali, anche clinicamente importanti, in 8 pz (12%);

>**VALPROATO-Chrono alla dose di 1000-2000 mg / die:** 20 pazienti (8 donne, 12 uomini), età mediana 58.5 anni; 15 tumori primitivi (9 HGG, 3LGG, 3 altro) e 5 metastatici (4 lesioni multiple, 1 singola); effetti collaterali in 2 pz (10%);

>**TOPIRAMATO alla dose di 200-400 mg / die:** 71pazienti età mediana 56 anni, 57 tumori primitivi (28 HGG, 15 LGG, 14 altro) e 14 metastatici (10 lesioni multiple, 4 singole); 42 pz con epilessia all'esordio (59%), 29 nel follow-up (41%); mediana di trattamento 8 mesi; efficace in 64 pz (90%); nessun effetto collaterale importante.

L'efficacia è stata definita dalla comparsa di non più di una crisi/mese per tutto il periodo di trattamento e la tossicità dagli effetti collaterali osservati. La tabella riassume i principali dati clinici.

Tumor-associated Epilepsy	LMT Total n° 41	TPM Total n° 71	OXC Total n° 68	VPA - Ch Total n° 20
➤ glioma (all grade)	83 %	78 %	80 %	15
➤ other	17 %	22 %	20 %	5
➤ at onset	58 %	59 %	56 %	95%
➤ in the follow-up	42 %	41 %	44 %	5%
➤ treatment (median)	6 months	8 months	8 months	9 months
➤ efficacy	68 %	90 %	78 %	75%
➤ toxicity	4 pts (10%) TEN*	--	8 pts (12%) (5 ipoNa+, 3 TEN*)	2(10%)

* = Toxic epidermal necrolysis

CONCLUSIONE

In conclusione, sono possibili due tipi di considerazioni: a carattere generale o specifiche per farmaco.

In tutti i pazienti abbiamo ottenuto un'efficacia superiore rispetto al dato storico di confronto con i vecchi AEDs in assenza di significative interazioni farmacologiche. Nel corso della malattia le fasi a maggiore rischio di epilessia sono l'immediato post-operatorio, la radioterapia e la recidiva edemigena; le dosi più elevate sembrano essere più protettive e in caso di crisi l'incremento posologico è in genere efficace. I livelli plasmatici indicativi di range terapeutico non si correlano con il soddisfacente controllo clinico delle crisi. L'epilessia associata a metastasi cerebrali sembra essere più facilmente responsiva al trattamento rispetto all'epilessia tumorale dei gliomi.

Il TPM presenta il miglior profilo di efficacia/tossicità; a sostanziale sovrapponibile efficacia la OXC presenta effetti collaterali che richiedono una ulteriore validazione. I livelli terapeutici del farmaco sono stati raggiunti nel minor tempo possibile (in genere inferiore ai 14-20gg), le reazioni allergiche possono manifestarsi brutalmente alla sospensione dello steroide. In conclusione i tre nuovi antiepilettici nel trattamento di questa difficile forma di epilessia rivelano un favorevole profilo clinico; non presentano interferenze significative; non necessitano di controlli ematologici; i livelli plasmatici non si correlano con l'andamento clinico. In questa particolare popolazione di soggetti epilettici, due problemi pratici devono essere però sottolineati:

- il lungo periodo di titolazione necessario per evitare effetti collaterali
- poiché è possibile solo una somministrazione orale occorre prevedere lo shift a una somministrazione parenterale per le fasi terminali di malattia.

A nostra conoscenza questi dati sono i primi disponibili circa l'efficacia comparativa, in monoterapia per la profilassi secondaria e primaria, dei nuovi AEDs fra di loro e con i vecchi AEDs.

EPILESSIA E CHEMIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI BASSO GRADO IN AREE CRITICHE

Parlato C., Barbarisi M., Moraci M., Parlato R.S., Gragnaniello C., Frascadore L., Moraci A.

Dipartimento. di Neurochirurgia, Seconda Università Napoli

Obiettivi: La prognosi dei gliomi di basso-grado che presentano all'esordio come unico sintomo le manifestazioni epilettiche è più favorevole. Le scelte terapeutiche devono tener conto della durata della storia naturale e della qualità di vita del paziente, soprattutto in relazione a sedi critiche come l'emisfero dominante. La letteratura propone l'osservazione clinica, il trattamento chirurgico immediato, che può essere parziale o radicale, la radioterapia e la chemioterapia o combinazione di queste, ma le opzioni sono molto controverse. Scopo di questo studio è la valutazione dell'efficacia a ridurre il trattamento anticomiziale del protocollo terapeutico chemioterapico ciclico con temozolomide, in questi pazienti.

Materiali e metodi: 5 pazienti, tre uomini e due donne affetti da gliomi di basso grado sono stati trattati: tre pazienti presentavano il glioma in sede fronto-parietale sinistra, un paziente temporale profonda sinistra e l'altro paziente frontale retrocoronarica sinistra. L'età dei pazienti era compresa tra 40 - 70 anni. La sintomatologia era caratterizzata da crisi convulsive generalizzate e/o parziali e disturbi del linguaggio (disfasia motoria e transcorticale). I pazienti che presentavano segni neurologici o progressione radiologica della malattia furono sottoposti a terapia chirurgica e trattati con asportazione parziale della lesione. Successivamente tutti furono sottoposti a trattamento chemioterapico con temozolomide 200 mg/m² per 5 giorni consecutivi ripetendo il trattamento ogni 28 giorni per dodici cicli. I controlli clinici e neuroradiologici furono eseguiti ogni tre mesi.

Risultati

I 4 pazienti con manifestazioni sindromiche presentarono un netto miglioramento in frequenza delle crisi epilettiche, da riferire anche alla terapia anticomiziale. Rilevante fu il miglioramento della disfasia transcorticale sensoriale ad un anno di trattamento chemioterapico del paziente con glioma temporale sinistro. Occasionalmente vennero riscontrate focali crisi epilettiche in due pazienti. Le indagini neuroradiologiche al follow-up di un anno non documentavano regressioni significative delle lesioni gliomatose, ma in tutti i casi si osserva la stabilità neuroradiologica (Stable Disease SD). Il trattamento chemioterapico venne ben tollerato tranne in un paziente che si verificò tossicità ematologica di grado I ed episodi di vomito regrediti farmacologicamente.

Conclusioni: I dati della letteratura riportano tra il 28% e il 65% l'incidenza di stabilizzazione della malattia. I nostri risultati preliminari sono particolarmente incoraggianti anche per i pazienti con gliomi di basso grado, soprattutto in relazione alla qualità di vita anche se sono stati ottenuti su un numero molto esiguo di pazienti e non permettono di trarre conclusioni definitive. Tuttavia la possibilità di ridurre la terapia anticomiziale rappresenta un ulteriore beneficio per la qualità di vita del paziente. Ben più complessa è la valutazione della durata della sopravvivenza in relazione alla lunghezza della storia naturale di queste lesioni gliomatose. In conclusione possiamo affermare che la temozolomide rappresenta un ottimale chemioterapico con scarsa tossicità anche per il trattamento dei gliomi di basso grado.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

**X CONGRESSO NAZIONALE e CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA
Napoli, 7-9 novembre 2005**

**Sessione Comunicazioni
BIOLOGIA E PATOLOGIA**

IL TAILORING DELLE TERAPIE ANTIANGIOGENICHE IN BASE ALLO STADIO TUMORALE INCREMENTA L'EFFICACIA TERAPEUTICA IN MODELLI MURINI DI GLIOMI UMANI

Simone Sangiorgi*, Carlo Giussani, Francesco Acerbi, Federica Colleoni, Giorgio Carrabba, Valeria Lucini, Mauro Pluderi, Giustino Tomei*, Sergio M Gaini, Andreas Bikfalvi**, Lorenzo Bello

Neurochirurgia, Dipartimento di scienze neurologiche, Università di Milano, Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS, Milano

** Neurochirurgia, Università dell'Insubria, Varese, Italia*

*** INSERM Unit EPI 0113, Molecular Mechanisms of Angiogenesis, Université di Bordeaux I, Francia*

La somministrazione sistemica degli inibitori dell'angiogenesi, della migrazione e proliferazione cellulare inibisce con successo la crescita dei gliomi maligni sperimentali. Nonostante ciò il tumore a lungo andare diventa resistente al trattamento. In questo lavoro abbiamo studiato il ruolo della modificazione della vascolarizzazione tumorale durante lo sviluppo del glioma rispetto all'efficacia dell'effetto terapeutico. Inizialmente abbiamo studiato i cambiamenti della microvascolarizzazione tumorale osservata nel tumore impiantato e subito dopo la sua rimozione chirurgica in modelli animali di nude mice. Gli encefali degli animali sacrificati a tempi diversi dall'impianto delle cellule tumorali, sono stati analizzati con tecniche di immunofluorescenza, immunoistochimica e di vessel casting.

I tumori allo stadio precoce sono formati da vasi irregolari, non ricoperti da periciti con segni di importante angiogenesi. Nei tumori a stadio avanzato è possibile osservare una complessa eterogeneità regionale, con aree ad alta angiogenesi ed aree composte da vasi più regolari, ricoperti da periciti. Gli inibitori, che presentano diversi meccanismi d'azione sul tumore o sulle cellule endoteliali, sono stati amministrati a modelli di glioma ad uno stadio precoce, intermedio e avanzato. L'efficacia è stata valutata in base alla sopravvivenza in esperimenti a lungo termine e studiando i cambiamenti nella microvascolarizzazione tumorale attraverso immunofluorescenza, immunoistochimica e tecnica di vessel casting.

L'PF-4/CTF, un farmaco puramente anti angiogenico che agisce soprattutto inibendo l'FGF, è stato più efficace nei tumori ad uno stadio precoce; l' PF-4/DLR, che inibisce l'FGF e il VEGF, e agisce sia sulle cellule tumorali che sulle cellule endoteliali, si è dimostrato efficace sia sui tumori allo stadio precoce che avanzato. Un regime di chemioterapia a basse dosi basato sul carboplatino e l'etoposide si è dimostrato più efficace sui tumori allo stadio avanzato. In base a tali risultati, abbiamo delineato uno schema di trattamento caratterizzato dalla somministrazione sequenziale di questi agenti, singolarmente o in combinazione. PF-4/CTF seguiti da PF-4/DLR, inizialmente singolarmente e poi in combinazione con basse dosi di chemioterapico, sono stati somministrati ai tumori allo stadio iniziale. Una combinazione di PF-4/DLR e PF-4/CTF, seguita da PF-4/DLR e basse dosi di chemioterapico è stata somministrata ai tumori allo stadio avanzato. Entrambi gli schemi hanno permesso una prolungata inibizione della crescita del glioma che è stata più efficace rispetto alla singola somministrazione di ciascun inibitore da solo o in combinazione.

In sintesi, questi risultati indicano che il tailoring dello schema di somministrazione in base allo stadio di sviluppo vascolare ottimizza l'efficacia e rimanda l'insorgenza del tumor escape.

LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO NEL GLIOBLASTOMA. IL RUOLO DELLA METILAZIONE DELLA MGMT E DELL'YKL-40 IN UNA SERIE DI 60 PAZIENTI.

M. Piccirilli, M. Salvati, A. Arcella, A. Frati, C. Brogna, V. Esposito, A. Santoro, A. Raco, F. M. Gagliardi, R. Delfini, G. P. Cantore, F. Giangaspero

Roma, Pozzilli

La scoperta che la metilazione di un sistema riparatore del danno indotto da alchilanti (la MGMT) sia in grado di modificare la risposta alla chemioterapia costituisce uno dei più importanti eventi nella ricerca di una terapia adeguata del glioblastoma. La quantità di YKL-40 evidenziata nel tessuto neoplastico rappresenta un ulteriore importante marcatore della risposta terapeutica (soprattutto nei riguardi della radioresponsività).

La riproducibilità delle metodiche di valutazione ha permesso di allestire dei kit per evidenziare la presenza delle varie forme delle molecole prima descritte.

60 pazienti affetti da glioblastoma multiforme venuti alla nostra osservazione fra il 2002 e il 2004 sono stati oggetto di una dettagliata valutazione della variante di mgmt presente e della quantità di YKL-40.

I nostri pazienti appartenevano ad una serie chirurgica ed avevano subito una asportazione almeno subtotale della neoplasia. Il trattamento radio-chemioterapico aveva integrato la citoreduzione chirurgica.

Alla recidiva di malattia era stato eseguito un nuovo intervento chirurgico qualora il planning pre-chirurgico avesse evidenziato la possibilità di una nuova asportazione almeno sub-totale.

Abbiamo evidenziato una stretta relazione fra risposta al trattamento radio-chemioterapico e situazione della metilazione della mgmt. Inoltre, l'YKL-40 sembrerebbe predire la risposta al trattamento, in particolare radioterapico. Stiamo analizzando, al momento, le eventuali interrelazioni fra mgmt e YKL-40.

Questi dati anche se necessitanti di ulteriori validazioni epidemiologico-statistiche dimostrano che analogamente alla oncologia generale, anche in neuro-oncologia stanno emergendo fattori in grado di predire la lunghezza della malattia ma anche influenzanti il protocollo terapeutico successivo.

Naturalmente tali fattori dovranno essere oggetto di ulteriori validazioni scientifiche.

LA VACCINAZIONE CON CELLULE DENDRITICHE CARICATE CON ESTRATTO TUMORALE AUMENTA LA SOPRAVVIVENZA E INDUCE IMMUNITA' IN TOPI CON GLIOMA

Pellegatta S., Poliani P. L., Corno D., Bruzzone M.G., Baggi F., Cusimano M., Grisoli M., Finocchiaro G.

Istituto Nazionale Neurologico C. Besta, Milano

Recentemente le conoscenze riguardanti la biologia e la fisiologia delle cellule dendritiche (DC) hanno incrementato le possibilità di un loro utilizzo per la creazione di vaccini anti-glioma. Questo approccio non si è associato a reazioni avverse significative in pazienti sottoposti a vaccinazione con DC in trials di fase I e II.

Come primo passo per la preparazione di appropriate condizioni per una valutazione clinica, riportiamo i nostri esperimenti pre-clinici condotti in un modello di topi immunocompetenti in cui vengono impiantate cellule GL261 di glioblastoma (GBM) murino singenico e trattati con cellule dendritiche caricate con estratto tumorale. Le cellule dendritiche sono state derivate da midollo osseo di topi C57Bl6/J transgenici per la proteina fluorescente verde (GFP), la cui espressione è importante per le successive valutazioni di localizzazione delle DC.

In un primo esperimento, 56 topi C57Bl6/J sono stati inoculati con GL261 mediante inoculo intracerebrale al giorno 0 e trattati con tre vaccinazioni sottocute distanziate di una settimana al giorno 0, 7 14.

Per valutare gli effetti della vaccinazione sulla sopravvivenza dopo l'impianto del tumore, 40 topi sono stati trattati sc con PBS 1X (n=10); estratto tumorale (n=10); DC non caricate (n=10); DC caricate con estratto tumorale (n=10).

La sopravvivenza dei topi vaccinati è significativamente più alta rispetto ai controlli ($p < 0.0005$), così come la sopravvivenza dei trattati con solo estratto tumorale ($p > 0.0001$). Gli altri 16 animali inoculati con GL261 e sottoposti a due trattamenti: vaccinazione con DC caricate con estratto tumorale (n=8) e trattamento con il solo estratto tumorale (n=8), sono stati studiati mediante MRI e analisi istologica per caratterizzare gli effetti della vaccinazione, e JAM test per valutare la capacità degli splenociti di lisare in vitro le cellule tumorali. Le MRI a due diversi tempi, 25 e 32 giorni dall'impianto del tumore, non hanno rilevato presenza di tumore negli animali vaccinati con DC caricate (n=3), confermandola invece negli animali trattati con l'estratto tumorale (n=3). Una forte risposta immunitaria è stata valutata in 2/3 animali vaccinati con le DC caricate e l'analisi istopatologica ha confermato la presenza di un significativo infiltrato linfocitario CD3+/CD8+ nel sito di impianto del tumore.

Per valutare l'efficacia di questo approccio in presenza di un tumore già sviluppato, le vaccinazioni con DC caricate sono state condotte dopo una settimana dal giorno dell'impianto delle GL261. Sono stati trattati 20 topi per i quali è stata valutata la sopravvivenza, secondo il seguente schema: PBS 1X (n=4); estratto tumorale (n=8); DC caricate con estratto tumorale (n=8). La sopravvivenza dei topi vaccinati con DC è significativamente più alta rispetto ai controlli ($p = 0.05$).

I risultati ottenuti indicano che le DC caricate con estratto tumorale incrementano la risposta immune e rappresentano un potenziale approccio per il trattamento dei pazienti con glioma.

IL BLOCCO FARMACOLOGICO DEI RECETTORI METABOTROPICI DEL GLUTAMMATO RIDUCE LA CRESCITA DI CELLULE DI GLIOMA IN VIVO

Antonietta Arcella, 2 Giulia Carpinelli, 2 Giuseppe Battaglia, Mara D'Onofrio, 3 Filippo Santoro, Richard Teke Ngomba, Valeria Bruno, Paola Casolini, Felice Giangaspero, and Ferdinando Nicoletti 4

I.N.M. Neuromed, Località Camerelle, 86077 Pozzilli (A.A., G.B., M.D., R.T.N., V.B., F.G., F.N.);

Department of Cellular Biology and Neuroscience (G.C., F.S.), Istituto Superiore di Sanità, 00161 Rome;

Departments of Human Physiology and Pharmacology (V.B., P.C., F.N.) and Experimental Medicine and Pathology (F.G.),

University of Rome La Sapienza, 00185 Rome; Italy

La linea continua di glioma umano U87 MG esprime i recettori metabotropici del glutammato (mGlu) mGlu2 e mGlu3. Il trattamento con l'antagonista dei recettori mGlu2/3 LY341495 riduce la crescita delle cellule in coltura, l'espressione della ciclina D1/2, e l'attivazione della MAP chinasi e del pathways del phosphatidilinositolo-3-chinasi. Questo evidenzia che l'attivazione dei recettori mGlu2 e mGlu3 sostiene la proliferazione delle cellule di glioma. Le cellule U87 MG sono state impiantate sotto cute (1x10⁶ cellule/0.5 ml) o infuse nel nucleo caudato (0.5 x 10⁶ cellule/20ml) di topi nudi. Gli animali sono stati trattati per 28 giorni con l'antagonista dei recettori mGlu2/3 utilizzando minipompe osmotiche sottocutanee. Il trattamento con LY341495 o (2S)-etilglutammato (entrambi infusi a una concentrazione di 1mg/kg pro die) riduce la crescita dei tumori sottocute. L'effetto del trattamento farmacologico riduce la dimensione di tumori sottocute. L'infusione di LY341495 (10mg/kg pro die) riduce la crescita dei tumori nel cervello, come evidenziato da immagini di risonanza magnetica, immagini che riproducono la crescita del tumore ogni 7 giorni. L'effetto del trattamento farmacologico è particolarmente evidente durante la fase di crescita esponenziale del tumore, che avviene tra la terza e la quarta settimana dall'impianto delle cellule. L'analisi immunoistochimica mostra che le cellule U87 Mg mantengono l'espressione dei recettori mGlu2/3 quando sono impiantate nel cervello dei topi nudi. Questi dati suggeriscono che gli antagonisti dei recettori mGlu2/3 sono dei potenziali farmaci per il trattamento sperimentale dei gliomi maligni.

ESPRESSIONE DELLA NOS-II IN CELLULE DI GLIOMA UMANO: IMPLICAZIONI NELLA RESISTENZA TUMORALE NEI CONFRONTI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

Galzio R*§; Cupelli F., Ricci A*., Della Riccia D., Bizzini F., Cinque B., Scogna A.§, Romani R.§, and Cifone MG

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università dell'Aquila.

**Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia, Ospedale S. Salvatore ° ASL n. 4 L'Aquila*

§Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università dell'Aquila

SCOPO.- Lo scopo del presente studio è quello di valutare l'espressione della Nitrossido Sintasi II (NOS-II) in cellule tumorali di glioma umano ed analizzare il suo potenziale ruolo nella sensibilità delle stesse nei confronti della citotossicità mediata dalle cellule natural killer (NK).

METODI.- I campioni tissutali provenienti da pazienti con glioma di grado diverso venivano processati per effettuare le colture cellulari. Le cellule NK erano purificate da sangue periferico e coltivate in vitro per 8-10 giorni con alte dosi di IL-2 per ottenere cellule attivate (A-NK). L'attività citolitica delle cellule effettrici veniva analizzata in vitro mediante un test standard di rilascio di ⁵¹Cr. Linee di cellule tumorali autologhe, K562 e Daudi, venivano utilizzate come cellule bersaglio. L'espressione della NOS-II veniva rilevata mediante analisi RT-PCR e western blotting.

RISULTATI.- Tutti i campioni tumorali analizzati esprimevano la NOS-II, anche se con una certa variabilità nei livelli. Non è stata rilevata alcuna correlazione fra il livello di NOS-II espresso e il grado tumorale. D'altro canto, i diversi livelli di espressione della NOS-II nei campioni tumorali correlavano direttamente con i livelli di espressione di metalloproteasi-2 (MMP-2), con il grado di invasività tumorale e con la sensibilità delle cellule tumorali alla citotossicità A-NK-mediata. In linea con tale risultato, è emerso che l'inibizione dell'attività NOS-II nelle cellule di glioma resistenti o poco suscettibili alla citotossicità, determinava un incremento della sola sensibilità ai meccanismi citotossici. Inoltre, l'espressione della NOS-II da parte delle cellule tumorali risultava fortemente ridotta o del tutto abrogata in seguito a coltura in vitro a lungo termine, suggerendo che l'espressione in vivo della NOS-II poteva essere attribuita ad un fattore presente in vivo ma non in vitro.

IMPLICAZIONI CLINICHE.- L'espressione della NOS-II da parte di cellule di glioma è correlata all'espressione della MMP-2, al grado di invasività cellulare e alla suscettibilità nei confronti della citotossicità mediata da A-NK. I risultati suggeriscono che una potenziale immunoterapia basata sulla somministrazione locale di cellule autologhe A-NK deve prevedere la precedente inibizione dell'espressione e/o dell'attività enzimatica della NOS-II attraverso un approccio farmacologico e/o il silenziamento genico.

STUDIO DELL'EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE NEI GLIOMI UMANI: EFFETTI SULLA PROLIFERAZIONE E MIGRAZIONE DELLE CELLULE TUMORALI

Marco Balzarotti, Federica Fontana, Francesca L. Sciacca, Andrea Salmaggi, Danilo Croci, Amerigo Boiardi

Milano

Un aumentato rischio di episodi tromboembolici è stato riscontrato nei malati di cancro rendendo indispensabile in alcuni casi l'utilizzo di farmaci anticoagulanti. L'eparina a basso peso molecolare (LMWH) è risultata essere un farmaco più efficace e sicuro rispetto all'eparina standard nella prevenzione degli eventi tromboembolici.

Inoltre, recenti risultati hanno evidenziato un incremento della sopravvivenza in pazienti con tumore trattati con LMWH. Tale effetto non sembra essere dovuto unicamente alla prevenzione di tromboembolie, ma anche ad una possibile azione diretta sul tumore. L'LMWH sembra infatti in grado di ridurre la proliferazione cellulare in diversi tipi di cellule normali, di interferire nei meccanismi di migrazione e invasione delle cellule tumorali e di ridurre l'angiogenesi. Dopo essere entrata nella cellula l'LMWH interferisce con le vie di trasduzione del segnale regolate da PKC, inibisce la produzione di Tissue Factor e modifica l'espressione di enzimi proteolitici quali uPA e le MMPs.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di indagare l'effetto dell'LMWH sulla proliferazione e sulla migrazione nei gliomi in vitro. Come modelli sperimentali abbiamo scelto sia una linea commerciale di glioblastoma umano (U87MG) che diverse colture primarie ottenute a partire da campioni operatori. Le cellule sono state trattate con enoxaparina alle concentrazioni di 1, 10 e 100 U/ml. La sopravvivenza cellulare è stata valutata sia con crystal violet staining che mediante conta al microscopio ottico dopo colorazione con trypan blue. La modulazione della capacità migratoria è stata invece valutata con un test di migrazione attraverso una matrice extracellulare (MatrigelTM). L'LMWH ad alte concentrazioni sembra avere un parziale effetto di inibizione sulla proliferazione cellulare sia nelle U87 MG che nelle colture primarie da noi investigate. L'analisi dei risultati preliminari sulla capacità migratoria non sembra evidenziare un'azione rilevante sulla migrazione delle colture primarie, mentre l'LMWH inibisce significativamente la migrazione delle cellule U87 MG. In conclusione i risultati da noi ottenuti evidenziano un parziale effetto dell'LMWH sulla proliferazione di linee e colture primarie di gliomi di alto grado, mentre non sono ad oggi sufficienti per avvalorare l'ipotesi di un possibile effetto sull'invasione delle cellule tumorali.

RIVALUTAZIONE NEUROPATHOLOGICA DI 30 GLIOBLASTOMI LUNGO-SOPRAVVIVENTI: MARKERS ISTOLOGICI, GENETICI E FATTORI PROGNOSTICI

B. Pollo, E. Maderna, L. Valletta, G. Broggi, G. Finocchiaro, G. Filippini

Milano

Il glioblastoma multiforme (GBM) è il più frequente glioma maligno ed è associato ad una pessima prognosi. Tuttavia è riportato in letteratura che un piccolo gruppo di pazienti, circa il 3-5% secondo le casistiche, può avere una sopravvivenza superiore ai 3 anni dopo la diagnosi. I GBM lungo-sopravvivenenti costituiscono un importante sottogruppo di GBM con caratteristiche morfologiche del tutto simili, ma diverso comportamento biologico e verosimilmente diverso profilo genetico. Al fine di indagare possibili fattori istologici e markers immunoistochimici e genetici con significato prognostico sono stati rivalutati 30 GBM lungo-sopravvivenenti (ST>3 anni) identificati attraverso il Registro tumori dell'Istituto Neurologico Besta di Milano, su 562 pazienti, operati dal '97 al '01, con diagnosi di GBM al primo intervento. I pazienti sono risultati mediamente più giovani (mediana 44 anni). Il lobo frontale è la sede preferenziale. L'intervento chirurgico è stato di asportazione totale o subtotale in 27 pazienti e tutti hanno ricevuto trattamenti multimodali (radio e chemioterapia). 9 pazienti sono stati operati più volte. Allo studio istopatologico sono stati valutati differenti parametri: cellularità, polimorfismo, presenza di gemistociti, cellule giganti, componente oligodendrogliale, componente stromale, proliferazioni vascolari, infiltrati infiammatori, necrosi, indice mitotico. E' stato condotto uno studio immunoistochimico per markers gliali, endoteliali, indice proliferativo, VEGF, PDGF, EGFR, p53. Lo stato di metilazione di MGMT è stato valutato con PCR dedicata. Sono in corso studi di perdita di eterozigosi per 1p, 19q, 17p e 10q. Tutti i casi presentavano le caratteristiche istologiche del GBM, con elevato indice mitotico e proliferativo. Inoltre in 15 pazienti erano presenti anche aree di tipo oligodendrogliale, 11 contenevano cellule giganti, 2 mostravano importante proliferazione stromale e 2 avevano estesi infiltrati linfocitari. Allo studio immunoistochimico l'80% circa dei casi ha mostrato un diffuso accumulo intranucleare di p53, mentre modesta espressione di VEGF, EGFR e PDGF è stata trovata solo in pochi casi. Circa il 70% dei pazienti è risultato metilato all'analisi di MGMT.

Allo stato attuale comunque non abbiamo ancora parametri che ci consentano di prevedere con certezza un andamento più favorevole del GBM e di identificare i pazienti che possono far parte di questo sottogruppo. Alcuni fattori confermano un ruolo di indicatori prognostici come la presenza di aree oligodendrogliali, la presenza di cellule giganti, l'overespressione di p53, la metilazione di MGMT, ma senza un significato assoluto. Tuttavia questo studio aggiunge dei dati sulle caratteristiche biologiche di queste neoplasie e può contribuire a dare indicazioni, in attesa dei risultati della genetica, per lo sviluppo di prossime indagini.

RUOLO DELLA STATO DI METILAZIONE DEL PROMOTORE DEL GENE DELLA O6 METILGUANINA-DNATRANSFERASI (MGMT) E DELLA DIAGNOSI DI GLIOBLASTOMA SECONDARIO NELLA PROGNOSE DEL GLIOBLASTOMA

Marica EOLI², Francesca MENGHI¹, Tiziana. De SIMONE⁴ Lorena BISSOLA¹, Bianca POLLO², Antonio SILVANI², Lorella VALLETTA¹, Giovanni BROGGI³, Maria Grazia BRUZZONE⁴ Amerigo BOIARDI² and Gaetano FINOCCHIARO¹

¹Dept. Experimental Neurology and Diagnostics; ²Dept. Clinical Neurology; ³Dept. Neurosurgery, ⁴Dept. Neuroradiology, Istituto Nazionale Neurologico Besta, via Celoria 11, 20133 Milan, Italy. Tel. +39 02/2394-440/454, Fax +39 02/26681688

Introduzione. L'enzima di riparazione O6 metilguanina DNA metiltransferasi è implicato nella resistenza alla chemioterapia con Temozolomide e Nitrosuree e nei pazienti trattati con chemioterapia e ipermetilazione del promotore del gene, si osserva una sopravvivenza più lunga. Lo stato di ipermetilazione del promotore di MGMT è, inoltre, più frequente nei glioblastoma che derivano da un tumore di grado inferiore.

Materiali e metodi In 67 pazienti con glioblastoma (54 glioblastomi de novo e 13 glioblastomi secondari) è stato analizzato lo stato di metilazione del gene promotore MGMT mediante Methylation specific PCR. Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo stesso protocollo di trattamento che prevede radioterapia convenzionale e chemioterapia con CDDP 100 mg/mq + BCNU 160 mg/mq ogni sei settimane per complessivi cinque cicli o fino alla progressione di malattia:

Il gene promotore di MGMT è risultato ipermetilato in 25 pazienti (37%). Sia la mediana del tempo libero da progressione di malattia sia la mediana del tempo di sopravvivenza risultavano significativamente più lunghe nei pazienti con promotore di MGMT ipermetilato (11 vs 7 mesi; $p=0,001$; 24 vs 14 mesi, $p=0.0002$): L'ipermetilazione di MGMT era più frequente nei pazienti glioblastoma secondario rispetto a quelli con glioblastoma de novo (78% versus 22%, $p=0.01$): Nei pazienti con glioblastoma secondario sia la mediana del tempo libero da progressione di malattia sia la mediana del tempo di sopravvivenza erano significativamente più lunghe rispetto a quelle dei pazienti con glioblastoma de novo (11 vs 8 mesi; $p=0,007$; 25 vs 14 mesi, $p=0.0002$): All'analisi multivariata lo stato di metilazione del promotore di MGMT e la diagnosi di glioblastoma de novo sono due fattori prognostici indipendenti che condizionano la sopravvivenza (RR 0,34 (CI 95% 0,18 -0,65), p ; RR 2,97 (CI 95% 1,18 -7,94), $p=0,01$), mentre solo lo stato di metilazione del promotore di MGMT influisce sul tempo libero da progressione di malattia (RR 0,46 (CI 95% 0,26 -0,79), $p=0.01$).

Conclusioni I dati indicano che sia fattori genetici sia fattori epigenetici giocano un ruolo nella prognosi del glioblastoma e suggeriscono la necessità di una caratterizzazione molecolare dei glioblastoma secondari.

CORRELAZIONE TRA METILAZIONE DEL PROMOTER DEL GENE MGMT E ASPETTI PROGNOSTICI NEI GLIOMI MALIGNI DELL'ADULTO E DEL BAMBINO: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO RETROSPETTICO DEL POLO ONCOLOGICO "CITTADELLA" DI TORINO

I. Morra, M. Forni, M. Muscio, F. Pulerà, P. Cassoni, A. Ducati, G. Faccani, P. Peretta, L. Todisco, M. Nobile, R. Rudà, E. Trevisan, M. Naddeo, R. Soffietti

Università di Torino

Sono stati rivalutati 50 casi di gliomi maligni (glioblastomi e astrocitomi anaplastici secondo WHO 2000), operati presso le Divisioni di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, dell'Azienda Ospedaliera CTO – CRF – Maria Adelaide e dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino. I pazienti sono stati successivamente trattati presso i Servizi di Radioterapia e di Neuro-Oncologia delle rispettive Aziende Ospedaliere.

Dalle lesioni intracraniche asportate chirurgicamente e incluse in paraffina sono state selezionate le aree con maggiore densità cellulare e da queste è stato estratto il DNA genomico. Mediante SP-PCR è stato possibile indagare lo stato di ipermetilazione del gene MGMT nelle regioni di regolazione (siti CpG). Gli amplificati sono stati visualizzati elettroforeticamente su gel di agaroso o poliacrilamide in presenza di bromuro di etidio.

Di tutti i casi sono stati rivalutati i seguenti parametri clinici: età, sede, estensione della lesione alla RM, sintomatologia all'esordio, estensione dell'asportazione chirurgica, trattamento post-chirurgico (radioterapia e chemioterapia con PCV e Temozolomide nei pazienti in età adulta, Ciclofosfamide, Etoposide, Carboplatino, Tiotepa e Temozolomide nei pazienti pediatrici).

Questi aspetti sono stati correlati con la metilazione o non-metilazione del promoter del gene MGMT mediante analisi statistica uni- e multi-variata. Il valore prognostico della metilazione dell'MGMT viene discusso in rapporto ai parametri analizzati.

PROGENITORI ENDOTELIALI CIRCOLANTI IN PAZIENTI CON GLIOMA

Ciusani E., Corsini E., Botturi A., De Rossi M., Croci D., Boiardi A., Salmaggi A.

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta" Via Celoria, 11 ° Milano

Benché sia generalmente accettato che la vascolarizzazione dei tumori solidi avvenga esclusivamente attraverso "sprouting" da vasi preesistenti, sempre maggiori evidenze suggeriscono che in alcuni tumori la neovascolarizzazione coinvolga progenitori endoteliali circolanti di derivazione midollare (CEPs), che possono essere reclutati e incorporati nei vasi neoformati a livello della massa tumorale (Ribatti, 2004).

E' stato dimostrato che le CEPs possano supportare la formazione di nuovi vasi, tuttavia l'importanza di queste cellule nella neovascolarizzazione resta ancora controversa.

I gliomi di alto grado sono tumori altamente vascolarizzati e la quantità dei vasi neoformati è strettamente legata al grado di malignità (Leon, 1996) ed il contributo delle CEPs alla neoangiogenesi nei gliomi non è stato ancora completamente chiarito.

Nel presente studio abbiamo valutato il numero delle CEPs nel sangue periferico di 55 pazienti con neoplasie primitive maligne del sistema nervoso centrale (39 glioblastomi, 7 astrocitomi anaplastici, 6 oligoastrocitomi anaplastici, 3 linfomi primitivi del SNC) e 31 controlli sani di età e sesso simili a quelle dei pazienti.

Le CEPs sono state identificate mediante analisi citofluorimetrica dopo tripla marcatura utilizzando anticorpi monoclonali anti-CD45-Cy5, anti-CD34-FITC e anti-CD133-PE. Sono state definite CEPs le cellule CD34+/CD133+/CD45dim ed i dati sono stati espressi in numero di CEPs per microlitro di sangue periferico (Keeney et al., J of Biological Regulators, 17, 2003).

Considerando l'intero gruppo dei pazienti, le CEPs erano significativamente diminuite rispetto ai controlli (2.66 vs 3.63; $p < 0.002$) mentre non si sono evidenziate differenze nei livelli di CD34+ nei due gruppi (6.1 vs. 6.92; $p > 0.05$). All'interno del gruppo dei pazienti, quelli che erano stati sottoposti precedentemente a trattamenti chemioterapici avevano livelli di CEPs e CD34+ significativamente diminuiti sia rispetto ai controlli (rispettivamente $p < 0.001$ e $p < 0.003$) che rispetto ai pazienti non trattati con chemioterapia (rispettivamente $p < 0.006$ e $p < 0.002$). Non sono state evidenziate differenze significative tra il gruppo dei pazienti non trattati ed i controlli sani né a carico delle CEPs né a carico delle CD34+. Tuttavia, analizzando i livelli di CEPs nel gruppo dei pazienti non trattati in funzione del tempo intercorso tra l'intervento chirurgico ed il prelievo ematico per la determinazione delle CEPs, è stata riscontrata una progressiva riduzione delle CEPs all'aumentare della distanza dall'intervento chirurgico. L'analisi delle CEPs in pazienti con tumore primitivo del sistema nervoso centrale prima dell'intervento chirurgico potrebbe essere utile per chiarire il rapporto tra i progenitori endoteliali e questi tumori.

La differenza osservata nei livelli di CD34+ tra pazienti sottoposti a chemioterapia e pazienti non trattati o controlli sani, suggerisce che la diminuzione delle CEPs sia almeno in parte dovuta a una riduzione delle cellule di derivazione midollare probabilmente a causa della chemioterapia e/o alla radioterapia.

IL RUOLO DELLA LOH DEL CROMOSOMA 10q NELLA PROGNOSE DEGLI OLIGOASTROCITOMI ANAPLASTICI. ESPERIENZA CLINICA SU 5 PAZIENTI.

C. Brogna, M. Piccirilli, A. Arcella, M. Salvati, S. Bistazzoni, V. Esposito, A. Frati, A. Isidori, F. Giangaspero.

Roma, Pozzilli

La classificazione attuale dei tumori intrinseci gliali cerebrali pur determinando una valida suddivisione dei vari istotipi per classi omogenee, tuttavia, non permette di spiegare compiutamente i diversi comportamenti clinici in pazienti affetti dalla medesima malattia.

La ricerca di fattori influenzanti la evoluzione clinica della patologia ha determinato la comparsa di una notevole mole di studi. Tranne pochissime eccezioni, però, non sono emersi elementi dotati di significato prognostico inconfutabile.

In particolare, negli oligodendrogliomi si sono evidenziati elementi molecolari responsabili di una differente prognosi a breve termine. Nello specifico, il presente studio fa parte di un progetto più ampio che valuta nelle nostre serie, di base chirurgiche, se la presenza di anomalie cromosomiche risulta influenzare la evoluzione clinica dell'oligodendroglioma puro o misto e se in base a ciò è possibile effettuare differenti protocolli diagnostico-terapeutici. Abbiamo esaminato 5 pazienti nei quali era stata posta diagnosi di oligoastrocitoma anaplastico (III WHO) giunti alla nostra osservazione nel 2003. In tutti questi pazienti era presente la LOH del 10q.

In tutti era stata eseguita una rimozione macroscopicamente almeno subtotale della lesione con un protocollo post-chirurgico chemio-radioterapico (temozolomide plus radioterapia conformazionale per un totale di 60 Gy mediani, seguito da chemioterapia sequenziale). La ricerca della forma di mgmt presente ha mostrato che in 4 dei 5 pazienti la forma evidenziata è risultata la non-metilata.

La evoluzione clinica di questi pazienti è stata nettamente peggiore che negli analoghi con LOH per il 10q assente e, anche nel caso con mgmt metilata non abbiamo evidenziato una maggiore sopravvivenza del paziente.

Infatti, la durata media di malattia si è avvicinata considerevolmente a quella dei pazienti con glioblastoma multiforme (18 mesi), rispetto ai pazienti con oligoastrocitoma anaplastico senza la perdita del 10q (superiore ai 40 mesi).

Esisterebbe, pertanto, un fattore prognostico dotato di notevole impatto sulla evoluzione dell'oligoastrocitoma anaplastico che sembrerebbe svolgere un ruolo anche nella risposta ai chemioterapici. Naturalmente l'esiguo numero di pazienti necessita di una ulteriore e approfondita valutazione biologico-clinica.

PERDITA DI ETEROZIGOTI NEL CROMOSOMA 10 E 1P NEI GLOMI MALIGNI (AA E GBL). CORRELAZIONI CON LA SOPRAVVIVENZA POSTOPERATORIA IN UNA SERIE DI 74 CASI

Lucio PALMA*, Ilaria LUONGO, Chiara PESCUCCI, Alessandra RENIERI

**Dip. Scienze Oftalm. e Neurochirurgiche, Sez. di Neurochirurgia,
Dip. Di Biologia Molecolare, Sez. di Genetica Umana, Università di Siena*

L'anormalità cromosomica più frequente riscontrata nei glomi maligni umani è la perdita di parte o tutto il cromosoma 10, riscontrabile nel 30-70% degli AA e nel 60-95% dei GBL. Alcuni studi hanno rilevato una correlazione fra locus deleti nel cromosoma 10 e sopravvivenza, sia negli AA che nei GBL. Analoghe correlazioni sono state trovate per la più rara (circa 10% dei casi) presenza di delezione del cromosoma 1p recentemente riscontrata in una serie di gliomi maligni non oligodendrogliali a lunga sopravvivenza. Questo studio si propone di verificare l'incidenza e le caratteristiche della perdita di eterozigoti nei cromosomi 10 e 1p della nostra serie di glomi maligni operati e di ricercare una correlazione con la sopravvivenza. A questo scopo sono stati rivisti i casi di 74 pazienti (8 AA e 66 GBL) da noi operati, di cui 64, con f-up e ciclo di Rx-terapia completi e sopravvissuti più di 3 mesi, i cui risultati sono disponibili per lo studio. Il DNA del tumore è stato estratto da sezioni rappresentative con metodica standard mentre il DNA costituzionale dai leucociti ematici. Il DNA è stato amplificato tramite PCR con quattro marcatori polimorfici (D10S215, D10S541, D10S200, D10S566) localizzati sul braccio lungo del cromosoma 10 e tre (D1S2734, D1S199 e D1S508) sulla porzione distale dell'1p. I prodotti di amplificazione sono stati quindi sottoposti ad elettroforesi e visualizzati tramite colorazione argentea. I dati sono stati correlati con la sopravvivenza dei pazienti e la correlazione valutata con metodo statistico.

VALORE PROGNOSTICO DI CXCL12 IN UN GRUPPO DI 25 OLIGODENDROGLIOMI E OLIGOASTROCITOMI DI BASSO GRADO

Calatuzzolo C., Gelati M., Maderna E., Pollo B. e Salmaggi A.

Milano

Negli ultimi anni si è osservato come gli oligodendrogliomi e gli oligoastrocitomi si differenzino dagli altri astrocitomi per sensibilità alla chemioterapia e prognosi favorevole.

Scopo del nostro lavoro è stato quindi studiare una serie di fattori legati all'angiogenesi, che è un evento cruciale nello sviluppo dei gliomi, e correlarli con l'andamento clinico dei pazienti.

La densità microvascolare è stata messa in relazione in precedenti lavori con l'andamento clinico di gliomi di basso grado. Nestina è un filamento intermedio di classe VI espresso dalle cellule staminali neuroepiteliali, presente nei vasi proliferanti e trovato anche nelle cellule di glioma in correlazione alla malignità del tumore. La chemochina CXCL12 e il suo recettore CXCR4, espresso sia nelle cellule di glioma che in quelle endoteliali, sono coinvolti nell'angiogenesi e nella proliferazione delle cellule tumorali. PDGFR β è stato rilevato soprattutto a livello endoteliale e PDGFR β a livello tumorale, suggerendo un'azione sia autocrina che paracrina di PDGF sulla crescita tumorale e sull'angiogenesi.

Abbiamo perciò effettuato una valutazione immunohistochimica della densità microvascolare e dell'espressione di Nestina, di CXCL12 e del suo recettore CXCR4, di PDGF B e del suo recettore PDGF B nelle cellule tumorali ed endoteliali di 25 oligodendrogliomi misti e puri.

Come atteso, gli oligodendrogliomi puri hanno mostrato un tempo alla progressione di malattia (TTP) superiore agli oligoastrocitomi ($p=0.01$). Tra tutti i fattori studiati, solo l'espressione di CXCL12 nelle cellule tumorali e/o endoteliali è stata trovata significativamente associata ad un TTP più breve ($p=0.01$). Il valore predittivo di CXCL12 si è rivelato significativo anche all'analisi multivariata.

La densità microvascolare è stata riportata come fattore predittivo del tempo di sopravvivenza in un ampio gruppo di astrocitomi, il che suggerisce che la progressione tumorale sia maggiormente legata ad un precoce *switch* angiogenico nei gliomi di origine astrocitaria rispetto a quelli di origine oligodendrogliale. Anche Nestina e PDGFR β , caratteristici dell'endotelio in proliferazione, non si sono rivelati predittivi di un peggior andamento clinico nel nostro gruppo di pazienti, forse perché legati ad eventi caratteristici di una fase successiva di progressione del tumore in cui l'angiogenesi è più imponente. Inoltre, recenti dati ottenuti in modelli murini indicano la sovraespressione di PDGF B quale responsabile dell'acquisizione e del mantenimento di caratteristiche di oligodendroglioma di alto grado. Benchè i nostri dati siano limitati alla valutazione del TTP e non siano disponibili informazioni sulla sopravvivenza degli stessi pazienti, si può ipotizzare che CXCL12 sia predittivo dell'andamento clinico in quanto legato ad eventi precoci della progressione tumorale. Infatti CXCL12, oltre ad essere una chemochina pro-angiogenica, esercita un'azione protettiva sulle cellule di glioma, inibendo l'apoptosi, favorendo la proliferazione e forse sopprimendo la risposta immunitaria.

L'espressione di CXCL12 può quindi fornire preziose indicazioni prognostiche nei tumori oligodendrogliali, contribuendo alla scelta di trattamenti più mirati in questo gruppo di pazienti.

ASPETTI DI IMMUNOISTOCHEMICA NELLO STUDIO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

R Cangialosi*, R. Monaco** D. Martiniello*, G. Carteni***, O. Nappi**, N. Panza***

* G.O.I.P. di Neurooncologia ^ U.O.C. di Neurochirurgia; ** U.O.C. di Anatomia Patologica;

***U.O.C. di Oncoematologia - A.O.R.N. "A. Cardarelli" - Napoli

Il Glioblastoma Multiforme (GBM) presenta aspetti immunoistochimici e molecolari che evidenziano come questa neoplasia sia rappresentata da due sottotipi con caratteristiche differenti tra loro. In particolare il GBM primario, più frequente nei maschi, risulta per lo più caratterizzato da amplificazione o overespressione della EGFR, da mutazioni del gene soppressore PTEN e delezioni omozigotiche di CDKN2A (p16). Il GBM secondario è invece caratterizzato da mutazioni della p53 che rappresentano un evento precoce. Da ciò deriva che solitamente fenomeni come amplificazione o overespressione di EGFR e mutazioni della p53 tendono ad escludersi a vicenda. Alla luce di queste considerazioni abbiamo indagato, su inclusioni in paraffina di 30 GBM, la presenza di aneuploidia con tecniche citofluorimetriche e la presenza di numerosi marcatori molecolari in immunoistochimica: proteina gliofibrillare (GFAP), citocheratina, vimentina, recettori per estrogeni (ER) e progesterone (PgR), P53, Ki67, BCL2, BCLX, EGFR, PDEGF.

La diagnosi istologica è stata confermata in tutti i casi dall'espressione di GFAP ed è stata, inoltre, verificata l'espressione di vimentina (positività 30/30; 100%) e di citocheratina (positività 4/30, 13,3%). L'aneuploidia fu evidenziata in 16/30 casi (53,3%), con prevalenza di tetraploidia e un basso indice proliferativo riscontrato invece in 15/28 casi (53,6%). L'indice proliferativo è stato valutato anche con l'anticorpo Ki67, per cui è stato stabilito un valore soglia del 20%: 13 tumori (46,5%) mostrano elevato indice proliferativo, 15 (53,5%) basso, 2 non valutabili. Utilizzando un valore soglia del 15%, 21 tumori mostrano iperespressione di P53 e altri 9 risultano negativi. In 12/28 casi (42,3%) fu notata sovraespressione di EGFR. Inoltre sovraespressione di PDEGF fu evidenziata in 14/27 casi (51,8%).

Correlazioni inverse significative furono osservate tra espressione di P53 ed EGFR, tra sovraespressione di P53 ed aneuploidia e tra espressione di PDEGF e attività proliferativa. Il polimorfismo del GBM nei casi esaminati si esprime in popolazioni cellulari di diversa taglia: generalmente si riconoscono elementi di taglia medio-piccola e frammiste grosse cellule anaplastiche con nuclei grossi e vescicolosi. Dal confronto morfologico/immunoistochimico si è osservato che, generalmente, alcuni antigeni relativi al ciclo cellulare (P53, Ki67) appaiono espressi in prevalenza nelle cellule di media e piccola taglia, mentre i grossi elementi anaplastici mostrano più frequentemente ed intensamente espressione di antigeni di proteine "costituzionali" quali citocheratina e vimentina e antigeni indicativi di funzionalità apoptotica, quali bcl2 e bclX.

Questi dati sembrano indicare due diverse tipologie di GBM ciascuna delle quali caratterizzata da propri aspetti immunoistochimici, relativi ai marcatori molecolari testati. Non siamo ancora in grado di stabilire se le due tipologie, da noi evidenziate, correlano con differenti tempi prognostici della malattia.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

**X CONGRESSO NAZIONALE e CORSO RESIDENZIALE della
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI NEURO-ONCOLOGIA
Napoli, 7-9 novembre 2005**

**Sessione Comunicazioni
DIAGNOSI E TERAPIA**

LA 1HMRS A VOXEL SINGOLO NEI GLIOMI: CORRELAZIONI CON I REPERTI ISTOPATOLOGICI

A. A.Diano, *R Cangialosi, E. Capobianco, R. Izzo, A. Di Gaeta, M. Muto

UOC di Neuroradiologia. Dir.: Dr. M.Muto

**UOC di Neurochirurgia Dir: Prof. B.Daniele*

A.O.R.N. "A. Cardarelli" - Napoli

Introduzione. Numerosi sono gli articoli apparsi nella recente letteratura scientifica sull'impiego della Spettroscopia protonica (1HMRS) nel campo delle neoplasie cerebrali e sul contributo della metodica nella diagnostica differenziale con patologie di dubbia interpretazione sulla base dei soli dati forniti dalle immagini. Sebbene recentemente sono impiegate tecniche "spettroscopiche" più accurate quali la "multivoxel" e l'imaging HMRS, la metodica del "single voxel" è più disponibile ed ancora ampiamente applicata in molti centri. Con il presente lavoro intendiamo portare il nostro contributo casistico nello studio e nella diagnosi mediante 1HMRS a voxel singolo delle neoplasie intra-cerebrali primitive della linea gliale.

Scopo del lavoro: Studio prospettico su un gruppo di pazienti portatori di neoplasie gliali osservati nell'arco di 2 anni in un A.O. di Rilievo Nazionale. Correlazione dei dati desunti dalle immagini RM e dalla 1HMRS a voxel singolo con i riscontri chirurgici ed anatomico-patologici. Contributo della 1HMRS nella classificazione dei tumori e nella diagnostica differenziale.

Materiali e metodi: Dal gennaio 2003 al gennaio 2005, sono stati esaminati con 1HMRS 80 pazienti portatori di neoplasia cerebrale tutti sottoposti a trattamento chirurgico e verifica istologica. In 10 soggetti privi di patologia organica cerebrale l'esame di spettroscopia è stato eseguito per controllo. L'esame RM e la spettroscopia sono stati eseguiti con sistema superconduttivo da 1,5T utilizzando una bobina a quadratura dedicata per l'encefalo. La sequenza impiegata per l'1HMRS è una "PRESS" 1500/135, 256 misure e singolo voxel di 2cm. di lato nella porzione di neoplasia maggiormente significativa. Sono stati presi in considerazione il rapporto Cho/Cr, NAA/Cr, NAA/Cho ed il picco dei lattati.

Risultati: Il 90% dei tumori sono stati classificati come "astrocitomi fibrillari", suddivisi in: a) "astrocitomi di basso grado" ; b) "astrocitomi anaplastici"; c) "glioblastoma multiforme". In linea con quanto riportato in letteratura, abbiamo evidenziato nella maggior parte degli astrocitomi il caratteristico "pattern" tumorale dello spettro con aumento della colina, riduzione dell'NAA ed incremento dei lattati. Seppure con sovrapposizione dei valori, nei tumori a più rapida crescita è stato più frequente il riscontro di un marcato aumento del rapporto Cho/Cr ed una più netta inversione del rapporto NAA/Cho, rispetto ai tumori a basso grado. In due casi di astrocitomi "low-grade" non operati, la 1HMRS nel tempo ha consentito del viraggio verso l'alto grado. In due casi di ascesso, in uno di ischemia con caratteri non tipici sulle immagini, ed in due metastasi solitarie, la 1HMRS ha aiutato a porre la corretta diagnosi.

Conclusioni: La 1HMRS a voxel singolo, integrata con l'imaging di base, aiuta nella valutazione pre-operatoria delle neoplasie cerebrali. Oltre che ai fini prognostici, si è rivelata, in casi selezionati, importante strumento diagnostico-differenziale. In prospettiva lo studio delle neoplasie cerebrali mediante 1HMRS si propone di cercare maggiore correlazione con le verifiche isto-patologiche alla luce delle recenti tecniche di biologia molecolare.

VALIDAZIONE DELLE TECNICHE RM MEDIANTE INTERVENTO IN NEURONAVIGAZIONE

Giacomo Luccichenti, Maurizio Salvati, Alessandro Frati, Antonio Santoro, Christian Brogna, Placido Bramanti, Felice Giangaspero, Roberto Delfini, Stefano Bastianello

Obiettivi: correlare le immagini morfologiche, metaboliche e funzionali nei tumori gliali con gli esami istologici di prelievi ottenuti durante intervento chirurgico in neuronavigazione.

Materiali e metodi: prima dell'intervento chirurgico, 10 pazienti sono stati sottoposti ad esame di risonanza magnetica sia con tecniche convenzionali che con tecniche avanzate di diffusione e tensore della diffusione, di perfusione, di spettroscopia e di RM funzionale. Dopo opportuna post-analisi, i dati metabolici e le mappe di attivazione corticale sono stati integrati con le immagini anatomiche e il dataset risultante è stato utilizzato per la pianificazione dell'intervento chirurgico in neuronavigazione. Sono state ricercate correlazioni tra l'istologia del tumore ottenuta mediante prelievi eseguiti in neuronavigazione prima dell'asportazione del tumore e parametri quantitativi ottenuti dall'esame RM con tecniche avanzate.

Risultati: E' stata osservata una differenza significativa nelle alterazioni metaboliche tra neoplasie a basso e ad alto grado, ma non tra neoplasie di grado elevato. Quando non compromessa da gravi artefatti, l'esame di spettroscopia risulta più accurato nella valutazione della presenza di neoplasia.

Conclusione: la valutazione combinata dei parametri ottenuti con tecniche RM avanzate permette una migliore valutazione dell'estensione e del grado del tumore. Vengono forniti criteri utilizzabili nella routine clinica per la valutazione delle neoplasie gliali mediante RM convenzionale ed avanzata.

INDICAZIONI E LIMITI DELLA CARTOGRAFIA INTRAOPERATORIA TRAMITE STIMOLAZIONE CORTICO-SUBCORTICALE DURANTE LA CHIRURGIA DEI TUMORI CEREBRALI IN AREA ELOQUENTE: ANALISI DI 119 CASI CONSECUTIVI

Francesco Signorelli, Francesco Ruggeri §, Domenico Chirchiglia, Marisa De Rose, Giuseppe Iofrida, Michelangelo Grassi, Angelo Lavano, Giorgio Volpentesta E Cosma Damiano Signorelli

Cattedra ed U.O. Neurochirurgia, Università « Magna Græcia » Catanzaro, via T. Campanella, 115, 80100, Catanzaro

§ Dipartimento di Neuroscienze, Divisione di Neurochirurgia Università Tor Vergata, Roma, viale Oxford, 81 ^ 00133 Roma

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati clinici di 101 pazienti con tumori cerebrali in aree funzionali, operati consecutivamente presso le Divisioni di Neurochirurgia dell'Università « Magna Græcia » di Catanzaro e dell'Hôpital Neurologique et Neurochirurgical" di Lyon, Francia, da un unico chirurgo (FS) fra il 1998 ed il 2003. Per tutti i pazienti, dopo meticolosa valutazione clinica e strumentale preoperatoria, è stata posta indicazione all'intervento chirurgico di resezione della lesione con l'ausilio della stimolazione cerebrale elettrica diretta (SCED). Nello stesso periodo sono giunti all'osservazione dell'equipe neurochirurgia delle due unità operative di Catanzaro e Lione 18 pazienti, anch'essi affetti da lesioni tumorali in area critica e per i quali l'indicazione di chirurgia con protocollo di mapping funzionale non è stata ritenuta per la presenza di deficit fascici preoperatori severi (8 pazienti), quadro di ipertensione endocranica ingravescente in pazienti con lesioni temporali (3 pazienti) o temporo-parietali dell'emisfero dominante (2 pazienti), lesioni multiple di alto grado di malignità, con ridotta aspettativa di vita (2 pazienti), mancata comprensione da parte del paziente della finalità della procedura di cartografia del linguaggio in anestesia locale e ridotta collaborazione (3 pazienti). La serie di pazienti operati comprende 30 pazienti (Gruppo A) con lesioni in area del linguaggio e 71 pazienti (Gruppo B) con lesioni perirolandiche. E' stato possibile realizzare una rimozione macroscopicamente completa della lesione in 79 casi su 101, con un caso di decesso postoperatorio per embolia polmonare. Ad un follow-up medio di 24.3 mesi 16 dei pazienti operati in anestesia locale con mapping delle aree del linguaggio sono ancora vivi e 13 di loro non presentano recidiva della lesione e non presentano deficit fascici, mentre i 14 pazienti deceduti hanno avuto un periodo di sopravvivenza medio di 22 mesi, con un periodo di buona qualità di vita (KPS maggiore o uguale a 70) di 21 mesi. Fra i pazienti operati per lesioni perirolandiche, con un follow-up medio di 25 mesi, 55 sono ancora vivi e 44 non presentano deficit motori. Sedici pazienti sono deceduti per progressione tumorale, con un periodo di sopravvivenza medio di 16 mesi. Il loro periodo medio di sopravvivenza con buona qualità di vita e funzioni motorie conservate è stato di 13 mesi. In conclusione, la SCED per la cartografia funzionale delle funzioni del linguaggio e motorie, se applicata seguendo l'indicazione corretta ed utilizzata con un protocollo rigoroso rappresenta una tecnica accurata ed affidabile, che permette di migliorare il grado di resezione di lesioni in aree eloquenti, con una morbilità permanente paragonabile a quella di interventi chirurgici in area non eloquente.

APPROCCIO TRANSCORTICALE AI TUMORI DEI VENTRICOLI LATERALI

Dr. Vincenzo Buono, Dr. Michele Genovese

ASL SA 1 U. O. Neurochirurgia Osp. Umberto I° Nocera I. (SA)

I tumori dei ventricoli laterali sono lesioni rare rappresentando meno dell' 1% de tumori intracranici. Le lesioni in queste localizzazioni sono generalmente a lenta crescita e possono diventare molto grandi prima di causare sintomi che sono rappresentati da ostruzione delle vie liquorali, compressione delle strutture nervose adiacenti o idrocefalo da iperproduzione di liquor. L'obbiettivo del chirurgo è un approccio a queste lesioni profonde che determini la minima morbidità, dia un adeguato spazio di lavoro e consenta una resezione totale.

Nel pianificare l'approccio è indispensabile evitare le aree funzionali, minimizzare la retrazione encefalica ed ottenere un precoce controllo dei vasi. Le indagini neuroradiologiche oltre alla TC sono rappresentate dall RMN con studio angio nei casi ad elevata vascolarizzazione. L'embolizzazione, se tecnicamente fattibile, è una metodica essenziale nel ridurre le perdite ematiche. L'ecografia intraoperatoria può essere utile nella localizzazione delle masse endoventricolari, ma la neuronavigazione, essendo interattiva, è la tecnica che meglio si presta ad una corretta pianificazione e realizzazione dell'approccio alla lesione.

I 3 casi di meningioma intraventricolare (1 corno frontale 2 atrio) da noi trattati per via transcorticale sono stati approcciati per via minicraniotomica con pianificazione e realizzazione dell'approccio in neuronavigazione per i due casi a localizzazione atriale. Non abbiamo riscontrato mortalità né deficit neurologici maggiori persistenti; in un caso (localizzazione atriale nell'emisfero dominante) si è verificata una disfasia prevalentemente motoria che è regredita in sei mesi. Non si sono verificati episodi critici, ma tutti i pazienti sono in terapia preventiva con atiepilettici.

L'approccio transcorticale permette l'accesso a tutte le regione dei ventricoli laterali e rappresenta una eccellente alternativa all'approccio transcalloso per quelle regioni (corno temporale, atrio) non completamente dominabili da quest'ultimo, o nei casi in cui le dimensione della massa hanno determinato una marcato assottigliamento della corteccia che riveste il tumore.

CHEMIOTERAPIA SISTEMICA, LOCOREGIONALE E RADIOIMMUNOTERAPIA IN PAZIENTI CON GLIOMA DI ALTO GRADO DI PRIMA DIAGNOSI: RUOLO DELLA O6-METILGUANINA-DNA METILTRANSFERASI

Eoli M.1, Bartolomei M.2, Silvani A.1, Valletta L.1, Salmaggi A.1, Lamperti E.1, Fiumani A.1, Fariselli L.1, Broggi G.1, Finocchiaro G.1, Boiardi A.1

1 Neurological Institute C. Besta, Milan, Italy and 2 European Oncology Institute, Milan, Italy

Introduzione: Nonostante la chemioterapia e la radioterapia, oltre all'exeresi, la sopravvivenza dei pazienti con glioma di alto grado rimane scarsa e nel 80 % dei casi si osserva recidiva di malattia nella stessa sede di intervento: Recenti studi, inoltre, suggeriscono che la risposta al trattamento chemioterapico (Temozolomide o Nitrosuree) e la sopravvivenza dei malati è condizionata anche dallo stato di metilazione dell'enzima O6Metilguanina-dnametiltransferasi (MGMT) nel tessuto tumorale. Se il promotore del gene che codifica l'enzima è metilato, la proteina non è espressa e la prognosi è migliore: Due trattamenti locoregionali, già sperimentati in pazienti con glioma di alto grado, la somministrazione di Mitoxantrone e la radioimmunoterapia con Y90 non,dovrebbero, invece risentire dell'azione di MGMT : Scopo del presente lavoro è di confrontare il tempo libero da malattia, la sopravvivenza e la tossicità di protocollo di trattamento che prevede radioterapia, chemioterapia sistemica con CDDP 100 mg/mq + BCNU 160 mg/mg, chemioterapia locoregionale con Mitoxantrone e radioimmunoterapia con Y90 in un gruppo di gliomi di alto grado, suddivisi a seconda dello stato di mutazione di MGMT.

Materiali e metodi: Sono stati inclusi nello studio 34 pazienti (31 glioblastomi e 3 astrocitomi anaplastici) con età mediana di 49.3 anni(range 28-60): Subito dopo l'exeresi chirurgica tutti sono stati sottoposti a trattamento radiante convenzionale, chemioterapia sistemica CDDP 100 mg/mq + BCNU 160 mg/mg (ogni sei settimane per un totale di cinque cicli), chemioterapia locoregionale con Mitoxantrone (4 mg somministrati attraverso il serbatoio di Rickam ogni 21 giorni), 2 cicli radioimmunoterapia con Y90 eseguiti un mese dopo la radioterapia convenzionale a distanza di dieci settimane ciascuno: In tutti i pazienti è prevista l'analisi dello stato di metilazione del promotore di MGMT.

Risultati Durante il follow up mediano di 9 mesi, è stata osservata una ripresa di malattia in 14 pazienti: Il tempo mediano libero da progressione è risultato di 7 mesi. Lo stato di metilazione di MGMT è stato valutato in 11 pazienti (9 glioblastomi e 2 astrocitomi anaplastici), in 7 è risultato non metilato e in 4 ipermetilato: Il tempo mediano libero da progressione era di 6 mesi nei pazienti con MGMT non metilato e di 8.5 nei pazienti con MGMT metilato, ma in questo gruppo erano presenti 2 pazienti con astrocitoma anaplastico.Per una corretta valutazione dei risultati è necessario completare l'analisi dello stato di mutazione in tutti i pazienti inclusi nello studio.

GLI EMANGIOPERICITOMI INTRACRANICI: ESPERIENZA E FOLLOW-UP IN 13 PAZIENTI OPERATI DAL 1993 AL 2004

G. Palandri, U. Godano, A. Fioravanti, C. Mascari, F. Calbucci

Dipartimento Neurochirurgia, Ospedale Bellaria, Bologna

Dal 1993 al 2004 sono stati operati presso la Neurochirurgia dell'Ospedale Bellaria 13 pazienti con emangiopericitoma intracranico. Si tratta di 10 donne e 3 uomini il cui sintomo d'esordio è stato un deficit motorio o crisi epilettiche. In tutti i casi la diagnosi è stata fatta con TC cerebrale, in 7 con RM. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico; in un caso sono stati effettuati cinque interventi, in due 3 interventi, in 1 due interventi. La rimozione radicale è stata ottenuta nel 60 % dei casi; non vi è stata alcuna mortalità operatoria. 7 Pazienti sono stati sottoposti a radioterapia; il tasso di recidiva totale è stato tuttavia di oltre il 50%. La chirurgia è, secondo la nostra esperienza, il trattamento di prima scelta, anche perché una diagnosi preoperatoria corretta non è sempre possibile. La radioterapia sembra sempre consigliabile, dato l'alto tasso di recidiva a medio e lungo termine. L'emangiopericitoma è un tumore mesenchimale non meningoteliale "aggressivo", il cui controllo a lungo termine è invalidato da un alto tasso di recidiva locale e possibilità di metastasi a distanza. Il reintervento rappresenta secondo noi un'opzione terapeutica valida, che può consentire sopravvivenze anche di molti anni.

TRATTAMENTO DELLA GLIOMATOSI CEREBRALE CON TEMOZOLOMIDE: STUDIO RETROSPETTICO DELL'AINO

¹E. Laguzzi, ¹R. Rudà, ²F. Giunta, ³A. Pace, ⁴M. Salvati, ⁵M. Scerrati, ⁶A. Silvani, ⁷R. Merli, ⁸M. Onesti, ³C. Carapella, ¹R. Soffietti.

1 Servizio di Neuro-Oncologia, Dip. Neuroscienze ed Oncologia, Università ed AO S. Giovanni Battista, Torino; 2 Neurochirurgia, Ospedale di Brescia; 3 Neurologia e Neurochirurgia, Istituto Regina Elena, Roma; 4 Dipartimento di Neurochirurgia, Università La Sapienza, Roma; 5 Neurochirurgia, Università di Ancona; 6 Neuro-Oncologia, Istituto Besta, Milano, 7 Neurologia Ospedale di Bergamo, 8 Neurologia Ospedale di Mestre.

Obiettivo. La gliomatosi cerebrale è un tumore neuroepiteliale a crescita diffusa ed infiltrante il cui trattamento ottimale non è ancora definito. Pochi dati sono disponibili in letteratura sulla risposta alla radioterapia ed alla chemioterapia. Obiettivo di questo studio retrospettivo è di determinare l'efficacia della temozolomide in pazienti affetti da gliomatosi cerebrale.

Materiali e metodi. A partire dal 1999, 35 pazienti con gliomatosi cerebrale istologicamente confermata (biopsia o resezione parziale) sono stati trattati con temozolomide alla progressione dopo radioterapia o chemioterapia o upfront. La diagnosi istologica era di glioblastoma in 2 casi, glioma maligno in 5, astrocitoma anaplastico in 6, astrocitoma gemistocitico in 2, astrocitoma in 12, oligoastrocitoma in 1, oligodendroglioma in 4 e proliferazione gliale compatibile con gliomatosi cerebrale in 3. Caratteristiche dei pazienti: età mediana 49 years (range 14-70), 18 maschi e 17 femmine, KPS mediano alla diagnosi 80 (range 50-90). Sintomi all'esordio: crisi epilettiche (16 pazienti), ipertensione endocranica (7), deficit motori (6), alterazioni comportamentali (3), sonnolenza e diplopia (2), vertigine oggettiva e vomito (1). Alla RM pre-trattamento, 13/32 mostravano almeno un nodulo assumente contrasto. Tutti i pazienti sono stati trattati con temozolomide 200 mg/m²/die per 5 giorni ogni 4 settimane fino a progressione o tossicità. La risposta è stata valutata, in accordo con i criteri di Macdonald, in risonanza magnetica sulle sequenze T1-pesate con gadolinio o sulle sequenze FLAIR.

Risultati. Il numero di cicli praticati variava tra 1 e 20, con una mediana di 7. Un paziente (3%) ha presentato una CR delle aree assumenti mdc, 2 pazienti (6%) una PR delle aree iperintense in Flair, 19 (54%) una SD e 13 (37%) a PD. Tra i pazienti con SD, 5 hanno mostrato una riduzione del volume tumorale del 20-40% ("minor response"). La percentuale di risposte complessive (CR + PR + "minor response") è stata del 23%. La mediana dell'intervallo libero da malattia (TTP) era di 7 mesi (range 1-27), con una sopravvivenza mediana di 11 mesi (range 3-119). Un beneficio clinico, ovvero una riduzione delle crisi epilettiche od un miglioramento della sindrome da ipertensione endocranica, si è osservato in 11/35 pazienti (31%). Il PFS a 6 mesi era del 54%, a 12 mesi del 26%. Quattro pazienti di 35 hanno presentato una piastrinopenia di grado III-IV, 2/35 una neutropenia di grado III-IV.

Conclusioni. Essendo dotata di una certa efficacia e ben tollerata, la temozolomide potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica di prima linea nei pazienti con gliomatosi cerebrale.

UTILIZZO DELLA TEMOZOLOMIDE NEI GLIOMI DI III GRADO – STUDIO CLINICO RETROSPETTIVO

§G. Spagnoletti, *M. Troiano, *S. Cossa, *T. Munafò, *A. Raguso, *P. Corsa, *S. Parisi

§ *Università degli Studi di Bari*

**U.O. Radioterapia I.R.C.C.S. “Casa Sollievo della Sofferenza” di San Giovanni Rotondo (FG)*

INTRODUZIONE

I gliomi di III grado rappresentano circa un quinto di tutte le neoplasie cerebrali a cellule gliali. Le attuali possibilità terapeutiche sono limitate alla chirurgia, seguita dalla radioterapia (RT). Allo scopo di migliorare la prognosi in tali pazienti (pz), in vari studi, alla RT è stata associata chemioterapia concomitante e/o adiuvante.

La Temozolomide (TMZ) è un nuovo farmaco alchilante. Rispetto ai farmaci classicamente utilizzati, è caratterizzato dal passaggio per diffusione passiva della barriera emato-encefalica, dalla lunga permanenza intracellulare e dalla capacità di inibizione dei vari meccanismi di resistenza.

Sulla base di questi presupposti, presso l'U.O. di Radioterapia dell'Università di Bari e l'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza” di San Giovanni Rotondo, è stato condotto uno studio preliminare per valutare l'efficacia del trattamento concomitante e/o adiuvante (RT e TMZ) nei pz affetti da gliomi di III grado.

MATERIALI E METODI

Da gennaio 1997 a dicembre 2003, 49 pz con diagnosi istologica di astrocitoma anaplastico (40 pz) o oligodendroglioma anaplastico (9 pz), sottoposti a biopsia stereotassica o exeresi totale o subtotale, sono stati trattati con l'associazione di TMZ e RT. In 29 pz la TMZ, in concomitanza alla RT, è stata somministrata alla dose di 75 mg/m²/die per 7 gg/sett per 6 settimane. Quattro settimane dopo il termine del ciclo di RT i pz sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante con TMZ con dosaggi di 200 mg/m²/die per 5 gg ogni 28 gg per 6 cicli. In 20 pz la TMZ è stata somministrata solo in adiuvante per 6 cicli. Il trattamento radiante è stato effettuato con frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy per 5 gg/sett) fino ad una dose totale media di 60 Gy. Il follow-up medio e mediano è stato rispettivamente di 28 e 24 mesi (range 5-106).

RISULTATI

Al maggio 2005, 19 pz sono vivi e 30 pz sono deceduti. La sopravvivenza mediana è stata di 30 mesi, con sopravvivenze a 2 e 4 anni, calcolate con il metodo di Kaplan-Meier, rispettivamente di 54.5% e 25%. Sono stati considerati i seguenti fattori prognostici: timing RT-TMZ, tipo di chirurgia, istologia, dose di RT, sesso ed età dei pz.

All'analisi univariata è risultata statisticamente significativa solo l'istologia (sopravvivenza a 2 anni dell'89% negli oligodendrogliomi anaplastici e del 47% negli astrocitomi anaplastici con p=0,04).

All'analisi multivariata, usando il modello di regressione di Cox stratificato, le variabili statisticamente significative, sono risultate la chirurgia radicale (p=0,05), l'istologia di oligodendroglioma anaplastico (p=0,04) e l'età ≤ 55 anni (p = 0,006).

Si è riscontrata una scarsa tossicità midollare, costituita da leuco-piastripenia G3. Gli altri effetti collaterali, tutti di grado G1-G2, nausea, vomito ed astenia, sono stati controllati da adeguata terapia medica, senza determinare sospensione del trattamento. Si è riscontrato un caso di polmonite da *Pneumocystis Carinii*.

CONCLUSIONI

Nel nostro studio abbiamo valutato la tolleranza e l'efficacia della TMZ in pz con diagnosi di glioma di III grado. I nostri risultati confermano l'eccellente tollerabilità della TMZ e l'importanza, da un punto di vista prognostico, dell'età, del tipo di chirurgia e del tipo istologico.

Recentemente, due studi randomizzati hanno dimostrato che la TMZ in associazione con la RT può essere considerato il trattamento standard nei glioblastomi. Sono necessari studi di fase III per confermare l'efficacia di tale combinazione anche nella cura degli astrocitomi anaplastici.

MIGLIORAMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA E DELLA QUALITA' DI VITA NEI GLIOBLASTOMI DI PRIMA DIAGNOSI TRATTATI CON TEMOZOLOMIDE

M. Caroli, R. Campanella, M. Locatelli, F. Prada, S. Borsa A. Mora, F.Motta, S. M. Gaini

U.O.Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Fondazione IRCCS, Milano

Dopo una prima fase di utilizzo della temozolomide come terapia adiuvante nei gliomi maligni recidivi, in cui si è dimostrata una certa efficacia nel prolungamento della sopravvivenza totale dei pazienti, si è passati ad un utilizzo del farmaco nei gliomi di prima diagnosi, dopo chirurgia o biopsia, prima dell'inizio del trattamento radioterapico standard. Nel presente studio abbiamo incluso soltanto i glioblastomi e abbiamo somministrato come antiepilettici preferibilmente farmaci non induttori epatici, per evitare quanto possibile interferenze con la chemioterapia.

Gli end point principali dello studio sono stati: sopravvivenza globale dei pazienti, valutazione del tempo libero da recidiva o progressione (TTP) e valutazione della qualità della vita espressa con l'indice di Karnofsky e con il Mini Mental Status (MMS).

Quaranta pazienti di età compresa da 32 a 78 anni sono stati inclusi nello studio (età mediana 56 anni, 29 maschi e 11 femmine). Il Karnofsky minimo preoperatorio è stato 50 (mediano 70). Solo i glioblastomi sono stati presi in considerazione. Trentotto pazienti sono stati sottoposti a chirurgia e due a sola biopsia stereotassica (sede profonda o multicentrica). Il giudizio sulla radicalità chirurgica è stato dato sulla base di una TAC post-operatoria immediata con m.d.c.

Dopo l'intervento a tutti i pazienti è stato somministrato un primo ciclo di TMZ 150 mg/mq/die per cinque giorni e 100 mg per i successivi cinque giorni. Dopo la radioterapia standard (55-60 Gy) i pazienti hanno ripreso cicli mensili di temozolomide con lo stesso schema fino a recidiva o progressione. Alla recidiva 11 pazienti sono stati rioperati (l'intervallo minimo dal primo intervento è stato di sei mesi) , 12 hanno eseguito terapia locoregionale, in 7 casi è stata somministrata terapia con tamoxifene ad alte dosi, 4 pazienti hanno ricevuto uno o più cicli di fotoemustina.

La sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di 16 mesi e il TTP mediano di 10 mesi mentre nei pazienti di uno studio precedente in cui la TMZ era stata somministrata alla recidiva il TTP mediano era stato di 6 mesi.

L'indice di Karnofsky e il MMS sono rimasti invariati o sono migliorati nella maggior parte dei pazienti dopo la diagnosi e si sono mantenuti stabili anche dopo la recidiva permettendo una qualità della vita accettabile.

La tossicità del farmaco è stata molto contenuta, si sono verificati solo tre casi di piastrinopenia, peraltro risoltisi senza necessità di trasfusione.

TMZ NEOADIUVANTE E CONCOMITANTE A RADIOTERAPIA SEGUITO DA TMZ SEQUENZIALE PROTRATTO. E' RAGGIUNGIBILE UN MIGLIORAMENTO DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA?

VALUTAZIONE DI RISULTATI E TOSSICITA' PRELIMINARI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO DI FASE II NEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME DI NUOVA DIAGNOSI

L. Fatigante*, F. Matteucci*, S. Marchi*, A. R. Marsella, G. Silvano**, A. Tagliagambe^, C. Iori^, C. Menichelli#, S. Campoccia°, L. Cionini***

U.O. Radioterapia Università di Pisa, Radioterapia Ospedale di Taranto**, Carrara^, Arezzo#, Livorno°*

Introduzione: I nuovi standards terapeutici di associazione Temozolomide (TMZ) e radioterapia, hanno portato al miglioramento dei risultati clinici nel Glioblastoma multiforme, senza significativo incremento della tossicità acuta e tardiva. Considerata l'elevata cinetica cellulare di questa neoplasia e la sua capacità di rapido ripopolamento, un più precoce inizio della chemioterapia, prolungando inoltre a 12 cicli lo schema sequenziale, potrebbe contribuire a rallentare l'eventuale precoce progressione neoplastica.

Materiali e Metodi: Lo schema terapeutico da noi utilizzato prevede a distanza di 20-30 giorni dalla chirurgia un primo ciclo di TMZ alla dose di 200mg/m² per 5 giorni, seguito da irradiazione con campi multipli limitati personalizzati, per una dose totale di 60Gy (2Gy/fr., 5fr./settimana) ed in associazione TMZ alla dose di 75mg/m²/die, 1 h prima della RT, per 42 giorni consecutivi. In assenza di progressione, viene iniziato il programma sequenziale con TMZ alla dose di 200mg/m² per 5 giorni ogni 28, prevedendo fino ad un massimo di 12 cicli, con periodiche rivalutazioni. Sono stati attualmente reclutati da 5 diversi centri 34 pazienti con diagnosi istologica di Glioblastoma Multiforme, di cui 18 femmine e 16 maschi, con età mediana 61 anni (range 31-74), performance status mediano(ECOG) 1(range 0-2). Nel 44% dei casi l'intervento chirurgico è stato macroscopicamente radicale, nel rimanente 56% è risultato parziale.

Risultati: Tutti i pazienti inseriti nello studio hanno completato il programma neoadiuvante e concomitante; 5 pazienti hanno completato l'intero schema e risultano in controllo di malattia, 13 risultano ancora in trattamento, 16 pazienti sono già progrediti nel corso del programma sequenziale. 22 pazienti hanno completato almeno il 50% del programma terapeutico, con il seguente esito: 8 NED, 7 in malattia stabile (SD), 1 in risposta parziale (PR), 6 in progressione (PD). L'intervento chirurgico nei 16 pazienti in risposta è stato radicale in 7 casi, parziale in 9. La sopravvivenza mediana valutata secondo Kaplan-Meier è risultata di 25 mesi, con il 96.5% vivo a 6 mesi, ed il 91.7% a 12 mesi. Il tempo medio a progressione è 10 mesi, con una mediana di 12; la sopravvivenza libera da progressione a 12 mesi è stata del 47.5%. Il maggior numero di eventi tossici è stato osservato nella fase adiuvante del trattamento; globalmente abbiamo rilevato: 2 piastrinopenie G3 e 13 G2; 5 neutropenie G2; vomito G2 in 2 pazienti. Il trattamento chemioterapico è stato interrotto per tossicità solo in 1 caso durante l'ultima settimana di irradiazione.

Conclusioni: I risultati preliminari presentati sull'utilizzo della TMZ secondo lo schema proposto sembrano dimostrare buone percentuali di sopravvivenza globale e di intervallo libero da progressione, oltre a confermare l'accettabile tossicità di un programma chemioterapico prolungato.

TEMOZOLOMIDE COME PRIMA LINEA E PCV COME SECONDA LINEA NEI TUMORI OLIGODENDROGLIALI IN PROGRESSIONE

E. Trevisan, E. Laguzzi, R. Rudà, R. Soffietti

Servizio di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze ed Oncologia, Università degli Studi di Torino

INTRODUZIONE: E' stata recentemente dimostrata l'efficacia del trattamento di prima linea con temozolomide nei tumori oligodendrogliali in recidiva/progressione, con un range di risposta compreso fra 17-54%. Lo scopo di questo studio di fase II è quello di valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento sequenziale con temozolomide come prima linea e PCV come seconda linea in pazienti con tumori oligodendrogliali puri o misti alla prima recidiva/progressione dopo solo intervento chirurgico o dopo chirurgia e radioterapia.

MATERIALI E METODI: I criteri di inclusione sono stati: età \geq 18 anni; Karnofsky Performance Status \geq 70; diagnosi istologica di oligodendroglioma o oligoastrocitoma di grado II o III (secondo la classificazione WHO, 2000) alla prima chirurgia o alla chirurgia alla progressione; progressione di malattia clinica o radiologica, quest'ultima misurabile sulle immagini di RM. Abbiamo incluso 36 pazienti, 24 maschi e 12 femmine, con un'età mediana di 42 anni (range: 19-72). Alla diagnosi istologica: 12 oligodendrogliomi gr. II, 11 gr. III; 7 oligoastrocitomi gr. I, 6 gr. III. Temozolomide è stato somministrato secondo lo schema terapeutico convenzionale alla dose di 150-200 mg/m² G1-5, ogni 28 giorni. I pazienti in progressione di malattia dopo trattamento con temozolomide sono stati trattati con una chemioterapia di seconda linea con PCV, secondo lo schema standard di lomustina (CCNU) 110 mg/m² G1, procarbazine 60 mg/m² G8-21 e vincristina 1.4 mg/m² G8 e G29. La risposta radiologica è stata valutata in accordo con i criteri di Macdonald.

RISULTATI: Con il temozolomide abbiamo osservato: 3/36 CR (8%); 9/36 PR (25%); 23/36 SD (64%); 1/36 PD (3%). Tra i pazienti con SD, 3 hanno avuto una riduzione del volume lesionale del 20-40% (minor response). La risposta complessiva (CR+PR) è stata del 33%. La risposta massima è stata osservata dopo 3 cicli in 2/12 pazienti, dopo 6 in 7/12, dopo 9 in 2/12, dopo 15 in 1/12. Quattro dei 12 pazienti che hanno risposto (CR+PR) (33%) e 5 dei pazienti in SD (24%) hanno avuto una significativa riduzione delle crisi comiziali. Hanno risposto alla terapia di prima linea 8/21 pazienti (38%) con oligodendroglioma puro, compresi 2 pazienti con CR, rispetto a 2/10 (20%) con oligoastrocitoma. Hanno risposto 9/25 pazienti con lesioni enhancing (36%) rispetto a 3/11 con lesioni non-enhancing (27%). Inoltre, ha risposto alla terapia il 44% dei tumori di grado III rispetto al 25% dei tumori di grado II. La TTP mediana è stata di 12 mesi (range 2-35), con un PFS a 6 mesi di 80% e a 12 mesi di 69%. E' stata osservata una mielotossicità di grado III-IV nel 22% dei pazienti.

Dei 36 pazienti 11 sono andati in progressione di malattia, di questi 5 (1 OII, 1 OAI e 3 OIII) sono stati sottoposti a chemioterapia di seconda linea con PCV. Le risposte alla PCV sono state: 1 mR dopo 1 ciclo, 1 SD dopo 3 cicli, 5 PD dopo una mediana di 3 cicli. Non sono stati osservati casi di mielotossicità in questi 5 pazienti.

CONCLUSIONI: Temozolomide è attiva nel trattamento di prima linea dei tumori oligodendrogliali alla recidiva/progressione. Tendono a rispondere meglio al trattamento con temozolomide i tumori oligodendrogliali puri, le lesioni enhancing e i gradi III. In questa casistica non vi è stata una buona risposta al trattamento di seconda linea con PCV, ma bisogna probabilmente tenere conto anche dei pochi casi che sono stati trattati.

TEMOZOLAMIDE ASSOCIATA ALLA RADIOTERAPIA DURANTE LA PRIMA E L'ULTIMA SETTIMANA DI TRATTAMENTO: RISULTATI FINALI

F. De Renzi *, M. Balducci*, S. Manfreda*, C. Anile**, A. Pompucci**, G. Mantini*, G.C. Mattiucci*, G. Apicella*, A. Mangiola**, G.M. Di Lella ***, M.A. Gambacorta*, A. Simili*, V. Valentini*, N. Cellini*

*Cattedra di Radioterapia, Dipart. Bioimmagini e Scienze Radiol., Univ. Cattolica S.Cuore, Roma;

Istituto di Neurochirurgia, Univ. Cattolica S.Cuore, Roma; *Istituto di Radiologia, Dipart.

Bioimmagini e Scienze Radiol., Univ. Cattolica S.Cuore, Roma;

Scopo

Il glioblastoma multiforme costituisce la più comune neoplasia cerebrale primitiva negli adulti (15-20%). L'intervento chirurgico, seguito da radioterapia adiuvante, rappresenta la terapia standard. Nonostante ciò, la prognosi resta severa e la sopravvivenza mediana si attesta in media a 9-12 mesi.

L'intento principale di questo studio è stato valutare l'impatto sulla sopravvivenza di un trattamento complementare alla chirurgia, di radioterapia associata a Temozolamide somministrata concomitante, durante la prima e l'ultima settimana, e successivamente per 6 cicli.

Materiali e metodi

I pazienti, affetti da glioblastoma e astrocitoma anaplastico (solo 3 pazienti) sono stati trattati con radioterapia (frazionamento/die di 1.8 Gy per 5 giorni a settimana per un periodo di 6 settimane, ed una dose totale di 59.4 Gy) più Temozolamide concomitante, 75 mg/mq per os durante la prima e l'ultima settimana di trattamento radiante. Al termine del trattamento, sono stati programmati 6 cicli di Temozolamide adiuvante (150-200 mg/mq per os per 5 giorni ogni 4 settimane). L'end-point primario è stata la sopravvivenza globale. La sopravvivenza è stata calcolata dal momento della diagnosi con il metodo di Kaplan-Meier. Le differenze tra le curve di sopravvivenza sono state analizzate secondo il log-rank test.

Risultati

Dal Gennaio 2000 fino al Dicembre 2003, sono stati osservati 28 pazienti con età mediana di 62 anni (intervallo, 28-74); 14 pazienti (50%) erano donne, 14 uomini. Solo il 25% (7 pazienti) erano R0. I primi 7 pazienti non hanno eseguito chemioterapia adiuvante.

La compliance al trattamento concomitante è stata del 96.4%; un paziente ha interrotto il trattamento per peggioramento dello stato generale, dovuto a progressione di malattia.

Il follow-up mediano è stato di 26,5 mesi (intervallo, 19,1-56,5).

La sopravvivenza mediana libera da malattia è stata di 6,7 mesi (2,1-37) con un controllo locale attuariale pari al 40% e al 14% rispettivamente a 1 e a 2 anni. La sopravvivenza globale mediana è stata di 16 mesi (2,8-37), mentre quella attuariale ad 1 e a 2 anni si attesta rispettivamente al 60% e al 27%.

Solo durante terapia adiuvante con Temozolamide è stata osservata una tossicità ematologica pari al 23.8% (5/21 pazienti): in 2 pazienti è stata di Grado 1-2 ed in 3 pazienti di Grado 3-4, secondo RTOG score.

L'analisi univariata ha mostrato un impatto significativo della chemioterapia adiuvante (chemioterapia vs no chemioterapia, $p < 0.01$), della classe RTOG-RPA ("Recursive Partitioning Analysis") (≤ 3 vs ≥ 4 , $p = 0.015$) e del tipo di chirurgia (R0 vs R+, $p = 0.03$).

Conclusioni

Questi dati confermano il ruolo della Temozolamide nel migliorare la sopravvivenza. Tuttavia il numero limitato di pazienti arruolati non consente una valutazione definitiva sul ruolo di questo schema non convenzionale di radiochemioterapia.

CHEMIOTERAPIA INTRAVENTRICOLARE CON TIOTEPA IN PAZIENTI CON MENINGITE NEOPLASTICA DA TUMORE PRIMITIVO NEUROEPITELIALE: “UPDATE” DI UNO STUDIO DI FASE II

M. Nobile, E. Laguzzi, R. Rudà, E. Trevisan, S. Zeme, R. Soffietti

Università di Torino

SCOPO. Valutare l'efficacia e la tossicità della chemioterapia loco-regionale con tiotepa nei pazienti con meningite neoplastica da tumore neuroepiteliale del SNC.

PAZIENTI E METODI. Dal 1998 al 2005, 10 pazienti (9 maschi, 1 femmina) con un'età mediana di 28 anni (range 20-50) e diagnosi di meningite neoplastica confermata dal punto di vista clinico o di laboratorio (citologico) e radiologico (RM encefalo-spinale con gadolinio) sono stati sottoposti al trattamento intraventricolare con tiotepa, previo posizionamento di un catetere intraventricolare (Ommaya). Il ciclo prevede una dose di 10 mg/die per 3 giorni alla settimana per 4 cicli in una prima fase di induzione, quindi 10 mg/die per tre giorni, un ciclo ogni 4 settimane, in una seconda fase di mantenimento. L'istologia del tumore originario era di medulloblastoma in 4 pazienti, oligodendroglioma in 4 pazienti (di cui 2 oligodendrogliomi anaplastici), astrocitoma anaplastico in 1 paziente e germinoma in 1 paziente. La risposta, in base ad un criterio clinico e liquorale (dopo la fase di induzione e dopo ogni ciclo successivamente) e ad un criterio radiologico con RM (dopo la fase di induzione e ogni 3 cicli di mantenimento o alla progressione) è stata valutata come r. completa, r. parziale, stabilizzazione, progressione.

RISULTATI. Al 31 giugno 2005 sono valutabili 9 pazienti. Sono stati somministrati in tutto 45 cicli (mediana 4 cicli, range 3-9). In 4 pazienti (3 medulloblastomi, 1 oligodendroglioma anaplastico) si è avuta una risposta parziale dopo rispettivamente 1, 7, 7 e 9 cicli con un tempo alla progressione (TP) di 1.5, 4, 6.5, 6.5 mesi; in 2 pazienti (2 oligodendrogliomi) si è avuta una stabilizzazione, in entrambi dopo 4 cicli, con un TP di 11 e 24 mesi; in 3 pazienti (1 medulloblastoma, 1 oligodendroglioma anaplastico, 1 germinoma) vi è stata una progressione. Un paziente ha ricevuto una chemioterapia sistemica concomitante con temozolomide e 3 pazienti radioterapia di consolidamento. Non vi sono stati effetti collaterali fatali: riguardo al dispositivo di iniezione (Ommaya) un paziente ha avuto un'infezione, 2 pazienti complicanze locali (1 decubito da atrofia cutanea, 1 stravasato di liquor); in 3 pazienti si è avuta moderata mielosoppressione (piastrinopenia grado 2).

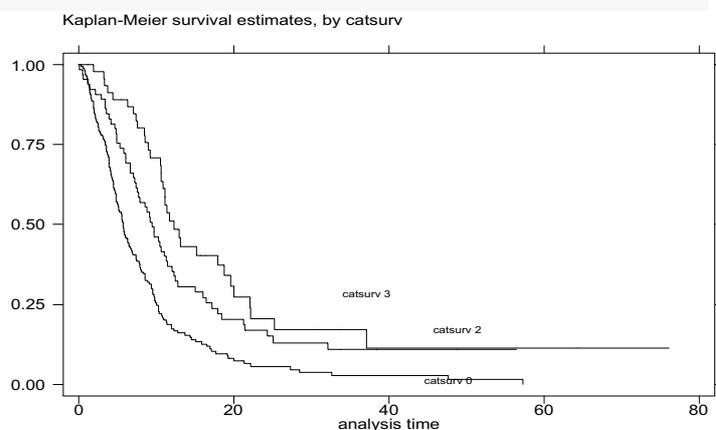
CONCLUSIONI. Il trattamento intraventricolare con tiotepa dimostra una certa attività nella meningite neoplastica (prevalentemente nelle forme da medulloblastoma) ed è generalmente ben tollerato. Lo studio è tuttora in corso.

TRATTAMENTI LOCO REGIONALI IN GBL R. TRAMITE BOLI RIPETUTI E CONVECTION ENHANCED DELIVERY DI MITOXANTRONE

A. Boiardi, M. Eoli, A. Salmaggi, E. Lamperti, A. Botturi, A. Solari, F. Di Meco, G. Broggi, A. Silvani

Il trattamento loco regionale risulta sicuro e probabilmente efficace come si evince da una nostra osservazione in 112 casi trattati. I risultati sono incoraggianti ma vi e' sempre il dubbio di una selezione dei pazienti. Per valutare il significato del trattamento locale, abbiamo analizzato in uno studio retrospettivo la sopravvivenza di tutti i glioblastomi trattati in istituto in tre anni, dal 2001 al 2003: Tutti i pazienti sono comparabili perche' trattati con lo stesso protocollo terapeutico, con la differenza del trattamento locale in un quinto circa dei casi. Sono stati reclutati 266 GBL che alla recidiva sono stati tutti trattati con terapia sistemica con temozolomide. I pazienti si possono suddividere in 145 (gruppo a) trattati con sola chemioterapia, 65 (gruppo b) trattati anche con exeresi chirurgica, 47 (gruppo c) trattati anche con terapia loco regionale tramite serbatoio di ommaya posizionato durante l'exeresi. Ad un'indagine statistica il log rank test segnala $p = 0,001$ tra (c) vs (a) e $p = 0,311$ tra (c) vs (b) per quanto concerne la sopravvivenza che risulta rispettivamente di 5,7 (a), di 9,5 (b) e di 12,3 (c) con un aumento dei lungo sopravvissuti che nel (c) nel 25% dei casi presenta un survival di 22,1 mesi dalla recidiva.

Kaplan-Meier survival estimates since time at progression. SC are patients receiving systemic chemo-therapy (n=154); RSC are patients reoperated receiving systemic chemotherapy (n=65); RSLC are patients reoperated receiving locoregional and systemic chemotherapy (n=47). Log-rank test for equality of survival functions, $\chi^2 = 24.9$; $p < 0.0001$. Comparison between RSC and RSLC, $\chi^2 = 1.0$; $p = 0.31$.

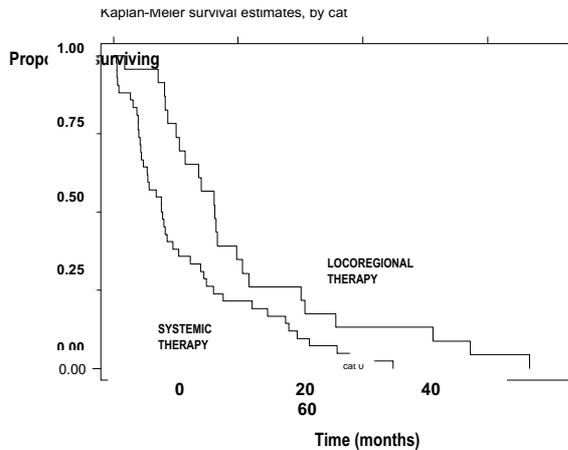


Gli effetti secondary sono molto scarsi, ma nel 10% dei casi e' stato necessario rimuovere il serbatoio di Ommaya, dopo ripetuti inoculi per problemi locali dovuti ad osteite od ad infezioni.

Poiche' la recidiva e' sempre comunque locale, si conferma il limite di ogni trattamento locale dovuto alla scarsa diffusione od alla irregolare diffusione del farmaco nel tessuto tumorale

Le stesse considerazioni sono valide per il gruppo di 65 pazienti che alla prima diagnosi risultavano AA e sono rimasti tali anche in seguito. Quelli trattati anche con chemioterapia loco regionale hanno presentato un significativo incremento della sopravvivenza

Kaplan-Meier survival estimates in 65 grade III patients at first intervention, by type of chemotherapy at tumor recurrence. Median survival time since tumor recurrence: 7.8 months in 42 patients receiving systemic therapy vs. 16.3 months in 23 patients receiving locoregional therapy. Log-rank test for equality of survivor functions, $\chi^2 = 6.35$; $p = 0.012$



La nostra esperienza ci conferma che i trattamenti loco regionali, con inoculo diretto di chemioterapici nella sede dell'intervento sono fattibili senza importanti effetti secondari e soprattutto sono efficaci nel controllo locale di malattia nei glomi maligni recurrent. La ripresa di malattia e' pero' ancora nella maggioranza dei casi locale appunto perché é scarsa e disomogenea la diffusione locale del farmaco iniettato nel residuo tumorale.

Lo scopo di questo ulteriore studio pilota e' quello di sperimentare una diversa modalita' di somministrazione locale del farmaco tramite infusione continua con micropompa a pressione costante secondo il principio della convection enhanced delivery. Il farmaco utilizzato e' sempre il mitoxantrone che abbiamo gia' sperimentato con inoculi ripetuti in boli essere tollerato e soprattutto attivo contro le cellule gliali maligne.

Materiale e metodo Sono entrati in studio 17 pazienti rioperati 11 GBL e 6 AA. età media 51 anni (range 34-64) con KPS di 80 (range 70-90) Tutti i pazienti erano gia' stati operati , trattati con radio e chemioterapia sistemica anche dui seconda linea. Tutti i pazienti arruolati erano con malattia in progress e; tutti erano supportati con terapia steroidea Tutti sono stati sottoposti ad intervento con posizionamento di impianto per CED. In tutti i casi si e' utilizzato un catetere di derivazione ventricolo peritoneale di tipo pediatrico che e' stato tunnellizzato sotto cute e congiunto con un serbatoio port-a-chat chamber posizionat sotto la clavicola. Il serbatoio e' collegabile una pompa per microinfusione costante (Infusa PCA-PK della Medis) Tutti i pazienti sono stati trattati con lo stesso schema terapeutico: 3 mg die di mitoxantrone associato a 4 mg di desametasone diluiti in un volume totale di 10 ml di soluzione fisiologica iniettata a pressione costante in 24 ore ad una dose flusso di 0,6 µl/minuto. per 5 giorni consecutivi con un dosaggio totale di 15 mg di mitoxantrone in 50 ml di soluzione fisiologica. Il trattamento programmato per 5 cicli, e' stato ripetuto mensilmente dopo controllo mensile della RM.

Risultati: Il follow-up e' tra 1 e 24 mesi. Dei 17 pazienti trattati 6 hanno avuto un solo ciclo (1 in corso, 4 hanno presentato evoluzione di malattia 1 bloccato per non funzionamento dell'impianto)

2 pazienti sono stati trattati con 2 cicli (1 pzt in progress 1 decesso per embolia polmonare)

5 pazienti sono stati trattati con 3 cicli (2 interruzioni per progressione 2 in corso, 1 interrotto per problemi di impianto . I pazienti trattati con piu' cicli sono stati 1 GBL trattato per 4 volte poi si e' verificato blocco dell'impianto e 3 pazienti AA trattati con 5 cicli

Il PFS e' risultato di 14 settimane ed il ST a 6 ed a 12 mesi e' stato rispettivamente del 37% e del 9,2%. Per quanto concerne la valutazione della risposta al trattamento, al primo controllo RM dopo un mese 4 pazienti sono risultati in progressione. Al secondo controllo, dopo 2 mesi , 11 casi sono valutabili 1 paziente e' risultato parzialmente responsivo PR, 1 paziente e' in progressione e 9 sono in stable disease SD. Tra le complicanze maggiori si segnalano 2 infezioni con rimozione dell'impianto port-a -chat ed in 3 casi il catetere si e' ostruito impedendo la continuazione del piano terapeutico

Conclusioni La nostra esperienza e' preliminare ma conferma la fattibilita' del trattamento. La metodica deve essere migliorata per il rischio di infezioni o di altri inconvenienti legati alla procedura. Attenzione particolare richiede il lavaggio dell'impianto nell'intervallo tra i cicli per ridurre le ostruzioni del catetere, le infezioni sono anch'esse secondarie a problemi di mal funzionamento dell'impianto con rigurgito del farmaco lungo la parete esterna del catetere o in sede del port Per quanto concerne il risultato la ripresa di malattia e' ancora locale , solo in 4 casi questa si e' verificata a distanza . Si puo' quindi ritenere che la somministrazione anche con la CED non permette la diffusione del farmaco oltre una delimitata area per cui sara' necessario aumentare il numero dei cateteri da posizionare in rapporto alla estensione. nell'area del tumore residuo.

GLIOMI CEREBRALI RECIDIVI: IL RUOLO DEL REINTERVENTO IN 67 PAZIENTI

R. Gambin, A. Visca, L. Cristofori, C. Licata, S. Turazzi

Dipartimento di Neurochirurgia, Verona

INTRODUZIONE: La migliore strategia per le recidive dei gliomi rimane indefinita e limitata a causa delle molteplici varianti implicate nella storia naturale di tali lesioni. Lo scopo del lavoro è stato quello di presentare la nostra esperienza di gliomi cerebrali rioperati alla recidiva radiologica e/o sintomatica, rapportandola alla progressione istologica e alla sopravvivenza.

MATERIALI e METODI: Abbiamo analizzato retrospettivamente 67 pazienti rioperati per recidiva di glioma sopratentoriale (16% dei gliomi operati) negli ultimi 4 anni, presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona. Sono state escluse le recidive precoci con intervallo dall'intervento < 3 mesi. Di tutti i pazienti sono state raccolte le caratteristiche cliniche, neuroradiologiche, istologiche (secondo i criteri dell' Organizzazione Mondiale della Sanità), l'intervallo I-II intervento, la progressione istologica, il grado di asportazione chirurgica, radio-chemioterapia coadiuvanti, la sopravvivenza.

RISULTATI: 21 erano donne e 46 uomini. Al primo intervento 15 erano di grado I-II (astrocitoma pilocitico 1, astrocitoma II 10, oligodendroglioma II 4); 52 erano maligni di cui 40 glioblastomi, 8 oligodendrogliomi III, 4 astrocitomi anaplastici. L'età mediana era 35 anni nei gliomi a basso grado (range 22-54); 48 anni nei gliomi maligni, rimasta tale anche al II intervento (range 19-66). Il sintomo d'esordio più frequente in tutti i gliomi era la crisi epilettica; il 30% era clinicamente stabile al reintervento. Nei gliomi a basso grado la sede più frequente era temporale e frontale; dei gliomi maligni 19 erano in sede frontale, 14 parietale, 15 temporale, 4 occipitale e il 58% a sinistra. L'asportazione al I intervento chirurgico è stata considerata "gross total" nel 73% dei gliomi a basso grado, nel 50% degli oligo e astrocitomi III e nel 68% dei glioblastomi. Tutti i pazienti con glioma maligno sono stati sottoposti a radioterapia, l'86% anche a chemioterapia. Il 42% dei pazienti si presentava al II intervento con Karnofsky >70, il 30% con Karnofsky 70 e il 28% <70. Il valore mediano dall'intervallo tra I e II intervento è stato 60 mesi nei gliomi a basso grado (range 12-132), 48 mesi nell' astrocitoma anaplastico (range 21-72), 48 mesi nell' oligodendroglioma III (range 24-120), 10 mesi nel glioblastoma (range 4-34). Nel II intervento chirurgico l'asportazione è stata subtotale nel 75% dei gliomi rioperati. La progressione istologica è stata documentata nel 49% dei pazienti rioperati; 65 (97%) risultavano maligni alla recidiva. Dopo il II intervento, il 76% dei pazienti rimaneva con Karnofsky \geq 70. La sopravvivenza media dei glioblastomi è di 10.3 mesi dal II intervento chirurgico, >20 mesi negli astrocitomi e oligodendrogliomi III; i 2 pazienti gliomi a basso grado sopravvivono a 24 mesi dal secondo intervento.

CONCLUSIONI: Considerando oramai accertato un approccio multimodale al trattamento dei gliomi, e in questo lavoro, delle recidive rioperate, riteniamo che l'approccio "aggressivo" con un reintervento, possa contribuire a migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza. In tal senso, i risultati migliori si possono ottenere selezionando i pazienti sulla base del Karnofsky preoperatorio, all'intervallo di tempo tra I e II intervento, alla possibilità chirurgica di resezione quanto più possibile radicale.

XANTOASTROCITOMA PLEOMORFO CON DISSEMINAZIONE MENINGEA E SPINALE

M. G. Passarin, S. Romito, A. M. Musso, C. Ghimenton, P. Iuzzolino, S. Turazzi, F. Alessandrini, G. Moretto, *R. Soffietti

*Verona, *Torino*

Lo xantoastrocitoma pleomorfo è un raro tumore gliale che si sviluppa prevalentemente negli emisferi cerebrali, più raramente a livello leptomeningeo. Si osserva più frequentemente nell'infanzia e nei giovani adulti e l'asportazione chirurgica è correlata con una prognosi favorevole. La possibilità di una forma anaplastica è molto rara.

Riportiamo il caso di un uomo di 43 anni che giungeva d'urgenza in pronto soccorso perché da qualche settimana presentava episodi di cefalea gravativa prevalentemente frontale, associata a vomito soprattutto notturno. Il paziente aveva sempre goduto buona salute. L'obiettività neurologica non evidenziava deficit sensitivo-motori ai quattro arti, era invece presente una riduzione dell'acuità visiva in occhio sinistro. Una TAC urgente evidenziava la presenza di una formazione rotondeggiante in sede sellare e sovrasellare associata a lieve soffiatura emorragica tentoriale. Una RMN encefalo con gadolinio, documentava la presenza di una formazione espansiva polilobulata in sede prevalentemente soprasellare con impronta sul tratto inferiore del chiasma ottico. La lesione lambiva i due sifoni carotidei; altra lesione era presente in regione cerebellare sinistra. Era evidente inoltre un ispessimento leptomeningeo. Il paziente era sottoposto ad intervento chirurgico d'asportazione parziale della lesione infiltrante sellare. L'esame istologico deponeva per uno xantoastrocitoma pleomorfo anaplastico. Si attuava radioterapia panencefalica seguita da sei cicli di chemioterapia con temozolomide. La RMN encefalo di controllo con gadolinio evidenziava una riduzione della lesione cerebrale a livello dell'area ipotalamo-chiasmatica e cerebellare sinistra. Scomparsa dell'enhancement del rivestimento leptomeningeo e piaie. Successivamente, il paziente sviluppava una paraplegia e una RMN midollare con gadolinio, mostrava una disseminazione leptomeningeale e un coinvolgimento intra ed extramidollare soprattutto a livello di C3 e C7. Il paziente decedeva dopo 10 mesi dalla diagnosi.

Questo caso porta a considerare che lo xantoastrocitoma pleomorfo anaplastico ha un comportamento clinico aggressivo quanto il glioblastoma e una tendenza alla rapida metastatizzazione. Questo giustifica un comportamento terapeutico post-chirurgico analogo ai gliomi ad alto grado.

DISSEMINAZIONE LEPTOMENINGEA DA CARCINOMA IPOFISARIO NON SECERNENTE

Trevisan E.¹, Laguzzi E.¹, Giangaspero F.², Soffietti R.¹

(1) Servizio di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze e di Oncologia, Università degli Studi di Torino

(2) Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

INTRODUZIONE: Le neoplasie ipofisarie sono relativamente frequenti. Nella maggior parte dei casi i tumori ipofisari rimangono confinati all'interno della sella turcica, solo nel 10% dei casi possono diventare invasivi localmente andando ad infiltrare i tessuti circostanti. Anche quando invasivi localmente vengono considerati "benigni". Si parla di "carcinoma" ipofisario solo quando vi è una disseminazione a livello cranico/spinale e/o sistemica.

CASO CLINICO: Un uomo di 39 anni è stato sottoposto in passato a quattro interventi neurochirurgici e radioterapia per un macroadenoma ipofisario non secernente e localmente molto invasivo. Derivavano da questi interventi amaurosi in OD e grave deficit del visus in OS, emiplegia facio-brachio-crutale sinistra da ischemia profonda emisferica post-chirurgica e panipopituitarismo in terapia ormonale sostitutiva. Nell'agosto del 2004, a distanza di 14 anni dal primo intervento a livello encefalico, lamenta la comparsa di rachialgie con irradiazione agli arti inferiori e deficit di forza, seguito nell'arco di alcuni giorni da ritenzione urinaria. Ad una RMN riscontro di multiple formazioni intrarachidee a livello cervico-dorso-lombo-sacrale con effetto compressivo sul midollo dorsale. Il paziente è stato sottoposto a due interventi di decompressione a livello dorsale con parziale recupero funzionale. Dallo studio istopatologico le lesioni midollari sono risultate essere metastasi da carcinoma ipofisario noto, radiologicamente stabile dal 1998. Il paziente ha iniziato un trattamento chemioterapico di associazione con cis-platino ed etoposide.

METASTASI EXTRANEURALI DI GLIOMA: UN CASO DI DISSEMINAZIONE DOVUTA A DERIVAZIONE VENTRICOLO PERITONEALE

***§ A. Botturi, *A. Salmaggi, *A. Silvani, *M. Eoli, *E. Lamperti, *A. Erbetta, *E. Corsini, *A. Boiardi**

** Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta" - Milano*

§ Scuola di Specializzazione in Neurologia Università degli Studi di Milano

Il riscontro di metastasi in pazienti con tumore cerebrale è cosa nota, sebbene la frequenza non sia comparabile con quella con quella di altre neoplasie, non cerebrali.

Il riscontro di metastasi è a volte occasionale, mentre altre volte legato all'insorgenza di segni/sintomi. Questa variabilità di presentazione è conseguenza sia del sito di metastasi, sia dell'istotipo, quindi della prognosi stessa della malattia neoplastica a partenza dal tessuto neuroepiteliale.

Si devono considerare metastasi extracraniche e metastasi extraneurali.

Le prime sono più comuni in caso di glomi, ependimomi, medulloblastomi e germinomi ed hanno una stretta correlazione con la prognosi (ad esempio, metastasi spinali da lesione cerebrale).

Le seconde sono di più raro riscontro e non sempre correlano con la prognosi.

Sono descritti diversi siti di metastasi e diversi meccanismi patogenetici conseguenti o meno a manovre invasive, chirurgia, inserzione di shunt.

Il caso clinico presentato è quello di un ragazzo di 24 anni giunto alla nostra osservazione per una lesione espansiva bifrontale con idrocefalo precedentemente derivato in urgenza mediante shunt ventricolo peritoneale e in seguito tipizzata con biopsia stereotassica come lesione gliale di grado IV. Il Pz. iniziava dopo circa 4 mesi dalla diagnosi neuroradiologica una chemioterapia secondo lo schema CDDP + BCNU, protratta per 5 cicli, nonché la radioterapia (60 Gy).

Dopo circa 13 mesi il Pz. sviluppava una ascite rapidamente ingravescente. Gli accertamenti eseguiti dimostravano la presenza di una infiltrazione dell'omento. L'analisi delle cellule del liquido ascitico, (francamente emorragico), evidenziava la presenza di cellule mostruose con positività per GFAP.

Il Pz. veniva quindi sottoposto a chemioterapia intraperitoneale con platino, ma decedeva in breve tempo per grave squilibrio elettrolitico.

Discussione

In letteratura sono riportati numerosi lavori in cui sono segnalate metastasi addominali in seguito all'inserzione di uno shunt VP. La maggior parte delle metastasi hanno origine da germinomi e medulloblastomi. In minore misura concorrono anche le neoplasie gliali.

Il numero dei casi esiguo è dovuto a diversi fattori quali la relativa brevità della storia clinica dei gliomi anaplastici, la sede delle lesioni, generalmente distante dal sistema ventricolare e difficilmente capace di provocare ostruzioni al deflusso liquorale. Non sono comunque esclusi fattori intrinseci ai tumori metastatizzanti e mediati da tropismo delle cellule per siti anatomici specifici..

Nonostante le manovre chirurgiche siano in grado di aumentare il rischio di metastasi extraneurale, soprattutto l'inserzione di shunt VP, non è controindicata. Rimane comunque da valutare, dove è possibile, l' esecuzione di una terzo ventricolo-cisternostomia.

La possibilità di metastasi extraneurali deve essere sempre tenuta presente, pesata per istotipo, soprattutto se preceduta da manovre chirurgiche.

Una diagnosi precoce potrebbe condurre a un trattamento più tempestivo e adeguato, anche se nel nostro caso vi è stato un esito infausto a breve termine.

TRATTAMENTO CON OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA DELLA NECROSI CEREBRALE RADIOINDOTTA

V. Donato, F. Soldà, R. Lisi, E. Generali, S. Bastianello, E. Banelli, A. T. Gianleonardo

Roma

Descriviamo il caso di una paziente di 39 anni trattata con oti per gestire 2 lesioni necrotiche radioindotte dopo trattamento stereotassico.

La paziente, con diagnosi di lesione metastatica encefalica da primitivo mammario, è stata sottoposta a rimozione chirurgica della lesione e trattamento radioterapico whole brain (30 Gy). Rispettivamente 6, 10 e 12 mesi dopo la paziente è stata sottoposta a radioterapia stereotassica in frazione singola (15 Gy) su tre ulteriori lesioni metastatiche encefaliche. La RMN di follow-up ha supportato il deterioramento delle condizioni cliniche della paziente che lamentava cefalea ingravescente. Per tale motivo è stata sottoposta a trattamento con ossigenoterapia iperbarica (30 sedute a 2,5 atmosfere assolute di O₂, ciascuna di 30 minuti) 5 giorni alla settimana, con l'utilizzo di una camera multispazio, con la finalità di controllare la sintomatologia relativa alla necrosi cerebrale radioindotta. Si è quindi deciso di eseguire un ciclo di terapia iperbarica che ha consentito di ridurre sia l'introito di corticosteroidi che di osservare un miglioramento delle condizioni cliniche della paziente.

L'ipossia sembra avere un ruolo preponderante nella necrosi radioindotta, motivo per cui l'iperossia indotta dal trattamento iperbarico può favorire la neoangiogenesi nelle sedi coinvolte. Sono comunque necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo di tale metodica, nonostante la si possa ritenere un utile opzione terapeutica.

QUALITÀ DELLA VITA E TUMORE CEREBRALE: CONFRONTO TRA DIVERSI STADI DI MALATTIA E TRATTAMENTO

Anna Rita Giovagnoli, *Antonio Silvani, **Rute F. Meneses, *Elena Colombo, *Ida Milanese, *Amerigo Boiardi**

*Unità Operativa di Neuropatologia e Neurologia, *Unità Operativa di Neuro-Oncologia, ***Unità Operativa di Radioterapia, Istituto Nazionale Neurologico “Carlo Besta”, Milano; **FCHS-Fernando Pessoa University and IBCM-Porto University, Porto, Portugal*

Razionale e obiettivi. La qualità della vita (QOL) deriva da una complessa interazione tra fattori personali e clinico-patologici, costituendo un importante indicatore delle condizioni psicofisiche del paziente e della risposta terapeutica. Adottando un approccio multidimensionale, questo studio ha valutato la QOL di pazienti con tumore cerebrale in diverse epoche di malattia e trattamento allo scopo di verificarne i fattori salienti.

Metodi. 291 pazienti adulti con tumore cerebrale in fase preoperatoria (n=20), postoperatoria (n=30), radio/chemioterapia (n=76), malattia stabile (n=61), o recidiva (n=104) sono stati confrontati con 110 soggetti sani. La QOL è stata valutata mediante il Functional Living Index – Cancer (FLIC) mentre le scale Karnofsky Performance Status (KPS), Activity Daily Living, State-Trait Anxiety Inventory, Self-Rating Depression Scale e test neuropsicologici sono stati utilizzati per esaminare l'autonomia motoria, le attività quotidiane, il tono dell'umore e le abilità cognitive.

Risultati. L'analisi della varianza ha mostrato che i punteggi del FLIC e KPS erano significativamente migliori nelle fasi preoperatoria e di malattia stabile rispetto a quella di recidiva. Rispetto ai soggetti sani ed ai pazienti in fase postoperatoria, i pazienti nelle fasi di radio/chemioterapia, malattia stabile e recidiva erano significativamente più ansiosi e depressi, mentre tutti i pazienti mostravano ridotte capacità cognitive. L'analisi di regressione ha mostrato che i fattori derivanti dalle abilità cognitive e motorie e dal tono affettivo, lo stadio di malattia, ed il grado di malignità del tumore contribuivano a predire la QOL.

Conclusioni. Questi dati dimostrano che la QOL dei pazienti con tumore cerebrale può essere stabile o soddisfacente fintanto che non si manifesta la recidiva di malattia. Tuttavia, il tono dell'umore può peggiorare durante e dopo il trattamento, suggerendo che l'inizio e la fine delle terapie possono causare difficoltà di adattamento emotivo. Unitamente ai trattamenti specifici, un approccio riabilitativo ed un sostegno psicologico mirato potrebbero contribuire a migliorare la QOL di questi pazienti.

DISFUNZIONI COGNITIVE NEI GLIOMI CEREBRALI: STUDIO CLINICO BASALE

M. Riva, G. Zanardi*, C. Ferri*, S. Basilico*, R. Sterzi, G. Bottini*

*NeuroOncologia -Dpt NeuroScienze, Ospedale Niguarda – MILANO; *Dpt Psicologia, Università Studi - PAVIA*

Introduzione

L'Obiettivo del trattamento dei pazienti con neoplasie cerebrali è ridurre i deficit neurologici e incrementare la sopravvivenza, mantenendo la migliore qualità di vita possibile. In passato per monitorare il corso della patologia sono stati essenzialmente utilizzati parametri clinici funzionali (performance scale) o radiologici (diametro trasverso della lesioni all'imaging neuroradiologico). Solo recentemente è stato attribuito valore anche alla componente cognitiva per cui in alcuni studi è stato introdotto il punteggio al Mini Mental State Examination quale indice prognostico predittivo di sopravvivenza nei pazienti affetti da neoplasie gliali.

Scopo del lavoro.

Si tratta di uno studio retrospettivo con lo scopo di valutare, in soggetti con neoplasia cerebrale i seguenti fattori:

- 1) le competenze cognitive (in particolare anche la capacità di sostenere una valutazione neuropsicologica estesa). Particolare rilievo è stato dato alle capacità di produzione, comprensione linguistica e in generale di comunicazione, componenti fondamentali affinché il paziente sia in grado di seguire l'iter diagnostico e terapeutico (farmacologico e chirurgico)
- 2) il grado di consapevolezza dello stato di malattia considerando che in particolare lesioni emisferiche destre possono associarsi a anosognosia (ovvero mancato riconoscimento di disturbi quali deficit stenici, tattili e/o visivi controlaterali)
- 3) il decorso delle disfunzioni cognitive in relazione al decorso della patologia e ai provvedimenti terapeutici attuati
- 4) le potenzialità residue del paziente in quanto suscettibili di intervento riabilitativo specifico

Materiale e Metodi.

E' stato studiato un gruppo di 58 pazienti adulti con tumori gliali, 38 Maschi (età 46 aa, scolarità 11,5 aa) e 20 Femmine (età 55 aa, scolarità 9 aa).

In base al neuroimaging cerebrale (RMN seriali) e al riscontro descrittivo dell'atto chirurgico. i soggetti sono stati classificati in base alla localizzazione della lesione (anteriore, posteriore, antero-posteriore, posteriore-anteriore) e il lato emisferico.

Valutazione neuropsicologica: in baseline sono state studiate le seguenti funzioni: linguaggio, memoria verbale e spaziale, abilità visuo-spaziali, capacità critico-decisionali e attenzionali, ragionamento astratto. Sono state inoltre somministrate scale comportamentali per la definizione della sfera emotivo-comportamentale. Analisi statistica: variabili indipendenti: sede emisferica (2 livelli) localizzazione (4 livelli) della neoplasia. Variabili dipendenti: punteggi dei test neuropsicologici. I dati sono stati analizzati con l'analisi statistica della varianza univariata (One Way Anova) con procedura post-hoc e in aggiunta è stata eseguita un'analisi qualitativa attraverso l'uso della procedura Cross Tab applicata ai punteggi trasformati in valori equivalenti.

Risultati.

L'Anova ha evidenziato un effetto sede per il test di fluenza fonemica (che esplora le capacità di accesso lessicale) ($p < 0,036$) e per il breve racconto (memoria episodica) ($p < 0,006$) con una migliore prestazione dei cerebrolesi destri verso sinistri. Dalle tavole di contingenza si evince che in generale i pazienti eseguono la valutazione neuropsicologica completa. I

pazienti cerebrolesi sinistra sono i più compromessi cognitivamente soprattutto ai test verbali, mentre una tendenza a una compromissione ai test di carattere visuo-spaziale emerge nei pazienti cerebrolesi destri.

Conclusioni.

I dati presentati seppure preliminari sottolineano l'importanza della valutazione neuropsicologica in pazienti con tumori cerebrali in quanto test specifici forniscono delle indicazioni specifiche sul grado di consapevolezza di malattia (interviste semistrutturate, scale comportamentali etc...), sulle capacità di comprensione produzione e comunicazione (elementi fondamentali per un buon livello di cooperazione da parte del paziente nel percorso diagnostico e terapeutico). Tali risultati suggeriscono pertanto che la neuropsicologia (con gli strumenti adatti) venga considerata come rilevante nella definizione degli indici predittivi di sopravvivenza e di qualità della vita di pazienti con neoplasie cerebrali.

Figura 1: analisi di I° e di II° livello dei principali risultati.

1. ANALISI DI PRIMO LIVELLO: PUNTEGGI PATOLOGICI

LINGUAGGIO	Sede	Lato	%
Produzione su stimolo fonemico	Sn	Ant-Post.	46,2
Produzione su stimolo semantico	Sn	Ant-Post.	38,5
Denominazione	Ds	Post-Ant.	100
Comprensione	Sn	Anetriore	37,5

ABILITA' VISUO-SPAZIALI	Sede	Lato	%
Capacità prassiche e percettive	Ds	Posteriore	26,8
Percezione Spaziale			0

MEMORIA	Sede	Lato	%
MBT uditivo-verbale	Sn	Anteriore	27,3
MBT visuo-spaziale	Ds/Sn	Post./Ant.	25
MLT episodica verbale anterograda	Sn	Posteriore	29,4
MLT visuo-spaziale	Sn	Anteriore	50
Apprendimento per materiale spaziale			0
Apprendimento per materiale verbale			0

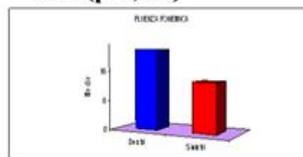
ATTENZIONE	Sede	Lato	%
Attenzione Selettiva	Ds/Sn	Post/Ant-Post	25
Attenzione Sostenuta	Ds	Postero-Ant	50
	Ds	Postero-Ant	40
	Sn	Postero-Ant	40
RAGIONAM. ATRATTO	Sede	Lato	%
	Destra	Posteriore	16,7
	Sinistra	Postero-Ant.	16,7

RISULTATI

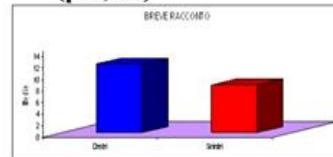
2. ANALISI DI SECONDO LIVELLO: SIGNIFICATIVITA'

Abbiamo trovato le seguenti significatività statistiche (p<.05):

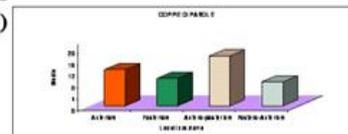
A. Fluenza Fonemica: effetto sede (p=0,036)



B. Breve Racconto: effetto sede (p=0,006)



C. Coppie di Parole: effetto localizzazione (p=0,028)



VALUTAZIONE DEI BISOGNI E QUALITÀ DI VITA NEI TUMORI CEREBRALI: ASPETTI SOGGETTIVI E INTERPERSONALI

Claudio Lucchiari, Antonio Silvani, Marica Eoli, Elena Lamperti, Andrea Botturi, Amerigo Boiardi

Milano

All'aumentare delle opportunità terapeutiche e, conseguentemente, dei gradi di libertà nella prassi clinica, il concetto di qualità della vita correlata alla salute (HRQL), diviene tanto più importante, quanto ad esso si possono riferire scelte e criteri guida a parità di effetti sulla sopravvivenza del paziente. Inoltre, porre attenzione alla HRQL permette di muoversi nella direzione di valutare e valorizzare la relazione medico-paziente in termini più soggettivi e meno oggettivanti.

In tale contesto, la misurazione della qualità della vita del paziente, assume una connotazione che va ben al di là della semplice annotazione statistica. Infatti, tale misurazione determina un approccio differente nei confronti dei bisogni dei malati e dei relativi familiari.

Metodo

66 coppie paziente-familiare hanno preso parte al nostro studio. I pazienti, ricoverati e in corso di chemioterapia presso l'INN "C. Besta" tra il 2003 e il 2004, hanno accettato di prendere parte allo studio dopo aver letto e firmato lo specifico consenso informato, indicando un familiare presente come "altro significativo" (proxy). Ogni paziente e ogni proxy ha partecipato a un colloquio con uno stesso psicologo, secondo un'intervista semi-strutturata, sviluppata per indagare diversi ambiti relativi alla qualità di vita attuale del paziente e del familiare. Il paziente ha poi compilato il questionario FACT-BR, per la valutazione della HRQL e il NEQ, per l'analisi dei bisogni. Il proxy ha compilato anch'esso la scala FACT-BR in riferimento alla HRQL del familiare malato.

Risultati

Dai colloqui effettuati e dai risultati della scala FACT-Br ($M= 56,9$; $DS= 6,5$) emerge un contesto psico-sociale positivo, all'interno del quale il paziente riesce a riferire una HRQL accettabile, in grado di fondare prospettive future e critiche riflessioni sulla propria vita (quindi un contesto *vitale*). Ciò sembra basarsi sul controllo dei sintomi, sul rapporto fiduciario con i medici curanti e sul supporto familiare. A questo proposito i dati mettono in evidenza, come una buona condivisione familiare di informazioni ed emozioni (familial openness), misurata attraverso la distanza fra punteggi FACT fra paziente e familiare sia in grado di predire la HRQL percepita dal paziente.

Il comportamento della famiglia, così, gioca un ruolo fondamentale, per cui è opportuno conoscere la reazione della famiglia e la percezione che il paziente ne ha. Il nostro studio, infine, mette in evidenza, la presenza di un bisogno generalizzato di avere una migliore gestione delle informazioni circa la propria malattia. Lo stesso dicasi per i familiari, i quali si mostrano particolarmente necessitanti di supporto circa "il cosa fare" per aiutare il proprio familiare.

Conclusioni

I dati raccolti permettono di descrivere da vari punti di vista il contesto di vita del malato neuro-oncologico. In particolare, emerge la possibilità di costruire un processo di adattamento alla malattia tale da consentire la rivelazione di valori accettabili di HRQL. A tal fine, una varietà di risorse vengono usualmente utilizzate, da quelle legate alla salute fisica a quelle soggettive e intersoggettive. Ciò, mette in evidenza la necessità di un approccio non semplicistico alla valutazione della qualità di vita e dei bisogni dei pazienti.

GLIOMI DEL TRONCO DELL'ADULTO: FATTORI PROGNOSTICI IN 31 PAZIENTI DEL GRUPPO COLLABORATIVO DEL NORD-OVEST

Salmaggi A., Fariselli L., Milanese I., Lamperti E., Silvani A., Boiardi A., Maccagnano E., Laguzzi E.*, Rudà R.*, Soffietti R*.

I gliomi del tronco nell'adulto sono tumori rari. Una recente casistica multicentrica francese ha raccolto 48 pazienti, reclutati da 7 Centri negli anni tra il 1985 e il 1999, evidenziando una eterogeneità nel decorso clinico.

In questo studio sono stati valutati i pazienti con glioma del tronco (diagnosticato sulla base del riscontro istologico e/o clinico-radiologico) seguiti in 2 Centri Neuro-oncologici del Nord-Ovest (Istituto Nazionale Neurologico C. Besta di Milano e Dipartimento di Neurologia dell'Università di Torino). Sono state riviste le cartelle cliniche relative a 31 pazienti con caratteristiche clinico-radiologiche altamente suggestive per glioma del tronco, trattati presso i 2 Centri negli ultimi 9 anni. 18 erano di sesso maschile. L'età mediana era di 33 anni (14-78). I 3 segni/ sintomi più frequenti all'esordio erano: diplopia (in 11 casi), emiparesi (in 9), atassia (in 8). La sede del tumore alla diagnosi evidenziava una neoplasia limitata a un solo segmento del tronco in 6 casi. Nei rimanenti casi la lesione si estendeva a più livelli nel tronco e/o al cervelletto/nuclei della base. Contrast enhancement alla RMN era presente in 16 dei 31 pazienti; in tutti i pazienti le lesioni erano evidenti come iperintensità nelle sequenze T2-pesate. 18 dei 31 pazienti sono stati sottoposti a accertamento istologico (in 9 con biopsia stereotassica, in 9 con asportazione parziale della lesione).

7 pazienti risultavano affetti da astrocitoma anaplastico, 1 da glioblastoma, 9 da astrocitoma di grado II. 29 dei 31 pazienti sono andati incontro a progressione e sono stati trattati con radioterapia conformazionale. 26 sono stati altresì trattati con chemioterapia, o in combinazione con la radioterapia (21) o prima della RT (3), o alla ulteriore progressione dopo RT (3). Una risposta clinica e/o radiologica alla RT o chemioradioterapia è stata osservata nel 50% dei pazienti; il 35% dei pazienti sono rimasti stabili, mentre il 15% ha mostrato fin dall'inizio una continua progressione. Dopo un follow-up tra 9 e 102 mesi, 14 pazienti sono deceduti. La mediana di sopravvivenza viene stimata di 52 mesi.

Fattori prognostici di sopravvivenza: solo la durata dei sintomi superiore ai 4 mesi è risultata significativamente predittiva di più lungo ST ($p=0.01$ logrank). Sono un trend è stato osservato a favore di una sopravvivenza più lunga nei pazienti con istologia di II grado rispetto ai pazienti con istologia di III-IV grado ($p=0.1$). Non abbiamo riscontrato significative differenze nella sopravvivenza tra i pazienti sottoposti o non sottoposti a riscontro istologico, né nei pazienti con o senza contrast-enhancement. Non vi erano significative differenze nella sopravvivenza nei pazienti trattati con chemioradioterapia in confronto a quelli trattati con sola radioterapia alla prima progressione.

Conclusioni: Il nostro studio conferma la eterogeneità clinico-istologica e radiologica dei gliomi del tronco dell'adulto. L'intervallo di tempo dall'esordio alla progressione è molto variabile; una volta in progressione, i gliomi del tronco si comportano come gliomi di alto grado sovratentoriali. La breve durata dei sintomi prima della diagnosi e una istologia di alto grado sono fattori prognostici negativi. La difficoltà nella valutazione della risposta clinico-radiologica sottolinea la necessità di elaborare a tale fine criteri specifici per queste neoplasie.

TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE DELLE NEOPLASIE PRIMITIVE CEREBRALI: ESPERIENZA DEL GRUPPO NEURONCOLOGICO ROMAGNOLO

M. Faedi^{°°}, G. Guiducci^{*}, A. M. Cremonini^{*}, G. Paioli^{*}, S. Cerasoli^{}, L. Riccioni^{**}, L. Mariottini^{***}, N. Cimini^{°°°}, M. T. Nasi^{*}, N. Minguzzi[°], M. Frattarelli^{*}**

** U.O. Neurochirurgia / **U.O. Anatomia Patologica / °° Servizio di Oncologia / °°° U.O. di Neurologia / *** Servizio di Neuroradiologia – Ospedale “M. Bufalini” – Cesena*

° Servizio di Radioterapia – Ospedale “S. Maria delle Croci” - Ravenna

Il trattamento ottimale delle neoplasie cerebrali primitive (Gliomi) necessita di un approccio terapeutico multidisciplinare coordinato e formato da figure specialistiche dedicate: Neurochirurghi, Neurologi, Neuroradiologi, Neuropatologi, Radioterapisti ed Oncologi. Nel gennaio 2003 si è costituito, presso l'Ospedale "M. Bufalini" di Cesena, il Gruppo Neuroncologico Romagnolo (GNR) composto da tutte le figure mediche suddette collegate con gli altri specialisti di tutta l'Area Vasta Romagna. I Gliomi operati o biopsiati presso la Neurochirurgia (circa 70-80 nuovi casi ogni anno), vengono periodicamente presi in esame dal gruppo: ne risulta l'indicazione fornita al paziente ed ai familiari di un "*percorso individuale*" terapeutico e di follow-up clinico multimodale in linea con le più recenti acquisizioni della Neuroncologia.

In questa presentazione viene riportata l'esperienza del GNR nei casi di Glioblastomi operati dal Gennaio 2003.

Negli anni 1989-2002 presso la U.O. di Neurochirurgia sono stati operati, con intervento di asportazione o con sola biopsia, 890 pazienti con neoplasia primitiva cerebrale di cui 510 pazienti affetti da Glioblastoma Multifforme. Di questo gruppo la mediana di età era di 60 aa (range 10-84), ratio M:F 3:2. Il trattamento successivo all'atto chirurgico non è stato uniforme. La mediana di sopravvivenza è risultata 9 mesi; la sopravvivenza a 18 mesi (OS-18) è stata del 15%; 7 pazienti (1.3%) hanno avuto una sopravvivenza superiore a 3 anni.

Il GNR dal Gennaio 2003 a Settembre 2005 ha seguito nel loro iter terapeutico e di follow up 176 pazienti affetti da neoplasia cerebrale intrassiale primitiva.

La diagnosi istologica è stata in 95 casi (54%) di Glioblastoma Multifforme, in 12 di Astrocitoma Anaplastico, in 6 di Oligodendroglioma Anaplastico, in 4 di Oligoastrocitoma Anaplastico, in 4 di Astrocitoma diffuso, in 4 di Oligoastrocitoma, in 19 di Oligodendroglioma, oltre a 32 altre istologie rare.

Viene fatta un'analisi retrospettiva a 18 mesi di 51 pazienti affetti da Glioblastoma Multifforme trattati dal GNR: 35 pazienti con RT 60 Gy e CT adiuvante, 5 pazienti con dosi inferiori di RT (30-55Gy), in 11 pazienti si è effettuato il solo atto chirurgico (di cui 3 solo biopsia stereotassica). La RT è stata eseguita entro due mesi dall'intervento. Sono stati eseguiti controlli bimensili di RMN cerebrale e ambulatoriali in tutti i pazienti. In questi pazienti la sopravvivenza a 18 mesi (OS-18) è stata del 39%.

CONCLUSIONI

L'attività del GNR ha permesso di uniformare i trattamenti e facilitarne l'accesso, riducendo il disagio per il paziente affetto da neoplasia cerebrale e per i famigliari.

Una analisi preliminare dei dati, in considerazione anche del ridotto follow up utilizzato, permette di individuare solo una promettente differenza nella sopravvivenza, sia pure ancora non significativa.

IMPIEGO DEL 5- ALA PER LA DIAGNOSI FOTODINAMICA DEI GLIOMI MALIGNI

de' Santi M. S.; Giugliano G.; D'amico L.; Genovese M.

Unita' Operativa Complessa Di Neurochirurgia

Direttore: Dr Michele Genovese

Azienda Sanitaria Salerno 1

Ospedale "Umberto I"

Nocera Inferiore (Salerno)

La chirurgia dei tumori cerebrali non è sempre del tutto risolutiva non essendo possibile definire completamente il confine del tumore per cui è frequente la presenza di "residuo di malattia" nella cavità tumorale.

L'acido 5-aminolevulinico induce un accumulo di porfirina fluorescente nel glioblastoma multiforme, questa metodica è utilizzata per guidare la resezione del tumore.

Il 5-ALA viene somministrato per via orale 3 ore prima dell'intervento alla dose di 20 mg/Kg di peso corporeo, la resezione chirurgica del tumore deve essere effettuata entro 5 ore dalla somministrazione del farmaco.

La fluorescenza viene valutata con microscopio operatorio ZEISS che consente con le sue caratteristiche e con il pacchetto OPMI Neuro per fluorescenza di identificare e seguire durante i tempi della resezione la luce fluorescente emessa dalle cellule tumorali inglobanti porfirina.

Nei pazienti trattati viene effettuata una RMN cerebrale precoce a 48 ore dall'intervento chirurgico per valutare o meno il residuo di malattia.

Viene riportata l'esperienza del gruppo di Neurochirurgia di Nocera Inferiore (Salerno), che da 12 mesi ha iniziato ad utilizzare il 5-ALA..Non sono stati riscontrati effetti collaterali. A tutt'oggi sono stati trattati 12 pazienti con glioblastoma che nel post-operatorio hanno seguito uno stretto regime di follow-up.

La metodica ha dato risultati soddisfacenti, soprattutto per quanto riguarda il tempo di ripresa di malattia che si è mostrato significativamente più lungo.

LA RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE DEI GLIOMI CEREBRALI DI BASSO-ALTO GRADO

Alberto Gramaglia, Vincenzo Cerreta, Simonetta Nava, Francesco Mattana, Roberta Merlotti, Marco Mapelli, Chiara Bassetti

Dipartimento di Radioterapia e Fisica Sanitaria del Policlinico di Monza

La terapia di elezione dei gliomi cerebrali è sempre chirurgica; nei casi inoperabili la radioterapia è uno strumento che può produrre beneficio sia nel prolungare la sopravvivenza sia nel migliorare la qualità di vita del paziente. Con l'impiego della radioterapia postoperatoria le migliori casistiche riportano una sopravvivenza a due anni di circa il 30% per i glioblastomi multiformi e del 57% per gli astrocitomi anaplastici.

Materiali e Metodi

A partire dal giugno 1992 al dicembre 2004, sono stati trattati 262 pazienti (155 M, 107 F) affetti da gliomi cerebrali di vario grado. Di questi pazienti 49 erano affetti da gliomi di basso grado, (30 M, 19 F), di età media di 38 anni (range 9-72), volume mediano della lesione 112 centimetri cubici; 213 pazienti con gliomi alto grado, (125 M, 88 F), età mediana 49 anni (range 8-78), volume mediano 65,4 cc (range 1,2-523 cc). Nella maggior parte dei casi le lesioni erano sovratentoriali. La mediana di dose erogata è stata di 40 Gy (range 10-60 Gy) con una mediana di 15 frazioni (range 1-27) per il basso grado e 36 Gy (range 3,2-80 Gy) con una mediana di 9 frazioni (range 1-39) per gli alto grado. I sistemi stereotassici utilizzati sono stati forniti dalla ditta 3D-Line, i trattamenti radianti sono stati effettuati con fotoni X da 6 MV erogati da un acceleratore lineare VARIAN Clinac 2100c; per la conformazione del fascio fino al 1997 sono stati utilizzati collimatori sferici e successivamente il collimatore dinamico multilamellare (micromultileaf 3D-Line). La pianificazione del trattamento è stata effettuata con sistema di calcolo in 3D (inizialmente TPS SRS-PLATO e attualmente ERGO).

Risultati e Conclusioni

Nell'analisi dei risultati sono state valutate le curve di sopravvivenza secondo il metodo Kaplan-Meier nei due gruppi di paziente (basso e alto grado). All'interno dei due gruppi sono state verificate le differenze di comportamento in funzione dei volumi di trattamento per cercare di definire un sottogruppo con le migliori prospettive prognostiche. Per il basso grado la mediana di sopravvivenza non è stata significativamente differente mentre per il gruppo di pazienti con gliomi di alto grado si è notata una differenza, statisticamente significativa, tra lesioni con volume inferiore o superiore ai 60 centimetri cubici (circa 5 cm di diametro massimo). Nei pz con volume inferiore ai 60 cc la mediana di sopravvivenza è stata significativamente migliore. In questo gruppo di pazienti sono state irradiate, con metodiche ad alta dose per frazione (fino a 5 Gy), quasi esclusivamente lesioni tumorali in sedi non motorie a destra (nei destrimani) ed è, non sorprendentemente, in questo sottogruppo (10 pazienti su 35) che si sono avute le migliori percentuali di sopravvivenza. In base a tali risultati si può supporre che, con metodiche di definizione di target più avanzate, si possa aspirare a simili risultati con maggiore frequenza e anche in distretti funzionalmente più complessi e critici.

RADIOTERAPIA-TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE PIU' TEMOZOLOMIDE ADIUVANTE NEI GLIOMI DI ALTO GRADO: ESPERIENZA PERSONALE

C. Peca *, R. Pacelli°, A. Marinelli°, A. Elefante, F. Maiuri***

Dipartimento di Scienze Neurologiche Cattedra di Neurochirurgia e Cattedra di Neuroradiologia**, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Servizio di Radioterapia°, Dipartimento di endocrinologia, oncologia molecolare e clinica, Cattedra di Oncologia°, Università Federico II, Napoli*

Lo studio riporta l'esperienza personale sul trattamento dei gliomi di alto grado con radioterapia e temozolomide concomitante e/o adiuvante.

Trentacinque pazienti con gliomi di alto grado operati sono stati sottoposti a radioterapia conformazionale con 60 Gy frazionati in 30 sedute + temozolomide concomitante (75 mg/m²/die per 42 giorni) + temozolomide adiuvante (150-200 mg/m² x 5 gg ogni 28 giorni per 6 cicli). I fattori presi in considerazione sono stati entità della resezione chirurgica, periodo libero di malattia, condizioni neurologiche (KPS), quadro di risonanza magnetica e sopravvivenza. I dati sono stati paragonati con quelli di un gruppo di 40 pazienti trattati con chirurgia, radioterapia e temozolomide solo adiuvante e di un gruppo di 50 pazienti trattati solo con chirurgia e radioterapia.

I risultati dimostrano una sopravvivenza maggiore con migliore KPS nei pazienti trattati con temozolomide, soprattutto se sia concomitante che adiuvante.

RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA CON TEMOZOLOMIDE NEI PAZIENTI CON GLIOMA MALIGNO

de' Santi M.S.; Giugliano G.; D'amico L.; Genovese M.

*Unita' Operativa Complessa Di Neurochirurgia
Direttore: Dr Michele Genovese
Azienda Sanitaria Salerno 1 Ospedale "Umberto I"
Nocera Inferiore (Salerno ^ Italia)*

Nei tumori cerebrali maligni dopo l'intervento chirurgico di asportazione del tumore si è ormai diffuso, dopo l'evidenza dei risultati ottenuti, l'impiego del protocollo combinato di radioterapia e chemioterapia con temozolomide (75 mg/m²) durante le 6 settimane di radioterapia per proseguire per almeno 6 cicli con temozolomide 200 mg/m² per 5 gg consecutivi ogni 28 gg. Viene presentata l'esperienza del Gruppo di Neurochirurgia di Nocera Inferiore (Salerno). Sono stati trattati 21 pazienti col protocollo combinato (STUPP), non sono stati riscontrati effetti collaterali, la tossicità è stata accettabile, e soprattutto il Karnofsky si è mantenuto costante.

Abbiamo riscontrato nei pazienti trattati una sopravvivenza media di 16 mesi con un tempo di ripresa di malattia di 11 mesi, in merito alle risposte. 5 R.P. e 11 S.D. (76%).

Vengono inoltre riportate alcune esperienze in merito all'impiego di temozolomide ad uso continuo, un caso di gliomatosi diffusa 250 mg/die per 5 gg ogni 14 gg, tre casi di recidiva di glioblastoma 150 mg/die a settimane alterne, tre casi di metastasi temozolomide 75 mg/m² per tutta la durata della radioterapia (sei settimane) per poi proseguire come il protocollo classico. I risultati appaiono promettenti per proporre nuove schedule terapeutiche di impiego di temozolomide con aumento della dose-intensity nel rispetto della qualità della vita.

TEMOZOLOMIDE DURANTE E DOPO IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOBLASTOMA MULTIFORME

V. Donato, A. Papaleo, S. Monello, A. Castrichino, E. Banelli, M. Salvati, R. Delfini

Unità di Radioterapia, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Policlinico "Umberto I", Università di Roma "La Sapienza"

OBIETTIVI: L'attuale trattamento standard nei pazienti con glioblastoma multiforme è l'asportazione chirurgica, quando possibile, seguita da radioterapia adiuvante associata a temozolomide, somministrato durante e dopo la radioterapia. Questo studio è stato realizzato per verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento radiochemioterapico concomitante.

MATERIALI E METODI: Quarantatre pazienti di età media 57 anni (range, 7-77), sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di craniotomia o biopsia stereotassica per glioblastoma multiforme.

Dopo l'intervento venivano valutati il Karnofsky performance score ed il Barthel Index per ciascun paziente: rispettivamente KPS medio =70 (range, 60-90), BI>10.

Temozolomide (75 mg/m² al giorno per 6 settimane) veniva somministrato per via orale in concomitanza con il trattamento radioterapico 3D conformazionale sulla lesione (per una dose totale di 60Gy in 30 frazioni da 2 Gy per 5 giorni a settimana per sei settimane).

Alla fine della radiochemioterapia, la somministrazione di temozolomide continuava alla dose di 150-200 mg/m² giorni 1-5 con un intervallo di 28 giorni fino a ripresa di malattia o comparsa di tossicità grave.

RISULTATI: Abbiamo analizzato i dati a nostra disposizione mediante il metodo di Kaplan-Meier al fine di valutare la percentuale di sopravvivenza libera da malattia (progression-free survival o PFS) at 6, 12, 24, mesi, la sopravvivenza totale e la tossicità del trattamento.

Il tempo di progressione è noto per 41 pazienti, mentre 2 sono stati persi al follow-up.

Per tutti i pazienti la sopravvivenza libera da malattia a 6 mesi è stata del 65%, la PSF a 12 mesi del 44% e a 24 mesi del 6%.

Il tempo medio tra l'intervento e la ripresa o la progressione della malattia è stata di 23 settimane.

La sopravvivenza attuariale a 1 e 2 anni è stata rispettivamente del 64% e 20%.

La sopravvivenza totale media è di 16 mesi.

Rari e non gravi sono stati i casi di tossicità non ematologica (2%).

Durante il trattamento concomitante, nel 6% dei pazienti si sono verificati episodi di neutropenia, trombocitopenia e anemia di grado 3 o 4. Un paziente ha inoltre contratto una infezione da *Pneumocystis carinii*.

Durante il trattamento adiuvante con temozolomide il 10% dei pazienti ha riportato neutropenia e/o trombocitopenia di grado severo, il 25% di grado basso o moderato.

CONCLUSIONI: Il trattamento adiuvante combinato con radioterapia e temozolomide risulta efficace e ben tollerato. Questo regime terapeutico seguito da chemioterapia adiuvante è effettivamente in grado di prolungare la sopravvivenza totale dei pazienti affetti da glioblastoma multiforme.

GLIOMATOSI CEREBRALE SECONDARIA A GANGLIOGLIOMA

Laguzzi E, Rudà R, Trevisan E, Soffietti R.

Servizio di Neuro-oncologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze ed Oncologia, Università ed Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino

INTRODUZIONE. La gliomatosi cerebrale è una non frequente neoplasia gliale di origine incerta, infiltrante e diffusa ad almeno tre lobi cerebrali. Può comparire de novo (primitiva) o dall'estensione di un glioma inizialmente più circoscritto (secondaria).

CASO CLINICO. Una donna di 31 anni è stata sottoposta nel 1999 ad asportazione di ganglioglioma grado II temporale destro, esordito con crisi tipo grande male. Non seguivano terapie adiuvanti. Nel 2001 la paziente è stata nuovamente operata per recidiva locale, con diagnosi istologica di ganglioglioma con componente gliale anaplastica, ed ha successivamente effettuato radioterapia focale (61.2 Gy in 34 sedute). A gennaio 2002 ha iniziato chemioterapia con temozolomide schema standard, sospesa dopo 3 cicli per progressione di malattia. Dall'aprile 2002 ha intrapreso chemioterapia di seconda linea con PCV: effettuati complessivamente 6 cicli, con risposta completa della componente enhancing. La terapia è stata quindi sospesa per persistente mielotossicità e la paziente posta in follow up fino al febbraio 2005, quando in RM si evidenziava un'estensione della neoplasia a livello dell'emisfero destro, ma anche al centro semiovale ed alla regione paratrigonale controlaterali, in un quadro compatibile con gliomatosi cerebrale secondaria. Dal marzo 2005 ha effettuato chemioterapia con temozolomide a settimane alterne, sospesa dopo 2 mesi per progressione clinica e radiologica. E' stata quindi proposta una terapia di salvataggio con fotemustina ev, attualmente in corso la fase di induzione.

ENCEFALOPATIA TARDIVA POST-ATTINICA AD ANDAMENTO ICTALE: EFFICACIA DEL TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE

F. Imbesi*, E. Marchioni°, F. Caprioli°, C. Uggetti+, T.E. Poloni*, D. Mariani*, A. Galli*, M. Ceroni°**

**Dept of Neurology, Policlinico di Monza, Monza, Italy*

° Dept of Neurology and + Dept of Neuroradiology, Neurological Institute IRCCS Mondino, University of Pavia, Italy

INTRODUZIONE: l'encefalopatia tardiva ad andamento ictale è una rara complicanza che si può osservare in pazienti che sono stati sottoposti a radioterapia per gliomi cerebrali. Dopo un'attenta disamina della letteratura, non abbiamo trovato né casistiche né singole descrizioni di pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia affetti dalle stesse manifestazioni cliniche. La classificazione attuale delle complicanze neurologiche tardive della radioterapia contempla l'esistenza di accidenti vascolari acuti solo in seguito a lesioni endoteliali dei tronchi sovraortici, le cui ripercussioni cliniche sono ben diverse da quelle osservate in questi pazienti. Infatti questo capitolo descrive solo condizioni caratterizzate da infarti cerebrali macroscopici nel territorio di distribuzione delle grosse arterie.

Le complicanze tardive della radioterapia rappresentano in ogni caso condizioni cliniche di estrema gravità con ripercussioni importanti sull'autonomia del paziente e sulla durata della sopravvivenza.

MATERIALI E METODI: abbiamo osservato 4 pazienti (1 oligodendroglioma, 2 astrocitomi di II° e 1 astrocitoma anaplastico) con una lunga sopravvivenza (da 5 a 12 anni) che sono stati sottoposti dopo intervento chirurgico a radioterapia convenzionale da 2 a 6 anni prima della comparsa dei sintomi. Tutti i pazienti hanno sviluppato una complessa sindrome neurologica caratterizzata da manifestazioni acute ricorrenti focali o multifocali, talora con alterazione dello stato di coscienza (in un caso fino al coma), in un contesto clinico di progressivo decadimento delle funzioni cognitive. Gli episodi acuti erano contraddistinti da deficit motori lateralizzati e/o crisi epilettiche. La RMN dell'encefalo evidenziava un'atrofia diffusa senza evidenza di lesioni focali, di recidiva tumorale, né di radionecrosi. L'angiografia cerebrale era nella norma, e una TC SPECT eseguita in un caso evidenziava una diffusa ipoperfusione. Durante la fase acuta i pazienti sono stati trattati con metilprednisolone 1gr/die per 5 giorni senza un chiaro miglioramento clinico. La somministrazione associata di eparina 12.500 UI 2 volte/die e prednisone ha invece migliorato lo stato di vigilanza e risolto i segni focali. In questi pazienti è stato impostato poi un trattamento anticoagulante continuativo con discreto controllo della sintomatologia. In un paziente che aveva sospeso la terapia anticoagulante si è verificato un peggioramento clinico, regredito al ripristino della terapia eparinica.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE: La nostra esperienza dimostra che gli effetti tardivi della radioterapia sul sistema nervoso centrale possono avere caratteristiche diverse rispetto a quelle previste dalla classificazione attuale. Il quadro clinico può precipitare improvvisamente per la comparsa di complicanze gravi al punto da compromettere la sopravvivenza del paziente. Le manifestazioni più gravi possono essere precedute, anche per anni, da crisi epilettiche o da attacchi ischemici transitori, il cui riconoscimento riveste un'evidente importanza in funzione della strategia terapeutica da adottare. Nei nostri pazienti la terapia con farmaci anticoagulanti associati alla terapia cortisonica ha portato ad una rapida

regressione dei deficit neurologici più invalidanti durante le fasi di riacutizzazione della malattia. In un caso ha invertito l'andamento del decorso clinico che sembrava irrimediabilmente avviato verso l'exitus. Abbiamo constatato che la somministrazione di corticosteroidi, come unico presidio farmacologico, non è efficace durante le fasi acute. I risultati favorevoli sono stati osservati dopo l'aggiunta degli anticoagulanti. Questo non permette di formulare un giudizio sul ruolo effettivo esercitato dagli steroidi in questa fase della malattia. L'efficacia del trattamento a scopo preventivo, utilizzando l'associazione dei due farmaci, dovrà essere rivalutata dopo un periodo di osservazione maggiore, anche se l'impressione ricavata fino ad ora sembra incoraggiante. Questa sindrome, verosimilmente attribuibile ad una microvasculopatia cerebrale di natura vasculitica indotta dal trattamento radiante, non è attualmente riportata in letteratura e può essere considerata una nuova entità tra le complicanze tardive del trattamento radiante.

Bibliografia: Karim ABMF et al: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36:549-556

STUDIO PROSPETTICO MONOISTITUZIONALE DI FASE II: CONFRONTO DELL'ASSOCIAZIONE TALIDOMIDE + TEMOZOLOMIDE VERSUS SOLA TEMOZOLOMIDE IN PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA DI NUOVA DIAGNOSI

M. Riva, F. Imbesi, G. Natoli, P. Trapani, G. Talamonti, G. D'aliberti, R. Sterzi, M. Collice

NeuroOncologia - Dpt di NeuroScienze; Ospedale Niguarda, Milano

INTRODUZIONE

Obiettivo del trattamento nei pazienti con gliomi maligni è ridurre i deficit neurologici e incrementare la sopravvivenza, mantenendo la miglior qualità di vita possibile. In pazienti affetti da glioblastomi di prima diagnosi, con un approccio multidisciplinare integrato chirurgico, radio e chemioterapico si possono ottenere mediane di sopravvivenza compresa tra 9 e 15 mesi. Fino ad oggi poche associazioni chemioterapiche si sono dimostrate efficaci per il trattamento dei pazienti affetti da tumori del SNC. L'utilità di un'associazione si basa sulla conoscenza dei diversi meccanismi d'azione di ciascun farmaco e sull'assenza di tossicità combinata. La neo-angiogenesi è una delle principali caratteristiche patologiche dei gliomi maligni, che necessitano per il loro sviluppo di un abbondante apporto di nutrienti ematici. La talidomide è un agente antiangiogenetico, di cui è stata dimostrata una modesta efficacia clinica prevalentemente in studi su soggetti affetti da recidive di gliomi maligni, già pluritrattati. L'associazione con un antiblastico come la temozolomide è giustificata dal differente meccanismo d'azione e profilo di tossicità dei due agenti. In questo studio sono stati quindi valutati efficacia e tossicità clinica della chemioterapia adiuvante con sola temozolomide rispetto alla sua associazione con talidomide dopo radioterapia convenzionale, in pazienti adulti, alla prima diagnosi di glioblastoma. L'end-point primario misurato è stato l'overall survival in quanto la popolazione in esame, per ragioni specifiche da caso a caso, non è stata sottoposta a trattamenti di seconda linea alla recidiva -se non le terapie di supporto- evitando così errori o interferenze di valutazione. End-point secondari: la percentuale di sopravvissuti a 6-12-18 e 24 mesi e gli effetti collaterali osservati. Risposta clinica intermedia, progressione di malattia e tossicità riscontrate sono stati monitorati secondo i criteri di Mc'Donald e i CTC, con particolare attenzione alle eventuali modificazioni della dose dello steroide prima degli accertamenti neuroradiologici.

CASISTICA & RISULTATI

A partire dal 1999, sono stati arruolati 46 pazienti adulti, con diagnosi di glioblastoma documentata istologicamente e confermata da due distinte valutazioni anatomo-patologiche, sottoposti a stadiazione dell'eventuale residuo di malattia dopo l'asportazione, senza malattie concomitanti e con un quadro ematologico, epatico e renale adeguato. Tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia secondo il trattamento convenzionale (60 Gy LINAC entro 5 settimane dall'atto chirurgico), stratificati per età e sede di malattia e assegnati ai due diversi trattamenti unicamente in base alla adesione (accettazione sottoscritta del Modello Ministeriale di Consenso Informato) o negazione della partecipazione alla sperimentazione del farmaco Thalidomide: 23 pazienti sono stati trattati con temozolomide secondo schedula classica (200mg/m² per 5 giorni ogni 28 giorni), mentre gli altri 23 pazienti hanno ricevuto, oltre alla temozolomide secondo la stessa schedula, anche la talidomide, somministrata per via orale in compresse da 100mg al momento di coricarsi sino alla dose massima tollerata (in un gruppo di pazienti -il 13%- compresa fra 800 e 1200mg/die nei restanti compresa fra 200 e

400mg/die). I due gruppi di pazienti erano omogenei oltre che per le caratteristiche demografiche anche per quelle cliniche e per le variabili considerate prognosticamente rilevanti. I farmaci sono stati somministrati per via orale fino alla comparsa di tossicità o progressione di malattia clinica e radiologica. Le tabelle e la figura seguenti riassumono i principali dati.

CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma la buona efficacia e tollerabilità del trattamento con temozolomide: in pazienti con glioblastoma alla prima diagnosi e senza ulteriori trattamenti alla recidiva la mediana di sopravvivenza riscontrata è sovrapponibile al dato della letteratura. Al momento il singolo principio farmacologico secondo schedula classica adiuvante o secondo la più innovativa schedula concomitante alla radioterapia sembra essere la scelta migliore a parità di efficacia e minori effetti collaterali .

L'associazione con talidomide, in questo studio, non ha comportato un aumento della sopravvivenza, ma solo una maggiore incidenza di effetti collaterali, anche letali. Di interesse quindi ancora teorico alcune considerazioni circa la possibilità di una azione sinergica fra farmaci citostatici anti-angiogenetici e citotossici. In particolare per quanto riguarda:

- 1] *il profilo di efficacia-tossicità* è necessario attendere la valutazione dei farmaci derivati dalla Talidomide, come la lenalidomide;
- 2] *il modello sperimentale in studio*, stante la pessima prognosi temporale del glioblastoma, i farmaci anti-angiogenetici potrebbero richiedere tempi di latenza dell'effetto superiori e quindi essere utili nell'inibire la progressione tumorale dei gliomi low-grade;
- 3] *il corretto timing di somministrazione*, senza entrare nel controverso argomento della radio-biologia e del target vascolare nei gliomi, restano da definire i rispettivi effetti dell'ipossia sull'efficacia della radioterapia in aree ipovascolarizzate e sull'induzione della neo-angiogenesi, obiettivo della terapia anti-angiogenetica.

Tabella 1: caratteristiche clinico-demografiche della popolazione in studio.

	All pts (n= 46)	TMZ + THAL (n=23)	TMZ (n=23)	Statistic al Analys is
- Sex				
Male	27 (59%)	12	15	<i>n s</i>
Female	19 (41%)	11	8	<i>n s</i>
Male:Female ratio	1.4:1	1.1:1	1.9:1	<i>n s</i>
- Age at diagnosis				
Median	56.5	59	54	<i>n s</i>
Range	(28-70)	(28-70)	(32-66)	<i>n s</i>
- Site and side				
T	10 (22%)	5 L	5 L	<i>n s</i>
F	4 (9%)	2 R	2 R	<i>n s</i>
F-T	20 (43%)	10 (6 L - 4 R)	10 (6 L - 4 R)	<i>n s</i>
F-T-P-O	12 (26%)	6 R	6 R	<i>n s</i>
- Preoperative symptoms				
HICP	24 (52%)	13	11	<i>n s</i>
Epilepsy	9 (20%)	5	4	<i>n s</i>

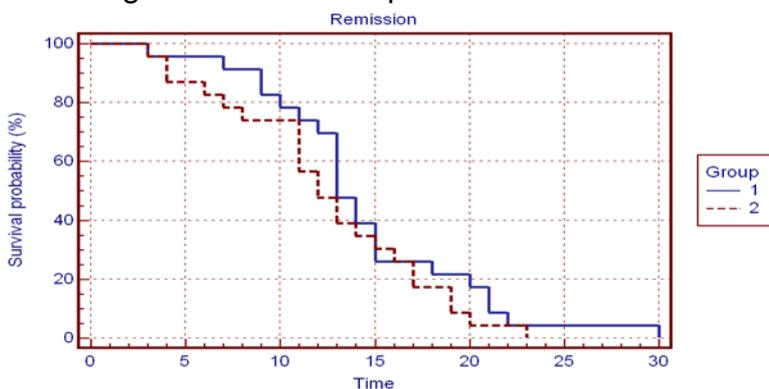
Focal deficits	13 (28%)	5	8	<i>n s</i>
- Extent of surgery				
Gross total removal	11 (24%)	5	6	<i>n s</i>
Subtotal resection	32 (70%)	16	16	<i>n s</i>
Biopsy	3 (6%)	2	1	<i>n s</i>
- Overall survival		13	12	<i>n s</i>
- Cycle/months - Median		5 and 5	5	<i>n s</i>

Tabella 2: tossicità osservate.

	All pts 46 (%)	TMZ + THAL 23 (%)	TMZ 23 (%)	Statistical Analysis
TE*	4 (9%)	4 (17%)	0	<i>n s</i>
Rash	2 (4%)	2 (9%)	0	<i>n s</i>
Drowsiness	6 (13%)	6 (26%)	0	<i>n s</i>
Constipation	2 (4%)	2 (9%)	0	<i>n s</i>
CTC myelosuppression III° - IV°	5 (11%)	2 (9%)	3(13 %)	<i>n s</i>

*TE : TromboEmbolic, Pulmonary or Peripheral Venous, events

Figura 1: curve di sopravvivenza



TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME DI NUOVA DIAGNOSI: UTILIZZO PRECOCE DELLA TEMOZOLOMIDE

Cicero S., Fagone S., Akshik A., Dollo C., Furnari M., Guarnera F., Messina S., Nicoletti G., Zingale A., Consoli V.

Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia, Ospedale Garibaldi, Catania

Obiettivi: La terapia del GBM è tuttora oggetto di discussione. Le ultime raccomandazioni dell'AINO, rimarcano l'utilità del trattamento multidisciplinare, che comprende la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia. Per quest'ultima si raccomanda l'utilizzo della temozolomide in prima linea, per la sua efficacia e tollerabilità oramai dimostrata. Gli autori propongono un utilizzo precoce post-chirurgico della temozolomide assumendo come razionale che l'alterazione della barriera emato-encefalica e la rivascolarizzazione che si verificano nella sede dell'intervento chirurgico, determinino un aumento della biodisponibilità locale del farmaco.

Pazienti e metodi: dall'ottobre 2000 al febbraio 2004, abbiamo sottoposto a trattamento chirurgico

per glioblastoma multiforme 30 pazienti (età mediana 57 anni, range di 36-77). L'asportazione è stata macroscopicamente radicale in 10 casi, subtotale in 16, biopsia in 4. Tutti i pazienti hanno ricevuto una somministrazione neoadiuvante (entro 7-10 giorni dall'intervento) di temozolomide al dosaggio di 200 mg/m²/die per 5 giorni. Entro 40 giorni dalla chirurgia, i pazienti sono stati trattati con radioterapia convenzionale e temozolomide concomitante (75 mg/m²/die). Quindi è proseguito il trattamento adiuvante con temozolomide (200 mg/m²/die per 5 giorni ogni 28 giorni) fino a progressione di malattia o due anni di trattamento.

Risultati: tutti i pazienti hanno ben tollerato il farmaco, eccetto che in due casi, in cui si è avuta una grave trombocitopenia, risolta con la riduzione del dosaggio di temozolomide. La sopravvivenza complessiva mediana è stata di 16 mesi (range di 3-36); la sopravvivenza a 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 26.7% e 20%. Mediana del PFS 12 mesi (range 1-36). Cinque pazienti sono viventi. La mediana del KPS è stata di 80 (range 40-100). In due casi si è documentata riduzione del residuo di malattia. Due pazienti hanno sviluppato metastasi spinali da GBM. Abbiamo inoltre riscontrato una moderata correlazione fra residuo post-operatorio e sopravvivenza.

Conclusioni: i nostri risultati sembrano confermare l'importanza del trattamento multidisciplinare del GBM e l'efficacia e la tollerabilità della temozolomide. Riteniamo di particolare importanza il trattamento chemioterapico neoadiuvante.

CHEMIOTERAPIA DI SALVATAGGIO CON PROCARBAZINA (P) E FOTEMUSTINA (F) COME TERZA LINEA DI CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA MALIGNO RECIDIVO

Lamperti E., Silvani A., Eoli M., Salmaggi A., Botturi A., Fiumani A., Boiardi A.

Dipartimento di Neuro-oncologia Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta. Milano

Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la tossicità di una associazione di Procarbazina e Fotemustina, somministrata come terza linea di chemioterapia in Pazienti affetti da gliomi maligni recidivi (20 GBL-8 AA) o in progressione. Sono stati inclusi nello studio 28 Pazienti con età mediana di 48.5 anni (range 60-90) e KPS mediano di 80 (range 60-90). Tutti i Pazienti erano stati precedentemente trattati con chirurgia, radioterapia e una prima linea di chemioterapia con CDDP (100 mg/mq giorno 1) + BCNU (160 mg/mq giorno 2). Tutti, successivamente alla prima recidiva, erano stati trattati con temozolomide (200mg /mq giorni 1-5). Al momento dell'inclusione in studio, tutti i Pazienti avevano una evidenza radiologica (RM) di recidiva-progressione della malattia. I Pazienti sono stati trattati con una associazione di Procarbazina (450 mg in tre somministrazione giornaliere) giorni 1-3 e nel giorno 3; 30 minuti dopo l'ultima somministrazione di Procarbazina con Fotemustina (120 mg/mq in 60 minuti). Il trattamento è stato ripetuto ogni cinque settimane fino alla progressione di malattia o alla comparsa di tossicità limitanti. Sono stati somministrati complessivamente 70 cicli di chemioterapia (median 3 range 1-6). Dopo due cicli di chemioterapia abbiamo osservato (RM con gadolinio) in accordo con i criteri di Mac Donald 3 risposte parziali della durata rispettivamente di 20, +46 e + 52 settimane, tutte in Pazienti con originaria diagnosi di astrocitoma anaplastico. Le stabilizzazioni sono risultate 16 (range della risposta 10 ^ 20 settimane). Il Median time to progression è risultato di 19.3 settimane, mentre il Median Survival calcolato dall'inizio della chemioterapia di terza linea è risultato di 32.9 settimane (range 4-52)

Quattro Pazienti hanno presentato tossicità significative: una neutropenia di grado quattro della durata di 9 giorni e tre elevazioni delle trasamminasi di grado 3. Non si sono verificate altre tossicità di rilievo.

Questa combinazione di chemioterapici tesa a ripristinare la sensibilità alla nitrosourea (fotemustina) mediante una modulazione della AGAT da parte del pretrattamento con procarbazina è risultata ben tollerata. E ha dimostrato una certa efficacia anche in Pazienti pesantemente trattati in particolare non tanto come indice di risposte ma come prolungate stabilizzazioni di malattia.

TEMOZOLOMIDE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI BASSO GRADO: ESPERIENZE CLINICHE

Fagone S., Cicero S., Akshik A., Dollo C., Furnari M., Guarnera F., Messina S., Nicoletti G., Zingale A., Consoli V.

Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia, Ospedale Garibaldi, Catania

Il trattamento ottimale dei gliomi di basso grado rimane uno dei temi più dibattuti della neuro-oncologia. L'indirizzo attuale riconosce un ruolo importante alla chirurgia in casi ben definiti, mentre vi sono evidenze che sembrano indicare un ruolo della radioterapia solo alla progressione di malattia. E' invece cresciuta l'attenzione per la chemioterapia, in particolare modo in seguito ai risultati ottenuti con la temozolomide, in termini sia di efficacia che di tollerabilità. Noi presentiamo 8 casi (4 maschi e 4 donne) di gliomi di basso grado, dei quali 4 della serie oligodendrogliale, 3 astrocitari e 1 oligoastrocitario. In 5 pazienti si dimostravano aree di progressione all'esame istologico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico (biopsia/asportazione subtotale). La radioterapia è stata eseguita su 3 pazienti. In tutti i casi abbiamo somministrato la temozolomide al dosaggio di 200 mg/mq/die per 5 giorni ogni 28 giorni. In 3 casi abbiamo avuto una documentata riduzione di malattia, in 3 una stabilizzazione e in due casi una progressione di malattia. In relazione alla storia naturale dei gliomi di basso grado, occorrono tempi di follow-up più lunghi per avere ulteriori dati.

RUOLO DELLA BIOPSIA STEREOTASSICA NELLA STRATEGIA TERAPEUTICA DEI TUMORI CEREBRALI

Iorio G., Marino M., Parbonetti G., *Muccio F.C.,*Savarese F., Catapano G.

U.O.C. Neurochirurgia – Az. Osp. “G. Rummo”, Benevento

**U.O.C. Neuroradiologia – Az. Osp. “G. Rummo”, Benevento*

Introduzione: La biopsia stereotassica nasce dall'esigenza di poter raggiungere un "target" intracranico con la massima precisione ed il minimo danno alle strutture circostanti (vantaggi nell'utilizzo con lesioni piccole e profonde). Consente, infatti, nei casi di lesioni profonde e/o multiple, di dubbia interpretazione istologica, di porre una diagnosi di certezza ed avviare i pazienti ad un più corretto iter terapeutico.

Materiali e metodi: la nostra casistica, in due anni di attività, è costituita da 38 pazienti, di cui 22M e 16F di età media 46 anni, sottoposti a biopsia stereotassica. L'indicazione alla procedura biotica era data dalla presenza di lesioni profonde intra-assiali, lesioni multiple in assenza di neoplasie extracraniche note, lesioni estese, infiltranti, non suscettibili di interventi di citoreduzione; essa infatti è l'unico strumento diagnostico che consente di porre la diagnosi isto-patologica delle lesioni cerebrali in maniera relativamente poco invasiva. Tutte le procedure sono state effettuate con casco stereotassico Leksell ed una TC cranio con Mdc per il calcolo delle coordinate e la scelta del "target". Per ogni "slice" della TC è stata calcolata l'altezza del target (z) utilizzando i punti di riferimento (localizzatori)¹. Le coordinate A-P (x) e laterali (y) sono state calcolate col software della neuronavigazione (Stealth Station –programma "Frame link"- Medtronic^R).

Partendo dalla constatazione, così come confermato dai dati della letteratura, che uno dei limiti della biopsia stereotassica è rappresentato da un reperto istologicamente non diagnostico, negli ultimi casi, per una più accurata scelta del target biotico, abbiamo cominciato ad utilizzare anche la RM encefalo con valutazione della "perfusion"^{2,3}. Fondendo le immagini neuroradiologiche con l'ausilio del neuronavigatore, è stato possibile coniugare la precisione dei reperti anatomici TC (assenza di effetti di distorsione) con una maggiore attendibilità del campione tissutale, scelto in base anche al comportamento biologico oltre che sulla base delle indagini radiologiche. Sempre allo scopo di ridurre al minimo il numero di biopsie non diagnostiche, abbiamo eseguito di routine un esame istologico intraoperatorio che ci ha confermato la natura patologica del campione prelevato. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TC cranio post-operatoria entro le 24 ore dall'intervento per documentare l'esecuzione corretta del prelievo nella sede dove vi era presa di contrasto, escludere eventuali sanguinamenti ed in alcuni casi a conferma dell'ottenimento di una discreta decompressione con evidente miglioramento sintomatologico in quanto la lesione si è presentata cistica ed è stato possibile svuotarla del suo contenuto.

Nella nostra casistica non abbiamo avuto mortalità, ci sono stati due casi di emorragia intratumorale (evidenziati alla TC cranio post-operatoria) ed un solo caso di mancata definizione diagnostica.

Conclusioni: la biopsia stereotassica è una tecnica chirurgica di semplice esecuzione dotata di una sensibilità diagnostica che va dal 92 al 98% ed una specificità dell'80%; presenta un'accuratezza nel raggiungimento del target in mani esperte pari od inferiore all'1% e vi è un tasso di discordanza con la diagnostica radiologica che va dal 10 al 25%.

E' possibile infatti, dopo la raccolta e l'elaborazione dei dati, definire con accuratezza non solo il target, ma anche la traiettoria più breve e sicura, evitando strutture funzionali importanti e

grossi vasi. Laddove però abbiamo ritenuto che la percentuale di rischio per il paziente potesse essere elevata, ad esempio lesioni della regione pineale e/o aggettanti nelle cavità ventricolari sovratentoriali, abbiamo preferito utilizzare rispettivamente nel primo caso un approccio diretto con biopsia a cielo aperto (ricca vascolarizzazione) e nel secondo caso un approccio per via endoscopica.

Per tutte queste ragioni, e dal momento che la diagnostica per immagini oggi non consente ancora di poter fare diagnosi di certezza, rimane una procedura imprescindibile per un corretto inquadramento patologico e per una altrettanto corretta impostazione terapeutica.

Bibliografia essenziale:

1. Frameless stereotaxy with scalp-applied fiducials markers for brain biopsy procedures: experience in 218 cases. *G.H. Barnett, M.D., D.W. Miller, M.D., and J. Weisenberger, R.T.(C.V.)* – Center for Computer-Assisted Neurosurgery, The Brain tumor and Neuro-oncology Center, and The Cancer Center, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.
2. Frameless Stereotactic Neurosurgery Using Intraoperative Magnetic Resonance Imaging: Stereotactic Brain Biopsy. *Neurosurgery*. 47(5):1138-1146, November 2000. *Moriarty, Thomas M. M.D., Ph.D.*; Boston, Massachusetts
3. Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging: *Antonio C.M. Maia Jr., M.D., Suzana M.F. Malheiros, M.D., Antonio J. da Rocha, M.D., Joao N. Stávale, M.D., Iara F. Guimaraes, M.D., Lia R.R. Borges, M.D., Adrialdo J. Santos, M.D., Carlos J. da Silva, M.D., Julieta G.S.P. de Melo, M.D., Oreste P. Lanzoni, M.D., Alberto A. Gabbai, M.D., And Fernando A.P. Ferraz, M.D.* Centro de Medicina Diagnóstica Fleury; and Departments of Neurology, Neurosurgery, and Pathology, Universidade Federal de Sao Paulo, Brazil

NOSTRA ESPERIENZA NELLE BIOPSIE CEREBRALI NEL PERIODO 2002-04

D'Onofrio G., Buono V., De Santi S., Giugliano G., Genovese M.

U.O. Neurochirurgia Nocera Inferiore, Salerno

Riportiamo la nostra esperienza nel periodo 2002-2004 in cui abbiamo eseguito 40 biopsie cerebrali frameless e frame based.

Vogliamo enfatizzare il nostro protocollo che prevede l'utilizzazione del neuronavigatore in entrambe le tecniche e che ci ha consentito di ridurre al minimo statistico sia le complicanze emorragiche che l'errore diagnostico.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE: CONDIZIONI PATOLOGICHE RARE CHE POSSONO SIMULARE UN GLIOMA

C. Bomprezzi, S. Morresi, A.M. Mauro, L. Provinciali, *F. Formica, *M. Scerrati

*Clinica Neurologica e Clinica Neurochirurgia
Dipartimento di Scienze Neurologiche e Motorie
Università Politecnica delle Marche, Ancona*

Introduzione

Varie sono le condizioni patologiche che possono mimare, sia clinicamente che radiologicamente, una lesione neoplastica. Può trattarsi di patologie infiammatorie, infettive, vascolari e metaboliche le quali possono presentare caratteristiche simili alle immagini di risonanza magnetica.

La diagnosi di neoplasia cerebrale, presuntiva alle immagini neuroradiologiche, diviene certa dopo analisi istologica. I dubbi sulla natura nascono quando il prelievo istologico risulta impossibile o estremamente difficoltoso, tale da comportare per il paziente rischi troppo elevati. L'impossibilità ad acquisire una diagnosi di certezza genera seri problemi nell'organizzazione del programma terapeutico successivo.

Riportiamo la descrizione di cinque casi esemplificativi, molto diversi tra loro per esordio clinico e diagnosi finale, accomunati dal fatto che, in prima istanza, alle indagini neuroradiologiche avevano fatto nascere il sospetto di una lesione di natura neoplastica.

Case reports

Descriviamo inizialmente due casi di neurolisteriosi, una malattia infettivo-infiammatoria del sistema nervoso centrale, causata dalla *Listeria Monocytogenes*. I nostri pazienti hanno presentato un decorso clinico bifasico: una fase prodromica della durata di pochi giorni, individuata dopo un'anamnesi mirata, caratterizzata da malessere generalizzato, cefalea e febbre, seguita dalla comparsa subacuta di deficit neurologici focali e, in un caso, da modesta compromissione dello stato di coscienza.

La diagnosi, solitamente difficile per questa patologia, è stata posta grazie al riscontro sierologico di incremento del titolo anticorpale per la *Listeria* e confermata dall'ottima risposta clinico-radiologica alla terapia antibiotica specifica.

Sono stati poi esaminati i casi di due rari tipi di malattia demielinizzante. Per il primo paziente che ha presentato clinicamente l'esordio subacuto di una emiparesi sinistra e alla risonanza magnetica l'evidenza di una vasta lesione emisferica destra, è stata formulata la diagnosi di malattia di Schilder, o sclerosi mielinoclastica diffusa. Il secondo presentava invece una sclerosi concentrica di Balò, con decorso clinico monofasico caratterizzato da disartria ed ipostenia dell'arto superiore sinistro ed evidenza neuroradiologica di una lesione occupante spazio dall'aspetto patognomonico ad "anelli concentrici". In entrambi i pazienti è stato dirimente il riscontro di bande oligoclonali all'esame del liquor.

L'ultimo caso presentato è quello di una donna con l'esordio di crisi epilettiche generalizzate, conseguenti a trombosi dei seni durali e comparsa di infarto venoso, la cui immagine RM era molto somigliante ad una lesione tumorale. La paziente è risultata portatrice di una connettivite indifferenziata.

Conclusioni

In presenza di deficit neurologici ad esordio subacuto, associati ad immagini neuroradiologiche di lesione "tumorale", con edema e/o contrast enhancement, altre diagnosi, oltre quella di tumore cerebrale, anche se rare, devono essere tenute in considerazione. Ciò potrebbe permettere di evitare forme invasive di trattamento, come la resezione chirurgica, con un numero di possibili sequele.

LESIONI ESPANSIVE MULTIPLE INTRACRANICHE SENZA EVIDENZA DI NEOPLASIA PRIMITIVA. RUOLO DELLA BIOPSIA STEREOTASSICA

G. Callovini e N. Santucci

U.O.C. di Neurochirurgia, Polo Ospedaliero, S.Spirito, Roma.

Lesioni espansive multiple rappresentano tuttora una problematica diagnostica e terapeutica complessa, soprattutto in quei casi in cui non vi è evidenza di lesione primitiva o malattia sistemica.

In passato la presenza di due o più lesioni espansive intracraniche erano sinonimo di metastasi cerebrali, considerando quindi la molteplicità delle lesioni condizione non passibile né di trattamento chirurgico né di terapie complementari.

Abbiamo rivisto la nostra esperienza su una serie di 46 (23%) casi di pazienti, immunocompetenti, portatori di lesioni multiple senza evidenza di primitività, osservati in una serie di 200 biopsie stereotassiche. Tutti i casi presentavano due o più lesioni in sede sovratentoriale e sono stati sottoposti a TAC total body prima di essere sottoposti a procedura stereotassica.

La biopsia è stata eseguita su una sola delle lesioni evidenziate, come primo orientamento diagnostico quando queste si sono presentate come "sincrone", mentre in 6 casi di lesioni "metacrone" si è ottenuta nuova definizione istologica sia tramite biopsia che trattamento chirurgico standard.

La diagnosi istologica ottenuta in questa serie comprende:

Glioma high grade:	18
Glioma low grade	02
Ascesso	03
Linfoma primitivo non hodgkin	10
Malattia demielinizzante	04
Metastasi	05
Vasculite	03
Amiloidoma	01

Prevalente, nella nostra serie, è stata la osservazione di lesioni gliali di alto grado (39%) e linfomi primitivi (21%), mentre nel 17% dei casi è stato possibile identificare patologie di natura non neoplastica.

Per quanto riguarda i gliomi multipli, secondo i criteri di Batzdorf e Malamud (1), questi rientravano nella categoria dei cosiddetti "multifocali": crescita secondo vie commisurali, in particolare il corpo calloso, che è sembra la via di disseminazione prediletta nei nostri casi.

Nelle lesioni "metacrone" l'esame istologico è apparso simile in 3 casi, mentre nei rimanenti tre casi si assistito ad una progressione del grado di malignità.

La diagnosi istologica appare quindi cruciale nelle lesioni multiple per orientare i diversi tipi di trattamenti evitando scelte terapeutiche incongrue. Nel caso dei gliomi "metacrone" la nostra scelta di trattamento chirurgico diretto è stata legata alla sede della nuova lesione e lo status neurologico del paziente, osservando un consistente incremento della sopravvivenza, come già segnalato da altri autori (2).

Bibliografia:

- 1) Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. J. Neurosurg. 20:122-136, 1963.
- 2) Salvati M. et al. Multicentric glioma: our experience in 25 patients and critical review of the literature. Neurosurg. Rev. 26:275-279, 2003

L'OPZIONE CHIRURGICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI SPINALI: INDICAZIONI E LIMITI NELLA NOSTRA ESPERIENZA DI SEI ANNI DI ATTIVITA'

E. Amoroso, L. D'Amico, A. Bossone, A. Guarracino, M. Genovese

Nocera Inferiore (SA)

Il prolungamento della quantità di vita del paziente neoplastico, raggiunto dal progresso della medicina e della chirurgia oncologica rende, peraltro, più probabili le localizzazioni secondarie del tumore primitivo. Le metastasi vertebrali sono circa la metà delle metastasi ossee che a loro volta rappresentano il 50,4% delle localizzazioni secondarie. L'interesse derivante da tali lesioni non è soltanto numerico, ma deriva dalla necessità di far fronte a problematiche multiple relative non solo al dolore e alla frattura patologica, ma anche alla insorgenza eventuale di un danno da compressione radicolare o midollare. In questo contesto, l'opzione chirurgica non può essere avulsa da una interdisciplinarietà che coinvolga oltre il chirurgo spinale, l'oncologo, il radioterapista anche altre figure specialistiche. La chirurgia spinale delle metastasi è infatti una chirurgia palliativa finalizzata cioè non alla asportazione della massa neoplastica, ma al miglioramento della qualità di vita del paziente con malattia metastatica. Lo scopo dell'atto chirurgico, condiviso presso la nostra istituzione, è riassumibile in pochi ma fondamentali punti:

- 1) stabilizzazione vertebrale per curare o prevenire le fratture patologiche
- 2) decompressione delle strutture nervose al fine di prevenire o limitare il danno neurologico
- 3) facilitazione di ulteriori cure e nursing attraverso la riduzione di tutori gessati e non ortopedici
- 4) rapidità e semplicità di esecuzione dell'atto chirurgico.

Alle procedure di decompressione e fissazione interna è oggi possibile affiancare trattamenti per cutanei di vertebro o cifoplastica con PMMA, che consentono di perseguire gli obiettivi posti. Indicazioni e limiti di tali procedure vengono presi in esame, sulla base dell'esperienza maturata presso il nostro dipartimento.

LA NEUROENDOSCOPIA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI VENTRICOLARI: ESPERIENZA IN 55 CASI

Godano U., Mascari C, Nicola M., Zucchelli M.

Dip. Neurochirurgico Ospedale Bellaria - Bologna

Negli ultimi anni la neuroendoscopia si è sempre più affermata in campo neurochirurgico e le sue applicazioni si sono sempre più estese. La metodica è stata applicata per il trattamento dei tumori ventricolari nei quali permette di eseguire sotto il controllo visivo una biopsia o, in casi selezionati, l'exeresi di piccole neoplasie ed il trattamento contemporaneo dell'idrocefalo associato attraverso una terzoventricolostomia. Gli Autori riportano la loro esperienza nel trattamento endoscopico di 55 pazienti con neoplasie ventricolari di cui 26 lesioni del III ventricolo (di cui 18 cisti colloidali e 6 craniofaringiomi cistici e 2 neoplasie di altra natura), 13 casi di tumori della regione pineale, 11 tumori endo-periventricolari, 5 neoplasie del forame di Monro. Nella maggior parte dei casi è stata effettuata una biopsia della lesione. La procedura biopica effettuata sotto visione endoscopica è risultata agevole e sicura per il possibile controllo dell'area di prelievo e di eventuale sanguinamento, ma necessita di diversi prelievi per le piccole dimensioni dello strumento. Nel trattamento delle cisti colloidali si è realizzata una asportazione subtotali con buoni risultati clinico-radiologici e nei casi di craniofaringioma cistico l'aspirazione del contenuto cistico e la realizzazione di una doppia fenestrazione ventricolo-cistica e cisto-cisternale nelle cisterne basali. In 16 casi alla biopsia si è aggiunta l'esecuzione di terzoventricolostomia per il trattamento del coesistente idrocefalo. Per i tumori aggettanti nei ventricoli, la biopsia endoscopica è stata alternativa alla procedura stereotassica nei casi con ventricoli piccoli. Le complicanze sono state una emorragia intraventricolare trattata con evacuazione mediante craniotomia e drenaggio ventricolare esterno temporaneo, ed un caso di ostruzione temporanea di preesistente shunt, trattato con drenaggio esterno temporaneo. Vengono discussi le indicazioni, gli aspetti tecnici ed i risultati della nostra esperienza, che, insieme ai dati della letteratura, indicano nuove prospettive per la diagnosi ed il trattamento della patologia neoplastica ventricolare.

FENESTRAZIONE ENDOSCOPICA DELLA LAMINA TERMINALE NEL TRATTAMENTO DELL' IDROCEFALO OSTRUTTIVO ASSOCIATO A PINEOBLASTOMA

Iacoangeli M., Dobran M., Formica F., °Mauro A.M., Scerrati M.

Clinica di Neurochirurgia, °Clinica di Neurologia, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona

L'idrocefalo ostruttivo è associato ai tumori della regione pineale in oltre l'80% dei casi. Controversa è la strategia di trattamento. Alcuni autori propongono la diversione liquorale in prima istanza seguita successivamente dal trattamento chirurgico proprio della neoplasia.

Altri suggeriscono l'approccio chirurgico diretto alla lesione, che in un alto numero di casi risolve di conseguenza anche l'idrocefalo ostruttivo associato, senza necessità di impiantare uno shunt.

Altra controversia è appunto la diversione liquorale. In era endoscopica è ancora giustificato l'intervento di derivazione ventricolo-peritoneale oppure, se si decide di affrontare in prima istanza l'idrocefalo, è preferibile eseguire la terzo-ventricolo-cisternostomia per via endoscopica.

La maggior parte degli autori concorda con questo secondo tipo di approccio che ha il duplice vantaggio: di evitare l'impianto di materiale estraneo con tutte le problematiche ad esso associate (rottura, infezione, necessità di allungamento successivo), ma soprattutto con il grande rischio associato di diffusione della neoplasia a distanza. La tecnica endoscopica permette inoltre di eseguire contestualmente la biopsia della lesione sull'esito della quale si potrà programmare la futura corretta strategia terapeutica. L'approccio chirurgico diretto alla neoplasia, in caso di negatività dei markers per tumori della serie germinale, appare quindi la strategia terapeutica più adeguata, anche se bisogna considerare che in circa il 20% dei casi dopo la rimozione anche completa del tumore l'idrocefalo persiste e deve essere trattato con un secondo tempo chirurgico.

Sulla base delle considerazioni precedenti descriviamo in questo lavoro un caso di pineoblastoma con idrocefalo ostruttivo associato sottoposto ad intervento di asportazione della lesione mediante approccio infratentoriale sopracerebellare secondo Krause. Al termine della resezione chirurgica è stata eseguita la fenestrazione della lamina terminale per via endoscopica seguendo una traiettoria dalla regione posteriore del III ventricolo, passando al di sopra della massa intermedia e dopo visualizzazione delle colonne del fornice, della commessura anteriore, del recesso infundibolare e sopraottico si è creata una stomia sulla lamina terminale visualizzando il complesso dell'arteria comunicante anteriore con i suoi rami perforanti.

L'esame TC cranio immediatamente post-operatorio ha evidenziato presenza di aria davanti la lamina terminale, segno di pervietà in quanto il paziente è stato operato in posizione seduta.

L'esame RM a distanza di un mese ha documentato l'asportazione completa della neoplasia con controllo dell'idrocefalo e pervietà della stomia. Il paziente è attualmente asintomatico in trattamento radio-chemioterapico.

In conclusione, la tecnica endoscopica ha permesso l'esecuzione di una procedura, la fenestrazione della lamina terminale, tecnicamente piuttosto delicata, da un unico approccio, posteriore, senza la necessità di cambiare posizione del paziente e soprattutto evitando un approccio anteriore transcorticale seguendo la via naturale del III ventricolo.

LA NEUROENDOSCOPIA NEL PAZIENTE NEURONCOLOGICO: LIMITI ED INDICAZIONI

Oppido P.A., Cattani F., C.M. Carapella, Pace A., Morace E.

Dipartimento di Neuroscienze – Istituto Naz Tumori “Regina Elena” – Roma

L'approccio neuroendoscopico consente l'asportazione di tumori endoventricolari avascolari di diametro ≤ 2 cm., la rimozione di e/o la marsupializzazione di cisti tumorali (astrocitomi cistici, craniofaringiomi), la biopsia di tumori para/intra-ventricolari. Inoltre la navigazione del sistema ventricolare consente, oltre che la derivazione interna mediante terzoventricolocisternostomia, nell'idrocefalo secondario a patologia tumorale non operabile, e la settostomia, anche la marsupializzazione di cisti pseudotumorali che ostacolano il circolo liquorale, permettendo il prosieguo della terapia complementare, dopo aver risolto la sindrome da ipertensione endocranica.

Dal 2001 ad oggi abbiamo operato con tecnica neuroendoscopica 22 pazienti affetti da tumore intra o paraventricolare: 11 gliomi, 4 cisti colloidali, 3 tumori disembrionogenetici, 2 metastasi, 1 teratoma, 1 craniofaringioma, 1 neurofibromatosi. In 10 casi la visione diretta della patologia è stata di complemento al quadro RM, ed ha contribuito alla diagnosi, mentre in 7 casi è stata possibile la biopsia per l'esame istologico, ed in 3 casi la contemporanea terzoventricolocisternotomia. Nei 4 casi di cisti colloidali l'asportazione è stata seguita dalla completa risoluzione della sintomatologia e dell'idrocefalo. In 16 pazienti la marsupializzazione della cisti tumorale, o la derivazione dell'idrocefalo secondario ha permesso di risolvere la sindrome da ipertensione endocranica, per cui in 11 casi è stato possibile proseguire la terapia adiuvante. In 2 casi è stata eseguita la ricanalizzazione dell'acquedotto di Silvio con associata terzoventricolocisternostomia. In 1 caso di craniofaringioma cistico recidivante il neuroendoscopio flessibile ha permesso il posizionamento di catetere intratumorale per l'aspirazione della cisti ed la terapia endocavitaria. Il decorso postoperatorio è stato complicato da emorragia in 2 casi, 1 dopo biopsia, ed 1 dopo acquedottoplastica.

La revisione della nostra esperienza conferma che la neuroendoscopia ventricolare consente un approccio mininvasivo accettabile anche in pazienti non eleggibili per interventi di microneurochirurgia. Consente con basso rischio di morbidità la diagnosi o l'asportazione di tumori para/intra-ventricolari, permettendo, inoltre, la visione diretta della lesione e l'esame del liquor.

Inoltre, la neuroendoscopia risulta la tecnica di scelta per la risoluzione dell'ipertensione endocranica dovuta ad idrocefalo ostruttivo o a cisti pseudotumorali escluse, ristabilendo con varie modalità la pervietà del circolo liquorale. Per il raggiungimento di questi risultati è necessario l'uso sia del neuroendoscopio flessibile, indispensabile nella navigazione ventricolare, sia di quello rigido, ottimo nell'asportazione o biopsia dei tumori intra/paraventricolari.

APPROCCIO TRANSCILIARE SOVRAORBITARIO ENDOSCOPIO GUIDATO PER LA RIMOZIONE DI TUMORI DEL BASICRANIO ANTERIORE E PARASELLARI

Dr. Vincenzo BUONO, Dr. Vincenzo MARTINO, Dr. Michele GENOVESE

*ASL SA 1 U.O. Neurochirurgia Direttore dr M.Genovese
Ospedale Umberto I° Nocera I.*

OBIETTIVO: lo scopo di questo studio è di validare la sicurezza e l'efficacia dell'asportazione di tumori del basicranio anteriore e della regione parasellare tramite un approccio sovraorbitario transciliare "key hole" in cui la procedura è realizzata in endoscopia pura.

METODI E RISULTATI: tra gennaio 2001 e gennaio 2005, 6 pazienti sono stati operati con approccio transciliare sovraorbitario per lesioni del basicranio anteriore e delle regione parasellare. l'età media è di 45 anni con 1 donna e 5 maschi. I casi sono stati selezionati sulla base della TC e della RMN (lesione di diametro inferiore a 3 cm) e sono rappresentati da 1 meningioma olfattorio, 2 meningiomi del planum, 1 meningioma del tuberculum, 1 craniofaringioma ed 1 mucocele. Attraverso una incisione cutanea transciliare di 4 cm abbiamo realizzato una craniotomia sovraorbitaria di 3 x 2 cm. Il seno frontale aperto in 2 casi è stato trattato con betadine e tamponato con graft di muscolo temporale. La dura è stata incisa con base sul tetto dell'orbita ed il lobo frontale delicatamente sollevato ottenendo una buona esposizione della fossa cranica anteriore e della regione parasellare grazie all'aspirazione del liquor che determina un buon rilasciamento dell'encefalo. Un endoscopio rigido di diametro 4 mm con lenti a 0° ed a 30° è stato utilizzato come unico strumento di visualizzazione (Karl Storz GmbH and Co., Tuttinger, Germany). Nella nostra procedura le immagini operatorie sono fornite dall'endoscopio e mostrate al chirurgo su di uno schermo (video chirurgia) Microstrumenti retti disegnati appositamente sono passati lateralmente all'endoscopio e paralleli ad esso per realizzare la procedura chirurgica. La rimozione macroscopicamente totale del tumore è stata ottenuta in tutti i casi. La durata media della procedura è stata di 2 ore ed il ricovero medio postoperatorio è stato di 3 giorni. Al follow-up (medio 2 anni) nessuna recidiva è stata riscontrata. Il risultato estetico è stato considerato buono in tutti i casi. Non abbiamo registrato mortalità operatoria né deficit neurologici sopraggiunti. Un paziente ha sofferto edema palpebrale che si è risolto in una settimana. Un paziente (craniofaringioma) ha sviluppato diabete insipido postoperatorio controllato con terapia medica. In nessun caso si è registrata fistola liquorale.

CONCLUSIONI: Questo approccio ci ha consentito una buona visualizzazione del tumore e delle aree circostanti senza la necessità di retrazione encefalica. Nella nostra esperienza l'approccio sovraorbitario transciliare endoscopico può essere considerato sicuro e rappresenta una efficace alternativa agli approcci tradizionali in casi selezionati (dimensioni < 3 cm) di tumori del basicranio anteriore e della regione parasellare. Questa tecnica offre alcuni vantaggi principali: migliorata illuminazione, minore manipolazione dell'encefalo, migliore definizione dei dettagli, notevole aumento (usando ottiche angolate) dell'angolo di visualizzazione rendendo possibile la visione "dietro l'angolo", ridotta degenza postoperatoria in uno con eccellente risultato estetico. Bisogna tuttavia tener presente che quest'approccio mininvasivo riduce il trauma ai tessuti molli ed all'osso, minimizza la manipolazione encefalica, ma questo non significa necessariamente minor rischio di danno neurologico; pertanto una buona esperienza endoscopica ed una attenta tecnica di dissezione sono cruciali per un buon risultato funzionale.

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI TUMORI DEL BASI-CRANIO ANTERIORE, NASALI E PARANASALI: APPROCCIO MINI-INVASIVO COMBINATO SOVRAORBITARIO ED ENDOSCOPICO PURO ENDONASALE

Iacoangeli M., Fasanella L.* , Mauro A. M.°, Dobran M., Scerrati M.

Clinica di Neurochirurgia, °Clinica di Neurologia, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona

**U.O. di ORL, Ospedale di Civitanova Marche, Macerata*

INTRODUZIONE. Il rapido sviluppo della tecnica microchirurgica, la progressiva miniaturizzazione della strumentazione chirurgica e gli studi sempre più dettagliati di anatomia microchirurgica uniti ad un più dettagliato planning pre-chirurgico dell'approccio reso possibile dalle sofisticate tecniche diagnostiche di neuroimaging attuali, ha permesso al neurochirurgo di affrontare le patologie più complicate attraverso approcci sempre più ristretti, specifici ed adattati per il singolo paziente.

Nel presente lavoro riportiamo la nostra esperienza circa l'utilizzo combinato di due approcci mini-invasivi, quello sovraorbitario ed endoscopico trans-nasale puro, nel trattamento dei tumori del basi-cranio anteriore ad estensione intracranica, intraorbitaria e nasale-paranasale. Abbiamo pianificato tale tipo di approccio combinato, al fine di evitare, a seconda della estensione e delle presumibili caratteristiche istologiche della neoplasia, il ricorso ad approcci più demolitivi di chirurgia del basi-cranio e trans-facciali.

L'approccio sovra e trans-orbitario ha il vantaggio teorico di combinare i principi della chirurgia mini-invasiva con i concetti più specifici di chirurgia del basi-cranio.

MATERIALI E METODI. Negli ultimi due anni abbiamo trattato tre pazienti mediante questo approccio combinato: un adenocarcinoma, un emangiopericitoma ed un condrosarcoma. In un caso con massiva invasione intraorbitaria abbiamo esteso l'approccio sovra in trans-orbitario rimuovendo la rima orbitaria ed il tetto dell'orbita. Negli altri casi è stata eseguita la tecnica standard consistente in una incisione lineare sopracciliare con piccola craniotomia circolare sovraorbitaria, mediamente di 2 x 2,5 cm, riposizionata successivamente con miniplacche in titanio. L'approccio inferiore trans-nasale è stato eseguito con tecnica pura endoscopica.

RISULTATI. Non vi è stata mortalità operatoria né morbidità maggiore. In due casi l'asportazione è stata completa (emangiopericitoma e condrosarcoma). Il paziente con adenocarcinoma in cui l'asportazione è stata subtotale attualmente è stabile dopo trattamento radio-chemioterapico.

Il tempo medio di degenza è stato di 5 giorni. Il tempo medio di accesso (fino alla visualizzazione della neoplasia) della via trans-nasale è stato di 7 minuti quello della parte intracranica di 25 minuti e di 35 per la chiusura successiva. In un caso il difetto osseo è stato ricostruito con osso autologo (tavolato osseo esterno), in un caso con resina acrilica ed in un altro con placche riassorbibili di policarbonato, dura sintetica e colla di fibrina.

CONCLUSIONI. Gli approcci chirurgici ai tumori della base cranica anteriore ad estensione nasale e paranasale comportano spesso ampie aperture ed estese osteotomie con possibili inestetismi ed esposizione non necessaria di strutture anatomiche che possono quindi essere maggiormente esposte a danno. Questo approccio mini-invasivo combinato ha permesso, pur in una casistica limitata e selezionata, di ridurre le complicanze post-operatorie al tempo stesso consentendo una chirurgia efficace. La piccola incisione sovraorbitaria, l'approccio endoscopico puro, e la craniotomia limitata hanno consentito una minima retrazione del parenchima cerebrale riducendo in tal modo la morbidità approccio-correlata, un minore danno estetico, una netta riduzione dei tempi chirurgici di apertura e chiusura e della permanenza in ospedale.

LINFOMI PRIMITIVI CEREBRALI CHEMIOTERAPIA CON HDMTX E HDARA-C CON RADIOTERAPIA DIFFERITA ALLA RIPRESA DI MALATTIA

Silvani A., Salmaggi A., Eoli M., Lamperti E., Fiumani A., Botturi A., Fariselli L., Milanese I., Broggi G., Boiardi A.

Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta. Milano

Introduzione: Il trattamento radio-chemioterapico è la modalità terapeutica correntemente utilizzata nei linfomi primitivi del sistema nervosa centrale, sfortunatamente questa modalità di trattamento è associate ad un considerevole rischio di sequele neurologiche a lungo termine, tossicità che nell'anziano colpiscono fino al 60 % dei Pazienti trattati. Riportiamo uno studio prospettico nel quale è stata utilizzata una chemioterapia up-front e impiegata la radioterapia come terapia di salvataggio in pazienti immunocompetenti affetti da PCNSL.

Materiali e metodi: 40 pazienti (22 M) con età mediana di 52 aa (range 16-75), tutti con diagnosi istologica (6 exeresi parziali). Immediatamente dopo la diagnosi istologica. I Pazienti sono stati trattati secondo la seguente schedula di trattamento: 2 cicli di M-BACOD e quindi a seconda della risposta radiologica valutata in accordo con in criteri di MacDonald's dopo il II ciclo di chemioterapia; i pazienti con risposta parziale (RP) e/o non responsivi (NR) sono stati immediatamente trattati con radioterapia. I Pazienti con RC hanno proseguito il trattamento con altri sette cicli di chemioterapia (5 HDMTX 3500 mg/mq) + (2 cicli di HDARA-C 6000 mg/mq). Nei Pazienti con RC la radioterapia è stata quindi rimandata all'eventuale progressione di malattia e utilizzata come terapia di salvataggio. Il protocollo di Radioterapia ha previsto per tutti i pazienti l'irradiazione panencefalica con una dose/frazione di 2 Gy giornaliera sino ad una dose totale di 40-45Gy.

Risultati Dopo due cicli di M-BACOD è stato osservato il 66 % di risposte complete (RC). Nel gruppo di PAZienti con risposta completa il Median progression-free survival è risultato di 28.3 mesi. Nella nostra casistica la risposta alla chemioterapia rappresenta un importante fattore prognostico infatti il median survival time è risultato di 54.1 mesi nei Pazienti con RC rispetto ai soli 26.8 mesi dei pazienti con Risposta parziale o non responsivi (P <.001). Il 30 % dei pazienti ha sofferto tossicità di grado 3-4 durante la chemioterapia in particolare dopo il trattamento con Ara-C ad alte dosi. Di questi 40 Pazienti, al momento, solo uno ha sviluppato una leucoencefalopatia insorta 10 mesi dopo la conclusione della radioterapia e che lo ha condotto alla morte in 5 mesi.

Conclusioni: La percentuale di risposte e sopravvivenza nei nostri pazienti si allineano ai migliori risultati della letteratura. I dati non ci permettono di sostenere che il trattamento radiante possa essere evitato: questo anche nei Pazienti con risposta completa alla CHT. Tuttavia nei nostri Pazienti il ritardare la radioterapia alla progressione-ripresa di malattia ha migliorato anche se in modo non statisticamente significativo la sopravvivenza. In ogni caso in questi Pazienti la Radioterapia è stata in grado anche alla ripresa di malattia di indurre 14 Risposte rappresentando una valida terapia.

PATOLOGIA CEREBROVASCOLARE E LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC

Marcello N., Pisanello A.

Reggio Emilia

Proponiamo due casi di lnh primitivo cerebrale ad esordio simil vascolare. Il primo riguarda un uomo di 50 anni iperteso, fumatore, portatore di iperomocisteinemia giunto in ps in urgenza per comparsa dubbiamente ictale di disartria, nistagmo, atassia, ipostenia all'arto superiore destro. Sottoposto a tc encefalo urgente con mdc si dimostrava lesione cerebellare ipodensa nel territorio di distribuzione dell'arteria cerebellare superiore destra con enhancement corticale, riferibile a lesione ischemica subacuta. Una rm + angio rm confermarono il coinvolgimento del territorio vascolare suddescritto mentre una angiografia intracranica risulterebbe non significativa, segnalando unicamente una ipoplasia di arteria vertebrale destra rispetto alla controlaterale. Il secondo caso riguarda una donna di 77 anni giunta in ps con afasia ed emiparesi sensitivo motoria destra. Alla tc encefalo urgente vi era evidenza di lesione emorragica fronto parietale sinistra in sede atipica. Entrambi furono trattati con steroide, nel primo caso associato ad asa, con graduale miglioramento clinico fino alla dimissione in condizione di stabilita'. A distanza di circa due settimane dalla dimissione l'uomo rientro' per peggioramento della sindrome cerebellare e segni di ipertensione endocranica; la donna per comparsa di crisi epilettiche subentranti. Le rm di controllo evidenziarono progressione delle lesioni cosi' da portare alla necessita' di biopsia che rivelò la diagnosi. In entrambi i casi sia la clinica che il neuroimaging potevano essere confusi con un quadro primitivamente cerebrovascolare. Solo l'evoluzione temporale del quadro clinico/radiologico ha permesso un corretto inquadramento diagnostico. Questi due casi ci offrono lo spunto per alcune riflessioni sulla possibile relazione tra linfomi e l'insorgenza di complicanze cerebrovascolari di natura sia ischemica sia emorragica.

LINFOMI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: STUDIO RETROSPETTIVO DI 23 CASI

M. Caroli, R. Campanella, F.Motta, A. Saladino, S. M. Gaini

U.O.Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Fondazione IRCCS, Milano

Abbiamo analizzato una serie retrospettiva di 23 pazienti affetti da linfoma primitivo del sistema nervoso centrale diagnosticati e trattati negli ultimi cinque anni (2001-2005), allo scopo di valutare le caratteristiche epidemiologiche e l'efficacia delle varie strategie terapeutiche adottate in una patologia la cui prognosi resta a tutt'oggi infausta.

Si tratta di 23 pazienti, immunocompetenti, 15 uomini e 8 donne, di età compresa fra 4 e 78 anni (età media 57,4 anni, mediana 65 anni). In 15 casi la sede era intracranica, in 8 spinale. La diagnostica neuroradiologica si è basata in tutti i casi sulla Risonanza Magnetica; la conferma istologica è stata ottenuta mediante biopsia in 12 casi (10 intracranici e 2 spinali) e mediante asportazione chirurgica negli altri 11 (di cui 5 intracranici e 6 spinali).

In tutti i casi è stata intrapresa inizialmente una terapia steroidea che ha permesso un transitorio miglioramento della sintomatologia clinica.

Le strategie terapeutiche adottate sono state le seguenti: 10 pazienti sono stati sottoposti a trattamento combinato chemio e radioterapico, 7 pazienti hanno effettuato solo chemioterapia, 3 hanno effettuato la sola radioterapia, mentre 3 pazienti (di cui 2 in età avanzata) sono deceduti prima dell'inizio delle terapie programmate.

Al follow-up risultano deceduti altri cinque pazienti, di cui due sottoposti a trattamento combinato (rispettivamente dopo 15 e 12 mesi), e tre sottoposti a sola chemioterapia (entro due mesi dall'inizio del trattamento).

I risultati preliminari sembrano evidenziare a tutt'oggi una più lunga sopravvivenza nei pazienti sottoposti a trattamento combinato, ma è indispensabile un follow-up più lungo.

PHENOTYPIC APC RESISTANCE ASSOCIATED TO HYPERCOAGULABILITY IN PRIMITIVE CEREBRAL LYMPHOMA

D. De Lucia, M. Lauretano, F. De Francesco, D. Meo, M. Sessa, A. Rivetti, F. Cesaro, M. Galante, M. Napolitano, M. Bernacchi, A. Tagliaferri, Pierpaolo Di Micco*

Institute of General Pathology and Oncology; II University of Naples.

**Internal Medicine IV Division, Department of Geriatrics and Metabolic Diseases; II University of Naples, Naples, Italy.*

Thrombosis is the most frequent complication and the second cause of death in patients with malignant disease. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma represent a rare pathology. Recently, a new mechanism of hereditary thrombophilia characterized by a poor response to activated protein C (APC-resistance) has been identified. Resistance to APC is usually linked to a factor V (FV) gene mutation changing an Arg 506 to a Gln in the APC cleavage site. In our study, we aimed at investigating the presence of APC-resistance and other markers of hypercoagulability in 25 selected patients with a diagnosis of primitive cerebral lymphoma who had suffered from an ischemic episode of TIA and/or stroke. Fifty healthy subjects acted as control group. We measured APC resistance, natural clotting inhibitors, (F1+2) and PAI-1 according to international guidelines. Genomic DNA was extracted from peripheral white blood cells and a PCR was performed to amplify genomic exon 10/intron 10 region of FV gene to search for Arg506 to Gln point mutation. Our results showed that 11 out of 25 patients had a poor response to APC (< 0.70 , which represents the cut-off point in our general population) without deficiencies in natural clotting inhibitors. All patients had high plasma levels of F1+2 and PAI-1 compared to those found in healthy subjects (2.65 ± 0.75 nM/L vs. 0.40 ± 0.35 nM/L; 67.5 ± 18.5 ng/mL vs. 17 ± 11.5 ng/mL, respectively). In 9 patients resistance to APC was not associated to a FV gene defect demonstrating that such phenomenon may occur also as an acquired condition. However, the patients with resistance to APC showed the highest plasma values in F1+2 and PAI-1. In cerebral lymphoma with hypercoagulability the resistance to APC is not caused by the FV Arg506--->Gln mutation (82%). APC resistance not caused by this FV gene defect may be an additional risk factor for thrombophilia in this selected population.

Finito di stampare nel l'ottobre 2005 - Cod. 22
Senza regolare autorizzazione di A.I.N.O - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia
é vietato riprodurre questa pubblicazione anche parzialmente e con qualsiasi mezzo,
compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico.

Organizzazione



CSR Congressi Srl

Sede Legale: Via Ugo Bassi, 13 - 40121 Bologna

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

Tel. 051 765357 - Fax 051 765195

info@csrcongressi.com - www.csrcongressi.com

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