



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

X

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006



VOLUME ABSTRACTS



OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO
AZIENDA OSPEDALIERA
di rilievo nazionale e di alta specializzazione

Presidente del Congresso

Francesco Biroli

Unità Operativa di Neurochirurgia
Ospedali Riuniti di Bergamo
Largo Barozzi 1, Bergamo
Tel 035 269509 - Fax 035 266189
fbiroli@ospedaliriuniti.bergamo.it

Segreteria Scientifica

Giuseppe Bonaldi, Neuroradiologia
Roberto La Bianca, Oncologia
Rossella Merli, Neurochirurgia
Alberto Personeni, Radioterapia
Marco Poloni, Neurologia
Ospedali Riuniti di Bergamo

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

Consiglio Direttivo A.I.N.O.

Presidente	Ugo de Paula , Roma
Past-President	Riccardo Soffietti , Torino
Segretario	Carmine M. Carapella , Roma
Tesoriere	Amerigo Boiardi , Milano
Consiglieri	Domenico d'Avella , Padova
	Laura Fariselli , Milano
	Felice Giangaspero , Roma
	Francesco Maiuri , Napoli
	Giustino Tomei , Varese

Organizzazione

CSR Congressi

CSR
CONGRESSI

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



INDICE

LINFOMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: DIAGNOSI NEURORADIOLOGICA A. Falini	16
LINFOMI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: PROBLEMATICHE CLINICHE E CHIRURGICHE S.M. Gaini, G. Carrabba	17
LINFOMI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE Andrés J. M. Ferreri, G. P. Dognini, A. Franzin, L. Politi, M. Ponzoni, M. Foppoli, M. Reni	19
COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC) NEI LINFOMI NON HODGKIN SISTEMICI: FATTORI PREDITTIVI M. Martelli	21
NEUROTOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI A. Pace	24
MENINGOSI DA MALATTIE EMOLINFOPROLIFERATIVE A. Silvani	26
CITOLOGIA LIQUORALE NEI LINFOMI LOCALIZZATI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE. IMPORTANZA DIAGNOSTICA E PROGNOSTICA L. Magrassi, I. Chiaranda, M. Minelli, M. Bonfichi, E. Brusamolino, C. Arienta	28
UTILIZZO DELLA CITOMETRIA A FLUSSO PER L'IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DELLE CELLULE TUMORALI NEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO DI PAZIENTI CON MENINGITE NEOPLASTICA S. Masi, M.C. Petti, A. Pasquale, C.M. Carapella, P.A. Oppido, A. Pace, A. Fabi, M. Marino, G. Vitelli, I. Cordone	29
CORRELAZIONE TRA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA MEDIANTE BIOPSIA STEREOTASSICA E SPETTROSCOPIA NELLE LESIONI ESPANSIVE CEREBRALI, CON PARTICOLARE ATTENZIONE AI LINFOMI CEREBRALI A. Franzin, P. Vezzulli, P. Picozzi, S. Snider, L. Attuati, L. A. Falini, G. Scotti, M. Giovanelli	30
I LINFOMI CEREBRALI: NOSTRA CASISTICA IN DUE ANNI DI ATTIVITÀ G. Parbonetti, C.F. Muccio, E. Testa, G. Ferrara, G. Esposito, G. Catapano	31
LINFOMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: REVISIONE DI 60 PAZIENTI OPERATI IN 15 ANNI, DISCUSSIONE DELLE INDICAZIONI CHIRURGICHE E DEI RISULTATI G. Palandri, A. Fioravanti, C. Mascari, V. Grasso, F. Calbucci	32
LINFOMI CEREBRALI PRIMITIVI IN PAZIENTI IMMUNOCOMPETENTI F. Maiuri, M.L. Del Basso De Caro, R. Donzelli, G. Mariniello, C. Peca, A. Colella, M. Santangelo	33
LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC: ESPERIENZA PERSONALE L. Benvenuti, J. Giorgetti, R. Gagliardi, M. Bosio, E. Capocchiani	34
CHEMIOTERAPIA CON CHEMIOTERAPIA METOTRESSATE-BASED E RADIOTERAPIA DIFFERITA ALLA PRIMA PROGRESSIONE IN PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA CEREBRALE PRIMITIVO A. Silvani, A. Salmaggi, M. Eoli, A. Fiumani, E. Lamperti, L. Fariselli, I. Milanese, C.E. Marras, G. Broggi, A. Boiardi	35
LESIONI INTRACRANICHE IN PAZIENTI CON LINFOMA SISTEMICO: NOSTRA ESPERIENZA L. Sigona, L. Profeta, G. Iorio, C.F. Muccio, P. Goglia, G. Esposito, G. Catapano	36

**UN SINGOLARE CASO DI LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE PRIMITIVO**

A. Signorelli, R. Merli, C. Agostinis, F. De Gonda, A. Lanterna, S. Pericotti, M. Sicignano, F. Birolì 37

INSOLITA PRESENTAZIONE DI UN LINFOMA CEREBRALE PRIMITIVO

S. Chiriatti, F. Formica, A. Di Rienzo, C. Caimmi, M. Gladi, M. Iacoangeli, M. Scerrati 38

MENINGORADICOLITE LINFOMATOSA DISSEMINATA: CASO CLINICO

A. Botturi, E. Corsini, E. Ciusani, A. Silvani, E. Lamperti, M. Eoli, P. Gaviani, A. Fiumani, A. Salmaggi, A. Boiardi 39

FATTORI PREDITTIVI DELLA SOPRAVVIVENZA DOPO CHIRURGIA, RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA IN 118 PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE A 65 ANNI CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME DI NUOVA DIAGNOSI

G. Filippini, C. Falcone, A. Boiardi, G. Broggi, M.G. Bruzzone, D. Caldiroli, L. Fariselli, G. Finocchiaro, S. Giombini, B. Pollo, M. Savoiaro, C.L. Solero 42

TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ASTROCITOMA ANAPLASTICO O GLIOBLASTOMA MULTIFORME: VALUTAZIONE DI FATTORI PROGNOSTICI

F. Calista, M. Ferro, G. Macchia, F. Deodato, C. Digesù, I. Paris, M. Piserchia, V. Picardi, A.G. Morganti, G. Scambia 43

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AI GLIOBLASTOMI SOPRATENTORIALI: ESPERIENZA PERSONALE SU UNA SERIE CHIRURGICA DI 410 PAZIENTI

M. Salvati, C. Brogna, A. Frati, V. Donato, M. Piccirilli, A. De Lia, C. Delfinis, F.M. Gagliardi, R. Delfini, GP. Cantore, F. Giangaspero 44

VALORE DELLA MULTIDISCIPLINARIETÀ NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI MALIGNI E DELLE LORO RECIDIVE. ESPERIENZE IN 60 PAZIENTI

M. Campello, P.C. Cecchi, M. Tripodi, A. Tomassini, C. Soda, A. Alfieri, A. Segna, U. Ricci, M. Broger, R. Pedersini, C. Graiff, M. Wimmer, P. Lukas, A. Schwarz 45

STUDIO OSSERVAZIONALE REGIONALE DEL PROTOCOLLO DI STUPP DEL GRUPPO NEURONCOLOGICO CAMPANO

M.S. de' Santi, G. Ambrosio, A. Bellotti, R. Cangialosi, C. Iaccarino, R. Cacace, G. Cantatore, C. De Rosa, L. Fontana, G. Parbonetti, C. Parlato, C. Peca, A.M. Pipola, A. Russo, E. Scarano 46

GLIOBLASTOMA MULTIFORME: IL PROTOCOLLO EORTC NELLA PRATICA CLINICA. L'ESPERIENZA DELL'OSP. S. PIETRO FBF

F. Proietti, M. Valentino, A. Di Palma, S. Maciullo, U. De Paula, F. Satta, I. Pavese, M. Di Palma 47

INCIDENZA DI ETÀ E REINTERVENTO SULLA SOPRAVVIVENZA NEI GLIOMI AD ALTO GRADO

N. Marcello, A. Pisanello 48

GLIOMATOSI LEPTOMENINGEA PRIMARIA: CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA

M. Riva, S. Bacigaluppi, C. Galli, A. Citterio, G. Landonio, R. Sterzi, M. Collice 49

QUANDO CONCLUDERE LA TERAPIA CON TEMOZOLOMIDE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI ALTO GRADO DI MALIGNITÀ?

C. Parlato, M. Giordano, M. Moraci, D. De Paulis, M. Barbarisi, L. Columbano, D. Squillante, L. Frascadore, A. Moraci 52

CHEMIOTERAPIA DI SALVATAGGIO CON FOTEMUSTINA NEI GLIOMI CEREBRALI IN PROGRESSIONE

E. Trevisan, E. Laguzzi, R. Rudà, D. Guarneri, C. Mocellini, R. Soffietti 53

BENEFICIO CLINICO E TOSSICITÀ DELLA TERAPIA DI SALVATAGGIO DI SECONDA E TERZA LINEA NEI GLIOMI IN PROGRESSIONE

A. Pace, A. Fabi, A. Mirri, A. Vidiri, A. Cianciulli, R. Merola, E. Galiè, M. Maschio, B. Jandolo, C.M. Carapella 54



RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME TRATTAMENTO CON CHEMIOTERAPIA DI SECONDA LINEA FOTEMUSTINA E BRACHITERAPIA M.G. Fabrini, F. Pasqualetti, V. Scotti, A. Grandinetti, S. Grespi, D. Giraldi, A. Romanini, R. Vannozi, B. Salvadori, S. Ricci, I. Cionini	55
TEMOZOLOMIDE NEL GLIOBLASTOMA E NELLE RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA M.S. de'Santi, G. Giugliano, M. Genovese	56
CHEMIOTERAPIA LOCOREGIONALE CON MITOXANTRONE: OUTCOME DI UN GRUPPO DI PAZIENTI TRATTATI PER RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA: ANALISI DEGLI ULTIMI TRE ANNI A. Boiardi, E. Lamperti, M. Eoli, A. Salmaggi, A. Fiumani, P. Gaviani, A. Botturi, A. Solari, C. Falcone, F. Di Meco, G. Broggi, A. Silvani	57
CONVECTION ENHANCED DELIVERY (CED) CON MITOXANTRONE: IN GLIOMI MALIGNI RICORRENTI A. Silvani, M. Eoli, A. Salmaggi, E. Lamperti, A. Fiumani, P. Gaviani, A. Botturi, F. Di Meco, G. Broggi, A. Boiardi	58
METASTASI PLEURO-POLMONARI DA GLIOBLASTOMA MULTIFORME: CASE-REPORT A. De Benedictis, S. Peron, M. Cerati, F. Franzi, M. Soldati, J. Casagrande, G. Tomei	59
METASTASI CUTANEE DA GLIOBLASTOMA: DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI E. Trevisan, E. Laguzzi, R. Rudà, F. Benech, P. Cassoni, R. Soffietti	60
PATTERNS DI INFILTRAZIONE VASCOLARE SU TESSUTI EPICRANICI IN UN MODELLO DI IMPIANTO SUBGALEALE DI CELLULE DI GLIOMA MALIGNO U87-MG: STUDIO DI IMMUNOISTOCHEMICA, CORROSION CASTING E MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE S. Sangiorgi, F. Colleoni, S. Peron, A. De Benedictis, M. Reguzzoni, C. Scamoni, L. Bello, G. Tomei	62
ANALISI PROTEOMICA DI GLIOMI DURANTE TRATTAMENTO CON TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA CON PF4-DLR C. VerPELLI, G. Piccoli, V. Lucini, A. Bikfalvi, L. Bello, C. Sala	63
MODIFICAZIONI DELL'ARCHITETTURA MICROVASCOLARE DI GLIOMI MALIGNI U87-MG A DIFFERENTI STADI DI SVILUPPO: STUDIO DI MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE E CORROSION CASTING S. Sangiorgi, F. Colleoni, F. Pessina, M. Furlanetto, R. Pisani, M. Protasoni, L. Bello, G. Tomei	64
STUDIO DI INIBITORI ENDOGENI DI ANGIONEGENESI IN UN MODELLO MURINO TRANSGENICO DI TUMORE CEREBRALE F. Colleoni, F. Pisati, G. Carrabba, C. Giussani, F. Acerbi, G. Bertani, V. Lucini, M. Pannacci, F. Scaglione, R. Pineau, S. Javerzat, A. Bikfalvi, Y. Torrente, L. Bello	65
STUDIO IN VITRO SUGLI EFFETTI RADIOBIOLOGICI DI RADIOCHIRURGIA E CYBER-KNIFE SU LINEE DI GLIOMA UMANO E. Ciusani, M. Balzarotti, F. Ghielmetti, L. Fariselli, I. Milanese, A. Boiardi, A. Salmaggi, D. Croci	66
L'ALTERATA ESPRESSIONE DELLA GLUCOSIL-CERAMIDE SINTETASI È ASSOCIATA A TEMOZOLOMIDE-RESISTENZA IN CELLULE DA GLIOMA UMANO R. Campanella, A. Saladino, S. Borsa, M. Caroli, R. Bassi, V. Anelli, L. Riboni, S.M. Gaini	67
CROSS-TALK TRA BETA-CATENINA E P53 NELLA RADIORISPOSTA DI LINEE CELLULARI DI MEDULLOBLASTOMA R. Salaroli, T. Di Tomaso, C. Ceccarelli, M.A. Santucci, S. Cammelli, E. Barbieri, G.N. Martinelli, F. Giangaspero, G. Cenacchi	68
DIVERSA ESPRESSIONE DI PRION-LIKE PROTEIN DOPPEL GENE NEGLI ASTROCITOMI: UN NUOVO MARKER MOLECOLARE DI PROGRESSIONE TUMORALE M.G. Passarin, C. Ghimenton, V. Ferrari, A. Azzalin, A. Arias, A. Musso, M. Cardarelli, M. Gerosa, S. Turazzi, G. Moretto, S. Comincini	69

**MECCANISMI ANTIAPOPTOTICI NF-KB-MEDIATI IN GLOMI UMANI IN VIVO**

A. Conti, D. La Torre, S. Cardali, M. Aguenouz, F.F. Angileri, R. Maugeri, C. Tomasello, A. Germanò, D. d'Avella, G. Vita, F. Tomasello 70

L'ANALISI DELL'ESPRESSIONE UBCH10 RAPPRESENTA UN ATTREZZO UTILE PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DEI TUMORI ASTROCYTIC

C.D. Signorelli, G. Donato, A. Amorosi, I. Tomasello, L. Maltese, G. Iofrida, A. Lavano, G. Volpentesta, D. Chirchiglia, F. Signorelli, P.L. Pallante, M.T. Berlingieri, A. Fusco 72

GLIOMATOSIS CEREBRI: ANALISI DELLO STATO DI METILAZIONE DI MGMT

A. Fiumani, L. Valletta, B. Pollo, F. Menghi, A. Silvani, L. Farina, A. Boiardi, M.G. Bruzzone, M. Eoli, G. Finocchiaro 73

ANALISI DELLA METILAZIONE DEL GENE MGMT NEI GLIOBLASTOMI: CONFRONTO TRA VALUTAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA ED ANALISI MOLECOLARE MEDIANTE PCR SPECIFICA

F. Buttarelli, A. Angiolosante, A. Arcella, M. Salvati, C. Brogna, F. Giangaspero 74

MICROARRAY DI NUOVA CONCEZIONE SPECIFICO PER CPG ISLANDS: APPLICABILITÀ ALLA VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA DELLO STATO DI METILAZIONE DEL PROMOTORE MGMT NEL GLIOBLASTOMA

A. Pasini, A. Pracucci, E. Giordano, S. Cavalcanti, S. Cerasoli, G. Guiducci, A.M. Cremonini, E. Bianchi, G. Paioli, N. Matsubara, P. Iorio 75

STUDIO DELL'ESPRESSIONE DELLE ISOFORME DELLA PROTEINA 14.3.3 NEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

E. Maderna, B. Pollo, L. Limido, G. Di Fede 76

MODULAZIONE DELLA LUNGHEZZA TELOMERICA NEI TUMORI ASTROGLIALI NELL'UOMO

D. La Torre, A. Conti, M'h. Aguenouz, F.F. Angileri, S. Cardali, M.G. De Pasquale, R. Crupi, R. Lanzano, A. Germanò, G. Vita, D. d'Avella, F. Tomasello 77

SOVRAESPRESSIONE DI PTCH E MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO

E. Salsano, C. D'Agostino, L. Pradotto, B. Pollo, A. Mauro, M.T. Giordana 80

STUDIO DEI PROFILI CLINICO-PATOLOGICI E MOLECOLARI IN 49 GLIOMI CEREBRALI

M. Cerati, D. Furlan, AM. Chiaravalli, V. Bertolini, S. Peron, A. De Benedictis, G. Tomei, C. Capella 81

PROGENITORI ENDOTELIALI CIRCOLANTI IN PAZIENTI CON GLIOMA

A. Botturi, E. Corsini, E. Ciusani, C. Calatozzolo, M. Balzarotti, D. Croci, A. Boiardi, A. Salmaggi 82

VALORE PROGNOSTICO DELL'ESPRESSIONE DI CXCL12 IN 40 OLIGODENDROGLIOMI E OLIGOASTROCITOMI DI BASSO GRADO

C. Calatozzolo, E. Maderna, B. Pollo, M. Gelati, C. Marras, A. Silvani, D. Croci, A. Boiardi, A. Salmaggi 83

GALECTINA-3: MARKER IMMUNOISTOCHEMICO PER DISTINGUERE IL GLIOBLASTOMA MULTIFORME DALL'OLIGODENDROGLIOMA ANAPLASTICO

M. Del Basso De Caro, F. Maiuri, A. Giamundo, M. Esposito, C. Peca, G. Pettinato 84

SCHWANNOMA PSEUDOGHIANDOLARE DELLA CAUDA EQUINA. CASE REPORT

F. Ruggeri, L. De Cerchio, A. Bakacs, A. Orlandi, P. Lunardi 85

DIFFUSIONE LEPTOMENINGEA DA GLIOBLASTOMA MULTIFORME: DESCRIZIONE DI DUE CASI

M. Vianello, M. Serena, R. Vitaliani, E. Orvieto, B. Giometto 86

METASTASI DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA NEL CONTESTO DI UN MENINGIOMA: DESCRIZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

F. Benech, R. Perez, R. Soffietti, P. Cassoni, A. Ducati 87



QUALITÀ DELLA VITA, NEURO-PSICOLOGIA, ASPETTI GESTIONALI LA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA DEL PAZIENTE CON TUMORE CEREBRALE	
L. Algeri, B. Cadonati, S. Carminati, R. Merli	90
VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA (QOL) NEI PAZIENTI AFFETTI DA ASTROCITOMA ANAPLASTICO O GLIOBLASTOMA MULTIFORME TRATTATI CON CHEMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE	
M. Piserchia, F. Calista, G. Macchia, F. Deodato, C. Digesù, I. Paris, M. Ferro, V. Picardi, A.G. Morganti, G. Scambia	92
LA RIABILITAZIONE NEURO-ONCOLOGICA	
G.P. Salvi, A.M. Quarenghi, C.Valiante, R. Merli	93
GESTIONE DEL PAZIENTE CON TUMORE CEREBRALE PRIMITIVO E FOLLOW-UP CLINICO: L'ESPERIENZA DI BERGAMO	
R. Merli, E. Sarti, M. Poloni, C. Tondini, P. Poletti, O. Manara, C. Agostinis, M. Sicignano, A. Lanterna, S. Perricotti, E. Capoferri, A. Zilio, U.P. Guerra, F. Biroli	94
INTEGRARE NELLA PERDITA CURARE I BISOGNI DEI PAZIENTI ATTRAVERSO L'INTEGRAZIONE DELLE ÉQUIPES	
E. Capoferri, M. S. Spada, R. Merli	95
COSA ALTRO GIRA PER LA TESTA? LA COMPLESSITÀ DEI PENSIERI E DELLE EMOZIONI CON UN TUMORE CEREBRALE	
C. M. Bignamini, M.S. Spada, R. Merli	96
GLI ULTIMI MESI DI VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE CEREBRALE: BISOGNI DI CURE E TASSO DI RIOSPEDALIZZAZIONI	
A. Pace, G. Comanducci, C. Di Lorenzo, C.M. Carapella, A. Pompili	97
PSICOLOGIA DEL PAZIENTE CON GLIOMA CEREBRALE	
F.M.R. Fusco, M. Salvati, C. Brogna, A. Frati, C. Delfinis, A. Santoro, FM. Gagliardi, R. Delfini, G. Crocetti	98
RACCOLTA MULTICENTRICA PROSPETTICA DI GLIOBLASTOMI DI NUOVA DIAGNOSI IN REGIONE LOMBARDA	
A. Salmaggi, M. Riva, A. Silvani, R. Merli, G. Tomei, M. Caroli, L. Lorusso, A.M. Russo, E. Marchioni, F. Imbesi	99
IMPATTO CLINICO DEL SINTOMO EPILESSIA E RUOLO GESTIONALE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA DI NUOVA DIAGNOSI. STUDIO MULTICENTRICO DEL GRUPPO LOMBARDO DI NEUROONCOLOGIA	
M. Riva, A. Salmaggi, E. Marchioni, A. Silvani, G. Tomei, L. Lorusso, R. Merli, F. Imbesi, A. Russo, R. Sterzi	100
LA SCHWANNOMATOSIS	
M. Poloni, R. Barbò	101
MISURAZIONE DEL VOLUME EMATICO CEREBRALE (CBV) E DELLA PERMEABILITÀ MICROVASCOLARE (PS) MEDIANTE TC PERFUSIONALE NEI TUMORI CEREBRALI SOPRATENTORIALI: RAPPORTO TRA EMODINAMICA CEREBRALE INTRATUMORALE E GRADO ISTOLOGICO	
F. Di Biase, M.A. Cavallo, F. Garofano, F. Moruzzi, V. Ramponi, A. Vecchi, M. Borrelli, S. Ceruti, A. Saletti, R. Tamarozzi, R. Padovani, E. Fainardi	104
IMPIEGO DELLE SEQUENZE PESATE IN DIFFUSIONE E DELL'ADC NELLA CARATTERIZZAZIONE DELLE MASSE INTRACRANICHE CON COMPONENTE CENTRALE NECROTICA O CISTICA	
L. Rizzo, S. Greco Crasto, A. Graziano, R. Rudà, P. Cassoni, U. Ricardi, F. Benech, R. De Lucchi, R. Soffitti	105



RUOLO DELLA PERFUSIONE IN RISONANZA MAGNETICA NEL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE SOTTOPOSTI A RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO L. Rizzo, S. Greco Crasto, P. Garcia Moruno, U. Ricardi, G. Beltramo, C. Mantovani, M. Lanotte, O. Davini, R. Soffietti	106
VALUTAZIONE PRECOCE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO RADIANTE MEDIANTE MAPPE DIFFERENZIALI DI DIFFUSIONE M. Eoli, D. Aquino, L. Minati, P. Gaviani, F. Ghielmetti, I. Milanese, A. Silvani, L. Fariselli, A. Boiardi, M.G. Bruzzone	107
QUALE È IL RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE IN NEUROONCOLOGIA U.P. Guerra, R. Merli, M. Sicignano, G. Virotta, S. Pericotti, A. Lanterna, O. Manara, C. Agostinis, F. Biroli	108
NEURINOMI PROFONDI: APPROCCIO MINI INVASIVO MEDIANTE METODICA R.O.L.L. G. Stevanato, S. Daramaras, L. Vazzana, G. Trincia, M Sicolo, G.C. Saggiaro	109
EFFICACIA DEL TOPIRAMATO IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMI CEREBRALI E. Laguzzi, R. Rudà, E. Trevisan, D. Guarneri, R. Soffietti	112
OXCARBAZEPINA IN PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE ED EPILESSIA M. Maschio, A. Zarabla, L. Dinapoli, A. Fabi, A. Mirri, A. Pace, C.M. Carapella, A. Pompili, E. Occhipinti, B. Jandolo	113
PREVALENZA E SIGNIFICATO DELLE CRISI EPILETTICHE AD ESORDIO TARDIVO IN UNA SERIE DI PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA "SEIZURE-FREE" ALLA DIAGNOSI C. Bompreszi, S. Morresi, A.M. Mauro, F. Formica, M. Iacoangeli, M. Gladi, L. Provinciali, M. Scerrati	114
RUOLO DELLA TEMOZOLAMIDE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI BASSO GRADO IN AREE CRITICHE CON EPILESSIA C. Parlato, G. Fasano, I. Di Muccio, C. Gagnaniello, R.S. Parlato, L. Frascadore, A. Moraci	115
RADIOTERAPIA E POLICHEMIOTERAPIA NEL MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO A. Fiumani, A. Silvani, A. Salmaggi, M. Eoli, E. Lamperti, P. Gaviani, A. Botturi, Ida Milanese, G. Filippini, B. Pollo, G. Broggi, A. Boiardi	116
PNET PRIMITIVO CENTRALE INTRARACHIDEO INTRADURALE EXTRAMIDOLLARE CERVICALE IN SOGGETTO CON SCLEROSI MULTIPLA CONCOMITANTE: ANALISI DI UNA CONDIZIONE DI MALATTIA ECCEZIONALMENTE RARA N. Platania, G. Barbagallo, E. Albanese, F. Patti, V. Albanese	117
METASTASI POLMONARE DA GBM: DESCRIZIONE DI UN CASO C. Moccellini, M. Borgognone, E. Grasso	118
GLIOMI DI III GRADO: INQUADRAMENTO BIOPATOLOGICO F. Giangaspero	120
I GLIOMI DI III GRADO. DIAGNOSI NEURORADIOLOGICA S. Bastianello	121
TERAPIA CHIRURGICA DEI GLIOMI DI III GRADO DI MALIGNITÀ G. Broggi, C. Marras	122
LA RADIOTERAPIA NEI GLIOMI DI III GRADO U. de Paula	124
GLIOMATOSI CEREBRALE: UN'ENTITÀ EMERGENTE R. Rudà, D. Guarneri	126



I GLIOMI DI III GRADO: LA VALUTAZIONE NEURORADIOLOGICA DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO M.G. Bruzzone, M. Eoli, A. Erbetta, L. Minati, F. Ghielmetti, D. Aquino, C. Maccagnano, G. Finocchiaro	127
GLIOMI DI III GRADO: DIFFICOLTA' DIAGNOSTICHE E ASPETTI PROGNOSTICI CORRELATI ALLA METILAZIONE DEL GENE DELL'MGMT I. Morra, M. Forni, F. Pulerà, S. Pandiscia, A. Melcarne, M. Cacciacarne, G. Faccani, R. Rudà, R. Soffietti	130
STORIA NATURALE E PROGNOSI DEGLI OLIGOASTROCITOMI ANAPLASTICI CON LOH DEL CROMOSOMA 10Q C. Brogna, M. Salvati, A. Frati, M. Piccirilli, C. Delfinis, A. De Lia, R. Delfini, G.P. Cantore, F. Giangaspero	131
CHIRURGIA DEI TUMORI CEREBRALI DELLA SERIE GLIALE GRADO III IN AREA ELOQUENTE IN "AWAKE SURGERY" CON MAPPAGGIO INTRAOPERATORIO DELLA CORTECCIA SENSORI-MOTORIA E DELLE AREE DEL LINGUAGGIO F. Di Biase, F. Garofano, F. Moruzzi, V. Ramponi, A. Vecchi, R. Padovani, M.A. Cavallo	132
LA RADIOTERAPIA IPERFRAZIONATA NEL TRATTAMENTO DEGLI ASTROCITOMI ANAPLASTICI: ANALISI RETROSPETTIVA SU 165 PAZIENTI I. Milanese, M. Botturi, A. Boiardi, A. Silvani, M. Eoli, A. Salmaggi, A. Gavazzi, L. Fariselli	133
GLIOMI DI III GRADO: REVISIONE CRITICA DEGLI ULTIMI CINQUE ANNI M. Caroli, R. Campanella, F. Motta, S. Borsa, A. Saladino, S.M. Gaini	134
GLIOMI DI III GRADO: ESPERIENZA DEL GRUPPO NEURONCOLOGICO ROMAGNOLO (GNR) SU 122 CASI G. Guiducci, M. Frattarelli, A.M. Cremonini, F. Cultrera, G. Paioli, N. Cimini, M. Faedi, M. Bianchi, S. Cerasoli, A. Gamboni, Polselli, Dazzi, N. Riva, N. Minguzzi	136
GLI ASTROCITOMI ANAPLASTICI. LA NOSTRA ESPERIENZA SU UNA SERIE DI 27 CASI M. Brambilla Bas, T. Godowicz, P. Ricci, M. Cavallari, A. Decensi, P. Severi	137
TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CON TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE E ADIUVANTE PER I GLIOMI DI ALTO GRADO NON-GLIOBLASTOMI (GAGNONGBM) DI NUOVA DIAGNOSI G.L. Banna, E. Aimar, M. Scorsetti, P. Navarra, D. Bettio, R. Y Baena Rodriguez, P. Gaetani, M. Simonelli, P.G. Colombo, F. Rognone, A. Santoro	138
TRATTAMENTO COMBINATO NEGLI OLIGODENDROGLIOMI ANAPLASTICI. STUDIO DI FASE II SU 52 PAZIENTI SOTTOPOSTI A RESEZIONE CHIRURGICA ALMENO SUBTOTALE, TRATTAMENTO COMBINATO RADIOTERAPICO-TEMOZOLOMIDE E 12-18 CICLI DI TEMOZOLOMIDE IN ADIUVANTE: RISULTATI PRELIMINARI M. Salvati, C. Brogna, A. Frati, V. Donato, A. de Lia, C. Delfinis, R. Delfini, G.P. Cantore, F. Giangaspero	139
SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE NEGLI ASTROCITOMI ANAPLASTICI E GLIOBLASTOMA MULTIFORME: ANALISI DI 12 CASI R. Romani, A. Scogna, D.C. Zotta, A. Ricci, R.J. Galzio	140
TRATTAMENTO CHIRURGICO IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA GLIOMI AD ALTO GRADO: CONSIDERAZIONI PRELIMINARI P. Versari, G. Alessio, L. Barletta, M. Saracco, M. Nobile, S. Cattaneo, G. Leoncini, F. Tartara, D. Garbossa	141
OLIGODENDROGLIOMI ANAPLASTICI, SECONDARI. OSSERVAZIONI SU UNA SERIE DI 6 CASI "LONG SURVIVAL" G. Callovini, M.R. Limiti, A. Bolognini, V. Gammone, N. Santucci	142



TRASFORMAZIONE MALIGNA IN UN CASO DI XANTOASTROCITOMA PLEOMORFO F. De Gonda, G.G. Bani, M. Sicignano, S. Pericotti, F. Biroli	143
NUOVE ACQUISIZIONI SULLA PLASTICITÀ CEREBRALE NELLE LESIONI COINVOLGENTI LE AREE ELOQUENTI E LORO IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE E TERAPEUTICHE F. Signorelli, G. Iofrida, L. Iorio, D. Chirchiglia, A. Lavano, G. Volpentesta, C. Stroschio, R. Maduri, G. Lucisano, C.D. Signorelli	146
RUOLO DELLA RMN FUNZIONALE CON STUDIO DTI NELLA RESEZIONE CHIRURGICA DI LESIONI GLIALI DI BASSO GRADO SITE IN AREE DEL LINGUAGGIO G. Carrabba, E. Fava, C. Papagno, V. Conte, A. Gambini, V. Blasi, N. Stocchetti, S. M. Gaini, A. Falini, L. Bello	147
IL MAPPAGGIO INTRAOPERATORIO SOTTOCORTICALE DELLE VIE DEL LINGUAGGIO NELLA CHIRURGIA A PAZIENTE SVEGLIO G. Carrabba, E. Fava, P. Baratta, V. Songa, M. Gallucci, C. Giussani, F. Acerbi, N. Stocchetti, C. Papagno, S.M. Gaini, L. Bello	148
UPGRADING NEL CONTROLLO DELLE CRISI EPILETTICHE DURANTE TECNICA DI BRAIN MAPPING NEGLI INTERVENTI IN "AREA NOBILE" CORTICALE R. Keim, A. Signorelli, A. Lanterna, C. Foresti, S. Martchenko, C. Pulinetti, A. Zilio	149
GLIOMI IN AREA CRITICA: UNA SERIE DI 47 PAZIENTI OPERATI R. Morace, S. Paolini, N. Modugno, P.P. Quarato, G. DiGennaro, A. Mascia, A. Sparano, L. Grammaldo, M. Bartolo, V. Esposito	150
GLIOMI DELL'IPPOCAMPO: CRITERI DI TRATTAMENTO E RISULTATI A DISTANZA SU UNA SERIE CHIRURGICA DI 22 CASI S. Paolini, R. Morace, G. Di Gennaro, L.G. Grammaldo, P.P. Quarato, A. Picardi, G.N. Meldolesi, V. Esposito	151
CHIRURGIA DEI PROCESSI ESPANSIVI CEREBRALI INTRA ED EXTRAASSIALI DELLO STRIP MOTORIO E SENSITIVO E MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO INTRAOPERATORIO M. Naddeo, P. Costa, B. Massa Micon, G. Faccani	152
PROFILASSI E TERAPIA ANTICOAGULANTE NEL PAZIENTE NEURONCOLOGICO: SE, COME E QUANDO A. Falanga	153
MENINGIOMI DEL CANALE OTTICO: STRATEGIA CHIRURGICA O. Santonocito, F. De Gonda, A. Signorelli, G. Bani, F. Biroli	156
L'APPROCCIO PTERIONALE NELLA RIMOZIONE DEI MENINGIOMI DELLA DOCCIA OLFATTORIA S. Paterniti, P. Fiore, A. Levita, S. Guerrera, A. Musolino, G.U. Gravina, M. Cambria	157
TRATTAMENTO MINI-INVASIVO COMBINATO MEDICO E CHIRURGICO DEI MENINGIOMI EPILETTOGENI DELLA FOSSA CRANICA ANTERIORE M. Iacoangeli, A.M. Mauro, F. Formica, A. Di Rienzo, C. Bompreszi, S. Morresi, S. Chiriatti, M. Scerrati	158
OPZIONI CHIRURGICHE NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE DEL BASICRANIO ANTERIORE M. Iacoangeli, P. Balercia, L. Fasanella, A. Di Rienzo, M. Dobran, F. Formica, E. Lupi, M. Scerrati	159
CHIRURGIA "IN PIÙ STADI" PER LE NEOPLASIE COMPLESSE DELLA BASE CRANICA A. Fioravanti, S. Bartolini, A. Bertuccio, F. Badaloni, D. Mazzatenta, F. Calbucci	160
NEUROBLASTOMA OLFATTORIO: PRESENTAZIONE DI DUE CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA A. Buonaguro, A. Diano, L. Cipollaro, R. Cangialosi	161



APPROCCIO TRANSCRANICO AGLI ADENOMI IPOFISARI INTRACAVERNOSI A. Spallone	164
STRATEGIE NEL TRATTAMENTO DEI CORDOMI DEL CLIVUS: PROPOSTA DI UN ALGORITMO TERAPEUTICO SULLA BASE DELL'ESPERIENZA IN 32 CASI CONSECUTIVI OPERATI DAL 1990 AL 2005 PRESSO L'OSPEDALE SAN RAFFAELE N. Boari, P. Mortini, R. Barzaghi, M. Giovanelli	165
OPZIONI TERAPEUTICHE NEL TRATTAMENTO DEI MENINGIOMI PETROCLIVALI M. Iacoangeli, A. Di Rienzo, M. Dobran, F. Formica, C. Caimmi, S. Chiriatti, M. Scerrati	166
MENINGIOMI DELLA BASE CRANICA NELL'OTTAVA DECADE DI VITA S. Paterniti, P. Fiore, A. Levita, S. Guerrera, A. Musolino, G.U. Gravina, M. Cambria	167
RADIOCHIRURGIA CON GAMMA-KNIFE DEI MENINGIOMI DELLA BASE DEL CRANIO: RISULTATI A LUNGO TERMINE SU 45 PAZIENTI A. Di Palma, F. Proietti, M. Lucci, M. Iachetti, S. Sposato, U. De Paula	168
MANAGEMENT DEI MENINGIOMI DELLA BASE DEL CRANIO: RUOLO DELLA RADIOTERAPIA STEROTASSICA FRAZIONATA CONFORMAZIONALE DOPO CHIRURGICA O COME TRATTAMENTO PRIMARIO G. Minniti, D. Traish, S. Ashley, A. Gonsalves, M. Brada	169
TRATTAMENTO CHIRURGICO "CONSERVATIVO" SEGUITO DALLA RADIOTERAPIA STEROTASSICA FRAZIONATA CONFORMAZIONALE IN PAZIENTI CON CRANIOFARINGIOMA: ALTERNATIVA ALLA CHIRURGIA RADICALE G. Minniti, F. Saran, D. Traish, R. Soomal, S. Sardell, A. Gonsalves, S. Ashley, A.P. Warrington, K. Burke, M.A. Mosleh-Shirazi, M. Brada	170
TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO CON GAMMA KNIFE DEI MENINGIOMI PARASELLARI: VALUTAZIONE VOLUMETRICA E NEURO-OFTALMOLOGICA A. Franzin, P. Picozzi, M. Medone, A. Vimercati, S. Bianchi Marzoli, L. Gioia, M. Giovanelli	171
APPROCCIO SOPRAORBITARIO TRANSINUSALE. CASE REPORT F. Ruggeri, A. Menniti, P. Buoncristiani	172
INDICAZIONI DELLA BIOPSIA CON SISTEMA DI NEURONAVIGAZIONE FRAMELESS C. Iaccarino, A. Bellotti, A. Rapanà, I. Massarelli, M. Schönauer	174
GRUPPO ITALIANO DI STUDIO IN NEUROENDOSCOPIA: LA NEUROENDOSCOPIA NELLA BIOPSIA DEI TUMORI VENTRICOLARI P.A. Oppido, F. Cattani, L. Benvenuti, S. Cipri, A. Fiorindi, U. Godano, M. Gangemi, P.L. Longatti, F. Magro, C. Mascari, L. Tosatto, E. Morace	175
NEUROENDOSCOPIA E TUMORI INTRAVENTRICOLARI. NOSTRA ESPERIENZA A. Buonaguro, D. Di Maro, R. Cangialosi	176
RUOLO DEL REINTERVENTO NELLA STRATEGIA TERAPEUTICA DELLE RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA F. De Gonda, M. Sicignano, R. Merli, O. Santonocito, A. Lanterna, A. Signorelli, F. Birolì	177
IL RUOLO DELLA CHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI DA MELANOMA F. Pieri, V. Ravelli, B. Lenzi, G. Acerbi, W. Forlì, N. Pieracci, G. Parenti	178
CHIRURGIA DELLA METASTASI CEREBRALI: RUOLO E CONTROVERSIE IN UN APPROCCIO ONCOLOGICO MULTIMODALE N. Platania, G. Parisi, G. Barbagallo, V. Fiorenza, V. Albanese	179
ASTROBLASTOMA: ANALISI DI UNA SERIE CHIRURGICA DI 6 CASI C. Brogna, M. Salvati, A. Frati M, A. De Lia, C. Delfini, R. Delfini, F. Giangaspero	180



TRATTAMENTO CEMIOTERAPICO LOCALE CON WAFERS BIODEGRADABILI CON CARMUSTINA (BCNU) NEI GLIOMI ANAPLASTICI: NOSTRA ESPERIENZA F. Formica, M. Iacoangeli, A. Di Rienzo, C. Bomprezzi, A.M. Mauro, M. Cardinali, M. Scerrati	182
CHEMIOTERAPIA LOCOREGIONALE INTRAOPERATORIA CON MITOXANTRONE VEICOLATO DA SPONGOSTAN POLVERE NEI GLIOMI MALIGNI P. Ferroli, M. Broggi, A. Franzini, C. Marras, G. Tringali, G. Broggi	183
IMPIEGO DELL'ACIDO 5-AMINOLEVULINICO PER LA DIAGNOSI FOTODINAMICA DEI GLIOMI CEREBRALI M.S. de' Santi, L. D'Amico, A. Manto, M. Genovese	184
MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO NEL TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA NEOPLASTICA MIDOLLARE M. Naddeo, P. Costa, A. Melcarne, B. Massa Micon	185
RISULTATI CHIRURGICI IN UNA SERIE CONSECUTIVA DI 8 PAZIENTI OPERATI PER METASTASI VERTEBRALE CERVICALE M. Dobran, M. Iacoangeli, M. Scerrati	186
INTEGRAZIONE DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA-RISONANZA MAGNETICA NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI DI TRATTAMENTO IN RADIOCHIRURGIA C. Mantovani, G. Beltramo, C. Friandra, R. Ragona, S. Greco Crasto, L. Rizzo, U. Ricardi	188
RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA FRAMELESS CON CYBERKNIFE NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI SPINALI: ESPERIENZA PRELIMINARE IN 22 CASI M. Marchetti, C. Bianchi, A. Merlotti, I. Milanese, L. Brait, C. Marras, G. Broggi, L. Fariselli	190
MENINGIOMI RADIOINDOTTI IN PAZIENTI TRATTATI PER LEUCEMIA IN ETÀ PEDIATRICA I. Morra, M. Forni, P. Peretta, P. Ragazzi, A. Melcarne, N. Bertorello, D. Bertini, L. Todisco, L. Farinasso	191
EFFETTO TARDIVO DELLA RADIOTERAPIA E LUNGA SOPRAVVIVENZA NEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME G. Catapano, M. Marino, G. Iorio, M. Bozza, M. Lioce, A. Di Blasi	192
RADIOTERAPIA CONCOMITANTE E SEQUENZIALE CON TEMOZOLOMIDE IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME V. De Sanctis, M.F. Osti, F. Soldà, P. Bonfili, M. Valeriani, G. Mazzarella, F. Filippone, S. Masciullo, G. Minniti, U. De Paula, M. Valentino, E. Banelli, V. Tombolini, R. Maurizi Enrici	193
CONTROVERSIE NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DEL BASICRANIO: IL PARERE DEL NEURORADIOLOGO C. Colosimo	196
APPROCCIO TRANSSFENOIDALE ENDOSCOPICO ESTESO ALLE LESIONI DEL BASICRANIO MEDIANO E de Divitiis	198
LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI MENINGIOMI DEL BASICRANIO L. Fariselli	200
INDICE DEGLI AUTORI IN ORDINE ALFABETICO	201



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**Sessione Plenaria
LINFOMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE**



LINFOMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: DIAGNOSI NEURORADIOLOGICA

A. Falini

U.O. Neuroradiologia – CERMAC, Ospedale e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'incidenza dei linfomi primitivi del Sistema Nervoso Centrale (PCNSL) è circa 4 -5 per 1000/anno nei soggetti con AIDS e di 0.3 ogni 100.000 negli immunocompetenti. Nella stragrande maggioranza dei casi si tratta di Linfoma non-Hodgkin (linfoma a cellule B). Precedentemente considerato come un tumore raro, il PCNSL ha visto crescere la sua incidenza di un fattore 7-10 nel corso delle ultime due decadi sia negli immunocompetenti che negli immunocompromessi.

La **presentazione clinica** può essere rappresentata da sintomi focali e da sindrome da ipertensione endocranica ma non è rara, soprattutto negli anziani, una presentazione clinica caratterizzata da disturbi della personalità e da confusione. La localizzazione frequentemente profonda giustifica la rarità dell'esordio comiziale.

Dal punto di vista **neuroradiologico** l'aspetto più tipico è quello di una lesione situata nella regione dei nuclei della base o nella sostanza bianca periventricolare, dotata di enhancement patologico.

La **sede** è sovratentoriale nel 90% dei casi con un intressamento più comune dei lobi frontale e parietale. Frequente il coinvolgimento dei nuclei grigi profondi. Le lesioni si localizzano a livello periventricolare e al limite fra sostanza grigia e bianca. L'interessamento del corpo calloso è comune, così come il suo attraversamento. Possibile anche l'estensione lungo i rivestimenti ependimali. Rare le localizzazioni sottotentoriale, sellare o pineale. Più frequente lo sviluppo a livello leptomeningeo o durale, soprattutto nei linfomi secondari.

Dal punto di vista della **morfologia** si tratta di lesioni singole o multiple, circoscritte o infiltranti.

Alla **TC** sono tipicamente iperdense all'esame di base. Componenti emorragiche o necrotiche possono essere riscontrate soprattutto nei pazienti immunocompromessi. Dopo somministrazione di md.c. l'enhancement è solitamente di grado medio, uniforme; più tipicamente ad anello negli immunocompromessi.

La **RM** dimostra lesioni omogeneamente iso-ipointense in T1 rispetto alla corteccia. Nella pesatura in T2 l'alto rapporto nucleo/citoplasmatico condiziona un segnale iso- o ipointenso rispetto alla corteccia. Scarso l'edema perilesionale. Utili le sequenze pesate in diffusione che dimostrano una riduzione del coefficiente di diffusione. Dopo somministrazione di Gadolinio si osserva un enhancement intenso negli immunocompetenti; negli immunocompromessi è spesso periferico con una necrosi centrale.

La **Spettroscopia** evidenzia una riduzione di N-Acetil Aspartato, un incremento di colina e la presenza di ampi picchi di lipidi e/o acido lattico.

Negli studi di Perfusion RM si dimostra un incremento dell'rCBV.

La **diagnosi differenziale** deve tenere in considerazione la toxoplasmosi, il glioblastoma multiforme, l'ascenso, la PML, le placche di demielinizzazione pseudotumorali, le metastasi e la neurosarcoidosi.



LINFOMI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: PROBLEMATICHE CLINICHE E CHIRURGICHE

S.M. Gaini, G. Carrabba

Clinica Neurochirurgica, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena, Milano, Italy

Introduzione. I linfomi primitivi del Sistema Nervoso Centrale sono una rara forma di linfoma non-Hodgkin extranodale che interessa il nevrasso, le leptomeningi o gli occhi. Essi rappresentano circa il 3 % dei tumori primitivi cerebrali; l'unico fattore di rischio identificato è l'immunodeficienza sia essa primitiva o acquisita. Per tale ragione, ma non solo, costituiscono una patologia oncologica di crescente rilevanza. Infatti, oltre ad un recente aumento dell'incidenza non solo legato all'aumento delle immunodeficienze, si è osservato anche un significativo miglioramento nelle possibilità terapeutiche. La loro prognosi, pur rimanendo infausta nella maggior parte dei pazienti, soprattutto se immunocompromessi o anziani, ha subito miglioramenti significativi nell'ultima decade tale da portare un 20-30% dei pazienti al raggiungimento di una potenziale guarigione, se trattati secondo i migliori protocolli di trattamento disponibili. Per tale ragione sono sorte una serie di considerazioni inerenti la qualità di vita di questa popolazione di pazienti "guariti". Le maggiori perplessità riguardano quello che fino a pochi anni fa era considerato il trattamento principe per tale patologia, ossia la radioterapia. L'alta incidenza di neurotossicità che si svilupperebbe a distanza di pochi anni dall'esecuzione della stessa non ne giustificerebbe l'utilizzo routinario in tale popolazione di pazienti, soprattutto se ultrasessantenni. Le buone risposte cliniche ottenute si basano principalmente su chemioterapie basate sul metotrexate ad alte dosi.

Problematiche Cliniche. La diagnosi di linfoma cerebrale non è agevole. La presentazione clinica tipica prevede una sintomatologia di tipo neurologico legata alla sede cerebrale d'insorgenza; estremamente rari sono i casi in cui vi sia un esordio di tipo sistemico (febbre, sudorazione, calo ponderale ecc.) come per altri linfomi. Qualora, sulla base clinica e degli esami neuroradiologici, vi sia un fondato sospetto clinico di linfoma cerebrale occorre escludere che non si tratti di una malattia sistemica metastatica eseguendo gli esami diagnostici appropriati ormai ben definiti dalla letteratura. La diagnostica ottimale dovrebbe comprendere:

- 1) le seguenti valutazioni cliniche
 - obiettività medica generale
 - valutazione neurologica
 - valutazione oculistica completa comprendente esame con lampada a fessura
 - registrazione dei fattori prognostici à età, performance status
 - valutazioni cognitive seriate (MMSE)
- 2) i seguenti esami di laboratorio
 - ricerca HIV
 - LDH
 - Emocromo
 - Funzionalità renale con raccolta urine delle 24 h per calcolo clearance della creatinina
 - Rachicentesi con citologia, citometria a flusso e IgH PCR.



- 3) la seguente diagnostica per immagini
- RMN encefalo + Gd
 - TAC torace, addome e pelvi + mdc
 - biopsia osteo-midollare,
 - ecografia testicolare negli uomini di età > 60.

Qualora, con l'esecuzione di tali indagini non si giunga ad una diagnosi certa occorre considerare l'esecuzione di una biopsia stereotassica.

Subentra a questo punto una spinosa problematica clinica che concerne l'utilizzo di farmaci cortisonici. È infatti noto che i linfomi cerebrali rispondono in modo significativo a tale terapia, ma è generalmente meno noto che tale farmaco, inducendo apoptosi nelle cellule linfomatose, può portare ad un campionamento biotico inadeguato per stabilire una diagnosi. Quando possibile per le condizioni cliniche del paziente, si deve quindi evitare la somministrazione di farmaci cortisonici fino al momento della diagnosi.

Problematiche Chirurgiche

La biopsia stereotassica è indicata praticamente in tutti i pazienti con sospetto clinico di linfoma cerebrale primitivo, tanto più che sono le sedi tipiche d'insorgenza sono profonde, periventricolari e talora multiple.

La resezione chirurgica è indicata solo in caso di emergenza per significativo effetto massa; essa non migliora la sopravvivenza dei pazienti rispetto alla sola biopsia, aumentando la morbilità.

Conclusione. I linfomi cerebrali sono neoplasie altamente maligne, la cui prognosi tuttavia conserva in pazienti selezionati buoni spazi terapeutici.

Occorre raggiungere precocemente una diagnosi istologica, bilanciando i rischi/benefici della terapia steroidea.

La radioterapia non deve più essere considerata fondamentale e inevitabile nel trattamento di tale neoplasia in quanto buone risposte terapeutiche si sono ottenute con regimi chemioterapici basati sul metotrexate ad alte dosi.



LINFOMI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Andrés J. M. Ferreri¹, G.P. Dognini¹, A. Franzin², L. Politi³, M. Ponzoni⁴, M. Foppoli⁵, M. Reni¹

¹Unità Operativa di Oncologia Medica, ²Unità Operativa di Neurochirurgia, ³Unità Operativa di Neuroradiologia, ⁴Unità Operativa di Anatomia Patologica, ⁵Unità Operativa di Medicina Interna, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Le conoscenze attuali riguardanti i linfomi primitivi del sistema nervoso centrale (PCNSL) derivano da un numero limitato di studi di fase II non randomizzati, metanalisi di serie pubblicate, studi retrospettivi e un unico studio randomizzato. La presenza di alcuni difetti metodologici negli studi prospettici oltre all'uso di diversi criteri di inclusione hanno condotto a risultati di difficile interpretazione e, molte volte, hanno impedito di raggiungere conclusioni definitive. La chemioterapia (CT) seguita dalla radioterapia (RT) è il trattamento più comunemente impiegato nei pazienti con PCNSL, ed è in linea con la strategia terapeutica ampiamente accettata per i linfomi non Hodgkin (NHL) aggressivi in stadio limitato. Il farmaco più efficace è il metotrexate ad alte dosi (HD-MTX, ≥ 1 g/m²), che produce un tasso di risposte del 52-100% ed una sopravvivenza globale a 2 anni del 58-72%, mentre i regimi chemioterapici senza questo agente, complessivamente, non hanno ottenuto risultati superiori alla sola RT. Sono stati effettuati numerosi tentativi per migliorare le risposte, aggiungendo al HD-MTX altri farmaci, scelti empiricamente sulla base di esperienze condotte su LNH extracerebrali o sulla capacità di attraversare la barriera ematoencefalica, senza però che venisse dimostrato alcun vantaggio rispetto al HD-MTX da solo e a fronte di una più elevata morbilità e mortalità. Quindi, non vi è alcuna evidenza che supporti l'aggiunta di altri farmaci al HD-MTX nel trattamento ordinario dei PCNSL. L'unica eccezione potrebbe essere rappresentata dalla citarabina ad alte dosi, la cui combinazione con HD-MTX potrebbe migliorare la sopravvivenza. Uno studio di fase II pubblicato recentemente ha valutato la tollerabilità e l'attività della temozolomide, un agente alchilante in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, in pazienti affetti da PCNSL recidivato in seguito a CT contenente HD-MTX e/o RT. Il farmaco, assunto per via orale, è stato ben tollerato, determinando una percentuale di risposte obiettive pari al 31%.

Il beneficio potenziale della chemioterapia intratecale nei pazienti trattati con regimi chemioterapici basati su HD-MTX è discutibile poiché la recidiva leptomeningea è quasi sempre associata con ripresa encefalica, che costituisce l'evento prognostico cardine nei PCNSL, oscurando l'effetto della concomitante ripresa leptomeningea sulla sopravvivenza e, conseguentemente, il potenziale beneficio derivante dalla CT intratecale.

Il campo e la dose ottimale di RT non sono state identificate. Dosi ≥ 40 Gy sarebbero consigliabili in pazienti con malattia residua dopo CT primaria, mentre un dosaggio di 36-40 Gy nei pazienti con risposta completa dovrebbe essere valutato attentamente.

Alcuni autori ritengono che la CT seguita da RT sia associata a neurotossicità grave, soprattutto nei pazienti anziani. Di conseguenza, il rinvio della RT alla recidiva nei pazienti che hanno ottenuto una remissione completa (CR) dopo chemioterapia comprendente HD-MTX è stato proposto come strategia fondamentale per minimizzare l'incidenza di neurotossicità, ipoteticamente senza comprometterne la sopravvivenza. Sia la monoCT con HD-MTX che la sostituzione della RT con altri farmaci rappresentano le principali opzioni



terapeutiche per raggiungere questi obiettivi negli studi di fase II non randomizzati. Il potenziale impatto negativo sulla sopravvivenza dell'omissione della RT è supportato da numerose argomentazioni. In primo luogo, per quanto riguarda il contributo della RT, almeno in termini di attività, appare evidente come HD-MTX da solo seguito da RT abbia portato ad una percentuale di CR del 82-88%, con una sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) di 32-40 mesi ed una sopravvivenza mediana di 33 mesi, mentre le CR dopo solo HD-MTX sono state 30-65%, con un PFS mediano di 13-17 mesi. In secondo luogo, l'esperienza di sostituzione della RT con altri farmaci è ancora limitata ad un solo studio di fase II che, nonostante un regime chemioterapico molto complesso, non è riuscito ad aumentare il tasso di risposte globali (71%) rispetto al HD-MTX da solo. In terzo luogo, nella popolazione anziana (>60 anni), la terapia combinata ha portato a risultati chiaramente migliori rispetto alla sola CT, con una percentuale di risposte obiettive >90% versus 48% ed una sopravvivenza mediana di 22-32 mesi versus 14 mesi, rispettivamente. Infine, la riduzione di dose della RT da 45 a 30,6 Gy ha compromesso consistentemente la sopravvivenza nei pazienti più giovani in CR dopo CT primaria, il che suggerisce un beneficio positivo sulla sopravvivenza da parte della RT di consolidamento. Per quanto riguarda l'opinione diffusa, secondo la quale la RT sia la principale causa di neurotossicità nei pazienti affetti da PCNSL, alcuni dati e considerazioni rilevanti devono essere presi in considerazione. In un recente studio di fase III non fu osservata alcuna differenza in termini di neurotossicità nei pazienti con PCNSL sottoposti a CT da sola (23%) e in quelli trattati con lo stesso regime seguito da RT (21%). In serie non randomizzate, il rischio di sviluppare tossicità a 2 anni fu di 8-14% nei pazienti che non ricevettero RT dopo l'ottenimento di una CR con HD-MTX in combinazione con alcuni agenti quali carmustina, citarabina o vincristina, e chemioterapia intratecale. Questa è la stessa incidenza (6-10%) riportata nei pazienti che ricevono HD-MTX come singolo agente seguito da RT. Tutti questi dati confermano il ruolo ben consolidato di questi farmaci e della CT intratecale nel determinare neurotossicità. Inoltre, contrariamente alla RT, la loro efficacia non è stata valutata in maniera prospettica nei pazienti con PCNSL. Un confronto in termini di incidenza della neurotossicità è probabilmente sbilanciato a favore dei pazienti sottoposti a CT da sola, perché i dati di tossicità si riferiscono solo al sottogruppo, altamente selezionato, di pazienti che hanno ottenuto una CR, mentre il gruppo di pazienti trattati con approcci combinati include anche quelli con una PR (risposta parziale) o i non-responders alla CT. Allo stesso modo, quando i dati furono riportati separatamente, la neurotossicità fu osservata nel 15% dei casi nell'intera popolazione di pazienti irradiati e nel 3,7% di quelli che hanno ricevuto sola RT dopo CR ad una CT di combinazione. I disordini cognitivi sono correlati all'età e la loro prevalenza, che è circa del 9% nella popolazione generale anziana, confonde le valutazioni della neurotossicità.

L'esperienza con CT ad alte dosi supportata da trapianto autologo di cellule staminali è aneddotica e preliminare, ed ulteriori studi sono necessari per definire il suo ruolo ed identificare i regimi di induzione e condizionamento ottimali.

Numerosi interrogativi riguardanti il trattamento ottimale dei pazienti con PCNSL rimangono irrisolti. Un gruppo collaborativo, internazionale, multidisciplinare sarebbe un ambito ideale nel quale indirizzare alcune delle domande aperte circa gli aspetti clinici fondamentali e la ricerca biologica nei PCNSL.



COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC) NEI LINFOMI NON HODGKIN SISTEMICI: FATTORI PREDITTIVI

M. Martelli

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "La Sapienza" Roma

Il coinvolgimento del SNC in corso di Linfoma non Hodgkin (LNH) è una evenienza non rara ed è strettamente correlata al tipo istologico, alla risposta alla terapia ed alla introduzione nel programma terapeutico di una adeguata profilassi.

Nella maggior parte dei casi il coinvolgimento si manifesta sotto forma di massa isolata o multipla a livello del parenchima cerebrale, con presenza di cellule blastiche a livello del liquor cefalo-rachidiano (meningite linfomatosa) o più raramente con infiltrazione a livello dei nervi cranici con o senza evidenza radiologica a livello cerebrale.

La profilassi del SNC è allo stato attuale prassi consolidata in alcune forme istologiche di linfoma come il tipo Burkitt / Burkitt like, linfoblastico a cellule T /B ed è fortemente consigliata nel linfoma a grandi cellule del bambino, del paziente HIV positivo ed nella variante istologica blastoide del linfoma mantellare.

Il coinvolgimento del SNC in corso di linfoma diffuso a grandi cellule risulta essere pari al 4-5% dei casi e quindi non risulta così sufficientemente elevata da consigliare una profilassi per il SNC in tutti i pazienti. Tuttavia c'è da considerare che la comparsa di malattia del SNC in corso o al termine di un trattamento di prima linea rappresenta un evento a prognosi comunque infausta. Infatti la maggior parte dei pazienti, nonostante il trattamento specifico va incontro a progressione di malattia con un decorso rapidamente fatale. Pertanto risulta molto importante identificare quali sottogruppi di pazienti con linfoma a grandi cellule presentino un aumentato rischio e quindi potrebbero giovare di una profilassi da aggiungere al trattamento di prima linea

L'aumentato rischio di coinvolgimento del SNC nei linfomi a grandi cellule è attualmente correlato e ben definito nei pazienti che presentano all'esordio un coinvolgimento del midollo osseo o di tessuti extranodali quali il testicolo, seni paranasali, palato duro, orbite e tessuto peridurale.¹⁻⁵

Inoltre in tre ampi studi retrospettivi l'analisi univariata dei fattori prognostici dimostrava come un'età <60 anni, LDH aumentato, albumina ridotta, la presenza di più di un sito extranodale e la presenza di linfonodi retroperitoneali, correlavano con un maggior rischio di malattia al SNC. L'analisi multivariata dimostrava come solo l'aumento dell'LDH e la presenza di più di una localizzazione extranodale rappresentassero i soli fattori prognostici sfavorevoli indipendenti e la contemporanea presenza di entrambi aumentava significativamente il rischio di progressione al SNC entro un anno dalla diagnosi dal 2,8 % al 17,4% (p<0.0001).

Altri studi retrospettivi condotti sempre in pazienti con linfoma a grandi cellule documentavano un rischio di progressione al SNC significativamente superiore anche in pazienti considerati a prognosi sfavorevole (intermedio-alto / alto rischio) secondo l'Indice Prognostico Internazionale (IPI) rispetto ai pazienti a basso rischio. In particolare nello studio prospettico condotto dal GELA in 974 pazienti trattati con chemioterapia convenzionale ACVBP e con profilassi intratecale l'incidenza di progressione/recidiva al SNC si riduceva al 1,6%. L'aumento dell'LDH e il coinvolgimento di più di una sede extranodale, in analisi



univariata e l'indice prognostico IPI in multivariata correlavano con un maggior rischio di recidiva⁸. Anche in un successivo studio prospettico randomizzato condotto sempre dal GELA, in pazienti con IPI sfavorevole, veniva dimostrata una riduzione significativa dell'incidenza di malattia del SNC (9 vs 26 casi $p=0.005$) nel gruppo trattato con chemioterapia ACVBP e profilassi con Methotrexate intratecale e ad alte dosi per via sistemica rispetto al gruppo trattato con sola chemioterapia CHOP⁹. Nessuna differenza nel numero di recidive al SNC veniva invece evidenziata nello studio di confronto tra CHOP + Rituximab (R-CHOP) e CHOP standard (11 vs 9 casi $p=ns$) in 399 pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule. Tali risultati dimostrano la non efficacia del Rituximab somministrato per via sistemica nel prevenire o ridurre la percentuale di recidiva / progressione del SNC¹⁰. Recentemente, uno studio condotto dal National Cancer Institute (NCI) ha dimostrato come una valutazione del liquor mediante citometria a flusso rispetto all'impiego della citologia classica sia significativamente superiore nell'identificare cellule neoplastiche in pazienti con linfoma a grandi cellule ad alto rischio di compromissione del SNC¹¹. Quindi l'impiego di questa metodica può contribuire a diagnosticare più precocemente una percentuale maggiore di pazienti all'esordio con malattia occulta del SNC.

In conclusione il coinvolgimento secondario del SNC in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule è poco frequente, ma non raro, e quando si verifica condiziona pesantemente la prognosi e la qualità di vita del paziente. La maggior parte delle recidive/progressione si verificano durante il trattamento di prima linea e pertanto è necessario identificare precocemente "pre terapia" i pazienti ad alto rischio da sottoporre ad una adeguata profilassi. Nei pazienti considerati ad elevato rischio è necessaria una diagnosi più precoce possibile impiegando nuove metodiche come la citometria a flusso. A nostro parere una profilassi con terapia intratecale, in pazienti con linfoma a grandi cellule, deve essere attuata oltre che nelle categorie già note anche nei pazienti con indice prognostico IPI sfavorevole che rifletta il coinvolgimento contemporaneo di più di un sito extranodale e l'aumento dei valori dell'LDH sierico. Infine la profilassi dei pazienti ad alto rischio potrebbe essere migliorata mediante l'utilizzo di nuovi farmaci a rilascio prolungato per via intratecale¹² e/o l'aggiunta di farmaci specifici come il Methotrexate o la Citarabina ad alte dosi nel trattamento di prima linea.

Bibliografia

- 1) Young RC, Howser JM, Fisher RI, Jaffe E, De Vita VT. Central nervous system complications of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1979;68:435-443
- 2) Litam JP, Cabanillas F, Smith TL, Bodey GP, Freireich EJ. Centr nervous system relapse in malignant lymphomas: risk factors and implications for prophylaxis. *Blood.* 1979;54:1249-1257
- 3) Liang R, Chiu E, Loke SL. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors *Hematol Oncol.* 1990;8:141-145
- 4) Lister A, Abrey LE, Sandlund JT. Central Nervous System Lymphoma. *Hematology* 2002;283-296
- 5) van Beisen K, Ha CS, Murphy S, Mc Laughin P, Rodriguez A. et al. Risk Factors, Treatment, and Outcome of Central Nervous System Recurrence in Adult With Intermediate-Grade and Immunoblastic Lymphoma. *Blood.* 1998; 91:1178-1184
- 6) Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002 13: 1099-1107
- 7) Bos GMJ, van Putten WLJ, van der Holt B, van den Bent M, Verdonk LF et al. For which patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? *Ann Oncol* 1998; 9:191-194,
- 8) Haioun C, Besson C, Lepage E, Thiebtemont C, Simon D et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uni-



- formly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol.*2000 ;11:685-690
- 9) Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003; 102: 4284-4289
 - 10) Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004;15:129-133
 - 11) Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by Flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphoma at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood.* 2005; 105:496-502
 - 12) Glanz M J, et al. Randomized trial of a Slow-Release versus standard formulation of Cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J.Clin.Oncol* 1999; 17: 3110-3116.



NEUROTOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI

A. Pace

Dipartimento di Neuroscienze - Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" - Roma

L'associazione di chemioterapia e radioterapia è attualmente la strategia terapeutica considerata standard nei linfomi primitivi cerebrali. Il trattamento combinato ottiene risposte prolungate e una mediana di sopravvivenza di circa 40 mesi. Molti studi clinici hanno segnalato l'insorgenza di neurotossicità tardiva che si manifesta a distanza di tempo variabile come conseguenza dei trattamenti specie nei lungo-sopravvivenenti. La neurotossicità è caratterizzata da alterazioni diffuse della sostanza bianca e da deterioramento cognitivo. Il meccanismo che determina la neurotossicità non è del tutto chiarito ma studi sperimentali hanno dimostrato che la combinazione di radioterapia e chemioterapia produce un effetto tossico sinergico sul tessuto nervoso.

La reale incidenza di neurotossicità nei pazienti trattati per linfoma cerebrale è probabilmente sottostimata sia per la mancanza di criteri di valutazione condivisi sia per la carenza di ampi studi di valutazione a lungo termine. In un recente studio (Omuro et al, *Archives of Neurology* 2005) sono stati riportati i dati retrospettivi della casistica del MSKCC. Su 194 pazienti trattati dal 1985 al 2000 l'incidenza di neurotossicità clinica valutata come deterioramento cognitivo non legato a progressione della malattia è stata del 5% a 6 mesi dal trattamento, del 18% a 2 anni e del 24% a 5 anni. Altri studi (Brien et al, *Brain* 2006) riportano che il rischio di neurotossicità si incrementa con la durata della sopravvivenza (42% a 7 anni) ed è particolarmente elevato nei pazienti con età superiore ai 60 anni (58% a 7 anni). Il deficit neurocognitivo può variare da un modesto deficit attentivo e mnesico fino a quadri di demenza conclamata con andamento progressivamente ingravescente.

Il ruolo della chemioterapia nella genesi della neurotossicità da trattamenti sembra essere meno rilevante di quello della radioterapia anche se molti dei farmaci utilizzati nel trattamento dei linfomi come il methotrexate e la citarabina sono dotati di una ben nota neurotossicità sul sistema nervoso centrale. Una leucoencefalopatia cronica è stata ampiamente descritta in pazienti trattati con metotrexate anche in assenza di radioterapia. È comunque dimostrato che il trattamento sequenziale di chemioterapia seguita da radioterapia potenzia la neurotossicità osservata dopo i singoli trattamenti, particolarmente nei pazienti anziani.

Allo scopo di limitare l'impatto negativo della neurotossicità dei trattamenti sulla qualità della vita, alcuni trials clinici hanno esplorato modalità di trattamento con sola chemioterapia o con schemi ridotti di radioterapia. Il trattamento chemioterapico con methotrexate in monoterapia o in associazione con altri farmaci ottiene risposte obiettive che variano in diverse casistiche dal 30 al 60%, tuttavia il controllo della malattia sembrerebbe essere inferiore a quello ottenuto con l'associazione di chemioterapia e di radioterapia.

Sono ancora controversi i risultati di studi che valutano l'efficacia e la neurotossicità di dosi ridotte di radioterapia <45 Gy o di dosi iperfrazionate.

Neuroprotezione

Il meccanismo attraverso il quale il sistema nervoso centrale viene danneggiato dalle radiazioni ionizzanti è molteplice: è stato ipotizzato un danno cellulare diretto, in particolare sulle cellule gliali, un danno sull'endotelio vascolare e una reazione vasculitica legata a una risposta immunitaria.



Studi sperimentali sull'animale hanno evidenziato che la patogenesi della neurotossicità da raggi è principalmente legata al danno endoteliale indotto dalla terapia radiante sulla parete dei piccoli vasi, con conseguente iper-permeabilità vasale ed essudazione venosa. Su questa base è stato suggerito il trattamento anticoagulante con eparina o warfarina. In una casistica di 11 pazienti affetti da neurotossicità tardiva da raggi (radionecrosi cerebrale, mielopatia e plessopatia) trattati con terapia anticoagulante Glantz et al. (*Neurology* 1994) segnalano un miglioramento clinico significativo. L'ossigenoterapia iperbarica è stata investigata in studi sperimentali sull'animale come trattamento profilattico contro la mielopatia da raggi con risultati contraddittori. Alcune segnalazioni sull'uomo indicano un parziale miglioramento clinico e una riduzione delle aree di radionecrosi in alcuni pazienti trattati. Tuttavia l'efficacia della terapia anticoagulante o della ossigenoterapia iperbarica non è stata confermata con studi clinici controllati.

Recentemente sono stati riportati risultati positivi nel trattamento del deterioramento cognitivo successivo alla radioterapia con farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi (Donepezil) utilizzati nella terapia delle demenze (Shaw et al. *Journal of Clinical Oncology* 2006).

Bibliografia

- 1) Batchelor T, Loeffler JS: Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(8):1281-8.
- 2) Omuro AM, Ben-Porat JS, Panageas KS, Kim AK: Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol.* 2005 Oct;62(10):1595-600.
- 3) P. O'Brien, D. Roos, G. Pratt, K. Liew, M. Barton, M. Poulsen, I. Olver, G. Trotter: Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: Long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Volume 64, Issue 2, Pages 408-413
- 4) B. Fisher, W. Seiferheld, C. Schultz, L. DeAngelis, D. Nelson, S.C. Schold, W. Curran, M. Mehta: Secondary Analysis of Radiation Therapy Oncology Group study (RTOG) 9310: An Intergroup Phase II Combined Modality Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. *J Neuro-Oncology* 2005;74:201-205
- 5) Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Shold SC (1994) Treatment of radiation induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44:2020-2027



MENINGOSI DA MALATTIE EMOLINFOPROLIFERATIVE

A. Silvani

Dipartimento di Neuro-oncologia Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" Milano

La carcinomatosi meningea (CM) è il risultato dell'invasione del liquor e delle leptomeningi da parte di cellule tumorali. I linfomi e le leucemie sono le neoplasie più frequentemente alla sua origine. In un paziente, soprattutto se ha un'anamnesi oncologica positiva, l'insorgenza di sintomi e segni neurologici che indicano un coinvolgimento a più livelli di: emisferi cerebrali, nervi cranici e radici spinali deve suggerire l'evenienza di una CM. Le manifestazioni cliniche più comuni sono: cefalea, dolori lombari, sofferenze radicolari con particolare riferimento alle radici della cauda, paralisi dei nervi cranici ed alterazioni dello psichismo. In diagnosi differenziale entrano: tubercolosi, infezioni fungine e sarcoidi nonché encefalopatie tossiche e dismetaboliche.

Radiologia. Nel caso di una sospetta CM l'esame da richiedere è la risonanza magnetica (RM) con gadolinio. Lo studio dovrebbe esplorare encefalo e l'intero nevrasse. In un paziente affetto da neoplasia la comparsa di enhancement dei nervi cranici o lo sviluppo di noduli di impregnazione a livello spinale possono essere considerati a tutti gli effetti diagnostici. Mentre, il riscontro di un enhancement lineare delle meningi, di una asimmetria delle radici spinali o d'idrocefalo; possono anche rappresentare l'espressione di una reazione meningea a stimoli irritativi di varia natura. Così l'enhancement lineare delle meningi compare frequentemente anche dopo una rachicentesi (sindrome da ipotensione liquorale).

Liquor. Il riscontro di cellule tumorali (CTM) nel liquor rappresenta il così detto "gold standard" diagnostico. Possono coesistere altre alterazioni che sono però meno specifiche come: l'aumento della cellularità (leucociti $> 4/\text{mm}^3$), l'aumento della proteinoracchia ($> 50 \text{ mg/dL}$) o la diminuzione della glicoracchia ($< 60 \text{ mg/dL}$). Per quanto concerne la ricerca di CTM fino al 45 % dei casi risulta negativo alla prima indagine. La sensibilità dell'indagine aumenta con una seconda rachicentesi (fino all'80 %), con il prelievo di volumi ($> 10 \text{ ml}$ di liquor) e analizzando immediatamente il liquor. La percentuale di falsi negativi è superiore nei tumori solidi rispetto alle leucemie e linfomi. L'uso del citofluorimetro ha un certo significato soprattutto nelle neoplasie della serie ematologica.

Trattamenti. La chemioterapia è l'unica modalità di trattamento che in via teorica è in grado di trattare tutto il nevrasse. Il trattamento chemioterapico intratecale rimane il trattamento di scelta. La somministrazione intratecale di un chemioterapico permette di ottenere nel liquor concentrazioni terapeutiche elevate, con una tossicità ematologica contenuta. I farmaci utilizzati nella pratica clinica sono tre: metotressate (MTX), citosinaraboside (Ara-c) (attualmente disponibile anche la forma liposomiale a lento rilascio: DepoCyte) e Thiotepa.

Radioterapia. Il trattamento radiante è indicato nel caso di localizzazioni nodulari (bulky-disease) parenchimali e/o subaracnoidei. Nella meningosi leucemica viene utilizzata anche la radioterapia estesa a tutto l'encefalo e nevrasse.



Chemioterapia sistemica. L'utilità della somministrazione dei chemioterapici per via sistemica è ridotta dalla scarsa capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Eccezione sono rappresentate da: Metotressate, Cytarabina e Thio-tepa che se somministrati ad alte dosi riescono a raggiungere un livello citotossico nel liquor a prezzo però di tossicità di rilievo. Alcuni autori sottolineano come nel caso di carcinomatosi da linfoma il ruolo della chemioterapia sistemica non sia marginale ma influisca positivamente sul numero delle risposte e sulla sopravvivenza.



CITOLOGIA LIQUORALE NEI LINFOMI LOCALIZZATI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE. IMPORTANZA DIAGNOSTICA E PROGNOSTICA

L. Magrassi¹, I. Chiaranda¹, M. Minelli¹, M. Bonfichi², E. Brusamolino², C. Arienta¹

¹Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

²Divisione di Ematologia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Qualora non vi siano controindicazioni legate ad ipertensione endocranica la ricerca di cellule neoplastiche nel liquor è una delle procedura diagnostiche consigliate nel sospetto di linfoma cerebrale. Non sono mai stati però chiaramente definiti i livelli di positività/sensibilità dell'esame e se la presenza di cellule del linfoma nel liquor possa costituire oltre che un contributo diagnostico importante anche un indicatore prognostico come nel caso di alcuni linfomi ad origine primitivamente extracerebrale. Abbiamo pertanto preso in considerazione la casistica di linfomi primitivi cerebrali sottoposti a biopsia stereotassica o altro intervento chirurgico presso la nostra istituzione negli ultimi 10 anni confrontandola con la casistica dei linfomi sistemici con localizzazione secondaria al sistema nervoso centrale. In questi pazienti abbiamo considerato oltre all'esito della citologia liquorale anche il grado di risposta alle terapia, il tempo di sopravvivenza libero da recidiva e i tempi di sopravvivenza globale correlandoli alla positività citologica a livello liquorale al momento della diagnosi. I nostri dati indicano che in presenza di lesioni primitive o secondarie localizzate a livello del parenchima cerebrale l'esame citologico liquorale condotto sia sul liquor lombare che quello ventricolare è inizialmente solitamente negativo. L'uso di procedure di biologia molecolare come l'amplificazione a catena del DNA (PCR) da noi effettuata su un numero limitato di casi potrebbero far aumentare la sensibilità della ricerca.



UTILIZZO DELLA CITOMETRIA A FLUSSO PER L'IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DELLE CELLULE TUMORALI NEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO DI PAZIENTI CON MENINGITE NEOPLASTICA

S. Masi¹, M.C. Petti², A. Pasquale¹, C.M. Carapella³, P.A. Oppido³, A. Pace⁴, A. Fabi⁵, M. Marino⁶, G. Vitelli¹, I. Cordone¹

¹Patologia Clinica, ²Ematologia, ³Neurochirurgia, ⁴Neurologia, ⁵Oncologia Medica A, ⁶Sevizio di Anatomia e Istologia Patologica e Citodiagnostica. Istituto Regina Elena, Roma

La meningite neoplastica (MN) è una complicanza frequente in pazienti affetti da emopatie maligne come la leucemia acuta ed i linfomi non Hodgkin ad alto grado, tanto da richiedere l'utilizzo della chemioterapia intrarachide in profilassi. Nei pazienti affetti da tumore solido la MN ha una incidenza del 4-7%, ed è più frequente nei melanomi (20%), nei tumori polmonari, in particolare i tumori a piccole cellule (9-25%) e nei tumori della mammella (5-34%). Tale complicanza è significativamente associata ad una cattiva prognosi.

Alcuni lavori di recente pubblicazione hanno osservato che l'utilizzo della citofluorimetria per l'identificazione di cellule tumorali maligne nel liquido cefalorachidiano di pazienti affetti da neoplasie oncoematologiche appare una metodica significativamente più sensibile e specifica rispetto al convenzionale approccio citologico.

Presso il laboratorio di Patologia Clinica IRE è stata eseguita la caratterizzazione citofluorimetrica a 6 fluorescenze del liquido ceforachidiano di 9 pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B (n= 3), mieloma multiplo (n=2), tumore della mammella (n=1) e tumore cerebrale (n=3).

Nonostante il numero assoluto di elementi cellulari presenti nei campioni di liquido cefalorachidiano fosse molto basso (8 cellule / μ l, range 1 – 30) l'approccio citofluorimetrico ha permesso una completa caratterizzazione della popolazione leucocitaria (CD45+), con identificazione delle sottopopolazioni linfoidi B (CD19 CD20 CD22 CD10 kappa lambda CD38 CD138 CD117), T (CD3 CD4 CD8 CD16 CD56) e mielo-monocitiche (CD13 CD33) in tutti i casi, con un numero di eventi analizzabili >1000 in tutti i campioni.

In due pazienti, inoltre, è stata diagnosticata una infiltrazione liquorale da malattia: in particolare in un caso di mieloma multiplo con elementi CD38 CD138 CD28 CD117 kappa positivi ed un caso di tumore solido con il 10% di elementi CD45 negativi.

La citofluorimetria sembra quindi rappresentare uno approccio metodologico di alta sensibilità e specificità che, in associazione con la citologia convenzionale, possa consentire una più accurata identificazione dell'infiltrazione meningea nei pazienti con patologie neoplastiche.



CORRELAZIONE TRA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA MEDIANTE BIOPSIA STEREOTASSICA E SPETTROSCOPIA NELLE LESIONI ESPANSIVE CEREBRALI, CON PARTICOLARE ATTENZIONE AI LINFOMI CEREBRALI

A. Franzin, P. Vezzulli¹, P. Picozzi, S. Snider, L. Attuati, L.A. Falini¹, G. Scotti¹, M. Giovanelli

Clinica Neurochirurgica, Università Vita-Salute, IRCCS S. Raffaele, Milano

¹Dipartimento di Neuroradiologia, IRCCS S. Raffaele, Milano

La diagnosi istologica dei tumori cerebrali è fondamentale per la corretta pianificazione del trattamento terapeutico. In particolare sospettare la diagnosi di linfoma cerebrale può evitare un'inutile craniotomia, non indicata nella cura di questi tumori. L'applicazione della spettroscopia nella diagnosi dei tumori cerebrali è già stata riportata, ma il suo utilizzo in quest'ambito non è ancora stato ben definito.

Negli ultimi due anni sono stati sottoposti a biopsia stereotassica, presso la Clinica Neurochirurgica dell'Ospedale S. Raffaele, 86 pazienti (63 maschi e 23 femmine) affetti da lesione espansiva cerebrale. La diagnosi istologica è risultata in 44 casi di glioma maligno, in 14 casi di glioma a basso grado di malignità, in 15 casi di linfoma, in 3 casi di metastasi, in 6 casi di malattia infiammatoria/infettiva e in 2 casi di germinoma e in 2 casi non è risultata diagnostica. Due pazienti hanno presentato sanguinamento, in un caso asintomatico e in un caso con necessità di evacuazione chirurgica.

20 pazienti sono stati sottoposti, prima della biopsia, a spettroscopia.

Lo studio di spettroscopia protonica cerebrale è stato condotto con tecnica Spin Echo mediante campionamento multivolumetrico (CSI, Chemical Shift Imaging; TE/TR 144/1500 msec; VOI 120 x 80 x 20 mm) ed a volume singolo (SVS, Single Voxel Spectroscopy; PRESS: TE/TR 32/1800msec; VOI 15 x 15 x 15 mm per lato, 256 misurazioni) centrati a livello della lesione cerebrale o di quella di maggiori dimensioni in caso di lesioni multifocali. Le dimensioni del campionamento sono state variate nei singoli casi in modo da ottenere la maggior quantità di tessuto lesionale nel campione selezionato in assenza di contaminazioni, con particolare riferimento alla saturazione selettiva del tessuto adiposo sottocutaneo, pur senza stravolgere le dimensioni inter-individuali del campionamento.

I rilievi spettroscopici hanno fornito un indirizzo diagnostico congruo con l'esito biptico in tutti i casi di linfoma primitivo cerebrale studiati (6) accertati bipticamente; in un caso di lesione gliale ad alto grado (IV) si è raggiunta una falsa diagnosi spettroscopica di linfoma. In 5 degli 8 casi di lesione gliale ad alto grado di malignità i rilievi spettroscopici erano congrui con il dato biptico, mentre nei rimanenti 3 è stata raggiunta diagnosi di lesione a basso grado (2) ed in un caso non si è raggiunto un indirizzo diagnostico. Si è raggiunta una definizione diagnostica del grading tumorale in caso di lesione a basso grado di malignità in 2 casi su 3; nei due casi di germinoma 1 spettro si è dimostrato compatibile con l'istologia della lesione; nel caso di lesione infettiva i reperti spettroscopici hanno fornito una errata diagnosi di linfoma primitivo cerebrale.

Nella nostra esperienza la spettroscopia presenta un'ottima sensibilità nel predire la diagnosi di linfoma; la specificità non è tale però da poter attualmente rinunciare alla definizione biptica del tumore.



I LINFOMI CEREBRALI: NOSTRA CASISTICA IN DUE ANNI DI ATTIVITÀ

G. Parbonetti, C.F. Muccio*, E. Testa, G. Ferrara^o, G. Esposito*, G. Catapano

*U.O. Neurochirurgia, *U.O. Neuroradiologia, ^oU.O. Anatomia Patologica,
A.O. "G. Rummo", Benevento*

Da novembre 2004 a maggio 2006 sono stati diagnosticati presso il nostro reparto 7 casi di linfoma cerebrale, di cui 5 primitivi e 2 secondari in pazienti già portatori di lesioni sistemiche. Nessun paziente era affetto da AIDS. L'età media al momento della diagnosi è stata di 56 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami neuroradiologici in seguito all'insorgenza di segni e sintomi neurologici (cefalea accompagnata da stato confusionale in tre casi, segni focali di lato in tre casi e turbe dell'umore in un caso).

I pazienti sono stati sottoposti ad un primo esame TC senza somministrazione di mdc, nel quale le lesioni apparivano caratteristicamente iperdense. Successivamente è stato effettuato studio con RM convenzionale integrato con tecniche di diffusione (DW) e perfusione (PW); in due casi è stato effettuato anche lo studio spettroscopico con RM. Le lesioni, ipointense in T1 ed iso-ipointense in T2, presentavano intensificazione del segnale dopo somministrazione di gadolinio, valori medi del coefficiente di diffusione apparente (ADC) di $6.80 \pm 0.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ed un aumento della perfusione con valori della ratio del volume ematico cerebrale (rCBV) di 2.25 ± 0.75 . Lo spettro è stato caratterizzato da elevato picco di colina ed una riduzione del picco di creatinina a N-acetil aspartato con un largo picco di lipidi/lattato. Le caratteristiche neuroradiologiche hanno fatto porre il sospetto di linfoma.

Le lesioni erano sovratentoriali, in un caso localizzata in entrambi gli emisferi e in cinque casi uniche; due di queste presentavano contatto leptomeningeo e alla RM convenzionale presentavano aspetto simile ai meningiomi. I pazienti sono stati sottoposti a biopsia stereotassica il cui risultato istologico è stato per tutte di linfoma non Hodgkin a cellule B.

I pazienti sono stati avviati a radioterapia e polichemioterapia.



LINFOMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: REVISIONE DI 60 PAZIENTI OPERATI IN 15 ANNI, DISCUSSIONE DELLE INDICAZIONI CHIRURGICHE E DEI RISULTATI

G. Palandri, A. Fioravanti, C. Mascari, V. Grasso, F. Calbucci

Divisione di Neurochirurgia, Ospedale Bellaria, Bologna

Negli ultimi 15 anni sono stati operati, presso la divisione di neurochirurgia dell'ospedale bellaria di bologna, 60 pazienti portatori di un linfoma del sistema nervoso verificato istologicamente. L'età media è risultata essere di 58 anni, con un range compreso tra 4 e 77 anni. Il sesso maschile risulta prevalente con 35 casi (58%) contro le 25 femmine (42%). In circa il 20% si è trattato di una semplice biopsia a scopo diagnostico (12 casi), mentre nei rimanenti (l'80%) si è proceduto all'asportazione della lesione, giudicata radicale in circa il 30% degli interventi. Non vi è stata alcuna mortalità perioperatoria. Pur trattandosi generalmente di lesioni profonde, periventricolari, talora in area critica, e nonostante i risultati riportati in letteratura suggeriscano sovente un trattamento di queste neoplasie con una semplice biopsia seguita da terapie adiuvanti, è nostra opinione che sia possibile rivedere le indicazioni alla chirurgia, poiché essa è in grado di facilitare una diagnosi istologica "certa" e frequentemente rende possibile una asportazione microscopicamente radicale della lesione. Viene presentata la nostra esperienza chirurgica e valutati i risultati a distanza.



LINFOMI CEREBRALI PRIMITIVI IN PAZIENTI IMMUNOCOMPETENTI

F. Maiuri*, M.L. Del Basso De Caro, R. Donzelli*, G. Mariniello*,
C. Peca*, A. Colella*, M. Santangelo*

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

I linfomi cerebrali primitivi sono neoplasie rare, che rappresentano circa l'1% dei tumori intracranici. Sebbene essi siano più frequenti nei soggetti immunodepressi, si riscontrano anche in pazienti immunologicamente normali.

Questo studio riporta una serie di 30 pazienti immunocompetenti con linfomi cerebrali primitivi verificati istologicamente e trattati presso il nostro dipartimento nel periodo 1983-2005. La localizzazione della neoplasia era sopratentoriale in 25 casi e sottotentoriale in 5. Istologicamente tutti i tumori erano linfomi non-Hodgkin di tipo B, di alto grado in 21 casi e di grado intermedio in 9.

L'aspetto radiologico del tumore è risultato molto polimorfo, a causa delle capacità di queste neoplasie di accrescimento variabile, sottoforma di lesioni singole o multiple, di aspetto nodulare o diffuso. Per questo motivo una corretta diagnosi radiologica preoperatoria di linfoma è stata possibile solo in 22 casi.

Ventisette pazienti sono stati trattati mediante craniotomia, con resezione chirurgica completa (20 casi) o subtotale (7 casi); in tre la diagnosi è stata definita mediante biopsia stereotassica. Tutti i pazienti sono stati trattati con radioterapia e chemioterapia. La sopravvivenza mediana è stata di 15 mesi. I linfomi cerebrali primitivi, nonostante le loro radio- e chemosensibilità, hanno prognosi cattiva, con sopravvivenza limitata.



LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC: ESPERIENZA PERSONALE

L. Benvenuti¹, J. Giorgetti, R. Gagliardi, M. Bosio², E. Capocchiani³

¹U.O. Neurochirurgia Azienda USL 6, Livorno, ²U.O. Radioterapia, Azienda USL 6, Livorno

³U.O. Oncologia, Azienda USL 6, Livorno

I linfomi primitivi (LP) del Sistema Nervoso Centrale (SNC) rappresentano una forma non comune di linfoma che si manifesta in soggetti immunocompetenti o immunocompromessi e la cui incidenza è andata aumentando nelle ultime tre decadi sia per il miglioramento delle metodiche di indagine sia per l'aumento dei soggetti immunocompromessi.

Lo scopo di questo lavoro è presentare l'esperienza di un unico Centro di Neurochirurgia, coadiuvato da radioterapisti ed oncologi, e discutere le modalità di trattamento che sono andate definendosi meglio nel corso degli anni.

Dal gennaio 1998 all'agosto 2005 sono stati trattati presso l'U.O. di Neurochirurgia di Livorno 24 pazienti, di età compresa fra i 48 ed i 75 anni, affetti da linfoma primitivo del SNC, 16 a localizzazione cerebrale isolata, 1 a localizzazione cerebrale associata a localizzazione endoorbitaria e 7 a localizzazione spinale, uno dei quali endomidollare. In tutti i casi a localizzazione cerebrale, in accordo con la Letteratura, l'opzione chirurgica è stata riservata a fini diagnostici. A questo proposito è rilevante notare come 2 casi in cui la biopsia era stata preceduta da un trattamento cortisonico prolungato la diagnosi è stata difficile e tardiva, incidendo negativamente sulla prognosi. Per quanto concerne le lesioni spinali, la finalità chirurgica è stata invece quella di decomprimere e, laddove necessario, stabilizzare.

Col progredire dell'esperienza si sono meglio definiti i ruoli di radioterapia e chemioterapia che sono state utilizzate da sole o in associazione ed i risultati vengono analizzati criticamente. I risultati migliori sono stati ottenuti con l'associazione di radio e chemioterapia che hanno consentito di osservare una risposta positiva in oltre il 50% dei casi trattati con una mediana di sopravvivenza superiore ai 20 mesi.

Questa serie di pazienti è una delle più ampie esperienze di un unico Centro presenti in Letteratura. Dai dati presentati emergono alcuni interessanti spunti di discussione fra cui: il ruolo della biopsia nella diagnosi; il pericolo di diagnosi incomplete o non corrette conseguenti a terapia cortisonica; l'importanza di protocolli di trattamento condivisi e di una stretta collaborazione con radioterapisti ed oncologi.



CHEMIOTERAPIA CON CHEMIOTERAPIA METOTRESSATE-BASED E RADIOTERAPIA DIFFERITA ALLA PRIMA PROGRESSIONE IN PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA CEREBRALE PRIMITIVO

A. Silvani, A. Salmaggi, M. Eoli, A. Fiumani, E. Lamperti, L. Fariselli, I. Milanese, C.E. Marras, G. Broggi, A. Boiardi

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano

Il trattamento chemio-radioterapico rappresenta attualmente il trattamento di scelta per i pazienti affetti da linfoma primitivo del sistema nervoso centrale. Sfortunatamente la combinazione di questi trattamenti è in grado di indurre importanti tossicità neurologiche, tossicità che negli ultrasessantenni possono colpire fino al 60% dei pazienti trattati. In questo studio riportiamo l'esperienza in 38 pazienti consecutivi affetti da linfoma cerebrale primitivo e trattati con una schedula chemioterapia "Metotrexate-based". La particolarità dello studio è quella di aver rimandato, in tutti i pazienti che hanno mostrato una risposta radiologica completa dopo due cicli di chemioterapia, la radioterapia alla ripresa di malattia. In tutti i pazienti era disponibile una diagnosi istologica (2 exeresi) di linfoma cerebrale. Lo staging all'ingresso in studio comprendeva per tutti i pazienti: TC torace ed addome, ricerca inclusi con lampada a fessura e Liquor. Immediatamente dopo la diagnosi tutti i pazienti hanno ricevuto 2 cicli di chemioterapia con M-BACOD (Metotressate 3.5 g/mq, adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina e desametasone). In base alla risposta radiologica (McDonald's criteria) I pazienti con risposta completa hanno proseguito il trattamento chemioterapico con altri sette cicli di chemioterapia (5 cicli con Metotressate 3.5 g/mq, PCB e VCZ e 2 cicli con HD Ara-c) ed hanno ritardato la radioterapia al momento della ripresa di malattia. Tutti i Pazienti con risposta parziale, stabilità di malattia o progressione sono stati avviati immediatamente al trattamento radiante. In entrambe le coorti di pazienti il trattamento radiante è stata eseguita una WBRT alla dose di 42 Gy. Risultati: Dei 38 pazienti 20 erano maschi, l'età mediana ed il KPS alla diagnosi sono risultati di 56 anni e di 80 rispettivamente. In tutti I pazienti al momento dell'entrata in studio le ricerche di localizzazioni sistemiche, di inclusi vitreali e di CTM nel liquor sono risultate negative. Dopo trattamento con HD-Ara-C il 22 % dei pazienti ha sviluppato tossicità midollare grado 3-4. mentre le tossicità relative al trattamento con metotressate sono risultate modeste. Nei 36 Pazienti valutabili (2 pts con resezione completa) abbiamo osservato il 69.4 % di risposte complete. L'Overall survival per l'intero gruppo di 38 pazienti è risultato di 42 mesi. Nel gruppo di pazienti trattati con radioterapia solo al momento della ripresa di malattia il TTP è risultato di 28.3 mesi, con una percentuali di liberi da malattia a due anni del 43.4 %. In questi pazienti l'adjunctive free survival ottenuto dopo radioterapia fino alla successiva progressione è risultato di 10.5 mesi. L'Overall Survival è risultato di 48 mesi con una percentuale di sopravvivenuti a 2 e 5 anni del 70 e 60%.



LESIONI INTRACRANICHE IN PAZIENTI CON LINFOMA SISTEMICO: NOSTRA ESPERIENZA

L. Sigona, L. Profeta, G. Iorio, C.F. Muccio*, P. Goglia°, G. Esposito*, G. Catapano

*U.O. Neurochirurgia, *U.O. Neuroradiologia, °U.O. Anatomia Patologica - A.O. "G. Rummo", Benevento*

Nell'ultimo anno quattro pazienti con linfoma sistemico sono giunti alla nostra osservazione per l'insorgenza di sintomatologia neurologica. Tre pazienti presentavano cefalea con stato confusionale e febbre; un paziente mostrava segni focali di lato. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame RM convenzionale ed in Diffusione.

Due pazienti presentavano lesioni espansive a rim-enhancing con iperintensità centrale in diffusione e bassi valori del coefficiente di diffusione apparente. Tale aspetto ha permesso la diagnosi di ascesso cerebrale; il contenuto ascessuale è stato aspirato.

Gli altri due pazienti mostravano lesioni espansive con omogenea impregnazione dopo somministrazione di mdc e.v. e lieve riduzione del coefficiente di diffusione apparente nelle aree solide. Il sospetto neuroradiologico è stato di localizzazione secondaria di linfoma; in questi pazienti è stata effettuata la biopsia stereotassica che ha confermato la diagnosi.

La presenza di un ascesso cerebrale deve essere sempre considerata nei pazienti con linfoma sistemico che sviluppano una sintomatologia neurologica, specie se accompagnata da febbre e dopo trattamento immunosoppressivo con chemioterapia/radioterapia. Lo studio in Diffusione è utile nella diagnosi di ascesso cerebrale. Nei restanti casi, sebbene l'imaging neuroradiologico sia di ausilio per un sospetto diagnostico, la biopsia stereotassica risulta essere un esame necessario.



UN SINGOLARE CASO DI LINFOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE PRIMITIVO

A. Signorelli¹, R. Merli¹, C. Agostinis³, F. De Gonda¹, A. Lanterna¹, S. Pericotti², M. Sicignano¹, F. Biroli¹

¹U.O. Neurochirurgia; ²U.O. Anatomia Patologica; ³U.O. Neuroradiologia OO.RR. Bergamo

I linfomi a cellule T sono rari rappresentando meno del 10% dei linfomi maligni del sistema nervoso centrale. Noi presentiamo un caso con caratteristiche di neuroimaging inusuali (MR con incluse sequenze in spettroscopia e sequenze pesate in diffusion e perfusion) relativo ad una donna di 53 anni. La paziente è stata ricoverata in Neurochirurgia dopo la comparsa di episodi transitori di afasia. Le prime immagini TC ed RM dell'encefalo hanno mostrato la presenza di due lesioni cortico-sottocorticali a sede frontale bilaterale. Le indagini di laboratorio, incluse quelle eseguite su liquor, non hanno mostrato risultati eloquenti. Ad un primo esame bioptico della lesione frontale sinistra è stata posta diagnosi di lesione infiammatoria. Un nuovo studio RM, eseguito a due settimane dalla biopsia ha mostrato un incremento dimensionale delle note lesioni e la comparsa di nuove localizzazioni a livello del talamo sinistro e del corpo calloso-giro del cingolo, nonostante la terapia steroidea. La lesione corticale in frontale destro mostrava ampi segni di emorragia intrinseca. Dopo il gadolinio si evidenziava una presa di contrasto disomogenea delle lesioni. Non si evidenziavano nel contesto delle lesioni incrementi di perfusione o la presenza di picchi di colina o riduzione di N-acetil-aspartato alle sequenze di spettroscopia. A causa di un rapido peggioramento neurologico la paziente è stata sottoposta ad un nuovo intervento chirurgico durante il quale si è proceduto all'asportazione subtotale della lesione espansiva frontale destra. La diagnosi istologica della lesione asportata ha precisato trattarsi di Linfoma a piccole cellule T periferico con manicotti perivascolari coinvolgenti le leptomeningi ed il parenchima. La paziente è stata sottoposta a radio e chemioterapia con un ottimo outcome. Una recente RM mostra una buona riduzione delle note lesioni espansive. La paziente ha ripreso la normale vita quotidiana di relazione.



INSOLITA PRESENTAZIONE DI UN LINFOMA CEREBRALE PRIMITIVO

S. Chiriatti, F. Formica, A. Di Rienzo, C. Caimmi, M. Gladi, M. Iacoangeli, M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti di Ancona

Introduzione: I linfomi primitivi cerebrali rappresentano una patologia tumorale cerebrale infrequente in pazienti immunocompetenti (< 2 %), con un picco di incidenza nella fascia di età compresa tra la quinta e la sesta decade. Tali lesioni quando si presentano in forma di noduli con contatto meningeo possono mimare gli aspetti neuroradiologici dei meningiomi.

Materiali e metodi: Riportiamo il caso di un paziente di 42 anni, che aveva presentato una sintomatologia cefalalgica ingravescente associata ad un lieve rallentamento ideo-motorio e ad un'emisindrome piramidale sinistra. Gli esami neuroradiologici (TC / RM encefalo) documentavano un processo espansivo frontale destro, apparentemente extra-assiale, con segnale, alla RM, omogeneamente ipo/iso-intenso nelle sequenze T1 pesate, ed iperintenso nelle T2, con intenso CE e verosimile inserzione durale. L'ipotesi diagnostica formulata insieme con i colleghi neuroradiologici era stata pertanto quella di meningioma della volta. All'intervento chirurgico si repertava, al contrario, una lesione intraparenchimale che si sarebbe dimostrata all'esame istologico un linfoma a cellule B ad alto grado.

Conclusioni: In soggetti non immunocompromessi al rilievo di lesioni espansive solide in rapporto di contiguità con le meningi, la diagnosi differenziale tra meningiomi e linfomi, per quanto infrequenti, va pertanto tenuta presente, auspicando la messa a punto e la maggiore diffusione nella pratica clinica delle più recenti metodiche neuroradiologiche indispensabili per una pianificazione preoperatoria il più accurata possibile.



MENINGORADICOLITE LINFOMATOSA DISSEMINATA: CASO CLINICO

A. Botturi, E. Corsini, E. Ciusani, A. Silvani, E. Lamperti, M. Eoli,
P. Gaviani, A. Fiumani, A. Salmaggi, A. Boiardi

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano

Un uomo di 27 anni sviluppava nell'aprile 2005 lombosciatalgia sinistra seguita da cefalea frontale a destra e da deficit del III nervo cranico destro e del VII nervo cranico sinistro. Il paziente veniva ricoverato presso un altro Ospedale: una RM encefalo evidenziava la presenza di enhancement dopo contrasto a livello dei nervi faciali, oculomotori comuni, trigemino sinistro e delle radici cervico-lombo-sacrali.

Tra gli esami eseguiti risultavano negativi: anticorpi anti-HIV, HCV, HBV, anticorpi anti-Dengue, Weil-Felix, Widal-Wright, anti-Listeria, CEA, PSA, Ca 125, Ca19.9, NSE, beta-HCG, anticorpi anti-gangliosidi.

Un primo esame liquorale evidenziava 25 elementi/mm³ (in maggior parte linfociti con poche cellule possibilmente atipiche). Il liquor risultava negativo per anticorpi anti-Coxsackie, Echo, HSV, VZV, CMV, HHV-6. Negativa anche la PCR per M. Tuberculosis su liquor.

Una TAC total body con m.d.c risultava negativa.

L'agoaspirato midollare con esame citologico risultava negativo per patologia emolinfoproliferativa.

Un trattamento con steroidi ad alte dosi otteneva un miglioramento unicamente dal punto di vista della sintomatologia dolorosa.

Un secondo esame del liquor documentava la presenza di 1 linfocito/mm³, con 80 mg% di albumina.

Il paziente presentava progressivo peggioramento clinico nonostante trattamento antibiotico e antivirale somministrato ex juvantibus, e all'ingresso nel nostro Istituto (16 giugno) l'obiettività neurologica era caratterizzata da deficit bilaterale del III, VI e VII nervo cranico, impossibilità a deambulare, paresi bilaterale degli arti superiori, lombosciatalgia bilaterale, diffusa atrofia muscolare, ROT deboli, presenza di segni di irritazione meningea.

L'esame del liquor evidenziava - dopo sospensione del trattamento steroideo - 1600 elementi/mm³, iperproteinorachia (333 mg%), marcata ipoglicorachia. Le colture e la PCR per M. Tuberculosis risultavano negative. L'esame citologico mostrava numerose cellule di grandi dimensioni linfocitosimili, positive per CD20, con morfologia atipica, cromatina granulare e citoplasma basofilo, nucleoli poco evidenti.

L'analisi morfologica dei leucociti del sangue periferico era normale; all'indagine citofluorimetrica, il 28.8% dei linfociti risultava positivo per CD19.

Sul liquor all'analisi biologicomolecolare presenza di banda omoduplex del CDR3-FR2, suggestiva di espansione monoclonale di linfociti B.

In seguito a progressivo interessamento delle funzioni bulbari il paziente veniva ricoverato in Terapia intensiva, dove veniva iniziato trattamento chemioterapico con alte dosi di metotressate (2 cicli) associato a 1 trattamento con Ara-C endorachide e a 1 ciclo di chemioterapia con Ara-C per via sistemica.

Il paziente andava incontro a rapido peggioramento fino all'exitus (14.8.05).

Il caso descritto presenta la peculiarità di un interessamento linfoproliferativo limitato al compartimento intratecale, e diffuso solo tardivamente ed in misura modesta a livello del sangue periferico, dove veniva riscontrata solo una anomalia nella percentuale degli elementi CD19+.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**I Sessione di Comunicazioni:
GLIOMI I**



FATTORI PREDITTIVI DELLA SOPRAVVIVENZA DOPO CHIRURGIA, RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA IN 118 PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE A 65 ANNI CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME DI NUOVA DIAGNOSI

G. Filippini, C. Falcone, A. Boiardi, G. Broggi, M.G. Bruzzone, D. Caldiroli, L. Fariselli, G. Finocchiaro, S. Giombini, B. Pollo, M. Savoiaro, C.L. Solero

Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta - Milano

Background. L'obiettivo di questo studio è stato di valutare l'effetto della chirurgia e dei trattamenti adiuvanti sulla sopravvivenza e sulla sopravvivenza libera da progressione in pazienti anziani con prima diagnosi di glioblastoma multiforme in quanto il trattamento di questi pazienti rimane problematico.

Metodi. Lo studio è prospettico, condotto su tutti i pazienti di età superiore a 65 anni trattati consecutivamente presso l'Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta dal 1 gennaio 1997 al 31 dicembre 2002 e seguiti fino al 31 dicembre 2003. È stata condotta un'analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier. I valori di hazard ratio per la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, il reintervento, lo stato funzionale del paziente (Karnofsky score) e l'estensione del tumore sono stati stimati secondo un modello di Cox multivariato. Radioterapia, chemioterapia e reintervento sono stati inclusi nel modello come covariate tempo-dipendenti.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 118 pazienti. La sopravvivenza mediana è risultata di 9.4 mesi (IC 95% 8.0-10.8) e la sopravvivenza mediana libera da progressione di 3.9 mesi (IC 95% 3.2-4.6). È stata trovata un'interazione significativa tra effetto della prima chirurgia e stato funzionale del paziente rispetto alla sopravvivenza globale ($p=0.01$ secondo il modello multivariato di Cox). I pazienti anziani con un Karnofsky score >70 avevano un beneficio dall'intervento chirurgico per la sopravvivenza globale (hazard ratio 0.41; $p=0.01$), mentre l'intervento non risultava utile nei pazienti con uno score ≤ 70 . L'effetto della radioterapia (frazioni 1.8-2 Gy, dose totale 45-60 Gy) era stimabile in una riduzione del rischio di due terzi (hazard ratio 0.34; $p<0.001$) sia per la sopravvivenza globale che per la sopravvivenza libera da progressione. Il reintervento alla progressione del tumore non risultava efficace nel migliorare la sopravvivenza. La chemioterapia tradizionale di prima linea aveva un effetto modesto nei pazienti giudicati non operabili.

Conclusioni. Pazienti anziani alla prima diagnosi di glioblastoma multiforme e in buon stato funzionale hanno un beneficio dall'intervento chirurgico e dalla radioterapia; quest'ultima migliora significativamente anche la sopravvivenza libera da progressione e risulta utile anche per i pazienti con un Karnofsky score ≤ 70 . Il reintervento alla progressione del tumore non è efficace sulla sopravvivenza. L'effetto della chemioterapia tradizionale o con temozolamide di prima linea è risultato di interpretazione più difficile e si ritengono necessari trial randomizzati controllati nella popolazione di pazienti anziani che sono stati finora sempre esclusi dai trial.



TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ASTROCITOMA ANAPLASTICO O GLIOBLASTOMA MULTIFORME: VALUTAZIONE DI FATTORI PROGNOSTICI

F. Calista, M. Ferro, G. Macchia, F. Deodato, C. Digesù, I. Paris, M. Piserchia, V. Picardi, A.G. Morganti, G. Scambia

Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Campobasso

Introduzione

I tumori cerebrali di alto grado [Astrocitoma Anaplastico (AA) e Glioblastoma Multiforme (GBM)] sono gravati da una prognosi infausta. Il trattamento standard è rappresentato dalla resezione chirurgica e dal trattamento chemo-radioterapico postoperatorio. Tuttavia, in considerazione della breve sopravvivenza, è necessario individuare fattori prognostici in grado di modulare la terapia postoperatoria in base alla prognosi. L'età del paziente, il livello di emoglobina pre-trattamento (Hb), il residuo di malattia dopo l'intervento chirurgico e l'istotipo (AA VS GBM) sono stati segnalati come fattori prognostici in questo ambito. Scopo di questo studio è verificare il peso prognostico di questi fattori sulla sopravvivenza di 39 pazienti affetti da glioma maligno.

Paziente e metodi

39 pazienti (Hb < 12 g/dl: 10 pz, \geq 12 g/dl: pz 29; età < 50 anni: pz 9, > 50 anni: pz 30; AA: 12 pz, GM: pz 27; malattia residua dopo chirurgia: pz 10) sono stati trattati con radioterapia postoperatoria più chemioterapia concomitante e sequenziale con Temozolomide orale. I pazienti hanno ricevuto 45 Gy (1.8 Gy/per frazione) sulla sede dell'edema individuato alla RMN pre-chirurgia con un margine di 3 centimetri e 59.4 Gy (1.8 Gy/ per frazione) sulla sede del letto tumorale più un margine di 2 centimetri (se malattia residua dopo intervento: 64.8 Gy). La Temozolomide è stata somministrata alla dose di 75 mg/m²/die durante il trattamento radioterapico e alla dose di 150 – 200 mg/m²/die dopo radioterapia (5 giorni consecutivi, ogni 28 giorni, 6 cicli).

Risultati e conclusioni

La sopravvivenza mediana è stata di 11 mesi. All'analisi univariata (logrank), le variabili Hb, età e istotipo non sono risultate correlate significativamente con la sopravvivenza mediana (rispettivamente $p=0.530$, $p=0.165$, $p=0.461$), mentre la presenza di malattia residua dopo intervento chirurgico ha mostrato una correlazione statisticamente significativa ($p<0.001$). Tale risultato è stato confermato all'analisi multivariata ($p<0.001$; Cox). Questi risultati confermano il notevole impatto della malattia residua dopo chirurgia sulla sopravvivenza dei pazienti con glioma maligno. Ulteriori osservazioni sono necessarie per valutare l'effetto di altre variabili clinico-patologiche.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AI GLIOBLASTOMI SOPRATENTORIALI: ESPERIENZA PERSONALE SU UNA SERIE CHIRURGICA DI 410 PAZIENTI

M. Salvati^{o*}, C. Brogna*, A. Frati*, V. Donato[^], M. Piccirilli*, A. De Lia*, C. Delfinis*, F.M. Gagliardi*, R. Delfini*, G.P. Cantore*, F. Giangaspero^o

^oDipartimento di Neuroscienze–Neurochirurgia, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

*Dipartimento di Neurochirurgia, INM Neuromed IRCCS, Pozzilli (Is)

[^]Radioterapia, Ospedale San Camillo, Roma

Dal gennaio 2000 al dicembre 2004, 410 pazienti con glioblastoma multiforme sopratentoriale sono stati trattati nei nostri istituti. La rimozione chirurgica è stata almeno subtotale in tutti i pazienti considerati in questo studio. Di routine è stato eseguito uno studio biomolecolare su tutti i prelievi istologici (EGFR, PTEN, MGMT, YKL-40 ad altri indici di proliferazione). L'entità della rimozione è stata stimata mediante una RM encefalo con Gadolinio eseguita entro 24 h dall'intervento chirurgico.

Nei primi 83 pazienti, il protocollo postchirurgico ha compreso la radioterapia conformazionale seguita dalla chemioterapia adiuvante con temozolomide per 12 cicli secondo la schedula classica. Negli altri 327 pazienti, la chirurgia è stata seguita da un trattamento radioterapico conformazionale e chemioterapico concomitante (temozolomide 75 mg/m²/die) e successivamente da chemioterapia adiuvante con temozolomide secondo la schedula classica, per un totale di 12 cicli.

In questo studio non sono stati considerati 25 pazienti persi al follow-up.

In 37 pazienti (9%) si è obiettivata una tossicità ematologica; in 19 (4.6% di questi, la tossicità era limitata alla serie piastrinica. In due pazienti la tossicità ematologica ha imposto l'interruzione del trattamento e la necessità di cambiare il chemioterapico.

La sopravvivenza globale è stata statisticamente superiore nei pazienti con le seguenti caratteristiche: KPS>80, asportazione totale (anche nei reinterventi per recidiva; metilazione dell'MGMT; assenza di espressione dell'YKL-40; trattamento radio-chemioterapico concomitante).

La sopravvivenza globale dei pazienti con GBM è stata di 15.2 mesi; ma la sopravvivenza mediana dei pazienti con GBM, che sono stati sottoposti ad un reintervento con una asportazione almeno subtotale e metilazione del promoter dell'MGMT è stata di 26 mesi.

La sopravvivenza mediana dei pazienti con promoter dell'MGMT non metilato è stata significativamente più bassa (19.2 mesi), anche se sono stati sottoposti ad un reintervento con asportazione almeno subtotale.

YKL-40 ha evidenziato una significativa predittività di cattiva prognosi.

18 pazienti (4.3%) sono erano ancora in vita dopo 3 anni dalla diagnosi di GBM; questi pazienti hanno tutti ricevuto un trattamento radio-chemioterapico adiuvante ed un trattamento chemioterapico con temozolomide adiuvante stabilito inizialmente per 12 cicli, ma che abbiamo poi prolungato fino a 24 cicli.

Inoltre i pazienti che sono stati sottoposti a radioterapia e temozolomide concomitante sono stati studiati da un punto di vista cognitivo-comportamentale all'inizio del trattamento e poi ogni tre mesi fino a progressione: abbiamo osservato che l'aggiunta di temozolomide durante il trattamento radioterapico aumenta la sopravvivenza senza incidere negativamente sulla qualità della vita.



VALORE DELLA MULTIDISCIPLINARIETÀ NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI MALIGNI E DELLE LORO RECIDIVE. ESPERIENZE IN 60 PAZIENTI

M. Campello, P.C. Cecchi, M. Tripodi, A. Tomassini, C. Soda, A. Alfieri, A. Segna, U. Ricci, M. Broger, R. Pedersini*, C. Graiff*, M. Wimmer°, P. Lukas°, A. Schwarz

U.O. di Neurochirurgia, Servizio di Oncologia, Servizio di Radioterapia°, Ospedale Regionale Bolzano*

Scopi. Il trattamento multimodale dei gliomi maligni, nonostante gli indubbi progressi tecnici delle singole terapie, risulta ancora gravato da elevate percentuali di insuccesso anche nel breve termine. Scopo del presente contributo è esporre l'esperienza di un team multidisciplinare nel trattamento dei gliomi encefalici maligni e delle loro recidive.

Materiali e metodi. All'Ospedale di Bolzano è in atto una stretta collaborazione fra neurochirurghi, oncologi e radioterapisti. Vengono considerati in questa sede tutti i pazienti portatori di gliomi maligni (verificati istologicamente) trattati dal marzo 2004 (anno in cui si è reso omogeneo il trattamento radiante con l'apertura di un servizio dedicato locale) all'aprile 2006. Il grado di resezione chirurgica è stato sempre valutato con TAC con mdc nelle prime 24 ore dopo l'intervento. Per il resto sono stati utilizzati i criteri standard per i rilievi clinico-strumentali (Karnofsky score, intervallo di tempo alla recidiva, RM di controllo, PET nei casi dubbi) destinati a valutare l'impatto del trattamento multimodale di prima linea (intervento e successive radio- e chemioterapia) e a decidere se eseguire una seconda linea di trattamento alla recidiva.

Risultati. Nell'arco di tempo considerato sono stati operati 60 pazienti portatori di glioma intracranico maligno. Il grado di asportazione è stato valutato come totale (TAC post-operatoria senza captazione di mdc) nel 81%, subtotale (intesa come asportazione > 90%) nel 15% e parziale (< 90%) nel restante 4%. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia e chemioterapia secondo modalità standard con inizio dei trattamenti entro le prime 4 settimane dopo la chirurgia. Al momento della diagnosi clinico-radiologica di recidiva sono stati considerati per ulteriori trattamenti solo i pazienti con Karnofsky score > 70, età massima 70 anni ed intervallo fra 1° intervento e recidiva superiore a 6 mesi: questi criteri complessivamente considerati riducono la popolazione in esame a 18 pazienti in cui è stato seguito un reintervento con successiva 2ª linea chemioterapica e laddove possibile anche radioterapia stereotassica su nodulo tumorale residuo. Il follow-up di questo sottogruppo evidenzia lo stabile mantenimento del grado di autonomia precedente al reintervento fino alla ulteriore progressione della malattia.

Conclusioni. Un approccio multidisciplinare ai gliomi maligni condotto in modo giudiziosamente "aggressivo" consente una buona qualità di vita nell'intervallo fra il primo trattamento e la comparsa clinica e/o radiologica della recidiva. Quando questa si presenta molta attenzione deve essere posta nella selezione dei candidati al reintervento e a ulteriori trattamenti complementari. Ad un sottogruppo selezionato (Karnofsky score > 70, età massima 70 anni, recidiva clinica ad almeno 6 mesi dal primo intervento) può essere riproposto un trattamento multimodale comprendente il reintervento con significativo prolungamento di una accettabile qualità di vita.



STUDIO OSSERVAZIONALE REGIONALE DEL PROTOCOLLO DI STUPP DEL GRUPPO NEURONCOLOGICO CAMPANO

M.S. de' Santi¹, G. Ambrosio², A. Bellotti³, R. Cangialosi², C. Iaccarino³,
R. Cacace⁴, G. Cantatore⁴, C. De Rosa⁵, L. Fontana⁶, G. Parbonetti⁷,
C. Parlato⁸, C. Peca⁹, A.M. Pipola¹⁰, A. Russo¹¹, E. Scarano¹²

1(O. "Umberto I" Nocera Inferiore (SA), 2(A.O.R.N. "A. Cardarelli, Napoli), 3(A.O.R.N. "S. Sebastiano e S. Anna, Caserta), 4(A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli), 5(A.O.R.N. "S. Sebastiano e S. Anna, Caserta), 6(O. Loreto Mare, Napoli), 7(A.O. "G. Rummo, Benevento), 8(Seconda Università degli Studi di Napoli), 9(Università degli Studi di Napoli "Federico II"), 10(A.O. "G. Moscati", Avellino), 11(O. "S. Luca", Vallo della Lucania), 12(O. "S. Maria delle Grazie", Pozzuoli)

Nel 2006 le esperienze neuro-oncologiche delle Unità Operative di Neurochirurgia della Regione Campania hanno costituito il Gruppo Neuro-oncologico Campano. Al fine di un uniforme trattamento dei pazienti affetti da tumore cerebrale della Regione Campania, gli sforzi del Gruppo Neuro-oncologico regionale sono stati inizialmente tesi a concertare un unico protocollo dell'iter diagnostico-terapeutico ed a confrontare le esperienze neuro-oncologiche sin'ora raccolte. È stata sperimentalmente stilata una flow-chart dove viene definito l'albero decisionale nel management dei gliomi cerebrali. Inoltre le Unità Operative di Neurochirurgia Ospedaliere e Universitarie di Avellino, Benevento, Caserta, Napoli, Nocera Inferiore, Pozzuoli, Salerno e Vallo della Lucania hanno confrontato le casistiche dei pazienti affetti da glioblastoma e astrocitoma anaplastico, istologicamente provato, mediante intervento neurochirurgico di craniotomia ed asportazione o di biopsia, e trattati con protocollo di Stupp dal 2003 al 2005. Sono stati valutati il tempo di progressione, la sopravvivenza, il KPS, e il profilo di tossicità sulla popolazione della Regione Campania.



GLIOBLASTOMA MULTIFORME: IL PROTOCOLLO EORTC NELLA PRATICA CLINICA. L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE S. PIETRO FBF

F. Proietti, M. Valentino, A. Di Palma, S. Maciullo, U. De Paula, F. Satta, I. Pavese, M. Di Palma

Unità di Radioterapia Oncologica Ospedale S. Pietro FBF, Roma

Dopo circa trent'anni di stabilità nell'iter terapeutico dei GMB, la Radioterapia e la concomitante chemioterapia con Temozolamide proposta dal protocollo EORTC, hanno dimostrato miglioramenti clinicamente e staticamente significativi sia in termini di sopravvivenza che di tossicità ematologia acuta.

Oiettivi: Lo scopo del nostro lavoro retrospettivo è stato quello di valutare quanto i risultati dello studio di Stupp (N Engl J Med 2005;352:987-96) potessero essere riprodotti nella pratica clinica quotidiana.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato un campione di 37 pazienti con diagnosi istologicamente accertata di Glioblastoma multiforme, trattati con RT + concomitante TMZ dal 2001 al 2005. L'età media era di 60 anni (range 32-80), 24 m e 13 f. Precedentemente al trattamento radio-chemioterapico, 21 pz sono stati sottoposti ad una chirurgia apparentemente completa, 12 parziale e solo 2 a biopsia. Successivamente i pz hanno effettuato un ciclo di RT fino alla dose totale di 60 Gy in 30 fx a cui è stato aggiunto un ciclo di CHT concomitante di TMZ alla dose di 75 mg/mq seguito da 6 cicli di TMZ adiuvante 250 mg7mq die x 5 gg ogni 28.

Risultati: Abbiamo confrontato i nostri risultati con quelli ottenuti dallo studio di Stupp: il follow-up medio (considerato dall'inizio della RT) è stato di 28 mesi vs i 28 mesi dello studio di Stupp; la sopravvivenza mediana di 10 mesi (con un valore medio di 13.7 mesi) vs i 14.6 di Stupp; la tossicità ematologia acuta è stata del 5.4% G1 vs il 7% G3-4 di Stupp.

Conclusioni: I risultati preliminari ottenuti dall'analisi dei nostri dati sembrano confrontabili con quelli ottenuti dallo studio di Stupp, tenendo comunque in considerazione la differenza numerica dei due campioni (Stupp 287 pz vs 37 pz FBF), dimostrando quindi la riproducibilità nella pratica clinica quotidiana dei miglioramenti ottenuti dal protocollo EORTC.



INCIDENZA DI ETÀ E REINTERVENTO SULLA SOPRAVVIVENZA NEI GLIOMI AD ALTO GRADO

N. Marcello, A. Pisanello

U.O.C. Neurologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Presentiamo revisione della nostra casistica relativa al periodo 2003-2005 nella quale abbiamo incluso gliomi ad alto grado comprendenti 28 glioblastomi, 5 astrocitomi anaplastici, 2 oligodendrogliomi anaplastici, tutti sottoposti a resezione chirurgica.

Abbiamo paragonato in particolare le curve di sopravvivenza in pazienti sottoposti ad unica rimozione chirurgica con quelle di pazienti sottoposti a reintervento.

Sono stati considerati i seguenti parametri: 1) età; 2) esame istologico; 3) eventuale variazione dell'esame istologico al reintervento; 4) KPS; 5) tipologie di trattamenti post-chirurgici; 6) trattamenti concomitanti in particolare impiego di anticonvulsivanti con possibili induzioni farmacologiche.

Abbiamo seguito 35 pazienti: 7 sottoposti a secondo intervento e successivi cicli di radio-chemioterapia (tra questi i due più giovani sono andati incontro anche a terzo evento chirurgico); 3 hanno rifiutato qualunque tipo di trattamento post-chirurgico; 5 hanno accettato di eseguire solo radioterapia, 20 sottoposti ad unico intervento chirurgico e successive radio-chemioterapia.



GLIOMATOSI LEPTOMENINGEA PRIMARIA: CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA

M. Riva, S. Bacigaluppi, C. Galli, A. Citterio, G. Landonio, R. Sterzi,
M. Collice

Dpt di NeuroScienze, Ospedale Niguarda, Milano

La gliomatosi leptomeningea primaria (PLMG) è una entità clinica e patologica assai rara e la sua variante diffusa (sopra e sotto-tentoriale) praticamente sconosciuta. Ne descriviamo un caso per le difficoltà diagnostiche e gestionali cliniche.

FC, donna di anni 61 che, senza precedenti anamnestici di rilievo, è giunta alla nostra osservazione d'urgenza per l'insorgenza acuta al mattino al risveglio di deficit fasico associato a nausea-vomito. L'EON evidenziava paziente vigile, affaccendata, con afasia espressiva che durante l'esame presentava una crisi parziale motoria destra (Ds) con deficit residuo e successivo stato di male parziale sino al 3° giorno successivo al ricovero, da cui la paziente restava vigile, non contattabile e paretica Ds. Veniva iniziata terapia medica con antiepilettici, antivirali e di supporto. Gli accertamenti neuroradiologici (TAC senza e con mdic + RM/gad 2 esami) risultavano compatibili rispettivamente per lesione ischemica in fase di perfusione di lusso e per meningo-encefalite. Due esami del liquido cerebro-spinale (CSF) documentavano modesta iper-proteiorachia e scarsa cellularità reattivo-linfocitaria con negatività della batteria anticorpale e delle amplificazioni virali+BK etc con metodica PCR. Allo studio EEGrafico (+controlli) si evidenziavano sequenze sincrone bilaterali a 4-5 (poi 3-4) Hz prevalente sulle regioni anteriori e a Sn. La paziente decedeva in 26.ma giornata di malattia per edema cerebrale acuto poco dopo il secondo esame del CSF e la seconda RM. L'esame autoptico ha documentato una diffusa infiltrazione neoplastica delle leptomeningi sopra e sotto-tentoriale e della porzione subpiaie della corteccia Temporale Sn di cellule intensamente reattive in immunostochimica per positività GFAP, congrua con la diagnosi PLMG.

In letteratura, oltre al presente, sono descritti altri 15 casi di cui 4 in era pre-RM; il rapporto M/F è uguale a 1,5:1. Per quanto riguarda la patogenesi circa l'1% dei soggetti Adulti Normali e il 25% dei soggetti Adulti con Malformazioni del CNS presenta nidi eterotopici di cellule/precursori neurogliali distribuiti nel 53% dei casi a livello tronco-encefalico, nel 20% midollare e solo nel 4% dei casi a livello della corteccia cerebrale mentre, al contrario, i casi di PLMG sono per il 65% a localizzazione nella convessità cerebrale e il 35% dei casi nel midollo spinale.

Il criterio diagnostico principale è l'interessamento limitato alle leptomeningi con l'esclusione di infiltrazione parenchimale o di un eventuale coinvolgimento ma secondario, come nel caso qui presentato.

La PMLG ha una prognosi pessima (mediana -dei casi descritti in letteratura- 20gg) a prescindere dal grading istologico e dai trattamenti attivi (radio e/o chemio-terapia) praticati. Anche nei casi descritti in letteratura la citologia del CSF risulta non-diagnostica e la diagnosi finale è autoptica o in vita solo da biopsia meningea, e la diagnostica differenziale comprende prevalentemente le forme di meningo-encefalite virale o tubercolare.

Analogamente la diffusione da un glioma High-Grade parenchimale verso le meningi è dimostrata in vita solo nel 14% dei casi con un riscontro autoptico, quasi doppio, del 27%.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**Il Sessione di Comunicazioni:
GLIOMI II**



QUANDO CONCLUDERE LA TERAPIA CON TEMOZOLOMIDE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI ALTO GRADO DI MALIGNITÀ?

C. Parlato, M. Giordano, M. Moraci, D. De Paulis, M. Barbarisi, L. Columbano, D. Squillante, L. Frascadore, A. Moraci

Dipartimento di Neurochirurgia e Neuroradiologia della Seconda Università di Napoli

Obiettivi. Questo studio focalizza l'attenzione all'efficacia della temozolomide nel trattamento dei gliomi ad alto grado di malignità combinato con radioterapia secondo il protocollo Stupp e seguito da cicli ogni 28 giorni. Sono valutate l'efficacia terapeutica ed il miglioramento della qualità della vita nei pazienti con diagnosi di glioma ad alto grado rispettivamente attraverso la sopravvivenza complessiva (overall survival OS) ed il quality-of-life questionnaire. In particolare si analizzano le modalità e la sede della recidiva del glioblastoma in due pazienti dopo oltre 24 mesi di trattamento.

Materiali e Metodi. Sono stati trattati 12 pazienti con una nuova diagnosi di sospetto glioma ad alto grado di malignità mediante resezione chirurgica. Ottenuta la diagnosi istologica di lesione ad alto grado i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia (RT) 2 Gy per frazione una volta al dì, per 5 giorni/sett. per 6 settimane e concomitante chemioterapia con temozolomide a 75mg/m²/die per la durata del trattamento radioterapico. Dopo quattro settimane dalla fine del trattamento combinato, è stato somministrato oralmente TMZ come trattamento monochemioterapico ad un dosaggio di 200mg/m²/die per 5 giorni con cicli ripetuti ogni 28 giorni. La progressione tumorale è stata definita con follow-up neuroradiologico effettuato mediante RM con gadolinio praticata all'ingresso, a 3 mesi ed ogni 6 mesi.

Risultati. Nel nostro studio abbiamo avuto una mediana di follow-up di 26 mesi ed una mediana di sopravvivenza di 12.8 mesi. La sopravvivenza complessiva OS a 26 mesi era del 26% (3 pazienti). In particolare 3 pazienti presentano una lunga sopravvivenza e sono ancora sotto trattamento monochemioterapico con TMZ rispettivamente da 51, 34 e 26 mesi. I pazienti responsivi hanno avuto un notevole miglioramento nella maggior parte dei punteggi dei domini analizzati dal quality-of-life questionnaire se confrontati con i valori all'ingresso (pre-trattamento). Per i tre pazienti con lunga sopravvivenza si è documentato con filmati la qualità di vita e il rientro a lavoro. In due pazienti, dopo oltre 24 mesi di trattamento si è osservata ripresa della crescita del tumore in sede diversa dalla primaria e con comportamento biologico aggressivo.

Conclusioni. Dal nostro studio è emerso che il trattamento chemioterapico combinato secondo Stupp con temozolomide a 75 mg /m²/die per tutta la durata del trattamento radioterapico consente un significativo prolungamento della sopravvivenza ed un evidente miglioramento della qualità della vita. Quest'ultima assume particolare rilievo per i pazienti che presentano lunga sopravvivenza dando loro la possibilità di ritornare alle attività lavorative precedenti. La ripresa della crescita tumorale in corso di terapia appare essere il parametro per la sospensione della terapia, indipendentemente dal tempo trascorso dal trattamento chirurgico. L'osservazione di recidive in aree diverse dalla sede della prima lesione conforta l'opinione che considera i glioblastomi una patologia dell'encefalo in toto.



CHEMIOTERAPIA DI SALVATAGGIO CON FOTEMUSTINA NEI GLIOMI CEREBRALI IN PROGRESSIONE

E. Trevisan, E. Laguzzi, R. Rudà, D. Guarneri, *C. Mocellini, R. Soffietti

*Divisione di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze e Oncologia, Università di Torino e ASO S. Giovanni Battista e *Divisione di Neurologia dell'Ospedale di Cuneo*

Obiettivo. la fotemustina si è dimostrato un farmaco efficace nel trattamento del melanoma metastatico, sia come prima che come seconda linea di terapia. Sono disponibili solo pochi dati sull'efficacia della fotemustina nei gliomi maligni. L'obiettivo di questo studio è di valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento con fotemustina nei gliomi maligni in progressione o recidivanti dopo chirurgia, radioterapia e una o più linee di chemioterapia.

Materiali e Metodi. dal luglio 2004 all'aprile 2006 abbiamo trattato 45 pazienti (16 femmine e 29 maschi), con un'età mediana di 52 anni (range: 19-78). Abbiamo trattato: 19 GBM, 8 AA, 5 OIII, 5 OAI, 1 AII, 5 OII, 1OAI, 1 Ganglioglioma III. I pazienti sono stati trattati con un ciclo di induzione con fotemustina 100 mg/m² (75 mg/m² se mielotossicità con i precedenti trattamenti chemioterapici) nei giorni 1, 8 e 15, seguito da un periodo di sospensione di 4-5 settimane a seconda della mielotossicità sviluppata. I soggetti responsivi sono stati sottoposti ad un mantenimento con fotemustina 100 mg/m² (75 mg/m² se mielotossicità) al giorno 1 ogni 3 settimane fino alla progressione di malattia o alla comparsa di tossicità intollerabile. I pazienti sono stati sottoposti a RM prima del trattamento, al termine della fase di induzione (prima di iniziare il mantenimento) e ogni 3-4 cicli di mantenimento a seconda dell'andamento clinico. La risposta radiologica è stata valutata secondo i criteri di Macdonald. La fotemustina è stata somministrata come seconda linea (dopo temozolomide concomitante con la radioterapia o adiuvante) in 18/45 pazienti, come terza linea (dopo temozolomide e PCV) in 22/45 pazienti e come quarta linea (dopo temozolomide, PCV e tamoxifene ad alte dosi) in 5/45 pazienti.

Risultati. Sono risultati valutabili 42/45 pazienti. È stata osservata una risposta clinico-radiologica in 9/42 (21%) pazienti (4 PR e 5 mR), con 12 SD e 21 PD. Fra coloro che hanno risposto vi erano: 2 GBM, 2 A III, 1 O III, 2 O II, 1 OA III e 1 glioma con focolai ad elevata proliferazione cellulare. Le risposte sono state osservate in 3 pazienti trattati in seconda linea e in 6 trattati in terza linea. TTP mediana di 2 mesi. La mielotossicità è stato l'evento avverso più comune ed'è stata più frequente e di maggiore entità dopo la fase di induzione (terza-quarta settimana dopo l'induzione). Abbiamo osservato leucopenia di grado III-IV in 27/45 (60%) pazienti, una piastrinopenia di grado III-IV in 29/45 (64%) pazienti, un'anemizzazione di grado III-IV in 5/45 (11%) pazienti. In due casi abbiamo osservato una grave tossicità epatica, senza comparsa di insufficienza epatica. In due casi abbiamo avuto decesso per focolaio polmonare in corso di grave leucopenia e abbiamo avuto la segnalazione di un decesso da piastrinopenia autoimmune verosimilmente da plurime trasfusioni.

Conclusioni. La fotemustina ha dimostrato una certa attività come terapia di salvataggio nei gliomi in progressione, soprattutto nelle neoplasie con componente oligodendrogliale. La mielotossicità, soprattutto come terza e quarta linea, è importante. Sono necessari ulteriori dati sul bilancio beneficio versus tossicità in pazienti non pesantemente pretrattati con altri farmaci.



BENEFICIO CLINICO E TOSSICITÀ DELLA TERAPIA DI SALVATAGGIO DI SECONDA E TERZA LINEA NEI GLIOMI IN PROGRESSIONE

A. Pace, A. Fabi, A. Mirri, A. Vidiri, A. Cianciulli, R. Merola, E. Galiè, M. Maschio, B. Jandolo, C.M. Carapella

DMT "Neuro-Oncologia" - Dipartimento di Neuroscienze - Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" - Roma

La chemioterapia (CT) adiuvante ha dimostrato di avere un limitato ma significativo impatto sulla sopravvivenza nei glomi maligni. L'efficacia e la tossicità del trattamento chemioterapico di seconda o terza linea alla progressione dopo un trattamento chemioterapico di prima linea è invece ancora controverso. In una casistica di 127 pazienti affetti da glomi in progressione trattati nel nostro Istituto con CT di seconda e terza linea abbiamo analizzato il tasso di risposte obiettive, l'intervallo di tempo alla progressione (PFS) e l'incidenza di tossicità.

I pazienti erano affetti da glioblastoma in 44 casi, astrocitoma anaplastico in 24, astrocitoma grado 2 in progressione anaplastica in 17 e oligodendroglioma o oligoastrocitoma anaplastico in 44. La CT di prima linea era stata effettuata con temozolomide in 61 casi e con PCV in 66. Il trattamento di seconda linea è stato effettuato con temozolomide in 58 casi, PCV o CCNU in 38, fotemustina in 21, altro in 10 casi. 30 pazienti hanno ricevuto anche un trattamento di terza linea (fotemustina in 11 casi, temozolomide in 7, PCV o CCNU in 5, altro in 7. Dopo trattamento di seconda linea la PFS nei pazienti affetti da GBM è risultata di 6 mesi, negli AA di 9 mesi, nei glomi di grado II in progressione di 20 mesi e negli oligodendrogliomi o misti di 11 mesi. Dopo trattamento di terza linea la PFS è risultata di 4 mesi negli AA, 7 mesi negli astrocitomi grado 2 progressivi e 4 mesi negli oligodendrogliomi anaplastici. Il tasso di risposte obiettive (RC e PR) dopo CT di seconda linea è risultato del 26,1% (GBM 4,5%, no-GBM 32,8%) e del 20% dopo CT di terza linea (nessuna risposta nei GBM). Il 23% dei pazienti trattati ha presentato una tossicità ematologica di grado 3 o 4. I nostri dati mostrano che la CT di salvataggio di seconda o terza linea può essere considerata una valida opzione terapeutica solo in sottogruppi di pazienti affetti da istotipi chemiosensibili.



RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME TRATTAMENTO CON CHEMIOTERAPIA DI SECONDA LINEA FOTEMUSTINA E BRACHITERAPIA

M.G. Fabrini*, F. Pasqualetti*, V. Scotti*, A. Grandinetti*, S. Grespi*,
D. Giraldi°, A. Romanini°, R. Vannozi°, B. Salvadori°, S. Ricci°, I. Cionini*

**Divisione di radioterapia, Dipartimento di Oncologia, dei trapianti e delle Nuove tecnologie in Medicina, Università di Pisa, Pisa, °Divisione di Neurochirurgia, Ospedale Santa Chiara, Pisa, °Divisione di Oncologia, Ospedale Santa Chiara, Pisa*

Razionale: La prognosi delle recidive da glioblastoma multiforme (GBM) è estremamente infausta e non esiste al momento un trattamento standardizzato. Lo scopo di questo studio è quello di provare la tollerabilità di una II linea di chemioterapia con fotemustine, una nitrosourea di ultima generazione, e della brachiterapia interstiziale (BCT) associata alla chirurgia in pazienti con diagnosi di GBM recidivato, già sottoposti a un trattamento adiuvante con chemioterapia e radioterapia a fasci esterni (per una dose complessiva di 60 Gy) e con follow-up libero da malattia di almeno 6 mesi.

Pazienti e metodi: Pazienti candidabili ad un regime di chemioterapia e con un KPS uguale o superiore a 70, sono stati valutati per una chirurgia di salvataggio. I pazienti operabili ab initio sono stati sottoposti all'intervento chirurgico seguito da BCT (una singola frazione di 18 Gy ad alto dose rate) e quindi trattati con chemioterapia con fotemustine 100 mg/mq, 3 cicli settimanali di induzione seguiti, dopo 4-5 settimane, da somministrazioni ogni 21 giorni dello stesso farmaco allo stesso dosaggio fino a progressione di malattia, rifiuto del paziente o comparsa di tossicità. I pazienti non candidabili subito ad un intervento chirurgico sono stati trattati con fotemustine allo stesso dosaggio e rivalutati con RMN o TAC dopo i cicli di induzione. I pazienti risultati, operabili sono stati trattati con chirurgia + BCT e a seguire fotemustine ogni 3 settimane, gli altri in risposta parziale o cob stabilità di malattia è stata proseguito il trattamento chemioterapico.

Risultati: Tra il 2005 e il 2006 sono stati arruolati 15 pazienti, 8 non erano candidabili all'intervento chirurgico per l'estensione di malattia, 2 di questi sono divenuti operabili dopo i 3 cicli di induzione.

Dopo i 3 cicli di chemioterapia di induzione 13 pazienti (87%) hanno ottenuto stabilità di malattia (SD) e 2 (13%) hanno avuto una risposta parziale (PR) tale da poter rendere possibile l'intervento chirurgico e la BCT. La sopravvivenza mediana dalla data della prima chirurgia è stata di 17,8 mesi (range 6-46 mesi). I pazienti deceduti sono stati 5 e la sopravvivenza mediana dalla diagnosi di recidiva è stata 5 mesi.

La principale tossicità registrata è stata la mielosuppressione, sono state osservate trombocitopenia G4 in un paziente e leucopenia G1-G2 in 4 pazienti. Non sono state osservate altre tossicità.

Conclusioni: Anche se la nostra esperienza è all'inizio e il follow-up mediano è inferiore ai 10 mesi il trattamento è stato ben tollerato con una tossicità accettabile e al momento non è stato necessario per nessun paziente ricorrere al regime di ricovero per comparsa di tossicità.



TEMOZOLOMIDE NEL GLIOBLASTOMA E NELLE RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA

M.S. de' Santi, G. Giugliano, M. Genovese

*ASL Salerno 1, Ospedale Umberto I
U.O.C. di Neurochirurgia Nocera Inferiore*

Sono circa 2 anni che nei pazienti affetti da glioblastoma impieghiamo il protocollo di Stupp con risultati soddisfacenti. Nei pazienti che presentano recidiva del glioblastoma abbiamo impiegato schedale diverse di TMZ.

In 1 paziente con astrocitoma anaplastico recidivato abbiamo impiegato TMZ 250 mg/die per 5 gg ogni 14 gg per 18 cicli, con RP, riduzione dell'impregnazione del 70%, 1 paziente con recidiva di GBL già trattato con protocollo di Stupp abbiamo praticato 12 cicli di TMZ 250 mg/die per 5 gg ogni 14 gg, con RP, riduzione del tumore del 50%, 1 paziente operato di asportazione di GBL, recidivato dopo 6 mesi, abbiamo impiegato TMZ 250 mg/die per 5 gg ogni 14 gg con SD a 12 mesi, inoltre in 1 paziente con GBL recidivato dopo 7 mesi, trattato con protocollo di Stupp proseguiamo con TMZ 250 mg/die per 5 gg ogni 14 gg con SD a 14 mesi.

In 6 pazienti operati per GBL trattati successivamente con protocollo di Stupp, alla comparsa della recidiva abbiamo impiegato TMZ per 21 gg consecutivi ogni 28 gg. Assenza di tossicità significativa. Risultati: in 3 pazienti PFS di 12 mesi, in 2 pazienti SD in 10 mesi, in 1 paziente progressione dopo 6 mesi.

Nella ns esperienza abbiamo impiegato TMZ in trattamento continuativo, con l'obiettivo di aumentare la dose intensity, esclusivamente nei pazienti con recidiva in cui avevamo già impiegato il protocollo di Stupp.

I risultati non sono brillanti, ma sicuramente soddisfacenti per cui ci inducono a migliorare il protocollo cercando anche di monitorizzare il paziente con lo studio della metilazione dell'MGMT. Non abbiamo d'altronde riscontrato effetti collaterali e la terapia è stata ben tollerata anche dopo 20 cicli.



CHEMIOTERAPIA LOCOREGIONALE CON MITOXANTRONE: OUTCOME DI UN GRUPPO DI PAZIENTI TRATTATI PER RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA: ANALISI DEGLI ULTIMI TRE ANNI

A. Boiardi, E. Lamperti, M. Eoli, A. Salmaggi, A. Fiumani, P. Gaviani, A. Botturi, A. Solari, C. Falcone, F. Di Meco, G. Broggi, A. Silvani

Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" Milan, Italy

Nostre preliminari esperienze sottolineano che il trattamento loco regionale di un chemioterapico quale il mitoxantrone è tollerato senza particolari effetti secondari e determina un miglioramento della sopravvivenza. Allo scopo di valutare l'effettivo significato dell'inoculo di mitoxantrone ripetuto localmente nella cavità residua post chirurgica, abbiamo valutato l'intero gruppo di pazienti con GBL reclutati e trattati in Istituto in 3 anni dal 2000 al 2003. Tutti i pazienti sono stati diagnosticati istologicamente e sono stati trattati con gli stessi protocolli di radioterapia e di chemioterapia sistemica somministrata sia alla diagnosi che alla recidiva. Si delinano tre gruppi di pazienti: a) 161 trattati solo con la chemioterapia, b) 50 pazienti che oltre la chemioterapia sistemica sono stati rioperati c) 65 che oltre alla seconda exeresi sono stati trattati localmente con mitoxantrone tramite Omay posizionato localmente durante l'intervento. Il gruppo c) raccoglie pazienti con età media di 55 anni vs, 58 anni di a) e b), non vi sono differenze per il KPS. La sopravvivenza dopo la recidiva risulta di 5, 8 ed 11 mesi rispettivamente per a), b) e c) Il 25% dei pazienti risulta lungo sopravvive a 9, 12 e 18 mesi in a), b) e c) rispettivamente I dati sono statisticamente significativi nei tre gruppi (log-rank $p < 0,001$) Anche l'analisi statistica multivariata (Cox regression model) sottolinea il significato di vantaggio della chemioterapia loco regionale che risulta elemento prognostico indipendente per la riduzione del rischio di morte. Per quanto concerne la tossicità si segnala che l'incidenza di episodi critici non è aumentata, la cefalea o la riduzione dello stato di vigilanza non sono eventi significativi, piuttosto in 10 casi è stato necessario rimuovere il serbatoio di Omay o per decubito o per osteite od eventi infettivi. Nell'80% dei casi la ripresa di malattia si è nuovamente verificata in situ. Tra le motivazioni è immediato pensare sia alla chemio-resistenza che alla scarsa e disomogenea diffusione locale del mitoxantrone iniettato con modalità di boli ripetuti.



CONVECTION ENHANCED DELIVERY (CED) CON MITOXANTRONE: IN GLIOMI MALIGNI RICORRENTI

A. Silvani, M. Eoli, A. Salmaggi, E. Lamperti, A. Fiumani, P. Gaviani, A. Botturi, F. Di Meco, G. Broggi, A. Boiardi

Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" Milan, Italy

La Convection-enhanced drug delivery (CED) è un nuovo approccio per la somministrazione di medicinali ed altre sostanze all'interno del sistema nervoso centrale e nel contesto di un tumore gliale. Si basa su una microinfusione continua di un infuso ottenuta attraverso cateteri impiantati nel volume tumorale e connessi ad una micropompa.

In questo studio abbiamo valutato la sicurezza e le risposte di un trattamento CED con mitoxantrone in pazienti affetti da glioma maligno recidivo.

Materiali e metodi: 17 pazienti (6 grado III e 11 grado IV) (Età Mediana 51, KPS Mediano) sono stati valutati in questo studio di fase I-II. Tutti i pazienti al momento della prima diagnosi sono stati operati, trattati con radioterapia e chemioterapia (temozolomide-nitrosourea). In tutti i Pazienti si trattava di una terza linea di trattamento e per tutti era stata esclusa la possibilità di un reintervento. L'intervallo tra la prima diagnosi e l'inizio della CED variava tra i 12 e 45 mesi. Il catetere è stato impiantato in modo stereotassico nel letto tumorale, avendo la cura di evitare la cavità tumorale, gli spazi subaracnoidei.

L'infusione continua è durata cinque giorni (120 ore) al rate di 6 μ L/ora. In ogni ciclo i pazienti hanno ricevuto 15 mg complessivi di mitoxantrone in un volume totale di 50 ml. Il trattamento è stato ripetuto ogni 4 settimane fino alla ripresa di malattia.

Risultati: il follow-up varia da 2 a 24 mesi. Sono stati somministrati complessivamente 34 cicli di CED. Sei Pazienti ne hanno ricevuto uno, due 2, cinque 3 e quattro 4-5 cicli. Dopo 2 cicli in 12 pazienti, in accordo con i criteri di Mac Donalds, abbiamo osservato 2RP, 9SD e una progressione. Il median PFS è risultato di 14 settimane mentre la percentuale di sopravvissuti a 6 e 12 mesi è risultata rispettivamente del 37 e 9.2%.

Non abbiamo osservato tossicità sistemiche, mentre per quanto riguarda le problematiche locali legate all'apparato di infusione: in 3 pazienti il catetere si è ostruito e in 2 si è sviluppata un'infezione per cui in questi cinque pazienti si è reso necessario rimuovere l'apparato.

Conclusioni: In questo studio emerge la sicurezza del trattamento CED con Mitoxantrone. Per quanto concerne i risultati va sottolineata la tipologia di pazienti già pesantemente trattati. Si tratta di una metodica che apre orizzonti nella somministrazione sia di farmaci che immunomodulatori difficilmente utilizzabili attraverso le vie convenzionali.



METASTASI PLEURO-POLMONARI DA GLIOBLASTOMA MULTIFORME: CASE-REPORT

A. De Benedictis¹, S. Peron¹, M. Cerati², F. Franzi², M. Soldati¹, J. Casagrande¹, G. Tomei¹

¹*Clinica Neurochirurgica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo di Varese*

²*Servizio di Anatomia Patologica, Dipartimento di Morfologia Umana, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo di Varese*

Nonostante l'elevata malignità del glioblastoma sono assai rari i casi descritti di metastasi al di fuori del SNC.

Riportiamo il caso di un paziente maschio, di 54 anni, forte fumatore, che nell'agosto 2004 giunge alla nostra osservazione per cefalea, stato confusionale e soggettiva riduzione del campo visivo a sinistra. Esegue TC e RM encefalo con riscontro di lesione espansiva parieto-occipitale destra che viene asportata in maniera apparentemente radicale. Nessuna complicanza post-operatoria se non un lieve peggioramento dell'emianopsia laterale omonima sinistra. L'esame istologico depone per glioblastoma multiforme (MGMT ipermetilato). Il paziente viene quindi sottoposto a ciclo di RT (64 Gy) successivamente ad impianto di stimolatore epidurale cervicale. Nel novembre 2005, a distanza di 15 mesi, una RM encefalo di controllo mostra recidiva asintomatica della lesione. Il paziente viene ricoverato per un nuovo intervento. In tale occasione la radiografia del torace e una successiva TC torace mostrano la presenza di plurimi noduli polmonari bilaterali. Viene pertanto eseguita una biopsia TC-guidata di un nodulo polmonare che l'istologia, confortata dalle indagini biomolecolari (GFAP+, CD56+), rivela trattarsi di metastasi da GBM. Nel gennaio 2006, a distanza di due mesi, il paziente viene sottoposto ad asportazione della recidiva cerebrale. Nei mesi successivi comparsa di versamenti pleurici bilaterali recidivanti; una biopsia pleurica eseguita in toracosopia conferma la diagnosi di metastasi da GBM. Risoltasi la problematica polmonare viene intrapresa chemioterapia con Temozolomide. Attualmente (maggio 2006), a distanza di 21 mesi dalla prima diagnosi di GBM, il paziente è in discrete condizioni cliniche e neurologiche e una RM encefalo di controllo non mostra presenza di recidiva.

Le metastasi extracraniche da glioblastoma sono un evento raro e si manifestano solitamente in pazienti con malattia recidivante. La diagnosi differenziale con neoplasie primitive di altra natura non è semplice, anche perché gli aspetti cito-morfologici non sono univoci e possono essere pertanto motivo di errore diagnostico. La storia clinica e l'istologia, sempre associata alla immunofenotipizzazione della lesione, sono pertanto fondamentali per una diagnosi corretta.



METASTASI CUTANEE DA GLIOBLASTOMA: DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI

E. Trevisan, E. Laguzzi, R. Rudà, F. Benech*, P. Cassoni**, R. Soffietti

Divisione di Neuro-Oncologia, Neurochirurgia e Patologia**, Dipartimento di Neuroscienze e Oncologia e ASO S. Giovanni Battista, Università di Torino*

Introduzione: Le localizzazioni metastatiche extracraniche da glioblastoma sono rare e le metastasi cutanee sono estremamente infrequenti. Riportiamo l'esperienza di due casi in cui abbiamo osservato una disseminazione cutanea di glioblastoma, in assenza, almeno inizialmente di una progressione della malattia intracranica.

Caso 1: Donna di 48 anni che presentava cefalea, disturbi dell'eloquio e paresi all'arto superiore sinistro. La RM evidenziava una estesa lesione cistica assumente mezzo di contrasto a livello fronto-parietale dx. La paziente è stata sottoposta ad un'ampia asportazione chirurgica della lesione. L'esame istologico era indicativo di un glioblastoma multiforme (WHO, grado IV). La paziente è stata sottoposta a radioterapia conformazionale adiuvante e a successivo trattamento chemioterapico con temozolomide con scheda standard. Ha complessivamente effettuato 16 cicli di terapia con buona tolleranza e con stabilità di malattia a livello intracranica. Durante in trattamento, al 12° ciclo era comparsa una lesione sottocutanea duro-elastica in prossimità della ferita chirurgica, che è stata asportata. L'esame istologico indicava una recidiva di glioblastoma. La paziente è stata sottoposta ad un ciclo di radioterapia locale. Dopo 4 mesi la paziente presentava un rallentamento ideo-motorio ed un'emiparesi sinistra. Ad una RM di controllo si osservava una progressione intracranica del glioblastoma, senza evidente progressione cutanea. La paziente è stata quindi sottoposta ad una seconda linea di chemioterapia con fotemustina con iniziale riduzione della lesione intracranica e miglioramento clinico.

Case 2: Donna di 53 anni he presentava afasia ed emiparesi destra. La RM evidenziava una lesione assumente mezzo di contrasto a livello frontale sinistra. La paziente è stata sottoposta ad un'exeresi parziale della lesione e l'esame istologico era indicativo di glioblastoma. La paziente è stata sottoposta a radioterapia conformazionale adiuvante e a successiva chemioterapia con temozolomide a schedale standard. Ha effettuato 12 cicli di temozolomide con una risposta parziale dopo 6 cicli (riduzione del 90% circa della lesione enhancing). Dopo 6 cicli di terapia era comparsa una tumefazione duro-elastica sottocutanea a livello parietale sinistro, che è stata biopsiata. L'esame istologico era indicativo di localizzazione da glioblastoma. La paziente è stata quindi sottoposta ad una radioterapia locale e ha proseguito la chemioterapia. Dopo 3 mesi sono comparse altre tre piccole lesioni cutanee satelliti, per cu la paziente è stata sottoposta ad un nuovo trattamento radioterapico ed ha iniziato una seconda linea di chemioterapia con fotemustina. In considerazione dell'ulteriore progressione delle lesioni cutanee, della comparsa di una tumefazione parotidea a sinistra e di tumefazioni dei linfonodi pre-auricolari, pur in assenza di progressione intracranica la paziente è stata sottoposta ad una terza linea di chemioterapia con tamoxifene ad alte dosi e ad un nuovo trattamento radiante mirato sulla parotide e sull'area pre-auricolare. Al momento la paziente non presenta recidive intracraniche di malattia.

Discussione: il glioblastoma è un tumore cerebrale estremamente aggressivo, più del 90% dei pazienti decede entro 2 anni dalla diagnosi per una progressione intracranica. La maggior parte dei pazienti arriva all'exitus per una progressione locale, prima che sia possibile una disseminazione extracranica della malattia. Con le moderne tecniche di trattamento chirurgico, di radioterapia e chemioterapia, i pazienti hanno una più lunga sopravvivenza e pertanto un tempo maggiore per sviluppare progressioni di malattia un tempo rare.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**III Sessione di Comunicazioni:
BIOLOGIA E PATOLOGIA I**



PATTERNS DI INFILTRAZIONE VASCOLARE SU TESSUTI EPICRANICI IN UN MODELLO DI IMPIANTO SUBGALEALE DI CELLULE DI GLIOMA MALIGNO U87-MG: STUDIO DI IMMUNOISTOCHEMICA, CORROSION CASTING E MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE

S. Sangiorgi¹, F. Colleoni², S. Peron¹, A. De Benedictis¹, M. Reguzzoni³, C. Scamoni¹, L. Bello², G. Tomei¹

¹*Dipartimento di Scienze chirurgiche, Sezione di Neurochirurgia, Università degli studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo - Varese*

²*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sezione di Neurochirurgia, Università di Milano, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico - Milano*

³*Dipartimento di Morfologia umana, Laboratorio di Morfologia umana, Università degli studi dell'Insubria, Varese*

Al fine di studiare i pattern neoangiogenici indotti dalla crescita dei gliomi maligni su tessuti vascolari normali, sono stati impiantati 30 topi nude in regione parietale subgaleale con cellule U87-MG di glioma umano modificate. A trenta giorni dall'impianto, in seguito a sacrificio degli animali, sono state effettuate indagini di immunohistochemica e corrosion casting - microscopia elettronica a scansione (SEM).

Le osservazioni di microscopia elettronica a scansione hanno dimostrato una importante modificazione della architettura vascolare normale dei tessuti epicranici, con un gradiente crescente e costante verso il centro della neoplasia. I vasi capillari che fisiologicamente irrorano la fascia epicranica cambiano direzione e forma approssimandosi al margine della neoplasia, esitando infine in lacune vascolari tortuose e disorganizzate. Le distanze intervascolari e gli angoli di biforcazione decrescono gradualmente avvicinandosi alla neoplasia. È possibile osservare pattern neoangiogenici di tipo "sprouting" e "non sprouting" sui capillari modificati dei tessuti epicranici. Analizzando il centro della neoplasia è inoltre possibile osservare la compartecipazione delle cellule neoplastiche alla formazione dei vasi tumorali e la conseguente perdita del normale allineamento endoteliale. I vasi intratumorali, le alterazioni vascolari osservabili, così come i fenomeni di leakage e le costrizioni sfinteriche sono paragonabili a quelle di un glioma maligno impiantato nel parenchima cerebrale.

L'utilizzo di questo modello di impianto subgaleale delle cellule U87 ha dimostrato essere un buon metodo di studio dei fenomeni infiltrativi e di remodelling vascolare indotti dalla neoplasia sui vasi dell'ospite. Questo modello ha inoltre permesso di apprezzare la dinamicità del processo infiltrativo del glioma osservandone le modificazioni indotte su vasi fisiologicamente ben ordinati e regolari come quelli della fascia epicranica.



ANALISI PROTEOMICA DI GLIOMI DURANTE TRATTAMENTO CON TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA CON PF4-DLR

C. Verpelli^{1,2,4}, G. Piccoli^{1,2}, V. Lucini², A. Bikfalvi³, L. Bello⁴, C. Sala^{1,2}

¹CNR Istituto di Neuroscienze, Dipartimento di Farmacologia, Milano; ²Dipartimento di Farmacologia Università di Milano, Milano; ³Molecular Mechanisms of Angiogenesis, Bordeaux, France; ⁴Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano, Milano

Angiogenesi, proliferazione cellulare e migrazione svolgono un ruolo chiave nell'eziologia dei tumori solidi, come i gliomi. Recenti studi hanno dimostrato che la porzione COOH-terminale del peptide PF4 contenente una sequenza DLR inibisce la vascolarizzazione, la proliferazione e la migrazione delle cellule tumorali. La somministrazione per via sistemica di PF4/DLR in modelli di glioma umano in topi nudi determina una significativa inibizione della crescita tumorale. Rimangono ancora da chiarire i meccanismi molecolari associati alla risposta terapeutica. Un'analisi di tipo proteomico permette di identificare gruppi di proteine i cui livelli di espressione variano in funzione del trattamento. In questo studio abbiamo usato l'elettroforesi bidimensionale associata alla spettrometria di massa allo scopo di identificare variazioni proteiche in gliomi trattati con PF4-DLR.

A topi nudi di sei settimane sono state inoculate a livello intracranico 50.000 cellule U87. Dopo due settimane agli animali sono state impiantate minipompe osmotiche riempite con PBS o con 0.5 mg di PF4-DLR; i topi sono stati sacrificati 10 e 20 giorni dopo l'impianto delle pompe. L'analisi statistica è stata effettuata confrontando almeno 7 gel 2D-SDS per ogni trattamento. L'analisi tramite spettrometria di massa di trentasette spots ci ha permesso di identificare ventotto proteine che aumentano significativamente e nove proteine che diminuiscono significativamente dopo trattamento con PF4-DLR per 20 giorni. Sono stati inoltre analizzati trentuno spots che variano significativamente tra i topi trattati con PF4-DLR per 10 giorni e i topi controllo. Tra le proteine identificate tramite spettrometria di massa sedici aumentano significativamente e dieci diminuiscono significativamente dopo trattamento con PF4-DLR per 10 giorni. Tra le proteine identificate quindici sembrano correlare con una risposta dei glioblastomi alla terapia con PF4-DLR. Nei topi trattati per 20 giorni tredici proteine sembrano indicare la presenza di una popolazione cellulare resistente alla terapia. Abbiamo, inoltre, trovato quattro proteine espresse solo nei tumori trattati con PF4-DLR. Una di queste proteine, procollagen C-endopeptidase enhancer 1 precursor (PCPE), ha un effetto inibitorio sulle metalloproteinasi. In conclusione le proteine identificate tramite 2DGE possono aiutare a comprendere i meccanismi molecolari associati alla risposta terapeutica a PF4-DLR.



MODIFICAZIONI DELL'ARCHITETTURA MICROVASCOLARE DI GLIOMI MALIGNI U87-MG A DIFFERENTI STADI DI SVILUPPO: STUDIO DI MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE E CORROSION CASTING

S. Sangiorgi¹, F. Colleoni², F. Pessina¹, M. Furlanetto¹, R. Pisani¹,
M. Protasoni³, L. Bello², G. Tomei¹

¹Dipartimento di Scienze chirurgiche, Sezione di Neurochirurgia, Università degli studi dell'Insubria, Ospedale di Circolo - Varese

²Dipartimento di Scienze neurologiche, Sezione di Neurochirurgia, Università di Milano, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

³Dipartimento di Morfologia umana, Laboratorio di Morfologia umana, Università degli studi dell'Insubria, Varese

Il glioblastoma rappresenta uno dei tumori maggiormente vascolarizzati del sistema nervoso centrale e con una eterogeneità di strutture vascolari che ben ne giustificano l'aggressività e l'andamento clinico infausto. I dati di immunohistochimica e microscopia elettronica a trasmissione permettono di fornire una descrizione dettagliata in sede di studio anatomopatologico, sulla natura della neoplasia anche grazie ai criteri di proliferazione vascolare, struttura e conformazione dei vasi neoformati. Per meglio osservare l'architettura del glioblastoma in crescita e focalizzare la nostra attenzione sulla forma e modificazione dei vasi intratumorali abbiamo condotto uno studio di microscopia elettronica a scansione - corrosion casting (SEM-CC) su modelli sperimentali di glioma umano impiantati in topi nude a 10, 20, 30 giorni di crescita.

Cellule U87-MG di glioma umano modificate sono state impiantate in sede sottocorticale in 30 topi nude. A 10, 20, 30 giorni dall'impianto, in seguito a sacrificio degli animali, è stata effettuata tecnica di corrosion casting consistente nell'iniezione intravascolare di resina acrilica e digestione con alcali forti della matrice organica extracellulare. I calchi vascolari così ottenuti sono stati osservati al microscopio elettronico a scansione (Jeol XM FEG). La struttura microvascolare del tumore appare costituita da una estrema eterogeneità di strutture vascolari: vasi tortuosi, con perdita del fisiologico allineamento endoteliale, corpi glomeruloidi, sprout neoangiogenici, proliferazioni intravascolari intussuscettive. È stato possibile osservare una differente distribuzione di tali strutture per sede topografica e per tempo di inoculo: a 10 giorni dall'impianto si osservano strutture glomeruloidi in corrispondenza del sito di impianto, mentre a 20 giorni risulta più evidente il fenomeno della "co-option" vascolare a livello corticale con un massivo reclutamento dei vasi corticali soprastanti la lesione. A 30 giorni assistiamo ad una preponderanza, a livello della periferia tumorale, dei fenomeni neoangiogenici sia di tipo "sprouting" che "non sprouting". Inoltre, sono stati osservati fenomeni aspecifici di regolazione sfinterica e fenomeni di leakage nello spazio interstiziale. Tali dati supportano una dettagliata griglia di orientamento per la comprensione della modificazione della struttura microvascolare del glioblastoma nel tempo e di potenziali effetti ottenuti in seguito a somministrazione di agenti farmacologici antiangiogenici sperimentali.



STUDIO DI INIBITORI ENDOGENI DI ANGIONENESI IN UN MODELLO MURINO TRANSGENICO DI TUMORE CEREBRALE

F. Colleoni^{1,2}, F. Pisati², G. Carrabba¹, C. Giussani¹, F. Acerbi¹, G. Bertani¹, V. Lucini³, M. Pannacci³, F. Scaglione³, R. Pineau⁴, S. Javerzat⁴, A. Bikfalvi⁴, Y. Torrente², L. Bello¹

¹Neurochirurgia, e ²Laboratorio di cellule staminali, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, ³Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano, ⁴INSERM Unit EPI 0113, Molecular Mechanisms of Angiogenesis, University of Bordeaux I

I gliomi sono tumori che hanno prognosi sfavorevole nonostante lo sviluppo di nuove modalità diagnostiche e terapeutiche. Sono caratterizzati da un alto grado di vascolarizzazione e da una crescita strettamente dipendente dall'angiogenesi. Diversi gruppi hanno testato trattamenti antiangiogenici dimostrando la loro efficacia in termini di inibizione della crescita tumorale e aumento della sopravvivenza degli animali. Questi esperimenti sono stati però condotti utilizzando modelli animali di trapianto allogeneico, difficili da paragonare con il tumore ad insorgenza spontanea. Per ovviare al problema in questo studio è stato utilizzato un modello murino transgenico, *tyrp-1-Tag*, che sviluppa spontaneamente un tumore altamente vascolarizzato, modello ideale per studiare invasione e angiogenesi tumorale. Gli animali sono stati trattati con molecole che agiscono su differenti target: PEX, frammento della metalloproteinase-2 umana, che agisce sia sul tumore che sulle cellule dei vasi; PF-4/CTF, frammento COOH terminale del fattore piastrinico 4 umano (PF-4), che agisce solo sulle cellule endoteliali e PF-4/DLR, peptide modificato derivato dal PF-4, capace di agire sia sull'endotelio che i periciti. Analisi istologiche evidenziano che gli animali trattati con l'associazione di PEX e PF-4/DLR mostrano diminuzione del volume, della proliferazione tumorale e del numero di vasi. In prospettiva clinica abbiamo somministrato gli stessi trattamenti in seguito a resezione chirurgica della massa tumorale. Anche in questi esperimenti i migliori risultati sono stati ottenuti con il trattamento combinato di PEX e PF-4/DLR. Infatti, gli animali di questo gruppo mostrano tumori piccoli e ben delineati con una bassa densità vascolare. Questi dati suggeriscono che il trattamento antiangiogenico è in grado di ridurre, in un modello spontaneo di tumore, la crescita del glioma e la sua recidiva.



STUDIO IN VITRO SUGLI EFFETTI RADIOBIOLOGICI DI RADIOCHIRURGIA E CYBER-KNIFE SU LINEE DI GLIOMA UMANO

E. Ciusani, M. Balzarotti, F. Ghielmetti, L. Fariselli, I. Milanesi, A. Boiardi,
A. Salmaggi, D. Croci

Istituto Nazionale Neurologico C. Besta, Milano

I trattamenti di radiochirurgia si caratterizzano per la erogazione di una dose elevata di radiazioni a carico di un volume relativamente limitato di tessuto neoplastico, con un rapido decremento della dose in immediata vicinanza dei confini della lesione, permettendo quindi in teoria un risparmio dei tessuti nobili adiacenti.

La radiochirurgia viene utilizzata sempre più frequentemente nel contesto della progressione di malattia nei gliomi di alto grado.

Il trattamento radiochirurgico può essere eseguito tramite l'utilizzo del tradizionale casco per radioterapia stereotassica o mediante "Cyber knife"; queste due modalità di trattamento vengono considerate sostanzialmente analoghe dal punto di vista dei possibili effetti biologici, (necrosi, morte mitotica) quando vengano utilizzate dosi singole maggiori o uguali a 8 Gy. Alcuni autori hanno osservato che il prolungarsi dell'irradiazione può portare ad una riduzione dell'efficacia biologica. L'irradiazione con Cyberknife può essere considerata una irradiazione continua nel tempo pertanto può essere ipotizzata una riduzione dell'effetto sulla popolazione cellulare rispetto alla efficacia di un trattamento radiochirurgico con Linac ove la distribuzione di dose è determinata da una irradiazione frazionata (4- 6 archi) con elevato dose-rate ed elevata dose per singolo arco.

Nel presente studio è stato confrontato l'effetto del trattamento radiochirurgico eseguito con le apparecchiature convenzionali con quello eseguito mediante "Cyber knife" utilizzando due linee di glioblastoma umano con diversa sensibilità al trattamento radiante (A172 e U87). Le cellule, coltivate sia come monostrato che come sferoide, sono state irradiate con 8Gy e 2 Gy in singola dose con ciascuna delle due apparecchiature. Sono stati analizzati gli effetti dei trattamenti sia sulla capacità proliferativa residua (test clonogenico), sia sulla capacità migratoria delle cellule - coltivate come sferoidi - mediante valutazione dell'anello di migrazione ("Outgrowth assay"). Inoltre, è stata valutata la capacità dei vari trattamenti di indurre apoptosi nel nostro modello sperimentale utilizzando il test di legame dell'annessina-V ed analisi citofluorimetrica.

Nel nostro modello sperimentale, il trattamento radiante con 8 Gy inibiva la proliferazione di entrambe le linee, ma in misura maggiore nelle A172. Il trattamento a dose ridotta (2Gy) aveva un moderato effetto sulla linea A172, ma nessun effetto sulle U87. Inoltre, i vari schemi di trattamento non sembravano avere effetti sulla capacità invasiva delle cellule (outgrowth assay). Gli effetti del trattamento sulla proliferazione e sulla capacità migratoria, non erano correlati al tipo di apparecchiatura utilizzato (acceleratore lineare o Cyber Knife), ma solo funzione della dose somministrata. L'effetto di inibizione della proliferazione non correlava con un significativo aumento dell'apoptosi cellulare.



L'ALTERATA ESPRESSIONE DELLA GLUCOSIL-CERAMIDE SINTETASI È ASSOCIATA A TEMOZOLOMIDE-RESISTENZA IN CELLULE DA GLIOMA UMANO

R. Campanella, A. Saladino, S. Borsa, M. Caroli, R. Bassi*, V. Anelli*, L. Riboni*, S.M. Gaini

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Unità Operativa di Neurochirurgia, Università di Milano, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano, Italia e *Dipartimento di Chimica, Biochimica e Biotecnologie per la Medicina, LITA-Segrate, Milano, Italia*

Evidenze sperimentali supportano un ruolo del ceramide nella cancerogenesi, progressione tumorale e chemioresistenza. Differenti farmaci antitumorali esercitano un effetto citotossico stimolando la produzione metabolica di ceramide. Inoltre, in molte cellule tumorali, la diminuzione dei livelli cellulari di ceramide conseguente all'aumento dell'espressione della glucosil-ceramide sintetasi (GCS), enzima che rimuove ceramide incorporandolo nel glucosil-ceramide, risulta nello sviluppo di un fenotipo chemioresistente. Nei gliomi umani i livelli tissutali di ceramide sono inversamente correlati allo stadio di malignità, ad indici prognostici ed alla sopravvivenza dei pazienti, suggerendo che alterazioni del metabolismo del ceramide favoriscano la progressione maligna e la resistenza a chemioterapici. Tuttavia non è noto se alterazioni del ceramide conseguenti a variazioni della GCS possano contribuire alla risposta a temozolomide in particolare dei gliomi umani.

Abbiamo indagato il contenuto di ceramide e glucosilceramide, l'espressione e l'attività di GCS in cellule da glioma umano con differente sensibilità all'azione citotossica di temozolomide. A tale scopo sono state utilizzate le linee cellulari CCF-STTG-1 (da astrocitoma umano di IV grado) e T98G (da glioblastoma multiforme) prima e dopo induzione della resistenza a temozolomide. Le linee temozolomide-resistenti CCF-R e T98G-R sono state ottenute mediante successive aggiunte di concentrazioni progressivamente crescenti di temozolomide. Dopo immunoblot, l'espressione della metilguanina DNA metiltransferasi (MGMT), enzima implicato nella riparazione di danni al DNA indotti da differenti agenti tossici, incluso temozolomide, è stata rilevata nelle cellule T98G, ma non nelle CCF-STTG-1. L'espressione di MGMT nelle cellule T98-R è risultata significativamente più elevata di quella delle T98G. Al fine di valutare i livelli di ceramide e di glucosilceramide, le cellule sono state marcate all'equilibrio con sfingosina triziata, e gli sfingolipidi radioattivi sono stati estratti, parzialmente purificati e separati mediante HPTLC. L'analisi quantitativa eseguita mediante autoradiografia digitale ha dimostrato che le cellule temozolomide-resistenti sono caratterizzate dalla diminuzione del ceramide e dal parallelo aumento del glucosil-ceramide. Inoltre, i livelli di espressione (valutata mediante RT-PCR) e l'attività della GCS (valutata in vitro con metodiche radiometriche) sono risultati marcatamente più elevati in ambedue i tipi di cellule resistenti rispetto alle cellule sensibili. Infine, la sopravvivenza delle cellule resistenti dopo trattamento con l'inibitore della GCS D,L-threo-1-phenyl-2-decanoylamino-3-morpholino-1-propanol, è risultata significativamente inferiore nelle cellule resistenti.

In sintesi, i risultati ottenuti suggeriscono che l'attività della GCS, modulando i livelli di ceramide, giochi un ruolo nella risposta all'azione citotossica di temozolomide in cellule da glioma.



CROSS-TALK TRA BETA-CATENINA E P53 NELLA RADIORISPOSTA DI LINEE CELLULARI DI MEDULLOBLASTOMA

R. Salaroli, T. Di Tomaso, C. Ceccarelli, M.A. Santucci, S. Cammelli, E. Barbieri, G.N. Martinelli, F. Giangaspero¹, G. Cenacchi

Università di Bologna e ¹Università "La Sapienza" di Roma

La radioterapia gioca un ruolo molto importante nel trattamento della maggior parte dei tumori solidi del SNC incluso il medulloblastoma (MB). Nonostante i regimi di polichemio-, radio-terapia abbiano notevolmente migliorato la sopravvivenza per i pazienti con MB, il tumore rimane incurabile in circa un terzo dei pazienti e le terapie impiegate hanno notevoli effetti collaterali sui pazienti lungo-sopravvissuti. La risposta alla radioterapia è diversa da tumore a tumore e può essere limitata dalla radioresistenza intrinseca. Numerosi fattori possono contribuire all'induzione della radioresistenza: tra questi l'alterata attività di alcuni sistemi di segnalazione e dei check-point cellulari. L'apoptosi rappresenta un'importante risposta alle radiazioni nel MB e p53 ha un ruolo critico nella regolazione di tale fenomeno; tuttavia, studi di correlazione tra radioresistenza e stato funzionale di p53 hanno dato finora risultati contrastanti. Beta-catenina è una proteina multifunzionale coinvolta nei fenomeni di adesione cellulare, facendo da ponte tra le caderine di membrana e l'actina citoscheletrica, e di segnalazione cellulare in quanto effettrice del pathway WNT. Mutazioni di componenti di WNT sono state riscontrate in circa il 15% dei MB e la presenza di beta-catenina nucleare è stata recentemente indicata come fattore prognostico positivo. p53 e beta-catenina si regolano vicendevolmente: l'accumulo di beta-catenina porta ad induzione di p53, mentre alti livelli di p53 funzionante promuovono la degradazione di beta-catenina. Al fine di chiarire il significato di questa interazione nella risposta alle radiazioni ionizzanti (RI), abbiamo studiato due linee derivate da MB umano, DAOY e D283MED, che differiscono per lo stato funzionale di p53 rispettivamente mutata e wild-type. Le linee cellulari sono state trattate con raggi gamma a dosi variabili tra 0 e 8 Gy e dose/rate di circa 0.16 Gy/min. Sono state quindi valutate la vitalità, la distribuzione delle popolazioni nel ciclo cellulare e l'apoptosi con saggi di vitalità e tecniche citofluorimetriche. I livelli di espressione e la localizzazione di beta-catenina sono stati analizzati mediante WB ed IF rispettivamente. La mortalità complessiva indotta dalle RI è maggiore nelle DAOY che nelle D283MED. Nelle prime, dopo un'iniziale accumulo in fase G2/M, si osserva il rientro in ciclo, mentre nelle seconde i check-point sono attivi. Il tasso di morte apoptotica appare superiore nelle DAOY rispetto alle D283MED. I livelli di beta-catenina aumentano nelle DAOY e diminuiscono nelle D283MED; la proteina, infine, si accumula nel citoplasma e trasloca nel nucleo delle DAOY ma non delle D283MED. Questi dati indicano che, nelle nostre condizioni sperimentali, la mutazione di p53 rende le DAOY più suscettibili alle RI rispetto alle D283MED in cui p53 wild-type agisce da fattore di sopravvivenza. Nelle DAOY le RI inducono stabilizzazione della beta-catenina, arresto del ciclo nella fase G2/M, la più sensibile al danno genotossico, e apoptosi p53-indipendente.



DIVERSA ESPRESSIONE DI PRION-LIKE PROTEIN DOPPEL GENE NEGLI ASTROCITOMI: UN NUOVO MARKER MOLECOLARE DI PROGRESSIONE TUMORALE

M.G. Passarin, *C. Ghimenton, #V. Ferrari, #A. Azzalin, #A. Arias, A. Musso, °M. Cardarelli, °M. Gerosa, °S. Turazzi, G. Moretto, #S. Comincini

*U.O. Neurologia, *Servizio di Anatomia Patologica, °Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera e Universitaria di Verona
#Dipartimento di Genetica e Microbiologia, Università degli Studi di Pavia*

Gli astrocitomi sono i tumori cerebrali di origine neuroectodermica più diffusi nella popolazione. Tra le caratteristiche istopatologiche che definiscono il loro elevato grado di malignità sono comprese una proliferazione molto rapida delle cellule neoplastiche, una notevole invasività delle stesse nei tessuti peri-tumorali ed un'elevata attività di angiogenesi all'interno del tessuto neoplastico. Una moderna pratica neuro-oncologica, basata sia sull'asportazione chirurgica del tumore che sul trattamento radio e chemioterapico, richiede necessariamente un'accurata classificazione della neoplasia. La stessa prognosi e la possibilità di recidiva del tumore sono legate alla comprensione delle sue caratteristiche biologiche intrinseche. Gli astrocitomi sono caratterizzati da una notevole eterogeneità delle cellule neoplastiche, questo rende la loro classificazione piuttosto complessa. Anche se molti studi hanno fornito validi criteri istopatologici per la classificazione, i processi genetici che stanno alla base della progressione tumorale sono in larga misura ignoti. Molti geni sono stati descritti come associati alla progressione dei tumori, anche se il loro contributo funzionale non è completamente delucidato. Recenti studi hanno identificato negli astrocitomi alterazioni nell'espressione di un nuovo gene, chiamato Doppel o Prion-Doppel che sembra essere correlabile con il grado di malignità del tumore: tanto più la neoplasia è maligna tanto più appare elevata l'espressione del gene Doppel. In condizioni fisiologiche e in particolare nel SNC, il gene Doppel, non risulta espresso. Negli astrocitomi l'espressione di Doppel è quindi attivata, determinando un'over-espressione del gene. Questa alterata espressione si traduce inoltre in alterazioni post-traduzionali della corrispondente proteina che subisce modificazioni nel pattern di glicosilazione e nel suo traffico cellulare, accumulandosi a livello del citoplasma. Abbiamo studiato in una serie di campioni biotici di astrocitoma, l'espressione di Doppel gene (PRND) mRNA, mediante Real-time PCR e analisi Western Blot. I risultati ottenuti indicano che l'espressione di PRND è significativamente diversa nei vari gradi degli astrocitomi suggerendo la possibilità che Doppel possa essere considerato un indicatore del loro grado di malignità ed un marker di progressione di malattia.



MECCANISMI ANTIAPOPTOTICI NF-KB-MEDIATI IN GLOMI UMANI IN VIVO

A. Conti, D. La Torre, S. Cardali, M. Aguenouz, F.F. Angileri, R. Maugeri, C. Tomasello, A. Germanò, D. d'Avella, G. Vita, F. Tomasello

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche,
Università degli Studi di Messina, Messina*

Nei gliomi è stata di recente documentata un'iperattività nucleare del Nuclear Factor-kB (NF-kB) un fattore di trascrizione nucleare la cui attività è molto bassa nei normali astrociti. Tale aumentata attività nucleare potrebbe essere causata da un meccanismo recettoriale a partenza dal recettore del TNF, che, in tal modo, potrebbe indurre due vie parallele: una di attivazione del processo apoptotico ed una di inibizione della morte cellulare attraverso l'attivazione di NF-kB e l'attivazione di intermediari come i TNF Receptor Associated Factors (TRAFs). L'attività trascrizionale conseguente a tale attivazione potrebbe essere quella di alcune proteine con attività antiapoptotica.

Sono state studiate tutte le fasi del meccanismo ipotizzato: Espressione del TNF e del suo recettore TNFR1; attivazione dell'intermediario TRAF2 e del suo fattore di controllo TANK/I-TRAF; livelli nucleari di NF-kB; espressione delle proteine antiapoptotiche BCL2, IAP1, IAP2, Survivin e TRAF1; attività della Caspasi 3.

Lo studio è stato condotto su campioni di tessuto neoplastico umano, istologicamente rappresentato da 8 gliomi di basso grado, 11, astrocitomi anaplastici, 10 glioblastomi. Lo studio è stato effettuato mediante tecniche di western blotting, real-time RT-PCR, ed electromobility shift assay.

I risultati hanno dimostrato un progressivo aumento dei livelli di NF-kB all'aumentare del grading istologico ($p < 0.01$). Per quanto riguarda l'espressione dei fattori antiapoptotici è stata documentata una significativa differenza rispetto al tessuto cerebrale normale con un aumento dei livelli di mRNA di queste proteine. In particolare, negli astrocitomi anaplastici è stato registrato un aumento dei livelli di TRAF2, TANK, TRAF1, IAP2 e Survivin. I gliomi di basso grado sono invece risultati caratterizzati da livelli più elevati di IAP 1 e BCL2. La cluster analysis ha documentato come l'iperespressione di BCL2 o di Survivin sia in grado di discriminare i gliomi di basso grado da quelli di alto grado.

I risultati suggeriscono che un meccanismo antiapoptotico mediato da NF-kB con conseguente iperespressione di TRAF1, IAP2 e Survivin possa svolgere un ruolo nella progressione di neoplasie cerebrali di natura gliale. Tuttavia, l'iperespressione di altri fattori ad attività antiapoptotica come BCL2 e IAP1, anch'essa NF-kB mediata, nei tumori di basso grado suggerisce che vi siano delle significative differenze tra cellule appartenenti a neoplasie di grado diverso per quanto riguarda l'attivazione di meccanismi anti-apoptotici.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**IV Sessione di Comunicazioni:
BIOLOGIA E PATOLOGIA II**



L'ANALISI DELL'ESPRESSIONE UBCH10 RAPPRESENTA UN ATTREZZO UTILE PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DEI TUMORI ASTROCYTIC

C.D. Signorelli², G. Donato¹, A. Amorosi¹, I. Tomasello¹, L. Maltese¹,
G. Iofrida², A. Lavano², G. Volpentesta², D. Chirchiglia², F. Signorelli²,
P.L. Pallante³, M.T. Berlingieri³, A. Fusco³

Dipartimento di medicina sperimentale e clinica "G. Salvatore", Università degli studi "Magna Graecia" di Catanzaro: ¹Cattedra di Anatomia Patologica, ²Cattedra di Neurochirurgia, ³Dipartimento di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli

Gli studi precedenti del nostro gruppo suggeriscono che l'espressione del gene UbcH10, che codifica per la proteina che appartiene alla famiglia degli enzimi ubiquitina-coniugasi, è un indicatore valido della proliferazione e dell'aggressività dei carcinomi di varia origine. Di conseguenza, per cercare nuove metodiche da usare come indicatori diagnostici per le neoplasie astrocitarie, abbiamo studiato l'espressione UbcH10 nel cervello normale, nella gliosi e nei tumori astrocitari di basso ed alto grado mediante tecniche di immunohistochimica.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato: tumori da 13 pazienti operati; 3 cervelli normali da autopsia; gliosi da 4 cervelli dei pazienti operati per epilessia. L'espressione dell'UbcH10 è stata determinata mediante tecniche di colorazione immunohistochimica. L'indice di proliferazione è stato valutato usando l'anticorpo MIB-1. Un'analisi semiquantitativa è stata eseguita mediante una valutazione della percentuale dei nuclei colorati e dell'intensità di colorazione.

Risultati. L'espressione UbcH10 è stata osservata negli astrocitomi di basso grado e nei glioblastomi. Il punteggio totale nei Glioblastomi era il doppio rispetto agli astrocitomi. Il cervello normale ed il cervello con gliosi non hanno mostrato colorazioni per la proteina UbcH10.

Discussione. I nostri dati suggeriscono che la sovraespressione dell'enzima UbcH10 può giocare un ruolo nel meccanismo di genesi dei tumori astrociticici e si può correlare con il grado della neoplasia.

Inoltre, l'analisi dell'espressione UbcH10 permette la differenziazione fra i tessuti gliotici e maligni. Per concludere, poiché gli inibitori dei proteosomi, recentemente, sono stati considerati come farmaci da poter utilizzare nella chemioterapia di vari tumori, i nostri risultati indicherebbero nuove prospettive per il trattamento delle neoplasie maligne cerebrali sfruttando la soppressione della funzione delle UbcH10 mediante questi farmaci.



GLIOMATOSIS CEREBRI: ANALISI DELLO STATO DI METILAZIONE DI MGMT

A. Fiumani, L. Valletta, B. Pollo, F. Menghi, A. Silvani, L. Farina,
A. Boiardi, M.G. Bruzzone, M. Eoli, G. Finocchiaro

Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Introduzione. Nonostante numerosi progressi nella caratterizzazione molecolare dei tumori gliali e nella comprensione dei meccanismi che portano alla trasformazione in neoplasie di un più elevato grado di malignità, la gliomatosis cerebri è ancora oggi classificata, dall'OMS, tra i tumori neuroepitaliali di origine incerta: Le caratteristiche molecolari di questa rara neoplasia sono ancora poco note: sono state osservate sia mutazioni di *TP53* e *PTEN*, alterazioni frequentemente riscontrate nei gliomi, sia perdita di eterozigosi sul cromosoma 6q e 14q. Anche la terapia è controversa: la mediana di sopravvivenza è compresa tra i 12 e i 38 mesi; sono state, però, segnalate risposte al trattamento radiante e chemioterapico. Il gene *MGMT* codifica un enzima riparatore che è coinvolto nei meccanismi di resistenza tumorale. L'ipermetilazione del promotore che ne blocca l'espressione, è associata, da un lato, nei gliomi di alto grado, ad una migliore risposta al trattamento chemioterapico e a una più lunga sopravvivenza; dall'altro, nei gliomi di basso grado, a una più rapida progressione verso forme di più elevato grado di malignità. Lo scopo del presente studio è valutare lo stato di metilazione di *MGMT* in casi di gliomatosis cerebri. **Soggetti e metodi.** Per lo studio sono stati reclutati 3 pazienti di età media 52 anni (47–54), con gliomatosis cerebri di tipo secondo, documentata alla RM; tutti sono stato sottoposti a biopsia, in 2 l'esame istologico ha dato esito alla diagnosi di glioblastoma e in uno di astrocitoma anaplastico.

Lo stato di metilazione di *MGMT*, sul materiale bioptico, è stato valutato con il metodo Methylation Specific PCR (MSP).

Risultati preliminari. In tutti e tre i casi il promoter di *MGMT* è risultato ipermetilato, l'analisi molecolare verrà completata con lo studio della perdita di eterozigosi sul cromosoma 10 q e con la ricerca di mutazioni di *TP53*.

Il dato molecolare verrà inoltre correlato a parametri clinici, come risposta al trattamento chemioterapico e sopravvivenza, e alle caratteristiche radiologiche della neoplasia.



ANALISI DELLA METILAZIONE DEL GENE MGMT NEI GLIOBLASTOMI: CONFRONTO TRA VALUTAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA ED ANALISI MOLECOLARE MEDIANTE PCR SPECIFICA

F. Buttarelli¹, A. Angiolosante¹, A. Arcella², M. Salvati^{1,2}, C. Brogna¹, F. Giangaspero^{1,2}

¹Università di Roma "La Sapienza", ²IRCS Neuromed, Pozzilli (IS)

La O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) è una proteina che ripara il DNA. La mancata/ridotta codifica di tale proteina a causa della metilazione del promotore del gene corrispondente sembra essere alla base di una maggiore chemiosensibilità con allungamento della sopravvivenza dei pazienti con glioblastoma. La valutazione della metilazione di MGMT rappresenta un'utile informazione ai fini prognostici e terapeutici e viene generalmente effettuata mediante analisi molecolare con PCR specifica. In questo studio si sono confrontati i risultati ottenuti con valutazione immunohistochimica dell'espressione di MGMT con quelli ottenuti con analisi molecolare mediante PCR specifica della ipermetilazione. Sono stati studiati da 42 casi consecutivi di glioblastoma trattati con radioterapia e chemioterapia con Temodal[®] dopo chirurgia. In tutti i casi il tessuto tumorale era stato fissato in formalina ed incluso in paraffina. L'espressione della proteina MGMT è stata valutata mediante immunohistochimica usando un anticorpo monoclonale commerciale. Sezioni consecutive sono state immunocolorate con CD-45 per differenziare nuclei di microglia dalle cellule neoplastiche. In 34 dei 42 casi è stato possibile ottenere dalla paraffina un'ottimale quantità di DNA per l'analisi molecolare mediante PCR metilazione-specifica.

L'analisi immunohistochimica evidenziò positività nucleare per MGMT in più del 20% delle cellule (2+/3+) in 20 dei 42 casi. Nei rimanenti 22 casi la proteina era completamente assente o espressa in meno del 20% dei nuclei neoplastici. L'analisi molecolare mostrava una stretta correlazione con la valutazione immunohistochimica in 32 dei 34 casi: i casi con elevata espressione di MGMT non mostravano metilazione del gene e viceversa casi negativi o con bassa espressione di MGMT erano positivi per metilazione. In due casi i dati sono risultati discordanti: assenza di metilazione con PCR e negatività immunohistochimica per MGMT. La rivalutazione istologica in questi due casi ha dimostrato che il tessuto neoplastico rappresentava il 30% e 60% rispettivamente dell'intera sezione mentre il rimanente era costituito da tessuto cerebrale adiacente.

In conclusione esiste una buona correlazione tra analisi immunohistochimica e molecolare dell'attività di MGMT e le due metodiche possono essere usate in maniera complementare. Inoltre la valutazione immunohistochimica risulta particolarmente utile nei casi in cui non si ha a disposizione DNA tumorale ottimale o quando vi è associato abbondante tessuto non neoplastico.



MICROARRAY DI NUOVA CONCEZIONE SPECIFICO PER CpG ISLANDS: APPLICABILITÀ ALLA VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA DELLO STATO DI METILAZIONE DEL PROMOTORE MGMT NEL GLIOBLASTOMA

A. Pasini¹, A. Pracucci¹, E. Giordano¹, S. Cavalcanti¹, S. Cerasoli², G. Guiducci², A.M. Cremonini², E. Bianchi², G. Paioli², N. Matsubara³, P. Iorio²

¹Laboratorio di Ingegneria Cellulare e Molecolare per lo Studio dei Bionanosistemi. Il facoltà di Ingegneria Università di Bologna sede di Cesena, ²Gruppo Neurooncologico Romagnolo,

³Department of Gastroenterological Surgery and Surgical Oncology, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry (Japan)

Lo stato di metilazione del promotore del gene MGMT nel glioblastoma è ormai ben accettato come indicatore predittivo di buona risposta clinica al trattamento con alchilanti. Tale ruolo predittivo si fonda sulle evidenze fornite dai ben noti studi prospettici recentemente condotti sull'argomento. Tuttavia nella gestione dei pazienti in contesti operativi principalmente assistenziali e non dedicati alla ricerca la validazione di questo marcatore molecolare è una importante operazione traslazionale che deve essere ancora in gran parte compiuta.

Per un impiego diagnostico i metodi di valutazione dello stato di metilazione di MGMT dovrebbero avere caratteristiche di standardizzazione, semplicità di esecuzione, precisione ed accuratezza elevate e costo contenuto. Da questo punto di vista la tecnologia analitica dei microarray specifici per CpG islands è disponibile come alternativa ai metodi classici (Methylation Specific PCR-MSP e sequenziamento) avendo come limite principale il costo elevato. Recentemente è stato sviluppato e validato per lo studio epigenetico di MGMT un nuovo tipo di CpG island microarray che potrebbe essere impiegato per uso diagnostico con costi estremamente contenuti. Inoltre tale tipo di tecnologia permette rispetto alla classica MSP la valutazione di un numero maggiore di CpG islands nella regione del promotore di MGMT fornendo una valutazione semiquantitativa dello stato di metilazione, la quale potrebbe aumentare la capacità discriminativa del test. Il microarray è stato validato per lo studio del carcinoma del colon.

In questo studio viene descritta l'applicabilità di tale microarray alla valutazione di MGMT nel glioblastoma, tramite lo studio di 14 casi.



STUDIO DELL'ESPRESSIONE DELLE ISOFORME DELLA PROTEINA 14.3.3 NEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

E. Maderna, B. Pollo, L. Limido, G. Di Fede

Divisione di Neuropatologia e Neurologia V, Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

La proteina 14.3.3 è costituita da una famiglia di polipeptidi molto conservata dal punto di vista evolutivo; nei mammiferi se ne distinguono 7 isoforme (beta, theta, gamma, epsilon, zeta, sigma, eta). La 14.3.3 svolge un ruolo chiave di "chaperone" nell'interazione tra diverse molecole e interviene attivamente nei processi di regolazione del ciclo cellulare, trasduzione del segnale, apoptosi, adesione, proliferazione, differenziazione e sopravvivenza.

La proteina 14.3.3 è ubiquitaria ma è presente maggiormente nel tessuto nervoso (neuroni, glia). La sua presenza è stata rilevata nel liquor di pazienti affetti da numerose malattie neurologiche infiammatorie, vascolari, nelle demenze e in alcune neoplasie maligne, tuttavia non esiste una precisa caratterizzazione riguardo il ruolo svolto dalle diverse isoforme della 14.3.3 nelle patologie elencate.

Studi sulle neoplasie hanno evidenziato un ruolo specifico dell'isoforma sigma, coinvolta direttamente nella carcinogenesi.

Al fine di valutare l'espressione delle diverse isoforme della 14.3.3 nelle neoplasie del sistema nervoso e ottenere una migliore tipizzazione dei tumori, abbiamo condotto un'indagine immunohistochimica e in western-blot su una casistica di 37 tumori cerebrali operati nel nostro Istituto (7 glioblastomi, 7 medulloblastomi, 8 ependimomi, 7 astrocitomi, 5 neurocitomi, 3 meningiomi), utilizzando anticorpi specifici per le diverse isoforme della 14.3.3.

I nostri risultati preliminari hanno evidenziato una differente espressione delle isoforme nei diversi istotipi tumorali. In particolare, le indagini immunohistochimiche hanno mostrato che l'isoforma maggiormente espressa in tutte le neoplasie esaminate è la zeta, pur con intensità variabile a seconda del tipo di tumore, mentre le isoforme sigma ed eta sono espresse solo nei glioblastomi, ma con un'immunoreattività meno intensa delle altre isoforme. Le altre presentano differenze meno marcate tra le diverse neoplasie, pur mostrando una distribuzione variabile nelle componenti tumorali (cellule neoplastiche, vasi, infiltrati vascolari, glia reattiva). Un'eterogenea rappresentazione delle isoforme della 14.3.3 in differenti neoplasie cerebrali è emersa anche dai western-blot, i cui risultati preliminari sembrano confermare la zeta come l'isoforma più espressa in tutti i tumori, seguita da theta, epsilon e gamma. Differenze rilevanti sono evidenziabili anche comparando l'espressione di una stessa isoforma in diversi istotipi. Infatti, la zeta presenta un segnale molto intenso nei neurocitomi, gamma ed epsilon sono espresse di più nei medulloblastomi e theta negli ependimomi anaplastici.

I risultati sin qui ottenuti sembrano indicare che tumori diversi esprimono in modo differente le 7 isoforme della 14.3.3. Questa eterogenea rappresentazione della 14.3.3 potrebbe fornire dei marker fenotipici utili per caratterizzare i diversi istotipi neoplastici e costituire uno strumento valido per differenziare sul piano diagnostico e prognostico le diverse neoplasie del sistema nervoso.



MODULAZIONE DELLA LUNGHEZZA TELOMERICA NEI TUMORI ASTROGLIALI NELL'UOMO

¹D. La Torre, ¹A. Conti, ²M'h. Aguenouz, ¹F.F. Angileri, ¹S. Cardali,
²M.G. De Pasquale, R. Crupi, R. Lanzano, ¹A. Germanò, ²G. Vita,
³D. d'Avella, ¹F. Tomasello

¹U.O.C di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche e Anestesiologiche. Policlinico Universitario, Messina

²U.O. di Neurobiologia Clinica e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche e Anestesiologiche, Policlinico Universitario, Messina

³Dipartimento di Neuroscienze - Università degli Studi di Padova

È stato recentemente riportato che cambiamenti nel dominio telomerico, determinano disordini genetici e variabilità genomica. Pertanto il controllo della lunghezza del telomero potrebbe essere coinvolto nell'immortalizzazione cellulare e nella cancerogenesi.

I tumori astrogliali nell'uomo, si generano sia come lesioni primitive, sia secondariamente dalla progressione di lesioni a basso grado. La transizione da astrocitoma di basso grado a glioblastoma (gradi 2-4 della classificazione WHO) è associata ad un progressivo accumulo di mutazioni genetiche. L'obiettivo di questo studio è quello di determinare la lunghezza telomerica nei differenti gradi di glioma. Inoltre valuteremo l'espressione di alcune proteine coinvolte nella modulazione della lunghezza telomerica (TRF-1, TRF-2, PARP e Tank) e l'attività telomerasica (h-tert), nei diversi gradi di glioma. Per questo studio sono stati raccolti 30 campioni di tumore congelato, ottenuti da pazienti adulti sottoposti a craniotomia per asportazione di presunto glioma cerebrale e successivamente confermati istologicamente come: astrocitoma di basso grado (8), astrocitoma anaplastico (10) e glioblastoma (12). La lunghezza del telomero è stata determinata mediante Southern Blot. L'espressione delle proteine coinvolte nella modulazione della lunghezza telomerica è stata verificata utilizzando tecniche di Western blot e di Real-time reverse-transcriptase (RT) PCR.

La lunghezza telomerica è risultata essere diversa in tutti i campioni di tumore studiati e direttamente correlata al grado di malignità ($P < 0.001$). Tra le proteine coinvolte nella modulazione della lunghezza telomerica, il TRF-1 è risultato essere correlato in maniera inversa con la lunghezza del telomero ($P = 0.0032$). Inoltre l'attività telomerasica è correlata in maniera inversa rispetto all'espressione del TRF-1 ($P < 0.001$).

I nostri risultati suggeriscono che l'alterata modulazione della lunghezza telomerica potrebbe rappresentare uno step iniziale nella carcinogenesi ed essere coinvolta nella immortalizzazione cellulare. Inoltre, i nostri risultati confermano come la perdita della capacità di espressione del TRF-1, risultando down-regolato nelle cellule maligne di glioma, potrebbe giocare un ruolo centrale nella progressione dei tumori astrogliali da bassa malignità verso gradi a più alta malignità.

Bibliografia

1. La Torre D, de Divitiis O, Conti A, Angileri FF, Cardali S, Aguenouz M, Aragona M, Panetta S, d'Avella D, Vita G, La Torre F, and Francesco Tomasello: Expression of telomeric repeat binding factor 1 (TRF1) in astroglial brain tumors. *Neurosurgery*: 56(4): 802-810, 2005.
3. Aragona M., De Divitiis O., La Torre D., Panetta S., D'Avella D., Pontoriero A., Morelli M., La Torre I., Tomasello F.: Immunohistochemical TRF1 expression in human primary intracranial tumors. *Anticancer Res.* 21(3C):2135-9, 2001.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**V Sessione di Comunicazioni:
BIOLOGIA E PATOLOGIA III**



SOVRAESPRESSIONE DI PTCH E MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO

E. Salsano³, C. D'Agostino¹, L. Pradotto³, B. Pollo², A. Mauro^{1,4},
M.T. Giordana¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino; ²Neuropatologia,

³Neuro-oncologia Istituto C. Besta, Milano; ⁴Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo, VB

La via di Sonic Hedgehog (SHH) è implicata nella proliferazione e differenziazione dello strato granulare esterno (EGL) del cervelletto nell'embriogenesi. Il prodotto del gene PTCH è un antagonista di SHH e sembra regolare la crescita di EGL. Molte evidenze indicano che da EGL origini il medulloblastoma. Scopo del presente lavoro è stato indagare il gene PTCH e la sua espressione nel medulloblastoma dell'adulto (età >18 anni). Sono stati esaminati gli esoni 1-22 nel DNA estratto dalle inclusioni in paraffina con PCR-SSCP seguito da sequenziamento; l'espressione è stata indagata con real-time PCR e con l'immunostochimica (anticorpo policlonale contro ptch, Santa Cruz, 1:200). Mutazioni di PTCH sono state trovate in due casi negli esoni IV e V; la recidiva di un caso aveva la stessa mutazione. Metà dei casi avevano un'alta espressione immunostochimica della proteina; la real-time PCR mostrava un'espressione più alta che nel cervelletto normale in circa il 80% dei casi. La frequenza di mutazione da noi trovata nel medulloblastoma dell'adulto è simile a quella riportata per i casi pediatrici (Lee et al 2003). Per confrontare l'espressione genica nei due gruppi di età abbiamo testato con real-time PCR ed immunostochimica un gruppo di medulloblastomi pediatrici: solo due erano immunopositivi e l'espressione valutata con real-time PCR era non dissimile da quella del cervelletto normale. Anche Gli1, target di PTCH, era molto più espresso nei casi dell'adulto che in quelli pediatrici. In conclusione, l'espressione di PTCH nel medulloblastoma è diversa a seconda dell'età di insorgenza del tumore. Il disturbo della regolazione dell'embriogenesi cerebellare sembra giocare un ruolo rilevante nella genesi del medulloblastoma dell'adulto. I presenti risultati sono un'ulteriore evidenza della peculiarità del medulloblastoma dell'adulto.



STUDIO DEI PROFILI CLINICO-PATOLOGICI E MOLECOLARI IN 49 GLIOMI CEREBRALI

M. Cerati¹, D. Furlan¹, A.M. Chiaravalli¹, V. Bertolini¹, S. Peron²,
A. De Benedictis², G. Tomei², C. Capella¹

¹*Servizio di Anatomia Patologica, Dipartimento di Morfologia Umana, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo di Varese*

²*Clinica Neurochirurgica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo di Varese*

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di affiancare alla diagnosi isto-patologica routinaria dei tumori primitivi del SNC un'indagine molecolare delle principali alterazioni ad oggi suggerite come importanti marcatori prognostici e terapeutici nella cura dei gliomi. Dal novembre 2004 al marzo 2006 è stata raccolta una casistica di 49 gliomi cerebrali consecutivi comprendenti: 34 glioblastomi (GBL), 10 astrocitomi (A), 4 oligodendrogliomi (O) e 1 oligo-astrocitoma. Tutti i campioni tumorali sono stati esaminati con analisi di perdita di eterozigosi (LOH) per i cromosomi 1p, 10q, 17p e 19q, impiegando protocolli ottimizzati sia per tessuto a fresco che per campioni fissati ed inclusi in paraffina. Inoltre è stato indagato il silenziamento del gene MGMT (Metil Guanina Metil Trasferasi) mediante l'analisi dello stato di ipermetilazione del suo promotore con PCR specifica per sequenze metilate (metodo MSP) e mediante l'analisi dell'espressione immunohistochimica (IHC) nucleare della proteina, utilizzando un anticorpo anti-MGMT (clone MT3.1, Chemicon Int. CA).

Risultati: LOH nel cromosoma 1p è stata osservata nel 3% dei GBL, nel 10% degli A e nell'80% degli O; LOH nel 10q è stata individuata nel 76% dei GBL, nel 40% degli A e nel 10% degli O; LOH nel 17p è stata osservata nel 23% dei GBL, nel 20% degli A e nel 10% degli O. LOH nel 19q è stata osservata nel 50% dei GBL, nel 60% degli O e in nessuno degli astrocitomi indagati.

L'ipermetilazione del gene MGMT è stata identificata nel 47% dei GBL, nel 33% degli A e nel 50% degli O. L'analisi comparata dei risultati della metodica molecolare e IHC è stata possibile in 26 casi e ha rilevato una concordanza in 23/26 casi (88%). In due casi è stata osservata assenza di ipermetilazione genica e perdita dell'espressione immunohistochimica nucleare della proteina mentre in un caso, risultato ipermetilato, è stata dimostrata una significativa espressione IHC di MGMT.

Conclusioni: La perdita del 10q è il principale marcatore diagnostico molecolare di gliomi ad alto grado di malignità, mentre LOH del 1p è il principale marcatore diagnostico dell'oligodendroglioma. La perdita del 19q si osserva ad elevata frequenza sia negli oligodendrogliomi che nei glioblastomi, mentre la perdita del 17p ha uno scarso significato diagnostico in assenza di uno studio di mutazione del gene TP53.

Il silenziamento del gene MGMT è stato identificato in una quota consistente di gliomi indipendentemente dal loro istotipo (40% dei casi) e non esistendo una assoluta concordanza tra i risultati ottenuti con la metodica molecolare ed IHC, la combinazione dei due test risulta la strategia più adeguata per predire una risposta positiva a terapie con agenti alchilanti. Per contro, l'elevata concordanza tra i risultati ottenuti con le due diverse metodiche suggerisce la possibilità di utilizzare la sola metodica IHC in tutti i casi caratterizzati da campioni di tessuto patologico di esigue dimensioni (es. biopsie stereotassiche) in cui lo studio di ipermetilazione del DNA risulta precluso.



PROGENITORI ENDOTELIALI CIRCOLANTI IN PAZIENTI CON GLIOMA

A. Botturi, E. Corsini, E. Ciusani, C. Calatozzolo, M. Balzarotti, D. Croci, A. Boiardi, A. Salmaggi

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milan

Il reclutamento dei progenitori endoteliali circolanti (CEPs) nel sangue periferico è uno dei possibili meccanismi grazie ai quali nel tumore si verifica la formazione di nuovi vasi sanguigni (Ribatti, 2004). Nonostante non vi sia un totale accordo sulle caratteristiche antigeniche delle CEPs, vi sono evidenze che tali cellule esprimano i marker di staminalità come CD34 e CD133, il recettore per VEGF (KDR), CD45 (a bassa intensità) mentre non è ancora del tutto chiarita l'espressione del recettore per SDF-1 (CXCR4).

I gliomi di altro grado sono tumori molto vascolarizzati nei quali è stato dimostrato che il grado di malignità correla con il grado di vascolarizzazione (Leon, 1996). Il ruolo delle CEPs nella neoangiogenesi di questi tumori non è ancora definitivamente chiarito.

Nel presente studio, abbiamo valutato il numero di CEPs nel sangue periferico di 67 pazienti con glioma di alto grado (GBM=45; AA=11 altri istotipi=11) ed in un gruppo di 30 controlli sani simile per sesso ed età. L'identificazione delle CEPs è stata eseguita mediante citofluorimetria a flusso a tre colori dopo contemporanea marcatura delle cellule con anticorpi anti CD45 (PE-Cy5, BD Pharmingen), anti CD34 (clone 8G12, FITC BD Pharmingen) e anti CD133 (PE, Miltenyi). Le CEPs venivano identificate per la contemporanea positività agli antigeni CD34, CD133 e CD45dim (a bassa intensità)

Il numero di CEPs è risultato più basso nel gruppo dei pazienti rispetto al gruppo di controllo (mediana 0,87 vs 3,28; $p < 0,003$) mentre non vi erano differenze nel numero di cellule CD34+ tra i due gruppi. Il fatto che i due gruppi non differiscano significativamente nel numero di CD34+ circolanti, suggerisce che la diminuzione del numero di CEPs non sia dovuta ad una generica mielodepressione dovuta ai trattamenti radio e chemoterapici.

Il riscontro di bassi livelli di CEPs nel sangue periferico in pazienti con glioma di alto grado non è stato finora riportato in letteratura; i diversi fattori che potrebbero contribuire a determinarlo (sequestro all'interno della neoplasia, modificazione del profilo antigenico dovuta a interazioni con fattori solubili presenti nel plasma dei pazienti, ridotto rilascio delle cellule dal midollo) sono oggetto di studio.



VALORE PROGNOSTICO DELL'ESPRESSIONE DI CXCL12 IN 40 OLIGODENDROGLIOMI E OLIGOASTROCITOMI DI BASSO GRADO

C. Calatozzolo, E. Maderna, B. Pollo, M. Gelati, C. Marras, A. Silvani, D. Croci, A. Boiardi, A. Salmaggi

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano

Nei gliomi di basso grado, caratteristiche cliniche e biologiche sono state riportate quali fattori prognostici. Tra questi, l'istotipo, le dimensioni del tumore, l'enhancement, l'età e il pattern genetico.

La densità microvascolare (DMV) è stata correlata all'outcome clinico negli astrocitomi, ma il suo impatto negli oligodendrogliomi e nei tumori misti è incerto. La chemochina pro-angiogenica SDF-1/CXCL12 e il suo recettore CXCR4 sono stati descritti nei gliomi di basso grado, con una correlazione tra l'espressione di CXCL12 e un più breve tempo alla progressione di malattia (TTP). Il filamento intermedio Nestina è espresso dai vasi in proliferazione. Anche il PDGF-B e il suo recettore PDGFR-beta sono coinvolti nell'angiogenesi e nella progressione maligna dei gliomi.

Scopo di questo studio è stato analizzare retrospettivamente la DMV e l'espressione immunohistochimica di CXCL12, CXCR4, PDGF-B, PDGFR-beta e Nestina in 40 pazienti (11 oligodendrogliomi e 29 oligoastrocitomi) sottoposti ad intervento chirurgico presso l'Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta" dal 1992 al 1998.

Nel nostro gruppo di pazienti l'istotipo oligodendrogliale era associato, seppur senza significatività statistica, a un TTP maggiore rispetto ai tumori misti ($P=0.12$). L'età inferiore a 32 anni, l'assenza di enhancement alla CT/MRI pre-intervento e l'exeresi totale rispetto alla parziale non erano associati ad un maggiore TTP. La positività per CXCL12 sulle cellule tumorali ed endoteliali si è mostrato essere l'unico fattore associato ad un TTP significativamente più breve ($P=0.011$). Inoltre, la positività per CXCL12 nelle cellule tumorali si è rivelata predittiva di un tempo di sopravvivenza più breve ($P=0.014$). Il fatto che nessuno degli 11 pazienti con oligodendroglioma sia deceduto nel corso dello studio non ci ha permesso di valutare statisticamente l'impatto dell'istotipo sulla sopravvivenza, ma si tratta comunque di un dato significativo.

Dato che CXCL12 non è legata solo all'angiogenesi, ma esercita anche un effetto anti-apoptotico che può contribuire alla progressione tumorale e permettere alle cellule endoteliali di sfuggire ai meccanismi apoptotici, l'espressione di CXCL12 da parte di questi tumori potrebbe aggiungere informazioni prognostiche ai fattori clinici e genetici già disponibili.



GALECTINA-3: MARKER IMMUNOISTOCHEMICO PER DISTINGUERE IL GLIOBLASTOMA MULTIFORME DALL'OLIGODENDROGLIOMA ANAPLASTICO

M. Del Basso De Caro*, F. Maiuri**, A. Giamundo**, M. Esposito**,
C. Peca**, G. Pettinato

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

Le Galectine sono una famiglia di proteine leganti gruppi beta-galattosidici, che partecipano al controllo della differenziazione cellulare, della proliferazione e dell'apoptosi in differenti tessuti.

La Galectina-3, uno dei 14 membri della famiglia, si ritrova sia nel compartimento extracellulare che in quello intracellulare, dove esiste in una forma non fosforilata (concentrata nel nucleo), e in una forma fosforilata (nel nucleo e nel citoplasma). È stata osservata nei macrofagi, nelle cellule endoteliali, nei linfociti ed in differenti neoplasie, anche del Sistema Nervoso Centrale, e gioca un ruolo di rilievo nei processi di crescita cellulare, adesione, migrazione ed apoptosi.

Il Sistema Nervoso Centrale contiene grandi quantità di glicconiugati e le cellule gliomatose producono componenti della matrice extracellulare coinvolte nei processi di adesione e migrazione.

Queste caratteristiche peculiari, associate al fatto che la Galectina-3 media le interazioni cellula-cellula e cellula-matrice, hanno favorito l'interesse per l'espressione di questa lectina nei tumori della serie gliale.

La nostra ricerca, condotta su 18 casi selezionati, ha evidenziato una distinta immunoespressione di Galectina-3, con livelli significativamente più alti nelle cellule del Glioblastoma multiforme, rispetto all'espressione ridotta o assente nell'Oligodendroglioma anaplastico.

Peculiare è risultata, peraltro, la differente immunoreattività osservata a livello delle cellule endoteliali nelle due entità.

Il nostro dato immunohistochemico con l'utilizzazione di un anticorpo monoclonale riflette i risultati ottenibili a livello proteico, gettando le basi per un semplice approccio laboratoristico di grande valenza nella diagnostica differenziale tra questi due forme di glioma, non sempre distinguibili sulla base della sola morfologia.

La possibilità di poter stabilire un criterio aggiuntivo di diagnostica differenziale, si traduce quindi in un più idoneo management del paziente, con l'applicazione delle opzioni terapeutiche più opportune.



SCHWANNOMA PSEUDOGHIANDOLARE DELLA CAUDA EQUINA. CASE REPORT

F. Ruggeri¹, L. De Cerchio², A. Bakacs³, A. Orlandi³, P. Lunardi²

¹U.O.C. di Neurochirurgia e Neurotraumatologia, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

²Dipartimento di Neurochirurgia, Università di Roma-Tor Vergata

³Dipartimento di Anatomia Patologica, Università di Roma-Tor Vergata

Obiettivi. Il presente lavoro riporta il primo caso di schwannoma pseudoghiandolare con aspetti immunoistochimici di metaplasia epiteliale.

Razionale. È noto che i tumori del tessuto nervoso sono capaci di differenziamento verso linee cellulari non nervose (fenomeno noto col nome di differenziamento divergente o eterologo). Nell'ambito delle neoplasie della guaina dei nervi periferici, tale possibilità risulta di gran lunga più frequente nelle lesioni maligne, tuttavia sono riportati casi eccezionali di differenziamento eterologo anche in quelle benigne (il cosiddetto schwannoma ghiandolare). Un'altra variante morfologica estremamente rara dello schwannoma benigno è lo schwannoma pseudoghiandolare, caratterizzato dalla presenza di strutture similghiandolari delimitate da cellule di Schwann. Fino ad ora ne sono stati descritti in letteratura solamente 4 casi e in nessuno è stata evidenziata la co-espressione, da noi riportata, di un fenotipo neurale ed epiteliale nello stesso elemento cellulare.

Metodi. Un uomo di 33 anni è giunto alla nostra osservazione per un quadro di lombocruralgia destra invalidante, con ipostenia moderata-severa dei muscoli ileopsoas e quadricipite e iporefflessia marcata del patellare omolateralmente. Un esame RM lombosacrale ha evidenziato la presenza di una massa intradurale extramidollare a livello L1-L2 con compressione e dislocazione del cono midollare e della cauda equina. Il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico di laminectomia ed asportazione "en bloc" della lesione. Il decorso post-operatorio è stato regolare con completa remissione della sintomatologia algica e progressivo recupero dei deficit neurologici.

Risultati. L'esame istologico ha posto diagnosi di schwannoma pseudoghiandolare formato da tipiche cellule di Schwann, per lo più organizzate in un pattern Antoni B. Lo studio immunoistochimico praticato su diverse sezioni ha evidenziato che le cellule delimitanti gli spazi pseudoghiandolari presentavano una diffusa espressione del marker S-100, tipico delle cellule di Schwann associata ad una focale positività per i marker epiteliali EMA e citocheratine.

Conclusioni. Il particolare pattern immunoistochimico di incompleto differenziamento delle cellule di Schwann verso un fenotipo epiteliale, osservato nel nostro caso, suggerirebbe lo schwannoma pseudoghiandolare come "l'anello di congiunzione" mancante tra lo schwannoma benigno tipico e la variante ghiandolare supportando, in tal modo, la teoria metaplastica dell'origine delle strutture ghiandolari rinvenute in alcuni casi di tumori benigni dei nervi periferici.



DIFFUSIONE LEPTOMENINGEA DA GLIOBLASTOMA MULTIFORME: DESCRIZIONE DI DUE CASI

M. Vianello^{1,2}, M. Serena¹, R. Vitaliani^{1,2}, E. Orvieto³, B. Giometto¹

¹Dipartimento di Neurologia ed Ospedale Generale "Ca' Foncello" Treviso

²Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Padova

³Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale "Ca' Foncello" Treviso

Le metastasi leptomeningee da glioblastoma multiforme (GBM) sono rare ed altamente aggressive per cui il loro trattamento richiede una corretta diagnosi attraverso una analisi istopatologica ed uno stretto monitoraggio clinico e neuroradiologico.

Riportiamo due casi in cui la localizzazione leptomeningea del GBM è risultata il sintomo di presentazione in uno e di recidiva nell'altro.

Nel primo caso si trattava di un uomo di 60 anni, trattato nel 2004 per GBM con apparente remissione, che nel settembre 2005 ha iniziato a lamentare una debolezza bilaterale progressiva degli arti inferiori e successivo interessamento anche degli arti superiori. Le prime analisi avevano escluso la presenza di una recidiva a livello cerebrale di GBM mentre mostravano un coinvolgimento leptomeningeo. Esami liquorali ripetuti dimostrarono la presenza di un elevato contenuto proteico con bassi livelli di glucosio e normale cellularità. Inizialmente il paziente ha ricevuto anche trattamento anti-tubercolare che è stato sospeso dopo la negatività dell'esame colturale per bacillo di Kock su liquor, liquido di lavaggio bronchiale e siero. L'esame post mortem confermò poi la presenza di metastasi leptomeningee da GBM.

Nel secondo caso si trattava di una donna di 64 anni obesa, ipertesa che aveva iniziato a lamentare cefalea, nausea, calo ponderale seguito dalla comparsa di instabilità posturale. Il primo studio di risonanza magnetica cerebrale aveva dimostrato la presenza di alterazioni diffuse della sostanza bianca, mentre analisi liquorali ripetute escludevano la presenza di patologia infiammatoria e una normale cellularità.

Una RNM encefalica successiva dimostrò la presenza di una lesione del tronco encefalico con presa di contrasto dopo la somministrazione di gadolinio e diffuso ispessimento meningeo. All'esame autoptico invece si riscontrò la presenza di metastasi meningeae da GBM. La presenza di metastasi leptomeningee come sintomo di presentazione di un GBM o sua recidiva è un evento raro. Abbiamo voluto riportare questi due casi per sottolineare l'importanza di monitorizzare la progressione di questa patologia e la necessità di un estensivo processo diagnostico di diagnosi differenziale che spesso però si conclude al tavolo autoptico.



METASTASI DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA NEL CONTESTO DI UN MENINGIOMA: DESCRIZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

F. Benech¹, R. Perez^{1,2}, R. Soffietti³, P. Cassoni⁴, A. Ducati¹

¹*Clinica Neurochirurgia - Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

²*U.O. Neurochirurgia, Ospedale C.T.O., C.R.F. Maria Adelaide, Torino*

³*Clinica Neuroncologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

⁴*Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Università di Torino*

Viene descritto il caso di una paziente di 64 anni con metastasi da carcinoma della mammella localizzata nel contesto di un meningioma, corredati di documentazione radiologica, istologica ed immunohistochimica. La paziente è stata sottoposta ad exeresi della lesione intracranica, che si supponeva preoperatoriamente si trattasse di un meningioma. L'esame istologico ha rivelato un istotipo transizionale, infiltrato, tuttavia, da depositi di un carcinoma duttale invasivo della mammella. Nello studio viene analizzata la letteratura concernente tale reperto e si discute dei meccanismi patogenetici alla sua base. Se da un lato si è osservata la tendenza predominante da parte del meningioma a ospitare un carcinoma mammario, dall'altro non risulta agevole predire radiologicamente tale particolare associazione. Viene supposto che l'insorgenza improvvisa di sintomi neurologici associata all'impregnazione disomogenea e all'edema perifocale del meningioma, rappresentino fattori che depongono per una metastasi intratumorale di una lesione sistemica.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**VI Sessione di Comunicazioni:
QUALITÀ DELLA VITA, NEURO-PSICOLOGIA,
ASPETTI GESTIONALI**



QUALITÀ DELLA VITA, NEURO-PSICOLOGIA, ASPETTI GESTIONALI

La valutazione neuropsicologica del paziente con tumore cerebrale

L. Algeri,*B. Cadonati*, S. Carminati*, R. Merli**

*Ospedali Riuniti Bergamo, *USSD Psicologia Clinica, **U.O. Neurochirurgia*

La neuropsicologia clinica ha lo scopo di valutare e, qualora possibile, riabilitare, i deficit cognitivi e le annesse implicazioni di tipo psicologico, affettivo e di personalità conseguenti a patologie a carico del SNC.

Il livello delle funzioni cognitive superiori costituisce un aspetto significativo nel caratterizzare la qualità della vita di un individuo e dei suoi familiari, costituendo una delle forme più gravi e frequenti di disabilità.

Un'accurata valutazione neuropsicologica risulta indispensabile per una corretta diagnosi sul presunto stato patologico delle funzioni cognitive superiori e per una corretta valutazione -qualitativa e quantitativa- del livello funzionale delle differenti componenti cognitive. Se accompagnata da altri strumenti diagnostici (valutazione psicopatologica, valutazione neurologica, anamnesi clinica, bioimmagini - TC, RM, EEG, PET, SPECT) può condurre ad un'appropriata diagnosi differenziale dello stato di salute dell'utente.

In secondo luogo, offre un'importante chiave di lettura, anche prospettica, delle implicazioni personali, familiari, professionali e sociali legate all'insorgenza ed al decorso della patologia.

I principali obiettivi di una valutazione neuropsicologica consistono: nell'ottenere un inquadramento diagnostico, individuare e descrivere eventuali deficit neuropsicologici emersi (area menomazione - danno), osservare le conseguenti limitazioni rispetto alle attività del paziente (disabilità), individuare abilità residue.

Effettuare una valutazione neuropsicologica in un paziente con tumore cerebrale appare perciò di particolare utilità all'interno del processo diagnostico e terapeutico. In fase diagnostica può fornire utili indicazioni rispetto alla correlazione anatomico-clinica dei disturbi. In alcuni casi, infatti, le difficoltà cognitive sono tra i primi segni lamentati dal paziente ed una loro precoce rilevazione può condurre ad approfondimenti diagnostici. In seguito a terapie chirurgiche, chemioterapia o radioterapia, una nuova indagine del funzionamento cognitivo può permettere di effettuare un confronto rispetto alla fase pre-intervento rilevando il ripristino di alcune funzioni. Nel caso di deficit residui è possibile intraprendere un percorso riabilitativo.

Infine, effettuare regolari follow-out in fase cronica permette di monitorare l'efficacia dei compensi utilizzati o l'entità del recupero, sia in termini di menomazione che di disabilità, ma anche, eventualmente, individuare precocemente segni di peggioramento correlabili a recidiva.

Si presenta un caso clinico che esemplifica la validità di effettuare una valutazione neuropsicologica nel corso del processo di cura di pazienti con tumori cerebrali.

La paziente è una giovane donna con diagnosi di neoplasia in sede temporale sinistra. Si effettua una prima valutazione dopo intervento neurochirurgico: emergono difficoltà selettive a carico delle abilità mnestiche specifiche per la ritenzione di materiale verbale.



Data l'alta motivazione della paziente, si effettuano interventi per indicare strategie di compenso che fronteggino con maggior efficacia le disabilità prodotte dai documentati deficit neuropsicologici nelle attività lavorative e domestiche.

La paziente è stata rivalutata a distanza di circa 9 mesi, dopo un secondo intervento neurochirurgico per recidiva. Da questa seconda valutazione emerge una compromissione di diversi domini cognitivi: funzioni mnesiche, attenzione selettiva, deficit di recupero lessicale. Tali deficit cognitivi sono correlati alla progressione del tumore e all'invasività dell'intervento neuro-chirurgico, che hanno coinvolto aree corticali e sotto-corticali adiacenti alla primitiva sede della patologia tumorale. Dato il peggioramento, la paziente si è ritirata dall'attività lavorativa. I rimandi dati alla paziente ed ai suoi familiari, in questa seconda fase, hanno permesso di aumentare la consapevolezza circa i deficit e le abilità residue, e di metter a punto modalità condivise di gestione delle attività quotidiane.



VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA (QOL) NEI PAZIENTI AFFETTI DA ASTROCITOMA ANAPLASTICO O GLIOBLASTOMA MULTIFORME TRATTATI CON CHEMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE

M. Piserchia, F. Calista, G. Macchia, F. Deodato, C. Digesù, I. Paris,
M. Ferro, V. Picardi, A.G. Morganti, G. Scambia

*Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Campobasso*

Introduzione. La valutazione dell'effetto del trattamento sulla Qualità della Vita (QoL), nei gliomi maligni ad alto grado [Astrocitoma Anaplastico (AA) e GlioblastomaMultiforme (GBM)] rappresenta un'analisi indispensabile, considerando la prognosi in genere infausta.

Pazienti e metodi. 14 pazienti (M: 4; F: 10; età mediana: 54 anni [31-72 anni]) con Astrocitoma Anaplastico (AA: 6 pts) o Glioblastoma Multiforme (GBM: 8 pts) sono stati trattati con radioterapia postoperatoria più chemioterapia concomitante e sequenziale con Temozolomide orale. I pazienti hanno ricevuto 45 Gy (1.8 Gy/per frazione) sulla sede dell'edema identificato alla RMN pre-chirurgica con un margine di 3 centimetri e 59.4 Gy (1.8 Gy/ per frazione) sulla sede del letto tumorale più un margine di 2 centimetri (se malattia residua dopo l'intervento: 64.8 Gy). La Temozolomide è stata somministrata alla dose di 75 mg/m²/die durante il trattamento radioterapico e alla dose di 150 - 200mg/m²/die dopo radioterapia (5 giorni consecutivi, ogni 28 giorni, 6 cicli).

La QoL è stata valutata sia prima che 3 settimane dopo il trattamentochemio-radiaterapico usando il CLAS score per valutare la qualità di vita (CLAS1), il livello di energia (CLAS2) e la capacità di effettuare le attività quotidiane (CLAS3).

Risultati e conclusioni. I risultati dei test effettuati prima e dopo il trattamento sono stati confrontati con il T-test. L'ECOG score dopo il trattamento chemio-radioterapico è risultato confrontabile in 7 pazienti, migliorato in 6 e peggiorato in 1. La media pre e post trattamento del CLAS1 è stata rispettivamente di 7.2 e 7.4 (p=0.757); la media pre e post trattamento del CLAS2 è stata rispettivamente di 6.6 e 6.7 (p=0.819); la media pre e post trattamento del CLAS3 è stata rispettivamente 6.9 e 6.9 (p=0.947). Le differenze medie tra i CLAS1, CLAS2 e CLAS3 pre e post trattamento sono state rispettivamente di -0.2 (95% CI: -1.4-1.0), -0.1 (95% CI:-1.3-1.1) e 0.0 (95% CI: -1.1-1.0). Questi dati preliminari sembrano indicare che il trattamento chemio-radioterapica concomitante postoperatorio non produce un effetto negativo sulla QoL dei pazienti.



LA RIABILITAZIONE NEURO-ONCOLOGICA

G.P. Salvi¹, A.M. Quarenghi¹, C. Valiante¹, R. Merli²

¹Casa di Cura Quarenghi, San Pellegrino Terme

²Divisione Neurochirurgica Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo

Presso il centro di riabilitazione neuromotoria della Casa di Cura Quarenghi di San Pellegrino Terme, il progetto riabilitativo per il paziente neuro-oncologico prevede:

- la valutazione internistica per la presa in carico dei problemi dismetabolici, cardiopolmonari, nocicettivi, per la medicazione di eventuali ferite chirurgiche o decubiti.
- la valutazione fisiologica per impostare il progetto riabilitativo individuale che prevede il recupero della postura seduta, della stazione eretta, della deambulazione e delle attività della vita quotidiana.
- La valutazione neuropsicologica per il trattamento di problemi come l'afasia, l'aprassia, il neglet, i disturbi di memoria e di problem solving.
- La valutazione psicologica per il controllo dei disturbi comportamentali come l'inquietudine, l'ansia, la depressione del paziente stesso o dei familiari.
- La valutazione del counselor che prevede un esame attento dei problemi del caregiver, della presenza delle barriere architettoniche domiciliari, dei problemi burocratici e dell'eventuale reinserimento familiare, scolastico-lavorativo.

In questo lavoro verranno presentati dati del recupero dell'autonomia in pazienti neuro-oncologici ricoverati presso il centro di riabilitazione negli ultimi tre anni e provenienti dalla divisione di neurochirurgia degli Ospedali Riuniti di Bergamo.



GESTIONE DEL PAZIENTE CON TUMORE CEREBRALE PRIMITIVO E FOLLOW-UP CLINICO: L'ESPERIENZA DI BERGAMO

R. Merli¹, E. Sarti⁴, M. Poloni², C. Tondini³, P. Poletti³, O. Manara⁵,
C. Agostinis⁵, M. Sicignano¹, A. Lanterna¹, S. Perricotti⁶, E. Capoferri⁷,
A. Zilio⁸, U.P. Guerra⁹, F. Biroli¹

U.O. Neurochirurgia¹, Neurologia², Oncologia Medica³, Radioterapia⁴, Neuroradiologia⁵, Anatomia Patologica⁶, Psicologia Clinica⁷, Neuroanestesia⁸, Medicina Nucleare⁹, Ospedali Riuniti di Bergamo

Presso l'A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo l'attività di neuro-oncologia ha sempre ricevuto una particolare attenzione. Con il crescente numero di pazienti affetti da neoplasia cerebrale primitiva o secondaria che afferiscono al nostro Dipartimento di Chirurgia del Sistema Nervoso e Scienze Neurologiche, negli ultimi anni ha acquistato sempre più importanza la necessità d'integrazione multidisciplinare tra le varie competenze professionali coinvolte. All'interno del Dipartimento esiste un'attività di neuro-oncologia, che ha lo scopo fondamentale di favorire il processo di gestione clinica diagnostico-terapeutica multidisciplinare dei pazienti con neoplasia cerebrale. Questo con la finalità principale di facilitare il percorso diagnostico-terapeutico attraverso tutte le Unità Operative che sono coinvolte nella gestione di questi malati, prendere in carico in modo continuativo la persona affetta da tumore cerebrale, fornirgli un riferimento costante, mettere il paziente al centro dell'interesse non come oggetto passivo di assistenza, ma come protagonista attivo e consapevole della propria malattia.

Nella nostra realtà nel corso del 2005 sono stati valutati circa 262 pazienti con neoplasia cerebrale primitiva e secondaria, di cui la maggior parte sono neoplasie maligne. Di questi pazienti, 221 sono stati sottoposti a trattamento chirurgico. I casi clinici sono stati valutati multidisciplinariamente, ogni nuova decisione terapeutica è stata discussa collegialmente e il caso rivalutato al termine del percorso terapeutico stabilito. Questo percorso di valutazione collegiale è parte centrale della nostra attività multidisciplinare integrata. In questo contesto, la figura del neuro-oncologo agisce da catalizzatore di una serie di iniziative comuni che vanno dalla preparazione dei casi clinici da discutere collegialmente, all'elaborazione condivisa di protocolli diagnostico-terapeutici interni, alla organizzazione di eventi di aggiornamento professionale, alla revisione critica periodica della attività del gruppo, e infine alla promozione di protocolli clinici sperimentali. Sussistono tuttavia ancora alcuni ostacoli all'ottenimento di un risultato ottimale: tra questi la carenza di risorse logistiche e umane, la difficoltà a mantenere il necessario livello di collaborazione multidisciplinare e la mancanza di un sistema completo di raccolta informatizzata di tutta la nostra attività clinica.

Il nostro obiettivo futuro è quello di mirare a migliorare la centralità del paziente all'interno del percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare, di introdurre l'utilizzo di tecnologie di diagnosi sempre più sicure ed avanzate, di proporre una chirurgia sempre più sicura e radicale, di promuovere l'introduzione tempestiva di tecnologie innovative e l'attivazione di protocolli clinici sperimentali, e soprattutto di migliorare l'assistenza globale integrata e la qualità di vita per il paziente.



INTEGRARE NELLA PERDITA

Curare i bisogni dei pazienti attraverso l'integrazione delle équipes

E. Capoferri, M.S. Spada, R. Merli*

USSD di Psicologia Clinica

**USC Neuro Oncologia, Ospedali Riuniti di Bergamo*

Si utilizza un caso clinico per evidenziare i nodi critici ricorrenti nella gestione psicologica di un caso e l'importanza dell'integrazione fra i diversi operatori sanitari coinvolti nella relazione di cura. La trattazione del caso ci consente di declinare nella pratica clinica contenuti teorici ormai noti; in particolare si considera l'integrazione fra i curanti elemento centrale per la buona riuscita del trattamento terapeutico in quanto garanzia di continuità nella relazione di cura.

La paziente viene segnalata all'Unità di Psicologia da un medico della Neurochirurgia Oncologica a causa di un'importante fatica della paziente e della sua famiglia a tollerare ciò che accade. Considerata la possibilità che la paziente potesse in seguito necessitare di un ricovero in Hospice, per garantire una presenza stabile nella relazione di cura, si decide che la paziente venga presa in carico dalla psicologa dell'Unità che collabora con l'Hospice.

La signora trentenne aveva tre figlie in età scolare. Il marito si presentava come una persona attenta, molto presente anche se, nei momenti di peggioramento delle condizioni cliniche della moglie, disorientato.

Già dai primi incontri, avvenuti pochi mesi dopo l'intervento, si evidenziavano i segni della malattia: un glioblastoma che le comportava difficoltà di linguaggio e di movimento. Ai primi colloqui la paziente riferiva la sua storia di malattia con consapevolezza. Per esprimere il suo stato d'animo e le incertezze circa il futuro riferiva di sentirsi "come un puzzle che perde sempre più tessere", senza sapere se ne perderà altre o se potrà recuperarne qualcuna. La metafora del puzzle ben esprime il senso di frammentazione della paziente e la sua percezione di una vita che va in pezzi indipendentemente dalla sua volontà e dalle cure. Emergeva sofferenza emotiva per una condizione di vita caratterizzata da sempre maggiori limitazioni.

"Non posso più" diveniva il filo conduttore degli incontri. Perdita del controllo del proprio corpo, della possibilità di parlare, leggere, muoversi; del ruolo di madre e moglie, della possibilità di prendersi cura delle figlie, del marito, della casa; del ruolo lavorativo e soprattutto perdita della progettualità. A tal proposito la paziente riferiva di sentire sopra la testa un punto di domanda pesantissimo, di piombo e si chiedeva cosa sarebbe stato di lei e della sua famiglia.

Nonostante queste parti disseminate e questo peso sulla testa, la paziente ha saputo mobilitare strategie di adattamento con tutte le risorse personali, familiari e sociali che, di volta in volta, venivano chiamate in causa alla ricerca di un'attribuzione di senso.

La paziente ha potuto trovare strategie di adattamento anche grazie al supporto offertole dai familiari che, a loro volta, hanno potuto essere buoni compagni di viaggio perché sostenuti dall'équipe curante.

Gli operatori hanno funzionato come contenitori di parti della paziente e della sua famiglia rispondendo così al bisogno fondamentale di continuità presente in tutte le relazioni di cura.

La narrazione sembra confermare l'utilità di prevedere protocolli più stabili di collaborazione fra reparti diversi, per meglio prendersi cura di pazienti e famiglie così provate da condizioni di malattia.



COSA ALTRO GIRA PER LA TESTA? LA COMPLESSITÀ DEI PENSIERI E DELLE EMOZIONI CON UN TUMORE CEREBRALE

C.M. Bignamini, M.S. Spada, R. Merli*

*USSD Psicologia Clinica, *USC Neurochirurgia
Ospedali Riuniti di Bergamo*

Qualche anno fa una paziente, ricoverata in Ospedale per un ciclo di cure radioterapiche all'encefalo, parlando della propria malattia disse: "A volte ho la sensazione che ci siano dei serpenti che mi invadono la testa e poi vanno dappertutto e ne sono terrorizzata".

Tra le maglie degli accertamenti, indagini, diagnosi, cure, prognosi e peggioramenti transitano i pazienti con i loro dubbi, pensieri, teorie e vissuti perlopiù non comunicati o detti solo in parte.

Spesso tra équipe curante e paziente, e talvolta anche con i familiari, il processo del prendersi cura si snoda lungo percorsi che hanno come anello di congiunzione il nome della malattia ma che si ricollegano a significati e interpretazioni non sempre condivise. La diagnosi di "tumore cerebrale", pur nelle sue differenti specificazioni mediche, pone spesso il paziente a confronto con la percezione di non potersi più fidare della propria testa. Un po' come essere passeggero su di un aereo dirottato da terroristi che parlano una lingua straniera.

Questi pazienti portano con sé un senso di invasione, estraneità, perdita della propria identità e del controllo sulla propria testa e corpo.

Alla presenza di una malattia percepita come grave i pazienti sovente riferiscono di aver bisogno di mettere in atto continui processi di "autodiagnosi" (qui declinati soprattutto attraverso il controllo della sintomatologia e del proprio funzionamento psichico e fisico), che si manifestano con una iperattenzione a tutto quanto attiene al mentale dal un lato ed al corpo dall'altro.

Il progredire della malattia e, di conseguenza, delle sue manifestazioni sintomatologiche, comporta nei pazienti anche la percezione di invasione e vissuti di perdita (reale o preannunciata nelle fantasie) di abilità, competenze, ruoli e autonomia.

La percezione del limite che avanza viene spesso sentito come un processo di desertificazione che svuota di parti di sé e pone in uno stato di costante preoccupazione, come se si abitasse su di un campo minato. Il non potersi più fidare della propria testa porta con sé, talvolta, la sensazione della sconfitta, del non potersi più fidare di nessuno e, perciò, anche dell'équipe curante.

Al di là del nome della malattia sappiamo quanto complessa e diversificata sia la risposta individuale di ogni paziente, da tutti i punti di vista. D'altra parte, proprio perché situata a livello encefalico, questa malattia sollecita più di altre paure di rottura della propria integrità attraverso un attacco al "campo base" che scardina il controllo sul proprio corpo e sollecita angosce di perdita di controllo sulla propria mente.

L'équipe che cura, con l'immagine del dirottamento, può fungere da equipaggio che interagisce con i terroristi e lascia aperta la possibilità di comunicare e non sentirsi soli ed impotenti.



GLI ULTIMI MESI DI VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE CEREBRALE: BISOGNI DI CURE E TASSO DI RIOSPEDALIZZAZIONI

A. Pace, G. Comanducci, C. Di Lorenzo, C.M. Carapella, A. Pompili

Dipartimento di Neuroscienze - Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

I pazienti affetti da neoplasia cerebrale in fase di progressione presentano bisogni di cure elevati che sono poco studiati nella letteratura neuro-oncologica. Particolarmente negli ultimi mesi di vita i pazienti richiedono l'assistenza di cure palliative multidisciplinari (mediche, infermieristiche, psicologiche, riabilitative) integrate con i servizi sanitari e socio-assistenziali territoriali. La mancanza di cure adeguate nella fase terminale comporta un carico assistenziale elevato sulle famiglie e spesso porta a ricoveri ospedalieri inappropriati. Riportiamo i dati di un'intervista telefonica a 70 famiglie di pazienti deceduti per tumore cerebrale centrata sui bisogni di cure del malato negli ultimi mesi di vita e sul carico assistenziale del care-giver. Negli stessi pazienti sono stati anche analizzati i dati amministrativi raccolti dalle schede RAD relative ai ricoveri ospedalieri negli ultimi 4 mesi di vita (numero di ricoveri, durata, costi, luogo di decesso). Risultati: il 65% dei familiari intervistati ha dichiarato di aver modificato il proprio lavoro (pensionamento anticipato o riduzione dell'orario); nel 74% dei casi sono stati sostenuti costi aggiuntivi per l'assistenza; il 30% dei caregivers ha presentato depressione o sintomi ansiosi che hanno richiesto un trattamento farmacologico. Solo il 37% dei pazienti era informato della diagnosi e della prognosi. Il 45% dei pazienti ha ricevuto un trattamento riabilitativo e il 29% è stato assistito nella fase terminale di malattia da équipes di assistenza domiciliare. I dati provenienti dalle schede RAD nello stesso gruppo di pazienti hanno mostrato un tasso mediano di riospedalizzazione di 1,34 per paziente negli ultimi 4 mesi di vita con una durata mediana di ricovero di 19 giorni. Il costo mediano per ogni ospedalizzazione è risultato di 265.000 euro e la percentuale di decessi a casa è stata del 53%. Il tasso di riospedalizzazione, i costi e la durata dei ricoveri sono risultati significativamente più alti rispetto a un gruppo di controllo di 69 pazienti seguiti con cure palliative domiciliari (p 0.01). Il nostro studio conferma il bisogno di potenziare l'erogazione di cure palliative domiciliari ai pazienti affetti da tumore cerebrale negli ultimi mesi di vita.



PSICOLOGIA DEL PAZIENTE CON GLIOMA CEREBRALE

F.M.R. Fusco*, M. Salvati°, C. Brogna°, A. Frati°, C. Delfini°, A. Santoro°, F.M. Gagliardi°, R. Delfini°, G. Crocetti*

**Dipartimento di medicina sperimentale e patologia, Unità di psicologia oncologica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

°Dipartimento di Scienze Neurologiche, Istituto di Neurochirurgia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Il paziente con tumore cerebrale avverte una profonda ferita alla propria autostima e reagisce alla malattia con modalità diverse più o meno disfunzionali in relazione alle caratteristiche di personalità, alla qualità dell'informazione ricevuta, al significato attribuito da se stesso alla malattia, allo stile di vita, alle relazioni familiari e sociali.

Molti studi hanno evidenziato che un adeguato sostegno psicologico a pazienti affetti da glioma cerebrale può aumentare la capacità di adattamento alla malattia e favorire il mantenimento nel tempo del benessere raggiunto, migliorando la qualità di vita.

Il ruolo dello psicologo è quello di sostenere e ascoltare il malato costretto a confrontarsi con il peso della malattia e l'elevato rischio di morte in una situazione psicologica di ansia e depressione elevate; accompagnare, inoltre, il paziente a riconoscere, riprendere e talvolta ripensare la propria identità integrandovi i cambiamenti prodotti dal tumore.

È proprio il confronto con i propri limiti biologici, l'impatto con l'impotenza radicale insita nell'esperienza in atto, l'angoscia e, a volte, l'incapacità ad accettare le piccole e grandi perdite che quotidianamente la vita impone a costituire materia del suo percorso esistenziale, così come dell'eventuale percorso psicoterapeutico.

Un importante sostegno psicologico viene dato alla famiglia del paziente, una famiglia che assume un ruolo importante non solo nelle fasi di comunicazione diagnostica, ma anche nella pianificazione delle cure e dell'eventuale fallimento di queste.

Da Marzo 2005 a Maggio 2006 sono stati seguiti nell'Ambulatorio di Neuro-oncologia, con colloqui individuali e stretta supervisione, trenta pazienti con glioma cerebrale che presentavano sostanziali alterazioni dell'identità complessiva. L'esperienza in atto conforta i presupposti che sono alla base di un progetto di ricerca che ha come obiettivo l'approfondimento sulle metodiche e sull'efficacia dell'intervento psicologico in neuro-oncologia.



RACCOLTA MULTICENTRICA PROSPETTICA DI GLIOBLASTOMI DI NUOVA DIAGNOSI IN REGIONE LOMBARDIA

A. Salmaggi, M. Riva, A. Silvani, R. Merli, G. Tomei, M. Caroli, L. Lorusso, A.M. Russo, E. Marchioni, F. Imbesi

per il gruppo Lombardo di Neuro-Oncologia

Un gruppo multidisciplinare di specialisti coinvolti nella cura dei pazienti con gliomi di alto grado ha iniziato un progetto collaborativi multicentrico di raccolta dati prospettico su gliomi di alto grado di nuova diagnosi in Regione Lombardia. Per la raccolta dati abbiamo utilizzato una scheda elaborata da membri del gruppo e in seguito approvata, comprendente informazioni anagrafiche e clinico-terapeutiche (età e sesso, sintomatologia di esordio, data di diagnosi, sede di lesione, tipologia di intervento chirurgico, KPS, terapie post-chirurgiche, presenza-assenza di crisi e terapia-profilassi antiepilettica), con periodici aggiornamenti nel follow-up.

Dall'1.3.2003 al 31.12.2005 sono stati reclutati 280 pazienti con diagnosi istologica (o clinico-radiologica) di glioma di grado IV di nuova diagnosi in Regione Lombardia (272 GBM, 8 GS); 182 maschi, 98 femmine, con età mediana di 60 anni (min 20-max 91); la distribuzione di età per decenni evidenziava 3 pazienti tra i 20 e i 29, 15 tra i 30 e i 39, 44 tra i 40 e 49, 76 tra i 50 e i 59, 84 tra i 60 e i 69, 43 tra i 70 e i 79, 4 tra gli 80 e gli 89, 1 con più di 90 anni.

L'esordio clinico comprendeva crisi comiziali in 74 casi, afasia in 45, cefalea in 41, paresi in 41, alterazioni del campo visivo in 11, alterazioni cognitivo-comportamentali in 29, ipertensione endocranica in 10, deficit del VII in 1, diplopia in 1.

La sede del tumore era unilobare in 157 casi (in 10 di questi con coinvolgimento del corpo calloso), a carico di 2 o più lobi contigui in 95, multifocale in 13, in fossa cranica posteriore in 2 casi e a livello dei nuclei della base in 7.

In 3 casi non si procedeva ad alcun approccio chirurgico; nei rimanenti, veniva eseguita biopsia stereotassica in 57 casi, asportazione parziale in 57, asportazione subtotale o completa in 117, asportazione di entità non definita in 17.

Il KPS post-chirurgico risultava pari o superiore a 70 in 210 casi, inferiore in 38 casi.

La radioterapia post-chirurgica veniva eseguita nel 90% dei casi, la chemioterapia nell'83%. Nonostante la assenza di crisi entro i primi 3 mesi dall'esordio nel 50% circa dei pazienti, la percentuale di pazienti sottoposti a terapia antiepilettica protratta era di circa il 90%.



IMPATTO CLINICO DEL SINTOMO EPILESSIA E RUOLO GESTIONALE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA DI NUOVA DIAGNOSI. STUDIO MULTICENTRICO DEL GRUPPO LOMBARDO DI NEUROONCOLOGIA

M. Riva^o, A. Salmaggi^o, E. Marchioni[^], A. Silvani^o, G. Tomei^{*}, L. Lorusso^{''}, R. Merli[#], F. Imbesi[§], A. Russo[@], R. Sterzi^o

*per il Gruppo Regionale Lombardo di Neurooncologia (°Milano, ^Pavia, *Varese, ''Brescia, #Bergamo, §Monza, @Como)*

Nei pazienti con glioma maligno l'epilessia (ET) costituisce un problema clinico rilevante specie per quanto riguarda le indicazioni al trattamento, la scelta, la tossicità e le interazioni dei farmaci antiepilettici (AEDs). Sei anni dopo la pubblicazione dei "practice parameters" (pp-AAN) per la gestione dell'ET, successivamente validati anche da altre meta-analisi, la loro diffusione, condivisione e applicazione resta ancora scarsa. Dal 2002 in Lombardia, si è spontaneamente costituito un consorzio fra diversi istituti di ricovero e cura al fine di rendere omogenea e ottimizzare, almeno localmente, la gestione dei sintomi nei pazienti con tumore cerebrale. La raccolta prospettica della casistica clinica nello stesso database ha consentito di pubblicare i dati relativi a 132 pazienti adulti affetti da glioblastomi sopratentoriali, istologicamente confermati, alla prima diagnosi osservati in 9 ospedali della regione in un anno di osservazione. Da questo stesso database, riportiamo e confrontiamo le caratteristiche demografiche, cliniche e di outcome nei due gruppi di pazienti stratificati per la sintomatologia d'esordio riferibile nel 31% a crisi epilettica (EO) o a qualunque altro disturbo nel 69% (deficit focale, ipertensione endocranica, combinazione dei precedenti = OPS). Il gruppo EO è caratterizzato da un rapporto M/F 1.8:1 (vs 1.3:1 di OPS), da una prevalenza di lesioni nell'emisfero destro ($p=0.02$) e delle regioni frontali-temporali o dei carrefour che comunque non raggiunge la significatività statistica. La maggior parte dei pazienti (>80%) di entrambi i gruppi sono stati sottoposti alle terapie adiuvanti convenzionali (radio-chemioterapia). L'analisi statistica della sopravvivenza (ST) non ha mostrato differenze stratificando i pazienti per il sintomo d'esordio (EO vs OPS = $p 0.61$), stratificando i pazienti per la durata del trattamento AE (long-term prophylaxis vs respect of AAN's parameters = $p 0.7$ logrank) oppure ancora per il tipo di AED (Enzyme-Inducing vs NON- Enzyme-Inducing = $p 0.052$). Invece l'analisi dell'outcome clinico <ricidiva di crisi o soddisfacente controllo dell'epilessia> dimostra una differenza altamente significativa ($p=0.001$) a favore del gruppo OPS. In entrambi i gruppi, in presenza o assenza di profilassi, il momento più a rischio di ricidiva o comparsa di crisi sono i primi tre mesi dopo la chirurgia. In conclusione, quando sintomo d'esordio l'epilessia è di difficile controllo, diventa un problema invalidante che peggiora la qualità di vita e interferisce con i criteri di risposta clinica ai trattamenti; quando applicati, i pp-AAN hanno confermato validità clinica; l'encefalopatia acuta da radioterapia è a rischio di comparsa o ricidiva di epilessia; a differenza di una recente segnalazione i pazienti EIAEDs hanno presentato un lieve vantaggio in termini di ST. Ulteriori studi sono necessari per implementare i pp-AAN, soprattutto per quanto attiene efficacia e tossicità dei nuovi AEDs in questa particolare tipologia di pazienti.



LA SCHWANNOMATOSIS

¹M. Poloni, ²R. Barbò

¹UO Neurologia, ²UO Neuroradiologia OO.RR. di Bergamo, Bergamo

La Schwannomatosi (SCM) è una malattia caratterizzata dalla formazione di tumori multipli che originano dalle cellule di Schwann, destinate a formare la guaina mielinica dei tronchi nervosi periferici. Essa è molto simile alla Neurofibromatosi 1 (NF1) ed alla Neurofibromatosi 2 (NF2); dalla prima si distingue, però, perché non si osservano né i neurofibromi benigni o maligni (MPNST) e neppure le altre alterazioni malformative o quelle di incerta origine che alla NF1 si possono associare, come il ritardo di apprendimento e l'epilessia, mentre rispetto alla seconda non deve essere presente il tumore a carico del nervo vestibolare. Sotto il profilo clinico, uno dei problemi più importanti viene ad essere il dolore, più che l'interessamento motorio, provocato dalla compressione sui nervi periferici; altre volte la crescita tumorale inarrestabile, anche se lenta, può provocare invasione progressiva dei tessuti circostanti e problemi chirurgici di asportazione non sempre facilmente risolvibili. Anche in questa forma la variabilità dei quadri è importante, in particolare per l'esistenza di forme SEGMENTALI che rispettano i criteri delle SCM definite e possibili ma sono limitate ad un arto o a 5 o meno segmenti spinali contigui. Il numero di pazienti che soffrono di questa condizione patologica non è ancora conosciuto, anche se incidenza e prevalenza non dovrebbero essere dissimili da quelle della NF2 (prevalenza 1/40.000 nascite). Vengono descritti gli aspetti clinici e neuroradiologici di tre casi giunti all'osservazione nell'ambulatorio dedicato alla Neurofibromatosi, rispettivamente due donne (33 e 54 anni) ed un maschio (32 anni) che presentavano rispettivamente una sindrome algica ed una motoria; verranno discussi i criteri di diagnosi differenziale con le altre forme di neuropatia e di neoplasia del sistema nervoso periferico e verranno sottolineate le caratteristiche sindromiche e prognostiche di questa forma caratteristica e ben definita di malattia.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**VII Sessione di Comunicazioni:
NEURORADIOLOGIA**



MISURAZIONE DEL VOLUME EMATICO CEREBRALE (CBV) E DELLA PERMEABILITÀ MICROVASCOLARE (PS) MEDIANTE TC PERFUSIONALE NEI TUMORI CEREBRALI SOPRATENTORIALI: RAPPORTO TRA EMODINAMICA CEREBRALE INTRATUMORALE E GRADO ISTOLOGICO

F. Di Biase¹, M.A. Cavallo¹, F. Garofano¹, F. Moruzzi¹, V. Ramponi¹, A. Vecchi¹, M. Borrelli², S. Ceruti², A. Saletti², R. Tamarozzi², R. Padovani¹, E. Fainardi²

¹Unità Operativa di Neurochirurgia, ²Unità Operativa di Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Arcispedale S. Anna, Ferrara

Introduzione e scopo dello studio: Recentemente le tecniche perfusionali di Tomografia Computerizzata (TC) e di Risonanza Magnetica (RM) basate sullo studio del volume ematico cerebrale (CBV) e della permeabilità microvascolare (PS) si sono dimostrate molto utili per differenziare le lesioni neoplastiche con diverso grado istologico. In particolare, un aumento del CBV e la PS, considerato come espressione di neoangiogenesi, sarebbe più frequente nelle neoformazioni ad alto grado rispetto a quelle a basso grado di malignità. Scopo dello studio è quello di verificare se le modificazioni del CBV e del PS sono effettivamente in grado di identificare aree di tessuto neoplastico di differente natura istologica.

Materiali e metodi: Abbiamo studiato una serie consecutiva di 17 pazienti portatori di tumore cerebrale maligno sopratentoriale (12 maschi e 5 femmine; età media = 60.7 ± 11.5 ; Karnofsky performance status = 70-100%; 15 lesioni ad alto grado e 2 neoplasie a basso grado di malignità) sottoposti a TC perfusionale a sezione singola prima dell'intervento chirurgico. Mappe di CBV e PS sono state generate per ciascun paziente tramite un algoritmo di deconvoluzione. I valori del CBV e della PS regionale (rCBV e rPS) di ciascuna lesione sono stati confrontati con quelli del tessuto cerebrale sano controlaterale.

Risultati: un aumento del rCBV e della rPS intralesionale rispetto al tessuto cerebrale sano controlaterale era significativamente più frequente ($p < 0.001$; Log-Likelihood Ratio Test G) nelle forme ad alto grado (14/15; 93.3%) piuttosto che in quelle a basso grado di malignità (0/2; 0%).

Conclusioni: I risultati del nostro studio indicano che elevati valori intratumorali di rCBV e rPS sono frequentemente associati ad un alto grado di malignità, verosimilmente in relazione alla presenza di neoangiogenesi. Pertanto, la TC perfusionale rappresenta un valido strumento per la valutazione pre-operatoria non invasiva del grado istologico delle neoplasie cerebrali sopratentoriali.



IMPIEGO DELLE SEQUENZE PESATE IN DIFFUSIONE E DELL'ADC NELLA CARATTERIZZAZIONE DELLE MASSE INTRACRANICHE CON COMPONENTE CENTRALE NECROTICA O CISTICA

¹L. Rizzo, ¹S. Greco Crasto, ¹A. Graziano, ²R. Rudà, ³P. Cassoni, ⁴U. Ricardi, ⁵F. Benech, ¹R. De Lucchi, ²R. Soffietti

¹Dipartimento di Radiodiagnostica, ²Servizio di NeuroOncologia Clinica, ³Divisione di Anatomia Patologica, ⁴Divisione di Radioterapia, ⁵Divisione di Neurochirurgia, Università e A.S.O San Giovanni Battista, Torino

Obiettivi: L'applicazione delle tecniche di diffusione in Risonanza Magnetica consente di ottenere utili informazioni nella valutazione dei tumori cerebrali. Scopo di questo lavoro è quello di verificare l'importanza delle sequenze pesate in diffusione (DWI) e della determinazione dei valori del coefficiente di diffusione apparente (ADC) nella diagnosi differenziale tra ascessi cerebrali e tumori con componenti cistiche o necrotiche.

Materiali e Metodi: È stata effettuata un'analisi retrospettiva degli esami RM di 48 pazienti (34 maschi, 14 femmine di età compresa tra 28 e 79 anni) portatori di una o più masse intracraniche (53 lesioni) aventi una componente centrale cistica o necrotica. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a studio RM, condotto sia con tecnica convenzionale sia con impiego di tecniche di diffusione, nel nostro servizio di radiologia nel periodo compreso tra gennaio 2002 e dicembre 2005. I valori di ADC sono stati calcolati posizionando manualmente multiple ROI di circa 30 mm² all'interno della porzione fluida delle lesioni. La diagnosi istologica è stata ottenuta attraverso l'intervento chirurgico o la biopsia stereotassica.

Risultati: 9/53 lesioni erano ascessi cerebrali (5 da piogeni, 3 da aspergillo e 1 da nocardia) e 44/53 erano neoplasie: 24 tumori cerebrali primitivi (16 GBM, 2 linfomi, 2 oligodendrogliomi, 1 craniofaringioma) e 20 metastasi (18 da adenocarcinoma polmonare, 1 da adenocarcinoma del retto e 1 da carcinoma della mammella). In DWI la porzione cistica di tutti gli ascessi è risultata iperintensa. I valori medi di ADC degli ascessi erano di 0.48 x 10 mm²/s (range 0.41-0.54 x 10 mm²/s) per gli ascessi da piogeni, di 0.73 x 10 mm²/s (range 0.65-0.91 x 10 mm²/s) per gli ascessi da aspergillo e di 0.6 mm²/s nell'ascesso da Nocardia. La componente cistica delle neoplasie è risultata ipointensa nel 75% dei casi (33/44) con valori medi di ADC di 1.96 mm²/s, mentre nel 25% dei casi (11/44) appariva iperintensa: si trattava di 8 metastasi da adenocarcinoma polmonare (valori medi di ADC di 0,84 mm²/s), 2 GBM (valori medi di ADC 0,7 mm²/s) e 1 astrocitoma anaplastico (valori medi ADC 1,24 mm²/s).

Conclusioni: L'impiego delle sequenze pesate in DWI ed il calcolo dei valori di ADC forniscono elementi utili nella diagnosi differenziale tra ascessi cerebrali e tumori a componente cistica o necrotica. Dai dati emersi dal nostro studio, concordi peraltro con quanto riportato in letteratura, si può desumere che: le lesioni espansive, la cui componente fluida risulti ipointensa in DWI, non possono essere di natura ascessuale; gli ascessi da piogeni mostrano sempre una marcata iperintensità in DWI con valori medi di ADC inferiori a 0,54 mm²/s. Mentre è più difficile discriminare, solo con l'impiego delle tecniche di diffusione, tra ascessi micotici e tumori a componente cistica iperintensa in DWI.



RUOLO DELLA PERFUSIONE IN RISONANZA MAGNETICA NEL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE SOTTOPOSTI A RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO

*L. Rizzo, *S. Greco Crasto, *P. Garcia Moruno, •U. Ricardi,
•G. Beltramo, •C. Mantovani, §M. Lanotte, *O. Davini, °R. Soffietti

**Dipartimento di Radiodiagnostica, °Servizio di NeuroOncologia Clinica, •Divisione di Radioterapia, §Divisione di Neurochirurgia; Università e A.S.O. San Giovanni Battista, Torino*

Obiettivi: Nei pazienti con tumore cerebrale la tecnica di perfusione dinamica con RM, in particolare il parametro di volume ematico cerebrale relativo (rCBV), danno indicazioni sulla microvascolarizzazione e l'angiogenesi, non ottenibili con l'RM convenzionale e si pone come metodica in grado di valutare la risposta alle terapie (chemio e radio). Attualmente il metodo più comune per valutare la risposta del tumore alla radioterapia (RT) è dato dalla misurazione dello stesso e dalla riduzione dell'enhancement (ce) nell'RM convenzionale, parametri aspecifici e non sempre correlati alla reale riduzione del tessuto tumorale. Scopo di questo lavoro è di verificare se la determinazione dei valori di rCBV possa fornire un precoce indice della risposta o meno del tumore alla RT.

Materiali e metodi: Nel periodo compreso tra gennaio 2003 e marzo 2006 abbiamo reclutato 23 pz (12 maschi e 11 femmine; età media 57 anni) sottoposti a radiochirurgia stereotassica per la presenza di un tumore cerebrale intra-assiale (21 mts, un linfoma, 1 GBM). Tutti i pazienti hanno eseguito una studio perfusionale dinamico con RM sulla lesione cerebrale prima del trattamento. Tutti sono stati successivamente trattati con radiochirurgia stereotassica somministrando una seduta singola con dose media di 2100 cGy prescritti all'isodose dell'80% (1800-2400 cGy/80%) tramite l'ausilio di 6 archi non coplanari. A tutt'oggi 19/23 pazienti hanno eseguito da 1 a 11 controlli con RM perfusionale dopo RT (18 pz con mts e 1 pz con GBM)

Risultati: I valori medi di rCBV nell'esame pre-RT sono stati di 2,58 dev 1 per la componente solida dotata di enhancement (ce) e 0,70 dev 0,2 per la parte solida senza ce. Dopo RT in tutti i casi si è verificata riduzione dell'rCBV nell'area enhancing al primo controllo. Il valore di rCBV si è progressivamente ridotto nei pazienti in cui si è associata una progressiva e continua riduzione dell'enhancement ed una trasformazione cistica della lesione.

In alcuni pazienti ad una stabilità morfologica di volume e di ce della lesione si è associato, dopo un'iniziale riduzione, un progressivo incremento dei valori di rCBV (indice di ripresa di malattia), confermato solo successivamente dall'RM convenzionale.

In altri pazienti ad un aumento dell'enhancement e del volume della lesione si sono associati valori nettamente ridotti di rCBV, indice di radionecrosi, confermata poi con i successivi controlli.

Conclusioni: Sulla base dei nostri dati preliminari ci sembra che l'rCBV rappresenti un utile parametro innanzitutto nella valutazione della risposta del tumore alla radioterapia, riconoscibile prima delle variazioni morfologiche ed in secondo luogo nella diagnosi differenziale tra radionecrosi e recidiva.



VALUTAZIONE PRECOCE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO RADIANTE MEDIANTE MAPPE DIFFERENZIALI DI DIFFUSIONE

M. Eoli, D. Aquino, L. Minati, P. Gaviani, F. Ghielmetti, I. Milanese, A. Silvani, L. Fariselli, A. Boiardi, M.G. Bruzzone

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano

Introduzione. La valutazione precoce della responsività di un tumore alla radioterapia consentirebbe un miglioramento nella gestione terapeutica del malato oncologico che potrebbe essere indirizzato immediatamente verso altri trattamenti. Attualmente, la risposta di un tumore cerebrale alla radioterapia viene determinata sulla base di modificazioni dei diametri della lesione valutati almeno sei settimane dopo il termine del trattamento.

Secondo un recente studio di Moffat et al., invece, l'uso di mappe differenziali di diffusione può predire la risposta al trattamento già durante la radioterapia.

Lo scopo del presente studio è di valutare la applicabilità clinica di tale tecnica, nel contesto di tumori gliali.

Soggetti e metodi: Per lo studio sono stati reclutati 11 pazienti di età media 47 anni (23-71), con diagnosi confermata mediante biopsia (1 GBM, 1 Oligo II, 1 Oligo III, 2 AA, 2 AA/GBM, 2 OA III, 1 OA II, 1 Gliosarcoma).

I soggetti sono stati studiati con esame RM su Siemens Magnetom Avanto 1.5T, nei giorni precedenti all'inizio del trattamento radiante, alla terza, alla nona ed alla ventunesima settimana dall'inizio dello stesso. In tutti i casi, oltre all'imaging di base con mezzo di contrasto, è stata utilizzata una sequenza pesata in diffusione (12 direzioni, $b=1000s/mm^2$). Dopo aver co-registrato i volumi acquisiti nei diversi time points, sono state ricavate mappe di diffusività media (ADC, Apparent Diffusion Coefficient), che sono state tra loro sottratte al fine di ottenere mappe differenziali.

Risultati preliminari: L'analisi preliminare dei dati ha confermato la presenza di variazioni di diffusività media nell'ordine di $\pm 0.003 \times 10^{-3} mm^2/s$ in corrispondenza delle aree lesionali. La natura di tali modificazioni è molteplice. In una considerevole proporzione di casi era riconoscibile un aumento di diffusività in aree perilesionali e periventricolari iperintense nelle sequenze T_2 , verosimilmente associabile ad edema conseguente alla radioterapia. La risposta all'interno delle aree lesionali si è rivelata molto eterogenea. In alcuni casi è stata riscontrata una diffusa diminuzione di diffusività, determinata da ridotto contenuto di acqua (intra- o extra-cellulare), oppure da una ridotta pervietà del compartimento extra-cellulare (probabilmente causata da swelling da edema citotossico). In altri casi è stato riscontrato un diffuso aumento di diffusività, verosimilmente determinato da lisi cellulare. In altri casi la risposta aveva carattere fortemente eterogeneo, di natura da confermare: potenzialmente le variazioni rilevate non sono solo conseguenti alla terapia, ma anche a cambiamenti legati a progressione di malattia.

Le modificazioni delle mappe di diffusione verranno correlate alle modificazioni osservate alla MR con contrasto.



QUAL È IL RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE IN NEUROONCOLOGIA

U.P. Guerra*, R. Merli°, M. Sicignano°, G. Virotta*, S. Pericotti**,
A. Lanterna°, O. Manara°, C. Agostinis°, F. Birolì°

*U.O. Medicina Nucleare, °U. O. Neurochirurgia, **U.O. Anatomia Patologica,
°°U.O. Neuroradiologia
Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti di Bergamo"

Il ruolo della diagnostica medico-nucleare nella diagnostica differenziale degli espansi cerebrali è sicuramente limitato e complementare alle indagini neuroradiologiche CT e RM. Diversi traccianti sono stati impiegati sia per indagini SPECT (201TI. 99mTc-MIBI e granulociti marcati con 99mTc-HMPAO) sia per indagini PET (18F-FDG, 11C-Colina, 11C-Metionina).

Presso il nostro ospedale tali indagini trovano impiego nei casi in cui le indagini neuroradiologiche forniscono informazioni non conclusive e/o nei casi in cui la sede del tumore richiede la miglior definizione possibile per quanto riguarda il grading al fine della definizione del rischio operatorio.

Presentiamo la casistica raccolta in questi anni costituita da 562 studi cerebrali oncologici. In particolare sono stati analizzati i dati riguardanti 109 p. (109 alla diagnosi e 20 anche alla sospetta recidiva) di cui erano disponibili i dati istologici entro 1 mese dall'indagine: 59 SPECT con 201TI-Cl, 52 SPECT con 99mTc-MIBI, 18 PET con 18F-FDG di cui 15 con studio SPECT 99mTc-MIBI contemporaneo (entro 7 gg). Tutti i pazienti avevano un studio RM con MDC.

Dal punto di vista istologico erano: 81 glioblastomi, 20 oligodendrogliomi, 11 astrocitomi anaplastici, 10 astrocitomi fibrillari, 4 ependimomi, 2 astrocitomi pilocitici, 1 oligodendroglioma anaplastico.

Abbiamo considerato: Veri Positivi (VP) e Veri Negativi (VN) i casi in cui l'indice di captazione concordava con il grading istologico, Falsi Positivi (FP) i casi in cui l'indice di captazione elevato non concordava con il grading istologico, Falsi Negativi (FN) i casi in cui l'indice di captazione basso non concordava con il grading istologico.

Il 97% delle lesioni ad elevato grading avevano un elevato uptake, il 75% delle lesioni a basso grading avevano un basso uptake (in particolare 2 casi di astrocitoma pilocitico). Non si sono evidenziate differenze significative tra i vari traccianti SPECT e PET (Sensibilità 92%, Specificità 82%, PPV 89%, PPN 87%).

Il confronto con le informazioni diagnostiche fornite dalla RM ha evidenziato: dati concordanti nel 88 %, dati discordanti nel 12 %, di cui 7 VP o VN della RM, 9 VP o VN dell'indagine MN.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra recidiva e radionecrosi, nei 20 casi esaminati abbiamo avuto un solo caso di falso negativo. Soprattutto in questa situazione importante appare la possibilità di effettuare la fusione delle immagini SPET o PET e RM.

Sono evidenti i limiti dovuti allo studio non prospettico, comunque, in accordo con quanto riportato dalla letteratura, anche nella nostra casistica non abbiamo evidenziato significative differenze tra 201TI - SPECT, 99mTc MIBI - SPECT e, con le limitazioni dovute al piccolo numero di pazienti esaminati in doppio, tra 18F-FDG - PET e 99mTc MIBI - SPECT.



NEURINOMI PROFONDI: APPROCCIO MINI INVASIVO MEDIANTE METODICA R.O.L.L.

G. Stevanato, S. Daramaras, L. Vazzana, G. Trincia, M. Sicolo¹,
G.C. Saggiaro²

*U.O. Neurochirurgia, Neuroradiologia²; Dipartimento di Scienze Neurologiche
U.O. Medicina Nucleare¹
Ospedale Umberto I Mestre, ASL 12 Veneziana*

Negli ultimi anni la diffusione delle indagini diagnostiche e la maggior precisione delle stesse ha consentito di individuare le neoplasie del sistema nervoso periferico (SNP) in fase iniziale. Si documentano infatti, sempre con maggior frequenza, delle lesioni del SNP di piccole dimensioni localizzate nei tessuti profondi.

In questi casi, nonostante il miglioramento dell'imaging, le metodiche di localizzazione soffrono di qualche limitazione e rendono spesso imprecisa l'individuazione pre-operatoria. Si presenta pertanto la necessità, per la rimozione di tali piccole lesioni, di utilizzare dei campi chirurgici poco mirati e quindi più invasivi.

Al fine di ridurre l'invasività dell'approccio chirurgico abbiamo recentemente utilizzato la metodica R.O.L.L., inedita per questo tipo di chirurgia.

La metodica R.O.L.L. (radioguided occult lesion localization) detta anche Centratura Radioisotopica, solitamente impiegata per la patologia nodulare della mammella, è una nuova tecnica che consente la precisa localizzazione pre-operatoria delle lesioni profonde dei tessuti molli e contemporaneamente ne facilita la rimozione chirurgica.

Tale metodica prevede la somministrazione con ago, sotto guida ecografia, di traccianti radioattivi in lesioni unifocali di piccole dimensioni, non palpabili, difficilmente individuabili all'atto operatorio.

Nella lesione da asportare si somministrano 0,1 cc di soluzione di macro aggregati di albumina marcati con 3 MBq di ^{99m}Tc. Tali particelle, per le loro grandi dimensioni, non diffondono dalla sede di iniezione e permettono al chirurgo di individuare la lesione con la sonda di rilevazione di radioattività (gamma detection system) in quanto unica sede di emissione.

La procedura, utilizzata in cinque casi, si è rivelata di agile esecuzione, sicura in termini di radioprotezione ed ha consentito di localizzare le lesioni in tutte le fasi dell'intervento, facilitando così la rimozione delle neoplasie mediante un approccio mini invasivo.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**VIII Sessione di Comunicazioni:
EPILESSIA E TERAPIE MEDICHE**



EFFICACIA DEL TOPIRAMATO IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMI CEREBRALI

E. Laguzzi, R. Rudà, E. Trevisan, D. Guarneri, R. Soffietti

Divisione di Neuro-Oncologia, Dipartimenti di Neuroscienze e Oncologia, Università ed ASO S. Giovanni Battista, Torino

I farmaci antiepilettici tradizionali hanno un aumentato rischio di effetti indesiderati nei pazienti con tumori cerebrali, inoltre la maggior parte di essi interagisce con i farmaci antitumorali. Pochi studi hanno indagato il ruolo dei nuovi antiepilettici in pazienti affetti da gliomi. Per valutare l'efficacia e la tossicità del topiramato (TPM) come terapia aggiuntiva in una coorte di pazienti con gliomi e crisi persistenti nonostante la terapia con farmaci antiepilettici tradizionali, sono stati trattati 30 pazienti con gliomi istologicamente verificati. Una riduzione >50% nella frequenza delle crisi ed attribuibile al TPM si è osservata in 6/17 pazienti con malattia neoplastica sotto controllo, in assenza di terapie antitumorali, ed in 5/18 pazienti con tumore in progressione, sottoposto a terapia antineoplastica. La risposta complessiva al TPM è stata del 31% (11/35), con 4 pazienti liberi da crisi e conseguente riduzione o sospensione dei farmaci antiepilettici associati. Una significativa riduzione delle crisi attribuibile alla chemioterapia o alla radioterapia si è osservata in altri 6/35 pazienti. La tossicità del TPM si è dimostrata modesta con il 9% di pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di sonnolenza e/o fatigue. TPM si è quindi dimostrato efficace e ben tollerato come terapia aggiuntiva nei pazienti affetti da gliomi cerebrali; sono necessari ulteriori studi per valutare il ruolo del TPM in monoterapia.



OXCARBAZEPINA IN PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE ED EPILESSIA

M. Maschio[§], A. Zarabla[§], L. Dinapoli[§], A. Fabi[°], A. Mirri^{*}, A. Pace[^], C.M. Carapella[^], A. Pompili[^], E. Occhipinti[^], B. Jandolo[§]

§Centro per la Diagnosi e cura dell'Epilessia Tumorale, Dipartimento di Neuroscienze e Patologia Cervico Facciale, Istituto Tumori "Regina Elena", Roma - Italy

**Dipartimento di Radioterapia, Istituto Tumori "Regina Elena", Roma - Italy*

°Dipartimento di Oncologia, Istituto Tumori "Regina Elena", Roma - Italy

^Dipartimento di Neuroscienze e Patologia Cervico Facciale, Istituto Tumori "Regina Elena", Via Elio Chianesi 53, Roma - Italy

Razionale ed obiettivi: Nei pazienti affetti da tumore primitivo o metastasi cerebrali, le crisi epilettiche compaiono nel 20-40% dei casi, alterando in maniera significativa la qualità di vita. Inoltre, la terapia antiepilettica è complicata da frequenti interazioni con la chemioterapia. La Oxcarbazepina (Oxc) ha escrezione renale, assorbimento rapido e completo e raramente interferisce con altre terapie. Lo scopo di questo studio prospettico osservazionale è valutare la tollerabilità e l'efficacia di Oxc in monoterapia in pazienti con epilessia tumorale.

Metodi: Abbiamo studiato 18 pazienti con tumore cerebrale ed epilessia (11 maschi, 7 femmine, età media 51 anni). L'istologia era: 5 pazienti con astrocitoma low grade, 5 con astrocitoma anaplastico, 2 con glioblastoma multiforme, 4 con metastasi e 2 con meningioma. Dodici pazienti effettuarono radio e chemioterapia durante il periodo di follow-up. In 7 pazienti Oxc è stata utilizzata come antiepilettico di prima scelta, in 7 è stata sostituita al primo farmaco per la comparsa di effetti collaterali e in 4 per il persistere delle crisi. Follow-up: 2-43 mesi.

Risultati: Oxcarbazepina non ha determinato significativi effetti collaterali: durante il periodo di follow-up i valori ematochimici sono risultati nei range. Oxc ha indotto un completo controllo delle crisi in 15 pazienti (83.3% della popolazione), una riduzione delle crisi > 50% in un paziente, crisi immutate in un paziente ed un peggioramento delle stesse < 50% in un paziente.

Conclusioni: I nostri dati preliminari indicano che la monoterapia con Oxc in pazienti con neoplasia cerebrale ed epilessia è efficace e ben tollerata. Studi di controllo su ampi numeri sono necessari per confermare tale osservazione.



PREVALENZA E SIGNIFICATO DELLE CRISI EPILETTICHE AD ESORDIO TARDIVO IN UNA SERIE DI PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA "SEIZURE-FREE" ALLA DIAGNOSI

C. Bomprezzi, S. Morresi, A.M. Mauro, ¹F. Formica, ¹M. Iacoangeli, ¹M. Gladi, L. Provinciali, ¹M. Scerrati

Clinica Neurologica e ¹Clinica Neurochirurgica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione: Le crisi epilettiche sono frequenti nei pazienti con tumore cerebrale primitivo e la loro incidenza è correlata al grado istologico. I pazienti con gliomi di alto grado hanno una frequenza minore rispetto a quelli con lesioni di basso grado (30-60% vs >80% dei casi).

Il 35-50% dei pazienti con glioma high-grade le presenterà all'esordio ed un'ulteriore 15-35% le svilupperà nel successivo decorso di malattia.

È noto inoltre che l'insorgenza delle crisi all'esordio rappresenta un fattore prognostico positivo probabilmente perché la loro comparsa precoce anticipa il tempo della diagnosi. Non è conosciuto se l'insorgenza tardiva di crisi possa rivestire un ruolo predittivo.

Obiettivi: lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare in pazienti con glioblastoma (GBM) "seizure-free" all'esordio il significato della comparsa di crisi epilettiche tardive nella storia naturale di questi malati.

Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di una serie consecutiva di 62 pazienti operati negli anni 2003 e 2004 per GBM sopratentoriale senza crisi all'esordio. In quelli che hanno manifestato episodi critici a comparsa tardiva sono stati valutati l'intervallo libero da crisi, KPS, eventuali terapie associate e neuroimaging al momento dell'episodio. Sono state successivamente confrontate le sopravvivenze di questi pazienti con quelle di soggetti che non hanno mai presentato crisi.

Risultati: Dei 62 pazienti 17 (27.4%) hanno presentato crisi tardive, 10 dei quali stavano assumendo farmaci antiepilettici. In 15 casi la comparsa di crisi è stata associata a progressione tumorale, in 2 alla sospensione della terapia profilattica. Il KPS alla comparsa di crisi è risultato < 60 nel 64.7 % dei casi. L'intervallo libero da crisi è stato in media di 7.1 mesi.

La sopravvivenza media dei pazienti con crisi tardive è risultata di 16.35 ± 2.5 mesi, significativamente ($p = 0.0165$) superiore a quella dei pazienti senza crisi (9.35 ± 0.9 mesi). Il gruppo dei pazienti con crisi "late-onset" ha mostrato un'età media inferiore rispetto al gruppo seizure-free (55 ± 16.7 vs 64 ± 10.2 , $p = 0.022$).

Conclusioni: I nostri dati si riferiscono ad una casistica selezionata di pazienti con GBM senza crisi all'esordio. Essi, secondo i dati di letteratura, rappresenterebbero una popolazione con outcome peggiore rispetto a quella con crisi alla diagnosi.

I pazienti che presentano crisi, anche tardive, nella storia di malattia farebbero parte di un sottogruppo a prognosi più favorevole. La sopravvivenza più lunga di questi pazienti potrebbe favorire la comparsa di crisi epilettiche per la maggiore possibilità di interazione tra tessuto sano e tumorale con conseguente genesi di un focus epilettogeno.

Inoltre, la durata dell'intervallo libero da crisi indica che in genere le crisi nella nostra casistica non si sono verificate durante la radioterapia. Questo potrebbe rappresentare un indicatore indiretto dell'effetto non induttivo di tale trattamento nei confronti delle crisi epilettiche. Dalla nostra casistica non si evince nessun dato certo di efficacia della profilassi anticonvulsiva.



RUOLO DELLA TEMOZOLAMIDE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI BASSO GRADO IN AREE CRITICHE CON EPILESSIA

C. Parlato, G. Fasano, I. Di Muccio, C. Gragnaniello, R.S. Parlato, L. Frascadore, A. Moraci

Dipartimento di Neurochirurgia e Neuroradiologia, Seconda Università Napoli

Obiettivi: I gliomi di basso-grado che presentano come unico sintomo le manifestazioni epilettiche hanno prognosi più favorevole. La valutazione della durata della storia naturale e della qualità di vita del paziente, per lesioni in sedi critiche come l'emisfero dominante, devono guidare le scelte terapeutiche. In letteratura vi è controversia riguardo le opzioni terapeutiche, essendo proposte l'osservazione clinica, il trattamento chirurgico immediato, che può essere parziale o radicale, la radioterapia e la chemioterapia o combinazione di queste. In questo studio viene valutata l'efficacia del protocollo terapeutico chemioterapico ciclico con temozolomide nel ridurre il trattamento anticomiziale in questi pazienti.

Materiali e metodi: Sono stati trattati 5 pazienti affetti da gliomi di basso grado, tre uomini e due donne: due pazienti presentavano una lesione in sede fronto-parietale sinistra, un paziente in sede temporale profonda sinistra, uno in sede frontale retrocoronarica sinistra e un paziente presentava un glioma del corpo calloso. I pazienti avevano un'età compresa tra 40 - 70 anni. La sintomatologia era caratterizzata da crisi convulsive generalizzate e/o parziali e disturbi del linguaggio (disfasia motoria e transcorticale). Sono stati trattati con asportazione parziale della lesione i pazienti che presentavano segni neurologici o progressione radiologica della malattia. Questi stessi successivamente, ed i restanti pazienti non operati, sono stati 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 con frequenza trimestrale.

Risultati: I pazienti con manifestazioni sindromiche, con terapia antiepilettica, hanno presentato una significativa riduzione della frequenza delle crisi epilettiche. Nel paziente con glioma temporale sinistro si è riscontrato un netto miglioramento della disfasia transcorticale sensoriale ad un anno di trattamento chemioterapico. Due pazienti hanno presentato occasionali crisi epilettiche focali. Il follow-up neuroradiologico ad un anno non ha documentato regressioni significative delle lesioni gliomatose, ma in tutti i casi si è osservata stabilità neuroradiologica (Stable Disease SD). Il trattamento chemioterapico è stato ben tollerato, tranne in un paziente che ha presentato tossicità ematologica di grado I ed episodi di vomito regrediti farmacologicamente.

Conclusioni: In letteratura l'incidenza di stabilizzazione della malattia presenta un valore tra il 28% e il 65%. I nostri risultati preliminari sono incoraggianti, per la qualità di vita dei pazienti affetti da gliomi di basso grado. L'esiguo numero di pazienti non permette di trarre conclusioni definitive. La possibilità di ridurre la terapia anticomiziale rappresenta un ulteriore beneficio per la qualità di vita del paziente. Più complessa è la valutazione della durata della sopravvivenza per la lunghezza della storia naturale di queste lesioni. In conclusione possiamo affermare che la temozolomide rappresenta un ottimo chemioterapico anche per il trattamento dei gliomi di basso grado, con scarsa tossicità.



RADIOTERAPIA E POLICHEMIOTERAPIA NEL MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO

A. Fiumani, A. Silvani, A. Salmaggi, M. Eoli, E. Lamperti, P. Gaviani, A. Botturi, I. Milanese¹, G. Filippini², B. Pollo³, G. Broggi¹, A. Boiardi

Dipartimento di Neuro-oncologia, ¹Neurochirurgia, ²Neuro-epidemiologia, ³Neuro-patologia Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta" Milano

In questo studio abbiamo valutato la storia clinica di un gruppo di adulti trattati in Istituto per medulloblastoma, negli anni 1993-2005. In questi Pazienti abbiamo valutato il PFS, la sopravvivenza totale e le tossicità correlate ai trattamenti.

Si tratta di 34 soggetti (7F, 27M), con età mediana di 31 aa (range 18-71 aa). Tutti i Pazienti sono stati operati ed in seguito sottoposti a radioterapia craniospinale più boost locale. Prima del completamento della radioterapia hanno eseguito tre cicli di chemioterapia con Cisplatino e VP16 (etoposide). Tutte le neoplasie risultavano sottotentoriali (11 coinvolgenti il IV ventricolo e 23 l'emisfero cerebellare). All'esordio 6 pazienti si presentavano con idrocefalo e sono stati sottoposti a derivazione ventricolo peritoneale. 22 Pazienti hanno avuto una resezione completa della neoplasia, sette una resezione subtotale (> 50%) e 5 una resezione parziale. In 22 Pazienti la diagnosi è stata di medulloblastoma in 12 di medulloblastoma desmoplastico.

Nella stadiazione post-intervento 2 pazienti presentavano un liquor positivo e 5 avevano dei reperti RM suggestivi per disseminazione leptomeningea.

Tutti i Pazienti sono stati trattati con una associazione Cisplatino (40 mg/mq giorni 1-3) ed etoposide 120 mg/mq (giorni 1-3), trattamento ripetuto ogni 4 settimane per complessivi tre cicli.

La radioterapia è stata somministrata su encefalo e nevrasse in 20 frazioni di 18.5 Gy/ die per complessivi 36 Gy, seguiti da un boost di 18,8 GY in dieci frazioni sulla FCP.

Tredici dei 34 pazienti hanno presentato una ripresa di malattia, 8 sono state le riprese locali di malattia. 4 pazienti hanno presentato invece una disseminazione subependimale della malattia. Un Paziente ha sviluppato come prima sede di ricaduta di malattia il pacchetto linfonodale inguinale. Una Paziente dopo la terza ripresa di malattia locale ha sviluppato plurime metastasi vertebrali. Alla ripresa di malattia 7 sono stati rioperati e 2 trattati con radiochirurgia stereotassica.

Il median relapse free survival (Kaplan Meyer) per l'intero gruppo di Pazienti è risultato di 8,4 anni (95% CI 7.1-10). Il Median Survival Time è risultato di 10,34 anni (95% CI 8.4-12.1) con 24 pazienti vivi all'aprile 2006 (range 6-156 mesi).

La leucopenia di grado II è stata la complicanza più osservata dopo chemioterapia ed ha interessato il 15 % dei Pazienti. Al momento non si segnalano complicanze neurologiche tardive (leuoencefalopatie, radionecrosi, neoplasie indotte).

I dati di questo studio, ottenuto in un gruppo di pazienti consecutivi affetti da una malattia rara, si collocano, per sopravvivenza, al vertice dei risultati segnalati in letteratura. È da sottolineare come i risultati non siano dissimili da quelli ottenuti in casistiche pediatriche e suggeriscano la prosecuzione dell'esperienza in più ampio studio randomizzato.



PNET PRIMITIVO CENTRALE INTRARACHIDEO INTRADURALE EXTRAMIDOLLARE CERVICALE IN SOGGETTO CON SCLEROSI MULTIPLA CONCOMITANTE: ANALISI DI UNA CONDIZIONE DI MALATTIA ECCEZIONALMENTE RARA

N. Platania, G. Barbagallo, E. Albanese, F. Patti*, V. Albanese

*Dipartimento di Neuroscienze Università degli Studi di Catania, Sezione di Neurochirurgia,
Sezione di Neurologia I, Azienda ospedaliero universitaria Policlinico di Catania

La localizzazione intrarachidea primaria di un tumore neuroectodermico primitivo (PNET) è estremamente rara essendo stati descritti in letteratura solamente 29 casi. Del tutto eccezionale appare invece l'associazione tra PNET spinali e sclerosi multipla (SM) non essendo, a nostra conoscenza riportati casi di associazione tra queste due condizioni di malattia. Sotto il profilo istopatologico gli PNET devono essere differenziati in forme centrali (cPNET) e periferiche (pPNET), le quali differiscono profondamente sotto il profilo immunostochimico e genetico, manifestando anche un differente comportamento clinico in termini di aggressività locoregionale e metastatizzazione periferica e richiedendo differenti protocolli di trattamento oncologico chemio e radioterapico (1). L'associazione tra PNET e SM, sotto il profilo patogenetico appare controversa, ma analogamente a quanto riportato in letteratura per l'associazione tra SM ed altre neoplasie gliali o ependimarie (2), l'ipotesi patogenetica più accreditabile è quella dello sviluppo progressivo della neoplasia attraverso un processo di trasformazione neoplastica di cellule gliali reattive presenti nelle aree di demielinizzazione. Gli autori presentano il caso di una donna di 41 anni affetta da 8 anni da sclerosi multipla relapsing remittent, con esordio di malattia con placca demielinizzante a livello spinale cervicale C3-C4. Dopo trattamento cortisonico, ed immunosoppressivo la paziente presentò una remissione completa della sintomatologia di esordio disestesica e cervicobrachialgica bilaterale, accompagnata da scomparsa della placca di demielinizzazione midollare cervicale. Il follow-up clinico e neuroradiologico MR dimostrò un quadro di stabilità della malattia sino al settembre 2005, epoca in cui comparve cervicobrachialgia sinistra. Un nuovo esame MR encefalo e spinale in toto evidenziò la presenza di un processo espansivo intrarachideo intradurale extramidollare C5-C6 anterolaterale sinistro. La paziente venne quindi sottoposta a emilaminectomia C4-C6 sinistra e ad asportazione della neoplasia intradurale che intraoperatoriamente appariva originare dalla exit zone della radice posteriore C6. Il decorso postoperatorio fu regolare e privo di complicanze neurologiche. In relazione all'esito dell'esame istopatologico di cPNET la paziente fu avviata a trattamento radioterapico del nevrasso (5000 Gy) e chemioterapico con antracicline. Al follow-up dell'Aprile 2006 la paziente è libera da malattia con un KPS di 100. Il caso viene riportato alla luce della sua assoluta peculiarità rappresentata dalla, sino ad oggi non riportata, associazione tra una neoplasia di per sé estremamente rara a livello spinale come lo PNET e la SM.

Bibliografia

- 1) Kampman WA, Kros JM, De Jong THR, Lequin MH: Primitive neuroectodermal tumours (PNETs) located in the spinal canal; the relevance of classification as central or peripheral PNET. *J Neurooncol* 15:1-8, 2005
- 2) De la Lama A, Gomez PA, Boto GR et al: Oligodendroglioma and multiple sclerosis. A case report. *Neurochirurgia* 15: 378-383, 2004



METASTASI POLMONARE DA GBM: DESCRIZIONE DI UN CASO

C. Mocellini, M. Borgognone, E. Grasso

Div. Neurologia, Ospedale S. Croce, Cuneo

La metastatizzazione extraneurale del GBM (glioblastoma multiforme) è rara; avviene per lo più a livello polmonare, linfonodale e meno frequentemente a livello osseo od epatico. I casi riportati in letteratura sono aneddotici e non esiste una stima di incidenza autoptica. Descriviamo un caso di metastasi polmonare in un paziente in fase di remissione di malattia cerebrale; la diffusione metastatica polmonare è stata la causa di morte del paziente. Il paziente, NM, maschio, di anni 53, in aprile 2004 ha eseguito accertamenti neuroradiologici in seguito a cefalea ingravescente. La TC e RMN dimostravano un processo occupante spazio frontotemporale dx, asportato con chirurgia macroscopicamente radicale nel maggio 2004, senza esiti clinici (KPS=100). L'istologia era di glioma di IV grado. È stato poi sottoposto a RT secondo schema standard terminata ad agosto 2004, e successivamente a terapia adiuvante con Temodal sec schedula standard completando 9 cicli (da settembre 2004 ad aprile 2005) senza tossicità ematologica. Le RMN encefaliche di controllo, eseguite ogni 3 mesi, non evidenziavano malattia residua.

Ad aprile 2005 il paziente ha cominciato a lamentare dolore alle ultime coste a sinistra con neutrofilia senza febbre: gli accertamenti radiologici hanno evidenziato una massa polmonare basale sx, con cospicuo versamento pleurico; sono risultati negativi il citologico su liquido pleurico ed il brushing per cui è stato sottoposto a biopsia transtoracica: l'istologico era compatibile con GBL, sovrapponibile a quello della lesione cerebrale asportata 1 anno prima.

In attesa di una seconda valutazione dell'istologico (effettuata cortesemente dal Prof. Giangaspero a Roma) il paziente è stato sottoposto a RT palliativa sulla massa polmonare (20Gy) e numerose toracentesi.

Dopo conferma dell'istologico è stato trattato con fotoemustina 100 mg/MQ, 1° e 8° gg, con un ciclo di mantenimento poi ogni 5 settimane senza tossicità ematologica, ma senza alcun beneficio radiologico.

In breve il paziente è peggiorato clinicamente con cachessia e dispnea progressiva ed è morto il 19 settembre 2005. L'ultima RMN cerebrale eseguita a luglio 2005 era negativa per recidiva.

In letteratura è riportata la mediana di apparizione delle metastasi extraneurali (mediana di tempo a cui compaiono le metastasi dopo la diagnosi del primitivo cerebrale) intorno ad 1 anno come nel nostro caso; la localizzazione è per lo più pleuro-polmonare (come nel nostro caso) o linfonodale, spesso sono pazienti operati, con sopravvivenza più lunga e con malattia cerebrale in remissione, in alcuni casi è stata descritta un risposta alla chemioterapia che noi non abbiamo osservato.

Le vie di metastatizzazione sono ancora sconosciute e sono state avanzate varie ipotesi, una maggior conoscenza della biologia di questi tumori ci spiegherà forse perché la metastatizzazione extraneurale sia così rara.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**Sessione Plenaria:
I GLIOMI DI III GRADO**



GLIOMI DI III GRADO: INQUADRAMENTO BIOPATOLOGICO

F. Giangaspero

*Dipartimento di Medicina Sperimentale Università di Roma "La Sapienza",
IRCS Neuromed Pozzilli (Is)*

La classificazione OMS 2000 per le neoplasie del Sistema Nervoso Centrale definisce con il grado III neoplasie biologicamente maligne ma con sopravvivenze più lunghe rispetto a quelle di grado IV quali il glioblastoma in età adulta o le neoplasie embrionarie in età pediatrica. Le neoplasie gliali di grado III comprendono un gruppo eterogeneo con differenti comportamenti biologici e risposte variabili alla terapia adiuvante. Tra queste la meglio caratterizzata è l'astrocitoma anaplastico i cui criteri istologici per differenziarlo dall'astrocitoma diffuso (Grado II OMS) e il glioblastoma (Grado IV OMS) sono ben riproducibili e prognosticamente importanti in quanto è statisticamente dimostrato che pazienti con astrocitoma grado III hanno sopravvivenze intermedie tra il grado II ed il grado IV.

Per quanto riguarda le neoplasie oligodendrociarie la situazione è più complessa. La classificazione OMS non prevede un grado IV, ed il grado III (oligodendroglioma anaplastico) viene distinto dal grado II su una base di criteri di maggiore cellularità e mitosi, mentre proliferazione vascolare e necrosi non rappresentano un requisito assoluto a differenza di quanto stabilito per le neoplasie astrocitarie. In alcuni casi, quando sono presenti necrosi con pseudopalisate la distinzione con un glioblastoma può essere difficile. Molti oligodendrogliomi grado III condividono con i gradi II la perdita dei cromosomi 1p e 19q. In questi casi, la prognosi è favorevole con sopravvivenze medie di 10 circa. In assenza di questi markers molecolari la prognosi è simile a quella degli astrocitomi grado III o dei glioblastomi (grado IV).

La definizione istologica delle forme miste oligo-astrocitarie anaplastiche (grado III OMS) è nella maggioranza dei casi arbitraria ed il peso dei dati molecolari (perdita 1p/19q, mutazione p53 ecc.) ai fini prognostici è determinante.

Analogamente agli oligodendrogliomi, la classificazione OMS non prevede per gli ependimomi un grado IV. L'ependimoma grado III (anaplastico) viene definito come un ependimoma con aumentata cellularità, atipie citologiche, mitosi frequenti, e (non obbligatorie ai fini del grading) proliferazione vascolare e necrosi. Tuttavia, dall'analisi della letteratura si rileva che, per le neoplasie ependimarie il grading istologico ed il decorso clinico non sempre correlano tra loro.

L'avvento di markers molecolari sempre più specifici da affiancare all'istologia tradizionale renderanno il grading delle neoplasie gliali sempre più obiettivo e prognosticamente più efficace.



I GLIOMI DI III GRADO. DIAGNOSI NEURORADIOLOGICA

S. Bastianello

Istituto Neurologico Irccs "C. Mondino", Pavia

I tumori cerebrali, in particolar modo quelli di alto grado, rappresentano lesioni per le quali la corrente terapia chirurgica, la chemioterapia (CHT) e la radioterapia (RT) raggiungono ancora risultati poco soddisfacenti e limitati.

Le tecniche convenzionali di diagnostica per immagine sono fondamentali per la programmazione dell'intervento chirurgico e per la valutazione della risposta terapeutica, ma non forniscono una precisa localizzazione né dei margini della lesione, né della rappresentazione corticale cerebrale delle aree critiche come le aree motorie o del linguaggio. Le tecniche avanzate sono in grado di documentare i margini del tessuto patologico e la sua relazione con le aree cerebrali superiori, risultando inoltre efficaci nella valutazione del grading istologico confortato dai dati biotici.

Le tecniche di RM avanzate consistono nella Diffusione (DWI), nella Trattografia (DTI), nella Perfusione (PWI), nella Spettroscopia (MRS) e nella Risonanza Magnetica funzionale (fMRI).

Con la DWI viene valutata l'alterazione del movimento delle molecole d'acqua all'interno del tumore rispetto alla sostanza cerebrale adiacente, mentre con il DTI viene studiata la distribuzione delle fibre mieliniche nella sostanza bianca. La PWI, d'altra parte, permette di valutare la vascolarizzazione del tumore, generalmente aumentata nelle lesioni maligne.

La MRS ci consente di comprendere le profonde alterazioni metaboliche intra-tumorali; un'alterazione dei rapporti tra i metaboliti, in particolare tra NAA e Cho, è indicativa della presenza di tumore cerebrale primitivo; tali alterazioni possono inoltre essere riscontrate nella sostanza bianca apparentemente normale, adiacente al tessuto macroscopicamente patologico, dove invece la RM convenzionale non evidenzia nulla. Sempre con la spettroscopia si è in grado di quantificare l'alterazione dei rapporti dei metaboliti in relazione al grado istologico tumorale.

La fMRI consente di valutare l'attivazione corticale cerebrale conseguentemente ad uno stimolo di varia natura, permettendo quindi di studiare la funzionalità delle aree corticali adiacenti alla lesione. Questo risulta di primaria importanza nella programmazione di una terapia chirurgica e/o radioterapica.

Tutti i dati ottenuti dopo essere stati acquisiti e rielaborati, vengono generalmente inseriti in un programma di neuronavigazione, che consente di localizzare in tempo reale la sonda chirurgica sulle immagini radiologiche, con la possibilità di effettuare biopsie multiple in specifiche aree neoplastiche per un più corretto approfondimento diagnostico, oltre che per un più efficace risultato chirurgico.

L'utilità di queste tecniche riguarda inoltre la quantificazione della risposta terapeutica alla chirurgia, alla radioterapia e alla chemioterapia.

È possibile dunque affermare che la combinazione di tecniche di RM avanzate e neuronavigazione rappresenta un eccellente metodo di approccio ai tumori cerebrali.



TERAPIA CHIRURGICA DEI GLIOMI DI III GRADO DI MALIGNITÀ

G. Broggi, C. Marras

Dipartimento di Neurochirurgia Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano

I tumori gliali di alto grado di malignità (glioblastoma multiforme e astrocitoma anaplastico: rispettivamente III e IV grado della classificazione WHO) rappresentano il 20-50% di tutti i tumori primitivi del sistema nervoso centrale e la loro prognosi e le indicazioni al tipo di trattamento rappresentano un argomento attualmente oggetto di discussione.

Il trattamento chirurgico è una delle principali opzioni terapeutiche e, grazie al progresso tecnologico, alle acquisizioni di biologia molecolare e allo sviluppo di altre discipline (Neuroanestesia e Rianimazione, Neuroradiologia, Neuro-oncologia) ha permesso di ampliare le indicazioni e ottenere una sensibile riduzione della morbidità, della sopravvivenza e un miglioramento della qualità di vita.

L'indicazione al tipo e modalità di trattamento chirurgico è pressoché sovrapponibile nei gliomi di III e IV grado. Oggetto di discussione in letteratura è invece la distinzione tra neoplasie gliali di II grado di malignità con aree focali di anaplasia e gliomi di III grado di malignità; secondo alcuni autori infatti entrambe le entità istopatologiche sono assimilabili in un unico gruppo ma secondo altri la differente sopravvivenza le rende distinte. Inoltre la diagnosi di neoplasie gliali con aree di anaplasia è sempre più frequente e da questo punto di vista l'atteggiamento "wait and see" delle neoplasie considerate di basso grado non sarebbe quello di scelta.

In fase diagnostica le indagini neuroradiologiche di tipo morfologico non sono sempre in grado di fornire dati sufficienti per distinguere un glioma di basso grado da uno di alto grado di malignità; la presa di contrasto infatti è assente nel 30% dei pazienti con astrocitoma anaplastico e nel 4% dei pazienti con glioblastoma multiforme. Russel e Rubinstein hanno evidenziato aree di anaplasia nel 50% dei gliomi considerati preoperatoriamente di basso grado e l'analisi istologica condotta da Muller su 72 recidive di glioma di basso grado; evidenzia nel 55% dei casi un astrocitoma anaplastico e nel 30% dei casi un glioblastoma multiforme. La RM spettroscopica è in grado di individuare aree lesionali a più alto "turn over" cellulare (picco della colina) e contribuisce così verso la migliore scelta terapeutica e il prelievo di tessuto patologico utile per un'accurata diagnosi.

La chirurgia e l'entità di tessuto asportato rappresentano il fattore prognosticamente più favorevole; pertanto uno degli obiettivi principali della chirurgia consiste nell'asportazione più ampia possibile del tumore preservando le aree contigue funzionalmente eloquenti. Attualmente è possibile definire le aree eloquenti attraverso numerose procedure; il test di Wada è sicuramente utile nella definizione dell'emisfero dominante, ma nel caso delle neoplasie intrassiali è necessario l'uso di metodiche più specifiche. Il monitoraggio intraoperatorio con la corticografia e stimolazione delle fibre sottostanti permette di definire con precisione l'area eloquente. Se, nei casi in cui deve essere analizzato il linguaggio, è necessaria la collaborazione del paziente; nei casi in cui lo studio è focalizzato sull'attività motoria è sufficiente, in anestesia generale, una completa decurarizzazione e l'ausilio di monitoraggi neurofisiologici (EMG). La RM funzionale (RMf) e la Diffuse Tensor Imaging (DTI) permettono di documentare rispettivamente le aree di attivazione dell'area eloquente d'interesse e le fibre ad esse correlate. Il vantaggio di queste metodiche (caratteriz-



zate da alta sensibilità e specificità) consiste non solo nella possibilità di pianificare l'intervento, ma anche di essere utilizzate nelle tecniche di neuronavigazione, permettendo il risparmio delle strutture eloquenti e la riduzione dei tempi di monitoraggio neurofisiologico. Pur avendo lo scopo di una radicalità radiologica, si privilegia così la qualità della vita a scapito di un eventuale residuo neoplastico che potrà essere successivamente affrontato in modo selettivo grazie ai progressi delle terapie neuro-oncologiche (chemioterapia loco-regionale) e radioterapiche (radioterapia mirata e radioimmunoterapia).

La scelta del trattamento chirurgico di una recidiva di glioma maligno è possibile in pazienti di età inferiore ai 65 anni, con un Karnofsky (KPS) superiore a 70, "time to progression" superiore agli 8 mesi e ovviamente l'assenza di controindicazioni anestesologiche. In questi casi l'associazione del trattamento chirurgico con la chemioterapia intratecale locoregionale permette un significativo incremento della sopravvivenza.

La tecnica di Convection Enhanced Delivery (CED) viene attualmente impiegata nel trattamento dei residui di neoplasia in area eloquente o di recidive di neoplasia gliale di alto grado per cui vi è indicazione alla resezione chirurgica parziale o in cui questa è controindicata. La CED consiste nella somministrazione intralesionale di farmaci antitumorali e permette di raggiungere concentrazioni del farmaco superiori a quelle ottenibili dopo somministrazione per via sistemica. Questa metodica consente di utilizzare farmaci che per le loro caratteristiche chimico-fisiche non sono in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica.

Rispetto agli altri sistemi di somministrazione loco regionale (polimeri veicolanti sostanze antitumorali), la CED, per la sua maggiore diffusione, si dimostra più efficace quando l'area tumorale da trattare è più estesa ma è controindicata nei casi in cui la lesione è cistica e/o contigua alle vie liquorali. In questi casi l'uso dei polimeri permette di ridurre l'incidenza di effetti collaterali.

La chirurgia permette inoltre la raccolta di una quantità di tessuto tale da favorire un'approfondita analisi istopatologica, molecolare e genetica. Oltre alla estesa analisi istopatologica è infatti possibile l'analisi quantitativa e qualitativa recettoriale per l'eventuale uso terapeutico di differenti agenti antitumorali; inoltre l'analisi molecolare (ad es. MGMT) e genetica della LOH dei siti 1p, 10q, 17p, 19q permette di definire la chemiosensibilità e la prognosi. La raccolta di una quantità adeguata di tessuto è utile anche per la realizzazione di terapie adiuvanti come la cosiddetta vaccinazione antitumorale.

In conclusione la chirurgia volta all'asportazione e analisi della lesione integrata con i recenti progressi delle metodiche neuroradiologiche, le nuove acquisizioni sulla biologia dei tumori, e le terapie adiuvanti, rappresenta un momento fondamentale nella cura dei gliomi di III e IV grado di malignità.



LA RADIOTERAPIA NEI GLIOMI DI III GRADO

U. de Paula

Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma

La classificazione WHO (2000) dei gliomi definisce i gliomi di grado III (astrocitoma anaplastico) e IV (glioblastoma) sotto l'unica denominazione di *gliomi ad alto grado* e per tale motivo i due istotipi vengono per lo più considerati insieme nei trials clinici per la valutazione dei risultati terapeutici. Il riscontro costante della differente e migliore prognosi nei gradi III rispetto ai glioblastomi, indica tuttavia la necessità di considerarli separatamente. Ad esempio nella metanalisi del *Glioma Trialists Group (Lancet, 2002;329:1011-1018)*, la percentuale di sopravvivenza a due anni nei glioblastomi trattati inizialmente con radioterapia da sola o con radioterapia più chemioterapia è del 9 e 13% rispettivamente, ma è sensibilmente migliore, 31 e 37% rispettivamente, nei pazienti con astrocitoma anaplastico. Inoltre, come emerge da studi retrospettivi, gli oligodendrogliomi anaplastici (grado III) mostrano una particolare sensibilità alla chemioterapia ed hanno una prognosi migliore di quella degli astrocitomi anaplastici, mentre i pazienti affetti da forme miste (oligoastrocitomi grado III), hanno probabilmente una prognosi intermedia. La componente oligodendrogliale nei gliomi di grado III sembra dunque rappresentare un elemento prognostico di particolare importanza. In particolare come è stato dimostrato dagli studi di Cairncross (J. Natl Cancer Inst, 1998; 90:1473-1479) e successivamente, la prognosi migliore può essere correlata ad un sottogruppo di pazienti, largamente rappresentato in quelli affetti da oligodendroglioma (≈60%), in cui vi è una perdita di materiale genetico nei cromosomi 1p e 19q. Queste caratteristiche perdite genetiche sono meno frequenti nelle forme miste oligoastrocitarie (≈50%) e ancor meno negli astrocitomi anaplastici (≈20%). Il valore prognostico di queste caratteristiche genetiche dei tumori deriva da due recenti studi randomizzati: quello del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 94-02; Cairncross et al. Proc Am Soc Clin Oncol, 2004; 22:1500) e quello dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC 26961; Van den Bent et al. Proc Am Soc Clin Oncol, 2005;23:1503). Entrambi gli studi confrontano la radioterapia da sola alla radioterapia più chemioterapia con PCV (procarbazine, lomustina e vincristina) negli oligodendrogliomi anaplastici.

I risultati di entrambi gli studi indicano che la chemioterapia con PCV in aggiunta alla radioterapia aumenta l'intervallo alla progressione libera da malattia, ma non ha alcun effetto significativo sulla sopravvivenza. I pazienti con delezione dell'eterozigosi nelle due regioni genomiche 1p/19q, hanno una sopravvivenza mediana superiore a 6 anni rispetto alla sopravvivenza mediana di 2-3 anni di quelli che non evidenziano la delezione (sovrapponibile quindi alla sopravvivenza mediana degli astrocitomi anaplastici). Tutte queste osservazioni recentemente hanno pertanto generato un certo entusiasmo a trattare gli oligodendrogliomi con una chemioterapia in prima linea e a differire la terapia radiante. Tuttavia tale atteggiamento è meno razionale di come si è portati a credere. Infatti la delezione 1p/19q non va interpretata soltanto come una maggiore sensibilità alla chemioterapia, ma soprattutto deve essere indicativa di un comportamento più indolente e di una crescita meno aggressiva a prognosi più favorevole in assoluto, anche dopo la sola radioterapia. L'intervallo di progressione libera da malattia dopo sola radioterapia nell'oligodendroglioma anaplastico è di oltre 5 anni nei pazienti con delezione dell'eterozigosi 1p/19q, ma solo 9 mesi in mancanza della delezione. Fino ad ora i trials clinici non hanno



dimostrato che questi tumori debbano essere trattati in modo diverso dagli altri tumori gliali. L'aggiunta del PCV alla radioterapia post-operatoria non migliora la sopravvivenza degli oligodendrogliomi anaplastici confrontata con la chemioterapia (PCV) somministrata al momento della progressione così come dimostrato dai due trials di fase III: quello dell'intergruppo RTOG, NCCTG, SWOG, NCI CTG and ECOG, e quello dell'EORTC. L'oligodendroglioma anaplastico con perdita dell'eterozigosi 1p/19q, deve essere pertanto visto non solo come un tumore chemiosensibile, ma soprattutto come una diversa entità biologica che esibisce una migliore prognosi ai trattamenti. I risultati dei futuri trials disegnati su tali elementi saranno disponibili tra diversi anni, vista la prognosi favorevole degli oligodendrogliomi con delezione 1p/19q. Pertanto fino ad ora non vi è alcun razionale a proporre la radioterapia ad una chemioterapia di prima linea soprattutto per residui post-chirurgici di dimensioni relativamente piccole. Questo significherebbe sostituire un trattamento focale di breve durata, la radioterapia, con un trattamento chemioterapico prolungato e sistemico che espone ad una certa tossicità l'intero organismo. Più attrattivo, anche se ancora speculativo, può essere considerato l'impiego della temozolomide in concomitanza con la radioterapia. Il farmaco, che ha rivelato un effetto radiosensibilizzante negli studi sperimentali e clinici, è senz'altro più maneggevole ed ha dimostrato una buona compliance per i pazienti.

Per ciò che concerne le tecniche radioterapiche, c'è da rilevare che, nonostante i progressi tecnologici e gli elementi innovativi con apparecchi sempre più sofisticati, non c'è stato un sostanziale e corrispondente miglioramento della prognosi dei gliomi di grado III. Attualmente disponiamo di diverse metodologie tutte finalizzate alla massimalizzazione della dose al tumore: radioterapia conformazionale (3D-CRT), radiochirurgia stereotassica (SRS), radioterapia stereotassica (SRT), radioterapia ad intensità modulata (IMRT), tutte tecniche che tendono a somministrare dosi elevate al tumore, ma tuttavia non sufficientemente elevate per eradicare in modo definitivo la malattia.



GLIOMATOSI CEREBRALE: UN'ENTITÀ EMERGENTE

R. Rudà, D. Guarneri

*Divisione di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze e Oncologia,
ASO San Giovanni Battista e Università di Torino*

Sarà presentata una revisione della letteratura riguardo gli aspetti molecolari, patologici, clinici, di neuroimmagine e terapeutici della gliomatosi cerebrale.

Viene riportato inoltre uno studio multicentrico sponsorizzato dall'AINO (Associazione Italiana di Neuro-Oncologia) sulla temozolomide. A partire dal 1999, 41 pazienti con diagnosi di gliomatosi cerebrale istologicamente confermata (biopsia o resezione parziale) sono stati trattati con temozolomide o alla progressione dopo precedente radioterapia/chemioterapia o upfront. La diagnosi istologica era di glioblastoma in 3 casi, glioma maligno in 6, astrocitoma anaplastico in 7, astrocitoma gemistocitico in 2, astrocitoma in 12, oligastrocitoma anaplastico in 1, oligoastrocitoma in 1, oligodendroglioma in 4, proliferazione gliale compatibile con gliomatosi cerebrale in 5. Le caratteristiche dei pazienti erano le seguenti: età mediana 49 anni (range 14-70 anni), 21 maschi e 20 femmine, KPS mediano alla diagnosi 80 (range 50-90). I sintomi all'esordio erano i seguenti: crisi epilettiche (20 pazienti), ipertensione endocranica (8), deficit motori (7), alterazioni comportamentali (2), sonnolenza e diplopia (3), vertigine oggettiva e vomito (1). Alla RM pre-trattamento, 19/32 mostravano almeno un nodulo assumente contrasto. Ventidue dei 41 pazienti sono stati trattati upfront, mentre 19 hanno ricevuto radioterapia o chemioterapia con nitrosouree prima della Temozolomide. Tutti i pazienti sono stati trattati con Temozolomide 200 mg/m² per 5 giorni ogni 4 settimane fino a progressione o tossicità. La risposta è stata valutata, in accordo con i criteri di Macdonald, sulla risonanza magnetica (sequenze T1-pesate con gadolinio e sequenze FLAIR).

Il numero di cicli praticati variava tra 1 e 20, con una mediana di 7. Due pazienti (5%) hanno presentato una CR delle aree assumentive mezzo di contrasto, 2 pazienti (5%) una PR delle aree iperintense in FLAIR, 5 (12%) una minor response, 16 (39%) una SD and 16 (39%) una PD. La percentuale di risposte complessive (CR + PR + "minor response") è stata del 22%. La mediana dell'intervallo libero da malattia (TTP) era di 9 mesi (range 1-27), con una sopravvivenza mediana di 13 mesi (range 3-123), un PFS a 6 mesi del 66% e a 12 mesi del 43%. I tumori oligodendrogliali hanno mostrato un tasso di risposta pari al 43% e un TTP di 11 mesi. Benefici clinici sono stati osservati in 12/41 pazienti (29%): riduzione delle crisi epilettiche (10 pazienti), miglioramento dei deficit motori (1 paziente) o dei deficit cognitivi (1 paziente). La percentuale di risposte è risultata maggiore nei pazienti trattati alla progressione rispetto a quelli trattati upfront (14% versus 32%). Quattro pazienti su 35 (11%) hanno presentato una tossicità ematologica di grado III-IV (leucociti e piastrine).

Temozolomide sembra essere moderatamente efficace e ben tollerato nella gliomatosi cerebrale. Per migliorare l'efficiacia della Temozolomide nel trattamento upfront è in programma uno studio AINO di fase II con regime continuativo/intensificato.



I GLIOMI DI III GRADO: LA VALUTAZIONE NEURORADIOLOGICA DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

M.G. Bruzzone, M. Eoli, A. Erbetta, L. Minati, F. Ghielmetti, D. Aquino, C. Maccagnano, G. Finocchiaro

Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano

Nonostante i progressi tecnologici in neuroradiologia ed in neurochirurgia, l'elaborazione di nuovi protocolli radio e chemoterapeutici e la sperimentazione di strategie terapeutiche innovative la prognosi dei gliomi maligni non è significativamente migliorata. Per questo motivo è estremamente importante poter valutare precocemente la risposta al trattamento in modo da individuare pazienti non responsivi ed indirizzarli a trattamenti diversi.

Le problematiche del follow-up neuroradiologico sono quindi:

- a. la valutazione dell'entità della resezione ed il riconoscimento del residuo tumorale dopo l'intervento chirurgico o di una recidiva a distanza di tempo
- b. la valutazione dell'efficacia e degli effetti collaterali di radio e chemioterapia e di eventuali terapie innovative.

Durante l'ultimo decennio, al fine di aumentare ulteriormente la sensibilità e la specificità diagnostica dell'esame di risonanza magnetica, è stato dedicato un crescente impegno allo sviluppo di tecniche avanzate di imaging (fMRI, 1H-MRS, DWI, DTI PWI). Tali tecniche, integrative e non sostitutive dell'imaging convenzionale, stanno profondamente cambiando l'approccio neuroradiologico al paziente oncologico, aggiungendo alla valutazione anatomica una valutazione che integra elementi di metabolismo, funzionalità, e microstruttura.

A. Valutazione post-operatoria

La determinazione radiologica della radicalità è importante sia per la prognosi che per programmare successivi interventi terapeutici e si basa sull'evidenza di enhancement precoce postoperatorio.

Il controllo radiologico deve essere eseguito nella breve finestra temporale, fino a 48-72 ore prima che avvenga la "normale" alterazione di barriera successiva all'intervento. Questo enhancement è sottile e lineare nella prima settimana, poi ha un picco fino ad assumere un aspetto nodulare che può facilmente essere interpretato come tumore. In questa fase i margini della cavità operatoria mostrano necrosi coagulativa con rottura di barriera, perfusione di lusso, neovascolarizzazione e successiva formazione di tessuto di granulazione. Questa impregnazione tende progressivamente a ridursi fino a scomparire di norma a 2-3 mesi dall'intervento (può prolungarsi fino a 6 mesi senza acquistare significato di recidiva). In seguito l'impregnazione nodulare o diffusa a livello del focolaio operatorio è da considerare patologica, soprattutto se associata ad edema ed effetto di massa. Da tenere presente che l'assenza, al controllo RM precoce, di un enhancement poi evidenziato nel successivo follow-up, può dipendere anche dalle alte dosi di steroidi impiegate nel periodo perioperatorio. Un'impregnazione lineare a livello meningeo rappresenta invece un reperto costante, in particolar modo per tumori extra-assiali ma anche per tumori gliali che giungono in superficie ed è riscontrabile anche a distanza di tempo.



È necessario distinguere tra enhancement durale postoperatorio ed enhancement leptomeningeo da carcinomatosi, che segue la morfologia dei solchi e delle circonvoluzioni. Soltanto con un follow-up serrato si può diagnosticare precocemente la recidiva. Nei gliomi la maggior parte delle recidive compare entro 1-2 cm dal limite della resezione chirurgica e comunque nell'ambito del campo di trattamento radioterapico.

B. Valutazione dopo trattamento radio e chemioterapico

Per determinare la **risposta del tumore al trattamento radio e chemioterapico** è necessario calcolare le modificazioni dimensionali del tumore. I metodi di misurazione possono essere diversi, da calcolo dei diametri alla determinazione quantitativa del volume con definizione manuale del contorno sulle varie immagini (ROI) o metodi automatici e semi-automatici tramite sogliatura. Attualmente la valutazione fa riferimento ai criteri di MacDonald che si basano sulla valutazione dei diametri in combinazione con criteri clinici. Tuttavia, la valutazione dei contorni ha delle difficoltà intrinseche, a causa della natura infiltrante e della composizione cellulare disomogenea con aree di necrosi. Questo porta ad una notevole variabilità inter-osservatore. Inoltre, l'uso di steroidi può modificare l'aspetto del tumore sulla TC o sulla RM. Oltre 10 anni fa, MacDonald e collaboratori hanno suggerito di includere nella valutazione della risposta tumorale dei gliomi lo stato neurologico e l'uso di steroidi. Inoltre, le modificazioni lesionali possono essere a volte estremamente precoci (1-3 settimane) a volte dilazionate e, occasionalmente, si osservano solo molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Le **sequele** da trattamento radio e chemioterapico sono state distinte in acute, subacute e tardive relativamente al tempo di insorgenza rispetto alla terapia. Le sequele acute e subacute non presentano particolari problemi diagnostici. La radionecrosi rappresenta il danno radio-indotto più conosciuto. La sua incidenza è del 3-5% ed aumenta nei lungosopravvissuti. È correlata alla dose totale. I sintomi sono quelli della lesione espansiva endocranica e può essere parzialmente controllata da steroidi e terapia eparinica. L'asportazione chirurgica rappresenta, se possibile, il trattamento di elezione. Predilige la sostanza bianca e ricalca l'estensione e la morfologia delle curve di isodose. Da un punto di vista neuro-radiologico pone problemi di diagnosi differenziale con la recidiva tumorale perché insorge nella sede del tumore trattato, appare di segnale disomogeneo sia in T1 che in T2, ha spesso una componente emorragica e, dopo mezzo di contrasto, presenta un'irregolare impregnazione a cerchione festonato.

Tecniche "funzionali": Oltre alle tecniche di medicina nucleare (PET e SPECT), le tecniche avanzate di RM sono di aiuto nel follow-up post trattamento.

Spettroscopia RM al protone: il riscontro di un moderato o marcato aumento del picco dei composti della colina associato ad una riduzione di NAA e creatina suggerisce la recidiva tumorale. Se invece, in una lesione, si riscontra una diffusa riduzione di colina, creatina, NAA ci si orienta verso la radio-necrosi o si esclude comunque una recidiva in rapida crescita. Inoltre la presenza di lipidi nelle aree necrotiche è relativamente frequente nei casi di radionecrosi. L'accumulo di acido lattico, dimostrabile in alcuni casi di recidive, meno frequentemente, nei casi di radionecrosi, non è un fattore determinante della diagnosi.

Perfusione RM: il mappaggio del rCBV, consente questa differenziazione avviando al fatto che sia la recidiva che la radio-necrosi presentano un danno di barriera. Nel primo caso, come anche nella trasformazione maligna, avremo un aumento dell'rCBV, mentre in caso di radionecrosi avremo una netta diminuzione. Nelle aree irradiate l'rCBV è comunque ridotto rispetto al normale.

La particolare sensibilità della perfusione RM nell'evidenziare foci di elevata angiogenesi ed alterata permeabilità vascolare, la rende indicata nel follow-up di lesioni trattate con farmaci inibitori dell'angiogenesi. Non sono state ancora valutate con sicurezza la sensi-



bilità e specificità della tecnica; essa appare indubbiamente vantaggiosa rispetto a PET e SPECT per una risoluzione spaziale e temporale più elevata, l'immediata coregistrazione dei dati RM ed una riduzione dei costi e tempi d'esame.

Imaging di diffusione: il contributo alla differenziazione di tipi istologici ed allo studio dell'infiltrazione delle aree peritumorali ed edematose pare essere limitato. Tuttavia alcuni autori hanno ipotizzato anche sulla base di studi condotti con diffusione ad alto "b value" che bassi valori di ADC pre-trattamento possano indicare migliore responsività. Secondo un recente studio l'uso di mappe differenziali di diffusione può predire la risposta al trattamento già durante la radioterapia. Variazioni dovute a rigonfiamento e/o a lisi cellulare, che precedono variazioni volumetriche, potrebbero consentire di distinguere precocemente tumori responsivi e non-responsivi.

Meritano di essere trattate a parte le problematiche che riguardano il follow-up di tumori trattati con radio-chirurgia. Dal punto di vista anatomico-patologico non ci sono infatti differenze per quanto riguarda le sequele. I tempi d'insorgenza però sono diversi. I danni acuti si verificano più precocemente, a 12-48 ore, e sono transitori. I danni subacuti sono più ritardati rispetto alla terapia tradizionale. In questa fase si può osservare un rigonfiamento della lesione con impregnazione periferica che non deve essere interpretato come ripresa di lesione o mancata risposta al trattamento ma come reazione tissutale al tumore. Infatti, nei controlli successivi si ha una riduzione dal focolaio lesionale.

C. Prospettive

Negli ultimi anni sono state pubblicate oltre trecento ricerche sulle caratteristiche molecolari dei tumori del sistema nervoso. Alcune di queste alterazioni hanno un valore prognostico consolidato tale da permettere al clinico scelte terapeutiche più razionali e basate sulle caratteristiche specifiche delle neoplasie del singolo paziente. Ne sono un esempio, negli oligodendrogliomi e negli oligoastrocitomi, la perdita di eterozigosi sul cromosoma 1p,19q,10q e l'ipermetilazione del gene MGMT negli astrocitomi anaplastici e nei glioblastomi.

L'importanza delle caratteristiche RM dei gliomi maligni come indice prognostico è stata largamente studiata. È stata anche effettuata una correlazione tra le caratteristiche RM e le alterazioni genetico-molecolari del tumore negli oligodendrogliomi e nei tumori misti. Solo recentemente si è cercato di individuare le caratteristiche RM predittive dell'assetto genetico-molecolare dei glioblastomi. La possibilità di ipotizzare sulla base dei dati RM le caratteristiche genetiche dei glioblastomi e di ipotizzare se una lesione sia "de novo" o secondaria e lo stato di metilazione del gene MGMT può rivestire un ruolo importante nella pianificazione della successiva strategia terapeutica.

Bibliografia

- Compendio di Risonanza Magnetica. Cranio e rachide. G: Dal Pozzo ed. UTET Torino,2001, Cap. 17
- Ashok J. (Radiology 2000)
- Y. Mardor (Neoplasia 2004)
- M.J. Vos (Neurology 2003)
- C.Tsien. (Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005)
- M.C.Y. de Wit (Neurology 2004)
- Macdonald DR (J Clin Oncol1990);
- Megyesi, J. F. (Clin Cancer Res, 2004)
- Eoli M (Int J Cancer, 2006)
- Aghi, M. et al: Clin Cancer Res,2005; 11: 8600-5.
- Moffat (PNAS 2005)



GLIOMI DI III GRADO: DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE E ASPETTI PROGNOSTICI CORRELATI ALLA METILAZIONE DEL GENE DELL'MGMT

I. Morra¹, M. Forni¹, F. Pulerà¹, S. Pandiscia¹, A. Melcarne²,
M. Cacciacarne², G. Faccani², R. Rudà³, R. Soffietti³

Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Infantile Regina Margherita¹; Divisione di Neurochirurgia, Az. Ospedaliera CTO-CRF-M. Adelaide²; Servizio di Neuro-oncologia Clinica, Università e ASO S. Giovanni Battista Torino

I gliomi di III grado (astrocitomi e oligodendrogliomi) costituiscono un gruppo di tumori del Sistema Nervoso Centrale considerati maligni di per sé e per la tendenza intrinseca alla progressione verso i glioblastomi.

I criteri di diagnosi istologica che differenziano i gliomi anaplastici (III grado sec. OMS) dai glioblastomi (IV grado sec. OMS) sono stati rivisti e più chiaramente espressi dalla classificazione dell'OMS dei tumori del Sistema Nervoso Centrale del 2000, tuttavia la definizione degli astrocitomi di III grado copre ancora un ampio spettro istologico e la loro diagnosi riflette l'esperienza del patologo, la scrupolosità di ciascuna diagnosi, ma soprattutto il tipo di campione in esame. La disponibilità infatti di materiale biotico stereotassico anziché di tumori asportati chirurgicamente rende più facile l'errore di campionamento dovuto alla notevole variabilità istologica intratumorale (Burger, Scheithauer e Vogel 2002).

I gliomi di III grado inoltre pongono problematiche legate alla prognosi a distanza e alla eventuale ulteriore progressione maligna.

Nell'ambito del Polo Oncologico "Cittadella Ospedaliera" di Torino è stato eseguito uno studio retrospettivo relativo a pazienti affetti da gliomi di III grado, sottoposti a biopsia stereotassica o ad asportazione chirurgica nel periodo 1996-2005 presso l'Azienda Ospedaliera CTO-CRF-M. Adelaide di Torino. I pazienti sono stati successivamente trattati presso il Servizio di Neuro-oncologia dell'Azienda Ospedaliera di S. Giovanni Battista e della Città di Torino.

Dalle lesioni incluse in paraffina è stato estratto il DNA genomico, su cui è stata indagata la eventuale ipermetilazione del gene MGMT mediante tecniche di biologia molecolare (SP-PCR).

Di tutti i casi sono stati esaminati i seguenti parametri clinici: età, sede, estensione della lesione mediante RMN, sintomatologia all'esordio, estensione dell'asportazione chirurgica e trattamento post-chirurgico eseguito (chemio- e/o radio-terapia). Questi dati sono stati correlati con la prognosi in relazione alla metilazione o non metilazione del promoter del gene MGMT mediante analisi statistica uni- e multi-variata.



STORIA NATURALE E PROGNOSI DEGLI OLIGOASTROCITOMI ANAPLASTICI CON LOH DEL CROMOSOMA 10Q

C. Brogna*, M. Salvati^{o*}, A. Frati^{o*}, M. Piccirilli*, C. Delfinis*, A. De Lia*, R. Delfini*, G.P. Cantore*, F. Giangaspero^o

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

*Dipartimento di Neurochirurgia, INM Neuromed IRCCS, Pozzilli (Is)

Gli oligoastrocitomi anaplastici sono gliomi a componente mista astrocitaria e oligodendrogliale con una storia clinica e una prognosi spesso eterogenea. Nell'ottica di una riclassificazione dei tumori cerebrali che tenga conto anche dei dati di biologia molecolare, abbiamo studiato la delezione del cromosoma 10q in 14 pazienti con diagnosi istologica di oligoastrocitoma anaplastico (grado III sec. WHO). Il nostro scopo è stato quello di correlare la LOH del cromosoma 10q alla storia naturale e alla prognosi dei pazienti, al fine di comprendere la possibile appartenenza degli astrocitomi anaplastici con LOH 10q ad un sottogruppo omogeneo per storia clinica e prognosi. Tale casistica è stata poi confrontata con un'altra di 20 pazienti con oligoastrocitoma anaplastico senza LOH 10q.

Conclusioni: i pazienti con oligoastrocitoma anaplastico di grado III sec. WHO mostrano un comportamento biologico più aggressivo ed una sopravvivenza significativamente minore rispetto agli oligoastrocitomi anaplastici senza LOH 10q; la storia naturale e l'aggressività biologica degli oligoastrocitomi anaplastici con LOH 10q mimano quella del glioblastoma multiforme.



CHIRURGIA DEI TUMORI CEREBRALI DELLA SERIE GLIALE GRADO III IN AREA ELOQUENTE IN "AWAKE SURGERY" CON MAPPAGGIO INTRAOPERATORIO DELLA CORTECCIA SENSORI-MOTORIA E DELLE AREE DEL LINGUAGGIO

F. Di Biase, F. Garofano, F. Moruzzi, V. Ramponi, A. Vecchi, R. Padovani, M.A. Cavallo

¹Unità Operativa di Neurochirurgia, Arcispedale S. Anna, Ferrara

Introduzione: La chirurgia dei tumori della regione perisilviana mette fortemente a rischio l'integrità funzionale della corteccia sensorimotoria e delle aree del linguaggio.

Materiali e metodi: Fra il Gennaio 2005 e il Marzo 2006, 14 pazienti, destrimani, sono stati operati per gliomi localizzati a livello del giro precentrale, del giro postcentrale, anteriormente al giro precentrale ed in regione temporale in condizioni di veglia e mappaggio delle aree del linguaggio veniva effettuato con stimolazione bipolare di intensità crescente e durata massima di 4 s. La stimolazione corticale e l'espressione verbale sono stati "triggerati" assieme alla registrazione elettrocorticografica per assicurarne la sincronia ed escludere blocchi del linguaggio per crisi epilettica. Le mappe sensori-motorie e del linguaggio venivano contemporaneamente riportate sulle immagini RMN del neuro-navigatore per verificarne la relazione topografica in rapporto con i margini del tumore.

Risultati: In 12 pazienti la rimozione della neoplasia è stata macroscopicamente radicale, come confermato dalla RM post-operatoria. In 2 pazienti, invece, la rimozione è stata subtotale per la sovrapposizione del tumore ad aree eloquenti. Un paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico in posizione semiseduta senza alcuna complicanza intraoperatoria. In tutti i casi abbiamo osservato una ridotta tendenza al sanguinamento e l'assenza di edema durante l'asportazione della neoplasia. 4 pazienti hanno presentato una transitoria significativa attenuazione dei MEP durante la rimozione del tumore, ma in nessuno vi è stata una perdita del segnale motorio e somatosensoriale al termine dell'intervento e nessuno ha riportato sequele cliniche motorie post-chirurgiche. Il mappaggio diretto delle aree del linguaggio evidenziava distintamente delle aree funzionali corticali in tutti i 13 pazienti. 2 pazienti con tumore postcentrale e 3 con tumore anteriore al giro precentrale hanno presentato impaccio dell'eloquio durante la rimozione della neoplasia e in 2 di essi sono esitati modesti, seppur persistenti, disordini del linguaggio. Nessuna complicanza maggiore è stata osservata nella totalità dei pazienti. Si è verificata una crisi epilettica focale intraoperatoria in un solo paziente. Nel controllo a 6 mesi abbiamo osservato un miglioramento del linguaggio e la riduzione o la scomparsa delle crisi epilettiche in tutti i pazienti.

Conclusioni: Le tecniche di monitoraggio neurofisiologico continuo delle aree sensori-motorie e del linguaggio nel paziente sveglio si sono confermate decisive nella chirurgia delle aree critiche anche in pazienti con tumori della serie gliale grado III. La craniotomia in condizioni di veglia permette così di eseguire l'asportazione più ampia possibile dei gliomi con risparmio delle funzioni motorie e linguistiche. Nella nostra casistica non abbiamo registrato complicazioni, l'asportazione chirurgica è risultata agevole sia per lo scarso sanguinamento che per la detenzione del parenchima cerebrale, la degenza complessiva è risultata inferiore a quella dei pazienti operati in anestesia generale.



LA RADIOTERAPIA IPERFRAZIONATA NEL TRATTAMENTO DEGLI ASTROCITOMI ANAPLASTICI: ANALISI RETROSPETTIVA SU 165 PAZIENTI

I. Milanesi¹, M. Botturi², A. Boiardi¹, A. Silvani¹, M. Eoli¹, A. Salmaggi¹, A. Gavazzi¹, L. Fariselli¹

¹Dipartimento Neurooncologia Istituto Neurologico Besta - Milano

²UO Radioterapia Azienda ospedaliera Niguarda Cà Granda - Milano

Scopo dello studio: Nel presente studio si intende presentare una serie casistica costituita da 165 pazienti portatori di astrocitoma anaplastico trattati con differenti schemi di radioterapia presso l'istituto neurologico Besta e l'azienda ospedaliera Niguarda Cà Granda.

Pazienti e metodi: l'età media dei pazienti risulta di 53 anni (range 18-70), il KPS medio 80. 40 pazienti sono stati trattati con frazionamento convenzionale della dose totale di 54 Gy, 125 con protocolli iperfrazionati della dose. Per questi pazienti la dose totale erogata era compresa fra 42 e 57.75 Gy e valori di dose frazione fra 1.3 e 2.5 Gy.

Risultati: Tutti i pazienti risultano aver completato il protocollo di trattamento. La mediana di sopravvivenza per l'intero gruppo è di 30 mesi, il 58 e 30% dei pazienti risultano vivi rispettivamente a 2 e 4 anni. Età e KPS sono confermati fattori prognostici favorevoli sulla sopravvivenza. Il tipo di protocollo influenza in modo significativo la sopravvivenza. È stato osservato un caso di leucoencefalopatia come tossicità tardiva.



GLIOMI DI III GRADO: REVISIONE CRITICA DEGLI ULTIMI CINQUE ANNI

M. Caroli, R. Campanella, F. Motta, S. Borsa, A. Saladino, S.M. Gaini

U.O. Neurochirurgia, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Fondazione IRCCS, Milano

Il trattamento dei gliomi di terzo grado non è ancora ben standardizzato, sebbene secondo la metanalisi del 2002 l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia aumenta la sopravvivenza di questi pazienti dal 58 al 63% ad un anno e dal 31 al 37% a due anni. Inoltre dal punto di vista istologico si tratta di un gruppo piuttosto eterogeneo che comprende gli astrocitomi anaplastici, i gliomi misti e gli oligodendrogliomi anaplastici.

Dal 2001 al 2005 sono stati verificati istologicamente 80 pazienti classificati come gliomi di terzo grado così suddivisi: 54 astrocitomi anaplastici, 22 oligodendrogliomi anaplastici, 4 oligoastrocitomi anaplastici. Si tratta di 50 uomini e 30 donne di età compresa fra 16 e 88 anni (età mediana 49 anni).

In due casi, con un imaging neuroradiologico privo di enhancement, solo la presenza di alcune mitosi ha spostato il grading dal II al III grado.

In 20 casi si trattava dell'evoluzione anaplastica di gliomi di basso grado precedentemente diagnosticati e già sottoposti a terapie adiuvanti. Nei rimanenti 60 casi si trattava di una prima diagnosi. Negli ultimi due anni è stata eseguita anche indagine molecolare per la ricerca della perdita di eterozigotà sull'1p e 19q.

62 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico di asportazione, mentre 18 sono stati sottoposti a biopsia stereotassica a causa dell'età avanzata e/o della sede profonda.

57 dei 60 pazienti di nuova diagnosi sono stati sottoposti a un trattamento radioterapico dopo l'intervento e così pure quelli con pregressa diagnosi di basso grado che non l'avevano eseguita in precedenza. In 68 casi sono stati eseguiti trattamenti chemioterapici, prevalentemente con temozolomide. Alla ripresa di malattia sono stati impiegati fotoemustina e terapia locoregionale.

La percentuale complessiva di sopravvivenza a un anno è stata del 65%, mentre a due anni è stata del 35%.

I pazienti sottoposti alla sola biopsia stereotassica hanno avuto una sopravvivenza ridotta (mediana 8 mesi), analoga o inferiore a quella dei glioblastomi. È da ritenere che in questi casi la diagnosi di III grado fosse ottimistica, a causa dell'esiguità del materiale esaminato. Ma va anche sottolineato che l'età media di questo gruppo di pazienti era superiore (età mediana 68) e il Karnofsky più scadente. Dall'analisi dei risultati emerge ancora una certa differenza di comportamento nella scelta e nel timing dei trattamenti adiuvanti.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**IX Sessione di Comunicazioni:
GLIOMI III**



GLIOMI DI III GRADO: ESPERIENZA DEL GRUPPO NEURONCOLOGICO ROMAGNOLO (GNR) SU 122 CASI

G. Guiducci¹, M. Frattarelli¹, A.M. Cremonini¹, F. Cultrera¹, G. Paioli¹, N. Cimini², M. Faedi³, M. Bianchi³, S. Cerasoli⁴, A. Gamboni⁵, Polselli⁶, Dazzi⁷, N. Riva⁸, N. Minguzzi⁹

¹Neurochirurgia, Ospedale Bufalini, Cesena, ²Neurologia, Ospedale Bufalini, Cesena, ³Oncologia, Ospedale Bufalini, Cesena, ⁴Anatomia Patologica, Ospedale Bufalini, Cesena, ⁵Oncologia, Ospedale di Faenza, ⁶Oncologia, Ospedale di Rimini, ⁷Oncologia, Ospedale di Ravenna, ⁸Oncologia, Ospedale di Forlì, ⁹Radioterapia, Ospedale di Ravenna

Gli Autori riportano la loro esperienza nel trattamento di 122 casi di gliomi grado III° su un totale di 1200 tumori primitivi cerebrali operati dal 1990 al 2005.

Tutti i pazienti sono stati operati: 88 con asportazione (12 pazienti erano stati precedentemente sottoposti a biopsia stereotassica) e 34 solo con biopsia stereotassica.

L'istologia è stata:

- astrocitoma anaplastico (68)
- oligodendroglioma anaplastico (36)
- oligoastrocitoma anaplastico (10)
- ependimoma anaplastico (5)
- gliomatosis cerebri (3).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento RT adiuvante (60Gy nell'80%, 45-54 Gy nel 20%).

Il 20% dei pazienti è stato sottoposto a CT adiuvante (PCV e temozolomide).

Dal 2003 i tumori con componente oligodendrogliale sono stati sottoposti ad analisi genetica utilizzando primer specifici per sequenze microsatelliti sui cromosomi (1p e 19q).

Sono stati studiati i pazienti con un follow-up di almeno 28 mesi (100/122).



GLI ASTROCITOMI ANAPLASTICI. LA NOSTRA ESPERIENZA SU UNA SERIE DI 27 CASI

M. Brambilla Bas¹, T. Godowicz¹, P. Ricci², M. Cavallari², A. Decensi³, P. Severi¹

¹S.C. Neurochirurgia E.O. Ospedali Galliera, Genova

²S.C. Radioterapia E.O. Ospedali Galliera, Genova

³S.C. Oncologia Medica E.O. Ospedali Galliera, Genova

Da alcuni anni nel nostro centro abbiamo adottato un protocollo di comportamento per i gliomi maligni che prevede l'exeresi chirurgica il più radicale possibile seguita sempre da RT frazionata (6.000 cGy). Successivamente i pazienti sono controllati clinicamente ogni 2 mesi e con tac/rm ogni 3. Reintervento nei pz con Karnofosky uguale o superiore a 80 ed un intervallo dal primo intervento di almeno 8 mesi. Radiochirurgia stereotassica (rch) quando indicato. La chemioterapia con temozolamide (tmz) viene iniziata subito dopo il reintervento od in caso di residuo o recidiva dimostrata radiologicamente.

Con questo protocollo sono stati trattati anche una serie di 27 pz con Astrocitoma Anaplastico (AA) visti dal gennaio 2000 ad aprile 2006.

La serie comprende 19 uomini e 8 donne con età fra 24 e 77 anni (52 la media)

In 3 casi è stata eseguita solo una biopsia stereotassica (1 nei nuclei della base, 2 multicentrici) seguita da rt frazionata ed in tutti tmz per complessivi 12 cicli, la sopravvivenza media è stata solo di 9,6 mesi.

Degli altri 24 pz, 12 sono ancora vivi, nessuno di questi è stato rioperato, stanno tutti bene eccetto uno con Karnofosky inferiore a 80. Il follow-up va da 8 a 57 mesi (media 36), 5 pazienti superano i 4 anni di sopravvivenza. Tutti avevano una localizzazione sopratentoriale. Sette hanno ricevuto chemioterapia da un minimo di 1 ciclo (sospesa per aplasia midollare) fino a 15 cicli.

Altri 12 pz sono deceduti, l'età media era di 49 anni, in un caso la localizzazione era cerebellare, negli altri sopratentoriale. Sette pz sono stati operati solo una volta, la tmz è stata fatta in 3 di questi, in un caso anche la rch. La sopravvivenza media è stata di 24,3 mesi (6 - 66), ma di 43,3 nei 3 pz sottoposti a chemioterapia per complessivi 31 cicli. I 5 pz operati due volte hanno avuto una sopravvivenza media di 27,6 mesi. Tutti hanno fatto chemioterapia (35 cicli complessivi) e in un caso anche rch.

Questa esperienza ci conferma che la prognosi degli AA comincia ad essere meno tragica che in passato, 6 dei nostri 27 pz hanno superato i 4 anni (23%). Per ottenere questi risultati è indispensabile uno stretto e costante controllo di queste persone in ambienti dedicati plurispecialistici. I fattori prognostici più favorevoli sembrano essere la chirurgia radicale e la chemioterapia con tmz. Ulteriori miglioramenti sono attesi dall'affinamento delle terapie chemioterapiche che dovranno essere sempre più mirate individualmente in base alla tipizzazione oncogenetica.



TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CON TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE E ADIUVANTE PER I GLIOMI DI ALTO GRADO NON-GLIOBASTOMI (GAGNONGBM) DI NUOVA DIAGNOSI

G.L. Banna¹, E. Aimar², M. Scorsetti³, P. Navarria³, D. Bettio⁴,
R. Y Baena Rodriguez², P. Gaetani², M. Simonelli¹, P.G. Colombo⁵,
F. Rognone⁶, A. Santoro¹

¹Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia, ²Unità di Neuro-Chirurgia,

³Unità di Radioterapia, ⁴Laboratorio di Citogenetica, ⁵Dipartimento di Anatomia Patologica,

⁶Unità di Radiologia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano

Razionale: I GAGnonGBM sono tumori rari. L'Astrocitoma Anaplastico (AA) rappresenta l'11.5%, l'Oligodendroglioma Anaplastico (ODA) l'1.2% e i gliomi anaplastici misti il 2.2% di tutti i gliomi cerebrali. Un trattamento chemioterapico adiuvante basato sulle nitrosuree (con BCNU o PCV) è comunemente utilizzato ma non è stato ancora validato. La sopravvivenza ad un anno varia dal 36% al 85%, in relazione alla prognosi correlata ai differenti tipi istologici, alla loro chemio- e/o radio-sensibilità. La presenza di una componente oligodendrogliale si associa frequentemente alla perdita allelica dei cromosomi 1p e 9q e rappresenta un fattore prognostico favorevole. Temozolomide è un farmaco attivo e sicuro negli AA e negli ODA recidivati, e la sua aggiunta al trattamento radiante è stata di recente validata per il glioblastoma di nuova diagnosi.

Materiali e metodi: Nove pazienti sono stati trattati secondo un protocollo istituzionale con radioterapia a campi limitati (una volta al giorno, 2 Gy per frazione, 5 giorni su 7, per un totale di 60 Gy) e temozolomide concomitante alla dose di 75 mg/m² die per 7 giorni la settimana, e successivamente con sei cicli di temozolomide adiuvante alla dose di 200 mg/m² per 5 giorni ogni 28. Sette pazienti sono stati valutati con FISH (fluorescence in situ hybridization) per la delezione 1p/19q.

Risultati: L'età mediana dei pazienti è stata di 54 anni (range, 35-73), la mediana di KPS (Karnofsky Performance Status) di 80 (range 40-100). Cinque pazienti erano stati trattati con resezione completa e 4 con biopsia. Quattro pazienti avevano un ODA, 3 un AA, uno un Oligoastrocitoma Anaplastico (OAA) e uno un Gliosarcoma (GS). In un paziente la radioterapia è stata sospesa alla dose di 44 Gy per peggioramento delle condizioni cliniche; il trattamento adiuvante è stato successivamente ripreso. Due tossicità severe sono state osservate in due pazienti: una discite che ha richiesto la sospensione del trattamento adiuvante e una reazione psoriasiforme al termine del trattamento concomitante risolta durante il trattamento adiuvante. Una delezione 1p/19q è stata identificata in 3 ODA e in un OAA; in quest'ultimo ha supportato il patologo nella conclusione della diagnosi. Una delezione di 1p soltanto è stata osservata in un paziente con AA. Con una mediana di follow-up di 14 mesi (range 6-47), 8 pazienti sono vivi e uno è deceduto per progressione di malattia (PD). Quattro pazienti hanno avuto una PD. Tra i cinque pazienti con delezione 1p/19q, due hanno avuto una remissione parziale di malattia, uno è rimasto libero da malattia dopo la chirurgia, uno ha avuto una PD ed è attualmente in risposta dopo chemioterapia con PCV ed uno è attualmente in PD.

Conclusioni: Tali risultati, sebbene in una serie limitata di pazienti, suggeriscono questa strategia terapeutica, particolarmente nei pazienti in cui è presente una delezione 1p/19q.



TRATTAMENTO COMBINATO NEGLI OLIGODENDROGLIOMI ANAPLASTICI. STUDIO DI FASE II SU 52 PAZIENTI SOTTOPOSTI A RESEZIONE CHIRURGICA ALMENO SUBTOTALE, TRATTAMENTO COMBINATO RADIOTERAPICO-TEMOZOLOMIDE E 12-18 CICLI DI TEMOZOLOMIDE IN ADIUVANTE: RISULTATI PRELIMINARI

M. Salvati^{o*}, C. Brogna^{*}, A. Frati^{o*}, V. Donato[^], A. de Lia^{*}, C. Delfinis^{*}, R. Delfini^{*}, G.P. Cantore^o, F. Giangaspero^{o*}

**Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

°Dipartimento di Neurochirurgia, INM Neuromed IRCCS, Pozzilli (Is)

^Unità di Radioterapia, Ospedale San Camillo, Roma

Dal gennaio 2000 al dicembre 2004, 52 pazienti con diagnosi istologica di oligodendroglioma anaplastico sono stati sottoposti a resezione chirurgica almeno subtotale. In tutti i casi la neoformazione era a localizzazione sopratentoriale: in 19 casi frontale, in 12 casi temporale, in 15 casi parietale, in 4 casi occipitale, in 2 casi fronto-temporo-insulare. 25 pazienti sono stati studiati anche con RM spettroscopica multivoxel. Nei casi a localizzazione rolandica (3 casi), fronto-temporo-insulare (2) e temporale posteriore sx (7) l'asportazione chirurgica è stata eseguita in "awake surgery" con stimolazione corticale e sottocorticale al fine di evitare deficit neurologici postoperatori. In 35 pazienti sono state eseguite sui rilievi istologici le indagini molecolari per stabilire la presenza della delezione dei cromosomi 1p, 19q e 10q. L'entità della rimozione è stata stabilita in tutti i casi mediante una MRI precoce entro 24-48 h dall'intervento chirurgico. I pazienti hanno poi eseguito una RM encefalo con Gd ogni 3 mesi per i primi 2 anni ed ogni 4 mesi negli anni successivi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un protocollo postchirurgico che prevedeva radioterapia conformazionale 60 Gy e chemioterapia concomitante con temozolomide 75 mg/m²/die e successivamente a 12 cicli di chemioterapia adiuvante con temozolomide 200 mg/m²/die per 5 giorni ogni 28gg. In questo studio non sono stati compresi 5 pazienti persi al follow-up. In 22 pazienti, tutti con malattia stabile e KPS>80, si è deciso di continuare il trattamento chemioterapico adiuvante fino al 18° ciclo.

In 4 pazienti (9%) si è obiettivata una tossicità ematologica; in 3 di questi, la tossicità era limitata alla serie piastrinica. In un paziente la tossicità ematologica ha imposto l'interruzione del trattamento.

Il follow-up medio è stato di 39,8 mesi. 3 pazienti (4%) sono andati incontro a progressione di malattia rispettivamente a 22, 24 e 36 mesi; 1 paziente è stato sottoposto a reintervento e trattato successivamente con fotemustina e.v.; due sono deceduti a 23 e 26 mesi dall'intervento chirurgico. Nei pazienti deceduti la biologia molecolare aveva dimostrato la LOH del cromosoma 10q, l'assenza dell'LOH 1p e 19q. Tutti gli altri pazienti sono attualmente in vita (50 pazienti), 48 dei quali hanno un KPS>80. La LOH dei cromosomi 1p e 19 q era presente nell'86% dei casi (44 pazienti) singolarmente o in associazione.



SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE NEGLI ASTROCITOMI ANAPLASTICI E GLIOBLASTOMA MULTIFORME: ANALISI DI 12 CASI

R. Romani, A. Scogna, D.C. Zotta, A. Ricci, R.J. Galzio

*Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "S. Salvatore",
Università degli Studi di L'Aquila*

Da Aprile 2000 a Dicembre 2004, 124 pazienti sottoposti ad intervento di asportazione di glioma di alto grado sono stati studiati retrospettivamente per valutare gli effetti a lungo termine dei trattamenti radio e chemioterapici. 12 pazienti sono risultati essere con tempo di sopravvivenza lungo definito come superiore a 48 mesi per i pazienti affetti da astrocitoma anaplastico e superiore a 24 mesi per i pazienti affetti da glioblastoma multiforme. L'età compresa dei "lungo sopravvissuti" era tra 27 e 70 anni, 6 pazienti femmine e 6 maschi. 8 pazienti presentavano glioblastoma multiforme e venivano sottoposti ad asportazione macroscopicamente totale della neoplasia eccetto in un caso in cui veniva eseguita una rimozione subtotala, una paziente veniva operata tre volte per recidiva della neoplasia. Dei 4 pazienti affetti da astrocitoma anaplastico solo 1 veniva sottoposto a rimozione subtotala della lesione perché infiltrante l'area motoria e veniva rioperata dopo 29 mesi per crescita del residuo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento radioterapico conformazionale standard con chemioterapia con Temozolomide concomitante eccetto in 3 casi. Cicli chemioterapici adiuvanti con Temozolomide sono stati eseguiti a numero variabile nei diversi pazienti eccetto in due. Un solo paziente affetto da glioblastoma multiforme eseguiva cicli chemioterapici con vincristina e procarbazine. 5 pazienti risultano viventi senza malattia, 5 pazienti viventi con malattia, 2 sono morti per malattia. L'età, il performance status, il volume tumorale, il tipo di procedura chirurgica, le modalità del trattamento chemio e radioterapico sono fattori che influenzano il tempo di sopravvivenza nei pazienti affetti da glioma maligno e vengono analizzati dagli autori.



TRATTAMENTO CHIRURGICO IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA GLIOMI AD ALTO GRADO: CONSIDERAZIONI PRELIMINARI

P. Versari, G. Alessio, L. Barletta#, M. Saracco°, M. Nobile°, S. Cattaneo*, G. Leoncini, F. Tartara, D. Garbossa

*Neurochirurgia Ospedale di Alessandria, #Neurologia Ospedale di Alessandria, °Neurologia Ospedale di Asti, *Neurologia Ospedale di Novi Ligure*

Negli ultimi anni è sempre più frequente il riscontro di glioblastoma in pazienti di età superiore ai 70 anni (aa). Questo dato pone alcune riflessioni sulle indicazioni chirurgiche e di trattamento post-chirurgico: il fattore età può condizionare l'atteggiamento terapeutico.

Abbiamo analizzato retrospettivamente i risultati globali in pazienti (pz) con riscontro di glioblastoma o astrocitoma anaplastico sottoposti a chirurgia o biopsia, radio-chemioterapia. La casistica esaminata va dal Gennaio 2003 al Dicembre 2005: totale pazienti operati 42, follow-up 30 pz. Range di età da 70 a 82 anni (media: 74.5 aa). I dati considerati sono stati: presenza di patologie concomitanti (diabete, ipertensione, IMA, BPCO), KPS all'esordio, sede della neoplasia, presenza di crisi comiziali, tipo di intervento (resezione macroscopicamente radicale, asportazione parziale, biopsia stereotassica), KPS post-operatorio, radioterapia, chemioterapia, tempo tra intervento e recidiva di malattia, eventuali ulteriori terapie, sopravvivenza globale.

Dati: pz sottoposti a chirurgia radicale: 16, asportazione parziale: 6, biopsia stereotassica: 8; pz trattati con RT-CT: 13; CT: 3; RT: 7; nessuna terapia post-op.: 7. KPS pre-op: range 50-90 (media: 76.75); recidiva dopo trattamento: range 1-31 mesi (media: 5.71 mesi). Sopravvivenza globale range 1- oltre 31 mesi (non è possibile una media poiché alcuni pz dello studio sono ancora viventi).

Se si esaminano le sottopopolazioni dei pz e non solo i risultati globali, estrapolando informazioni sulla radicalità dell'intervento e le terapie eseguite (CT-RT) si nota che i pz con KPS > 70, segni neurologici lievi, tumore in area resecabile con conseguente asportazione radicale hanno basse complicazioni e una qualità di vita post-operatoria buona.

Le considerazioni che si possono trarre da questo studio preliminare sono le seguenti:

- I pz sopra i 70 aa che non abbiano patologie concomitanti gravi e un buon KPS pre-op., se sottoposti ad intervento per un glioblastoma avranno una buona qualità di vita post-op.
- I pz trattati con resezione macroscopicamente radicale, RT, CT hanno una sopravvivenza maggiore rispetto al pz trattato con la sola biopsia RT e/o CT.
- I pz con associati fattori di rischio importanti, KPS < 60 costituiscono un gruppo di non univoca indicazione al trattamento.

Nel lavoro si discutono le problematiche specifiche esposte.



OLIGODENDROGLIOMI ANAPLASTICI, SECONDARI. OSSERVAZIONI SU UNA SERIE DI 6 CASI "LONG SURVIVAL"

G. Callovini, M.R. Limiti¹, A. Bolognini, V. Gammone, N. Santucci

*U.O.C. di Neurochirurgia e U.O.C. di Anatomia Patologica¹
Polo ospedaliero, S. Spirito, Roma*

La sopravvivenza mediana postoperatoria per gli oligodendrogliomi anaplastici (OA), WHO grado III, è compresa fra 0,9 e 7,3 anni. Mentre la sopravvivenza a cinque anni varia dal 23% al 66%. Viene riportata in letteratura(1-2) una significativa prolungata sopravvivenza in quei pazienti in cui l'OA rappresenta la espressività della progressione di un glioma di basso grado, rispetto ad OA primitivi.

Materiali e metodi: Riportiamo una serie di 6 pazienti (età media alla prima diagnosi di 31 anni) affetti da astrocitoma II, diagnosticato mediante biopsia o intervento diretto, che durante il follow-up hanno presentato progressione della malattia in OA. Tutti i casi sono stati sottoposti a asportazione della neoformazione e delle successive recidive: locali, eccentriche, od anche nell'emisfero opposto, in media 3 interventi per paziente. Ricerca della delezione 1p/19q è stata effettuata in tre casi. Il trattamento radioterapico è iniziato al momento della progressione e successiva chemioterapia secondo protocollo PCV o temozolamide.

Risultati: tutti i sei casi hanno presentato una sopravvivenza oltre i dieci anni, dal momento della prima diagnosi di glioma di basso grado, con un intervallo "libero" dalla progressione, in media, di tre anni. Un caso è deceduto per progressione diffusa, dei rimanenti 5 casi sopravvissuti, 4 hanno un KPS = 90 ed un caso un KPS < 70.

Conclusioni: l'oligodendroglioma anaplastico secondario sembra interessare una popolazione più giovane rispetto agli OA primitivi con sopravvivenza più prolungata. Il ripetuto trattamento delle recidive, quando possibile, sembra essere fattore favorente la lunga sopravvivenza.

Bibliografia

- 1) Lebrun C. et al. Long term outcome of oligodendrogliomas NEUROLOGY 2004;62:1783-1787
- 2) Winger Mj et al. Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low grade glioma. J. Neurosurg. 1989,71 (4):487-93.



TRASFORMAZIONE MALIGNA IN UN CASO DI XANTOASTROCITOMA PLEOMORFO

F. De Gonda¹, G.G. Bani¹, M. Sicignano¹, S. Pericotti², F. Biroli¹

¹U.S.C. Neurochirurgia, ²U.S.C. Anatomia Patologica, OO.RR. Bergamo

I casi documentati in letteratura di degenerazione maligna di xantoastrocitoma pleomorfo sono estremamente rari.

L.V. ebbe la prima manifestazione della malattia nell'Aprile del 1998 quando presentò una crisi comiziale con clonie all'arto superiore destro seguita, nel volgere di poche settimane, dalla graduale comparsa di disfasia, dislessia, agrafia ed acalculia. Le indagini di neuroimaging dimostrarono la presenza di una lesione espansiva a sede temporale sinistra per la quale il paziente venne sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione che fu giudicata apparentemente totale. L'esame istologico risultò coerente con diagnosi di xantoastrocitoma polimorfo senza caratteri di atipia. Il paziente venne seguito con follow-up neuroradiologico che risultò sempre negativo per la presenza di ripresa della neoplasia; non venne eseguita radioterapia o chemioterapia e fu possibile, dopo due anni, sospendere la terapia anticomiziale. Nel Novembre 2004 il paziente manifestò nuovamente la comparsa di crisi epilettiche di tipo parziale ed uno studio RM encefalo mostrò la recidiva della malattia nella medesima sede temporale sinistra. Il paziente è stato pertanto sottoposto a nuovo intervento chirurgico di asportazione totale della lesione espansiva e della dura madre che appariva infiltrata. L'esame istologico ha precisato trattarsi di xantoastrocitoma pleomorfo con focale degenerazione anaplastica; veniva puntualizzata la presenza di focolai di necrosi, di un indice mitotico di 5x10 HPF e di un indice di proliferazione valutato con Mib-1 del 20%. Il paziente è stato quindi sottoposto a radioterapia, senza chemioterapia adiuvante. Ad oggi il follow-up neuroradiologico con RM non mostra recidive di malattia.

Il caso clinico viene discusso alla luce dei dati riportati in letteratura. Appare in ogni caso evidente come non si possa prevedere il comportamento biologico dello xantoastrocitoma pleomorfo basandosi sulle sole caratteristiche istologiche e come sia indispensabile un controllo prolungato e prudente con follow-up clinico e neuroradiologico.

Bibliografia essenziale

- 1) A. Chakrabarty et Al.- British J Neurosurg. 1999; 13(5):516-519. P.A. Pahapill et Al.- Neurosurg 1996; 38(4):822-828. Macaulay R.J.B. et Al.- J. Neurosurg. 1993; 79:761-768.
- 2) Nakajima T. et Al.- Acta Neurochir (Wien) 2006; 148(1):67-71.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**X Sessione di Comunicazioni:
CHIRURGIA I**



NUOVE ACQUISIZIONI SULLA PLASTICITÀ CEREBRALE NELLE LESIONI COINVOLGENTI LE AREE ELOQUENTI E LORO IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

F. Signorelli, G. Iofrida, L. Iorio, D. Chirchiglia, A. Lavano, G. Volpentesta,
C. Stroschio, R. Maduri, G. Lucisano, C.D. Signorelli

Cattedra ed U.O. Neurochirurgia, Università degli Studi di Catanzaro "Magna Græcia"

Il coinvolgimento da parte di lesioni tumorali di aree altamente eloquenti quali le aree sensitivo-motrici e del linguaggio provoca una riorganizzazione delle mappe funzionali corticali e sottocorticali. Anche in conseguenza dell'asportazione chirurgica della lesione intervengono meccanismi di plasticità cerebrale a determinare un rimodellamento dei circuiti neuronali, che si correla con l'evoluzione del quadro clinico. Strumenti privilegiati di studio dei meccanismi di plasticità cerebrale sia prima che durante e dopo l'intervento chirurgico sono la risonanza magnetica funzionale e la stimolazione cerebrale elettrica diretta. L'analisi dei dati di cartografia cerebrale pre-, intra- e postoperatoria di una nostra serie recente di 20 casi di tumori intracranici in area eloquente mostra come esistano meccanismi di plasticità cerebrale che si instaurano sia prima del trattamento della lesione che precocemente dopo l'asportazione della stessa ed a distanza di tempo dall'intervento chirurgico. Prendere in considerazione tali elementi indirizza il trattamento delle neoplasie cerebrali in area eloquente ed è utile per definirne la prognosi ed il corretto programma riabilitativo.



RUOLO DELLA RMN FUNZIONALE CON STUDIO DTI NELLA RESEZIONE CHIRURGICA DI LESIONI GLIALI DI BASSO GRADO SITE IN AREE DEL LINGUAGGIO

G. Carrabba¹, E. Fava¹, C. Papagno², V. Conte³, A. Gambini⁴, V. Blasi⁴, N. Stocchetti³, S. M. Gaini¹, A. Falini⁴, L. Bello¹

¹Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Università degli Studi di Milano, Milano; ²Psicologia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza; ³Terapia Intensiva Neuroscienze, Fondazione Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Università degli Studi di Milano, Milano; ⁴Neuroradiologia, Università Vita e Salute, Ospedale San Raffaele, Milano

La chirurgia di lesioni di basso grado della serie gliale site all'interno od in prossimità di aree del linguaggio richiede la localizzazione diretta delle aree corticali e sottocorticali coinvolte in tale funzione complessa. La chirurgia a paziente sveglio (cosiddetta awake surgery) permette l'esecuzione di un mappaggio intraoperatorio corticale e sottocorticale mediante stimolazione elettrica diretta delle aree del linguaggio coinvolte. L'utilizzo di tali metodiche consente di massimizzare la resezione chirurgica riducendone la morbilità associata.

La RMN funzionale fornisce un mappaggio indiretto delle aree coinvolte nel linguaggio, rivestendo un ruolo guida nelle strategie chirurgiche che permette una preziosa riduzione dei tempi operatori. Lo studio DTI (diffusion tensor imaging) su RMN fornisce una visualizzazione dei principali fasci di fibre sottocorticali (via cortico-spinale, fascicolo arcuato, fronto-occipitale, uncinato, sottocalloso) e la definizione dei loro rapporti anatomici con la neoplasia. In questo studio abbiamo cercato una correlazione tra i fasci di sostanza bianca individuati con tecnica DTI ed i fasci sottocorticali riconoscibili mediante stimolazione diretta intraoperatoria. Sono stati inclusi nello studio 14 pazienti (8 maschi, 6 femmine) con gliomi di basso grado coinvolgenti le aree del linguaggio. Tali neoplasie erano localizzate nel lobo frontale sinistro (7 pz), nel lobo parietale sinistro (3 pz) e nel lobo temporale sinistro (4 pz). Le immagini di RMN funzionale e l'analisi DTI è stata eseguita con immagini acquisite da RMN 3 Tesla. Il mappaggio diretto intraoperatorio è stato eseguito a paziente sveglio, mediante stimolatore di Ojemann, eseguendo test di denominazione (oggetti, personaggi famosi, azioni) e di comprensione (parole e frasi). I dati raccolti durante la stimolazione corticale e sottocorticale sono stati correlati punto per punto ai dati di DTI con l'utilizzo di sistema di neuronavigazione (Radionics). In tutti i pazienti sono stati trovati in corso d'intervento chirurgico fasci di fibre sottocorticali del linguaggio. La correlazione tra DTI e mappaggio intraoperatorio ha mostrato una sensibilità del 70% per la via cortico-spinale e del 72 % per i fasci sottocorticali coinvolti nel linguaggio. Tali dati preliminari suggeriscono l'utilità della RMN funzionale con studio DTI dei fasci sottocorticali nella chirurgia delle lesioni gliali di basso grado coinvolgenti le aree del linguaggio o le loro vie subcorticali.



IL MAPPAGGIO INTRAOPERATORIO SOTTOCORTICALE DELLE VIE DEL LINGUAGGIO NELLA CHIRURGIA A PAZIENTE SVEGLIO

G. Carrabba¹, E. Fava¹, P. Baratta², V. Songa², M. Gallucci³, C. Giussani¹,
F. Acerbi¹, N. Stocchetti², C. Papagno⁴, S.M. Gaini¹, L. Bello¹

¹Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Università degli Studi di Milano, Milano; ²Terapia Intensiva Neuroscienze, Fondazione Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Università degli Studi di Milano, Milano; ³Statistica, ⁴Psicologia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza

La stimolazione corticale e sottocorticale diretta è utilizzata in corso di interventi a paziente sveglio per lesioni della serie gliale situate in prossimità od all'interno di aree o vie del linguaggio.

Obiettivo iniziale del presente studio era verificare la fattibilità dell'utilizzo routinario della stimolazione sottocorticale in un'ampia serie di pazienti con lesioni gliali. Il secondo obiettivo era determinare l'influenza del riconoscimento di fasci subcorticali sull'estensione della resezione e sulla comparsa di deficit post-operatori precoci e tardivi. La stimolazione sottocorticale per l'identificazione di fasci del linguaggio è stata utilizzata sistematicamente durante la resezione chirurgica di 88 gliomi (44 di alto grado, 44 di basso grado) coinvolgenti le vie del linguaggio. Tutti gli interventi chirurgici sono stati fatti con anestesia asleep/awake. Intraoperatoriamente, la stimolazione sottocorticale è stata eseguita in continuo dal secondo operatore mentre il primo operatore procedeva alla rimozione chirurgica della neoplasia. Le funzioni del linguaggio sono state valutate mediante test neuropsicologici eseguiti nel pre-operatorio e dopo 3, 30 e 90 giorni dall'intervento chirurgico.

Vie sottocorticali del linguaggio sono state trovate nel 59% dei pazienti con differenze legate principalmente alla sede del tumore e non al grado istologico. L'identificazione di vie sottocorticali del linguaggio ha influito sulla radicalità chirurgica nei gliomi di basso grado quando tali fasci sono stati trovati all'interno delle regioni periferiche del tumore. Il riconoscimento di fasci subcorticali del linguaggio si è associata ad una maggiore frequenza di deficit neurologici post-operatori transitori (69,2%) ed ad una bassa morbilità a lungo termine (2,3%). È stato inoltre possibile riconoscere un pattern tipico di disturbi del linguaggio fonologici e semantici in base alla localizzazione del tumore.

Questo studio indica che l'esecuzione di stimolazione sottocorticale continua in corso d'interventi neurochirurgici a paziente sveglio è fattibile e rappresenta una guida indispensabile per la rimozione di lesioni gliali site in prossimità od all'interno di aree del linguaggio.



UPGRADING NEL CONTROLLO DELLE CRISI EPILETTICHE DURANTE TECNICA DI BRAIN MAPPING NEGLI INTERVENTI IN “AREA NOBILE” CORTICALE

R. Keim^o, A. Signorelli[§], A. Lanterna[§], C. Foresti^{*}, S. Martchenko^o,
C. Pulinetti^o, A. Zilio^o

^oIV Servizio Anestesia e Rianimazione, OORR. Bergamo

[§]U.O. Neurochirurgia, OORR. Bergamo

^{*}U.O. Neurofisiologia, OORR Bergamo

Con “aree nobili” vengono generalmente intese le strutture corticali preposte al movimento ed alla produzione verbale.

A causa dell’importante disabilità conseguente al danneggiamento di queste strutture, spesso gli interventi neurochirurgici rischiano di portare ad una asportazione parziale, soprattutto relativamente all’asportazione di neoplasie a basso grado di malignità.

Mediante tecniche neurofisiologiche di brain mapping è possibile individuare le suddette aree nobili attraverso la stimolazione elettrica diretta (monopolare o bipolare) della corteccia cerebrale.

La metodica tuttavia è gravata da complicanze di tipo epilettogeno in una percentuale che oscilla dal 5% al 15% dei casi, con crisi epilettiche parziali e/o generalizzate direttamente scatenate dallo stimolo corticale.

Le crisi epilettiche possono essere essere bloccate sul nascere o con irrigazioni intraoperatorie di soluzione fisiologica a 0° o con farmaci barbiturici a breve emivita (methoxytal) o con farmaci ipnotici (propofol).

La nostra casistica attuale consta di 34 pazienti.

Nei primi 27 casi, abbiamo rilevato che la frequenza di eventi critici associati alla stimolazione elettrica corticale è salita percentualmente al 25%, di cui però solo meno della metà si traduceva in evento clinico.

Di conseguenza sono state introdotte alcune varianti sia anestesologiche (quali l’abbandono del barbiturico a favore dell’ipnotico, il carico di dintoina intraoperatorio), sia neurofisiologiche (esclusiva stimolazione bipolare).

Negli ultimi 7 casi abbiamo rilevato 1 sola crisi elettrica (14.5%) ben controllata farmacologicamente.

Pertanto la combinazione di un adeguata profilassi e l’estremo controllo nella modalità di stimolazione sono in grado di ridurre drasticamente il rischio epilettogeno. Ciò non ci esime dall’applicare comunque tutte le possibili cautele nell’individuazione precoce per la risoluzione delle crisi allo stato elettrico prima che diventino cliniche.



GLIOMI IN AREA CRITICA: UNA SERIE DI 47 PAZIENTI OPERATI

R. Morace^o, S. Paolini*, N. Modugno, P.P. Quarato, G. DiGennaro,
A. Mascia, A. Sparano, L. Grammaldo, M. Bartolo, V. Esposito^o

*^oUniversità degli Studi di Roma "La Sapienza" ed *Università di Perugia
Unità di Chirurgia dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Neuromed, Pozzilli*

Riportiamo una serie di 47 pazienti sottoposti tra Novembre 2003 ed Aprile 2006 ad intervento di resezione di tumori cerebrali localizzati in area critica. Sono state definite "critiche" le aree rolandiche e iuxta-rolandiche (area motoria primaria, area sensitiva primaria, area motoria supplementare), le aree del linguaggio, il lobo dell'insula.

La presentazione clinica era costituita da crisi comiziali ad esordio focale in 21 casi, deficit neurologici focali in 18 casi, altri non specifici sintomi (cefalea, vertigini) in 8 pazienti.

In tutti i pazienti la strategia chirurgica è stata pianificata mediante RM cerebrale volumetrica con ricostruzione 3D.

Nei 20 casi in cui erano coinvolte le strutture rolandiche e iuxta-rolandiche, al fine di identificare la corteccia motoria primaria e valutare il decorso dei tratti piramidali, la strategia resettiva è stata eseguita utilizzando un mappaggio corticale intraoperatorio, in anestesia generale, comprensivo di stimolazioni elettriche corticali e registrazione continua dei PEM. I 9 pazienti con lesioni coinvolgenti le aree del linguaggio sono stati sottoposti a mappaggio preoperatorio attraverso l'impianto di elettrodi subdurali, che hanno consentito una accurata valutazione attraverso test neuropsicologici somministrati in corso di stimolazioni elettriche corticali sotto monitoraggio Video-EEG. I 18 pazienti con lesioni coinvolgenti la corteccia insulare sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico in anestesia generale utilizzando una stimolazione continua della corteccia motoria primaria associata a registrazione dei PEM ed una stimolazione sottocorticale "intermittente".

In tutti i pazienti una RM cerebrale postoperatoria ha definito il grado della resezione tumorale. Una rimozione totale è stata macroscopicamente apprezzata in 40 pazienti. Sette pazienti hanno ottenuto una rimozione subtotale della lesione. L'esame istologico ha consentito una diagnosi di glioma di basso grado (I-II WHO) in 23 pazienti e di glioma di alto grado (III-IV WHO) in 24 pazienti. Un deficit neurologico permanente è stato osservato dopo l'intervento chirurgico in 2 pazienti. Nei pazienti con resezione di tumori dell'area supplementare motoria è stata frequentemente osservata l'insorgenza di deficit motori transitori.

In base alla nostra esperienza l'integrazione delle metodiche microchirurgiche con le più recenti acquisizioni nel campo delle neuroimmagini e con le tecniche di monitoraggio neurofisiologico consente differenti valide alternative alla "chirurgia da sveglio" nel trattamento di lesioni coinvolgenti le aree critiche.



GLIOMI DELL'IPPOCAMPO: CRITERI DI TRATTAMENTO E RISULTATI A DISTANZA SU UNA SERIE CHIRURGICA DI 22 CASI

S. Paolini*, R. Morace°, G. Di Gennaro, L.G. Grammaldo, P.P. Quarato, A. Picardi, G.N. Meldolesi, V. Esposito°

*°Università degli Studi di Roma "La Sapienza" ed *Università di Perugia
Unità di Chirurgia dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Neuromed, Pozzilli*

Riportiamo una serie di 22 pazienti con tumori interessanti selettivamente la circonvoluzione dell'ippocampo e le adiacenti strutture temporo-mesiali, sottoposti ad intervento di resezione chirurgica tra giugno 1999 ed aprile 2006. La lesione interessava l'emisfero dominante in 11 casi, quello non-dominante nei restanti 11. Il quadro clinico era costituito da epilessia cronica farmaco-resistente in 19 casi, in 12 dei quali erano presenti deficit delle funzioni cognitive. Crisi comiziali isolate erano state riferite in due casi, in un caso la diagnosi derivava da un reperto radiologico occasionale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un protocollo diagnostico prechirurgico comprendente una Risonanza Magnetica con gadolinio ed uno studio neuropsicologico e psichiatrico. I 19 pazienti con epilessia farmaco-resistente sono stati inoltre sottoposti a monitoraggio videoelettroencefalografico. Due diverse strategie chirurgiche sono state adottate in base ai risultati dello studio prechirurgico: in 10 pazienti la rimozione tumorale è stata effettuata nell'ambito di una lobectomia temporale antero-mesiale, mentre in 12 pazienti l'exeresi è avvenuta nel contesto di una lobectomia temporale estesa. In tutti i casi è stato possibile ottenere una rimozione radicale del tumore, successivamente documentata dal controllo RM postoperatorio. La diagnosi istologica è stata di astrocitoma di basso grado (I-II WHO) in 11 casi, ganglioglioma in 6 casi, glioma di alto grado (III-IV WHO) in 3 casi, ganglioneurocitoma in un caso, oligodendroglioma in un caso. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un follow-up clinico e neuropsicologico (12-24 mesi), che ha evidenziato un graduale miglioramento nel tempo dei deficit cognitivi evidenziati nel preoperatorio.



CHIRURGIA DEI PROCESSI ESPANSIVI CEREBRALI INTRA ED EXTRAASSIALI DELLO STRIP MOTORIO E SENSITIVO E MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO INTRAOPERATORIO

M. Naddeo, P. Costa, B. Massa Micon, G. Faccani

Neurochirurgia CTO, Torino

Introduzione: La chirurgia delle lesioni espansive cerebrali delle aree eloquenti può essere associata ad una alta percentuale di complicanze post operatoria per il danno di funzionalità d'organo che potrebbe determinarsi.

L'utilizzo di varie metodiche intraoperatorie come i sistemi di neuronavigazione, RMN, ecografia pur fornendo un valido contributo alla localizzazione topografica non permettono di valutare la funzionalità dell'area cerebrale interessata. L'avvento della awake surgery rappresenta un importante passo avanti in tal senso. In determinati pazienti però il ricorso a tale tecnica non è possibile e, l'uso integrato del monitoraggio neurofisiologico risulta di grande aiuto.

I potenziali evocati somatosensoriali (SEPs) e i potenziali evocati motori (MEPs) da stimolazione diretta della corteccia motoria (DCS) vengono in genere utilizzati per identificare il solco centrale e le aree motoria e sensitiva primaria. Scopo dello studio è quello di valutarne l'efficacia come metodiche di monitoraggio e non di mappaggio.

Materiali e metodi: 16 pazienti (11 maschi, 5 femmine, età media 53.8 ± 14.7 , range 25-74) con lesioni nelle adiacenze dello strip motorio o sensitivo (1 ascesso, 3 astrocitomi, 6 glioblastomi, 3 meningiomi, 1 metastasi, 2 oligodendrogliomi) sono stati monitorizzati intraoperatoriamente. In 8 casi ci si è limitati a monitorizzare i SEPs da stimolazione del nervo mediano da strip subdurale, in altri 8 casi, oltre i SEPs, è stata effettuata la DCS (treni di 5 stimoli, durata 500 μ s, ISI 4 ms) utilizzando per la stimolazione uno degli elettrodi della strip subdurale localizzato in area motoria.

Risultati: È stato possibile identificare il solco contrale nel 100% dei casi; negli 8 soggetti in cui si è effettuata la DCS in un caso non si sono ottenute risposte motorie. I SEPs sono rimasti stabili in tutti i soggetti, mentre in un caso si sono osservate transitorie modificazioni dei MEPs. In un caso si è verificata una crisi comiziale (parziale con secondaria generalizzazione) durante DCS.

Conclusioni: L'utilizzo combinato dei SEPs e della DCS consente di monitorizzare in real time la funzionalità delle aree motorie e sensitive primarie e può consentire l'identificazione di un danno iatrogeno in fase di reversibilità.



PROFILASSI E TERAPIA ANTICOAGULANTE NEL PAZIENTE NEURONCOLOGICO: SE, COME E QUANDO

A. Falanga

Dipartimento di Ematologia-Oncologia, Ospedali Riuniti, Bergamo

I pazienti neoplastici presentano uno stato di ipercoagulabilità di base, anche in assenza di trombosi clinicamente manifeste. Ciò deriva, almeno in parte, dalla capacità delle cellule tumorali di attivare direttamente la cascata coagulativa e di stimolare le attività procoagulanti delle cellule ematiche normali dell'ospite. La malattia neoplastica, pertanto, conferisce un aumentato rischio trombotico. In particolare, nei pazienti neuroncologici è stata osservata un'incidenza di tromboembolismo venoso (TEV), oltre il periodo post-operatorio, che varia tra il 7% e il 28% (1). La morbilità e mortalità della malattia neoplastica sono influenzate significativamente dal TEV. È importante sottolineare che in questi pazienti, il TEV è spesso sotto-diagnosticato e pertanto non adeguatamente trattato. La conseguenza più grave del TEV è l'embolia polmonare, potenzialmente fatale. La terapie del TEV, tuttavia, nei pazienti neoplastici è complessa, sia per effetto della stessa malattia tumorale, sia per le difficoltà legate all'uso dei farmaci anticoagulanti. La terapia standard a lungo termine del TEV si basa sul trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) ed ha lo scopo di ridurre il rischio di recidive trombotiche. Nei pazienti oncologici, questa terapia comporta serie difficoltà, dovute alla necessità di un regolare monitoraggio di laboratorio, alle interazioni con gli altri farmaci, ma anche al maggior rischio da parte dei pazienti neoplastici, sia di avere recidive trombotiche durante il trattamento, che gravi sanguinamenti. Nei pazienti neuroncologici sottoposti a trattamento anticoagulante la complicanza più severa è costituita dall'emorragia intracranica che presenta un rischio di mortalità che può arrivare fino al 45%. Studi recenti hanno dimostrato che l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è più efficace e più sicura degli AVK nel trattamento a lungo termine del TEV (2). Le EBPM sono infatti prive dei problemi pratici associati agli AVK e non incrementano il rischio emorragico.

Per tutti i motivi sopra indicati, la prevenzione del TEV è un problema rilevante nel paziente oncologico, tenuto conto che il rischio di eventi tromboembolici in questi pazienti è ulteriormente incrementato dagli interventi chirurgici, dalla radioterapia, dalla somministrazione di chemio- e ormono-terapia e dall'uso di cateteri venosi centrali (CVC). Il ruolo della profilassi primaria, in queste condizioni ad alto rischio, è stato valutato in studi prospettici randomizzati. In pazienti con cancro, sottoposti ad intervento chirurgico, le recenti linee guida raccomandano fortemente l'uso di una intensiva profilassi primaria peri-operatoria con eparina non frazionata o con EBPM. L'efficacia delle EBPM nei pazienti sottoposti ad interventi di neurochirurgia è stata dimostrata da due studi randomizzati, i cui risultati mostrano la riduzione significativa degli eventi trombotici postoperatori in pazienti in profilassi con EBPM + calze elastiche (3,4). Nei due studi citati i pazienti oncologici rappresentavano circa l'85% della popolazione trattata. Risultati recenti indicano, inoltre, che l'estensione della tromboprofilassi con EBPM fino a 4 settimane post intervento fornisce un ulteriore beneficio, senza incrementare il rischio emorragico (5,6). Per quanto riguarda la profilassi di TEV durante la chemioterapia, un unico studio prospettico randomizzato è disponibile, ad oggi, ed ha dimostrato l'efficacia della profilassi con



Warfarina a basse dosi (INR compreso fra 1.3 e 1.9) nel ridurre il rischio di TEV nel tumore metastatico della mammella in chemioterapia. Sono attualmente in corso diversi nuovi studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza delle EBPM nella tromboprofilassi durante i trattamenti chemioterapici. In particolare è stato disegnato uno studio ad hoc per i pazienti neuroncologici. Questo studio multicentrico, denominato PRODIGE, valuta l'efficacia della EBPM dalteparina in pazienti con glioblastoma cerebrale, stadio 3 e 4, sottoposti a trattamento chemioterapico, nei 6-12 mesi successivi alla exeresi chirurgica. I dati di questi studi saranno verosimilmente disponibili nei prossimi mesi. Infine la profilassi della trombosi associata a CVC è stata valutata da diversi gruppi, ma i risultati delle recenti ricerche cliniche non hanno dimostrato nessun beneficio derivante nè dalla warfarina a dosi fisse di 1mg nè dalle EBPM.

L'ultima sfida nell'uso di farmaci anticoagulanti nei tumori è rappresentata dall'effetto delle EBPM sulla sopravvivenza (7). I risultati preliminari derivanti da studi controllati supportano l'ipotesi che l'attivazione della coagulazione gioca un ruolo nella storia naturale della progressione tumorale. I dati clinici sull'effetto delle EBPM sulla sopravvivenza nei pazienti oncologici hanno stimolato un rinnovato interesse, sia clinico che della ricerca di base, per questi farmaci come agenti antineoplastici.

Bibliografia

1. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. *Cancer* 2000; 89:640-646.
2. Lee A.Y.Y., Levin M, R.I. Baker, et al. Low molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153.
3. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75:223-238.
4. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *N Engl J Med* 1996; 339:80-85.
5. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-80.
6. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomised open label study *J Thromb Haemost* 2006 in press.
6. Falanga A, Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11:403-7.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**XI Sessione di Comunicazioni:
BASE CRANIO I**



MENINGIOMI DEL CANALE OTTICO: STRATEGIA CHIRURGICA

O. Santonocito, F. De Gonda, A. Signorelli, G. Bani, F. Biroli

Dipartimento di Chirurgia del Sistema Nervoso e di Scienze Neurologiche, U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Dal 1994 al 2004 presso l'U. O. di Neurochirurgia degli Ospedali Riuniti di Bergamo sono stati operati 104 meningiomi della regione parasellare. In 31 casi si trattava di meningiomi del canale ottico. Abbiamo distinto quest'ultimi in meningiomi primitivi e secondari. I meningiomi primitivi del canale ottico erano 7. Nei rimanenti 24 casi si trattava di meningiomi della regione parasellare che invadevano secondariamente il canale ottico. Il trattamento ottimale dei meningiomi del canale ottico è tutt'ora oggetto di controversie: nei meningiomi primitivi la nostra strategia di trattamento tende a privilegiare la funzionalità visiva piuttosto che la radicalità chirurgica, spesso costosa ed a volte illusoria. La scelta dell'approccio dipende principalmente dalla sede del meningioma. In 24 casi abbiamo utilizzato un approccio pterionale associato a clinoidectomia extradurale, in 4 casi è stato utilizzato un approccio orbito-zigomatico associato a clinoidectomia extradurale, una via subfrontale è stata utilizzata in 3 casi. La funzionalità visiva è stata valutata preoperatoriamente, e a 2 settimane e 6 mesi dall'intervento. Si analizzano i risultati della funzionalità visiva dopo trattamento chirurgico. Si discute il timing chirurgico, la scelta dell'approccio, il follow-up, la possibilità di terapie combinate (chirurgia + radiochirurgia) e di approcci chirurgici successivi.



L'APPROCCIO PTERIONALE NELLA RIMOZIONE DEI MENINGIOMI DELLA DOCCIA OLFATTORIA

S. Paterniti, P. Fiore, A. Levita, S. Guerrera, A. Musolino, G.U. Gravina, M. Cambria

Dipartimento di Neuroscienze, U.O. Neurochirurgia Traumatologica, Università di Messina

Come è noto le principali caratteristiche anatomico-chirurgiche dei meningiomi olfattori sono: spesso dimensioni ragguardevoli ed estrinsecazione bilaterale, elevata vascolarizzazione, stretti rapporti con strutture neurovascolari (aa. cerebrali anteriori e comunicante anteriore, chiasma e nervi ottici). Per la loro rimozione sono stati proposti diversi tipi d'approccio tra i quali i più frequentemente utilizzati: la craniotomia bifrontale, con approccio subfrontale o interemisferico, la craniotomia frontale unilaterale. Si hanno buoni risultati ma possono esservi severe complicanze. Noi riteniamo che la più utile via d'aggressione sia costituita dall'approccio pterionale suggerito da Kempe (5).

Riportiamo qui la nostra esperienza in 21 pazienti (15 donne e 6 maschi, di età compresa fra 4 e 75 anni) con i sintomi e segni, variamente associati, usuali dei meningiomi di questa sede e cioè, essenzialmente, ipo-anosmia, deficit visivi, cefalea, turbe psichiche, epilessia. Nella maggior parte dei casi estrinsecazione bilaterale e dimensioni voluminose (> 5 cm.). In nessuno dei casi qui presentati vi era espansione infraetmoidale. Tutti sono stati approcciati per via pterionale: usuale craniotomia fronto-temporale unilaterale ed apertura della dura; apertura della scissura di Silvio e delle cisterne parasellari (il conseguente deflusso di liquor permette un'ottima detenzione cerebrale); coagulazione delle afferenze vascolari basali; dissezione delle strutture neurovascolari dal polo posteriore del meningioma; asportazione intracapsulare a frammenti; resezione della falce, drilling della crista galli ed exeresi della porzione controlaterale del tumore; rimozione o coagulazione dell'attacco durale. In tutti i casi si è attuata l'escissione completa del tumore. 2 pazienti sono deceduti per complicanze extraneurologiche; gli altri hanno presentato un decorso post-chirurgico del tutto ottimale e netto miglioramento della sintomatologia pre-operatoria. Nessuna recidiva con follow-up di almeno tre anni.

D'accordo con Altri (1-8) riteniamo che questo approccio, da noi utilizzato da molto tempo, offra numerosi vantaggi: precoce visualizzazione e più sicura dissezione delle strutture neurovascolari dal polo posteriore del meningioma (è la via più corta e più diretta); minima retrazione cerebrale; risparmio delle vene; si evitano lobectomia ed apertura del seno frontale. Questo approccio può essere considerato efficace poiché permette la rimozione totale del meningioma minimizzando possibili complicanze operatorie quali edema cerebrale, infarto, ematoma intracerebrale, infezioni.

Bibliografia

- 1) AUQUE S, CIVIT TH.: Neurochirurgia 1996, 42 (suppl. 1.1), 84-87.
- 2) D'AVELLA D et Al: Skull Base Surgery 1999, 9 (1), 23-31.
- 3) HASSLER W, ZENTER J: Neurosurgery 1989, 25, 942-947.
- 4) HASSLER W, ZENTER J: Acta Neurochir. 1991 (suppl. 53), 14-18.
- 5) KEMPE LG: Operative Neurosurgery, New York, Springer-Verlag, 1968.
- 6) SCHALLER C et Al: Skull Base Surgery 1994, 4, 189-192.
- 7) TURAZZI S et Al: neurosurgery 1999, 45, 821-826
- 8) YASARGIL MG: Microneurosurgery of CNS tumors. Stuttgart New York, Thieme Verlag, 1996.



TRATTAMENTO MINI-INVASIVO COMBINATO MEDICO E CHIRURGICO DEI MENINGIOMI EPILETTOGENI DELLA FOSSA CRANICA ANTERIORE

M. Iacoangeli, A.M. Mauro*, F. Formica, A. Di Rienzo, C. Bompreszi*, S. Morresi*, S. Chiriatti, M. Scerrati

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

Introduzione. Il concetto di chirurgia mini-invasiva si va sempre più diffondendo come opzione di prima scelta nelle diverse specialità medico-chirurgiche. La cosiddetta "key-hole surgery" è basata sull'uso di approcci chirurgici mini-invasivi che permettono di ottenere un buon controllo dell'area interessata dalla lesione e di "minimizzare" l'esposizione del circostante parenchima sano, riducendo le complicanze e gli eventuali danni accidentali a carico delle strutture neurovascolari. Una tipica complicanza, correlata ad approcci chirurgici più estesi, di lunga durata e che comportano una possibile significativa manipolazione chirurgica, è rappresentata dall'insorgenza o dall'incremento di frequenza di crisi epilettiche. In questo ambito i meningiomi a sede frontale sono lesioni ad elevata epilettogenicità.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'approccio sopraorbitario subfrontale tipo "Key-Hole" in termini di entità della resezione chirurgica, indipendentemente dalle dimensioni e dalla localizzazione del meningioma in fossa cranica anteriore, comparando le possibili complicanze rispetto agli approcci tradizionali. A questo proposito abbiamo focalizzato la nostra attenzione in particolare sulle crisi comiziali, selezionando quei pazienti trattati con terapia anticonvulsivante, anch'essa "mini-invasiva". Questo gruppo è stato confrontato con un gruppo di controllo analogo per caratteristiche e sottoposto a trattamento chirurgico e medico "convenzionale".

Materiali e metodi. Nell'arco di 3 anni (2003-2005) sono stati trattati 21 pazienti. La strategia terapeutica comprendeva come tecnica chirurgica l'approccio sovraorbitario subfrontale tipo "Key hole" e la terapia medica costituita da Oxcarbazepina a dosaggio compreso fra 900 e 1200 mg/die, con titolazione rapida in 48 ore. Nei pazienti "Seizure free" la terapia medica veniva sospesa dopo 2 settimane dall'intervento, negli altri a distanza di 2 anni dall'intervento.

Il gruppo di controllo era rappresentato da 20 pazienti trattati nei 3 anni precedenti. In questo gruppo l'approccio chirurgico è stato quello della craniotomia frontale mono o bilaterale e la terapia antiepilettica era costituita da fenobarbital e/o fenitoina.

Risultati. La rimozione completa del tumore è stata ottenuta in entrambe le serie nell'85% dei pazienti. La frequenza e la gravità delle complicanze chirurgiche è risultata significativamente ridotta nei pazienti sottoposti a trattamento mini-invasivo. In questo gruppo, per quanto riguarda le crisi comiziali, solo in un caso, all'interruzione della terapia, si è manifestata una crisi parziale. Di contro nel gruppo di controllo la frequenza delle crisi, sia precoci che tardive, è risultata più elevata (5/20). Inoltre le crisi comparivano più precocemente, con andamento inaggravante e più frequente generalizzazione.

Conclusioni. Nella nostra esperienza il trattamento combinato caratterizzato da un approccio medico e chirurgico mini-invasivo ha permesso di ridurre le complicanze postoperatorie ed il problema delle crisi in una serie di pazienti considerati ad elevato rischio epilettogeno.



OPZIONI CHIRURGICHE NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE DEL BASICRANIO ANTERIORE

M. Iacoangeli, P. Balercia*, L. Fasanella°, A. Di Rienzo, M. Dobran, F. Formica, E. Lupi*, M. Scerrati

*Clinica di Neurochirurgia, *U.O. di Chirurgia Maxillo-Facciale, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona*

°Unità Operativa di ORL, Ospedale di Civitanova Marche, Macerata

Introduzione: Il trattamento chirurgico dei tumori del basicranio anteriore è estremamente controverso. La selezione dell'approccio più adeguato è correlata alla natura istologica, all'estensione della lesione ed alle strutture anatomiche coinvolte. Per le lesioni ad elevata malignità si preferiscono approcci aggressivi che garantiscano margini di resezione liberi da malattia e che sono spesso gravati da un pesante impatto di ordine estetico e da "discomfort" per il paziente. D'altra parte, per lesioni ad elevata aggressività locale si possono utilizzare in prima istanza accessi a minore invasività. Presentiamo la nostra esperienza nel trattamento di un gruppo di lesioni del basicranio anteriore di varia eziologia, operate mediante approcci differenziati, correlati alla tipologia lesionale.

Materiali e Metodi: In un intervallo di tempo di 24 mesi abbiamo trattato 13 pazienti affetti da lesioni espansive del basicranio anteriore. La distribuzione per patologia includeva 5 adenocarcinomi, di cui 2 indifferenziati a partenza dal rinofaringe, 4 cordomi del clivus, 1 osteoma a cellule giganti, 1 linfoma, 1 adenoma ectopico, 1 emangiopericitoma. In 2 casi di adenocarcinoma l'estensione di malattia, richiedeva un approccio combinato transfacciale e subfrontale. Negli altri 2 casi si utilizzava un approccio combinato transnasale endoscopico e sovraorbitario e con lo stesso approccio veniva trattato il paziente affetto da emangiopericitoma. Il restante paziente veniva trattato mediante approccio transbasale secondo Derome. I 4 pazienti affetti da cordoma ed i pazienti affetti da osteoma a cellule giganti, linfoma ed adenoma ectopico, venivano trattati mediante approccio transfenoidale più o meno allargato. Due pazienti affetti da cordoma venivano successivamente trattati mediante approccio transfacciale e cranio-orbitozigomatico.

Risultati: In 2 pazienti affetti da adenocarcinoma indifferenziato del rinofaringe, dopo una prima negativizzazione del reperto neuroradiologico, si osservava, a distanza di 20 giorni massiva ripresa di malattia con estensione all'intero splanocranio. I restanti pazienti affetti da adenocarcinoma presentavano temporaneo controllo di malattia. Due casi di cordoma venivano sottoposti a reintervento, rispettivamente per via transfacciale e cranio-orbitozigomatica. Rimozione totale si aveva in 2 pazienti affetti da cordoma e nei casi di adenoma ectopico, emangiopericitoma e linfoma. Una recidiva a distanza di 9 mesi dal primo intervento richiedeva un secondo tempo chirurgico, nuovamente per via transfenoidale, nel paziente affetto da osteoma a cellule giganti, con radicalità dell'asportazione.

Conclusioni: Nella nostra esperienza una scelta accurata dell'approccio è risultata sempre strategica ai fini dell'entità della resezione chirurgica. Gli approcci meno invasivi anche in tipologie tumorali ad alta invasività locale sono risultati comunque efficaci nel controllo della malattia, con il vantaggio di ridurre significativamente i tempi chirurgici e di degenza e di minimizzare così l'impatto sulla vita sociale del paziente.



CHIRURGIA “IN PIÙ STADI” PER LE NEOPLASIE COMPLESSE DELLA BASE CRANICA

A. Fioravanti, S. Bartolini, A. Bertuccio, F. Badaloni, D. Mazzatenta, F. Calbucci

Dipartimento di Neurochirurgia, Ospedale Bellaria Bologna

I trattamenti chirurgici delle neoplasie complesse della base cranica prevedono spesso approcci invasivi ed interventi lunghi ed indaginosi. Non di rado i risultati chirurgici in pazienti spesso paucisintomatici sono gravati da deficit neurologici rilevanti.

Per cercare di migliorare questi risultati si è adottato in alcuni casi di tumori che coinvolgevano la regione sfenoidale, il seno cavernoso e l'area petroclivale un trattamento “in più stadi” che comprendeva approcci chirurgici a basso grado di invasività (retrosigmoidei, pterionali e transnasali endoscopici) e successiva radiochirurgia.

Vengono presentati 12 casi in cui tumori sfeno-petro-clivali di voluminose proporzioni sono stati trattati secondo questi protocolli ottenendo una rimozione estesa con minimi residui e soprattutto minimi deficit post-operatori.

Poiché la buona qualità della sopravvivenza è oggi l'obiettivo primario nella chirurgia delle neoplasie estese della base cranica, l'adozione di nuove “strategie” terapeutiche che prevedano minore invasività negli approcci e trattamenti multimodali (chirurgici-endoscopici-radiochirurgici) potrebbe essere una iniziale soluzione al problema.



NEUROBLASTOMA OLFATTORIO: PRESENTAZIONE DI DUE CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA

A. Buonaguro, *A. Diano, L. Cipollaro, R. Cangialosi

G.O.I.P. di Neurooncologia, U.O.C. di Neurochirurgia ad indirizzo Funzionale

*UOC di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli" di Napoli

Introduzione: Il Neuroblastoma olfattorio o estesioneuroblastoma è un tumore embrionario, raro, derivato dai neuroblasti del sistema olfattorio del naso. Le anomalie genetiche più descritte sono la perdita del cromosoma 3p e un cromosoma 17q in più. Tipica è la compromissione della lamina cribrosa dell'etmoide. Presenta due picchi di incidenza, uno durante l'adolescenza ed un secondo picco, di maggiore importanza, intorno alla V decade di vita. In letteratura sono stati descritti circa mille casi. Entrambi i sessi sono egualmente affetti. La presentazione più comune è un accrescimento polipoide che causa epistassi, ostruzione nasale ed anosmia. L'evoluzione è lenta. È invasivo localmente e frequentemente, dalle fosse nasali (stadio A di Kadish) invade i seni paranasali (stadio B), il basicranio (stadio C) ed infine dà metastasi regionali ed a distanza (linfonodi cervicali, polmoni, ossa). L'accrescimento può rimanere silente fino a che lo sviluppo endocranico, attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide, non genera sintomi neurologici. Il trattamento consiste, nei pazienti in cui la lesione è localizzata nelle fosse nasali, nella resezione in blocco. Nel caso in cui la estensione supera le fosse nasali è indicata la asportazione chirurgica massiva seguita da radioterapia. In casi particolari può essere considerata la chemioterapia.

Materiali e metodi: Vengono presentati due casi, stadio C di Kadish, di cui un maschio di 43 anni all'esordio di tre anni fa con sintomi caratterizzati da epistassi, iposmia e perdita della acuità visiva a rapida instaurazione e uno di anni 48 con anosmia, esoftalmo e deficit visivo più evidente a dx, di recente operato e dimesso con consiglio di radioterapia. Entrambi sono stati trattati chirurgicamente mediante approccio combinato transfaciocranico e asportazione massiva con residuo infiltrante il basicranio anteriore seguiti da radioterapia. Il primo paziente è stato rioperato, a distanza di un anno, per rinoliquorrea, con plastica del basicranio; ha sviluppato inoltre una marcata dilatazione del sistema ventricolare.

Risultati: Il primo paziente è vivo, non vedente, con discreto rallentamento ideomotorio e libero da progressione di malattia. Il secondo paziente rimane in buone condizioni generali e neurologiche a quattro mesi dalla diagnosi.

Conclusioni: Il neuroblastoma è un tumore ad andamento infido e la diagnosi precoce ed il controllo locale è indispensabile per una lungosopravvivenza.

Bibliografia

- 1) Berger L., Luc R. L'esthesioneuroepithelioma olfactif; Bull. De l'assoc franc pour l'etude du cancer(Pars) 1924;13:410-20
- 2) Broing G., Pagliari A., Esthesioneuroblastoma: A general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. Anticancer research 1977; 17:2683-706
- 3) Kadish S., Godman M., Wang CC. Olfactory neuroblastoma. Cancer 1976;37:1571-5
- 4) Chapman P. et al: The diagnosis and surgical management of olfactory neuroblastoma. The role of craniofacial resection. The journal of laryngology and Otology 1981; 95 785-789.
- 5) Eriksen jd et al. Esthesioneuroblastoma: what is the optimal treatment. Acta oncologica 2000.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**XII Sessione di Comunicazioni:
BASE CRANIO II**



APPROCCIO TRANSCRANICO AGLI ADENOMI IPOFISARI INTRACAVERNOSI

A. Spallone

*Sezione di Neurochirurgia, dipartimento di Scienze Neurologiche,
Neurological Centre of Latium NCL, Roma Italia*

Gli adenomi ipofisari che invadono il seno cavernoso rappresentano una minoranza (2-8%) degli adenomi dell'ipofisi, e costituiscono un problema terapeutico.

Infatti questi tumori sono stati tradizionalmente trattati con rimozione chirurgica incompleta e radioterapia.

Recentemente alcuni autori hanno suggerito un approccio chirurgico diretto al seno cavernoso con lo scopo di rendere possibile la rimozione totale dell'adenoma: allargando lateralmente il campo chirurgico di un approccio transfenoidale; ovvero entrando dal di sotto attraverso il seno mascellare; ovvero usando un approccio endoscopico-assistito attraverso il seno sfenoidale direttamente al seno cavernoso; ovvero attraverso un approccio diretto transcranico. Quest'ultimo reca il vantaggio di permettere una esposizione diretta della lesione con un campo chirurgico non ostruito da strutture importanti come il VI nervo cranico e l'arteria carotide interna.

In questa comunicazione viene riportata una esperienza ancorché limitata (14 casi) con adenomi ipofisari che invadevano il seno cavernoso sottoposti ad approccio chirurgico transcranico. La tecnica chirurgica ha utilizzato una craniotomia fronto-orbita-zigomatica (FOZ) con clinoidectomia extradurale, approccio intradurale al triangolo di Hakuba attraverso una esposizione totale del III nervo cranico dal poro oculomotorio all'orbita, e dislocazione laterale del nervo così liberato al fine di allargare il campo chirurgico per la dissezione intracavernosa della lesione. Il tumore veniva rimosso mediante aspirazione e delicato curettage sotto visione diretta dallo spazio interottico, dallo spazio ottico-carotideo omolaterale, dallo spazio tra carotide e III nervo cranico, ed infine dal seno cavernoso.

Solitamente una sella alisteretica consentiva di rimuovere il tumore intrasellare con relativa facilità. In alcuni casi però, la rimozione del contenuto intrasellare ha richiesto drilling del tubercolo della sella per consentire la rimozione completa del contenuto lesionale intrasellare. In nessun caso si è ricorso alla sezione del "dural ring" al fine di accedere allo spazio anteriore del seno cavernoso, una manovra che talvolta può provocare un copioso sanguinamento.

Una rimozione macroscopicamente totale è stata ottenuta in tutti i casi eccetto uno. Questo caso ha necessitato radioterapia in ragione di una ricrescita del residuo tumorale verificata con TC a 15 mesi dall'intervento. Nessun altro caso ha necessitato trattamento radiante, 12-70 mesi (media 26 mesi) dopo l'intervento operatorio. Controllo ormonale si è ottenuto in tutti i casi, 4 dei quali (tutti PRL secernenti) dimostravano tuttavia valori moderatamente elevati nel post operatorio. Complicanze post operatorie transitorie hanno compreso paresi del III nervo cranico, (5 casi) diminuzione transitoria omolaterale del visus (1 caso), fistola liquorale (2 casi). Un solo caso ha dimostrato nel follow-up la persistenza di una delle succitate complicanze (paresi del III nervo cranico).

Questa esperienza ancorché limitata suggerisce che l'esposizione limitata transcranica del seno cavernoso qui descritta può consentire una adeguata rimozione degli adenomi che invadono il seno cavernoso con eccellenti risultati.



STRATEGIE NEL TRATTAMENTO DEI CORDOMI DEL CLIVUS: PROPOSTA DI UN ALGORITMO TERAPEUTICO SULLA BASE DELL'ESPERIENZA IN 32 CASI CONSECUTIVI OPERATI DAL 1990 AL 2005 PRESSO L'OSPEDALE SAN RAFFAELE

¹N. Boari, ²P. Mortini, ¹R. Barzaghi, ¹M. Giovanelli

¹Clinica Neurochirurgica, Università Vita-Salute, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

²Clinica Neurochirurgica, Università degli Studi di Brescia

I cordomi sono tumori diembriogenetici estremamente rari. I cordomi della base cranica rappresentano circa il 35% dei casi totali. La strategia terapeutica ottimale per questi tumori rimane ad oggi un argomento molto controverso. In relazione alla loro sede anatomica e alle caratteristiche di invasività locale, i cordomi presentano un'elevata tendenza alla recidiva. L'intervento chirurgico, quando possibile, è la prima soluzione terapeutica; la radioterapia post-operatoria sembra ridurre il rischio di recidiva. Presso la Clinica Neurochirurgica dell'Ospedale San Raffaele dal 1990 al 2005 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico 32 pazienti (19 maschi e 13 femmine) affetti da cordomi del clivus. L'età media era pari a 46,7 anni; il follow-up medio è pari a 57,4 mesi. Sono stati effettuati in totale 48 interventi chirurgici; in 17 casi è stato utilizzato l'approccio transnasosfenoidale, in 13 casi l'approccio transmassellare, in 7 casi l'approccio transbasale allargato, in 7 casi l'approccio fronto-pterionale o fronto-orbito-zigomatico, in 2 casi l'approccio transcocleare, in 1 caso l'approccio presigmoideo e in 1 caso l'approccio subtemporale. Alla RMN encefalo a 3 mesi dall'intervento chirurgico in 12 pazienti l'asportazione è risultata radicale, in 13 subtotale, in 5 parziale, in 2 pazienti è stata effettuata solo una biopsia. Nel post-operatorio 15 pazienti sono stati sottoposti a Proton Beam, 6 a radioterapia convenzionale, 4 a Gamma-Knife e 7 pazienti non hanno ricevuto alcun ulteriore trattamento. Quattordici pazienti hanno presentato recidiva di malattia; 13 pazienti sono deceduti per progressione di malattia, 1 per complicanze post-operatorie. All'analisi di sopravvivenza con metodo di Kaplan-Meier sono risultati un 'progression free survival' pari al 48% a 5 anni e al 38% a 10 anni e un 'overall survival' pari al 65% a 5 anni e al 42% a 10 anni. La strategia chirurgica e terapeutica post-operatoria adottata nei singoli casi è stata revisionata in relazione alle complicanze dei trattamenti effettuati, nonché ai dati di sopravvivenza. Questa analisi ci ha portato a formulare delle strette indicazioni riguardo alla scelta dell'approccio chirurgico in rapporto alle caratteristiche della lesione, e a formulare delle flow-chart per la gestione del paziente affetto da cordoma del clivus in prima diagnosi o da recidiva tumorale. Tali algoritmi terapeutici sono oggetto della presente comunicazione.



OPZIONI TERAPEUTICHE NEL TRATTAMENTO DEI MENINGIOMI PETROCLIVALI

M. Iacoangeli, A. Di Rienzo, M. Dobran, F. Formica, C. Caimmi, S. Chiriatti, M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. La resezione chirurgica totale rimane ancora oggi il “gold standard” nel trattamento dei meningiomi. Tuttavia i meningiomi petro-clivali rimangono lesioni straordinariamente complesse e ad alto rischio di deficit post-operatori, per cui rimane dibattuto se perseguire la rimozione totale a tutti i costi, o piuttosto limitarsi ad una decompressione seguita da successiva radioterapia. Il progresso delle tecniche operatorie oggi disponibili, ma soprattutto le maggiori e più dettagliate conoscenze di anatomia microchirurgica hanno favorito lo sviluppo di nuovi approcci offrendo la possibilità di rimuovere tali lesioni con una minima morbidità. La messa a punto altresì di opzioni terapeutiche integrative quali la radiochirurgia e la “proton beam” impongono un’accurata valutazione critica dell’obiettivo terapeutico realistico da perseguire e dei relativi rischi. Riportiamo di seguito la nostra esperienza.

Materiali e metodi. Dal giugno 2002 al dicembre 2005 sono stati trattati 11 pazienti (4 uomini e 7 donne, età compresa fra 21 e 73 anni). In due casi è stato eseguito un approccio transpetroso anteriore secondo Kawase, in 6 casi un approccio transpetroso posteriore secondo Al-Mefty ed in due casi è stato eseguito un approccio combinato cranio-orbito-zigomatico e trans-petroso posteriore. In un caso è stato eseguito un approccio transpetroso posteriore e successivamente un transpetroso anteriore. Due pazienti hanno finora eseguito trattamento radioterapico integrativo.

Risultati. In 6 casi l’asportazione è stata totale, in tre subtotale ed in due casi parziale. Nella resezione della neoplasia è risultato molto difficile rimuoverne l’estensione diffusa al cavo di Meckel. 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 hanno precluso l’asportazione chirurgica totale. 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 è stata osservata un’emiparesi persistente, anche se migliorata a distanza; in altri due casi, infine, si è osservata una fistola liquorale, risoltasi dopo drenaggio spinale.

Conclusioni. La strategia chirurgica attuale comporta un approccio individualizzato, tenendo conto dell’estensione del tumore, dalle strutture interessate, da precedenti eventuali 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 spatlamento 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 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 rimane l’obiettivo principale, tuttavia, in considerazione dell’opzione radioterapica, la possibilità di evitare danni immediati alla luce di una valutazione integrata del paziente va tenuta presente.



MENINGIOMI DELLA BASE CRANICA NELL'OTTAVA DECADE DI VITA

S. Paterniti, P. Fiore, A. Levita, S. Guerrera, A. Musolino, G.U. Gravina, M. Cambria

Dipartimento di Neuroscienze, U.O. Neurochirurgia Traumatologica; Università di Messina

La chirurgia di un meningioma (M) intracranico nell'anziano (> 70 anni) non sempre comporta risultati del tutto soddisfacenti, potendo essere seguita da significativa incidenza di mortalità e morbilità (1-11). Per dirla con Black (4) "meningiomas are an important neurosurgical problem in the elderly"; fra i fattori prognostici sfavorevoli è stata indicata la localizzazione del tumore alla base cranica (2,5,10).

Riportiamo i ns risultati chirurgici proprio in questo gruppo particolare di pazienti (pp.): ultra-settantenni con meningiomi della base. Si tratta di 16 pp. nei quali sono state riscontrate le seguenti localizzazioni: doccia olfattoria 3 casi, tetto dell'orbita-pavimento della fossa cranica anteriore 4, ala dello sfenoide 4, regione soprasellare 2, fossa cranica posteriore (rocca-regione petroclivale) 3. Tutti i pp. sono stati operati poiché presentavano una sintomatologia neurologica correlata alla sede del tumore. Nei M soprasellari, dell'ala dello sfenoide, della doccia olfattoria è stato praticato un approccio pterionale; negli altri casi l'approccio è stato scelto in base alla sede d'impianto durale, all'estensione ed alla direzione di crescita della neoplasia. In 15 casi è stata possibile l'asportazione completa del M (Simpson I-II) mentre in un M soprasellare ci si è dovuti limitare ad un'asportazione parziale per il coinvolgimento di strutture neurovascolari. Frequente il riscontro di dimensioni voluminose (> 5 cm) della massa. Una paziente, con voluminoso M olfattorio, è deceduta nel post-operatorio per complicanze extra-neurologiche; negli altri si è registrato un ottimale decorso post-chirurgico, pur in presenza, in qualche caso, di malattie concomitanti. Assenza di deficit neurologici disabilitanti. Nei 15 sopravvissuti, non recidiva con un follow-up minimo di 2 anni.

Appare arduo il raffronto dei ns risultati con quelli ottenuti da Altri: in letteratura non abbiamo rinvenuto lavori specificatamente dedicati a questa localizzazione di M in questa fascia di età. Possiamo fare riferimento ai dati rilevabili in reports generali sui M nell'anziano ove, in effetti, i risultati sui casi, non numerosi, di M basali appaiono peggiori di quelli ottenuti per altre sedi. Citiamo Awad et al (2) "patients with basal tumors had the worst outcome", Cornu et al (7) "the predictors of poor outcome were () and location of the tumour on the base or in posterior fossa", di Proust et al (10) "three factors were predictors of poor outcome (), location of the tumor at the base".

In base alla ns esperienza, noi crediamo che anche in questi pp., che pure possono presentare problemi chirurgici, è possibile ottenere risultati soddisfacenti.

Bibliografia

1. ARIENTA C et Al: Aging (Milano) 4, 29-33, 1992
2. AWAD IA et Al: Neurosurgery 24, 557-560, 1989
3. BATEMAN BT et Al: Neurosurgery 57, 866-872, 2005
4. BLACK P et Al: Acta Neurochir 140, 1013-1016, 1998
5. BUHL R et Al: Neurosurg Rev 23, 25-29, 2000
6. CHAN RC, THOMPSON GB: J Neurosurg 60, 52-60, 1984
7. CORNU P et Al: Acta Neurochir 102, 98-102, 1990
8. GIJTENBEEK JM et Al: Clin Neurol Neurosurg 95, 291-295, 1993
9. PAPO I: Acta Neurochir 67, 195-204, 1983
10. PROUST F et Al: Neurochirurgie 43, 15-20, 1997
11. SONODA Y et al: Acta Neurochir 147, 131-136, 2005



RADIOCHIRURGIA CON GAMMA-KNIFE DEI MENINGIOMI DELLA BASE DEL CRANIO: RISULTATI A LUNGO TERMINE SU 45 PAZIENTI

A. Di Palma, F. Proietti, M. Lucci, M. Iachetti, S. Sposato, U. De Paula

Unità di Radioterapia Oncologica Ospedale S. Pietro FBF, Roma

Nonostante i significativi progressi in campo neurochirurgico la chirurgia della base del cranio la rimozione chirurgica dei meningiomi di questa sede permane difficoltosa.

Obiettivo: Valutare il ruolo della radiochirurgia con gamma-knife nel trattamento dei meningiomi del basicranio.

Materiali e Metodi: Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva su 45 pazienti affetti da meningioma localizzati alla base cranica trattati dal '91 al '99 con gamma-Knife c/o il CTO di Roma. L'età media era di 58 anni (range 25-91), 15 maschi e 30 femmine. La radiochirurgia era stata effettuata dopo un intervento di incompleta asportazione su 23 (50%) pazienti, in 22 (47,8%) come prima istanza. La dose erogata all'isodose di riferimento del 50%, è stata in media di 28,5 Gy al centro, di 15,5 Gy ai margini su di un volume tumorale medio di 3,78 cc.

Risultati: Ad un follow-up medio di 85,2 mesi, 23 pazienti (50%) risultavano stabili, 6 (13%) in progressione, 17 (37%) pazienti sono stati persi al follow-up. Il CL è stato ottenuto nel 50% dei pazienti. Ad una prima analisi dei risultati sembra che il volume tumorale (< 3 cc) abbia influito positivamente sul controllo locale. Non sono stati riscontrati eventi avversi né a breve né a lungo termine dopo il trattamento.

Conclusioni: I nostri risultati sembrano suggerire la validità della gamma knife nel trattamento nei piccoli meningiomi della base del cranio



MANAGEMENT DEI MENINGIOMI DELLA BASE DEL CRANIO: RUOLO DELLA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA CONFORMAZIONALE DOPO CHIRURGIA O COME TRATTAMENTO PRIMARIO

G. Minniti¹, D. Traish¹, S. Ashley², A. Gonsalves¹, M. Brada¹

Neuro-oncology Unit¹, Computing Department², 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 radiochirurgia (RS) o radioterapia stereotassica frazionata (SCRT) è 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 107 pazienti con meningioma della base del cranio. 69 pazienti erano stati precedentemente operati ed in 38 casi la SCRT è 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) è 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 29 mesi (0-10 anni) 5 pazienti hanno mostrato la progressione del tumore. L'attuale controllo tumorale è del 99% a 3 anni e 89% a 5 anni. La sopravvivenza è del 98% e 96% a 3 e 5 anni. I risultati sono stati simili per i pazienti precedentemente operati e per quelli non sottoposti a chirurgia. Un miglioramento clinico della sintomatologia neurologica è stata osservata nel 15% dei pazienti, soprattutto della funzione visiva. Il trattamento è stato ben tollerato. Quattro pazienti hanno avuto un peggioramento della cefalea e della visione durante o immediatamente dopo il trattamento radiante e sono stati trattati con successo con corticosteroidi. L'8% dei pazienti ha presentato effetti indesiderati a lungo termine (peggioramento della funzione visiva, peggioramento delle funzioni cognitive, ipopituitarismo).

Conclusioni: la SCRT è una tecnica di irradiazione precisa e facilmente eseguibile nei pazienti con meningiomi della base del cranio. Follow-up più lunghi sono necessari per dimostrare definitivamente l'efficacia e la bassa tossicità di tale metodo di trattamento radiante ad alta precisione. Futuri trials clinici dovranno chiarire se la radioterapia può essere proposta come trattamento primario per i meningiomi della base del cranio non resecabili totalmente.



TRATTAMENTO CHIRURGICO “CONSERVATIVO” SEGUITO DALLA RADIOTERAPIA STEROTASSICA FRAZIONATA CONFORMAZIONALE IN PAZIENTI CON CRANIOFARINGIOMA: ALTERNATIVA ALLA CHIRURGIA RADICALE

G. Minniti¹, F. Saran^{1,2}, D. Traish^{1,5}, R. Soomal², S. Sardell¹, A. Gonsalves¹,
S. Ashley³, A.P. Warrington⁴, K. Burke⁴, M.A. Mosleh-Shirazi^{2,4}, M. Brada^{1,5}

¹Neuro-oncology Unit, ²Paediatric Oncology Unit, ³Computing Department, ⁴Department of Physics, The Royal Marsden NHS Foundation Trust, and ⁵Academic Unit of Radiotherapy and Oncology, The Institute of Cancer Research Sutton and London.

Scopo: Descrivere il razionale, la tecnica ed i risultati della radioterapia stereotassica conformazionale (SCRT) nel trattamento dei craniofaringiomi dopo terapia chirurgica conservativa.

Pazienti e Metodi: 39 pazienti (età media 18 anni, range 3-68) sono stati trattati con SCRT tra il 1994 ed il 2002 al Royal Marsden Hospital Foundation Trust. L'outcome clinico e la tossicità del trattamento sono stati valutati prospetticamente con controlli seriatî della funzione visiva, neurologica ed endocrinologica. Il trattamento è stato eseguito in 30-33 frazioni giornaliere per un periodo complessivo di 6-6.5 settimane alla dose totale di 50 Gy usando fotoni di 6 MV di energia.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 29 mesi. Il controllo tumorale locale è stato del 97% e 92% a 3 e 5 anni, con una sopravvivenza complessiva del 100%. Due pazienti hanno presentato progressione della malattia 8 e 41 mesi dopo la SCRT e sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. Dodici pazienti hanno presentato peggioramento clinico durante o entro mesi dal trattamento, dovuto a degenerazione della porzione cistica del craniofaringioma, con conseguente aspirazione della cisti. La radioterapia è stata ben tollerata con effetti acuti transitori rappresentati principalmente da astenia e limitata perdita dei capelli. Un paziente con disturbi visivi pre-esistenti ha presentato un lieve peggioramento della vista 6 mesi dopo il trattamento. Un peggioramento dell'ipopituitarismo si è avuto nel 42% dei pazienti richiedendo la terapia sostitutiva ormonale con GH (32%), steroidi gonadici (32%), tiroxina (26%) e idrocortisone (26%).

Conclusioni: La SCRT è una tecnica di radioterapia di alta precisione fattibile in pazienti con craniofaringioma. Pur nell'ambito del limitato follow-up, il controllo locale e le complicanze del trattamento con SCRT sono eccellenti. Follow-up più lunghi e casistiche ampie dovranno confermare che la SCRT contribuisce significativamente alla riduzione della tossicità a lungo termine potenzialmente associata al trattamento radiante nei pazienti con craniofaringioma, pur mantenendo l'eccellente controllo locale già riportato con l'uso della radioterapia convenzionale.



TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO CON GAMMA KNIFE DEI MENINGIOMI PARASELLARI: VALUTAZIONE VOLUMETRICA E NEURO-OFTALMOLOGICA

A. Franzin, P. Picozzi, M. Medone, A. Vimercati, S. Bianchi Marzoli², L. Gioia, M. Giovanelli

Clinica Neurochirurgica, Università Vita-Salute, IRCCS S. Raffaele, Milano

²*U.O. di Oculistica; IRCCS S. Raffaele; Milano*

I meningiomi con estensione al seno cavernoso sono tumori benigni di difficile aggressione chirurgica; la presenza della carotide, dei nervi dell'oculomozione e del trigemino rende l'intervento chirurgico gravato spesso da un'alta morbilità. La progressiva estensione dell'utilizzo della radiochirurgia stereotassica, in particolare mediante Gamma Knife, nella cura dei tumori benigni cerebrali, ha interessato nell'ultimo decennio anche i pazienti affetti da meningiomi del seno cavernoso

Scopo di questo lavoro è valutare l'efficacia della Gamma Knife nel controllo della crescita tumorale e analizzare la variazione del deficit dell'oculomozione nei pazienti con meningioma del seno cavernoso trattati con Gamma Knife.

Tra il gennaio del 2001 e il maggio del 2004 sono stati trattati presso la Gamma Knife dell'Ospedale S. Raffaele 81 pazienti affetti da meningioma esteso al seno cavernoso; 27 presentavano, prima della radiochirurgia, un deficit dell'oculomozione obiettato da esame neuro-oftalmologico. L'età media era 56,2 anni (range 27-88 anni), 60 erano femmine e 21 maschi. Di essi, 40 erano stati sottoposti a un precedente intervento chirurgico di asportazione parziale del meningioma, mentre i restanti 41 hanno eseguito la Gamma Knife come primo trattamento. 8 pazienti presentavano il deficit del III n.c., 9 del VI n.c., e 10 la paralisi completa dell'oculomozione. La dose periferica media è stata di 13,6 Gy con range compreso tra 11 e 15 Gy; l'isodose di trattamento del 50% (ad eccezione che in 6 pz). Le vie ottiche non hanno mai ricevuto più di 10 Gy

Il follow-up medio è stato di 18,6 mesi (range 3-48 mesi). Il follow-up neuroradiologico è stato eseguito con RM encefalo con calcolo volumetrico del residuo tumorale. In 32 pazienti (39,5%) il tumore si è ridotto, in 48 (59,3%) è rimasto stabile e solo un paziente (1,2%) ha presentato un incremento del volume del meningioma. Nessun paziente ha presentato peggioramento del visus. 11 pazienti presentavano paralisi dell'oculomozione a causa di un traumatismo diretto intraoperatorio di un nervo e per tale motivo sono stati esclusi dalla valutazione post Gamma Knife. Dei restanti 27 pazienti 12 (44,4%) hanno beneficiato del miglioramento della paresi dell'oculomozione, 14 (53,6%) sono rimasti invariati, uno (3%) è peggiorato.

Nella nostra esperienza il trattamento radiochirurgico in singola dose dei meningiomi estesi al seno cavernoso si conferma terapia efficace e non solo priva di significative complicanze ma atta anche a consentire un miglioramento del deficit dell'oculomozione preesistente.



APPROCCIO SOPRAORBITARIO TRANSINUSALE. CASE REPORT

F. Ruggeri, A. Menniti, P. Buoncristiani

U.O.C. di Neurochirurgia-Neurotraumatologia, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

Nel presente lavoro gli autori riportano il caso di un uomo di 54 anni portatore di un angioma cavernoso di circa 3 cm di diametro situato nel quadrante supero-mediale dell'orbita sinistra, asportato radicalmente mediante un approccio sopraorbitario transinusale mediale, sfruttando la presenza, omolateralmente alla lesione, di un ampio seno frontale. L'uomo è giunto alla nostra osservazione per dolore in regione orbitaria sinistra e proptosi omolaterale. Un esame RM encefalo e orbite ha evidenziato la presenza di una massa intraorbitaria extraconica dislocante il globo oculare inferolateralmente, con caratteristiche di segnale compatibili con l'ipotesi diagnostica di fibroangioma. La presenza di un ampio seno frontale sinistro ha consentito all'operatore di penetrare l'orbita nella sua porzione superomediale, senza la necessità di una via di aggressione intracranica, come richiesto da un approccio sopraorbitario convenzionale. Utilizzando una tecnica che prevede il confezionamento di due lembi ossei separati, si è proceduto dapprima all'apertura della parete anteriore del seno frontale e quindi della porzione mediale del tetto orbitario. Asportata la lesione si è provveduto alla ricostruzione del tetto orbitario e della parete anteriore del seno mediante riapposizione dei due lembi ossei, con ottimo risultato estetico. L'esame istologico ha posto diagnosi di angioma cavernoso. L'applicazione di questa tecnica ha consentito di evitare la morbosità legata ad un approccio intracranico e quindi una più precoce mobilitazione del paziente e una sua più rapida dimissione.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**XIII Sessione di Comunicazioni:
CHIRURGIA III**



INDICAZIONI DELLA BIOPSIA CON SISTEMA DI NEURONAVIGAZIONE FRAMELESS

C. Iaccarino, A. Bellotti, A. Rapanà, I. Massarelli, M. Schönauer

*U.O. di Neurochirurgia - Dipartimento di Scienze Neurologiche,
A.O.R.N. "S. Anna e S. Sebastiano" - Caserta*

La diagnosi confermata istopatologicamente riveste ancora un ruolo fondamentale in neurooncologia. Gli autori presentano alcuni casi selezionati dalla esperienza nell'utilizzo del sistema di biopsia in neuronavigazione frameless TREON - NAVIGUS (Medtronic Sofamor Danek, Memphis, TN), con lesioni multicentriche, dove la Risonanza Magnetica può ancora presentare una difficoltà di diagnosi differenziale, con un tumore della regione pineale, nei quali il trattamento ideale dipende dalla diagnosi istologica, con metastasi cerebrali dove è proponibile un adeguato trattamento palliativo, che può essere garantito da una rapida iniziale valutazione diagnostica ottenibile con biopsia. La ridotta invasività di un singolo foro di trapano è indiscutibilmente sicura, mentre la conferma istopatologica intraoperatoria garantisce l'accuratezza della procedura.



GRUPPO ITALIANO DI STUDIO IN NEUROENDOSCOPIA: LA NEUROENDOSCOPIA NELLA BIOPSIA DEI TUMORI VENTRICOLARI

P.A. Oppido*, F. Cattani, L. Benvenuti, S. Cipri, A. Fiorindi, U. Godano, M. Gangemi, P.L. Longatti, F. Magro, C. Mascari, L. Tosatto, E. Morace

Rome, Bologna, Livorno, Napoli, Padova, Reggio Calabria, Treviso*

I tumori ventricolari rappresentano un gruppo istologicamente vario, di difficile diagnosi neuroradiologica, che possono essere in taluni casi asportati chirurgicamente, ed in altri sensibili alla radioterapia o alla chemioterapia. Recentemente la biopsia di questi tumori con tecnica neuroendoscopica è costantemente eseguita in vari Centri di Neurochirurgia, ma l'esperienza è riferita ad un esiguo numero di casi per ogni Centro. Per tale motivo è stato condotto uno studio cooperativo retrospettivo a cui hanno partecipato 7 Centri Italiani: sono stati raccolti i dati di 60 pazienti affetti da tumore ventricolare trattati dal 1995 al 2006, di età variabile da 5 a 78 anni (mediana 43,1). I tumori, aggettanti nel ventricolo laterale o nel 3° ventricolo, erano localizzati: regione pineale (38%), talamica (20%), mesencefalo (18%), altre sedi (24%). Il diametro del tumore era: <10 mm (11%), tra 10 - 20 mm (36%) e > 20 mm (49%). Nel corso della stessa procedura endoscopica è stato possibile eseguire, oltre che la biopsia tumorale, anche la terzovertricolocisternostomia (54%) o la settopellucidotomia (12%) ottenendo il controllo della pressione endocranica ed il prosieguo delle terapie specifiche. La complicanza maggiore postoperatoria era l'emorragia (14%). Durante la procedura il sanguinamento era controllabile risultando essere di grado lieve (20%), modesto (10%) e grave (3%), mentre c'era un solo caso di infezione ed altre complicanze (10%) erano comunque reversibili. La biopsia risultava diagnostica nel 90% dei casi, includendo: glomi (27%), germinami (15%), pinealomi (12%), linfomi (9%), PNET (4%), metastasi (4%), craniofaringiomi (6%), altri tumori (13%). In 2 casi la diagnosi endoscopica escludeva la natura neoplastica della lesione. La navigazione neuroendoscopica permetteva di definire non solo l'istologia del tumore, ma anche la diffusione ventricolare e quindi decidere il trattamento più corretto: l'asportazione microchirurgica (15%), chemioterapia (9%), radioterapia (7%).

Questo studio, basato su un'ampia serie di pazienti, conferma la sicurezza e la validità della tecnica: l'esecuzione della biopsia di tumori ventricolari per via neuroendoscopica ha una bassa incidenza di complicanze, inferiore al 14%, e per lo più reversibili. La biopsia endoscopica consente di ottenere, in modo scarsamente invasivo, la diagnosi istologica di tumori non facilmente aggredibili chirurgicamente, o raggiungibili stereotassicamente. Rispetto ad altre procedure ha anche il vantaggio di risolvere l'ipertensione endocranica mediante ETV o settostomia (66%). Sulla base di questi risultati riteniamo la biopsia neuroendoscopica la procedura di scelta per la diagnosi e terapia dei tumori ventricolari e periventricolari.



NEUROENDOSCOPIA E TUMORI INTRAVENTRICOLARI. NOSTRA ESPERIENZA

A. Buonaguro, D. Di Maro, R. Cangialosi

G.O.I.P. di Neurooncologia

U.O.C. di Neurochirurgia ad indirizzo Funzionale

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli" di Napoli

Introduzione: La neuroendoscopia consente di portare l'occhio nel sistema ventricolare. Il trattamento endoscopico puro offre la possibilità di effettuare fenestrazione di cisti tumorali e di biopsie "frame-less o frame-based". Nella "microneurochirurgia endoscopio-assistita", la endoscopia si coniuga alla chirurgia per superare i limiti dell'una e dell'altra nell'affrontare determinate lesioni.

Materiali e metodi: dall'Aprile 2000 al Maggio 2006 abbiamo trattato con approccio endoscopico nove tumori endoventricolari. Di questi uno era una cisti colloide del III ventricolo, tre erano tumori solidi aggettanti nel ventricolo laterale, tre biopsie di tumori talamo-mesencefalici, due biopsie di tumori del III ventricolo.

Risultati: vengono illustrati i casi operati ed espresse relative considerazioni sulle possibilità, i limiti e i rischi generali di ogni procedura endoscopica e quelli in particolare di ciascun intervento in oggetto.

Conclusioni: la possibilità di asportazione totale transendoscopica di tumori endoventricolari solidi, come anche dei cistici, è poco realistica. Invece il trattamento combinato, con ispezione endoscopica e visione di insieme della lesione rispetto alla anatomia chirurgica endoventricolare seguita da "open microneurosurgery" o seguita da un approccio endoscopio-assistito, migliora notevolmente le possibilità chirurgiche permettendo una procedura miniinvasiva più rapida e sicura.

Bibliografia

- Auer L. Endoscopy of Intraaxial lesions in Endoscopy of the Central and Periferal Nervous System. Thieme 1998
- Camaert J. Et al Endoscopic diagnosis and treatment of para and intraventricular cystic lesion in Bauer BL, Hellwig D: Minimally invasive neurosurgery, Acta neurochirurgic a, suppl. 61, Springer 1994,pp.69,75
- Szymula TP. In microsurgical techniques between the microscopèe and the endoscope. In Frey Manfred, Endoscopy and Microsurgery. Springer 2001.



RUOLO DEL REINTERVENTO NELLA STRATEGIA TERAPEUTICA DELLE RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA

F. De Gonda, M. Sicignano, R. Merli, O. Santonocito, A. Lanterna, A. Signorelli, F. Biroli

U.O. Neurochirurgia OO. RR. di Bergamo

La prognosi dei pazienti che presentino una recidiva di glioblastomi e che siano già stati trattati con terapia convenzionale (chirurgia associata a radioterapia e chemioterapia), rimane a tutt'oggi infausta a breve termine. Nel contesto di una patologia tumorale ad alto grado di malignità, la gestione delle recidive è comunque parte fondamentale del processo di cura. Il trattamento chirurgico è una delle più importanti armi a disposizione nel trattamento delle recidive e l'obiettivo è quello di conservare il più a lungo possibile la migliore qualità di vita e, eventualmente, aumentare l'attesa di vita pagando il minor peso biologico possibile. Attualmente, solo pochi pazienti sono candidabili per un reintervento ed uno dei fattori limitanti è l'estrema aggressività della patologia e l'impossibilità di un sufficiente controllo biologico. In questa situazione, i vantaggi di ogni approccio invasivo chirurgico sono limitati o assenti.

È possibile ipotizzare che un rallentamento della storia naturale ed una più lunga attesa di vita possano, in futuro, portare ad un incremento dei pazienti candidabili a terapie di salvataggio.

Nel periodo 1998-2004 sono presso l'U.O. di Neurochirurgia di Bergamo sono stati operati 204 pazienti con glioblastoma multiforme. Di questi 18 (8,8%) sono stati sottoposti a reintervento per recidiva. 13 pazienti erano maschi e 5 femmine, con età media pari a 53,5 anni. I criteri di selezione dei pazienti candidati al reintervento sono stati: età non superiore a 70 anni; assenza di comorbidità rilevante; indice di Karnofski >60; aspettativa di resezione almeno subtotale; assenza di aspetti di multifocalità e/o di infiltrazione della linea mediana; intervallo dal I° intervento > a 6 mesi. A tutt'oggi sopravvivono 8 pazienti su 18. la sopravvivenza totale presenta una media di 20,6 mesi ed una mediana di 18 mesi. La sopravvivenza dal II° intervento presenta una media di 0,4 mesi ed una mediana di 9 mesi. In 4 pazienti dopo l'intervento si è verificato un peggioramento dell'IK, ma in nessun caso esso è sceso sotto il valore di 70 e nessun paziente ha perduto l'autosufficienza. La sopravvivenza dal II° intervento con un IK superiore a 60 ha presentato una media di 9,2 mesi ed una mediana di 7 mesi. Nonostante l'esiguità del campione esaminato si può affermare che il reintervento chirurgico non è gravato da mortalità o morbilità rilevante; la sopravvivenza totale pare superiore alla sopravvivenza attesa; la qualità della vita espressa dall'IK si mantiene superiore a 60 per la maggior durata della sopravvivenza totale.



IL RUOLO DELLA CHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI DA MELANOMA

F. Pieri, V. Ravelli, B. Lenzi, G. Acerbi, W. Forli, N. Pieracci, G. Parenti

U.O. Neurochirurgia Universitaria, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Il coinvolgimento delle strutture encefaliche da parte del melanoma si verifica di solito nelle fasi più avanzate della malattia e rappresenta il principale indicatore prognostico negativo per il paziente affetto da melanoma disseminato. Nel caso di localizzazione metastatica encefalica, infatti, si riporta una mediana di sopravvivenza di circa tre mesi con solo il 15% dei pazienti ancora in vita dopo dodici mesi ed una percentuale di long-term survivors (sopravvivenuti a distanza di 2-3 anni) del 2-3%.

Allo scopo di definire il ruolo della chirurgia nel modificare la storia naturale della malattia in caso di metastasi encefaliche uniche, multiple o ricorrenti abbiamo esaminato retrospettivamente 19 casi di localizzazioni encefaliche da melanoma istologicamente confermate trattate presso la U.O. Neurochirurgia dell'Università di Pisa dal 1992 al 2005, valutandone gli aspetti clinici preoperatori ed i risultati ottenuti con il trattamento neurochirurgico, anche ripetuto, eventualmente associato alla radioterapia.

Dopo il trattamento chirurgico è stato possibile osservare la risoluzione immediata dell'eventuale ipertensione endocranica, il miglioramento delle condizioni neurologiche e soprattutto un prolungamento della sopravvivenza globale media fino a circa nove mesi con il 35% dei pazienti sopravvivenuti a 12 mesi ed una percentuale di long-term survivors pari all'11%.

I dati da noi rilevati sembrano confortare la scelta di un trattamento chirurgico aggressivo delle metastasi encefaliche da melanoma, che preveda l'intervento anche nei pazienti portatori di metastasi multiple "ab initio" e/o in coesistenza di localizzazioni polmonari, e la ripetizione dell'intervento chirurgico alla ricomparsa di ulteriori metastasi encefaliche.



CHIRURGIA DELLA METASTASI CEREBRALI: RUOLO E CONTROVERSIE IN UN APPROCCIO ONCOLOGICO MULTIMODALE

N. Platania, G. Parisi, G. Barbagallo, V. Fiorenza, V. Albanese

*Dipartimento di Neuroscienze Università di Catania, Sezione di Neurochirurgia,
Azienda ospedaliero universitaria Policlinico di Catania*

Le metastasi cerebrali rappresentano la complicità neurologica focale più frequente di una neoplasia sistemica (1). Il ruolo della chirurgia nel trattamento di tali metastasi è stato per lungo tempo, ed è in parte a tutt'oggi, oggetto di controversie. Solo nella seconda metà degli anni '90 due studi multicentrici randomizzati e prospettici hanno dimostrato la superiorità, in termini di outcome globale e di prolungamento della sopravvivenza, della chirurgia plus radioterapia rispetto alla sola radioterapia (2),(3). Le indicazioni elettive alla chirurgia della malattia metastatica cerebrale sono oggi rappresentate dalle seguenti condizioni: 1) metastasi singola, 2) sede chirurgicamente accessibile, 3) controllo della malattia sistemica, 4) età < 70 a., KPS > 70. Le tecniche di chirurgia immagine guidata hanno introdotto negli ultimi anni un ulteriore miglioramento dell'outcome neurologico funzionale. Nonostante i progressi delle tecniche diagnostiche, chirurgiche e chemio-radioterapiche, le controversie circa il ruolo della chirurgia non sono ancora univocamente superate e particolarmente dibattuto e problematico rimane l'approccio terapeutico alle metastasi cerebrali multiple. Gli autori presentano la loro esperienza personale su una serie consecutiva recente di 12 pazienti con metastasi cerebrali da neoplasie solide, trattati presso la Clinica Neurochirurgica dell'Università di Catania nel corso dall'Aprile 2004 al Dicembre 2005, analizzando i criteri di scelta e le strategie terapeutiche adottate nei singoli casi, sottolineando il ruolo della chirurgia immagine guidata con neuronavigatore, nell'approccio chirurgico e stressando il particolare significato della variabile individuale "patient general and oncologic condition", nell'algoritmo di trattamento multimodale integrato di tali patologie.

Bibliografia

- 1) Taillibert S, Delattre Jean Yves: Metastatic tumors of the nervous system. J Neuroncol 73: 1-3, 2005.
- 2) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 33: 583-590, 1993
- 3) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B et al: A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiation therapy in patients with a single metastasis. Cancer 78: 470-476, 1996



ASTROBLASTOMA: ANALISI DI UNA SERIE CHIRURGICA DI 6 CASI

C. Brogna*, M. Salvati^o*, A. Frati M^o*, A. De Lia*, C. Delfinis*, R. Delfini*, F. Giangaspero^o

^oDipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgia, Università degli studi di Roma "La Sapienza"

*Dipartimento di Neurochirurgia, INM Neuromed IRCCS, Pozzilli (Is)

L'astroblastoma è una delle più rare neoplasie del SNC la cui classificazione, istogenesi, diagnosi ed atteggiamento terapeutico sono ancora fonte di grande dibattito. La sua frequenza è stata stimata tra lo 0,45% e il 2,8% dei tumori cerebrali primitivi con insorgenza predominante nell'infanzia e nei giovani adulti. Caratteristicamente la lesione appare all'esame di RM intra-assiale, spesso di dimensione cospicue, periferica e sovente situata verso la convessità emisferica, anche se altre localizzazioni sono state riportate, come il corpo calloso, il nervo ottico ed il cervelletto; appare di consistenza solida, spesso con nodulo cistico, ed è relativamente ben circoscritta; si potenzia dopo m.d.c. e l'edema perilesionale è a volte scarso e non sempre presente. La lesione istopatologica caratteristica fu descritta per la prima volta da Bailey e Cushing nel 1924 e come serie da Bailey e Bucy nel 1930: si tratta della pseudorosetta astroblastica perivascolare che deve assumere il carattere di lesione dominante e diffusa. Da un punto di vista clinico e terapeutico è emersa una divisione in due gruppi prognostici, sulla base di criteri istopatologici e biologici: un "basso grado" e un "alto grado". In realtà data la rarità di questa patologia non sempre i criteri prognostici a disposizione si sono rilevati affidabili nei singoli casi, e non sono mancati decorsi imprevedibili e peculiari.

Descriviamo le caratteristiche radiologiche, istologiche, terapeutiche e prognostiche di 6 pazienti con diagnosi istologica di astroblastoma cerebrale che dal 1996 al 2005 sono stati sottoposti ad intervento di resezione almeno subtotale della lesione cerebrale e quindi a trattamento radioterapico. Casistica: 4 donne, 2 uomini. Età media: 37 anni. In tutti i casi la neoformazione era intraassiale sovratentoriale. In tre casi la diagnosi istologica era di astoblastoma di basso grado, in tre casi di astroblastoma di alto grado. In quattro pazienti la resezione è stata totale, in due subtotale. Due pazienti hanno ricevuto anche un trattamento chemioterapico adiuvante con temozolomide secondo la schedula classica per i glomi di alto grado. In un caso di astroblastoma di alto grado è stata somministrata temozolomide a seguito di un reintervento chirurgico dopo 18 anni dalla diagnosi di astroblastoma di basso grado. I tre pazienti con astroblastoma di basso grado sono ad oggi in vita ad un follo-up di 2, 5 e 18 anni e 9 mesi rispettivamente. Dei tre pazienti con astroblastoma di alto grado, 1 paziente è in vita ad un follow-up di 7 anni, mentre in due pazienti la sopravvivenza è stata di 17 e 35 mesi.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**XIV Sessione di Comunicazioni:
CHIRURGIA II**



TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO LOCALE CON WAFERS BIODEGRADABILI CON CARMUSTINA (BCNU) NEI GLIOMI ANAPLASTICI: NOSTRA ESPERIENZA

F. Formica, M. Iacoangeli, A. Di Rienzo, C. Bompreszi¹, A.M. Mauro¹, M. Cardinali², M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia, ¹Clinica di Neurologia, ²U.O. di Radioterapia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione: Ad oggi il trattamento chemioterapico nei gliomi di alto grado non ha ancora atteso alle iniziali aspettative, non avendo determinato significative modificazioni della sopravvivenza media. L'elevata incidenza di effetti collaterali associati ai trattamenti chemioterapici sistemici e la concomitante difficoltà nel raggiungere concentrazioni minime efficaci nella sede del tumore rappresentano problemi ben noti, la soluzione teorica dei quali potrebbe essere rappresentata dall'utilizzo di polimeri biodegradabili impiantabili tali da garantire un rilascio locale sostenuto di agenti chemioterapici.

Materiali e metodi: A partire dal febbraio 2006 abbiamo trattato 4 pazienti, 3 affetti da recidiva di glioblastoma (GBM) primario ed 1 da GBM secondario (diagnosi iniziale di oligodendroglioma WHO II). Tutti i pazienti presentavano all'arruolamento un KPS > 70 ed un'età compresa tra 45 e 65 anni. I tre pazienti con GBM primario erano stati tutti sottoposti, dopo il trattamento chirurgico, a radioterapia (RT) e chemioterapia (CT) sistemica con temozolomide; le recidive erano comparse dopo un tempo medio di 4,3 mesi. Nel caso di glioblastoma secondario erano stati documentati segni di progressione di malattia a distanza di 12 mesi dall'intervento chirurgico.

Tutti i pazienti quindi, in terapia antiepilettica con oxcarbazepina, sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione della recidiva ed impianto di wafers biodegradabili medicati con carmustina. Successivamente, dopo un intervallo di 4 settimane, tali pazienti sono stati avviati ad un nuovo ciclo di CT di nuova linea.

Risultati: Ad oggi disponiamo di un follow-up di 4 mesi in tutti i casi trattati, che mostrano al momento un quadro RM di "stable disease" (criteri di MacDonald). In nessun caso abbiamo registrato effetti avversi di alcun tipo riconducibili al farmaco.

Conclusioni: I dati preliminari così raccolti suggerirebbero pertanto che la terapia locale con carmustina può essere un valido presidio nell'ambito del trattamento integrato del GBM. Segnaliamo altresì che, nonostante in letteratura sia riportato un aumento dell'incidenza di complicanze epilettiche dopo l'impianto dei wafers (18%), non abbiamo registrato nel nostro gruppo episodi critici postoperatori. Attendiamo una casistica più ampia e dei follow-up più prolungati al fine di poter avere dati più significativi e maggiori orientamenti circa la selezione più adeguata dei pazienti ed il timing del trattamento.



CHEMIOTERAPIA LOCOREGIONALE INTRAOPERATORIA CON MITOXANTRONE VEICOLATO DA SPONGOSTAN POLVERE NEI GLIOMI MALIGNI

P. Ferroli, M. Broggi, A. Franzini, C. Marras, G. Tringali, G. Broggi

Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Milano

Scopo dello studio: Verificare la fattibilità e l'eventuale tossicità di una nuova forma di chemioterapia locoregionale intraoperatoria per i gliomi di alto grado tramite Mitoxantrone e Spongostan polvere applicati direttamente nella cavità post-resezione.

Materiali e metodi: Nel periodo tra il gennaio 2004 e il febbraio 2006 sono stati inclusi nello studio 52 pazienti (39 maschi, 13 femmine, età 27-88 anni, media 58, mediana 61) sottoposti ad asportazione di gliomi di alto grado (26 recidivi, 26 di prima diagnosi) con tecnica microchirurgica guidata da immagini. Il preparato Mitoxantrone-Spongostan polvere (Spongostan polvere 1 gr diluito in 3 ml di soluzione fisiologica, Mitoxantrone 12 mg diluiti in 6 ml di soluzione fisiologica) è stato applicato intraoperatoriamente nella cavità post-resezione. In tutti i casi la terapia locoregionale è proseguita tramite un catetere intracavitario connesso a serbatoio di Rickham. È stata inoltre studiata la presenza di attivazione della O6-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT).

Risultati: La chemioterapia locoregionale intraoperatoria si è dimostrata generalmente priva di effetti collaterali. In solo due casi è stata osservata una reazione edemigena tardiva (VII-X giornata post-operatoria) che ha richiesto l'uso di corticosteroidi ad alto dosaggio. Le TC post-operatorie a 1 giorno, 1 settimana e 1 mese dall'intervento hanno escluso complicanze. Tutti i pazienti erano viventi a un mese dall'intervento, senza segni di progressione di malattia. Ventitre pazienti sono deceduti durante il follow-up con una sopravvivenza media di 11 mesi. Ventinove pazienti sono viventi all'ultimo controllo (aprile 2006, follow-up medio: 7.6 mesi, mediano: 8 mesi).

Conclusioni: La chemioterapia intraoperatoria con Mitoxantrone veicolato da Spongostan polvere si è dimostrata fattibile e ben tollerata. Ulteriori studi sono necessari per chiarire se le proprietà terapeutiche citostatiche ed emostatiche del preparato utilizzato costituiscono un reale vantaggio terapeutico e di qualità di vita per il paziente.



IMPIEGO DELL'ACIDO 5-AMINOLEVULINICO PER LA DIAGNOSI FOTODINAMICA DEI GLIOMI CEREBRALI

M.S. de' Santi, L. D'Amico, A. Manto°, M. Genovese

ASL Salerno 1 Ospedale Umberto I

U.O.C. di Neurochirurgia Nocera Inferiore

°U.O.S. di Neuroradiologia Nocera Inferiore

L'acido 5-aminolevulinico è una sostanza naturale che è metabolizzata a protoporfirina IX (PPIX), induce l'accumulo di porfirina fluorescente nel glioblastoma multiforme.

La protoporfirina IX evidenzia una luce fluorescente rossa che con l'impiego di un microscopio dotato di un OPMI NeuroNC4 consente di identificare il letto tumorale e guidare la resezione completa del tumore definendo i margini di tessuto cerebrale sano.

Nella Neurochirurgia di Nocera Inferiore abbiamo trattato col protocollo del 5-ALA, 24 pazienti rispettando severi criteri di inclusione nel protocollo, non abbiamo riscontrato effetti collaterali né alcuna tossicità.

L'utilità chirurgica è stata assolutamente preziosa perché ha consentito l'asportazione anche di piccole aree di tumore altrimenti non identificabili. In tutti i pazienti abbiamo effettuato RMN cerebrale a 48 ore dall'intervento, che non possiamo definire indispensabile perché con il rimaneggiamento chirurgico ed il danno di barriera non è valutabile l'eventuale residuo di malattia, altrimenti evidente con il controllo RMN a 30 giorni dall'intervento.

Lo studio con impiego del 5-ALA è stato esteso ad altre Neurochirurgie italiane che hanno aderito al protocollo ed è attualmente in corso.



MONITORAGGIO INTRAOPERATORIO NEL TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA NEOPLASTICA MIDOLLARE

M. Naddeo, P. Costa, A. Melcarne, B. Massa Micon

Neurochirurgia CTO, Torino

Background: La chirurgia dei tumori midollari è gravata da rilevanti rischi di danno jatrogeno; per tale motivo il monitoraggio intraoperato si avvale tanto dei potenziali evocati somatosensoriali (SEPs) che dei potenziali evocati motori (MEPs), sia dal muscolo (m-MEPs) che da elettrodo epidurale (e-MEPs), con il fine di identificare di un danno jatrogeno in fase di reversibilità. Scopo del lavoro è quello di valutare l'applicabilità di queste metodiche in una popolazione di soggetti con patologia neoplastica midollare.

Materiali e metodi: Vengono riferiti i dati relativi a 25 pazienti (14 femmine, 11 maschi, età media 55 ± 15 , range 23-76) durante anestesia TIVA/TCI con propofol ed oppiaceo. Sono stati monitorizzati i SEPs da stimolazione del mediano e/o del tibiale posteriore, i m-MEPs e, in 7 casi, i e-MEPs. Il criterio di warning sono stati per i SEPs riduzione di ampiezza del 50% delle risposte corticali, per i MEPs persistente riduzione in ampiezza o perdita di complessità delle risposte muscolari: nei casi in cui venivano monitorizzati anche gli e-MEPs la riduzione in ampiezza del 50% della D wave.

Risultati: Il tipo istologico di tumore è risultato essere ependimoma in 9 casi, meningioma in altri 9, in 4 metastasi, cordoma, neurinoma e neurofibroma in un caso; si sono effettuate 4 procedure cervicali, 2 cervico-dorsali, 13 dorsali, 6 sacrali. I m-MEPs e gli e-MEPs erano registrabili nel 100% dei casi, mentre i SEPs erano presenti in 22/25 pazienti (88%). Modificazioni di almeno una delle metodiche si sono verificate in 8/25 (20%), in 4 casi (80%) persistenti anche al termine dell'intervento: nei casi in cui erano utilizzate tutte e tre le metodiche è stato possibile ipotizzare il ricupero o meno del deficit.

Conclusioni: Il monitoraggio combinato della via motoria e sensitiva consente una valutazione real time della funzionalità midollare intraoperatoriamente e può contribuire al miglioramento dell'outcome dei pazienti.



RISULTATI CHIRURGICI IN UNA SERIE CONSECUTIVA DI 8 PAZIENTI OPERATI PER METASTASI VERTEBRALE CERVICALE

M. Dobran, M. Iacoangeli, M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Circa il 10% dei pazienti affetti da tumore maligno presenta metastasi vertebrali con compressione midollare; i tumori di prostata, mammella, melanoma, polmone, rene ed emopoietici (linfoma e mieloma multiplo) sono le neoplasie primitive più frequenti. Le metastasi a sede cervicale sono una evenienza piuttosto rara e rappresentano il 10% circa di tutte le localizzazioni al rachide. L'età di maggiore incidenza è tra i 55 e i 70 anni con una lieve prevalenza del sesso maschile. Nei pazienti affetti da metastasi vertebrale l'indicazione chirurgica rimane ancora oggi controversa ed ha risultati spesso deludenti. Riportiamo pertanto la nostra esperienza su una serie consecutiva di 8 pazienti operati presso la Clinica di Neurochirurgia di Ancona per metastasi vertebrali cervicali dal Gennaio 2004 al Gennaio 2006. Cinque erano maschi e tre femmine di età compresa fra 45 e 80 anni (età media 68,4 anni); la durata della storia clinica variava da un minimo di 1 giorno ad un massimo di 90 giorni (media 30,1 giorni). All'ingresso 5 pazienti presentavano esclusivamente dolore e 3 pazienti dolore e deficit sensitivo e/o motorio. Tutti i pazienti venivano studiati con RMN pre-operatoria e in alcuni casi anche con TAC ed esame radiografico standard. La lesione vertebrale era singola in 5 pazienti e multipla in tre. Il tumore primitivo era così localizzato: mammella in 3 pazienti, polmone in 3, colon-retto in 2. Sette pazienti venivano operati per via anteriore di corpectomia e stabilizzazione con placca e mesh in titanio ed un caso per via posteriore eseguendo una laminectomia decompressiva e debulking tumorale senza stabilizzazione. Nella serie in esame non si è registrata mortalità operatoria. Il follow-up variava da un minimo di due mesi ad un massimo di 28 mesi. Nell'immediato post-operatorio il deficit neurologico migliorava nei 3 pazienti con deficit neurologico e comunque tutti i pazienti presentavano una importante riduzione della sintomatologia algica con miglioramento della qualità della vita. La radioterapia veniva eseguita in ogni caso e, se indicate, anche chemioterapia e/o ormonoterapia. Al follow-up 4 pazienti erano deceduti con una sopravvivenza media di 9 mesi.

Conclusioni. Nonostante la sopravvivenza dei pazienti operati di metastasi vertebrale sia ancora poco confortante, l'evoluzione delle procedure chirurgiche e la maggiore efficacia delle terapie complementari hanno contribuito a migliorare significativamente la qualità della vita e in parte allungare la sopravvivenza. Nelle metastasi vertebrali cervicali l'approccio anteriore permette nella gran parte dei casi un'ampia asportazione tumorale con scarse complicanze e riduzione della sintomatologia algica. Sulla base di questi presupposti riteniamo pertanto giustificata una maggiore aggressività chirurgica rispetto al passato quale passaggio obbligatorio per la successiva radio-chemioterapia.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**XV Sessione di Comunicazioni:
RADIOTERAPIA**



INTEGRAZIONE DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA-RISONANZA MAGNETICA NELLA DEFINIZIONE DEI VOLUMI DI TRATTAMENTO IN RADIOCHIRURGIA

C. Mantovani, G. Beltramo, C. Friandra, R. Ragona, *S. Greco Crasto,
*L. Rizzo, U. Ricardi

*Divisione di Radioterapia e *Divisione di Radiodiagnostica, Università e ASO San Giovanni Battista, Torino*

La radiochirurgia stereotassica rappresenta una valida alternativa all'exeresi chirurgica, in pazienti affetti da metastasi cerebrali, con tassi di controllo locale che oscillano tra l'80-90% e una sopravvivenza mediana di 7-12 mesi.

I risultati conseguiti con tale metodica sono possibili grazie agli enormi progressi recentemente conseguiti dalle tecniche di diagnostica per immagine (Tomografia Computerizzata TC, e Risonanza Magnetica RM) che permettono di definire con estrema precisione la sede e la morfologia del focolaio da sottoporre ad irradiazione, e, soprattutto, grazie all'elaborazione elettronica dei dati desunti dagli studi di imaging e ricostruiti in tre dimensioni (3D).

L'utilizzo della RM in ambito radioterapico per la pianificazione del trattamento radiante, ha permesso di incrementare in modo significativo l'accuratezza e la precisione del trattamento radiante, grazie ad un elevato dettaglio anatomico e ad un migliore contrasto dei tessuti molli. Nonostante questi vantaggi, il solo utilizzo dei dati della RM in ambito radioterapico non è consigliabile, in quanto: l'intensità dei pixel non è correlata con la densità dell'elettrone ed è strettamente dipendente dalla specifica sequenza delle immagini usate; la disomogeneità dei campi di radiofrequenze provoca variazioni di intensità delle immagini RM; le varie distorsioni geometriche sono prodotte dalla disomogeneità del campo magnetico principale e dalla non linearità dei gradienti; non sono prese in considerazione le complesse disomogeneità osso/aria.

La tecnica imaging-fusion TC-RM consentendo di integrare elettronicamente le informazioni anatomico-strutturali fornite dalle immagini TC con quelle, sovente complementari, fornite dalla RM, può portare un contributo determinante al fine di ottimizzare la definizione dei contorni del volume bersaglio e dei tessuti sani circostanti.

L'obiettivo del nostro studio è valutare se la tecnica image fusion TC-RM possa incrementare e migliorare la definizione del volume di trattamento radioterapico, rispetto alla sola TC, nei pazienti affetti da metastasi cerebrali sottoposti a trattamento radiochirurgico.

Lo studio è stato condotto su 4 pazienti affetti da metastasi encefalica singola secondaria a carcinoma del polmone.

Il trattamento radiochirurgico prevedeva la somministrazione di 1 seduta di radioterapia con dose focolaio totale mediana di 2100 Cgy (1800 – 2400 cGy) prescritti all'isodose dell'80 %, tramite l'ausilio di 6 archi non complanari di 120° ciascuno, convergenti su 1 singolo isocentro.

I pazienti sono stati sottoposti a TC e RM dell'encefalo con mezzo di contrasto in condizioni di stereotassi, e sulle scansioni TC e RM è stato delineato il Gross Tumor Volume (GTV).

La procedura di sovrapposizione delle immagini è stata acquisita mediante l'ausilio del



software "STP3 LEIBINGER" utilizzando come reperi i localizzatori stereotassici radioopachi alla TC e iperintensi alla RM.

Sono stati successivamente confrontati i volumi bersaglio disegnati sulle immagini di entrambe le metodiche, mediante la rilevazione delle dimensioni osservate dopo la sovrapposizione e la fusione delle immagini.

Dal momento che le misurazioni effettuate dovevano essere comparabili, è stato eseguito un controllo di qualità sull'asse orizzontale e sull'asse verticale, su cui sono state misurate le distanze tra i reperi puntiformi centrali situati ai lati del contorno della teca cranica, con una differenza osservata compresa entro 1 mm.

Per ogni paziente sono state prese in considerazione tre immagini TC e RM, anatomicamente correlabili tra di loro in cui fosse presente la lesione, e su queste sono stati disegnati i contorni del volume bersaglio. Sono state quindi misurate le dimensioni massime delle lesioni lungo le direzioni antero-posteriore, latero-laterale e cranio caudale, sia sulla TC che sulla RM. I risultati conseguiti mostrano, con buona correlazione statistica, un buon accordo tra le due metodiche lungo tutte le direzioni considerate (antero-posteriore, latero-laterale e cranio caudale).

In un secondo tempo è stata condotta un'analisi sulle differenze di volume, calcolate alla TC e alla RM, in cui abbiamo registrato una differenza dell'ordine dell'8%.

In conclusione i risultati osservati nel nostro studio sembrano suggerire, come nell'ambito di lesioni intracraniche di piccole dimensioni l'utilizzo della TC o della RM siano da considerarsi pressoché sovrapponibili nel definire i contorni del target lungo tutte le direzioni considerate.

I dati ottenuti sono tuttavia preliminari e necessitano di ulteriori approfondimenti su un ampio campione di pazienti.



RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA FRAMELESS CON CYBERKNIFE NEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI SPINALI: ESPERIENZA PRELIMINARE IN 22 CASI

M. Marchetti, C. Bianchi^o, A. Merlotti, I. Milanesi, L. Brait, C. Marras, G. Broggi, L. Fariselli

*Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano Italy
^oCentro Diagnostico Italiano (CDI), Milano Italy*

Introduzione. I sistemi di radioterapia convenzionale (EBRT) mancano della precisione necessaria per la somministrazione di alte dosi di radiazioni in vicinanza di strutture radiosensibili, come il midollo spinale. La possibilità di delimitare con precisione i volumi bersaglio permetterebbe di elargire una maggior dose di radiazioni, aumentando la probabilità di successo del trattamento e diminuendo il rischio di danno alle strutture adiacenti. Scopo di questo lavoro è di valutare la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza del trattamento delle lesioni spinali con CyberKnife.

Materiali e Metodi. Nel periodo fra l'agosto 2004 e il dicembre 2005 sono stati trattati, presso il nostro centro CyberKnife, 22 pazienti che presentavano lesioni spinali, con lo scopo di ridurre il dolore, limitare la progressione dei deficit neurologici e controllare la malattia.

Le 22 lesioni trattate comprendevano 14 metastasi, 2 meningiomi, 2 emangiopericitomi ricorrenti, 2 cordomi, 1 ependimoma e 1 mieloma.

I pazienti sono stati trattati a livello cervicale in 7 casi, dorsale in 8 casi, lombare in 4 casi e sacrale in 3 casi.

Sette pazienti erano già stati sottoposti a precedenti trattamenti radioterapici, con dosi comprese fra i 36 e 60 Gy.

Tutti i pazienti hanno eseguito uno studio TC a strato sottile (1.25mm), su cui è stato basato il piano di trattamento e sono stati preventivamente sottoposti a posizionamento di reperi metallici per ottimizzare la definizione del bersaglio.

Il PTV è stato definito come il volume della lesione, senza margini. La dose erogata è compresa fra i 10 e i 35 Gy alla isodose di riferimento in 4-5 frazioni. Due pazienti sono stati sottoposti a trattamento in singola frazione. La dose massima al midollo spinale è stata di 17.9 Gy

Il volume medio delle lesioni è stato di 63 cc (max 230 cc). L'HI (homogeneity index) medio è stato 1.36; l'NCI (new conformality index) medio è stato 1.43. I pazienti sono stati valutati al tempo zero, a 3, 6, 9, 12 e 18 mesi. Il follow-up medio è stato di 9 mesi.

Risultati. In tutti i casi il trattamento è stato ben tollerato. Non è stata osservata alcuna tossicità acuta da radiazioni. Un paziente ha presentato un peggioramento del deficit della sensibilità (paziente già sottoposto a trattamento radioterapico convenzionale).

Tutti i pazienti hanno presentato una riduzione del dolore in un intervallo compreso fra i 0.15-2 mesi.

Radiologicamente le lesioni sono risultate stabili in 17 casi; parzialmente regredite in 3 casi; completamente regredite in 2 casi. La progressione di malattia è stata osservata nei due casi di emangiopericitoma.

Conclusioni. CyberKnife rappresenta una valida alternativa nel trattamento delle lesioni spinali ed in particolare nel controllo del dolore ad esse associato. Un numero maggiore di pazienti e un follow up a lungo termine saranno, comunque, necessari per poter determinare la reale incidenza di complicanze tardive e l'efficacia nel controllo della malattia.



MENINGIOMI RADIOINDOTTI IN PAZIENTI TRATTATI PER LEUCEMIA IN ETÀ PEDIATRICA

I. Morra¹, M. Forni¹, P. Peretta², P. Ragazzi², A. Melcarne³, N. Bertorello⁴, D. Bertini⁴, L. Todisco⁴, L. Farinasso⁴

Servizio di Anatomia Patologica¹, Divisioni di Neurochirurgia² e di Onco-Ematologia Pediatrica⁴ Ospedale Infantile Regina Margherita; Divisione di Neurochirurgia³ Az. Ospedaliera CTO-CRF-M. Adelaide, Torino

Di recente solo i pazienti pediatrici affetti da leucemia ad alto rischio vengono sottoposti a radioterapia in corrispondenza del Sistema Nervoso Centrale per prevenire le localizzazioni meninee. In passato invece tutti i pazienti leucemici venivano radiotrattati a scopo profilattico con una dose compresa, allora come adesso, fra 18 e 20 Gray.

Nel periodo compreso tra il 1970 e il 2000 presso la Divisione di Onco-Ematologia dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino sono stati trattati 530 pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta. Dei 349 sopravvissuti, quattro hanno sviluppato un meningioma intracranico.

I meningiomi sono stati diagnosticati rispettivamente a distanza di 23, 17, 14 e 12 anni dalla diagnosi di leucemia linfoblastica acuta, in pazienti tutti di sesso femminile.

I meningiomi sono stati asportati chirurgicamente in tre casi, mentre la quarta paziente (le cui risonanze magnetiche mostrano due distinte lesioni intracraniche) è attualmente sotto controllo clinico e neuroradiologico.

L'esame istologico delle lesioni asportate ha mostrato due meningiomi di transizione di dimensioni variabili (da 10 a 4 cm. circa di diametro massimo), ed un meningioma meningoteliale di circa 2 cm. di diametro.

Con l'incremento delle percentuali di sopravvivenza fra i pazienti leucemici, verosimilmente in futuro aumenteranno le diagnosi di meningioma post-radioterapia.

Questi tumori costituiscono a nostro avviso un gruppo di tumori meritevole di più approfonditi studi clinici e patologici.



EFFETTO TARDIVO DELLA RADIOTERAPIA E LUNGA SOPRAVVIVENZA NEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

G. Catapano, M. Marino, G. Iorio, M. Bozza, M. Lioce*, A. Di Blasi**

U.O.C. di Neurochirurgia, A.O. "G. Rummo", Benevento

U.O.C. di Radioterapia, A.O. "G. Rummo", Benevento

U.O.C. di Anatomia patologica, A.O. "G. Rummo", Benevento

Un effetto tardivo della radioterapia, così come si osserva nel trattamento delle malformazioni arterovenose cerebrali con radiochirurgia stereotassica, è l'occlusione di vasi arteriosi legati ad una iperplasia intimale radioindotta. Tale effetto, che si manifesta generalmente a distanza di oltre 12 mesi dalla terapia, porta spesso alla completa scomparsa delle malformazioni arterovenose oppure alla regressione di neoplasie benigne (neurinomi, meningiomi). Nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme, spesso questo effetto tardivo non ha il tempo di manifestarsi per la rapida evoluzione clinica della patologia.

Vengono riportati 3 casi di glioblastoma multiforme, sottoposti ad asportazione chirurgica seguita dalla radioterapia con acceleratore lineare e chemioterapia con Temodal. In questi pazienti è stata osservata, a distanza di un anno circa dalla radioterapia ed in assenza di ulteriori trattamenti, una regressione tardiva della patologia, con assenza di segni radiologici di ricrescita della durata di oltre un anno.

Queste osservazioni permettono di ipotizzare che, analogamente a quanto avviene per la radiochirurgia stereotassica, anche la radioterapia convenzionale induce un danno epiteliale che porta, a distanza di mesi, alla obliterazione dei vasi arteriosi con una regressione del tumore. L'utilizzo di protocolli terapeutici che spingano la soglia di sopravvivenza dei pazienti con glioblastoma multiforme oltre i 12 mesi, potrebbe permettere di usufruire dell'effetto aggiuntivo, tardivo della radioterapia, allungando ulteriormente la sopravvivenza e ritardando la ripresa della malattia.



RADIOTERAPIA CONCOMITANTE E SEQUENZIALE CON TEMOZOLOMIDE IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME

V. De Sanctis¹, M.F. Osti¹, F. Soldà², P. Bonfili², M. Valeriani¹, G. Mazzeola¹, F. Filippone¹, S. Masciullo¹, G. Minniti¹, U. De Paula³, M. Valentino³, E. Banelli¹, V. Tombolini², R. Maurizi Enrici¹

¹Radioterapia, Dipartimento di Radiologia, Università "la Sapienza", Roma

²Radioterapia, Università dell'Aquila

³Radioterapia, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

Obiettivi: Lo scopo di questo studio retrospettivo è la valutazione dell'overall survival (OS) di pazienti adulti affetti da glioblastoma multiforme (GBM) primitivo, trattati in fase post operatorio con Temozolomide (TMZ) in concomitanza e sequenziale alla radioterapia (RT).

Materiali e metodi: Ottantacinque pazienti con diagnosi di GBM istologicamente confermata sono stati valutati retrospettivamente da Febbraio 2001 a Dicembre 2005. L'età mediana alla diagnosi era 62 anni (range 33-80). Diciotto pazienti avevano più di 70 anni, 21 un Karnofsky performance status (PS) minore di 70. Quarantasette pazienti erano stati sottoposti a resezione macroradiale, 38 a resezione parziale o biopsia (6/38). La RT è stata somministrata con Acceleratore Lineare (6 MEV energy) utilizzando sistemi di immobilizzazione e blocchi personalizzati o collimatori multileaf. La dose totale di RT era compresa tra 60-66 Gy. Il TMZ (75mg/mq/die per 7 gg/settimana) è stato somministrato per via orale in concomitanza con la RT (1 ora prima della RT, paziente non a digiuno) e sequenzialmente alla RT come terapia esclusiva dopo 1 mese dalla fine del trattamento radiante secondo lo schema 200mg/m²/die per 5 gg ogni 28 giorni, fino a progressione o a comparsa di tossicità. L'end point statistico era l'OS. Long-rank e modello di Cox sono stati utilizzati per analizzare i seguenti fattori di rischio: PS, età e tipo di chirurgia.

Risultati: L'OS mediana di tutti i pazienti era 13,6 mesi (range 4-54 mesi), 66,2% a 12 mesi e 20,6% a 24 mesi. L'OS mediana con pazienti con età \geq 70 anni era 11 mesi (Intervallo di Confidenza 95% = 7,5-14,5 mesi) con OS a 1 e 2 anni rispettivamente del 43,75% e 12,5%. Per pazienti di età < 70 anni l'OS mediana era 17 mesi (I.C 95% = 14,9-19,1) con OS a 1 e 2 anni rispettivamente del 72,39% e 22,97% ($p = 0.0253$). Non abbiamo trovato significatività statistica nell'ambito degli altri fattori prognostici considerati nell'analisi univariata usando il metodo di Kaplan Meier e il long-rank test; tuttavia per PS \geq 70 l'OS mediana era 17 mesi Vs 10,7 mesi per PS < 70. Nell'analisi multivariata (modello di Cox) l'unico fattore prognostico statisticamente significativo era l'età ($p = 0.047$). Il trattamento è stato ben tollerato, con tossicità ematologia di gradi 3-4 secondo WHO del 6%.

Conclusioni: I nostri dati confermano che il TMZ è sicuro ed efficace nel trattamento del GBM. L'età è l'unico fattore di rischio dotato di significatività statistica. Sono necessari altri studi con casistiche più numerose per definire l'efficacia del TMZ usato in concomitanza alla RT e nel trattamento adiuvante, stratificando i pazienti in accordo ai fattori di rischio.



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Bergamo, 1-4 ottobre 2006

**Tavola Rotonda sulle controversie nel trattamento
dei tumori del basicranio**



CONTROVERSIE NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DEL BASICRANIO: IL PARERE DEL NEURORADIOLOGO

C. Colosimo

*Dipartimento di Bio-Immagini e Scienze radiologiche
Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli*

La programmazione e la scelta del trattamento dei tumori del basicranio sono basate su una corretta diagnosi, che a sua volta dipende soprattutto dalla diagnostica neuroradiologica. Tuttavia non sempre le diverse tecniche e metodiche di Diagnostica per Immagini (Dpl) sono razionalmente usate ed integrate e non a tutti gli utilizzatori sono ben chiare possibilità e limiti della loro applicazione; è quindi opportuno tentare una messa a punto allo "stato dell'arte". In questa presentazione verranno dunque presi in considerazione in maniera sintetica le principali problematiche, cercando di rispondere ai seguenti quesiti:

- 1) Qual è il protocollo di Dpl più idoneo alla valutazione neuroradiologica complessiva di un paziente con sospetto clinico di tumore del basicranio?
- 2) Quali sono le possibilità di ottenere pre-operatoriamente con la Dpl la diagnosi di natura ("istologica")?
- 3) È possibile con la Dpl definire con accuratezza il bilancio di estensione della malattia?
- 4) Qual è il ruolo delle tecniche di neuroradiologia interventistica nella patologia neoplastica del basicranio?
- 5) Come deve essere impostato il follow-up?

1) Protocollo di diagnostica per immagini

Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM) costituiscono le metodiche di comune impiego, ma vengono spesso utilizzate irrazionalmente ed ancora più spesso senza alcun coordinamento, con il risultato di far aumentare il costo biologico ed economico e di allungare i tempi della diagnosi. In condizioni ideali di disponibilità delle apparecchiature sarebbe invece opportuno usare solo la RM come metodica di 1^a istanza. La preferenza per la RM rispetto alla TC è determinata dalla superiore risoluzione di contrasto, dalla multiplanarietà, dal non utilizzo di radiazioni ionizzanti, dall'impiego di mezzi di contrasto non organo-iodati. La scelta di eseguire la TC come metodica di 1^a istanza è giustificata solo in caso di contro-indicazioni alla RM o nei pazienti non collaboranti; infatti con la recente disponibilità delle apparecchiature TC multistrato (TC-MS) l'acquisizione dell'area di interesse con il mdc può essere portato a termine in meno di 1 minuto (seguito da un successivo impegno del medico o tecnico per la rielaborazione e la ricostruzione delle immagini). Al contrario la TC può essere eseguita in maniera selettiva come metodica integrativa, dopo la RM, quando sia necessario definire le caratteristiche delle alterazioni strutturali ossee della base del cranio o affermare con certezza la presenza di calcificazioni. Inoltre lo studio RM allo "stato dell'arte" dovrebbe soddisfare alcuni requisiti di minima: piani di scansione sagittale, assiale, coronale; spessori di strato ≤ 4 mm; utilizzo routinario della soppressione del segnale adiposo; somministrazione ev di mdc paramagnetico. L'integrazione nell'indagine dell'angio-RM o di tecniche "non morfologiche..." (diffusione, perfusione, spettroscopia) deve essere invece valutata caso per caso. Con la stessa filosofia di razionalizzazione la TC come metodica integrativa di 2^a istanza



dovrebbe essere eseguita con tecnica "alta risoluzione" (AR) e senza mdc iodato. Infine per quanto concerne l'uso dell'angiografia selettiva si deve concludere che con le nuove possibilità offerte dall'angio-RM e/o dall'angio-TC il cateterismo angiografico selettivo dovrebbe essere preso in considerazione solo come preliminare ad un trattamento endovascolare.

2) Diagnosi pre-chirurgica di natura

La conoscenza pre-trattamento della natura del tumore rappresenta un notevole ausilio alla corretta programmazione terapeutica e ad una formulazione della prognosi. Il tentativo di predire l'istologia del tumore con la Dpl si basa sull'analisi razionale di multipli criteri propriamente radiologici (sede/epicentro, modalità di crescita, caratteristiche di segnale/densità, comportamento dopo mdc), raffrontati con dati clinici ed epidemiologici, in modo da ridurre il novero delle possibili ipotesi. Con questa modalità di procedere si può considerare che la diagnosi di natura viene correttamente proposta dal neuroradiologo in almeno 80% dei casi, quelli in cui il reperto RM/TC si presenta con caratteristiche tipiche.

3) Accuratezza del bilancio di estensione

Con la multiplanarietà e la risoluzione di contrasto della RM e l'eventuale integrazione TC l'accuratezza "macroscopica" del bilancio di estensione ottenuto tramite la Dpl è pressochè assoluta. Una meticolosa applicazione di tutte le possibilità offerte dalla moderna tecnologia RM/TC e un'accurata valutazione dei reperti conduce ad un bilancio pre-chirurgico impeccabile, in cui vengono precisati il coinvolgimento vascolare, quello dei nn cranici, delle strutture scheletriche ed anche il rapporto con la dura madre (lesione extra- intra- durale). A questo proposito si deve rimarcare la capacità delle immagini sagittali e coronali (direttamente ottenute in RM, ricostruite in TC) di fornire una rappresentazione complessiva dell'estensione cranio-caudale di malattia, specie nei casi in cui il coinvolgimento include l'ambiente endocranico, la base propriamente detta e il collo sopra-ioideo. In questa applicazione la disponibilità della TC-MS consente uno studio realmente multiplanare anche in TC, grazie allo spessore sottile di strato e alla mancanza di degrado delle immagini ricostruite su un piano diverso da quello di acquisizione.

4) Ruolo dei trattamenti endovascolari

Il trattamento endovascolare, consistente soprattutto nella devascularizzazione pre-chirurgica allo scopo di ridurre il sanguinamento operatorio e nella occlusione temporanea o permanente di vasi della base del cranio è un ausilio essenziale in molte patologie neoplastiche del basicranio. È naturalmente essenziale che sulla base dei dati diagnostici il neuroradiologo riconosca le caratteristiche di iper-vascularità del tumore, formuli il sospetto diagnostico e suggerisca l'opportunità della preparazione mediante devascularizzazione; il più classico degli esempi è rappresentato dai paragangliomi, ma molti altri tumori ipervascolari, primitivi e secondari, benigni o maligni, possono costituire indicazione al trattamento endovascolare, previa bilancio angiografico selettivo.

5) Follow-up con Dpl

Per le stesse motivazioni delineate al punto 1 è più logico e più produttivo che il follow-up dopo il trattamento (chirurgico o combinato) dei tumori del basicranio sia condotto prevalentemente con la RM. Si può proporre la TC (senza mdc) nell'immediato post-operatorio o in condizioni di urgenza emergenza (idrocefalo?, pneumocefalo da fistola liquorale?, emorragia?), mentre più avanti la TC dovrebbe essere eseguita solo come selettiva integrazione alla RM con mdc e per rivalutare le alterazioni strutturali della base cranica ossea.



APPROCCIO TRANSSFENOIDALE ENDOSCOPICO ESTESO ALLE LESIONI DEL BASICRANIO MEDIANO

E. de Divitiis

Università degli Studi di Napoli Federico II, Cattedra di Neurochirurgia

Introduzione ed obiettivi: L'approccio transsfenoidale esteso viene sempre più frequentemente impiegato per la rimozione di lesioni tumorali sopra e parasellari. Tale approccio viene da noi eseguito utilizzando come mezzo di visualizzazione esclusivamente un endoscopio. Viene realizzato in tal modo un tipico approccio endoscopico endonasale transsfenoidale esteso.

Obiettivo del presente lavoro è quello di dimostrare la possibilità di rimuovere lesioni localizzate in questa area, classicamente appannaggio esclusivo degli approcci transcranici.

Materiali e metodi: Dal gennaio 2004 a tutt'oggi, 31 casi di lesioni del basicranio mediano sono stati operati con questa tecnica presso la Divisione di Neurochirurgia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II.

La tecnica consiste in un tipico approccio endonasale, con l'aiuto di un endoscopio 0 gradi, 4 mm di diametro e 18 cm di lunghezza. Dopo un'ampia sfenoidotomia anteriore, viene esposta l'intera parete posteriore del seno sfenoidale, dove vengono visualizzati i principali landmarks neurovascolari. Viene eseguita la resezione ossea estesa dalla metà superiore della sella alla parte posteriore del planum e, lateralmente, al limite mediale dei due recessi ottico-carotidei. Il seno intercavernoso superiore viene coagulato e la dura aperta. Tale resezione ossea permette di trattare lesioni soprasellari e, nel caso di craniofaringiomi, anche intraventricolari (III ventricolo). Per esporre le lesioni che coinvolgono il compartimento latero-sellare, la resezione ossea viene estesa dal pavimento sellare fino ad interessare la prominente carotide e l'apofisi pterigoidea mediale, permettendo di esporre i due compartimenti, mediale e laterale, del seno cavernoso. Al fine di rimuovere lesioni che interessano la regione retroclivale pre-pontina, si apre la metà inferiore della sella ed i due terzi superiori del clivus.

Risultati: In 7 di 10 pazienti affetti da craniofaringioma si è ottenuta una rimozione microscopicamente totale, subtotale in tre. In tutti e 4 i pazienti affetti da meningioma del tubercolo sellae la rimozione è stata totale mentre è stata subtotale nel caso del meningioma retroclivale. I 2 pazienti affetti da cisti della tasca di Rathke hanno ottenuto la rimozione totale della lesione. I casi di adenoma gigante (2 coinvolgenti il seno cavernoso e 2 a prevalente sviluppo soprasellare) sono stati rimossi totalmente, così come 3 di 5 casi di cordoma; i due pazienti che hanno ottenuto una rimozione subtotale hanno ricevuto un ciclo di radioterapia con proton beam. Le altre patologie hanno consistito in 3 meningioencefaloceli, un caso di glioma del chiasma ottico ed un caso di displasia fibro-ossea. Sono state osservate le seguenti complicanze: 2 pazienti deceduti (1 macroadenoma invasivo ed 1 craniofaringioma retrochiasmatico), 1 caso di lesione carotide in un paziente con cordoma invadente il seno cavernoso con sviluppo di fistola carotido-cavernosa trattata per via endovascolare, 3 casi di rinoliquorea che hanno richiesto un reintervento.



Conclusioni: L'approccio transsfenodiale esteso alle regioni sopra e parasellari rappresenta, nella nostra esperienza, una tecnica mininvasiva per la rimozione totale o subtotale di lesioni adenomatose e non. Essa si sostituisce alla via transcranica in alcuni casi ben selezionati. È necessaria una precedente esperienza di chirurgia endoscopica transsfenoidale standard prima di dedicarsi a questa tecnica, che presenta comunque alcuni problemi. Il giudizio finale è comunque positivo, spingendoci ad approfondire ulteriormente i problemi di tecnica chirurgica che ancora oggi sono presenti.



LA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEI MENINGIOMI DEL BASICRANIO

L. Fariselli

UO radioterapia, Istituto nazionale neurologico Carlo Besta, Milano

I meningiomi si presentano come lesioni benigne, a lenta crescita che possono determinare l'insorgenza di una sintomatologia importante in relazione all'effetto di compressione degli organi/ strutture vicini. Il grading, le caratteristiche di proliferazione, la non radicalità chirurgica restano i principali fattori nel determinare il rischio di recidiva locale. Allo stato attuale dell'arte il trattamento di prima scelta resta il trattamento chirurgico. La radicalità dell'intervento porta a un fallimento a distanza del 9% mentre per la mancata radicalità il rischio di ripresa è del 40%.

L'associazione del trattamento radiante dai dati di letteratura pare ridurre tale rischio ed è pertanto utilizzata come trattamento complementare nei casi di resezione incompleta.

Per la complessità della anatomia della regione del basi cranio un intervento di exeresi non può quasi mai portare ad una radicale asportazione del tessuto neoplastico, l'ausilio di terapie adiuvanti può diventare strettamente necessario ma per la ragione che limita l'approccio radicale, la tossicità a strutture critiche, anche il rischio produrre radiotossicità tardiva induce a essere cauti nell'indicazione e nella scelta di schedale di trattamento aggressive.

La radiochirurgia per la caratteristica capacità di conformare la distribuzione della dose al bersaglio, di risparmiare la dose agli organi critici ha offerto una valida alternativa al trattamento convenzionale con risultati paragonabili a quest'ultimo nel controllo locale di malattia a 5 anni. Il limite della tecnica è legato alla impossibilità a trattare lesioni con diametro superiore ai 3 cm e /o a distanza di 5 mm da strutture particolarmente sensibili alle alte dosi in seduta unica (ad esempio vie ottiche). In questi casi la radiochirurgia staged con Cyberknife (stereotassica ipofrazionata) potrebbe fornire una valida alternativa coniugando la precisione offerta dalla tecnica stereotassica e l'alta capacità di conformazione della dose con la possibilità di ripetere in più sedute in trattamento con affidabilità del riposizionamento quasi assoluta. Il valore della dose/frazione risulta nettamente superiore al valore di dose convenzionalmente utilizzato nei trattamenti convenzionali: questo elemento potrebbe essere favorevole dal punto di vista radiobiologico nel trattamento di lesioni che hanno un indice di proliferazione molto basso come i meningiomi.

Nella esposizione verranno esposti i risultati preliminari del trattamento ipofrazionato condotto su pazienti portatori di meningiomi del basi cranio (35) con valutazione della tossicità precoce e ritardata e del controllo locale di malattia per pazienti con follow-up di almeno 30 mesi.



INDICE DEGLI AUTORI IN ORDINE ALFABETICO

A

Acerbi F. 65, 148
 Acerbi G. 178
 Agostinis C. 37, 94, 108
 Aguenouz M. 70
 Aguenouz M'h. 77
 Aimar E. 138
 Albanese E. 117
 Albanese V. 117, 179
 Alessio G. 141
 Alfieri A. 45
 Algeri L. 90
 Ambrosio G. 46
 Amorosi A. 72
 Anelli V. 67
 Angileri F.F. 70, 77
 Angiolosante A. 74
 Aquino D. 107, 128
 Arcella A. 74
 Arias A. 69
 Arienta C. 28
 Ashley S. 169, 170
 Attuati L. 30
 Azzalin A. 69

B

Bacigaluppi S. 49
 Badaloni F. 160
 Baena Rodriguez R. Y 138
 Bakacs A. 85
 Balercia P. 159
 Balzarotti M. 66, 82
 Banelli E. 193
 Bani G. 157
 Bani G.G. 143
 Banna G.L. 138

Baratta P. 148
 Barbagallo G. 117, 179
 Barbarisi M. 52
 Barbieri E. 68
 Barbò R. 101
 Barletta L. 141
 Bartolini S. 160
 Bartolo M. 150
 Barzaghi R. 165
 Bassi R. 67
 Bastianello S. 121
 Bello L. 62, 63, 64, 65, 147, 148
 Bellotti A. 46, 174
 Beltramo G. 106, 188
 Benech F. 60, 87, 105
 Benvenuti L. 34, 175
 Berlingieri M.T. 72
 Bertani G. 65
 Bertini D. 191
 Bertolini V. 81
 Bertorello N. 191
 Bertuccio A. 160
 Bettio D. 138
 Bianchi C. 190
 Bianchi E. 75
 Bianchi M. 136
 Bianchi Marzoli S. 171
 Bignamini C.M. 96
 Bikfalvi A. 63, 65
 Biroli F. 37, 94, 108, 143, 157, 177
 Blasi V. 147
 Boari N. 165
 Boiardi A. 35, 39, 42, 57, 58, 66, 73,
 82, 83, 107, 116, 134
 Bolognini A. 142
 Bomprezzi C. 114, 158, 182
 Bonfichi M. 28
 Bonfili P. 193



Borgognone M. 118
Borrelli M. 104
Borsa S. 67, 134
Bosio M. 34
Botturi A. 39, 57, 58, 82, 116
Botturi M. 134
Bozza M. 192
Brada M. 169, 170
Brait L. 190
Brambilla Bas M. 137
Broger M. 45
Broggi G. 35, 42, 57, 58, 116, 122,
183, 190
Broggi M. 183
Brogna C. 44, 74, 98, 132, 139, 180
Brusamolino E. 28
Bruzzone M.G. 42, 73, 107, 128
Buonaguro A. 161, 176
Buoncristiani P. 172
Burke K. 170
Buttarelli F. 74

C

Cacace R. 46
Cacciacarne M. 131
Cadonati B. 90
Caimmi C. 38, 166
Calatozzolo C. 82, 83
Calbucci F. 32, 160
Caldirola D. 42
Calista F. 43, 92
Callovin G. 142
Cambria M. 157, 167
Cammelli S. 68
Campanella R. 67, 134
Campello M. 45
Cangialosi R. 46, 161, 176
Cantatore G. 46
Cantore G.P. 44, 132, 139
Capella C. 81
Capocchiani E. 34
Capoferri E. 94, 95
Carapella C.M. 29, 54, 97
Cardali S. 70, 77
Cardarelli M. 69
Cardinali M. 182

Carminati S. 90
Caroli M. 67, 99, 134
Carrabba G. 17, 65, 147, 148
Casagrande J. 59
Cassoni P. 60, 87, 105
Catapano G. 31, 36, 192
Cattaneo S. 141
Cattani F. 175
Cavalcanti S. 75
Cavallari M. 137
Cavallo M.A. 104, 133
Ceccarelli C. 68
Cecchi P.C. 45
Cenacchi G. 68
Cerasoli S. 75, 136
Cerati M. 59, 81
Ceruti S. 104
Chiaranda I. 28
Chiaravalli A.M. 81
Chirchiglia D. 72, 146
Chiriatti S. 38, 158, 166
Cianciulli A. 54
Cimini N. 136
Cionini I. 55
Cipollaro L. 161
Cipri S. 175
Citterio A. 49
Ciusani E. 39, 66, 82
Colella A. 33
Colleoni F. 62, 64, 65
Collice M. 49
Colombo P.G. 138
Colosimo C. 196
Columbano L. 52
Comanducci G. 97
Comincini S. 69
Conte V. 147
Conti A. 70, 77
Cordone I. 29
Corsini E. 39, 82
Costa P. 152, 185
Cremonini A.M. 75, 136
Crocetti G. 98
Crocchi D. 66, 82, 83
Crupi R. 77
Cultrera F. 136

**D**

D'Agostino C. 80
 D'Amico L. 184
 Daramaras S. 109
 d'Avella D. 70, 77
 Davini O. 106
 Dazzi 136
 De Benedictis A. 59, 62, 81
 De Cerchio L. 85
 de Divitiis E. 198
 De Gonda F. 37, 143, 157, 177
 De Lia A. 44, 132, 139, 180
 De Lucchi R. 105
 De Pasquale M.G. 77
 De Paula U. 47, 124, 168, 193
 De Paulis D. 52
 De Rosa C. 46
 De Sanctis V. 193
 de' Santi M.S. 46, 56, 184
 Decensi A. 137
 Del Basso De Caro M. 33, 84
 Delfini R. 44, 98, 132, 139, 180
 Delfinis C. 44, 98, 132, 139, 180
 Deodato F. 43, 92
 Di Biase F. 104, 133
 Di Blasi A. 192
 Di Fede G. 76
 Di Gennaro G. 151
 Di Lorenzo C. 97
 Di Maro D. 176
 Di Meo F. 57, 58
 Di Muccio I. 115
 Di Palma A. 47, 168
 Di Palma M. 47
 Di Rienzo A. 38, 158, 159, 166, 182
 Di Tomaso T. 68
 Diano A. 161
 DiGennaro G. 150
 Digesù C. 43, 92
 Dobran M. 159, 166, 186
 Dognini G.P. 19
 Donato G. 72
 Donato V. 44, 139
 Donzelli R. 33
 Ducati A. 87

E

Eoli M. 35, 39, 57, 58, 73, 107, 116,
 128, 134
 Erbetta A. 128
 Esposito G. 31, 36
 Esposito M. 84
 Esposito V. 150, 151

F

Fabi A. 29, 54
 Fabrini M.G. 55
 Faccani G. 131, 152
 Faedi M. 136
 Fainardi E. 104
 Falanga A. 153
 Falcone C. 42, 57
 Falini A. 16, 30, 147
 Farina L. 73
 Farinasso L. 191
 Fariselli L. 35, 42, 66, 107, 134, 190, 200
 Fasanella L. 159
 Fasano G. 115
 Fava E. 147, 148
 Ferrara G. 31
 Ferrari V. 69
 Ferreri Andrés J. M. 19
 Ferro M. 43, 92
 Ferroli P. 183
 Filippini G. 42, 116
 Filippone F. 193
 Finocchiaro G. 42, 73, 128
 Fioravanti A. 32, 160
 Fiore P. 157, 167
 Fiorenza V. 179
 Fiorindi A. 175
 Fiumani A. 35, 39, 57, 58, 73, 116
 Fontana L. 46
 Foppoli M. 19
 Foresti C. 149
 Forlì W. 178
 Formica F. 38, 114, 158, 159, 166, 182
 Forni M. 131, 191
 Franzì F. 59
 Franzin A. 19, 30, 171



Franzini A. 183
Frascadore L. 52, 115
Fрати A. 44, 98, 132, 139, 180
Frattarelli M. 136
Friandra C. 188
Furlan D. 81
Furlanetto M. 64
Fusco A. 72
Fusco F.M.R. 98

G

Gaetani P. 138
Gagliardi F.M. 44, 98
Gagliardi R. 34
Gaini S.M. 17, 67, 134, 147, 148
Galiè E. 54
Galli C. 49
Gallucci M. 148
Galzio R.J. 140
Gambini A. 147
Gamboni A. 136
Gammone V. 142
Gangemi M. 175
Garbossa D. 141
Garcia Moruno P. 106
Garofano F. 104, 133
Gavazzi A. 134
Gaviani P. 39, 57, 58, 107, 116
Gelati M. 83
Genovese M. 56, 184
Germanò A. 70, 77
Gerosa M. 69
Ghielmetti F. 66, 107, 128
Ghimenton C. 69
Giamundo A. 84
Giangaspero F. 44, 68, 74, 120, 132,
139, 180
Gioia L. 171
Giombini S. 42
Giometto B. 86
Giordana M.T. 80
Giordano E. 75
Giordano M. 52
Giorgetti J. 34
Giovannelli M. 30, 165, 171

Giraldi D. 55
Giugliano G. 56
Giussani C. 65, 148
Gladi M. 38, 114
Godano U. 175
Godowicz T. 137
Goglia P. 36
Gonsalves A. 169, 170
Gragnaniello C. 115
Graiff C. 45
Grammaldo L. 150, 151
Grandinetti A. 55
Grasso E. 118
Grasso V. 32
Gravina G.U. 157, 167
Graziano A. 105
Greco Crasto S. 105, 106, 188
Grespi S. 55
Guarneri D. 53, 112, 127
Guerra U.P. 94, 108
Guerrera S. 157, 167
Guiducci G. 75, 136

I

Iaccarino C. 46, 174
Iachetti M. 168
Iacoangeli M. 38, 114, 158, 159, 166,
182, 186
Imbesi F. 99, 100
Iofrida G. 72, 146
Iorio G. 36, 192
Iorio L. 146
Iorio P. 75

J

Jandolo B. 54
Javerzat S. 65

K

Keim R. 149

L

La Torre D. 70, 77



Laguzzi E. 53, 60, 112
 Lamperti E. 35, 39, 57, 58, 116
 Landonio G. 49
 Lanotte M. 106
 Lanterna A. 37, 94, 108, 149, 177
 Lanzano R. 77
 Lavano A. 72, 146
 Lenzi B. 178
 Leoncini G. 141
 Levita A. 157, 167
 Limido L. 76
 Limiti M.R. 142
 Lioce M. 192
 Longatti P.L. 175
 Lorusso L. 99, 100
 Lucci M. 168
 Lucini V. 63, 65
 Lucisano G. 146
 Lukas P. 45
 Lunardi P. 85
 Lupi E. 159

M

Maccagnano C. 128
 Macchia G. 43, 92
 Maciullo S. 47
 Maderna E. 76, 83
 Maduri R. 146
 Magrassi L. 28
 Magro F. 175
 Maiuri F. 33, 84
 Maltese L. 72
 Manara O. 94, 108
 Manto A. 184
 Mantovani C. 106, 188
 Marcello N. 48
 Marchetti M. 190
 Marchioni E. 99, 100
 Mariniello G. 33
 Marino M. 29, 192
 Marras C. 35, 83, 122, 183, 190
 Martchenko S. 149
 Martelli M. 21
 Martinelli G.N. 68
 Mascari C. 32, 175
 Maschio M. 54

Mascia A. 150
 Masciullo S. 193
 Masi S. 29
 Massa Micon B. 152, 185
 Massarelli I. 174
 Matsubara N. 75
 Maugeri R. 70
 Maurizi Enrici R. 193
 Mauro A.M. 80, 114, 158, 182
 Mazzarella G. 193
 Mazzatenta D. 160
 Medone M. 171
 Melcarne A. 131, 185, 191
 Meldolesi G.N. 151
 Menghi F. 73
 Menniti A. 172
 Merli R. 37, 90, 93, 94, 95, 96, 99,
 100, 108, 177
 Merlotti A. 190
 Merola R. 54
 Milanese I. 35, 66, 107, 116, 134, 190
 Minati L. 107, 128
 Minelli M. 28
 Minguzzi N. 136
 Minniti G. 169, 170, 193
 Mirri A. 54
 Mocellini C. 53, 118
 Modugno N. 150
 Morace E. 175
 Morace R. 150, 151
 Moraci A. 52, 115
 Moraci M. 52
 Moretto G. 69
 Morganti A.G. 43, 92
 Morra I. 131, 191
 Morresi S. 114, 158
 Mortini P. 165
 Moruzzi F. 104, 133
 Mosleh-Shirazi M.A. 170
 Motta F. 134
 Muccio C.F. 31, 36
 Musolino A. 157, 167
 Musso A. 69

N

Naddeo M. 152, 185



Navarria P. 138
Nobile M. 141

O

Oppido P.A. 29, 175
Orlandi A. 85
Orvieto E. 86
Osti M.F. 193

P

Pace A. 24, 29, 54, 97
Padovani R. 104, 133
Paioli G. 75, 136
Palandri G. 32
Pallante P.L. 72
Pandiscia S. 131
Pannacci M. 65
Paolini S. 150, 151
Papagno C. 147, 148
Parbonetti G. 31, 46
Parenti G. 178
Paris I. 43, 92
Parisi G. 179
Parlato C. 46, 52, 115
Parlato R.S. 115
Pasini A. 75
Pasquale A. 29
Pasqualetti F. 55
Passarin M.G. 69
Paterniti S. 157, 167
Patti F. 117
Pavese I. 47
Peca C. 33, 46, 84
Pedersini R. 45
Peretta P. 191
Perez R. 87
Pericotti S. 37, 108, 143
Peron S. 59, 62, 81
Perricotti S. 94
Pessina F. 64
Petti M.C. 29
Pettinato G. 84
Picardi A. 151
Picardi V. 43, 92

Piccirilli M. 44, 132
Piccoli G. 63
Picozzi P. 30, 171
Pieracci N. 178
Pieri F. 178
Pineau R. 65
Pipola A.M. 46
Pisanello A. 48
Pisani R. 64
Pisati F. 65
Piserchia M. 43, 92
Platania N. 117, 179
Poletti P. 94
Politi L. 19
Pollo B. 42, 73, 76, 80, 83, 116
Poloni M. 94, 101
Polselli 136
Pompili A. 97
Ponzoni M. 19
Pracucci A. 75
Pradotto L. 80
Profeta L. 36
Proietti F. 47, 168
Protasoni M. 64
Provinciali L. 114
Pulerà F. 131
Pulinetti C. 149

Q

Quarato P.P. 150, 151
Quarenghi A.M. 93

R

Ragazzi P. 191
Ragona R. 188
Ramponi V. 104, 133
Rapanà A. 174
Ravelli V. 178
Reguzzoni M. 62
Reni M. 19
Riboni L. 67
Ricardi U. 105, 106, 188
Ricci A. 140
Ricci P. 137



Ricci S. 55
 Ricci U. 45
 Riva M. 49, 99, 100
 Riva N. 136
 Rizzo L. 105, 106, 188
 Rognone F. 138
 Romani R. 140
 Romanini A. 55
 Rudà R. 53, 60, 105, 112, 126, 131
 Ruggeri F. 85, 172
 Russo A. 46, 99, 100

S

Saggio G.C. 109
 Sala C. 63
 Saladino A. 67, 134
 Salaroli R. 68
 Saletti A. 104
 Salmaggi A. 35, 39, 57, 58, 66, 82, 83,
 99, 100, 116, 134
 Salsano E. 80
 Salvadori B. 55
 Salvati M. 44, 74, 98, 132, 139, 180
 Salvi G.P. 93
 Sangiorgi S. 62, 64
 Santangelo M. 33
 Santonocito O. 157, 177
 Santoro A. 98, 138
 Santucci M.A. 68
 Santucci N. 142
 Saracco M. 141
 Saran F. 170
 Sardell S. 170
 Sarti E. 94
 Satta F. 47
 Savoiaro M. 22
 Scaglione F. 65
 Scambia G. 43, 92
 Scamoni C. 62
 Scarano E. 46
 Scerrati M. 38, 114, 158, 159, 166,
 182, 186
 Schönauer M. 174
 Schwarz A. 45
 Scogna A. 140

Scorsetti M. 138
 Scotti G. 30
 Scotti V. 55
 Segna A. 45
 Serena M. 86
 Severi P. 137
 Sicignano M. 37, 94, 108, 143, 177
 Sicolo M. 109
 Signorelli A. 37, 149, 157, 177
 Signorelli C.D. 72, 146
 Signorelli F. 72, 146
 Sigona L. 36
 Silvani A. 26, 35, 39, 57, 58, 73, 83, 99,
 100, 107, 116, 134
 Simonelli M. 138
 Snider S. 30
 Soda C. 45
 Soffietti R. 53, 60, 87, 105, 106, 112, 131
 Solari A. 57
 Soldà F. 193
 Soldati M. 59
 Solero C.L. 42
 Songa V. 148
 Soomal R. 170
 Spada M.S. 95, 96
 Spallone A. 164
 Sparano A. 150
 Sposato S. 168
 Squillante D. 52
 Sterzi R. 49, 100
 Stevanato G. 109
 Stocchetti N. 147, 148
 Stroschio C. 146

T

Tamarozzi R. 104
 Tartara F. 141
 Testa E. 31
 Todisco L. 191
 Tomasello C. 70
 Tomasello F. 70, 77
 Tomasello I. 72
 Tomassini A. 45
 Tombolini V. 193
 Tomei G. 59, 62, 64, 81, 99, 100



Tondini C. 94
Torrente Y. 65
Tosatto L. 175
Traish D. 169, 170
Trevisan E. 53, 60, 112
Trincia G. 109
Tringali G. 183
Tripodi M. 45
Turazzi S. 69

V

Valentino M. 47, 193
Valeriani M. 193
Valiante C. 93
Valletta L. 73
Vannozzi R. 55
Vazzana L. 109
Vecchi A. 104, 133
Verpelli C. 63

Versari P. 141
Vezzulli P. 30
Vianello M. 86
Vidiri A. 54
Vimercati A. 171
Virota G. 108
Vita G. 70, 77
Vitaliani R. 86
Vitelli G. 29
Volpentesta G. 72, 146

W

Warrington A.P. 170
Wimmer M. 45

Z

Zilio A. 94, 149
Zotta D.C. 140

Finito di stampare nel settembre 2006 – Cod. T22
Senza regolare autorizzazione di A.I.N.O
Associazione Italiana di Neuro-Oncologia
è vietato riprodurre questa pubblicazione anche parzialmente e con qualsiasi
mezzo, compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico.