

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

A cura di:

C.M. Carapella, U. de Paula, F. Giangaspero





Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

ATTI
XIII CONGRESSO-CORSO RESIDENZIALE
DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI NEURO-ONCOLOGIA

A cura di:

C.M. Carapella

U. de Paula

F. Giangaspero



NEW MAGAZINE EDIZIONI



Segreteria Organizzativa del Convegno:

CSR Congressi srl

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

Sede Legale: piazza de' Calderini 2 - 40124 Bologna

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

E-mail: info@csrcongressi.com

Telefono: 051-765357

Fax: 051-765195

www.csrcongressi.com



Atti Congressuali a cura della:

new MAGAZINE edizioni

Sede Legale: via dei Mille 69 - 38100 Trento

Redazione

E-mail: redazione@rivistamedica.it

E-mail: info@newmagazine.it

Telefono: 335-6597487

www.newmagazine.it

www.cellofanatura.com

www.rivistamedica.it

INDICE

□ Editoriale

- 13 Prefazione
C.M. Carapella, U. de Paula, F. Giangaspero

□ Abstracts

■ GLIOMI DI ALTO GRADO

GLIOBLASTOMA

(SESSIONE EDUCAZIONALE)

- 17 Neuro-imaging: diagnosi differenziale e nuove metodiche
S. Bastianello, G. Maccabelli
- 18 A multigene predictor of outcome in glioblastoma
K. Aldape
- 19 Glioblastoma: il ruolo della chirurgia
C.M. Carapella
- 22 Il ruolo della radioterapia nel trattamento del glioblastoma multifforme
R. Orecchia, P. Fossati
- 28 La chemioterapia sistemica nel glioblastoma
R. Soffietti, G. Guarneri, E. Laguzzi, E. Picco, R. Rudà, E. Trevisan
- 29 Esperienza di trattamenti loco-regionali nei glioblastomi recurrent
A. Boiardi
- 31 Il glioblastoma in età pediatrica
D. D'Avella, G. Perilongo

GLIOMI DI ALTO GRADO

(COMUNICAZIONI)

- 32 Espressione di CXCL12 e dei suoi recettori CXCR4 e CXCR7 nel glioblastoma
A. Canazza, V. Sponza, C. Calatozzolo, E. Ciusani,

E. Maderna, B. Pollo, S. Schinelli, A. Russo, G. Broggi, A. Salmaggi

- 33 L'espressione di Shc3 nei glioblastomi non è controllata dagli stessi elementi del promotore che controllano la normale espressione del gene
L. Magrassi, I. Chiaranda, M. Minelli, M. Berardesca, D. Bongetta, C. Arianta
- 34 Metilazione aberrante dei promotori di diversi geni nel glioblastoma
C.D. Gianfreda, A. Montinaro, P.L. Cantisani, O.F. D'Urso, P. Poltronieri
- 35 Correlazioni tra metilazione MGMT e risposta alla temozolomide e outcome nei glioblastomi
I. Morra, F. Pulerà, S. Pandiscia, C. Junemann, A. Melcarne, M. Naddeo, A. Ducati, C. Mantovani, A. Urgesi, E. Laguzzi, D. Guarneri, E. Trevisan, R. Rudà, R. Soffietti
- 36 Espressione di YKL-40 nei gliomi: valutazioni clinico-patologiche
B. Pollo, E. Maderna, P. Gaviani, A. Salmaggi
- 38 Radioterapia e chemioterapia concomitante e adiuvante con temozolomide nei pazienti anziani affetti da glioblastoma multifforme
A. Fiorentino, M. Balducci, C. Anile, G.R. D'Agostino, G.C. Mattiucci, S. Manfrida, G. Colicchio, F. Miccichè, D. Smaniotto, S. Patriccioli, A. Mangiola, N. Cellini
- 39 Radioterapia standard e ipofrazionata associata a chemioterapia in pazienti anziani con glioblastoma: valutazione della sopravvivenza e della tossicità
R. Muni, G. Minniti, V. De Sanctis, M.F. Osti, D. Rasio, A. Roselli, M. Valeriani, G. Lanzetta, R. Maurizi Enrici
- 40 Radioterapia conformazionale tridimensionale e temozolomide nei gliomi di alto grado: confronto tra due schedule
G. Apicella, M. Balducci, C. Anile, A. Fiorentino,

- G. Colicchio, L. Nardone, S. Manfreda, V. Frascino, G. Mantini, V. Valentini, M.A. Gambacorta, N. Cellini*
- 41 Radioterapia ipofrazionata con tecnica IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy) e con temozolomide sequenziale nel trattamento dei glioblastomi
N. D'Abbiere, A. Pisanello, G. De Berti, C. Iotti, T. Palmieri, D. Ramundo, M. Galeandro, S. Riccardi, N. Bizzochi, D. Lambertini, R. Ghadirpour, L. Armaroli, N. Marcello, R. Polico
- 43 Fattori prognostici di sopravvivenza in 264 gliomi maligni. Analisi retrospettiva di una casistica mono-istituzionale
A. Pace, C. Di Lorenzo, A. Fabi, M.A. Mirri, A. Vidiri, A.M. Cianciulli, I. Sperduti, M. Maschio, E. Galiè, T. Koudriavtseva, B. Jandolo, C.M. Carapella
- 44 Trattamento adiuvante dei tumori cerebrali maligni con GliSite®
B. Zanotti, F. Tuniz, C. Gobitti, E. Borsatti, M. Cimitan, E. Capra, A. Drigo, S. D'Agostini, M.C. Decolle, M. Skrap
- 47 Esperienza mono-istituzionale del protocollo EORTC nel glioblastoma di nuova diagnosi: risultati a 2 anni su 60 pazienti
F. Proietti, M. Valentino, A. Di Palma, F. Satta, I. Pavese, M. Di Palma, U. de Paula
- 48 Primi risultati del trattamento dei glioblastomi di prima diagnosi con terapia concomitante: tollerabilità, efficacia, qualità della vita e confronto con protocollo alternativo
M. Caroli, R. Campanella, C. Menghetti, S. Zella, A. Saladino, F. Costa, A. De Santis, S.M. Gaini
- 50 Studio osservazionale regionale del protocollo di Stupp nei gliomi maligni del Gruppo Neurochirurgico Oncologico Campano
G. Cantatore, M.S. de'Santi, A. Bellotti, R. Cacace, C. De Rosa, G. Parbonetti, C. Parlato, C. Peca, A.M. Pipola, E. Scarano
- 51 Sicurezza ed effettuabilità dell'aggiunta di chemioterapici locali con wafer di carmustina (BCNU) all'approccio standard multimodale ai gliomi di alto grado di nuova diagnosi
M. Salvati, C. Brogna, A. D'Elia, A.G. Melone, J. Lenzi, M. Rojas, A. Santoro, A. Raco, F. Giangaspero, R. Delfini
- 52 Trattamento dei gliomi maligni con chemioterapia interstiziale (carmustina): nostra esperienza preliminare
G. Toniato, M. Skrap
- 53 Temozolomide e Gliadel in associazione in pazienti con glioblastoma recorrent
P. Gaviani, A. Silvani, A. Salmaggi, M. Eoli, E. Lamperti, A. Botturi, F. Di Meo, G. Broggi, L. Fariselli, S. Guzzetti, A. Boiardi
- 54 Trattamento loco-regionale con doxorubicina liposomiale in pazienti con gliomi di alto grado
P. Gaviani, A. Silvani, M. Eoli, A. Salmaggi, E. Lamperti, A. Botturi, C. Marras, C. Falcone, A. Boiardi
- 55 Bevacizumab + irinotecan in pazienti con glioma di alto grado in progressione dopo terapia standard
E. Trevisan, S. Greco Crasto, D. Guarneri, E. Laguzzi, I. Morra, L. Rizzo, R. Rudà, R. Soffietti
- 57 Re-irradiazione dei glioblastomi cerebrali Esperienza del Gruppo Neuro-oncologico dell'Ospedale di Terni
F. Trippa, C. Giorgi, S. Costantini, M. Casale, R. Rossi, P. Anselmo, E. Maranzano
- 58 Associazione della temozolomide alla radioterapia per il trattamento dei gliomi anaplastici di nuova diagnosi
M. Simonelli, G.L. Banna, P. Navarra, E. Aimar, P. Zucali, F. De Vincenzo, P. Gaetani, R. Rodriguez y Baena, M. Scorsetti, A. Santoro
- **BIOLOGIA E PATOLOGIA**
(COMUNICAZIONI)
- 61 Espressione dei fattori di crescita nei tumori cerebrali: correlazione con grado istologico, recidiva e sopravvivenza
M. Del Basso De Caro, A. Siciliano, C. Peca, A. Colella, A. Giamundo, G. Pettinato, F. Maiuri
- 62 Identificazione di nuovi targets molecolari antineoplastici: studio *in vitro* su linee cellulari umane di astrocitoma
B. Bucci, D. Amendola, M. De Salvo, R. Marchese, C. Verga Falzacappa, A. Stigliano, E. Brunetti, U. de Paula
- 63 Espressione differenziale di un panel di miRNA in tumori cerebrali astrogliali con diverso grado di malignità
C. Tomasello, F. Maio, M. Aguenouz, A. Conti, S. Cardali, N. Lanzano, D. La Torre, F.F. Angileri, A. Germanò, G. Altavilla, G. Vita, A. Calisto, F. Tomasello
- 64 Effetto del blocco farmacologico dei recettori

- metabotropici del glutammato: risonanza magnetica in modelli sperimentali ottenuti dall'impianto di linee cellulari continue, cellule primarie e staminali di glioblastoma umano
G. Carpinelli, A. Arcella, G. Battaglia, F. Santoro, R. De Maria, F. Podo, M. Orlandi, D. Melchiorri, F. Giangaspero, F. Nicoletti
- 66 Effetto delle radiazioni ionizzanti sull'espressione di molecole di chemioresistenza
C. Calatozzolo, A. Canazza, E. Ciusani, M. Botturi, L. Fariselli, L. Fumagalli, F. Ghielmetti, A. Boiardi, D. Croci, G. Lauro, A. Salmaggi
- 67 Attività radio-sensibilizzante del temozolomide attraverso l'attivazione del pathway apoptotico mitocondriale: studio *in vitro* su linee cellulari umane di astrocitoma
M. De Salvo, B. Bucci, D. Amendola, E. Brunetti, G.H. Raza, R. El Gawhary, U. de Paula
- 68 Pattern vascolare ed infiltrativo ed effetto della terapia antiangiogenica in un modello di glioma maligno generato da human glioma cancer stem cells in nude mice
C. Verpelli, G. Bertani, V. Lucini, R. Galli, C. Sala, L. Bello
- 69 Sinergia tra chloroethylnitrosourea bis-(BCNU) e LY341495, antagonista preferenziale del recettore metabotropico di tipo 3 (mGLU3) in colture primarie di glioblastoma esprimenti l'enzima MGMT
A. Arcella, G. Battaglia, V. Bruno, G. Carpinelli, M.A. Oliva, F. Nicoletti, F. Giangaspero
- 70 Farmaci che inducono l'apoptosi mediata da mitocondrio: c'è uno spiraglio per il trattamento dei gliomi di alto grado?
R. Amoroso, L. Benvenuti, R. Gagliardi, A. Lena, M. Rechichi, A. Salvetti, V. Gremigni, L. Rossi
- 71 Survivina: un possibile target terapeutico nei glioblastomi
P.P. Panciani, M. Mellai, V. Caldera, L. Schiabello, R. Boccaletti, M. Lanotte, D. Schiffer
- 72 Le vie di morte attivate da G5, un nuovo inibitore del sistema ubiquitina proteosoma (UPS), in cellule di glioblastoma
C. Foti, A. Pezzutto, C. Brancolini
- 74 Distribuzione degli Human Leukocyte Antigen negli astrocitomi di alto grado: uno studio case-control in Sicilia
R. Maugeri, D. La Torre, G. Pezzino, C. Tomasello, F.F. Angileri, S. Cardali, A. Conti, A. Calisto, A. Germanò, A. Misefari, G. Altavilla, F. Tomasello
- 75 L'alfa-internexina è un marcatore prognostico fortemente correlato con la codelezione 1p19q nei gliomi
F. Ducray, E. Crinière, A. Idbaih, K. Mokhtari, Y. Marie, S. Paris, S. Navarro, J. Thillet, K. Hoang-Xuan, J.-Y. Delattre, M. Sanson
- 76 Valore predittivo e prognostico della delezione del cromosoma 1p e 19q nei gliomi di basso grado
A. Pace, R. Merola, C.M. Carapella, E. Vico, G. Orlandi, I. Sperduti, A. Carosi, A. Fabi, A. Vidiri, M.A. Mirri, A.M. Cianciulli
- 77 Analisi dello stato di metilazione del promoter di O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) e TMS1/ASC nei gliomi cerebrali diffusi di basso grado: possibili implicazioni cliniche e prognostiche
C. Tomasello, D. La Torre, F. Maio, M. Aguenouz, A. Cama, F.F. Angileri, S. Cardali, A. Conti, A. Germanò, G. Altavilla, G. Vita, A. Calisto, F. Tomasello
- 78 Studio dell'espressione genica della metalloproteinasi 3 e degli inibitori TIMP-1 e TIMP-2 nei meningiomi cerebrali
M. Caffo, M.G. De Pasquale, C. Alafaci, M. Aguenouz, L. Cama, G. Caruso, F.M. Salpietro, G. Vita, F. Tomasello
- 79 Ruolo di β -catenina nella risposta a radiazioni ionizzanti di linee cellulari di medulloblastoma umano
T. Di Tomaso, R. Salaroli, A. Ronchi, E. Della Bella, S. Rivetti, S. Cammelli, A. Cappellini, G.N. Martinelli, F. Giangaspero, G. Cenacchi
- 80 Aspetti clinico-patologici di quattro casi di "granular cell tumor" della regione sellare
M. Gessi, E. Maderna, C.L. Solero, S. Giombini, M. Savoiaro, B. Pollo
- **IMAGING**
(COMUNICAZIONI)
- 83 Risonanza magnetica di perfusione nella valutazione del trattamento chemioterapico di lesioni cerebrali primitive e secondarie
S. Greco Crasto, L. Rizzo, D. Gned, D. Sardo, R. Soffietti, R. Rudà, B. Mecozzi, C. Fava
- 84 Ruolo della RM di perfusione nella valutazione di efficacia della terapia antiangiogenetica su metastasi cerebrali da carcinoma polmonare
L. Rizzo, D. Sardo, S. Novello, D. Gned, M. Giaj Levra, S. Greco Crasto, F. Perotto, C. Fava

- 85 Diagnostica differenziale tra linfomi cerebrali primitivi e gliomi ad alto grado mediante RM di diffusione e di perfusione
L. Rizzo, S. Greco Crasto, D. Gned, D. Sardo, R. Soffietti, R. Rudà, B. Mecozzi, C. Fava
- 86 SPECT e fusione di immagini nelle metastasi cerebrali trattate con radiochirurgia Esperienza del Gruppo Neuro-oncologico dell'Ospedale di Terni
F. Trippa, F. Loreti, C. Giorgi, S. Costantini, M. Casale, R. Rossi, P. Anselmo, E. Maranzano
- 88 Aspetti neuroradiologici della leptomeningite metastatica. Revisione della casistica
A. Vidiri, I. Cordone, A. Fabi, A. Pace, C.M. Carapella, R. Kyal, M. Crecco
- 90 ^{99m}Tc-MIBI SPET/CT nella valutazione pre- e post-operatoria del glioblastoma
D. Cecchin, S. Chondrogiannis, A. Della Puppa, F. Zustovich, R. Manara, M.P. Gardiman, A. Rotilio, R. Scienza, F. Bui
- 91 Valutazione quantitativa con SPECT con MIBI e RM spettroscopica nei gliomi cerebrali
C. Alafaci, F. Granata, M. Caffo, G. Caruso, F.M. Salpietro, M. Longo, S. Baldari, F. Tomasello
- 92 Confronto tra sequenza FLAIR e studio di perfusione nella diagnosi differenziale RM tra gliomi di alto grado e metastasi cerebrali evidenti come lesioni solitarie con impregnazione dopo mezzo di contrasto
C.F. Muccio, M. De Simone, A. Bartolini, G. Esposito, G. Iorio, G. Catapano, A. Cerase
- 93 Le tecniche di diffusione e perfusione nella diagnosi differenziale RM tra gliomi di alto grado, linfomi e metastasi cerebrali
C.F. Muccio, A. Cerase, M. De Simone, A. Bartolini, G. Esposito, C. Colosimo
- **DIAGNOSI E TERAPIA**
(COMUNICAZIONI)
- 97 Il Registro Tumori della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano
G. Filippini, C. Falcone, M. Farinotti, R. Farina
- 98 Boost stereotassico conformazionale nel trattamento radio-chemioterapico dei gliomi di alto grado
M. Balducci, G. Apicella, C. Anile, S. Manfrida, N. Dinapoli, G.R. D'Agostino, L. Azario, G. Mantini, V. Frascino, A. Fiorentino, A. Pompucci, N. Cellini
- 100 SIOP-LGG 2004: una strategia di trattamento globale per i gliomi a basso grado dell'età pediatrica, comprensiva di un trial chemioterapico prospettico randomizzato
L. Denaro, R. Faggini, E. Viscardi, M. De Bortoli, M. Calderone, M.P. Gardiman, G. Scarzello, G. Sotti, M. Carli, D. D'Avella, G. Perilongo
- 101 Temozolomide nel trattamento di linfomi non Hodgkin cerebrali in stadio avanzato
E. Conte, A. Ferrari, V. De Sanctis, M.C. Cox, G. Minniti, M.F. Osti, A. Moscetti, M. Pacilli, E. Montefusco, R. Maurizi Enrici, B. Monarca
- 102 Analisi di sopravvivenza in uno studio retrospettivo di 36 pazienti operati per metastasi cerebrale singola
F. Romeo, S. Toscano, M. Tripodi, V. Fumai, R. Centonze, M. Santangelo, V. Conserva, M. Fina, G. Maddalena, G. Settembrini, A. D'Agostino
- 103 Risposta al temozolomide di ependimomi dell'adulto
E. Laguzzi, R. Rudà, E. Trevisan, D. Guarneri, U. Ricardi, R. Boccaletti, R. Soffietti
- 104 Carcinomatosi leptomeningea da carcinoma mammario: descrizione di 13 casi
R. Rudà, E. Laguzzi, E. Trevisan, B. Leoncini, A. Polimeni, M. Donadio, S. Crasto, A. Ducati, R. Soffietti
- 105 Utilizzo del palonosetron nella prevenzione dell'emesi acuta/tardiva in pazienti affetti da glioblastoma multiforme in trattamento con temozolomide: dati preliminari di efficacia
A. Rozzi, M. Corona, C. Nardoni, M.R. Restuccia, F. Petricola, G. Minniti, A. Fabi, G. Lanzetta
- **TERAPIA CHIRURGICA**
(COMUNICAZIONI)
- 106 Complicanze della biopsia stereotassica: considerazioni su una serie di 210 procedure
G.M. Callovini, A. Bolognini, V. Gammone, G. Petrella
- 107 Biopsie stereotassiche frameless: risultati preliminari
S. Zeme, R. Parisotto, S. Forgnone, M. Lanotte, A. Ducati
- 108 Indicazione al trattamento chirurgico della recidiva di glioblastoma: considerazione su 12 casi trattati negli ultimi cinque anni
G.M. Callovini, A. Bolognini, V. Gammone, G. Petrella

- 109 Xantastrocitoma pleomorfo. Risultati a lungo termine del trattamento chirurgico in 34 pazienti
P. Gallo, P.C. Cecchi, C. Ghimenton, N. Schiavo, G. Pinna, C. Mazza, M. Gerosa, S. Turazzi
- 110 Awake surgery - Gestione anestesiológica nella chirurgia delle "aree eloquenti": nostra esperienza clinica in una serie neurochirurgica
I. La Rosa, G. Magni, S. Geminiani, R. D'Ambrosio, M. Salvati, A. Santoro, R. Delfini, G. Rosa
- 112 Tumori a lento accrescimento ed epilessia farmaco-resistente: duplice finalità dell'intervento chirurgico
R. Morace, S. Paolini, S. Tola, S. Bistazzoni, T. Vangelista, P.P. Quarato, G. Di Gennaro, A. Mascia, G.P. Cantore, V. Esposito
- 113 Profilassi farmacologica dell'epilessia tardiva in pazienti neuro-oncologici: follow up di uno studio naturalistico osservazionale
E. Bartolini, B. Lenzi, P. Maritato, R. Vannozzi, A. Iudice, L. Murri, G.F. Parenti
- 114 Qualità della vita e controllo delle crisi in pazienti con epilessia secondaria a tumore cerebrale in monoterapia con levetiracetam: dati preliminari di uno studio in aperto
L. Dinapoli, M. Maschio, B. Jandolo, A. Fabi, A. Pace, F. Sperati, H. Schunemann, P. Muti
- 115 Efficacia e tollerabilità dei farmaci antiepilettici tradizionali versus oxcarbazepina in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale: studio comparativo
M. Maschio, L. Dinapoli, C.M. Carapella, A. Pompili, A. Pace, M.A. Mirri, A. Fabi, A. Vidiri, B. Jandolo
- 117 Il ruolo della microchirurgia nella radionecrosi sintomatica secondaria a radiocirurgia per patologia neoplastica cerebrale
A. Nicolato, M. Ganau, F. Lupidi, R. Foroni, C. Ghimenton, M. Longhi, A. Talacchi, A. Pasqualin, G.K. Ricciardi, A. De Simone, A. Visca, N. Schiavo, A. Beltramello, S. Turazzi, M. Gerosa
- **CHEMIOTERAPIA**
(COMUNICAZIONI)
- 120 Variazione della dose/density della fotemustina: aggiornamento dei dati dello studio di fattibilità
L. Molino, C. D'Aniello, C. Peca, F. Maiuri, A. Marinelli
- 122 Seconda linea chemioterapica con fotemustina in pazienti con glioblastoma
D. Farci, F. Bruder, G.C. Lay, A. Pelaghi, G. Farci, G.C. Nurchi, U. Godano
- 123 Chemioterapia di seconda linea con fotemustina nelle recidive di glioblastoma: studio multi-istituzionale
M.G. Fabrini, G. Silvano, A.R. Marsella, I. Logli, F. Perrone, A. Romanini, V. Scotti, S. Grespi, F. Pasqualetti, L. Cionini
- 125 Chemioterapia di seconda linea con fotemustina in pazienti con glioblastoma multiforme in progressione dopo trattamento con temozolomide
R. Merli, M. Sicignano, A. Bettini, P. Poletti, E. Rota, F. Biroli
- 126 Terapia con fotemustina in pazienti affetti da gliomi maligni in progressione dopo una o due linee di chemioterapia: valutazione di efficacia ed attività
M. Russillo, A. Fabi, A. Felici, M. Maschio, M.A. Mirri, A. Vidiri, C.M. Carapella, B. Jandolo, F. Cognetti, A. Pace
- 128 Chemioterapia di seconda linea con fotemustina in pazienti affetti da recidiva di glioblastoma pretrattati con temozolomide
Studio mono-istituzionale di fase II
S. Scoccianti, B. Detti, A. Sardaro, A. Iannalfi, I. Meattini, B. Grilli Leonulli, A. Petrucci, S. Cipressi, L. Bordi, G. Panzini, G. Biti
- 129 Temozolomide e fotemustina nel glioblastoma recidivo o in progressione dopo trattamento con temozolomide: risultati preliminari
G.L. Banna, S. Condorelli, G. Novello, C. Buscarino, N. Restuccia, P. Vigneri, F. Ferraiù
- 131 Studio di fase II: sagopilone sistemico nel trattamento di terza linea di pazienti affetti da glioma maligno recidivo
A. Silvani, A. Fiumani, V. Scafoli, E. Lamperti, P. Gaviani, M. Eoli, C. Falcone, A. Salmaggi, A. Boiardi
- 132 Studio prospettico in pazienti affetti da glioblastoma primario e trattati con radioterapia e chemioterapia secondo l'associazione CDDP e temozolomide
A. Silvani, E. Lamperti, M. Eoli, A. Salmaggi, P. Gaviani, C. Falcone, G. Filippini, A. Botturi, G. Broggi, L. Fariselli, A. Boiardi
- **FOTEMUSTINA:**
NUOVE COMBINAZIONI NEI GLIOMI MALIGNI
(SIMPOSIO)
- 133 Fotemustina nei gliomi maligni recurrent: esperienza dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta"
A. Silvani, P. Gaviani, E. Lamperti, A. Boiardi
- 134 Fotemustina nel trattamento dei gliomi maligni
A. Pace

■ COMPLICANZE DEI TRATTAMENTI

(SESSIONE EDUCAZIONALE)

- 137 Neurotossicità periferica dei chemioterapici: vecchi e nuovi farmaci
A. Pace
- 140 Sequele da panirradiazione encefalica
R. Rudà, G. Guarneri, E. Laguzzi, E. Picco, E. Trevisan, R. Soffietti
- 141 La radionecrosi: danno o efficacia del trattamento?
U. de Paula, A. Di Palma
- 145 Le complicanze della chirurgia
F. Maiuri
- 147 Le complicanze tromboemboliche
A. Salmaggi, A. Silvani, P. Gaviani, E. Lamperti, A. Botturi, S. Nappini, A. Boiardi
- **QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI**
(COMUNICAZIONI)
- 151 Funzionamento e disabilità in neuro-oncologia pediatrica: analisi e misurazione con la classificazione ICF-CY
M. Leonardi, D. Ajovalasit, M. Massimino, V. Biassoni, P. Fidani, A. Serra, A. Usilla, C. Vago, D. Riva
- 153 Valutazione della depressione e della qualità di vita nei pazienti affetti da glioma cerebrale
A. Pisanello, S. Tabarroni, R. Ghadirpour, C. Rafanelli, M. Rinaldi, F. Servadei, N. Marcello
- 154 La qualità di vita e le reazioni alla malattia in pazienti con neoplasia cerebrale recidiva: uno studio preliminare
C.Y. Finocchiaro, A. Silvani, A. Salmaggi, M. Eoli, A. Botturi, P. Gaviani, A. Boiardi, E. Lamperti
- 156 Psicologia del paziente con patologia neuro-oncologica maligna
F.M.R. Fusco, C.P. Delfini, C. Brogna, A. Frati, V. di Norcia, A. D'Elia, A.G. Melone, G. Anichini, A. Formichella, S. Pandolfi, G. Rocchi, E. Arcovio, M. Salvati, A. Santoro, R. Delfini, G. Crocetti
- 157 La comunicazione nei pazienti affetti da tumori cerebrali
L. Guariglia, C. Di Lorenzo, M. Salvati, L. Osnato, I. Sperduti, C. Parisi, A. Pace
- 158 Significato patogenetico e prognostico delle trombosi venose cerebrali in neuro-oncologia
M. Riva, S. Iurlaro, R. Palumbo, V. Badioni, S. Sperber, A. Zilioli

- 160 Sindromi neurotossiche da chemioterapia e immunosoppressori: aspetti clinici, neuroradiologici e diagnosi differenziale
A. Erbetta, A. Silvani, A. Salmaggi, A. Sghirlanzoni, P. Potepan, A. Botturi, E. Ciceri, A. Boiardi, M.G. Bruzzone
- 161 Tumori intracranici radio-indotti: considerazioni su 20 anni di esperienza
C. Brogna, A. D'Elia, A. Frati, M. Piccirilli, V. di Norcia, A.G. Melone, A. Santoro, A. Raco, M. Salvati, R. Delfini, G.P. Cantore

■ NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE

(SESSIONE EDUCAZIONALE)

- 165 Neoplasie della regione sellare: inquadramento anatomo-patologico
F. Giangaspero
- 166 Neoplasie della regione sellare: diagnosi neuroradiologica
C. Colosimo
- 167 Neoplasie della regione sellare: approccio transcranico
F. Calbucci
- 168 Neoplasie della regione sellare: approccio transsfenoidale
M. Scanarini, J. Del Verme, D. D'Avella
- 171 Neoplasie della regione sellare: la terapia chirurgica
P. Cappabianca
- 173 Neoplasie della regione sellare: quale indicazione per quale paziente
F. Tomasello
- 175 La radioterapia dei tumori della regione sellare
G. Minniti, R. Muni
- 178 La radiochirurgia nei tumori della regione sellare
L. Fariselli
- 180 Il ruolo dell'endocrinologo nel trattamento delle lesioni della regione sellare
M.-L. Jaffrain-Rea
- (COMUNICAZIONI)
- 182 Tecnica chirurgica transsfenoidale per i voluminosi adenomi ipofisari con marcata estensione soprasellare
M.F. Fraioli, L. Moschettoni, D. Lisciani, E. Catena

- 183 Trattamento integrato, medico-chirurgico dell'acromegalia da macroadenoma GH secernente
S. Lodrini, R. Cozzi, A. Colao, R. Attanasio, P. Cappabianca, G. Lasio
- 184 Approccio endoscopico endonasale transsfenoidale alle lesioni della regione sellare: analisi di 134 casi operati presso la Neurochirurgia di Cesena
M.T. Nasi, M. Magnani, M. Frattarelli
- 186 L'approccio endoscopico endonasale puro neuronavigazione-assistito nel trattamento delle lesioni della regione sellare e parasellare
M. Iacoangeli, S. Chiriatti, A. Di Rienzo, M. Dobran, F. Formica, M. Gladi, C. Carlucci, L. Fasanella, A. Ciabattoni, M. Scerrati
- 187 Craniofaringiomi: tumori benigni?
M. Brambilla Bas, F. Kalfas, T. Godowicz, N. Ronchini, P. Severi
- 188 Trattamento dei craniofaringiomi nell'adulto: microchirurgia, radioterapia, bleomicina
B. Fraioli
- 189 Trattamento microchirurgico dei craniofaringiomi: 84 casi trattati presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" dal 1996 al 2006
F. Prada, S. Lodrini, G. Broggi, C.L. Solero, S. Giombini
- 191 L'approccio endoscopico endonasale transsfenoidale esteso per il trattamento dei craniofaringiomi soprasellari e/o intraventricolari
I. Esposito, L.M. Cavallo, F. Esposito, O.V. Corriero, D. Solari, M. Cervasio, M. Del Basso De Caro, G. Pettinato, O. de Divitiis, E. de Divitiis, P. Cappabianca
- 192 Valutazione neuroendocrinologica post-chirurgica nei pazienti sottoposti a neurochirurgia per neoplasie della regione sellare e parasellare (adenomi ipofisari secernenti, non secernenti e craniofaringiomi)
R. Baldelli, L. De Marinis, G. Pasimeni, A. Bianchi, A. Barnabei, M. Appetecchia, A. Pontecorvi
- 193 Moderne tecniche radioterapiche nel trattamento post-operatorio dei residui e delle ricrescite di adenoma ipofisario
C. Fraioli, L. Strigari, C. Pressello, M. Benassi
- 194 Adenomi ipofisari: valutazione della tossicità e del controllo locale dopo radioterapia
I. Milanesi, M. de Santis, L. Fumagalli, R. Cozzi, S. Lodrini, L. Fariselli
- 195 Radioterapia stereotassica frazionata nei tumori sellari e parasellari: analisi della tossicità neurologica ed endocrinologica
G. Minniti, R. Muni, D. Traish, S. Ashley, A. Gonsalves, M. Brada
- 196 Radiochirurgia con Gamma Knife delle neoplasie della regione sellare: indicazioni e risultati
A. Nicolato, F. Lupidi, M. Ganau, R. Foroni, M. Longhi, F. Alessandrini, G.K. Ricciardi, A. De Simone, A. Visca, A. Beltramello, R. Castello, M.V. Davì, G. Francia, S. Turazzi, M. Gerosa
- 198 Ruolo delle varie modalità di irradiazione (fotoni ed adroni) nei cordomi della base cranica: revisione sistematica della letteratura
M. Cianchetti, M. Amichetti, D. Amelio, B. Rombi, L. Widesott
- 199 Radioterapia stereotassica nei tumori della base del cranio
G. Minniti, R. Muni, D. Traish, S. Ashley, A. Gonsalves, M. Brada
- 200 Rischio di secondi tumori cerebrali dopo chirurgia e radioterapia dei tumori ipofisari
Risultati di una grande serie di pazienti ed estimazione del rischio
G. Minniti, D. Traish, S. Ashley, A. Gonsalves, M. Brada
- MISCELLANEA
(DISCUSSIONE POSTERS I)
- 203 Le isoforme 1 e 2 della proteina mitocondriale ANT espresse nei gliomi di III e IV grado: esperienza preliminare
R. Amoroso, L. Benvenuti, R. Gagliardi, A. Lena, M. Rechichi, A. Salvetti, V. Gremigni, L. Rossi
- 204 Glioblastoma multiforme: 14 anni di sopravvivenza in paziente pluritrattato
F. Imbesi, M. Ceroni, E. Marchioni, R. Sterzi, S. Livian, E. Benericetti
- 205 Glioblastoma multiforme: due casi clinici a confronto
I. Causarano, F. Imbesi, A. La Camera, M. Collice, M. Bramerio, R. Sterzi
- 206 "Schedule intensa" di temozolomide nel trattamento di un glioblastoma in progressione di malattia
Descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura
F. Romeo, S. Toscano, M. Tripodi, V. Fumai, R. Centonze, M. Santangelo, V. Conserva, M. Fina, G. Maddalena, G. Settembrini, A. D'Agostino

- 207 Trattamento a lungo termine con temozolomide (35 cicli) dopo trattamento con radioterapia conformazionale e concomitante temozolomide nei gliomi maligni
M. Santoro, C. Ceccotti, G. Condemni, D. Pingitore
- 208 Glioblastoma multiforme e morbo di Kaposi: caso clinico
M.S. de' Santi, G. D'Acunzi, C. Dello Ioio, G. Grimaldi, A. Barone
- 209 Glioblastoma radio-indotto in paziente affetto da medulloblastoma: aspetti clinico-patologici e molecolari
M. Gessi, E. Maderna, S. Guzzetti, G. Cefalo, M. Massimino, C.L. Solero, G. Finocchiaro, B. Pollo
- 210 Un raro caso di insorgenza di glioblastoma associato a recidiva di meningioma atipico in assenza di pregresso trattamento radioterapico
S. Rossi, F. Ferrarese, F. Ettorre, A.P. Dei Tos, C. Giannini
- 212 Localizzazione secondaria di glioblastoma nel ganglio di Gasser. Case report
A. Della Puppa, G. Pavesi, M.P. Gardiman, R. Manara, R. Scienza
- 213 Emorragia cerebrale come evento di presentazione del glioblastoma multiforme: report di 2 casi
S. Chiriatti, M. Iacoangeli, F. Formica, A. Di Rienzo, M. Dobran, L. Alvaro, M. Scerrati
- 215 La RM in diffusione e perfusione nella valutazione del grading dei gliomi cerebrali
C.F. Muccio, M. De Simone, A. Bartolini, F. Savarese, A. Cerase
- 216 Presentazione emorragica di oligodendroglioma primitivo del tronco encefalico con aspetti clinici e neuroradiologici evocativi di cavernoma del tronco encefalico. Descrizione di un caso e revisione della letteratura
G. Faraca, L.V. Berra, N. Zullo, A. Ampollini, L. Raina, D. Schiffer, R. Soffietti, P. Carassai, C. Musso
- 217 Astrocitoma pilocitico ottico-chiasmatico: case report
M. Sicignano, R. Merli, G. Grimod, C. Brembilla, A. Signorelli, F. Biroli
- 218 Xantoastrocitoma cerebrale: esposizione di tre casi clinici
M. Sicignano, R. Merli, F. De Gonda, O. Santonocito, S. Pericotti, E. Candiago, F. Biroli
- 219 Gliomatosis cerebri: un caso trattato con temozolomide con schedula intensificata "1 week on - 1 week off"
E. Trevisan, L. Bello, E. Laguzzi, R. Rudà, R. Soffietti
- 221 Idrocefalo triventricolare causato da tumore glio-neuronale formante rosette: descrizione di due casi
R. Vitaliani, M. Bendini, S. Rossi, S. Lamon, M. Moro, F. Ettorre, F. Ferrarese
- 222 Tumore misto gangliocitoma-adenoma: studio morfologico, immunoistochimico ed ultrastrutturale di un caso
O.V. Corriero, I. Esposito, M. Cervasio, L.M. Cavallo, F. Esposito, D. Solari, M. Del Basso De Caro, G. Pettinato, P. Cappabianca
- 223 Trattamento neuroendoscopico dei tumori cistici ventricolari
P.A. Oppido, C.M. Carapella, F. Cattani, E. Morace
- 224 Displasia fibrosa del clivus: case report
A. Di Rienzo, M. Iacoangeli, S. Chiriatti, M. Gladi, L. Alvaro, M. Dobran, F. Formica, M. Scerrati
- 225 Astrocitoma pilocitico della regione di ingresso della radice del nervo trigemino: un raro caso di glioma extraparenchimale
F. Formica, M. Iacoangeli, A. Di Rienzo, M. Dobran, S. Chiriatti, L. Alvaro, E. Moriconi, M. Scerrati
- (DISCUSSIONE POSTERS II)
- 226 Impiego della RM con perfusione nella valutazione precoce della risposta al trattamento radiochirurgico nelle metastasi cerebrali
C. Mantovani, L. Rizzo, U. Ricardi, D. Gned, D. Sardo, A. Botticella, G. Beltramo, S. Zeme, N. Giaj Levra, R. Rudà, S. Greco Crasto
- 227 Confronto tra tecnica di perfusione con TC multistrato a 4 strati e RM nella valutazione dei gliomi di alto grado
M. De Simone, C.F. Muccio, G. Esposito, G. Iorio, A. Cerase
- 228 Risultati preliminari del trattamento combinato (chirurgia, carmustina impianto, radioterapia, temozolomide) nei gliomi maligni
A. Punzo, G. Ambrosio, G. Ianniciello, A. Marano, M. Carandente
- 230 Sarcomi metastatici all'encefalo: una serie di 35 casi e considerazioni dopo 27 anni di esperienza
M. Salvati, C. Brogna, A. D'Elia, A.G. Melone, A. Frati, J. Lenzi, A. Santoro, A. Raco, F. Giangaspero, R. Delfini

- 231 Metastasi cerebrale da melanoma: chemioterapia sistemica + chemioterapia loco-regionale
M.S. de' Santi, G. D'Onofrio, A. Fabbrocini, G. Grimaldi, A. Barone
- 232 Metastasi intracranica durale da leiomiomasarcoma uterino
G. Mariniello, P. Vergara, F. Tranfa, G. De Rosa, M. Del Basso De Caro, G. Bonavolontà, F. Maiuri
- 233 Metastasi intradurali spinali
Risultati del trattamento chirurgico in 5 casi operati
A. Rocca, M. Valle, M. Medone
- 234 Radicolopatia S1 da melanoma maligno metastatico
M. Dobran, M. Iacoangeli, F. Formica, A. Di Rienzo, M. Gladi, E. Moriconi, M. Scerrati
- 235 Metastasi leptomeningee: terapia loco-regionale e terzo ventricolo-cisternostomia neuroendoscopica
P.A. Oppido, E. Morace, F. Cattani, I. Cordone, A. Pace, C.M. Carapella
- 236 Melanocitoma dell'angolo ponto-cerebellare: case report
A. Signorelli, R. Merli, M. Sicignano, G. Grimod, C. Brembilla, S. Pericotti, F. Biroli
- 237 Recidiva di linfoma primitivo cerebrale: risposta al metotrexate a 11 anni dalla diagnosi
E. Laguzzi, R. Rudà, E. Trevisan, D. Guarneri, F. Benech, R. Soffiatti
- 238 Neurocitoma extra-ventricolare a partenza spinale: un case report
F. Bertolini, E. Zunarelli, A. Falasca, P. Giacobazzi, A. Todeschini, R. Depenni, A. Fontana, R. Rovati, F. Bertoni, G. Pinna, P.F. Conte
- 240 Liponeurocitoma cerebellare: case report
R. Merli, M. Sicignano, S. Pericotti, E. Candiago, A. Signorelli, F. Biroli
- 241 Sarcoma di Kaposi in paziente trattato con temozolomide
M.G. Passarin, E. Anghileri, R. Pedersini, S. Pecori, S. Parisi, A.M. Musso, G. Moretto
- 243 Forme di "hemicrania continua" secondarie in pazienti neuro-oncologici: 2 casi clinici
C. Di Lorenzo, A. Vidiri, C.M. Carapella, A. Pace
- 244 Due manifestazioni particolari di oligodendroglioma anaplastico: un caso con esordio leptomeningeo e un caso di metastasi epatica in paziente pluritrattato
F. Imbesi, M. Ceroni, F. Zappoli, R. Sterzi, E. Marchioni
- 245 Trattamenti non convenzionali: una realtà inespresa e sottostimata
E. Lamperti, C.Y. Finocchiaro, A. Boiardi
- 247 Encefalomielite paraneoplastica da neoplasia polmonare: descrizione di due casi e revisione della letteratura
A. Pauciulo, F.A. Lupo, G. Sticchi, P. Lupo
- 248 Tecniche avanzate nei gliomi: ruolo della spettroscopia nel grading
G. Maccabelli, A. Pichiecchio, A.L. Di Stefano, E. Tavazzi, G. Poloni, A. Citterio, P. Morbini, L. Magrassi, E. Marchioni, M. Ceroni, S. Bastianello
- 249 Cisti neuroepiteliale frontale sinistra associata a subependimoma come causa di epilessia farmaco-resistente
A. Mariottini, C. Miracco, F. Natrella, L. Palma
- 250 Trattamento delle recidive di medulloblastoma desmoplastico con temozolomide
I. Di Muccio, G. di Nuzzo, R.S. Parlato, C. Parlato, D. De Paulis, G. Laperchia, A. Moraci
- 251 Coinvolgimento neuro-oncologico in corso di malattia di Erdheim-Chester
M. Riva, E. Vitelli, L. Cucurachi, R. Spagliardi, L. Guri, G. Colturani
- 252 Risultati a confronto: chirurgia + radioterapia + trattamento chemioterapico combinato con carmustina per via loco-regionale e temozolomide per via orale versus chirurgia + radioterapia + chemioterapia con temozolomide in pazienti affetti da glioblastoma multiforme
M. Rolli, P.L. Cantisani, F. Punzi, F. Ricci, A. Montinaro
- 253 Metastasi della regione sellare e parasellare: descrizione di 6 casi
F. Pieri, G. Acerbi, G.F. Parenti
- 254 Un caso di adenoma ipofisario associato a cisti della tasca di Rathke, asportati per via endoscopica endonasale transsfenoidale
D. Solari, I. Esposito, O.V. Corriero, M. Cervasio, L.M. Cavallo, F. Esposito, M. Del Basso De Caro, G. Pettinato, P. Cappabianca
- 255 Meningiomi del seno cavernoso: scelta della strategia terapeutica
L. Lanterna, G. Grimod, A. Signorelli, N. Quadri, C. Brembilla, M. Sicignano, F. Biroli

- 256 Effetto del trattamento con radioterapia esterna + Cyberknife in pazienti con prolattinoma e con malattia di Cushing resistenti al trattamento medico e chirurgico
R. Cozzi, I. Milanesi, M. Possanzini, S. Lodrini, A. Franzini, R. Attanasio, L. Fariselli
- 257 Doppio adenoma ipofisario: descrizione di un caso
S. Cerasoli, M.T. Nasi, R. Pascarella, D. Meringolo
- 258 Lesioni rare del clivus: nostra esperienza in 7 casi
A. Di Rienzo, M. Iacoangeli, S. Chiriatti, M. Dobran, F. Formica, M. Gladi, E. Moriconi, M. Scerrati
- 259 **Indice alfabetico degli Autori**

Editoriale

□ Prefazione

Con il XIII Congresso e Corso Residenziale, l'AINO (Associazione Italiana di Neuro-Oncologia), a 19 anni dalla sua nascita, riporta il testimone proprio qui, a Roma, dove è stata fondata. Il percorso tracciato in questi anni ha diffuso l'interesse nello studio e nel trattamento dei tumori del "Sistema Nervoso" e progressivamente coinvolto colleghi di differenti specializzazioni, offrendo uno strumento d'integrazione tra le varie figure professionali coinvolte nella nostra disciplina.

Questo proprio nel tentativo di colmare il gap culturale allora presente nel nostro paese dovuto alla mancanza di Centri di Neuro-oncologia, che invece oltreoceano erano già pienamente operativi: negli stessi anni, infatti, in USA l'ampia casistica confluyente e l'attività scientifica di elevato livello, avevano consolidato garanzie per il conseguimento dei migliori risultati con i trattamenti disponibili.

È infatti provato che per tutte le neoplasie meno frequenti, come i tumori del Sistema Nervoso, la sopravvivenza è maggiore là dove operano gruppi multidisciplinari affiatati e dove è stata acquisita, e viene continuamente aggiornata, un'esperienza specifica. Viceversa la frammentazione dell'assistenza, oltre a creare un forte disagio nell'utenza, impedisce il raggiungimento di un consenso ampio e condiviso sugli standard terapeutici e sulle migliori modalità terapeutiche.

In tutti questi anni di attività l'AINO ha senz'altro con-

tribuito a colmare tali carenze strutturali attraverso la tessitura di una rete di livello nazionale che è partita dalla spinta di iniziative sporadiche ed individuali e si è successivamente evoluta ed arricchita in modo più organico e programmato.

Tutto questo rappresenta oggi una realtà che è riconosciuta dagli elevati livelli qualitativi raggiunti e che periodicamente è confermata dalla numerosità della partecipazione ai nostri Congressi.

In un momento in cui l'estrema velocità della comunicazione e le innovazioni tecnologiche ed organizzative stanno operando un profondo mutamento nello scenario quotidiano, questo XIII Congresso e Corso Residenziale si propone come strumento di aggiornamento ed approfondimento, utile sia per la formazione professionale, che per la pratica clinica quotidiana.

La sede della riunione, nel centro di uno dei quartieri più antichi e caratteristici della capitale, ed il coinvolgente programma sociale ci auguriamo diano un ulteriore contributo a determinare il successo di questa edizione.

Benvenuti a Roma

CARMINE MARIA CARAPELLA
Segretario AINO

UGO DE PAULA
Presidente AINO

FELICE GIANGASPERO
Presidente XIII Congresso AINO

Corrispondenza: Segreteria AINO, Divisione di Neurochirurgia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52662721, fax 06-52666144, e-mail: soci@neuro-oncologia.eu, www.neuro-oncologia.eu

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 13.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Gliomi

**SESSIONE EDUCAZIONALE:
"GLIOBLASTOMA"**

Moderatori:

N. Cellini (Roma), R. Delfini (Roma) e S.M. Gaini (Milano)

**COMUNICAZIONI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"**

Moderatori (prima parte):

F. Maiuri (Napoli) e M.A. Mirri (Roma)

Moderatori (seconda parte):

V. Esposito (Pozzilli) e A. Salmaggi (Milano)

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"GLIOBLASTOMA"**□ Neuro-imaging: diagnosi differenziale e nuove metodiche**

S. BASTIANELLO, G. MACCABELLI

Dipartimento di Neuroradiologia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino", Università degli Studi, Pavia

I tumori cerebrali, in particolar modo quelli primitivi, rappresentano lesioni per le quali l'approccio multidisciplinare chirurgico, chemioterapico e radioterapico non ha ancora raggiunto risultati soddisfacenti.

Le tecniche convenzionali di imaging neuroradiologico sono fondamentali per la diagnosi e per la programmazione dell'intervento chirurgico, oltre che per la valutazione della risposta terapeutica. Tali metodiche hanno però il limite di non fornire una precisa localizzazione dei margini della lesione e della riorganizzazione corticale cerebrale, come a carico delle aree motorie primarie e secondarie e/o delle aree del linguaggio. Studi scientifici hanno fornito risultati promettenti sulla capacità delle tecniche avanzate di RM, in quanto esse forniscono informazioni utili non solo per una più corretta diagnosi differenziale, ma anche per una migliore caratterizzazione della lesione stessa comprendente i margini del tessuto patologico e il rapporto con le aree cerebrali superiori. I nuovi protocolli di ricerca prevedono quindi l'integrazione dell'esame convenzionale con tecniche avanzate comprendenti la *Diffusione* (DWI), la *Trattografia* (DTI), la *Perfusione* (PWI), la *Spettroscopia* (MRS) e la *RM funzionale* (fMRI), in grado di quantificare la risposta terapeutica alla chirurgia, alla radioterapia e alla chemioterapia.

La DWI valuta 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 alterazio-

ni metaboliche intra-tumorali; infatti un'alterazione dei rapporti tra metaboliti, in particolare tra N-acetilaspargato (NAA) e Colina (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, senza che vi sia evidenza di infiltrazione utilizzando la RM convenzionale.

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, compresi i dati morfologici e metabolico-funzionali della lesione, dopo essere stati acquisiti e rielaborati, possono essere 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.

L'uso sistematico della neuronavigazione è uno strumento spesso utilizzato in neurochirurgia per effettuare biopsie in aree tumorali che devono essere rimosse. Tali biopsie vengono effettuate prima della rimozione per conservare una corrispondenza anatomica tra i dati ottenuti dalla RM e l'esame istologico.

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

Corrispondenza: Prof. Stefano Bastianello, S.C. di Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", via Mondino 2, 27100 Pavia (PV), tel. 0382-380241, fax 0382-380313, e-mail: stefano.bastianello@unipv.it, www.mondino.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 17.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"GLIOBLASTOMA" **A multigene predictor of outcome in glioblastoma**

K. ALDAPE

*Department of Pathology and Brain Tumor Center, University of Texas,
M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA*

BACKGROUND. Only a subset of patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM) exhibit a response to standard therapy. To date, a biomarker panel with predictive power to distinguish sensitive from refractory GBM tumors does not exist.

METHODS. A meta-analysis was performed using GBM microarray data from 4 datasets. A preliminary consensus multigene predictor of survival was identified. This predictor was validated and optimized in 2 additional sample sets. Multivariate analyses were performed to compare the predictor with known clinical and molecular prognostic variables.

RESULTS. A consensus 38-gene set significantly associated with survival in all 4 microarray data sets was identified. Worse outcome was associated with increased expression of genes associated with mesenchymal differentiation and angiogenesis. The entire multigene set was validated as a

predictor of both survival and progression-free survival in an independent validation set. The top 9 genes were validated in an additional independent sample set. Multivariate analysis showed that the molecular profile was an independent predictor of outcome after adjusting for clinical factors and MGMT status. The 9-gene profile was also positively associated with markers of glioma stem-like cells, including CD133 and nestin.

CONCLUSIONS. A robust gene expression profile was identified which predicts outcome in GBM. The profile is associated with mesenchymal/angiogenic genes, as well as markers of glioma stem-like cells, which have been reported to mediate therapeutic resistance in GBM. The profile has potential clinical application for optimization of therapy in GBM and the identification of novel therapies targeting tumors refractory to standard therapy.

Corrispondenza: Dr. Kenneth Aldape, Department of Pathology and Brain Tumor Center, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, Texas 77030, USA, e-mail: kaldape@mdanderson.org

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 18.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"GLIOBLASTOMA" **Glioblastoma: il ruolo della chirurgia**

C.M. CARAPPELLA

Divisione di Neurochirurgia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

Il continuo avanzamento delle potenzialità diagnostiche e delle tecniche microchirurgiche sta cambiando il ruolo dell'asportazione chirurgica nel trattamento integrato dei gliomi. Nel corso degli ultimi anni le indicazioni classiche al trattamento chirurgico dei gliomi maligni, inserite nell'ambito di una strategia terapeutica multimodale, sono andate rapidamente evolvendo in stretto rapporto con lo sviluppo delle moderne metodiche di localizzazione anatomo-funzionale (quali la RM funzionale, la trattografia RM, la PET, l'elettrocorticografia e la stimolazione corticale) che hanno significativamente ridotto la morbilità dell'asportazione di tumori, anche se posti in area critica o eloquente. È indubbio, infatti, che, anche se i principi basilari dell'asportazione chirurgica di una lesione espansiva endocranica intraparenchimale sono rimasti invariati, le tecniche e le potenzialità attuali della rimozione microchirurgica, guidata dal neuro-imaging, sono sostanzialmente migliorate e per possibilità di interventi più radicali, e per riduzione delle possibili complicanze post-operatorie.

Il miglioramento nelle tecniche di neuro-imaging ha consentito al neurochirurgo non solo di definire i rapporti tra il tumore ed il parenchima circostante, ma anche di identificare le caratteristiche biologiche e strutturali, unitamente all'entità dell'edema e dell'infiltrazione perifocale. Attualmente, è possibile definire sede, vascolarizzazione ed eterogeneità di un qualsivoglia processo espansivo, oltre ad ottenere una ricostruzione volumetrica, evidenziando le relazioni anatomiche con strutture vascolari e parenchimali, particolarmente rilevanti se in sede critica. Inoltre, la RM funzionale e la trattografia RM consentono di valutare il possibile coinvolgimento di aree eloquenti, le modificazioni anatomo-funzionali prodotte dalla presenza di una lesione di tipo infiltrante, contribuendo a pianificare corretta-

mente l'entità dell'atto chirurgico ed a limitare la potenziale morbilità di una maggiore aggressività.

Di conseguenza, di pari passo con un consistente affinamento delle potenzialità diagnostiche e delle metodiche di monitoraggio funzionale pre- ed intra-operatorio, si è osservata una rilevante evoluzione nelle indicazioni all'asportazione chirurgica anche di tumori endocranici con caratteristiche di infiltrazione, o localizzati in aree un tempo considerate inaccessibili. Le attuali pietre miliari della strategia chirurgica risiedono, infatti, in un'accurata localizzazione pre-operatoria del tumore, nel mapping anatomo-funzionale delle aree eloquenti, in una limitata esposizione intra-operatoria senza interferenze con strutture vascolari o corteccia eloquente, nella decompressione microchirurgica intratumorale con l'ausilio dell'aspiratore ultrasonico, separando quindi progressivamente i margini macroscopicamente definibili del tumore dalla corteccia e dalla sostanza bianca adiacente.

Rilevante contributo all'evoluzione delle potenzialità delle procedure chirurgiche è offerto dalla possibilità di centraggio intra-operatorio della lesione tumorale rispetto alle immagini ottenute con la TC e/o la RM. La localizzazione intra-operatoria, come ad esempio con l'ecografia e la neuro-navigazione, è fondamentale per limitare l'estensione dell'incisione corticale, per ridurre l'ampiezza della manipolazione chirurgica, permettendo traiettorie predefinite alle lesioni profonde e chiara identificazione dei margini tra tessuto tumorale e parenchima sano circostante. Gli attuali sistemi per chirurgia "guidata dalle immagini" permettono di avere un'accurata ricostruzione volumetrica tridimensionale, attraverso la fusione delle informazioni fornite da TC, RM e PET, ottenute in fase di diagnostica pre-operatoria, associato alla possibilità di ricostruzione dello spazio fisi-

Corrispondenza: Prof. Carmine M. Carapella, Divisione di Neurochirurgia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi, 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52662721-5595, fax 06-52666144, e-mail: carapella@ifp.it, www.ifp.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 19-21.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

co endocranico; tali informazioni vengono trasferite ad un sistema di localizzazione intra-operatoria, collegato al microscopio operatorio, con controllo interattivo della correttezza del corridoio chirurgico e dell'entità dell'asportazione nel corso dell'intervento. Va ricordato come anche senza i ricercati monitoraggi computerizzati innanzi descritti, la guida ecografia permetta di definire adeguatamente l'estensione di neoplasie sottocorticali e di rilevare accuratamente la presenza di tessuto patologico residuo nel corso dell'intervento.

Negli ultimi anni è stato valorizzato il ruolo della RM intra-operatoria: questa metodica consente un'accurata valutazione della rimozione del tumore, anche se al momento non esistono studi clinici controllati che realmente confrontino l'impatto di tale metodica sull'outcome del trattamento di pazienti affetti da glioma maligno. Inoltre, i costi di tale apparecchiatura e l'esigenza di avere tutta la strumentazione chirurgica compatibile con la presenza di un campo magnetico ne hanno tuttora limitato la diffusione, anche se il futuro sembra essere indirizzato verso questa possibilità di realizzare le procedure chirurgiche direttamente utilizzando un tavolo operatorio, compatibile con le immagini RM, per ottenere una valutazione in tempo reale dell'entità dell'asportazione e delle variazioni indotte sul parenchima circostante. Un ulteriore contributo all'asportazione chirurgica viene offerta dalle metodiche di visualizzazione del tessuto tumorale attraverso sostanze fluorescenti che si vanno elettivamente a localizzare a livello delle cellule tumorali, quali l'acido 5-aminolevulinico o la clorotossina; anche della validità di tali tecniche mancano in letteratura valutazioni conclusive.

Va, peraltro, ribadito come differente significato assuma la valutazione di radicalità al neuro-imaging, rispetto alla possibilità di un'asportazione biologicamente radicale, dato che l'atto chirurgico è diretto ad eradicare il nucleo solido della neoplasia, ben definito nella RM dalle immagini con contrasto pesate in T1, mentre la presenza di aree di infiltrazione neoplastica e di una costellazione di cellule tumorali sparse nel parenchima cerebrale macroscopicamente indenne è molto più ampia e va anche oltre l'area di iperintensità delimitabile sulle immagini pesate in T2 e in FLAIR.

In particolare, rimane ancora da dimostrare in maniera inequivocabile il reale impatto di una chirurgia per quanto possibile radicale, nell'ambito di studi clinici prospettici randomizzati, in termini di allungamento della sopravvivenza e miglioramento dell'outcome neurologico. I limiti nella definizione dei confini volumetrici di un tumore infiltrante sembrano condizionare le potenzialità di una chirurgia radicale, più delle possibilità offerte dalle attuali metodiche di guida delle immagini. Pertanto, i progressi della neurochirurgia sembrano incidere prevalentemente nel ridurre apprezzabilmente la mortalità e la morbilità chirurgica e migliorare le condizioni cliniche neurologiche dei pazienti operati, più che incidere significativamente sui risultati terapeutici complessivi in termini di sopravvivenza libera da progressione e in termini di sopravvivenza globale;

in questo tipo di neoplasie la riduzione della morbilità chirurgica ed il miglioramento della qualità di vita vanno comunque considerati aspetti di fondamentale importanza.

Sulla valutazione del ruolo della chirurgia, infine, pesa un bias importante quale quello legato all'esatta definizione dell'entità dell'asportazione chirurgica; gli studi attualmente in corso serviranno a confermare con criteri obiettivi, quali la valutazione volumetrica con RM precoce post-operatoria, il valore di asportazioni sempre più radicali nella strategia terapeutica combinata dei gliomi; andrà, quindi, riconsiderato il significato della completezza radiologica dell'asportazione chirurgica sul tempo alla recidiva o alla progressione, e sulla sopravvivenza globale in base a casistiche più ampie che prendano in considerazione anche gli altri fattori predittivi dell'outcome del paziente, unitamente ai non indifferenti aspetti legati al rapporto costo-beneficio di strategie terapeutiche altamente impegnative non solo in termini di acquisizione di nuove tecnologie, ma anche di costi assistenziali per la comunità: la domanda a cui rispondere nei prossimi anni sarà, quindi, se le nuove tecnologie, migliorando le possibilità di una chirurgia "radicale", possano realmente influenzare la sopravvivenza dei pazienti. I dati provenienti dallo studio Eastern Cooperative Oncology Group (EORTC) - National Cancer Institute of Canada (NCIC) (trial 22981/26981), coordinato da R. Stupp, sembrano confermare l'impatto statisticamente significativo di una chirurgia citoreduttiva sulla sopravvivenza globale, rispetto alla sola procedura biptica.

Mancano, peraltro, conferme basate su dati di evidenza di classe I. Del tutto recentemente Sanai e Berger hanno presentato un'estesa revisione della letteratura di lingua inglese rivedendo i 28 studi clinici retrospettivi che dal 1990 hanno utilizzato un'analisi statistica nell'esaminare l'impatto dell'estensione della resezione chirurgica nei pazienti affetti da glioma sia nel migliorare la sopravvivenza, che nel ritardare la progressione tumorale. La larga maggioranza degli studi considera favorevolmente il ruolo della chirurgia "as radical as possible" nei gliomi di alto grado sia nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione, sia nell'estendere la sopravvivenza globale, peraltro di solo 3 mesi, anche se si tratta per lo più di studi che non utilizzano una valutazione volumetrica dell'estensione del tumore, e su cui pesano severi bias di selezione dei pazienti.

Infine, nel processo decisionale che viene effettuato per porre l'indicazione al trattamento chirurgico in termini ablativi va comunque considerata una serie di fattori prognostici relativi sia al paziente (quali età, performance status, lunghezza della storia clinica), sia al tumore (sede, vascolarizzazione, dimensioni, caratteristiche di infiltrazione) che vanno a condizionare non solo l'aspettativa di vita del paziente, ma anche la possibile morbilità dell'atto chirurgico. Con l'avanzamento della cosiddetta neurochirurgia "molecolare", non va dimenticato come all'atto chirurgico possano efficacemente unirsi altre modalità terapeutiche quali il posizionamento di biopolimeri impregnati di sostanze anti-blastiche, direttamente nella cavità prodotta dall'asporta-

zione chirurgica od il posizionamento di cateteri intratumorali per la successiva effettuazione di altri trattamenti loco-regionali, quali chemioterapia interstiziale, radioimmunoterapia, brachicurieterapia, o introduzione di cellule staminali o di vettori per terapia genica. Attualmente il posizionamento di wafer impregnati di BCNU è considerato nell'ambito dei trattamenti standard, sia in prima linea, sia al momento della recidiva, nei gliomi maligni asportati con residuo minimo di malattia. Anche a lungo termine, infatti, sembra che il posizionamento di tali sostanze nel letto operatorio incida in maniera statisticamente significativa con la sopravvivenza globale.

Anche con questi avanzamenti le future tecniche chirurgiche difficilmente potranno migliorare in maniera sconvolgente la sopravvivenza dei pazienti affetti da glioma maligno, ma certamente potranno contribuire a migliorare rapidamente le condizioni neurologiche, e quindi la qualità di vita, del paziente, oltre ad incrementare le possibilità di controllo locale della neoplasia, attraverso la diretta somministrazione intratumorale di trattamenti antitumorali.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown P.D., Maurer M.J., Rummans T.A. et al.: A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival. *Neurosurgery* 2005; 57: 495-504.
2. Gorlia T., van den Bent M.J., Hegi M.E. et al.: Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 2008; 9: 29-38.
3. Lacroix M., Abi-Said D., Fournay D.R. et al.: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-198.
4. Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D.: Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro-Oncol* 2004; 6: 227-235.
5. Sanai N., Berger M.S.: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62: 753-764.
6. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al.: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392-401.

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"GLIOBLASTOMA"

□ Il ruolo della radioterapia nel trattamento del glioblastoma multiforme

R. ORECCHIA**♦, P. FOSSATI**♦

* Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Milano

♦ Istituto di Scienze Radiologiche, Università degli Studi, Milano

♦ Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

INTRODUZIONE. Il glioblastoma multiforme (GBL) è il più frequente tumore dell'encefalo, infatti esso costituisce il 12-15% di tutti i tumori encefalici ed il 50-60% dei tumori astrocitari. Dal punto di vista istologico esso è caratterizzato da una elevata cellularità con aspetto scarsamente differenziato o pleomorfo, spiccate atipie nucleari ed intensa attività mitotica. Due varianti istologiche meno frequenti sono il glioblastoma a cellule giganti ed il gliosarcoma. Il picco di incidenza per il GBL è tra i 45 ed i 70 anni. La sede di insorgenza è più frequentemente emisferica ma esso può interessare qualsiasi porzione dell'encefalo, molto raramente può insorgere anche nel midollo spinale. La stadiazione TNM (tumor, lymph node, metastasis) non risulta applicabile per i tumori encefalici (avendo la dimensione del T uno scarso impatto sulla prognosi, non essendo presenti vasi e stazioni linfatiche nel sistema nervoso centrale ed essendo le metastasi extra-assiali un evento rarissimo). Secondo la classificazione della WHO (World Health Organization) il glioblastoma multiforme è un tumore di grado IV, esso può svilupparsi de novo oppure, con minore frequenza, può insorgere come degenerazione di un preesistente tumore di più basso grado. Il RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), in base all'esame dei dati pubblicati in letteratura condotto mediante la recursive partitioning analysis (RPA), ha ulteriormente suddiviso il glioblastoma in due classi di rischio a seconda dell'età e delle condizioni generali del paziente evidenziando una prognosi migliore per i pazienti con KPS (Karnofsky Performance Status) > 70 ed età inferiore ai 50 anni. Indipendentemente dalla classe RTOG la prognosi del glioblastoma multiforme

è infausta e la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 5%. Data l'estrema aggressività di tale neoplasia le diverse terapie vengono in genere confrontate in base ai dati di sopravvivenza a 2 anni.

STANDARD TERAPEUTICO. Attualmente lo standard terapeutico per il GBL consiste nella resezione chirurgica seguita dalla radio-chemioterapia concomitante e quindi dalla chemioterapia di mantenimento. La resezione chirurgica si avvale delle moderne tecniche di neurochirurgia che permettono di ridurre la morbilità e la mortalità. Il GBL tende ad infiltrare estesamente il parenchima sano circostante, la chirurgia non riesce quindi praticamente mai ad ottenere la radicalità microscopica, di conseguenza l'estensione della resezione va decisa soprattutto tenendo conto dei deficit funzionali che può provocare. In sedi critiche la chirurgia si può ridurre alla sola biopsia diagnostica. L'eventuale impossibilità di effettuare la biopsia e quindi la diagnosi basata sui soli reperti di imaging non può essere considerata standard per nessuna sede e va eventualmente valutata caso per caso.

Da più di 25 anni la radioterapia ha un ruolo centrale nel trattamento adiuvante del GBL. Recentemente sono stati pubblicati da Stupp et al. i risultati di un trial multicentrico prospettico randomizzato di fase III condotto dall'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) e dal NCIC (National Cancer Institute of Canada) su 573 pazienti che ha confrontato la radioterapia da sola *versus* la radioterapia con l'impiego del temozolomide concomitante (75 mg per metro quadro al giorno, 7 giorni alla settimana, per tutta la durata della radioterapia e co-

Corrispondenza: Prof. Roberto Orecchia, Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, via Ripamonti 435, 20141 Milano (MI), tel. 02-57489037, fax 02-94379227, e-mail: roberto.orecchia@ieo.it, www.ieo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 22-27.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

munque per non più di 49 giorni) seguito dopo una pausa di 4 settimane da una chemioterapia di mantenimento sempre con temozolomide fino ad un massimo di 6 cicli (150-200 mg per metro quadro con lo schema standard di 5 giorni ogni 28). Il braccio con il temozolomide ha mostrato un chiaro vantaggio sia in termini di mediana di sopravvivenza (14,6 mesi vs 12,1 mesi) che in termini di percentuale di sopravvivenza a 2 anni (26,5% vs 10,4%, $p < 0,001$).

RADIOTERAPIA. La radioterapia è, e rimane, una modalità terapeutica irrinunciabile nel trattamento dei glioblastomi. Storicamente gli studi degli anni '70, che per primi hanno dimostrato l'efficacia della radioterapia, impiegavano l'irradiazione panencefalica post-operatoria mediante due campi latero-laterali contrapposti fino ad una dose di 45-60 Gy in frazioni da 1,8-2 Gy. I risultati, pur essendo migliori di quelli ottenibili con la sola chirurgia erano ancora insoddisfacenti sia dal punto della sopravvivenza (mediana di sopravvivenza di sole 42 settimane anche nei pazienti che ricevevano la dose di 60 Gy) sia dal punto di vista della tossicità (per la necrosi cerebrale radiondotta la TD5/5 è di 45 Gy mentre la TD50/5 è di 60 Gy). La tossicità, oltre alle lesioni necrotiche, si può manifestare anche come: leucoencefalopatia, danni uditivi e vestibolari, danni chiasmatici, deficit di funzionalità ipofisaria e deficit cognitivi. La maggioranza dei pazienti trattati con l'irradiazione panencefalica andava comunque incontro ad una recidiva di malattia e tale recidiva era in circa il 90% dei casi localizzata nella stessa sede o nelle immediate vicinanze del primo tumore. Questa osservazione empirica ha fatto sì che si sia cercato di ridurre il volume bersaglio passando alla cosiddetta Involved Field RadioTherapy: IFRT (radioterapia limitata all'area coinvolta). Sebbene non sia mai stato eseguito un confronto randomizzato tra irradiazione panencefalica e IFRT, l'introduzione di quest'ultima non ha causato nessun aumento misurabile delle ricadute a distanza ed essa è quindi diventata il nuovo standard condiviso.

Attualmente viene impiegata la radioterapia tridimensionale conformazionale (3D-CRT) con una tecnica "shrinking field". La Figura 1 mostra un esempio delle distribuzioni di dose ottenibili con tale tecnica. La RM viene considerata una modalità indispensabile per la pianificazione del trattamento e può anche essere fusa con le immagini TC per delineare i volumi di interesse. La correlazione tra i reperti RM ed i reperti anatomopatologici è stata studiata ed ha confermato la validità di tale modalità di imaging. Il "gross tumor volume" (GTV) coincide con l'area dotata di contrast enhancement alla RM pre-operatoria, il "clinical target volume" (CTV) coincide con l'intera area di edema pre-operatoria, come appare nelle sequenze FLAIR in RM, con un margine geometrico di 3 cm fino alla dose di 45 Gy che viene poi ridotto a 1,5 cm fino a 60 Gy.

Oltre alla riduzione dei volumi bersaglio si è cercato di migliorare i risultati della radioterapia impiegando diversi schemi di frazionamento, maggiore dose totale, tecniche speciali e sofisticate di erogazione della dose, impiego concomitante di altre terapie, diverse modalità di irradiazione

quali brachiterapia, BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) o adroterapia e metodiche di imaging funzionale per l'individuazione dei volumi bersaglio. Con la sola eccezione dell'impiego del temozolomide concomitante nessuno di questi tentativi ha finora avuto successo e la storia della radioterapia del glioblastoma (e più in generale di tutto il trattamento di tale malattia) è stata caratterizzata da promettenti studi di fase II che sono stati smentiti nei successivi studi randomizzati di fase III.

Dal punto di vista radiobiologico il glioblastoma si comporta come una malattia radio-resistente. Cellule di GBL in coltura mostrano una curva dose sopravvivenza marcatamente non lineare con un'ampia spalla ed un basso rapporto α/β . Teoricamente una dose frazione maggiore dovrebbe quindi essere più efficace per ottenere il controllo locale del GBL; purtroppo una terapia ipofrazionata con dose frazione maggiori di 2 Gy aumenta anche il rischio di tossicità encefalica, soprattutto tardiva. Esperienze cliniche sono state condotte sia con l'ipofrazionamento sia anche nella direzione opposta dell'iperfrazionamento, sia mantenendo la durata totale del trattamento sia con trattamenti accelerati. Fino ad ora nessuno di questi approcci ha prodotto risultati clinicamente significativi.

Diverse esperienze sono state fatte anche nella direzione della dose escalation arrivando a somministrare al GTV una dose di 80-90 Gy. Tali elevate dosi comportano ovviamente un aumento del rischio di tossicità; un vantaggio in termini di sopravvivenza è stato evidenziato nello studio di Tanaka et al. ma non è stato possibile riprodurlo in studi successivi. La IMRT (radioterapia ad intensità modulata) sia con LINAC che con macchine dedicate, come ad esempio la tomotherapy, offre due potenziali vantaggi rispetto alla 3D-CRT: da un lato permette di risparmiare meglio particolari strutture (chiasma ottico, orecchio interno, ipofisi) esterne al CTV ma a rischio di causare tossicità, dall'altro offre la possibilità teorica di ottenere all'interno del CTV stesso una distribuzione di dose non uniforme. La prima di tali caratteristiche può essere vantaggiosa per alcune sedi tumorali. Per poter sfruttare la seconda è invece necessaria una caratterizzazione non più solo morfologica del tumore. Attualmente le due metodiche più promettenti per ottenere un imaging funzionale sono la spettroscopia RM e la PET. In particolare la PET permette di valutare non solo il metabolismo del glucosio ma, impiegando radio-farmaci diversi dal 18FDG, permette anche di studiare altre caratteristiche del tumore quali l'ipossia e la proliferazione cellulare che sono strettamente connesse con la radiosensibilità. La Figura 2 mostra la fusione tra un'immagine RM ed una immagine PET ottenuta con 11C-Metionina che può permettere una migliore individuazione dei volumi bersaglio. Fino ad ora nessuna metodica è sufficientemente affidabile da permettere di effettuare una prescrizione disomogenea della dose all'interno del CTV. L'impiego della IMRT non ha portato a nessun vantaggio misurabile in termini di sopravvivenza.

La radioterapia stereotassica è stata un'altra delle tecniche impiegate nel trattamento del GBL. Essa è caratterizzata da

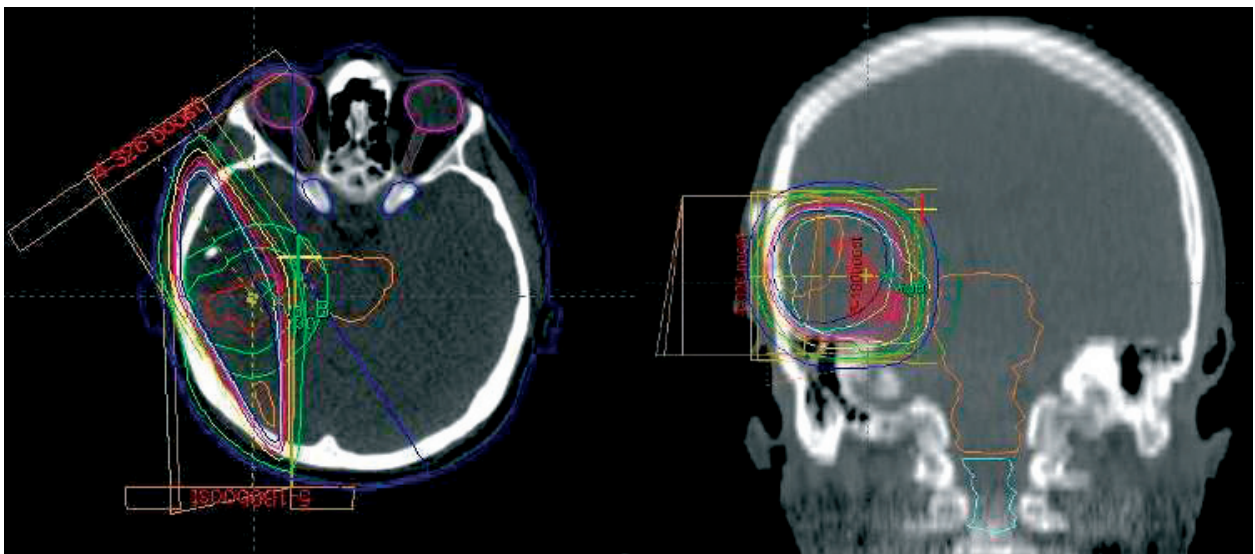


Figura 1. IFRT, distribuzione di dose ottenibile mediante 2 campi obliqui conformati.

un basso numero di frazioni (nel caso di trattamento in frazione singola si usa spesso il termine improprio “radiocirurgia”) e da un elevato gradiente di dose. Il trattamento viene somministrato o con i LINAC impiegati normalmente anche nella radioterapia convenzionale o con macchine dedicate (Cyberknife, Gamma Knife). La Figura 3 mostra un esempio della distribuzione di dose ottenibile con radioterapia stereotassica mediante archi dinamici con LINAC. Tale metodica trova un’indicazione largamente condivisa nel trattamento delle recidive di dimensioni limitate dopo 3D-CRT. Il suo impiego come trattamento di pri-

ma linea è stato investigato ed i primi risultati ottenuti hanno generato un certo entusiasmo, ma si sono in seguito rivelati in gran parte attribuibili ai particolari criteri di selezione dei pazienti adottati. Attualmente è molto difficile definire uno standard in termini di dose, frazionamento e volumi per la radioterapia stereotassica ed il suo impiego come trattamento di prima linea è da considerare ancora sperimentale.

La brachiterapia interstiziale o intracavitaria è stata impiegata nel trattamento post-operatorio del GBL. Anche questa modalità, nonostante il buon razionale teorico non ha mai

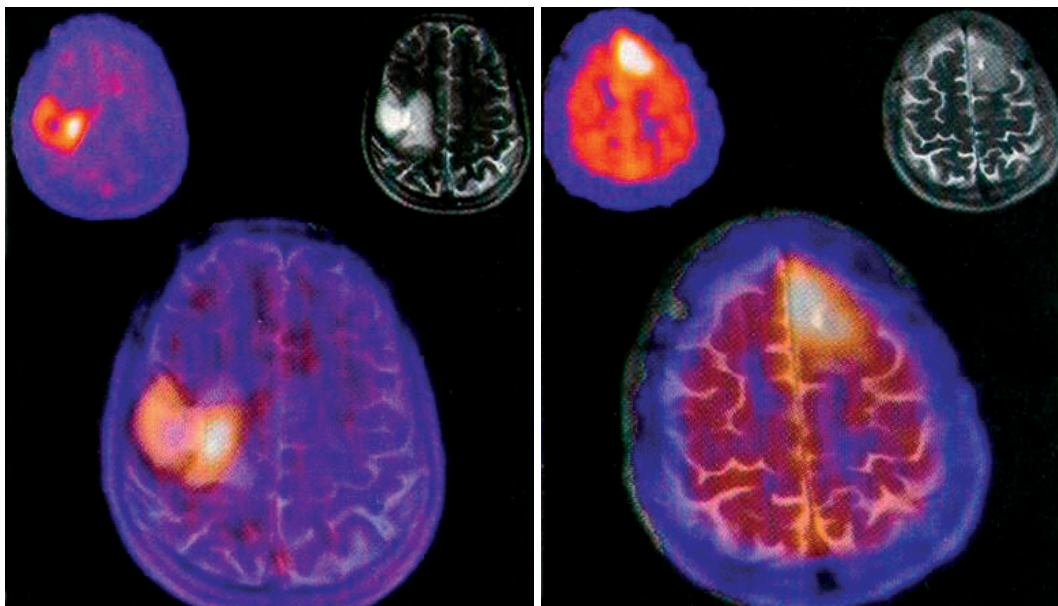


Figura 2. La PET con ^{11}C -Metionina permette una migliore caratterizzazione dell’area di edema e di contrast enhancement visibile alla RM.

dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza nei trial randomizzati che sono stati condotti.

La BNCT è stata impiegata nei GBL. Essa consiste nel somministrare al paziente un farmaco caricato con boro che vada a concentrarsi elettivamente nel tumore, quindi l'intero encefalo viene irradiato con neutroni epitermici, tali particelle interagiscono preferenzialmente con gli atomi di boro (in termini fisici il boro ha per esse un'elevata sezione di cattura), dando luogo ad una reazione nucleare che produce una radiazione densamente ionizzante con un range comparabile al diametro cellulare. Tale terapia è stata utilizzata in via strettamente sperimentale ed i dati disponibili sono ancora insufficienti per trarre qualsiasi tipo di con-

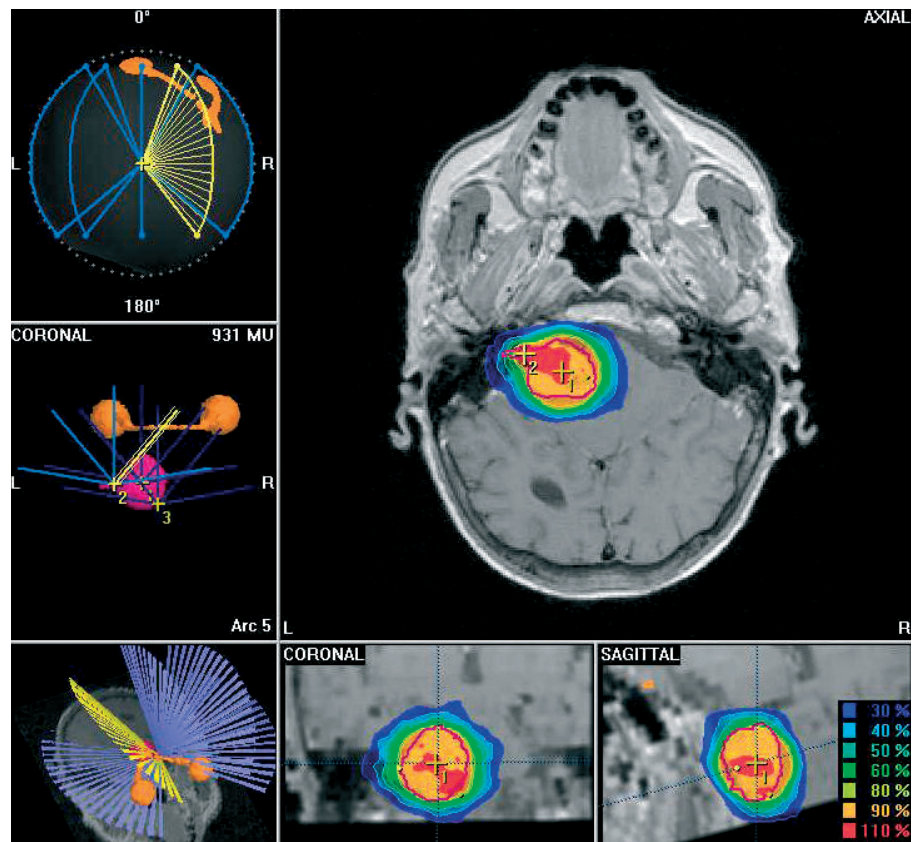


Figura 3. Distribuzione di dose ottenibile con radioterapia stereotassica ad archi dinamici con LINAC e collimatore multilamellare.

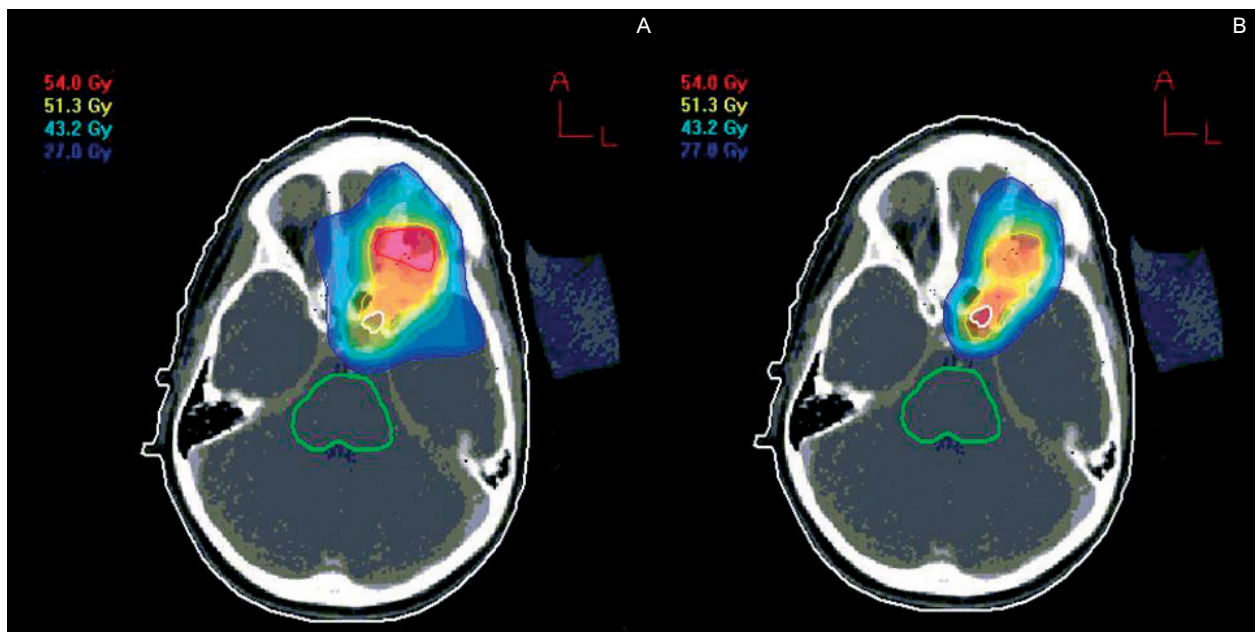


Figura 4. confronto tra le distribuzioni di dose ottenibili con radioterapia stereotassica con fotoni (A) e adroterapia con protoni (B) nel trattamento di una neoplasia dell'orbita (courtesy of T. Auberger).

clusione. Alcuni dei principali problemi della BNCT consistono nella difficoltà di disporre di un farmaco che permetta di concentrare il boro nelle cellule tumorali, nella difficoltà di misurare con precisione, punto per punto, la reale concentrazione del boro (dato indispensabile per ogni tentativo di dosimetria) e nella scarsa disponibilità dei fasci di neutroni che fino ad ora hanno richiesto l'impiego di un reattore nucleare.

L'adroterapia impiega fasci di particelle cariche caratterizzati da proprietà fisiche favorevoli quali il range di penetrazione finito, il profilo dose profondità caratterizzato dal picco di Bragg ed i margini laterali netti. Tali caratteristiche permettono di ottenere distribuzioni di dose migliori, in termini di copertura del target e risparmio dei tessuti sani, rispetto a quelle ottenibili con le più sofisticate tecniche di radioterapia con fotoni. La Figura 4 mostra un confronto tra le distribuzioni di dose ottenibili con adroterapia con protoni e con radioterapia stereotassica con fotoni. Attualmente vengono impiegate nelle applicazioni cliniche due diverse specie ioniche: i protoni, che presentano tutte le favorevoli proprietà dosimetriche appena ricordate e gli ioni carbonio che ad esse aggiungono una elevata efficacia biologica nell'uccidere le cellule che è però limitata alla sola regione del picco di Bragg e quindi si traduce in una migliore probabilità di controllo della neoplasia senza un aumento del rischio di effetti indesiderati. Sia i protoni che gli ioni carbonio sono stati impiegati come boost dopo la radioterapia con fotoni nel trattamento del GBL. Attualmente è in corso presso il NIRS (National Institute of Radiological Sciences) in Giappone il primo trial di radioterapia post-operatoria esclusiva con ioni carbonio. I risultati ottenuti fino ad ora sono ancora limitati come numero di pazienti e, soprattutto per la assoluta mancanza di studi randomizzati di confronto tra l'adroterapia ed il trattamento standard, bisogna astenersi da qualunque valutazione sull'efficacia di tale terapia che va quindi ritenuta ancora sperimentale.

CONCLUSIONI. L'introduzione del temozolomide concomitante alla radioterapia post-operatoria è stato l'unico successo significativo nella terapia del glioblastoma negli ultimi 25 anni. In senso assoluto il trattamento è tuttavia da considerare ancora insoddisfacente. L'innovazione tecnologica in radioterapia offre molte possibilità di miglioramento ma nessuna di queste si è ancora tradotta in un reale vantaggio clinico.

Per il futuro si prospettano almeno due linee principali su cui orientare la ricerca. La prima consiste nello studiare le interazioni tra le diverse radioterapie possibili (in termini di tecnica, dose e frazionamento) e le diverse chemioterapie possibili (sia considerando le diverse dosi e dose-intensity del temozolomide sia considerando nuovi e diversi farmaci, sia antitumorali che a bersaglio molecolare). La seconda consiste nella introduzione nella pratica clinica della caratterizzazione genetico molecolare del glioblastoma. Un'enorme mole di lavoro è stata compiuta in questo senso ed è già possibile correlare alcune alterazioni genetiche alla probabile resistenza ad alcune terapie (ad esempio l'at-

tività della MGMT: metil-guanina metil-transferasi e la resistenza al temozolomide).

In un ipotetico futuro le caratteristiche genetiche del GBL nel singolo paziente potranno orientare nella scelta di un trattamento individualizzato sia come tipo di farmaci che come schema di radioterapia e le caratteristiche dell'imaging morfofunzionale potranno orientare nella scelta di dosi non omogenee per porzioni diverse dei volumi bersaglio di uno stesso paziente. Al momento attuale però un trattamento diverso dallo standard appare giustificato solo all'interno di studi clinici controllati.

BIBLIOGRAFIA

1. Chan M.F., Schupak K., Burman C., Chui C.S., Ling C.C.: Comparison of intensity-modulated radiotherapy with three-dimensional conformal radiation therapy planning for glioblastoma multiforme. *Med Dosim* 2003; 28 (4): 261-265.
2. Fitzek M.M., Thornton A.F., Rabinov J.D., Lev M.H., Pardo F.S., Munzenrider J.E., Okunieff P., Bussière M., Braun I., Hochberg F.H., Hedley-Whyte E.T., Liebsch N.J., Harsh G.R. 4th: Accelerated fractionated proton/ photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999; 91 (2): 251-260.
3. Floyd N.S., Woo S.Y., Teh B.S., Prado C., Mai W.Y., Trask T., Gildenberg P.L., Holoye P., Augspurger M.E., Carpenter L.S., Lu H.H., Chiu J.K., Grant W.H. 3rd, Butler E.B.: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (3): 721-726.
4. Hwang C.S., Marymont M.H., Muro K.: Photon radiotherapy for the treatment of high-grade gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7 (Suppl. 12): 37-43.
5. Kageji T., Nagahiro S., Matsuzaki K., Mizobuchi Y., Toi H., Nakagawa Y., Kumada H.: Boron Neutron capture therapy using mixed epithermal and thermal neutron beams in patients with malignant glioma-correlation between radiation dose and radiation injury and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (5): 1446-1455.
6. Kantor G., Loiseau H., Vital A., Mazon J.J.: Gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) in adult gliomas. *Cancer Radiother* 2001; 5 (5): 571-580.
7. Mizoe J.E., Tsujii H., Hasegawa A., Yanagi T., Takagi R., Kamada T., Tsuji H., Takakura K.: Organizing Committee of the Central Nervous System Tumor Working Group. Phase I/II clinical trial of carbon ion radiotherapy for malignant gliomas: combined X-ray radiotherapy, chemotherapy, and carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (2): 390-396.
8. Roberge D., Souhami L.: Stereotactic radiosurgery in the management of intracranial gliomas. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2 (2): 117-125.

9. Sauer R.: Controversies in neuro-oncology - overview. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33: 1-8.
10. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005, 352 (10): 987-996.
11. Tanaka M., Ino Y., Nakagawa K., Tago M., Todo T.: High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. *Lancet Oncol* 2005; 6 (12): 953-960.
12. Walker M.D., Green S.B., Byar D.P., Alexander E. Jr., Batzdorf U., Brooks W.H., Hunt W.E., MacCarty C.S., Mahaley M.S. Jr., Mealey J. Jr., Owens G., Ransohoff J. 2nd, Robertson J.T., Shapiro W.R., Smith K.R. Jr., Wilson C.B., Strike T.A.: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303 (23): 1323-1329.
13. Xing L., Cotrutz C., Hunjan S., Boyer A.L., Adalsteinsson E., Spielman D.: Inverse planning for functional image-guided intensity-modulated radiation therapy. *Phys Med Biol* 2002; 47 (20): 3567-3578.

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"GLIOBLASTOMA"**□ La chemioterapia sistemica nel glioblastoma**

R. SOFFIETTI, G. GUARNERI, E. LAGUZZI, E. PICCO, R. RUDÀ, E. TREVISAN

*U.O. di Neuro-Oncologia Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette",
Università degli Studi, Torino*

Il trial EORTC/NCIC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute of Canada) ha stabilito il nuovo standard di cura nel trattamento del glioblastoma di nuova diagnosi. I pazienti con metilazione del promotore del MGMT hanno una sopravvivenza a 2 anni del 46% dopo temozolomide concomitante/adiuvante alla radioterapia *versus* 23% dopo radioterapia da sola. Tale vantaggio di sopravvivenza si mantiene a 3 e 4 anni. MGMT è un enzima "suicida", che viene quindi consumato nel corso del riparo del danno da alchilazione al DNA nella posizione O6 della guanina. Sono disponibili e in sperimentazione diverse schedule di temozolomide "dose-dense", che sono caratterizzate da una intensificazione della dose con l'obiettivo di depletare MGMT, soprattutto nei pazienti non metilati. I risultati preliminari di studi di fase II, in termini di efficacia e tollerabilità, sembrerebbero propendere per lo schema con temozolomide a settimane alterne. Il rischio delle schedule dose-dense consiste prevalentemente nella linfopenia che comporta in una percentuale significativa di pazienti l'uso di una profilassi contro le infezioni.

I dati sul "rechallenge" di temozolomide dallo schema standard agli schemi dose-dense sono a tutt'ora troppo preliminari: tale approccio sembrerebbe più promettente per i pazienti con precedente risposta alla temozolomide stan-

dard. La durata del trattamento adiuvante (6 mesi *vs* 12 mesi *vs* > 12 mesi) è tutt'ora in corso di studio. È in corso uno studio di fase III americano e europeo che sta paragonando nel glioblastoma di nuova diagnosi dopo radioterapia concomitante a temozolomide un trattamento adiuvante con temozolomide standard *versus* dose-dense.

L'impiego della temozolomide concomitante/adiuvante alla radioterapia nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi sottoposti a resezione macroscopicamente radicale e posizionamento di wafers di Gliadel sembra sicuro in termini di tollerabilità, mentre non è ancora chiaro il beneficio additivo.

L'impiego della temozolomide concomitante/adiuvante alla radioterapia nel paziente anziano (sopra 70 anni) dopo resezione chirurgica è in corso di sperimentazione in un trial americano e europeo. Nei pazienti non operabili la temozolomide da sola può essere un'opzione in alternativa alla sola terapia di supporto.

La "pseudoprogressione" dopo trattamento concomitante temozolomide + radioterapia è un evento da tenere in considerazione sia nella pratica clinica che nei trials terapeutici.

Alla progressione dopo trattamento standard la fotemustina è sicuramente la nitrosourea di scelta sia da sola che in combinazione alla procarbazine.

Corrispondenza: Prof. Riccardo Soffietti, Unità Operativa di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6963487, e-mail: riccardo.soffietti@unito.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 28.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"GLIOBLASTOMA"**□ Esperienza di trattamenti loco-regionali
nei glioblastomi recurrent**

A. BOIARDI

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Presentiamo la nostra esperienza nel trattamento con incolo loco-regionale di mitoxantrone nei glioblastomi recidivi, trattamento che si associa alla terapia sistemica. Sulla base di nostre esperienze pre-cliniche e di alcuni studi pilota, abbiamo codificato: modalità di somministrazione, quantità di farmaco, frequenza di inoculi del mitoxantrone come singola somministrazione ripetuta ciclicamente, in pazienti con glioblastoma multiforme (GBM) recidivo rioperati. Viene segnalata anche la nostra esperienza con somministrazione tramite Convection Enhanced Delivery (CED) del mitoxantrone direttamente nel tessuto tumorale. Il quesito è sempre stato quello di valutare il possibile controllo locale della recidiva per prolungare la sopravvivenza del paziente nel mantenimento di una buona qualità di vita.

Fissati i criteri di inclusione nello studio, di tutti i pazienti con glioblastoma recidivo trattati in Istituto dal gennaio 2004 al dicembre 2006, 276 sono entrati nello studio per valutare dalla recidiva il progression free survival (PFS) e la sopravvivenza. Tutti i pazienti erano GBM primitivi ed erano stati trattati, prima della recidiva con resezione chirurgica e con lo stesso protocollo di radio- e di chemioterapia. Alla recidiva tutti i pazienti reclutati avevano un KPS > di 70 ed età non superiore a 70 anni. Tutti alla recidiva, confermata tramite spettro/PET, sono stati trattati con terapia sistemica con temozolomide (200 mg/m² x 5 giorni ogni mese) sino alla progressione. I pazienti per i quali una seconda ablazione chirurgica era giudicata fattibile senza provocare deficit aggiuntivi sono stati rioperati (115 casi), in 65 di questi rioperati è stato posizionato durante l'intervento un serbatoio di Rickam/Ommaya per il trattamento loco-regionale con mitoxantrone. Sono stati studiati 3 grup-

pi di pazienti: (A) 161 trattati con la sola temozolomide (TMZ); (B) 50 rioperati e trattati con TMZ; (C) 65 rioperati, trattati con TMZ e terapia loco-regionale.

Nel gruppo (A) il PFS ed il survival time (ST) a 6 mesi sono rispettivamente del 43 e del 39% e la mediana del ST è di 5 mesi (range: 4-6), il 25% di questi sopravvive a 9 mesi. Nel gruppo (B) il PFS ed il ST a 6 mesi sono entrambi del 64% con mediana del ST a 8 mesi (range: 6-10), di questi il 25% sopravvive a 12 mesi.

Nel gruppo (C) il PFS ed il ST a 6 mesi sono rispettivamente di 70,7 e di 87,7% con una mediana del ST a 11 mesi (range: 9-13), di questi, il 25% sopravvive a 18 mesi (A vs B vs C, log-rank $p < 0.001$) (B vs C, $p = 0,041$) (A vs B, $p = 0,009$).

In un'analisi multivariata (Cox Proportional Hazard Model), Hazard Ratio (HR) della sopravvivenza per i tipi di trattamento corretti per età ed intervallo tra la diagnosi e la recidiva risulta statisticamente significativo, il rischio di morte è ridotto del 36% con il secondo intervento (HR = 0,64; range: 0,46-0,89), e del 50% quando applicata la terapia loco-regionale con mitoxantrone (HR = 0,50; range: 0,38-0,68). Conclusione: la terapia loco-regionale assume il significato di fattore prognostico indipendente e favorevole per la sopravvivenza.

Per quanto concerne la terapia loco-regionale iniettata tramite CED, si tratta di un nostro studio pilota. Tramite una pompa si procede alla somministrazione del farmaco che viene iniettato a pressione costante all'interno del residuo tumorale (quindi nel tessuto solido e non nella cavità post-resezione chirurgica).

Il farmaco dovrebbe diffondersi in modo omogeneo e molto più estesamente rispetto a quanto possa avvenire con gli

Corrispondenza: Dr. Amerigo Boiardi, Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942440, fax 02-70638217, e-mail: boiardi@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 29-30.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

inoculi ripetuti nel serbatoio. La metodica è sicura e fattibile senza importanti effetti secondari.

Sono stati reclutati 17 casi di GBM recidivi. Il mitoxantrone è stato somministrato in modo continuativo alla dose di 15 mg in toto in 5 giorni con un volume iniettato di 50 cc. I dati sono del tutto preliminari.

I pazienti erano tutti in evoluzione e già abbondantemente

trattati con vari schemi terapeutici; il progressione free survival è di 3,2 mesi.

Per quanto concerne la radioimmunoterapia, i risultati sono stati migliorati con anticorpi caricati con un isotopo "intelligente" che raggiunge il bersaglio evitando la dispersione sistemica. Il sistema è quello del pretrattamento avidina/biotina a tre steps.

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"GLIOBLASTOMA"**□ Il glioblastoma in età pediatrica**

D. D'AVELLA, G. PERILONGO*

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

I gliomi maligni sono poco frequenti in età pediatrica; la loro relativa frequenza tra le neoplasie cerebrali di quest'epoca della vita varia dal 10 al 15% circa, con casi descritti anche in epoca neonatale. Gli astrocitomi anaplastici ed i glioblastomi multiformi (GBM) sono i due istotipi di più frequente riscontro in questo relativamente eterogeneo gruppo di neoplasie. Il profilo genetico molecolare dei GBM pediatrici, nonostante similarità istologiche (marcata cellularità, elevato indice mitotico, proliferazione endoteliale, necrosi a palizzata e caratteristiche di crescita di natura infiltrativa), è diverso da quello descritto nelle forme ad insorgenza in età adulta; l'amplificazione dell'EGFR, le delezioni a carico dei geni p16 e CDKN2, le mutazioni della PT53 e del PTEN e la perdita di materiale genetico a carico del tratto cromosomico 10q sono raramente descritte nei GBM pediatrici. Un profilo genetico molecolare peculiare per i GBM pediatrici in realtà non è stato ancora descritto. Per queste neoplasie si possono formulare le stesse considerazioni clinico-prognostiche che valgono per le forme dell'adulto. In sintesi, i GBM sono tumori per la

gran parte non suscettibili di cura, raramente reseccabili in maniera radicale e poco responsivi ai trattamenti chemio- e radioterapici convenzionali. L'asportazione chirurgica, quanto più radicale possibile, rimane l'unico elemento clinico predittivo di una possibile lunga sopravvivenza. Uno standard di cura specifico per i GBM pediatrici non esiste. Mediando l'esperienza dell'adulto, l'associazione radioterapia esterna e chemioterapia con agenti alchilanti e più recentemente con la temoxolamide, concomitante e/o successiva al trattamento radiante, è la terapia da molti considerata come l'attuale "gold standard" di cura. Eccezione a queste considerazioni sono i GBM del primo anno di vita; neoplasie particolarmente rare (3% di tutti i tumori cerebrali del primo anno di vita), che pur condividendo caratteristiche istologiche simili a quelle osservate nelle età pediatriche più avanzate, hanno un andamento prognostico variabile con casi descritti di lungo sopravvivenza. Data la rarità di questa patologia solo uno sforzo collaborativo permetterà l'implementazione a livello nazionale di significativi programmi di ricerca dedicati.

Corrispondenza: Prof. Domenico D'Avella, Cattedra di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, via Giustignani 5, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213684, fax 049-8211944, e-mail: domenico.davella@unipd.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 31.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Espressione di CXCL12 e dei suoi recettori CXCR4 e CXCR7 nel glioblastoma**

A. CANAZZA, V. SPONZA, C. CALATOZZOLO*[◇], E. CIUSANI, E. MADERNA^{◇◇}, B. POLLO^{◇◇}, S. SCHINELLI^{◇◇}, A. RUSSO[◇], G. BROGGI^{◇◇}, A. SALMAGGI[◇]

U.O. Laboratorio Analisi Cliniche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

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

◇ U.O. di Neurologia II, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

◇◇ U.O. di Neuropatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

◇◇◇ Dipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi, Pavia

◇◇◇ U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "S. Anna", Como

◇◇◇◇ Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

CXCL12, conosciuto anche come SDF-1 (Stromal-cell Derived Factor-1), è implicato nella regolazione di diversi processi biologici come l'angiogenesi, l'apoptosi e la tumorigenesi nei tumori gliali di alto grado e potrebbe essere implicato nella progressione dei gliomi di basso grado. Questi effetti sono mediati dall'interazione di CXCL12 con il suo recettore di superficie, CXCR4 (CXC chemokine receptor 4). Recentemente è stata dimostrata l'esistenza di un secondo recettore per CXCL12, espresso sia dalle cellule endoteliali che da cellule tumorali, chiamato CXCR7 (o RDC1), che ha un'elevata affinità per CXCL12 e per un'altra chemochina, I-TAC (interferon-inducible T cell chemoattractant), conosciuta anche come CXCL11. In particolare, nel tumore della mammella, il legame di CXCL12 con CXCR4 induce chemotassi e stimola la motilità cellulare, mentre la sua interazione con CXCR7 espresso sulle cellule del tumore ne promuove la proliferazione.

In questo studio è stata valutata l'espressione di CXCL12, CXCL11 e dei recettori CXCR4 e CXCR7 (nonché del mRNA) su un totale di 15 pezzi operatori di glioblastoma (9 maschi e 6 femmine, età mediana 61 anni, età compresa tra 33 e 72 anni) attraverso tecniche di immunistochemica e real time PCR. Inoltre, su 5 linee cellulari di glioma uma-

no (A172, U87, U373, U138, SW1783), è stata eseguita un'analisi citofluorimetrica per valutare l'espressione delle molecole.

Dei 10 campioni processati con immunistochemica, tutti mostrano una positività per CXCL12 sia a livello endoteliale che tumorale, mentre l'espressione di CXCR4 e CXCR7 è da considerarsi variabile e parziale nella maggior parte dei campioni. L'espressione di CXCL11, sia su endotelio che su tessuto tumorale, è risultata non valutabile. Come controllo sono stati analizzati un campione di tessuto sano circostante una malformazione artero-venosa e un campione di tessuto di lobo temporale in un caso di epilessia farmaco-resistente. In questi due campioni abbiamo riscontrato unicamente una debole positività per CXCL12 a livello dell'endotelio del campione di lobo temporale.

In 10 campioni è stata inoltre eseguita l'analisi di espressione mediante RT-PCR. Nel 50% dei campioni abbiamo evidenziato espressione di mRNA per CXCL12, CXCL11 e CXCR7, mentre mRNA per CXCR4 era presente nel 70% dei campioni.

I dati confermano la possibile rilevanza di CXCL12 e CXCR4 nei gliomi di alto grado e suggeriscono un possibile ruolo in questo contesto anche per CXCL11 e CXCR7.

Corrispondenza: Dr.ssa Alessandra Canazza, U.O. Laboratorio Analisi Cliniche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942455, fax 02-23942535, e-mail: canazza.a@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 32.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **L'espressione di Shc3 nei glioblastomi non è controllata dagli stessi elementi del promotore che controllano la normale espressione del gene**

L. MAGRASSI, I. CHIARANDA, M. MINELLI, M. BERARDESCA, D. BONGETTA, C. ARIENTA

*Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo",
Università degli Studi, Pavia*

Le proteine Shc sono coinvolte nel trasdurre i segnali generati da molti recettori di membrana con attività tirosin-chinasica alle molecole effettrici intracellulari. Nei neuroni del sistema nervoso centrale, al contrario che nella maggioranza delle altre cellule dell'organismo, i livelli di Shc2 e Shc3 superano di molto quelli di Shc1, che non è rilevabile. Nei tumori ad alto grado di derivazione astrocitaria ed in particolare nel 70% dei glioblastomi alti livelli di Shc3 e Shc2 sono invece presenti assieme ad alti livelli di Shc1. Se però partendo da frammenti ottenuti all'intervento chirurgico di glioblastomi con alta espressione di Shc3 si preparano colture cellulari primarie l'espressione di Shc3 diminuisce, mentre quella di Shc1 rimane elevata. Il rapido progressivo silenziamento di Shc3 in vitro si ha sia coltivando le cellule in presenza di siero sia isolando cellule staminali tumorali in terreni privi di siero con aggiunta di fattori di crescita.

Studi preliminari hanno indicato che gran parte delle variazioni dell'espressione di Shc3 sono legate a fenomeni di controllo trascrizionale. Inoltre la gran parte delle linee di glioblastoma conosciute con l'eccezione della linea U87-MG contengono bassi livelli di Shc3. Per questo siamo interessati a comprendere se le regioni regolatorie del pro-

motore di Shc3 che sono attive nelle cellule neuronali siano anche responsabili del controllo dell'espressione del gene nei glioblastomi.

Utilizzando una serie di costrutti contenenti frammenti di diversa estensione e combinazione, ottenuti dal promotore del gene Shc3 umano clonati in modo da controllare l'espressione di un gene reporter artificiale esprimente la proteina fluorescente EGFP, abbiamo testato l'attività dei costrutti in cellule staminali tumorali ottenute da glioblastomi umani, nella linee cellulari umane stabili di glioblastoma Hu77 (non esprimente Shc3) e U87-MG (esprimente alti livelli di Shc3) e in neuroni fetali murini fatti differenziare in vitro.

I risultati di questi esperimenti indicano che le sequenze regolanti l'espressione del gene nei neuroni non sono attive nelle cellule di glioblastoma dove altre sequenze filogeneticamente meno conservate sono invece capaci di guidare l'espressione del gene reporter. Questa analisi è importante per caratterizzare ulteriormente i fattori trascrizionali che nei glioblastomi provocano l'anomala espressione del gene codificante per Shc3 e di altri geni importanti per la sopravvivenza e proliferazione in vivo delle cellule tumorali.

Corrispondenza: Prof. Lorenzo Magrassi, Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", piazzale Golgi 2, 27100 Pavia (PV), tel. 0382-422230, fax 0382-422231, magrassi@igm.cnr.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 33.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"**□ Metilazione aberrante dei promotori di diversi geni nel glioblastoma**

C.D. GIANFREDA, A. MONTINARO, P.L. CANTISANI, O.F. D'URSO*, P. POLTRONIERI**

*U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "V. Fazzi", Lecce*** Biotecgen, Lecce**** Istituto di Scienze delle Produzioni Alimentari (ISPA) del Centro Nazionale Ricerche (CNR), Sezione di Lecce*

La metilazione aberrante delle isole di CpG dei promotori di diversi geni nelle cellule tumorali è una delle cause della perdita della funzione dei geni stessi. Lo stato della metilazione del carbonio C5 della citosina nel dinucleotide CpG, che si trova maggiormente dentro o nei pressi delle regioni promotrici di più del 50% dei geni trascritti dalla polimerasi II, ha un drastico effetto sulla trascrizione dei geni ad esso associati. I cambiamenti nel profilo di metilazione dei promotori rappresentano un'alternativa alle lesioni genetiche come fattori causanti l'alterata espressione genica nei tumori.

METODI. Utilizzando la PCR metilazione specifica (MS-PCR) in combinazione con il sequenziamento del DNA abbiamo studiato il profilo di metilazione delle isole CpG dei promotori di 20 geni in 20 glioblastomi.

RISULTATI. Vari gradi di ipermetilazione tumorale specifica sono stati associati ai geni: *p16INK4a*, *RASSF1a*, *hMLH1* and *E-Cad*. Questi dati, acquisiti da un buon campionamento, confermano che la metilazione aberrante è un evento frequente nei glioblastomi e che potrebbe essere uno dei più comuni meccanismi di inattivazione dei geni correlati allo sviluppo del cancro nel glioblastoma.

Corrispondenza: Dr. Antonio Montinaro, Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale "V. Fazzi", piazza Muratore, 73100 Lecce (LE), tel. e fax 0832-661496, e-mail: a.montinaro@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 34.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"**□ Correlazioni tra metilazione MGMT
e risposta alla temozolomide e outcome nei glioblastomi**

I. MORRA*, F. PULERÀ, S. PANDISCIA, C. JUNEMANN, A. MELCARNE, M. NADDEO, A. DUCATI,
C. MANTOVANI, A. URGESI, E. LAGUZZI, D. GUARNERI, E. TREVISAN, R. RUDÀ, R. SOFFIETTI

* Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Sanitaria Ospedaliera "Regina Margherita" - "S. Anna"

e

Gruppo Neuro-Oncologico Interaziendale: Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette",

Azienda Ospedaliera Centro Traumatologico Ortopedico (CTO) - Ospedale "Maria Adelaide"

e Azienda Sanitaria Ospedaliera Infantile "Regina Margherita" (OIRM) - Ospedale "S. Anna", Torino

Sono stati rivalutati retrospettivamente 130 casi di glioblastoma dell'adulto, sottoposti a chirurgia, radioterapia e temozolomide "scheda standard", di cui era disponibile il dato della metilazione del promoter del gene MGMT (valutato su materiale in paraffina).

La risposta alla chemioterapia è risultata significativamente diversa in rapporto alla metilazione del promoter del gene MGMT: tra i pazienti metilati, l'83% ha risposto (partial response: PR + minor response: MR) alla chemioterapia contro un 32% non rispondente; viceversa tra i pazienti non

metilati il 17% ha risposto (PR + MR), contro un 68% non rispondente. La sopravvivenza dei pazienti metilati è risultata statisticamente superiore a quella dei non metilati, soprattutto in termini di sopravvivenza a 2 anni (47% vs 21%), e solo pazienti metilati erano sopravvissuti a 3 anni. I casi metilati presentavano un tempo alla progressione significativamente più lungo di quelli non metilati. Vengono infine presentati i risultati relativi all'importanza prognostica della metilazione MGMT in rapporto ai vari fattori clinico-radiologici valutati mediante analisi multivariata.

Corrispondenza: Prof. Riccardo Soffietti, Unità Operativa di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6963487, e-mail: riccardo.soffietti@unito.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 35.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Espressione di YKL-40 nei gliomi: valutazioni clinico-patologiche**

B. POLLO, E. MADERNA, P. GAVIANI, A. SALMAGGI

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

YKL-40 (GP39) è una glicoproteina di 40kD che appartiene alla famiglia delle chitinasi, prodotta da: condrociti, cellule sinoviali, neutrofilo e cellule di osteosarcoma. Svolge un ruolo attivo come fattore di crescita per le cellule endoteliali e per i fibroblasti, e come fattore di migrazione e adesione per le cellule endoteliali e muscolari lisce.

La funzione di YKL-40 nella biologia dei gliomi non è ancora ben identificata, la proteina sembra essere coinvolta nei processi di invasione delle cellule tumorali e nei processi di angiogenesi, dove la si trova nei macrofagi infiltrati e nelle cellule endoteliali proliferanti in correlazione con il tempo

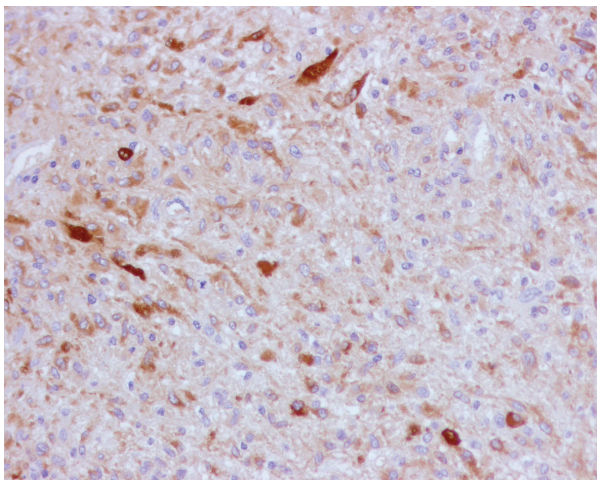


Figura 1. Espressione immunoistochimica di YKL40 in un glioblastoma.

di sopravvivenza nei pazienti negli stadi più avanzati del tumore. Recenti studi hanno identificato una positività variabile per YKL-40 nel citoplasma delle cellule tumorali, nelle cellule endoteliali, nelle componenti della matrice extracellulare e negli astrociti reattivi nei glioblastomi e gliomi anaplastici, mentre non è espressa nei gliomi di basso grado e nel cervello normale. YKL-40 è il prodotto di un gene localizzato sul cromosoma 1. È quindi possibile ipotizzare il coinvolgimento di questa molecola nella biologia di un sottogruppo di glioblastomi, con aumentata resistenza alla radioterapia e prognosi peggiore.

Abbiamo condotto uno studio di espressione di YKL-40 in una casistica di 56 gliomi: 44 glioblastomi, 5 oligoastrocitomi, 5 oligoastrocitomi anaplastici, 1 oligodendroglioma e 1 oligodendroglioma anaplastico attraverso un'indagine immunoistochimica e di Western Blot in correlazione coi dati clinici dei pazienti al fine di identificare un possibile ruolo prognostico nei gliomi. I dati di immunoistochimica inoltre sono stati messi in relazione con markers molecolari quali: EGFR, PTEN, p53 e stato di metilazione del gene che codifica MGMT.

Nel nostro studio YKL-40 ha mostrato una positività immunoistochimica variabile nel citoplasma delle cellule neoplastiche dei glioblastomi analizzati, mentre non abbiamo ottenuto dati significativi negli altri casi testati. In 10 glioblastomi è stata osservata anche una positività della glicoproteina negli astrociti reattivi presenti nel tessuto tumorale o nel tessuto nervoso di infiltrazione peritumorale. Mentre solo 6 glioblastomi hanno una focale positività nelle cellule endoteliali proliferanti. Mettendo in correlazione l'espressione di YKL-40 con gli altri markers indagati nei glioblastomi, abbiamo osservato una parziale coespressione di

Corrispondenza: Dr.ssa Bianca Pollo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942260, fax 23942101, e-mail pollo.b@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 36-37.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

YKL-40 e EGFR nel 25% circa e coespressione con la positività per MGMT del 45% circa. I risultati di Western Blot su 15 campioni della nostra casistica (9 glioblastomi, 3 oligoastrocitomi anaplastici, 1 oligoastrocitoma, 1 oligodendroglioma e 1 oligodendroglioma anaplastico) evidenziano

una chiara banda a 40 kD con intensità variabile nei gliomi analizzati. I dati ottenuti finora supportano l'ipotesi che YKL-40 sia espresso nei glioblastomi più aggressivi, resistenti alle terapie e con un minor tempo di sopravvivenza, e quindi che possa essere utilizzato come marker prognostico.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ Radioterapia e chemioterapia concomitante e adiuvante con temozolomide nei pazienti anziani affetti da glioblastoma multiforme

A. FIORENTINO, M. BALDUCCI, C. ANILE*, G.R. D'AGOSTINO, G.C. MATTIUCCI, S. MANFRIDA, G. COLICCHIO*, F. MICCICHÈ, D. SMANIOTTO, S. PATRICCIOLI, A. MANGIOLA*, N. CELLINI

*Cattedra di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche,*** Istituto di Neurochirurgia,**Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma*

BACKGROUND. Il miglior trattamento per i pazienti anziani affetti da glioblastoma rimane controverso. Gli Autori riportano l'efficacia e la tolleranza del trattamento radiochemioterapico convenzionale in pazienti anziani (> 65 anni) con glioblastoma multiforme (GBM).

METODI. I pazienti con diagnosi di GBM sono stati trattati con radioterapia conformata tridimensionale. Il clinical target volume (CTV) è stato definito sulle immagini di risonanza magnetica cerebrale post-operatoria. Nel CTV1 è stato incluso il ring enhancement, il residuo tumorale ove presente ed un margine di 1,5 cm; la dose totale è stata di 5.940 cGy. Nel CTV2 è stato incluso il ring enhancement, il residuo tumorale ove presente e l'edema perilesionale, la dose totale è stata pari a 3.960 cGy. Durante la radioterapia tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento chemioterapico con temozolomide (TMZ) alla dose di 75 mg/m²/die, seguito da 6 cicli di chemioterapia adiuvante con TMZ (150-200 mg/m²/die per 5 giorni ogni 28 giorni). La tossicità è stata valutata con Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) score. L'analisi della sopravvivenza è stata calcolata mediante 'Kaplan-Meier method', il log-rank test è stato utilizzato per comparare i gruppi.

RISULTATI. Dall'ottobre 2000 all'ottobre 2007, sono stati osservati 92 pazienti con diagnosi di GBM; il 52,2% (48/92) dei pazienti aveva meno di 65 anni (gruppo A), mentre il 47,8% (44/92) superava tale età (gruppo B). Nel gruppo A l'età mediana è stata di 51 anni (range: 21-64), 28 erano uomini (59,3%) e 21 donne (43,7%). Nel gruppo B,

l'età mediana è stata di 69 anni (range: 65-80), con un rapporto maschi/femmine pari a 1/1; in questo gruppo 18/44 superavano i 70 anni. La compliance al trattamento è stata del 100% in entrambi i gruppi. La tossicità neurologica acuta di grado 1-2 è stata del 9% (4/44) nel gruppo B e dell'8,3% (4/48) nel gruppo A, mentre una tossicità di grado 3 pari a 2/44 (4,54%) è stata osservata solo nel gruppo B senza differenza significativa tra i due gruppi. Il follow up mediano è stato di 25 mesi (range: 5-75), la progression-free survival (PFS) è stata di 10 mesi nel gruppo A e 8 mesi nel gruppo B; senza nessuna differenza significativa (p = 0,9). Negli under 65 la sopravvivenza (OS) mediana è stata di 17 mesi, nel gruppo B di 12 mesi. La sopravvivenza attuariale ad 1 e 2 anni è stata 56% e 22% nei pazienti del gruppo B, mentre 65% e 24% nei pazienti del gruppo A (p = 0,4). Una ulteriore analisi condotta nel gruppo B ha evidenziato che la sopravvivenza mediana nei pazienti di età compresa tra i 65 e i 70 anni è stata di 15 mesi, mentre nei pazienti con età superiore ai 70 anni è stata 9 mesi. La sopravvivenza attuariale a 1 e 2 anni è stata del 42% e 25% negli over 70, mentre 69% e 31% nei pazienti < 70 anni (p = 0,04).

CONCLUSIONI. Il trattamento convenzionale con radioterapia e temozolomide concomitante e adiuvante è ben tollerato nei pazienti anziani con diagnosi di GBM.

Nella nostra esperienza l'età non rappresenta un fattore limitante, anche se nei pazienti con età superiore a 70 anni altre schedule di trattamento dovrebbero essere considerate.

Corrispondenza: Dr.ssa Fiorentino Alba, Divisione di Radioterapia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (RM), tel. 06-30154434, fax 06-30155908, e-mail: albafiorentino@hotmail.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 38.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Radioterapia standard e ipofrazionata associata a chemioterapia in pazienti anziani con glioblastoma: valutazione della sopravvivenza e della tossicità**

R. MUNI*, G. MINNITI*[◇], V. DE SANCTIS*, M.F. OSTI*, D. RASIO*, A. ROSELLI*, M. VALERIANI*, G. LANZETTA[◇], R. MAURIZI ENRICI*

* Dipartimento di Radioterapia Oncologica e di Oncologia medica, Ospedale "S. Andrea", Università degli Studi "La Sapienza", Roma

[◇] Unità di Neuro-Oncologia, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

INTRODUZIONE. Attualmente non esistono linee guida per il trattamento radioterapico (RT) e chemioterapico del glioblastoma nei pazienti anziani. Riportiamo i risultati in termini di sopravvivenza e tossicità di due gruppi di pazienti con diagnosi istologica di glioblastoma con età di 70 anni trattati con RT standard o ipofrazionata associata a chemioterapia con temozolomide.

PAZIENTI E METODI. 32 pazienti con Karnofsky Performance Status (KPS) di 70 sono stati trattati con RT in frazioni giornaliere di 2 Gy per una dose totale di 60 Gy e temozolomide (TMZ) 75 mg/m²/die concomitante seguiti da 6 cicli di TMZ adiuvante 150-200 mg/m²/die per 5 giorni ogni 28 giorni. 33 pazienti con KPS di 50 sono stati sottoposti a trattamento RT ipofrazionato per una dose totale di 30 Gy in 6 frazioni di 5 Gy in 2 settimane (a giorni alterni) seguito da TMZ 200 mg/m²/die per 5 giorni ogni 28; la chemioterapia è stata somministrata in entrambi i gruppi fino a progressione di malattia. Il primo endpoint era la sopravvivenza totale (OS); gli endpoint secondari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la tossicità.

RISULTATI. Nei pazienti che hanno effettuato la RT con fra-

zionamento standard (60 Gy dose totale) l'OS e la PFS sono state di 10,6 e 7 mesi, rispettivamente. Nel gruppo di pazienti sottoposti a RT ipofrazionata l'OS e la PFS sono state di 8,2 e 5 mesi. La sopravvivenza a 6 e 12 mesi è stata 91% e del 37% nel primo gruppo e del 84% e 20% nel secondo gruppo di pazienti. La neurotossicità, principalmente dovuta alla RT, si è verificata nel 40% dei pazienti trattati con RT standard contro il 25% del gruppo sottoposto a RT ipofrazionata; tuttavia la maggior parte dei pazienti ha beneficiato della terapia steroidea. La tossicità ematologica (trombocitopenia e neutropenia) di grado III-IV si è presentata in circa un terzo dei pazienti in entrambi i gruppi.

CONCLUSIONI. L'associazione di radioterapia e chemioterapia in pazienti anziani affetti da glioblastoma è ben tollerata anche in pazienti di età superiore a 70 anni. La RT standard permette un aumento della sopravvivenza rispetto al regime ipofrazionato ma è in genere proponibile solo a pazienti che presentano fattori prognostici favorevoli ed è gravata da maggiore tossicità neurologica. Ulteriori studi dovranno stabilire il regime RT più appropriato nei pazienti anziani.

Corrispondenza: Dr. Giuseppe Minniti, Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Andrea", via di Grottarossa 1035, 00189 Roma (RM), tel. 06-33776160, fax 06-33776608, e-mail: giuseppe.minniti@ospedalesantandrea.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 39.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ Radioterapia conformazionale tridimensionale e temozolomide nei gliomi di alto grado: confronto tra due schedule

G. APICELLA, M. BALDUCCI, C. ANILE*, A. FIORENTINO, G. COLICCHIO*, L. NARDONE, S. MANFRIDA, V. FRASCINO, G. MANTINI, V. VALENTINI, M.A. GAMBACORTA, N. CELLINI

*Cattedra di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche,*** Istituto di Neurochirurgia,**Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma*

OBBIETTIVO. Il trattamento dei pazienti affetti da glioblastoma multiforme è rappresentato dalla radioterapia associata a chemioterapia con temozolomide (TMZ) e la schedule di Stupp rappresenta lo schema standard. Gli Autori presentano i dati, in termini di sopravvivenza e tossicità, di due differenti schedule di temozolomide concomitante alla radioterapia.

MATERIALI E METODI. Criteri di elegibilità sono stati: diagnosi istologica di glioma di alto grado, età > 18 anni. Il trattamento radio-chemioterapico con temozolomide è stato somministrato con due diverse schedule: TMZ1 (75 mg/m² × 5 giorni consecutivi nel corso della prima ed ultima settimana di radioterapia); TMZ2 (75 mg/m², 7 giorni/settimana, dal primo all'ultimo giorno di radioterapia). Il CTV1 (Clinical Target Volume) era rappresentato dal ring enhancement pericavitario più il residuo tumorale, se presente, con un margine di 1,5 cm; il CTV2 comprendeva il CTV1 con l'inclusione dell'edema perilesionale.

La dose al CTV1 è stata di 5.940 cGy mentre quella al CTV2 di 3.960 cGy, con frazionamento convenzionale di 180 cGy/die. Tutti i pazienti sono stati avviati a chemioterapia adiuvante con temozolomide per 6 cicli o fino a progressione di malattia.

Per l'analisi statistica della sopravvivenza è stato utilizzato il modello di Kaplan-Meier.

Per la definizione della tossicità è stata utilizzata la scala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

RISULTATI. Dall'ottobre 2000 al dicembre 2007 sono stati valutati 111 pazienti, con età mediana di 61 anni (range: 21-80); 28/111 pazienti (25%) (24 glioblastomi e 4 astrocitomi anaplastici) sono stati trattati prima del 2003 secondo la schedule TMZ1, mentre 83/111 pazienti (75%) (67 glioblastomi e 16 astrocitomi anaplastici) secondo lo schema TMZ2.

La tossicità neurologica di grado 2-3 è stata pari a 9,6% (8/83) nel gruppo TMZ2 e 3,5% (1/28) nel gruppo TMZ1. Ad un follow up mediano di 28 mesi (range: 5-68), la sopravvivenza mediana risulta di 20 e 14 mesi, nel gruppo TMZ1 e TMZ2 rispettivamente, mentre la sopravvivenza attuariale a 1 e 2 anni è del 66% e 40% nel gruppo TMZ1 e del 66% e 36% nel gruppo TMZ2. Non è stata osservata alcuna differenza tra i 2 gruppi in termini di sopravvivenza ($p = 0,2$).

CONCLUSIONI. In pazienti selezionati, la schedule TMZ1 potrebbe essere considerata una alternativa rispetto a quella standard.

Corrispondenza: Dr.ssa Giuseppina Apicella, Divisione di Radioterapia, Policlinico Universitario "A. Gemelli", largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (RM), tel. 06-30154434, fax 06-30155908, e-mail: apicellapina@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 40.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Radioterapia ipofrazionata
con tecnica IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy)
e con temozolomide sequenziale
nel trattamento dei glioblastomi**

N. D'ABBIERO, A. PISANELLO*, G. DE BERTI**, C. IOTTI, T. PALMIERI, D. RAMUNDO,
M. GALEANDRO, S. RICCARDI***, N. BIZZOCHI, D. LAMBERTINI***,
R. GHADIRPOUR****, L. ARMAROLI, N. MARCELLO*, R. POLICO*****

U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

** U.O.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

*** U.O.S. di Neuro-radiologia, Azienda Ospedaliera Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

**** U.O.C. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

***** U.O.C. di Neurochirurgia d'Urgenza, Azienda Ospedaliera Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia*

****** U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST),
Meldola (Forlì)*

INTRODUZIONE. Il trattamento del glioblastoma multiforme (GBM) in pazienti sottoposti a resezione chirurgica ha ottenuto un significativo risultato con l'utilizzo del temozolomide insieme al trattamento radioterapico convenzionale. Negli ultimi anni i progressi tecnologici hanno permesso di pianificare trattamenti radianti sempre più conformati ottenendo un importante risparmio del tessuto cerebrale sano. Questo permette di utilizzare dosi per frazione diverse dai 2 Gy convenzionali e sfruttare l'effetto radiobiologico maggiore dell'ipofrazionamento senza aumentare la tossicità al tessuto sano. D'altra parte in letteratura sono presenti lavori che utilizzano la tecnica stereotassica con alte dosi per frazioni nel trattamento di GBM di dimensioni ridotte e non suscettibili per localizzazione di exeresi chirurgica. La tecnica IMAT (Intensity Modulated Arc Therapy) permette di erogare trattamenti simil-stereotassici anche su volumi di dimensioni superiori ai 3 cm di diametro massimo, ottenendo la stessa caduta di dose limitrofa al volume bersaglio dei trattamenti stereotassici.

SCOPO. Lo scopo del presente lavoro è quello valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento radioterapico con

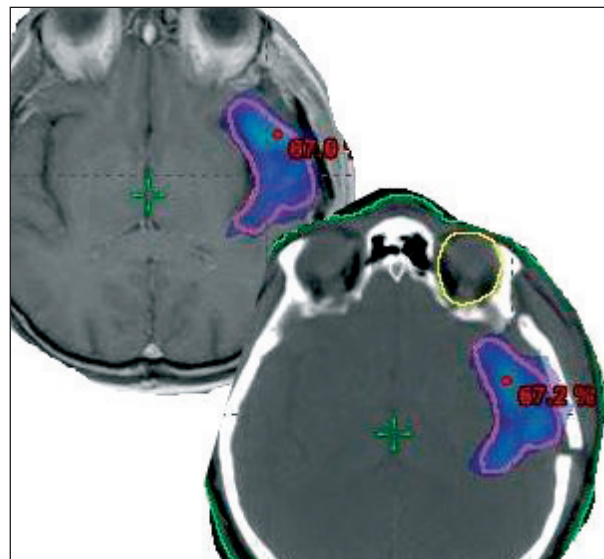


Figura 1. IMAT della regione temporale di sinistra in paziente di 54 anni con asportazione subtotale di glioblastoma.

Corrispondenza: Dr.ssa Nunziata D'Abbiere, Servizio di Radioterapia Oncologica, Arcispedale "S. Maria Nuova", viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia (RE), tel. 0522-296261-6782, fax 0522-296781, e-mail: dabbiero.nunzia@asmn.re.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 41-42.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

IMAT e con temozolomide sequenziale in una serie consecutiva di pazienti.

MATERIALI E METODI. Dall'ottobre 2002 al settembre 2005, sono stati arruolati nel nostro studio 30 pazienti consecutivi sottoposti a resezione chirurgica di GBM. Il trattamento radioterapico è stato pianificato utilizzando TC-RM di centratura (RM eseguita nella stessa posizione di trattamento e con sistema d'immobilizzazione). Planning target volume PTV1: la cavità chirurgica \pm il residuo di malattia (clinical target volume CTV1) individuato con sequenza in T1 con gadolinio più 3 mm di margine per le incertezze geometriche; PTV2: edema perilesionale individuato con sequenza in T2 (CTV2) più 3 mm di margine per le incertezze geometriche. Sono stati quindi erogati 25 Gy in 5 frazioni sul PTV1 e 20 Gy in 5 frazioni sul PTV2. La dose è stata prescritta all'isodose 70%, localizzando l'hot spot sull'eventuale residuo di malattia. La pianificazione è stata effettuata con il modulo di pianificazione inversa (Eclipse Varian). Dopo 4 settimane dal termine della radioterapia veniva iniziato il trattamento con temozolomide (200 mg/m² per 5 giorni ogni 28 giorni) e veniva somministrato fino alla progressione della malattia.

RISULTATI. Dei 30 pazienti arruolati 28 sono risultati eleggibili per il nostro studio in quanto due hanno rifiutato di eseguire il trattamento con temozolomide. Per quanto riguarda gli effetti collaterali da radioterapia non è stato riscontrato nessun grado 3, mentre solo 3 pazienti hanno riportato una tossicità ematologica di grado 3 per quanto riguarda il trattamento con temozolomide. La mediana di sopravvivenza è stata di 14 mesi (range: 5-48), con una sopravvivenza globale a 1 e 2 anni rispettivamente del 53% e 30%.

CONCLUSIONI. Il trattamento radiante ipofrazionato con IMAT e con temozolomide è risultato essere ben tollerato e con tossicità contenuta. I dati di sopravvivenza, mediana e a due anni, sovrapponibili con i dati della letteratura, suggeriscono che l'ipofrazionamento può rappresentare una valida alternativa al trattamento radiante convenzionale avendo oltretutto il vantaggio di una durata complessiva di 5 giorni a fronte delle 6 settimane del convenzionale. La ridotta durata del trattamento radiante risulta essere fortemente interessante ai fini della qualità di vita. Tuttavia l'esiguità del campione esaminato non consente una valutazione definitiva sul ruolo di questo schema non convenzionale di radiochemioterapia.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"**□ Fattori prognostici di sopravvivenza in 264 gliomi maligni
Analisi retrospettiva di una casistica mono-istituzionale**

A. PACE, C. DI LORENZO, A. FABI, M.A. MIRRI, A. VIDIRI, A.M. CIANCIULLI, I. SPERDUTI, M. MASCHIO,
E. GALIÈ, T. KOUDRIAVTSEVA, B. JANDOLO, C.M. CARAPPELLA

D.M.T. Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

La sopravvivenza dei pazienti affetti da glioblastoma è influenzata da numerosi fattori identificati in analisi retrospettive su ampie casistiche di pazienti arruolati in studi clinici che hanno identificato diverse classi prognostiche. La suddivisione in classi prognostiche viene oggi utilizzata prevalentemente nella stratificazione dei pazienti inseriti in studi clinici.

Attualmente non è stato ancora pienamente definito il ruolo clinico dei fattori prognostici di sopravvivenza e cioè se debbano essere considerati nella pratica clinica come determinanti nella scelta dei trattamenti.

Con lo scopo di valutare il valore dei fattori prognostici di sopravvivenza anche come fattori predittivi di risposta al trattamento chemioterapico, abbiamo retrospettivamente analizzato in una casistica di 264 gliomi maligni (211 glioblastomi multiformi, 53 astrocitomi anaplastici; età mediana 61 anni; sopravvivenza mediana 12 mesi) seguiti presso l'Istituto Tumori "Regina Elena" di Roma i seguenti fattori: età, Karnofski Performance Status (KPS), epilessia all'esordio, sede della lesione, volume tumorale all'esordio, en-

tità dell'asportazione chirurgica, radioterapia. Tutti i pazienti sono stati seguiti dal 1998 al 2005 e sono deceduti. L'analisi multivariata ha mostrato una significativa influenza sulla prognosi di: istologia, epilessia all'esordio, KPS, entità dell'asportazione chirurgica e radioterapia.

173 pazienti sono stati trattati con 1 o più linee di chemioterapia; sono state osservate 17 *partial response* (9,8%), 29 *stable disease* (16,8%) e 127 *progressing disease* (73,4%). Alcuni fattori prognostici sono risultati significativamente correlati con la probabilità di risposta alla chemioterapia e in particolare:

- l'età < 40 anni (p 0,04),
- l'istologia (astrocitomi anaplastici p 0,002),
- l'epilessia all'esordio (p 0,05),
- il KPS > 80 (p 0,009),
- la radioterapia (p 0,02).

I dati emersi nel nostro studio confermano l'influenza dei fattori prognostici sulla sopravvivenza e indicano anche un loro possibile utilizzo come fattori predittivi di risposta alla chemioterapia.

Corrispondenza: Dr. Andrea Pace, Servizio di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-5291103, fax 06-52885068, e-mail: pace@ifo.it, www.ifo.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 43. ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Trattamento adiuvante dei tumori cerebrali maligni con GliaSite®**

B. ZANOTTI, F. TUNIZ, C. GOBITTI*, E. BORSATTI**, M. CIMITAN**, E. CAPRA***, A. DRIGO***, S. D'AGOSTINI****, M.C. DECOLLE****, M. SKRAP

S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

** Divisione di Radioterapia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)*

*** Divisione di Medicina Nucleare, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)*

**** Divisione di Fisica Medica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (Pordenone)*

***** Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine*

INTRODUZIONE. Nel trattamento dei tumori maligni endocranici la chirurgia rappresenta il primo passo terapeutico, mentre la radioterapia convenzionale e la chemioterapia hanno un ruolo fondamentale nel miglioramento del tempo di sopravvivenza del paziente, anche se possono mostrare importanti effetti collaterali. Per questa ragione, sono state sperimentate altre strategie terapeutiche, come la terapia radiante locale con GliaSite® (sistema di brachiterapia che utilizza il radioisotopo ¹²⁵I), al fine di massimizzare i benefici di una radiazione interna e di minimizzare gli eventi av-

versi. I potenziali vantaggi della terapia con GliaSite® sono:

1. la fonte di radiazione è situata nel cavo chirurgico in vicinanza delle possibili cellule cancerogene rimaste ai margini (un'elevata dose verso i tessuti a più alta probabilità di sviluppare recidive, solitamente entro 1 cm dai bordi chirurgici);
2. la quota di tessuto cerebrale sano esposto alla radiazione è minimo (la dose irradiata decresce notevolmente allontanandosi dalla superficie del palloncino contenente il radiofarmaco);
3. questo genere di terapia è possibile anche in pazienti già trattati con radioterapia convenzionale (dose aggiuntiva di 40-60 Gy da somministrare in 4-7 giorni).

RISVOLTO ETICO. Se applicata già al primo intervento chirurgico, e non solo alla recidiva di malattia, si risparmia al paziente l'iter, spesso lungo e penoso, del trattamento radioterapico convenzionale esterno. Quindi, la terapia con GliaSite®, può avere un valore aggiunto per quanto concerne la qualità della vita del paziente ed ha sicuramente un risvolto di tipo etico.

MATERIALI E METODI. Dal maggio 2005 al febbraio 2008 sono stati trattati 13 pazienti (9 maschi e 4 femmine, età media 44 anni) affetti da recidiva di glioma di alto grado (in 10 casi glioblastoma, in tre casi astrocitoma anaplastico) mediante posizionamento di sistema di brachiterapia GliaSite® e successiva radioterapia loco-regionale a livello del focolaio chirurgico. Criterio di selezione fondamentale,

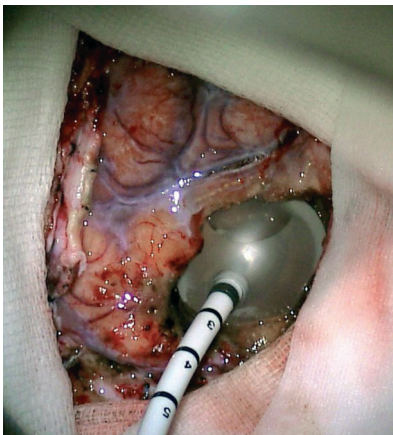


Figura 1. La parte distale balloniforme a doppia camera del sistema GliaSite® è alloggiata nella cavità parenchimale dopo la resezione chirurgica del tumore ad alto grado. Il palloncino è riempito con soluzione fisiologica, fino a farlo aderire il più possibile alle pareti della cavità chirurgica.

Corrispondenza: Dr. Bruno Zanotti, S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, piazzale S. Maria della Misericordia 15, 33100 Udine (UD), tel. 0432-552701, fax 0432-552700, e-mail: zanotti.bruno@aoud.sanita.fvg.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 44-46.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

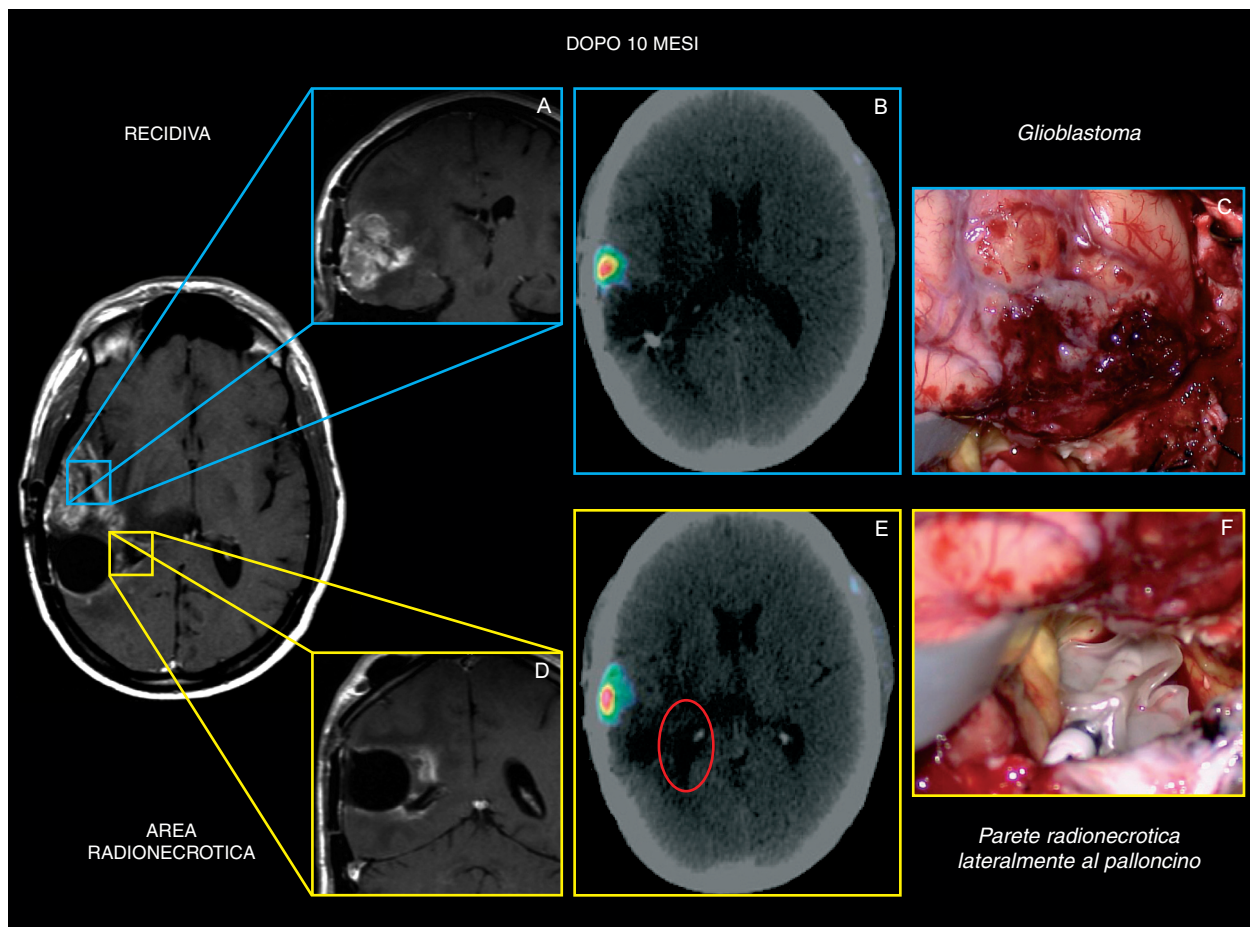


Figura 2. Valutazione del follow up mediante diverse tecniche di imaging: RM cerebrale con e senza mezzo di contrasto e PET/TC con FET. L'esecuzione di entrambe le metodiche di imaging permette di avere una migliore definizione del quadro e di discernere tra una immagine riferibile ad una recidiva di malattia piuttosto che ad un quadro di alterazione di segnale post-brachiterapia. Nella sequenza in alto, all'enhancement in RM (A) corrisponde un netto uptake (B) del radiofarmaco (FET) suggestivo per recidiva di malattia a livello del bordo anteriore della cavità chirurgica, con conseguente conferma intra-operatoria (C). Nella sequenza inferiore, al sospetto enhancement lateralmente al palloncino alla RM (D) non corrisponde un uptake del radiofarmaco alla PET/TC (E) e durante l'intervento chirurgico si evidenzia la presenza di tessuto cicatriziale come da esiti post-attinici (F).

oltre alla morfologia della lesione recidiva, è stato il KPS (Karnofsky Performance Status) maggiore di 80. Tutti i pazienti hanno eseguito una RM cerebrale pre-operatoria, in tre casi associata a spettroscopia e PET con FET, che hanno confermato la natura della recidiva. In tutti i casi, entro 24 ore dall'impianto, è stata eseguita una RM cerebrale post-operatoria per valutare il corretto posizionamento del sistema e il grado di asportazione della massa tumorale. Sono stati eseguiti controlli neuroradiologici seriati mediante RM cerebrale con cadenza trimestrale.

RISULTATI. In tre casi la lesione era situata in prossimità di aree critiche e pertanto l'intervento è stato condotto con paziente sveglio e collaborante e con l'ausilio del mappaggio corticale. In media il volume del cavo chirurgico è stato di 13,2 ml (range: 8-18 ml). La mortalità è stata nulla, mentre la morbilità peri-operatoria modesta: un caso di emiparesi

e disfasia con regressione pressoché completa nel volgere di qualche mese.

Il tempo di degenza media in neurochirurgia è stato di 8 giorni. L'intensità della radioterapia loco-regionale è stata di 45 Gy a 1 cm dalla superficie del cratere chirurgico. Il tempo di degenza media in radioterapia è stato di 4 giorni. I lievi effetti collaterali post-infusione del radiofarmaco (soprattutto cefalea e in un caso modesta ipostenia transitoria ed in un altro una crisi comiziale) sono stati controllati con terapia medica.

Al follow up medio di 13,45 mesi (range: 7-22 mesi) quattro pazienti sono deceduti. Ad un anno dal trattamento oltre il 60% dei pazienti è ancora vivo.

Sono stati rilevati due casi di radionecrosi sintomatica e patologicamente documentata. Questi pazienti sono stati sottoposti a PET con FET che ha evidenziato l'assenza di pro-



Figura 3. Cella calda (modello Manuela Beta della Comecer) per la manipolazione dei prodotti radioattivi.

gressione di malattia, ma sono stati comunque rioperati per la rimozione del dispositivo e l'asportazione del tessuto radionecrotico.

La qualità della vita e l'autonomia funzionale (valutata mediante il KPS) si sono mantenute paragonabili a quelle pre-intervento per un periodo medio di 6-8 mesi dall'impianto del GliSite® e successiva brachiterapia.

CONCLUSIONI. L'uso del GliSite® comporta una sopravvivenza mediana di almeno ulteriori 9 mesi rispetto all'uso della sola chirurgia, radioterapia esterna o chemioterapia. In pratica, la sopravvivenza complessiva dei pazienti trattati egregiamente con le tecniche classiche (microchirurgia, anche ripetuta, ed eventualmente chemioterapia), nella migliore delle ipotesi è di 13-19 mesi. Mentre la sopravvivenza mediana dopo reintervento microchirurgico e posizionamento del sistema di brachiterapia GliSite® porta un incremento di altri 9-13 mesi.

Confortati da questi risultati preliminari nelle recidive di gliomi di alto grado, vi sono le premesse per introdurre tale metodica anche nel trattamento dei glioblastomi alla prima diagnosi in associazione con la chemioterapia median-

te temozolomide ed in possibile contiguità con i wafers di carmustina (Gliadel).

I trattamenti per i tumori cerebrali maligni sono, comunque, da considerarsi ancora insoddisfacenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Buoncristiani P., Menniti A., Nardi M.: Prime esperienze italiane di impianto di GliSite per metastasi e gliomi nel 2003 e nel 2005. *Rivista Medica* 2007; 13 (1): 297-298.
2. Capra E., Drigo A., Gobitti C., Borsatti E., Tuniz F., Zanotti B., Skrap M., Trovò M.G., Cimitan M., Arcicasa M., Roncadin M., Burello M., Cappelletto C.: GliSite radiation therapy system: radiation safety and dosimetric considerations. *Rivista Medica* 2007; 13 (4): 145-153.
3. Chan T.A., Weingart J.D., Parisi M., Hughes M.A., Olivi A., Borzillary S., Alahakone D., Detorie N.A., Wharam M.D., Kleinberg L.: Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliSite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (4): 1133-1139.
4. Gabayan A.J., Green S.B., Sanan A., Jenrette J., Schultz C., Pappagikos M., Tatter S.P., Patel A., Amin P., Lustig R., Bastin K.T., Watson G., Burri S., Stea B.: GliSite brachytherapy for treatment of recurrent malignant gliomas: a retrospective multi-institutional analysis. *Neurosurgery* 2006; 58: 701-709.
5. Gobitti C., Borsatti E., Arcicasa M., Roncadin M., Franchin G., Skrap M., Zanotti B., Tuniz F., Verlicchi A., Cramaro A., Cimitan M., Ruffò R., Capra E., Drigo A., Decolle M.C., D'agostini S., Trovò M.G.: Treatment of recurrent high grade gliomas with GliSite brachytherapy: preliminary results. *Rivista Medica* 2007; 13 (4): 135-143.
6. Olivi A., Weingart J.: Local therapies of brain tumors with Gliadel and GliSite: the North American experience. *Rivista Medica* 2007; 13 (4): 105-110.
7. Zanotti B., Verlicchi A., Skrap M.: Trattamenti radianti locali in singola dose dei tumori cerebrali: completamento della neurochirurgia. *Rivista Medica* 2005; 11 (1-2): 93-97.

DISCLAIMER. L'avvio dei trattamenti con il GliSite® è stato reso possibile grazie al contributo della Hypo-Alpe-Adria-Bank Spa, sede di Udine (Cattivello R.: *Innovativo trattamento di brachiterapia endocavitaria. Rivista Medica* 2005; 11 (1-2): 103-104).

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"**□ Esperienza mono-istituzionale del protocollo EORTC nel glioblastoma di nuova diagnosi: risultati a 2 anni su 60 pazienti**

F. PROIETTI, M. VALENTINO, A. DI PALMA, F. SATTA, I. PAVESE, M. DI PALMA, U. DE PAULA

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

OBIETTIVI. Chirurgia, radioterapia (RT) e chemioterapia con temozolomide (TMZ) rappresentano ad oggi il trattamento standard nei pazienti affetti da glioblastoma. Abbiamo già dimostrato l'applicabilità del protocollo EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer nella pratica clinica ⁽¹⁾ e con il presente aggiornamento presentiamo i risultati ad un follow up medio di 26 mesi.

MATERIALI E METODI. Dal 2001 al 2008 abbiamo trattato 60 pazienti (34 maschi e 26 femmine) con età media di 58 anni (range: 26-80), affetti da glioblastoma, istologicamente accertato. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un trattamento concomitante di RT + TMZ. Precedentemente al trattamento radio-chemioterapico, 25 pazienti sono stati sottoposti ad una chirurgia apparentemente completa, 25 parziale e 10 pazienti a sola biopsia. Successivamente i pazienti hanno effettuato un ciclo di RT per una dose totale di 60 Gy/30 frazioni concomitante a TMZ, somministrato secondo la schedula del protocollo EORTC⁽²⁾ di 75 mg/m² seguito da 6 cicli di TMZ adiuvante (250 mg/m²/5 die ogni 28).

RISULTATI. Il follow up medio (considerato dall'inizio della RT) è stato di 26 mesi, la sopravvivenza mediana di 13,3 mesi (range: 3-29 mesi) e la tossicità ematologia acuta è stata del 5,4% grado 1.

CONCLUSIONI. L'aggiornamento della nostra casistica a 26 mesi conferma il vantaggio in termini di sopravvivenza e la riproducibilità dello studio EORTC nella pratica clinica con modesta tossicità e buona compliance dei pazienti. La somministrazione prolungata di temozolomide fino a progressione è in fase di studio nella nostra casistica e dai dati preliminari si è dimostrata ben tollerata.

BIBLIOGRAFIA

1. Proietti F., Valentino M., Battista M., Di Palma A. Sattà F., Pavese I., Di Palma M., De Paula U.: Glioblastoma multiforme: il protocollo EORTC nella pratica clinica. L'esperienza dell'Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli di Roma. *Tumori Cerebrali* 2006; 2: 20-25.
2. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J.B., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., et al., for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352 (10): 987-996.

Corrispondenza: Prof. Ugo de Paula, Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Pietro Fatebenefratelli", via Cassia 600, 00189 Roma (RM), tel. 06-33582933, fax 06-33585745, e-mail: depaula.ugo@fbfrm.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 47.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Primi risultati del trattamento dei glioblastomi di prima diagnosi con terapia concomitante: tollerabilità, efficacia, qualità della vita e confronto con protocollo alternativo**

M. CAROLI, R. CAMPANELLA, C. MENGHETTI*, S. ZELLA, A. SALADINO, F. COSTA*, A. DE SANTIS*, S.M. GAINI

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

** U.O. di Neurochirurgia, Istituto Ortopedico "Galeazzi", Milano*

Il trattamento standard per i glioblastomi (GBM) di nuova diagnosi è attualmente da considerarsi l'asportazione chirurgica o la biopsia seguite da radio-chimioterapia concomitante secondo il protocollo Stupp e cicli mensili adiuvanti di temozolomide.

Presentiamo i primi risultati di questo trattamento in un gruppo di pazienti diagnosticati tra il 2004 e il 2006 che hanno completato almeno la fase concomitante del protocollo. Si tratta di 27 pazienti di età compresa fra i 32 e i 69 anni (età mediana 59 anni). Il KPS mediano iniziale è stato di 70. Di questi, 24 sono stati sottoposti a intervento di asportazione, mentre 3 alla sola biopsia. Tutti hanno completato la fase di radioterapia standard (dosaggio: 58-61 Gy) concomitante alla chemioterapia con temozolomide, ma una paziente (anni 69) ha dovuto interrompere il trattamento adiuvante al terzo ciclo per insorgenza di deterioramento neurologico e cognitivo e un secondo paziente (anni 59), al termine della fase concomitante, ha sviluppato un focolaio broncopneumonico, che ha ritardato l'inizio del trattamento adiuvante, e anch'egli un deterioramento cognitivo, che hanno negativamente condizionato la qualità della vita residua. Una paziente (anni 65) ha presentato un'importante piastrinopenia nella fase adiuvante che ha richiesto trasfusione piastrinica. Il Mini Mental State Evaluation (MMSE) mediano ad un anno di distanza è stato 24, e il KPS mediano al momento della recidiva è stato di 70 e ha permesso in

10 casi un reintervento (in uno di questi è stato posizionato Gliadel intracavitario) e in 7 casi l'impiego della fotemustina. Il tempo di progressione (TTP) mediano è stato di 13 mesi e la sopravvivenza totale mediana di 15 mesi (un terzo dei pazienti era vivo a due anni). I pazienti che non sono stati ritenuti candidabili al protocollo concomitante per il KPS, l'età e le condizioni neurologiche post-operatorie sono stati sottoposti a un protocollo di chemioterapia modificato con temozolomide caratterizzato da un ciclo iniziale post-operatorio della durata di 10 giorni (150 mg/m² per 5 giorni e 75 mg/m² per altri 5 giorni), seguito da radioterapia standard e successiva ripresa di cicli adiuvanti di chemioterapia con la stessa schedula per circa un anno o fino a progressione. I risultati di questo trattamento modificato in un gruppo di 37 pazienti trattati nello stesso periodo di tempo (range di età: 32-76 anni, età mediana: 66 anni), con KPS mediano di 60, di cui 22 operati e 3 biopsiati, hanno evidenziato un TTP mediano pari a 10 mesi e una sopravvivenza mediana totale di 13 mesi.

Questa prima esperienza con la terapia concomitante, che è proseguita successivamente, ci ha permesso di selezionare i pazienti candidati a questo tipo di trattamento in base all'età, al KPS e alle performances cognitive (MMSE). Escludendo i pazienti sopra i 70 anni in cui è preferibile un trattamento radioterapico a dosaggio ridotto (massimo 45 Gy), quelli con KPS inferiore a 70 (per la presenza di pa-

Corrispondenza: Dr.ssa Manuela Caroli, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico "Mangiagalli e Regina Elena", via F. Sforza 35, 20122 Milano (MI), tel. 02-55035502, fax 02-59902239, e-mail: man.caroli@tin.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 48-49.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

tologie associate e/o per la necessità di una fisioterapia riabilitativa post-operatoria) e i pazienti con deterioramento cognitivo basale, riteniamo allo stato attuale che tutti gli al-

tri pazienti possano beneficiare della radio-chemioterapia combinata sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita residua.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Studio osservazionale regionale del protocollo di Stupp nei gliomi maligni del Gruppo Neurochirurgico Oncologico Campano**

G. CANTATORE, M.S. DE' SANTI*, A. BELLOTTI**, R. CACACE, C. DE ROSA***, G. PARBONETTI[◇], C. PARLATO^{◇◇}, C. PECA^{◇◇◇}, A.M. PIPOLA*, E. SCARANO**

Presidio Ospedaliero "S. Maria di Loreto Nuovo", Napoli

** Presidio Ospedaliero "Umberto I", Nocera Inferiore (Salerno)*

*** AORN "S. Sebastiano e S. Anna", Caserta*

**** Presidio Ospedaliero "S. Giovanni Bosco", Napoli*

◇ Azienda Ospedaliera "G. Rummo", Benevento

◇◇ Facoltà di Medicina e Chirurgia, II Università degli Studi, Napoli

◇◇◇ Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

◆ Azienda Ospedaliera "G. Moscati", Avellino

◆◆ Presidio Ospedaliero "S. Maria delle Grazie", Pozzuoli (Napoli)

Le Neurochirurgie della Campania, nell'obiettivo di iniziare un percorso comune, hanno costituito un "Gruppo Neurochirurgico Oncologico Campano" che si prefigge di portare avanti un protocollo comune di diagnostica e terapia con la volontà di promuovere uno studio di biologia molecolare sui campioni di glioblastoma. A conferma della volontà di coesione si è iniziato con uno studio osservazionale su pazienti affetti da glioma di III e IV grado trattati con protocollo di Stupp.

Dai Centri che hanno fornito i dati si è visto che su 154 pazienti totali a 2 anni c'è una sopravvivenza mediana di 16 mesi, con un intervallo libero da malattia a 6 mesi del 70% ed un tempo di ripresa di malattia di 8 mesi.

Se consideriamo i 75 pazienti deceduti, la mediana di sopravvivenza è 14 mesi, con un intervallo libero di malattia a 6 mesi del 60% ed un tempo di ripresa di malattia di 8 mesi. Dei 54 viventi con un follow up superiore a 12 mesi la sopravvivenza totale è di 23 mesi, l'intervallo libero da malattia a 6 mesi è 75% e il tempo di ripresa di malattia è 12 mesi.

I risultati da noi ottenuti riflettono i dati della letteratura nel rispetto della qualità della vita offerta al paziente nel suo percorso terapeutico.

Abbiamo voluto presentare questo lavoro per sottolineare lo sforzo e la volontà del Gruppo dei neurochirurghi campani che si dedicano con costanza al settore neuro-oncologico.

Corrispondenza: Dr.ssa Giovanna Cantatore, U.O. di Neurochirurgia, Presidio Ospedaliero "S. Maria di Loreto Nuovo", ASL NA 1, via Vespucci, 80100 Napoli (NA), fax 081-201033, e-mail: cantagio@alice.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 50.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Sicurezza ed effettuabilità dell'aggiunta di chemioterapici locali con wafer di carmustina (BCNU) all'approccio standard multimodale ai gliomi di alto grado di nuova diagnosi**

M. SALVATI*[◇], C. BROGNA*, A. D'ELIA.*, A.G. MELONE*, J. LENZI*, M. ROJAS^{◇◇},
A. SANTORO*, A. RACO*, F. GIANGASPERO*[◇], R. DELFINI*

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

◇ Dipartimento di Neurochirurgia, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

◇◇ Neuroradiologia, Dipartimento Emergenze e Accettazione (DEA), Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Lo scopo di questo studio retrospettivo è di determinare la sicurezza e l'effettività del trattamento combinato con chirurgia e posizionamento intra-operatorio di wafer di carmustina (Gliadel) seguito dal trattamento adiuvante standard con radioterapia e chemioterapia concomitante e successive con temozolomide (TMZ) per i gliomi sopratentoriali di alto grado di prima diagnosi.

Nel periodo compreso tra febbraio 2006 e gennaio 2008, 32 pazienti sono stati trattati nel nostro Istituto per glioma cerebrale sopratentoriale di alto grado con chirurgia e posizionamento intra-operatorio di wafer di carmustina. Non sono state riscontrate complicazioni post-chirurgiche di alcun genere. Dopo un tempo medio di 4,8 (intervallo: 3-6 settimane), tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento adiuvante con radioterapia conformazionale con dosaggio medio di 60 Gy somministrati in 6 settimane e TMZ 75 mg/m² concomitanti; durante tale trattamento venivano effettuati esami ematici di routine. Dopo un periodo compreso tra le 3 e le 6 settimane dalla fine del trattamento combinato, tutti i pazienti hanno iniziato il regime di chemio-

terapia adiuvante a base di TMZ, 5 giorni ogni 28, al dosaggio di 200 mg/m², per un numero programmato di cicli non inferiore a 12. Una RM con mezzo di contrasto di controllo veniva effettuata routinariamente per tutti i pazienti ogni 3 mesi. Il follow up medio dopo l'intervento chirurgico è stato di 6,5 mesi (intervallo: 4-23 mesi). Il KPS medio prima dell'intervento è stato pari ad 80 (compreso tra 60 e 100), ed è rimasto immutato durante lo svolgimento della terapia adiuvante, anche alla sospensione degli steroidi. In 4 casi c'è stata evidenza radiologica di progressione di malattia, con un intervallo libero da malattia (PFS: progression free survival) rispettivamente di 6, 8, 9,5 e 13,6 mesi. Un paziente è deceduto a 14 mesi dall'intervento. Tutti gli altri pazienti risultano sopravvissuti.

In conclusione, l'integrazione della chemioterapia locale con i wafer di carmustina ed il regime adiuvante standard di radioterapia e chemioterapia concomitante e successiva appare essere del tutto sicura ed effettuabile, senza complicazioni aggiuntive legate alla combinazione dei trattamenti.

Corrispondenza: Prof. Maurizio Salvati, Dipartimento di Neuroscienze-Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), e-mail: salvati.maurizio@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 51.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Trattamento dei gliomi maligni con chemioterapia interstiziale (carmustina): nostra esperienza preliminare**

G. TONIATO, M. SKRAP

S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

INTRODUZIONE. In Europa l'incidenza dei tumori cerebrali primitivi varia da 3,7/100.000 a 10,5/100.000 persone l'anno, rispettivamente nelle donne olandesi e nei maschi greci; mentre negli Stati Uniti è pari a 7,3/100.000 persone l'anno. Oltre il 75% dei casi è costituito da gliomi maligni. Storicamente il trattamento di scelta dei gliomi maligni di alto grado consisteva nell'asportazione chirurgica, seguita da un ciclo di radioterapia e negli ultimi 30 anni anche dalla somministrazione di chemioterapia per via sistemica. Tuttavia quest'ultima terapia adiuvante non ha conseguito i risultati sperati, pur contribuendo ad un modesto allungamento della sopravvivenza media dei pazienti trattati. Per tale motivo in alcuni Centri è stato intrapreso un trattamento chemioterapico interstiziale, in grado di garantire un maggior controllo locale della neoplasia. Attualmente l'unico chemioterapico interstiziale in commercio è il wafer Gliadel, un polimero biodegradabile contenente 3,85% di carmustina (1,3 Bis[2-Chlorethyl]-1-Nitroso-urea: BCNU), che viene posizionato nel cavo chirurgico dopo l'asportazione del tumore.

MATERIALI E METODI. Dal settembre 2007 al gennaio 2008 presso la Neurochirurgia di Udine sono stati trattati con chemioterapia interstiziale (BCNU) 14 pazienti (6 maschi ed 8 femmine) operati per un glioma maligno. L'età media era di 56,2 anni (range: 36-77 anni). I criteri d'inclusione per questo tipo di trattamento comprendevano un'età preferenzialmente compresa tra i 18-65 anni, KPS = 70, la presenza di una lesione unica sovratentoriale e pazienti non

sottoposti precedentemente a terapia citoreducitiva e/o radioterapica. Abbiamo trattato un solo caso con età superiore ai 65 anni, poiché aveva una piccola lesione di alto grado ed un KPS di 100. I pazienti venivano sottoposti a risonanza magnetica (RM) cerebrale senza/con mezzo di contrasto entro 48 ore dall'intervento chirurgico. Successivamente in tutti i casi è stato eseguito un ciclo di radioterapia adiuvante. Il follow up consisteva nel monitoraggio clinico e neuroradiologico con RM cerebrale senza/con mezzo di contrasto da eseguire routinariamente circa ogni 4 mesi dopo l'intervento chirurgico.

RISULTATI. La mortalità peri-operatoria dopo l'intervento e l'impianto dei wafer di Gliadel nel cavo chirurgico era pari allo 0%. Il decorso post-operatorio è stato regolare con stazionarietà o miglioramento del quadro clinico rispetto al pre-operatorio in tutti i pazienti, ad eccezione di un caso. In tale circostanza la RM cerebrale eseguita subito dopo l'intervento evidenziava un edema peri-lesionale associato ad un modesto infarcimento emorragico del cavo chirurgico. I 4 casi, che per adesso hanno eseguito la RM cerebrale 4 mesi dopo l'intervento, non mostravano segni di ripresa della malattia.

CONCLUSIONI. L'aspetto tecnico di applicazione dei wafer di Gliadel non ha presentato sinora dei problemi. L'esperienza è iniziale e non c'è ancora un follow up di durata tale da avere un orientamento definitivo sull'efficacia del trattamento. Un problema da segnalare è stato quello amministrativo per l'acquisizione del farmaco.

Corrispondenza: Dr. Giovanni Toniato, S.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, piazzale S. Maria della Misericordia 15, 33100 Udine (UD), tel. 0432-552701, fax 0432-552700, e-mail: giovanni.toniato@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 52.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"**□ Temozolomide e Gliadel in associazione
in pazienti con glioblastoma recurrent**

P. GAVIANI, A. SILVANI, A. SALMAGGI, M. EOLI, E. LAMPERTI, A. BOTTURI, F. DI MECO, G. BROGGI,
L. FARISELLI, S. GUZZETTI, A. BOIARDI

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

INTRODUZIONE. La possibilità di somministrare un agente chemioterapico direttamente nella sede tumorale (chemioterapia loco-regionale) ha lo scopo di ottenere nella cavità residua all'intervento chirurgico concentrazioni di chemioterapico elevate per periodi lunghi, bypassando la barriera ematoencefalica e riducendo le tossicità sistemiche. Il primo approccio di questo tipo approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento dei gliomi maligni è rappresentato da polimeri impregnati con carmustina (Gliadel). Il trattamento con Gliadel è indicato nei pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità in aggiunta all'intervento chirurgico e alla radioterapia, nonché come aggiunta all'intervento chirurgico nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme (GBL) con recidive comprovate da esami istologici per i quali sia indicata la resezione chirurgica. In letteratura è riferito che il trattamento con Gliadel nei pazienti con GBL può determinare un vantaggio sulla sopravvivenza media di due mesi. È noto, inoltre, che i GBL metilati sono più sensibili alla terapia con alchilanti (Hegi M.E., Diserens A.C., Garlia T., Hamou M.F. et al.: *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352 (10): 997-1003*) e vi sono studi che indicano che la concomitante somministrazione di temozolomide con uno schema protratto dovrebbe avere lo scopo di spiazzare l'enzima riparatore e quindi di rendere più efficaci i trattamenti con nitrosuree (Wick W., Weller M.: *How lymphotoxic is dose-intensified temozolomide? The glioblastoma experience. J Clin Oncol 2005; 23 (18): 4235-4236*).

OBIETTIVO E METODI. Sulla base di queste considerazioni in Istituto è stato proposto uno studio pilota in cui sono stati associati la somministrazione di Gliadel dopo l'intervento chirurgico, la radioterapia e la somministrazione concomitante di temozolomide; lo scopo di questo studio è quello di migliorare l'efficacia del Gliadel anche in pazienti che non risultino metilati. Sono stati valutati 20 pazienti (13 maschi e 7 femmine) di età compresa fra 29 e 73 anni (mediana 47 anni) con diagnosi istologica di glioblastoma multiforme primitivo sottoposti presso il nostro Istituto ad intervento chirurgico con posizionamento di wafers di Gliadel (da un minimo di 2 ad un massimo di 8) e trattati per tre mesi consecutivi con temozolomide a dosaggio rispettivamente di 75 mg/m² e 90 mg/m² e radioterapia (dose totale 60 Gy). I pazienti sono stati seguiti con esami radiologici seriati ogni 2 mesi fino a progressione di malattia, valutando la tossicità derivante dal trattamento, TTP (time to progression), il PFS (progression free survival) a 6 mesi e la sopravvivenza.

RISULTATI E CONCLUSIONI. I risultati preliminari indicano un TTP mediano di 29 settimane ed un PFS a 6 mesi del 53,6%. Il trattamento con temozolomide è stato interrotto prematuramente in 6 pazienti (in un caso per progressione di malattia, in due casi il trattamento è stato interrotto per mielodepressione, in un caso per epatotossicità e in due casi per patologia polmonare). In due pazienti abbiamo osservato lieve mielodepressione che si è risolta spontaneamente permettendo comunque di proseguire il trattamento chemioterapico fino al termine dei 3 mesi.

Corrispondenza: Dr.ssa Paola Gaviani, Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: paolagaviani@hotmail.com, www.istitutobesta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 53.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Trattamento loco-regionale con doxorubicina liposomiale in pazienti con gliomi di alto grado**

P. GAVIANI, A. SILVANI, M. EOLI, A. SALMAGGI, E. LAMPERTI, A. BOTTURI, C. MARRAS,
C. FALCONE, A. BOIARDI*Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVO. La doxorubicina è risultata efficace nei gliomi di alto grado di linee cellulari di glioma in vitro⁽²⁾, tuttavia l'azione è limitata dallo scarso passaggio attraverso la barriera emato-encefalica (BEE) dovuto alla bassa liposolubilità. La doxorubicina liposomiale (Caelix®) permette un migliore passaggio della BEE e, utilizzata per via endovenosa, ha mostrato una certa efficacia in pazienti con gliomi di alto grado recorrente a fronte di una tossicità sistemica accettabile⁽¹⁾. L'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di valutare la possibilità di somministrazione di Caelix® per via loco-regionale attraverso catetere connesso a serbatoio di Rickam/Ommaya, con lo scopo di ottenere nella cavità residua all'intervento chirurgico concentrazioni di chemioterapico più elevate, bypassando la barriera emato-encefalica e riducendo la tossicità sistemica.

PAZIENTI E METODI. A partire dal gennaio 2007 sono stati trattati nel nostro Istituto con Caelix® 16 pazienti, 11 maschi e 5 femmine, di età compresa fra 28 e 72 anni (mediana: 51 anni), operati per glioma sopratentoriale e trattati con radioterapia e chemioterapia sistemica. Tre pazienti hanno eseguito il trattamento loco-regionale come prima linea in associazione a chemioterapia sistemica, mentre in 13 pazienti la doxorubicina liposomiale è stata somministrata in seconda o terza linea di trattamento.

RISULTATI E CONCLUSIONI. Ad oggi 5 pazienti stanno ancora eseguendo il trattamento loco-regionale, mentre in 11 pazienti il trattamento è concluso (in due casi per la comparsa di ematoma intracerebrale, in un caso per la presenza di edema massivo e negli altri pazienti per progressione di malattia). Tredici pazienti sono vivi e 3 sono deceduti per progressione di malattia. Il trattamento ha presentato un profilo di tollerabilità paragonabile a quello osservato in altri trattamenti loco-regionali.

BIBLIOGRAFIA

1. Fabel K., Dietrich J., Hau P., Wismeth C., Winner B., Przywara S., Steinbrecher A., Ullrich W., Bogdahn U.: Long-term stabilization in patients with malignant glioma after treatment with liposomal doxorubicin. *Cancer* 2001; 92 (7): 1936-1942.
2. Manome Y., Kobayashi T., Mori M., Suzuki R., Funamizu N., Akiyama N., Inoue S., Tabata Y., Watanabe M.: Local delivery of doxorubicin for malignant glioma by a biodegradable PLGA polymer sheet. *Anticancer Res* 2006; 26 (5A): 3317-3326.

Corrispondenza: Dr.ssa Paola Gaviani, Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: paolagaviani@hotmail.com, www.istitutobesta.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 54. ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ **Bevacizumab + irinotecan in pazienti con glioma di alto grado in progressione dopo terapia standard**

E. TREVISAN, S. GRECO CRASTO*, D. GUARNERI, E. LAGUZZI, I. MORRA**, L. RIZZO***, R. RUDÀ, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette", Torino

** U.O. di Radiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette", Torino*

*** Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Infantile "Regina Elena", Torino*

**** U.O. di Radiologia, Azienda Sanitaria Ospedaliera "S. Luigi Gonzaga", Università degli Studi, Torino*

BACKGROUND. La risposta al trattamento standard con radioterapia (RT) e temozolomide concomitante/adiuvante e con nitrosouree nei pazienti con glioblastoma (GBM), soprattutto con MGMT non metilato, è modesta. L'espressione di VEGF nei GBM si associa ad una prognosi peggiore. Dati preliminari sull'utilizzo di bevacizumab + irinotecan in pazienti con glioma di alto grado in progressione hanno dimostrato una "response rate" del 43-57%^(1,2,3).

OBIETTIVI. Valutare la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) a sei mesi, la risposta al trattamento, la durata della risposta, il profilo di tollerabilità e la sopravvivenza totale (OS) dopo bevacizumab + irinotecan in pazienti con glioma di alto grado in progressione dopo terapia standard.

PAZIENTI E METODI. Dal novembre 2007 al febbraio 2008 abbiamo arruolato 11 pazienti con diagnosi di glioma di alto grado in progressione dopo terapie standard (RT con o senza temozolomide concomitante/adiuvante, almeno una linea di terapia con nitrosouree alla prima progressione (CCNU e procarbazine e/o fotemustina). L'età mediana dei pazienti al momento della terapia era di 50 anni (range: 29-60). Nove pazienti sono stati trattati con bevacizumab 10 mg/kg e.v. e irinotecan 340 mg/m² (nei pazienti in terapia con antiepilettici induttori enzimatici) o 125 mg/m² (nei pazienti che non assumono antiepilettici o in terapia con farmaci non induttori), previa somministrazione di un antiemetico. Due pazienti sono stati trattati con solo bevacizumab per persistente mielotossicità grado 3 da precedenti

trattamenti. Sono stati somministrati 27 cicli totali. La risposta è stata valutata in relazione all'andamento clinico, al dosaggio degli steroidi e alla risposta radiologica sulla RM (secondo i criteri di MacDonald).

RISULTATI. La tolleranza al trattamento è stata buona: tossicità gastroenterologica lieve (grado 1) (diarrea/dolori addominali in 4/9 pazienti valutabili); leuco-piastrinopenia grado 3 in 2/9 valutabili; astenia di grado lieve-moderato (grado 1-2) in 5/9 valutabili; un solo riscontro occasionale di microsanguiamento intralesionale sulla RM; nessun evento trombotico. 7/9 pazienti al primo controllo di RM, dopo 1-3 somministrazioni (2-6 settimane dall'inizio del trattamento) hanno presentato una riduzione dell'area lesionale (minor response: MR e partial response: PR), 2/9 una stabilizzazione radiologica (stable disease: SD). Un solo paziente ha interrotto il trattamento dopo 5 somministrazioni per progressione clinico-radiologica.

CONCLUSIONI. I risultati sono molto preliminari, ma incoraggianti. La tollerabilità al trattamento è buona. Il reclutamento di nuovi pazienti continua; di particolare interesse però la correlazione tra risposta e stato di metilazione dell'MGMT (ipotizzabile un trattamento con bevacizumab e irinotecan come prima linea nei pazienti con glioblastoma non metilati di nuova diagnosi?).

BIBLIOGRAFIA

1. Chen W., Delaloye S., Silverman D.H., Geist C., Czernin

Corrispondenza: Dr.ssa Elisa Trevisan, Unità Operativa di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 55-56.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

- J., Sayre J., Satyamurthy N., Pope W. et al.: Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18F] fluorothymidine positron emission tomography: a pilot study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (30): 4714-4721.
2. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd, Marcello J., Reardon D.A., Quinn J.A., Rich J.N., Sathornsumetee S., Gururangan S., Sampson J., Wagner M., Bailey L., Bigner D.D., Friedman A.H., Friedman H.S.: Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25 (30): 4722-4729.
3. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd, Dowell J.M., Reardon D.A., Quinn J.A., Rich J.N., Sathornsumetee S., Gururangan S., Wagner M. et al.: Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (4): 1253-1259.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ Re-irradiazione dei glioblastomi cerebrali Esperienza del Gruppo Neuro-oncologico dell'Ospedale di Terni

F. TRIPPA, C. GIORGI*, S. COSTANTINI**, M. CASALE, R. ROSSI, P. ANSELMO, E. MARANZANO

*S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni*** Consulente di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni**** Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma*

INTRODUZIONE. Nonostante i recenti miglioramenti nel trattamento dei glioblastomi cerebrali (GBM), nella quasi totalità dei casi questi tumori recidivano entro 12 mesi dalla diagnosi. Il 90% delle recidive è in prossimità del sito iniziale di malattia che ha già ricevuto una radioterapia (RT). La tolleranza alle radiazioni ionizzanti del tessuto cerebrale sano ed il performance status (PS) dei pazienti sono i principali fattori che possono limitare la re-irradiazione. La radiochirurgia (SRS) o la radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) consentono di somministrare elevate dosi di radiazioni al tumore risparmiando i tessuti sani circostanti. Si riporta la nostra esperienza relativa a 16 pazienti con GBM recidivi sottoposti a re-irradiazione con SRS o FSRT. **MATERIALI E METODI.** Dal novembre 2001 al gennaio 2008, 16 pazienti con GBM recidivo sono stati sottoposti a re-irradiazione con SRS o FSRT. L'età mediana dei pazienti era 56 anni (range: 27-81) ed il PS Karnofsky mediano 95 (range: 60-100). Al momento della re-irradiazione, secondo la classificazione RPA, i pazienti erano così distribuiti: 1 paziente in classe V, 11 in classe IV e 14 in classe III. Quindici pazienti erano stati sottoposti a trattamento chirurgico ed uno alla sola biopsia della lesione. La dose mediana della prima RT è stata di 60 Gy (range: 30-66 Gy) e tutti i pazienti avevano ricevuto una chemioterapia concomitante con temozolomide. L'intervallo mediano fra il I ed il II ciclo di RT è stato di 9,5 mesi (range: 4-24). Il volume mediano delle lesioni re-irradiate è stato di 8 cc (range: 1,4-147 cc). Utilizzando un acceleratore lineare di energia 5 MV dotato di un collimatore micro-multilamellare di-

namico (3D-LINE), 9 (60%) pazienti sono stati sottoposti a SRS con una dose mediana di 17,5 Gy (range: 12-25 Gy) e 7 (40%) a FSRT. Le dosi di FSRT sono state di 15 Gy in 5 frazioni (4 pazienti) e di 36 Gy in 12 frazioni (3 pazienti). Il valore mediano della dose biologica equivalente (BED) cumulativa è stata di 232 al parenchima sano ($\alpha/\beta = 2$ Gy) e di 110,5 al tumore ($\alpha/\beta = 10$ Gy).

RISULTATI. Il follow up mediano calcolato dalla data della diagnosi iniziale e della re-irradiazione è stato rispettivamente di 45 mesi (range: 10-93) e 33 mesi (range: 1-74). Al momento della nostra analisi 13/16 pazienti sono valutabili per la risposta al trattamento. In 12 casi (92%) c'è stata stazionarietà, in un caso (8%) progressione. La durata mediana della risposta dopo re-irradiazione è stata di 5 mesi (range: 2-16). La sopravvivenza mediana dalla prima irradiazione è stata di 21,5 mesi (range: 1-23), quella dalla re-irradiazione di 7 mesi (range: 1-23). Il trattamento è stato ben tollerato, senza alcuna tossicità clinica acuta e tardiva. La tossicità radiologica è stata studiata con la risonanza magnetica: 2 pazienti (15%) hanno presentato edema cerebrale e 3 pazienti (23%) un quadro compatibile con necrosi della regione re-irradiata.

DISCUSSIONE. I nostri dati preliminari suggeriscono che la re-irradiazione con SRS o FSRT è un approccio fattibile e potenzialmente efficace nel trattamento delle recidive dei GBM. Rimane essenziale la selezione dei pazienti da trattare: oltre al PS devono essere considerati l'intervallo di tempo fra la prima e la seconda RT e la dose cumulativa erogata.

Corrispondenza: Dr. Fabio Trippa, Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Maria", via T. di Joannuccio 1, 05100 Terni (TR), tel. 0744-205729, e-mail: fabiotrippa@tin.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 57.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"GLIOMI DI ALTO GRADO"

□ Associazione della temozolomide alla radioterapia per il trattamento dei gliomi anaplastici di nuova diagnosi

M. SIMONELLI, G.L. BANNA[◇], P. NAVARRIA*, E. AIMAR**, P. ZUCALI, F. DE VINCENZO, P. GAETANI**, R. RODRIGUEZ Y BAENA**, M. SCORSETTI*, A. SANTORO

Dipartimento di Oncologia Medica e Ematologia, Istituto Clinico "Humanitas", Rozzano (Milano)

** U.O di Radioterapia, Istituto Clinico "Humanitas", Rozzano (Milano)*

*** U.O di Neurochirurgia, Istituto Clinico "Humanitas", Rozzano (Milano)*

◇ Divisione di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Vittorio Emanuele", Catania

BACKGROUND. L'astrocitoma anaplastico (AA), l'oligodendroglioma anaplastico (AOD) e l'oligoastrocitoma anaplastico (AOA) sono tumori rari che presentano una prognosi variabile in relazione alla loro eterogeneità istologica e alla differente chemio-radio sensibilità. La presenza di una componente oligodendrogliale è spesso associata ad una LOH 1p/19q e ad una maggiore sopravvivenza globale. Attualmente, l'associazione della chemioterapia alla radioterapia per il trattamento dei gliomi anaplastici non è sostenuta da dati di letteratura. Abbiamo valutato l'associazione della chemioterapia alla radioterapia nel trattamento dei gliomi anaplastici in termini di tollerabilità, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale.

METODI. In uno studio di fase II, pazienti con diagnosi di glioma anaplastico confermata istologicamente, Karnofsky Performance Status (KPS) \geq 40, adeguata funzionalità d'organo, non sottoposti a chemioterapia in precedenza, dopo la chirurgia iniziale sono stati trattati con radioterapia a campi limitati una volta al giorno, 5 giorni alla settimana, per una dose totale di 60 Gy suddivisi in 30 frazioni (2 Gy per frazione) con concomitante somministrazione di temozolomide (TMZ) (75 mg/m² per 7 giorni alla settimana) seguita da 6 cicli di mantenimento TMZ a 200 mg/m² nei giorni 1-5 ogni 28 giorni.

RISULTATI. Dal settembre 2004 al luglio 2007, sono stati arruolati 20 pazienti, 13 maschi e 7 femmine, con un'età

mediana di 51 anni (range: 22-72), e una mediana di KPS di 80 (range: 40-100). Nove pazienti erano affetti da AOD (45%), 8 da AA (40%), 2 da AOA (10%), 1 (5%) da gliosarcoma. Nove pazienti (45%) sono stati sottoposti ad una resezione chirurgica completa, 4 (20%) ad una resezione parziale, e 7 (35%) ad una biopsia diagnostica. Un paziente (5%) ha sviluppato una severa spondilodiscite, 1 paziente (5%) herpes labiale, entrambe le complicanze sono probabilmente da attribuire alla concomitante terapia di supporto con cortisone; in 1 paziente (5%) con AOD la radioterapia e la concomitante chemioterapia con TMZ sono state interrotte a 44 Gy a causa dell'edema cerebrale, ma la terapia di mantenimento con TMZ è stata successivamente completata; 12 pazienti (60%) hanno manifestato nausea e/o vomito di grado 1-2, 6 pazienti (30%) astenia di grado 1-2. Con una mediana di follow up di 22 mesi (range: 8-68), la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza libera da progressione a sei mesi sono risultate di 14,4 mesi e dell'80%, rispettivamente; la sopravvivenza globale ad un anno è risultata essere dell'84,7%, mentre la sopravvivenza globale mediana non è ancora stata raggiunta. L'analisi per LOH 1p/19q è attualmente in corso.

CONCLUSIONI. L'associazione della temozolomide alla radioterapia nello schema di trattamento integrato dei gliomi anaplastici è ben tollerata, ma la sua effettiva attività richiede conferma in futuri studi clinici randomizzati.

Corrispondenza: Dr. Matteo Simonelli, Dipartimento di Oncologia Medica e Ematologia, Istituto Clinico "Humanitas", via Manzoni 56, 20089 Rozzano (MI), tel. 02-82243511, fax 02-82246589, email: matteo.simonelli@gmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 58.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Biologia e patologia

COMUNICAZIONI:

Moderatori (prima parte):

A. Gulino (Roma) e B. Pollo (Milano)

Moderatori (seconda parte):

M. Amini (Roma) e M. Del Basso De Caro (Napoli)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Espressione dei fattori di crescita nei tumori cerebrali:
correlazione con grado istologico, recidiva e sopravvivenza**

M. DEL BASSO DE CARO, A. SICILIANO, C. PECA*, A. COLELLA*, A. GIAMUNDO*,
G. PETTINATO, F. MAIURI*

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

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI. Questo studio è stato condotto allo scopo di valutare l'espressione di alcuni fattori di crescita in una serie di tumori cerebrali primitivi e di definire la loro correlazione con il grado tumorale, la recidiva e la sopravvivenza.

MATERIALI E METODI. L'espressione di VEGF, EGFR, tenascina, TGF, PDGF e p53 è stata studiata in 40 tumori cerebrali primitivi ed in 46 tumori recidivi; si tratta di tumori sia di basso che di alto grado, istologicamente astrocitomi, oligodendrogliomi, glioblastomi ed ependimomi. La presenza ed il grado di positività è stato correlato con il grado di malignità, l'intervallo ed il tipo di recidiva, la sopravvivenza.

RISULTATI. Una correlazione con il grado di malignità del tumore è stata riscontrata per quasi tutti i fattori studiati, eccetto che per la tenascina e per gli isomeri $\beta 1$ e $\beta 2$ del TGF. La correlazione è stata osservata sia in tumori astrocitari che oligodendrogliali, mentre gli ependimomi hanno

mostrato differenze significative solo per l'EGFR. I tumori di basso grado che hanno recidivato come forme anaplastiche hanno mostrato espressione dei fattori di crescita abbastanza simili ai gliomi di alto grado alla prima diagnosi e significativamente più marcata rispetto a quella dei tumori di basso grado, sia alla prima diagnosi che alla recidiva. Inoltre, i tumori di basso grado che hanno recidivato come basso grado hanno mostrato tempo medio di recidiva significativamente più lungo (9,5 anni *versus* 5,4 anni) e migliore sopravvivenza mediana (8,3 anni *versus* 5,4 anni) rispetto a quelli recidivati come forme anaplastiche.

CONCLUSIONI. Lo studio immunohistochimico dell'espressione di VEGF, EGFR, TGF $\beta 2$, TGF $\beta 3$, PDGF e p53 nei gliomi di basso grado alla prima diagnosi può essere di aiuto nel differenziare quelli ad evoluzione più lenta e sopravvivenza maggiore, da quelli con maggiore potenziale di progressione di malignità.

Corrispondenza: Prof. Francesco Maiuri, Cattedra di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462581, fax 081-7462488, e-mail: frmaiuri@unina.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 61.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Identificazione di nuovi targets molecolari antineoplastici: studio *in vitro* su linee cellulari umane di astrocitoma**B. BUCCI, D. AMENDOLA, M. DE SALVO, R. MARCHESE, C. VERGA FALZACAPPA*, A. STIGLIANO*,
E. BRUNETTI, U. DE PAULA***Centro Ricerca, Ospedale "S. Pietro Fatebenefratelli", Roma*** Cattedra di Endocrinologia, II Facoltà di Medicina, Università degli Studi "La Sapienza", Roma**** Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Pietro Fatebenefratelli", Roma*

RAZIONALE. Nonostante i notevoli progressi raggiunti nel trattamento dei tumori solidi umani la sopravvivenza dei pazienti neoplastici non è significativamente migliorata nel corso degli ultimi anni. In particolare, l'astrocitoma rappresenta il più diffuso tumore cerebrale di derivazione neuro-ectodermica in cui il trattamento convenzionale chemio-radioterapico risulta inefficace. Per questa ragione lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche anti-tumorali rappresenta un settore di particolare interesse.

MODELLO SPERIMENTALE. Abbiamo studiato l'effetto anti-proliferativo della riduzione del livello d'espressione della proteina Myc in due modelli umani di astrocitoma (T98G e ADF), che esprimono una p53 inattiva, utilizzando un sistema d'espressione Ecdisono-Inducibile.

RISULTATI. L'effetto antiproliferativo della down-regolazione di Myc risulta in un accumulo delle cellule nella fase G1 del ciclo cellulare ed in una inibizione della proliferazione cellulare caratterizzata da un rallentamento delle cellule nella fase S. L'alterazione del *checkpoint* G1 è cau-

sata dall'inattivazione del complesso ciclina D1/cdk4 via up-regolazione degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti p57^{kip2} e p27^{kip1}. p57^{kip2} sembra promuovere l'accumulo, la formazione e la stabilizzazione del complesso binario ciclina D1/cdk4, che inattivando Rb, previene l'entrata delle cellule nella fase S. Inoltre, il complesso ciclina D1/cdk4 sequestra p27^{kip1}, rendendo p27^{kip1} non abile ad attivare il complesso ciclina E/cdk2. La down-regolazione di c-Myc supera la resistenza all'induzione del processo apoptotico mitocondriale causata dalla presenza di una forma mutata della caspase 9 via rilascio della proteina Smac/Diablo che determina l'attivazione della caspase 3. In particolare, Smac/Diablo attiva la degradazione del proteasoma riducendo i livelli d'espressione di c-IAP1 e c-IAP2 (inibitori dell'apoptosi).

CONCLUSIONE. I nostri dati suggeriscono che c-Myc potrebbe essere considerato un potenziale target per identificare nuove strategie terapeutiche antineoplastiche nel trattamento dell'astrocitoma.

Corrispondenza: Prof. Ugo de Paula, Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Pietro Fatebenefratelli", via Cassia 600, 00189 Roma (RM), tel. 06-33582933, fax 06-33585745, e-mail: depaula.ugo@fbfrm.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 62.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Espressione differenziale di un panel di miRNA
in tumori cerebrali astrogliali con diverso grado di malignità**

C. TOMASELLO, F. MAIO*, M. AGUENNOUZ*, A. CONTI*, S. CARDALI*, N. LANZANO*, D. LA TORRE*,
F.F. ANGILERI*, A. GERMANÒ*, G. ALTAVILLA, G. VITA*, A. CALISTO*, F. TOMASELLO*

Dipartimento di Patologia Umana,

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

I microRNAs (miRNA) sono una classe di piccole molecole di RNA composte da 18 a 25 nucleotidi e modulano l'espressione genica attraverso un processo di interferenza dell'RNA (RNAi). L'RNAi è un meccanismo di silenziamento post-trascrizionale presente nella maggior parte degli organismi eucarioti, in cui l'esposizione all'RNA a doppia elica induce la degradazione dell'RNA messaggero (mRNA) omologo. I miRNA agiscono sul target di mRNA a livello della regione non tradotta 3' (UTRs) dell'mRNA target determinando la repressione traslazionale e/o degradazione diretta. Si stima che i mammiferi possano codificare sino a 1.000 miRNA, regolando l'espressione di circa il 30% dei geni. Sebbene più di 530 miRNA siano stati identificati, molto resta ancora da capire sui meccanismi cellulari e il loro ruolo nello sviluppo delle malattie. I miRNA sono coinvolti nel controllo di molti processi cellulari fondamentali, quali lo sviluppo cellulare, la divisione delle cellule staminali, e l'apoptosi. Le variazioni della loro espressione potrebbe quindi svolgere un ruolo nello sviluppo di diverse patologie incluso il cancro. Un loro ruolo è stato identificato in numerose neoplasie nell'uomo, quali le leucemie, il cancro del polmone, del colon, della mam-

mella e in molti altri istotipi. Un ruolo dei miRNA è stato altresì suggerito nella patogenesi del glioblastoma (GBM). In questo studio abbiamo analizzato l'espressione di una serie di miRNA umani in tumori cerebrali astrogliali con diverso grado di malignità. È stata utilizzata la real time PCR ed il Northern Blot per valutare l'espressione di miRNA 21, 221, 128a, 128b, 128c, 181a, 181b, 181c in campioni di astrocitoma a diversa malignità ottenuti da pazienti adulti sottoposti a resezione del tumore. I campioni studiati sono stati istologicamente verificati come: glioblastoma multiforme (5 campioni), astrocitoma anaplastico (5 campioni), e astrocitoma diffuso di basso grado (5 campioni). I risultati dello studio indicano una differenza significativa di espressione tra tessuto normale ed i campioni tumorali. In particolare, miRNA 21 e 221 sono risultati iperespressi nei campioni tumorali; al contrario i miRNA 128 e 181 sono risultati ipoespressi rispetto al tessuto cerebrale sano. È stata altresì evidenziata una espressione differenziale di miRNA in tumori con diverso grado di malignità. Questi risultati confermano l'ipotesi che i miRNA possano svolgere un ruolo nel processo di carcinogenesi e progressione tumorale dei gliomi.

Corrispondenza: Dr.ssa Chiara Tomasello, Dipartimento di Patologia Umana-Oncologia Medica, Policlinico Universitario "G. Martino", via Consolare Valeria 1, 98100 Messina (ME), tel. 090-2213255-3231, e-mail: chiaratom@interfree.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 63.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Effetto del blocco farmacologico dei recettori metabotropici del glutammato: risonanza magnetica in modelli sperimentali ottenuti dall'impianto di linee cellulari continue, cellule primarie e staminali di glioblastoma umano**

G. CARPINELLI*, A. ARCELLA[◇], G. BATTAGLIA[◇], F. SANTORO*, R. DE MARIA**, F. PODO*, M. ORLANDI**[◇], D. MELCHIORRI[◇], F. GIANGASPERO^{◆◆}, F. NICOLETTI[◇]

* Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

** Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

[◇] IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

[◆] Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

^{◆◆} Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Il glioma rappresenta la forma di tumore cerebrale primitivo più frequente e, in particolare, il glioblastoma multiforme (GBM), con alta capacità infiltrante ed elevata eterogeneità, è considerato uno dei più aggressivi. Nonostante i numerosi studi clinici e sperimentali il trattamento di tali tumori è ancora poco soddisfacente.

Precedenti studi in vitro su linee cellulari derivate da tumori cerebrali umani hanno mostrato come il trattamento con un antagonista dei recettori metabotropici del glutammato (mGlu) del gruppo II, LY341495, avesse effetti sulla proliferazione cellulare, sull'attivazione dei pathways delle MAP chinasi e fosfatidilinositolo-3-chinasi e sull'espressione delle cicline D1/2.

Nel presente lavoro sono descritti differenti modelli di GBM, impiantati in topi immunodeficienti, al fine di studiare l'attività dell'antagonista LY341495. I tumori sono stati ottenuti dall'inoculo, nel nucleo caudato, di differenti tipi cellulari e la crescita è stata monitorata mediante tecniche di RM con un sistema operante a 4,7 tesla.

Un primo modello analizzato è stato ottenuto dall'inoculo di cellule di una linea stabilizzata di glioma umano (U87MG) che esprimevano i recettori mGlu2/3. Il tumore si sviluppa in tempi rapidi ed in condizioni riproducibili. Gli animali presentavano una massa tumorale macroscopi-

camente omogenea all'interno del parenchima cerebrale. Le immagini RM pesate in T1 con mezzo di contrasto paramagnetico sono state effettuate ogni 7 giorni ed hanno permesso di localizzare il tumore attraverso un incremento di segnale sia nel punto di inoculo sia ai margini dell'area tumorale, evidenziando un'inibizione della crescita tumorale nel gruppo trattato per 28 giorni con LY341495 (dose: 10 mg/kg/die).

Appare sempre più evidente come la crescita tumorale e le metastasi siano guidate da una piccola sub-frazione cellulare che possiede capacità di auto-rinnovamento, crescita e migrazione. Tali cellule, definite come "cellule staminali tumorali", sono state isolate in numerosi tumori, inclusi quelli gliali. Inoltre, le cellule staminali tumorali, isolate da glioblastoma, esprimono i recettori mGlu3.

In una seconda fase dello studio è stato, quindi, messo a punto un modello di tumore ottenuto dall'inoculo di cellule staminali tumorali. La somministrazione di 1 mg/kg dell'antagonista LY341495 e dell'agonista LY379268 del recettore mGlu2/3, per circa 100 giorni dopo l'inoculo, ha evidenziato che il trattamento con l'antagonista inibiva la capacità di sviluppo e di infiltrazione delle cellule nel parenchima cerebrale, mentre l'agonista produceva un effetto opposto. Le immagini RM pesate in T1 hanno mostrato

Corrispondenza: Dr.ssa Giulia Carpinelli, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, viale Regina Elena 299, 00161 Roma (RM), tel. 06-49902567, fax 06-49387143, e-mail: giulia.carpinelli@iss.it, www.iss.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 64-65.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

aree di iperintensità molto piccole, confermate da una dettagliata analisi istologica. Tale risultato era supportato da studi condotti su colture in vitro, i quali avevano dimostrato un evidente effetto dell'antagonista LY341495.

Infine, analisi in vitro su coltura primaria di cellule di GBM isolate da paziente hanno risposto all'attività dell'antagonista e a protocolli combinati con altri farmaci con-

venzionali. Questo risultato ha suggerito l'importanza dello studio in vivo, su un modello ottenuto da cellule di GBM isolate da paziente, di LY341495 ed il suo effetto in associazione a farmaci convenzionali. Analisi RM su tale modello animale hanno mostrato caratteristiche di crescita tumorale idonee alla verifica in vivo di tali protocolli sperimentali.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ Effetto delle radiazioni ionizzanti sull'espressione di molecole di chemioresistenza

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

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

** U.O. di Neurologia II, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

*** U.O. Laboratorio Analisi Cliniche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

**** U.O. di Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

♦ Dipartimento di Biologia, III Università degli Studi, Roma

È stata precedentemente studiata l'espressione di molecole responsabili di chemioresistenza nei gliomi, meno noto è il possibile effetto delle radiazioni ionizzanti utilizzate nella radioterapia sull'espressione di queste proteine. Inoltre, non è stato investigato l'effetto delle radiazioni sull'espressione delle molecole di chemioresistenza nelle popolazioni cellulari non tumorali del cervello che vengono in parte colpite dalle radiazioni: astrociti, cellule della microglia e cellule endoteliali.

Scopo del nostro lavoro è stato indagare l'effetto delle radiazioni sull'espressione in citofluorimetria di MRP1, MRP3, MRP5 (Multidrug-Resistance Proteins), Pgp (P-glycoprotein) e GST-p (Glutathione-S-Transferase π) in cellule non trattate e in cellule irraggiate con 2 e 8 Gy (LINAC). Sono state valutate due linee cellulari di glioblastoma, le U87, radioresistenti, e le A172, radiosensibili, una coltura primaria di microglia umana, una di astrociti umani e una di cellule endoteliali di vena ombelicale umana (HUVECs) co-coltivate con gli astrociti.

L'analisi è stata effettuata subito dopo l'irraggiamento e dopo 1, 3 e 24 ore.

Le U87 esprimono alti livelli di Pgp, intermedi di GST, bassi di MRP3; sono assenti MRP1 e 5. Dopo irraggiamento con 2 Gy, GST è meno espresso che nel controllo al tempo 0 e a 1 ora; dopo irraggiamento con 8 Gy, Pgp e GST si mantengono meno espressi del controllo a tutti i tempi.

Le A172 esprimono alti livelli di Pgp, intermedi di GST e MRP5, bassi di MRP1 e 3. Dopo irraggiamento con 2 Gy non si evidenziano delle variazioni significative; subito dopo irraggiamento con 8 Gy si ha in generale una diminuita espressione, seguita da iperespressione a 1 e 3 ore, mentre a 24 ore non si hanno variazioni significative.

Le HUVECs cresciute con gli astrociti, gli astrociti e le cellule di microglia esprimono MRP5, MRP1, Pgp e GST a livelli medio/bassi, MRP3 è praticamente assente. MRP1 e 5 sono generalmente meno espresse entro poche ore dall'irraggiamento; a 24 ore MRP5 rimane meno espressa solo negli astrociti e nelle HUVECs dopo irraggiamento con 8 Gy. Pgp è variamente ipo- e iper-espressa dopo irraggiamento con 2 Gy nelle HUVECs e negli astrociti, mentre non cambia nella microglia. Dopo irraggiamento con 8 Gy Pgp è sempre iper-espressa, anche nella microglia. Negli astrociti, in seguito ad irraggiamento con 2-8 Gy, GST, dopo un'iniziale iper-espressione, a 24 ore non mostra variazioni. Nella microglia e nelle HUVECs l'espressione è aumentata solo dopo irraggiamento con 8 Gy.

Questi dati preliminari suggeriscono che le radiazioni ionizzanti utilizzate per la terapia di tumori cerebrali potrebbero influire sull'espressione di molecole di chemioresistenza da parte sia del tumore sia delle cellule sane che lo circondano, e quindi sulla suscettibilità del tessuto ad un successivo trattamento chemioterapico.

Corrispondenza: Dr.ssa Chiara Calatozzolo, U.O. di Neurologia II, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942455, fax 02-23942535, e-mail: chiara.calatozzolo@istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 66.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Attività radio-sensibilizzante del temozolomide attraverso l'attivazione del pathway apoptotico mitocondriale: studio *in vitro* su linee cellulari umane di astrocitoma**

M. DE SALVO, B. BUCCI, D. AMENDOLA, E. BRUNETTI, G.H. RAZA*, R. EL GAWHARY*, U. DE PAULA*

Centro Ricerca, Ospedale "San Pietro Fatebenefratelli", Roma

* Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "San Pietro Fatebenefratelli", Roma

RAZIONALE. Ormai da qualche anno il temozolomide (TMZ) si è affiancato alla radioterapia (RT) nel trattamento post-operatorio dei gliomi ad alto grado. Parte degli iniziali successi della combinazione, sono senza dubbio riconducibili alla attività radiosensibilizzante del TMZ, anche se non ne è completamente definito il meccanismo di azione. La capacità dell'astrocitoma di attivare il processo apoptotico sembra essere soppressa a causa della presenza di mutazioni a livello di geni oncosoppressori, quali la p53, che determinano la repressione di molecole proapoptotiche o mutazioni a livello della caspase 9, effettore del processo di morte cellulare programmata attraverso l'attivazione diretta/indiretta della caspase 3. Tali mutazioni rendono quindi l'astrocitoma resistente all'apoptosi indotta da agenti radio-chemioterapici e pertanto una riduzione dei livelli di attivazione della soglia apoptotica presenta una notevole attrattiva per la terapia dell'astrocitoma.

MODELLO SPERIMENTALE. Abbiamo studiato l'effetto del TMZ somministrato da solo o in combinazione con la ra-

dioterapia (TMZ + 5 Gy) sulla proliferazione cellulare, il ciclo cellulare e l'induzione del processo apoptotico in due modelli umani di astrocitoma.

RISULTATI. In questo lavoro abbiamo osservato che nelle linee cellulari umane T98G e ADF il trattamento con TMZ (alla dose 270 µM) in combinazione con la radioterapia (alla dose di 5 Gy) ha determinato un aumento del livello d'espressione della proteina c-Myc (regolatore chiave della crescita cellulare e dell'induzione del processo apoptotico). A livello cellulare, il trattamento combinato (TMZ + 5 Gy) ha prodotto un accumulo delle cellule nella fase G2 del ciclo cellulare, interferendo con eventi che permettono la fuoriuscita delle cellule dal compartimento G2 e la transizione in G1. Inoltre, il trattamento combinato ha incrementato fortemente l'apoptosi indotta dal solo trattamento con TMZ.

CONCLUSIONE. Queste evidenze sperimentali suggeriscono che il trattamento con il TMZ sensibilizza le cellule di astrocitoma alla radioterapia grazie all'attivazione del processo apoptotico.

Corrispondenza: Prof. Ugo de Paula, Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Pietro Fatebenefratelli", via Cassia 600, 00189 Roma (RM), tel. 06-33582933, fax 06-33585745, e-mail: depaula.ugo@fbfrm.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 67.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Pattern vascolare ed infiltrativo ed effetto della terapia antiangiogenica in un modello di glioma maligno generato da human glioma cancer stem cells in nude mice**

C. VERPELLI, G. BERTANI, V. LUCINI, R. GALLI*, C. SALA, L. BELLO

Neurochirurgia e Farmacologia, Università degli Studi, Milano, ed European Laboratory for Angiogenesis and Translational Medicine (ELAT), Università degli Studi di Milano e Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale di Parigi, Francia (Unimi-INSERM)

** Istituto di Ricerca Cellule Staminali, Dipartimento di Biotecnologie (DiBiT), Fondazione "San Raffaele del Monte Tabor", Milano*

L'angiogenesi rappresenta un componente fisiopatologico fondamentale nella patogenesi e progressione dei gliomi maligni. In questi tumori l'angiogenesi è spesso associata ad invasione tumorale. I modelli di glioma maligno generati dalla iniezione di glioma cancer stem cells nel cervello di nude mice rappresentano un ottimo modello per lo studio dell'angiogenesi e delle relazioni tra angiogenesi ed invasione, poiché presentano caratteristiche morfologiche molto simili a quelle riscontrabili nei tumori umani.

Nella prima parte di questo lavoro presentiamo l'analisi delle modificazioni vascolari in un modello di glioma maligno umano generato dalla iniezione di glioma cancer stem cells nel cervello di nude mice. Glioma cancer stem cells isolate da un astrocitoma anaplastico umano sono state impiantate nel cervello di nude mice, e gli animali sacrificati a vari time points dall'impianto. I cervelli degli animali sono stati sezionati e studiati per le caratteristiche morfologiche, il pattern vascolare (numero, diametro e distanza intercapillare, rivestimento pericitico, spessore della membrana basale, ipossia tissutale), ed il pattern di infiltrazione (area di infiltrazione). Mentre a 20 giorni dall'impianto il tumore presenta prevalenti caratteristiche morfo-

logiche di astrocitoma a basso grado, e la vascolarizzazione avviene per cooptazione di vasi pre-esistenti, a 40 giorni il tumore presenta foci di anaplasia, con modificazioni vascolari compatibili con angiogenic switch. A 60 giorni dall'impianto, il tumore presenta caratteristiche morfologiche di glioblastoma, con un'ampia varietà di modificazioni vascolari a seconda dell'area di tumore analizzato.

Nella seconda parte del lavoro, abbiamo verificato se la somministrazione di inibitori di angiogenesi nelle prime fasi di sviluppo del tumore fosse in grado di inibire la crescita del tumore e quali modificazioni vascolari e sul pattern di invasione tumorale comportasse. Gruppi di animali con tumore a 20 giorni dall'impianto delle cancer stem cells sono stati trattati con vari inibitori di angiogenesi, somministrati in combinazione, per via sistemica continua attraverso micropompe osmotiche sottocutanee. Gli animali trattati sono stati sacrificati a vari time points dall'inizio del trattamento, e nei cervelli degli animali è stato analizzato il pattern vascolare e di infiltrazione tumorale.

Quando somministrato in fase iniziale, il trattamento antiangiogenico è in grado di ritardare la crescita e la progressione del tumore e di ridurre il pattern infiltrativo.

Corrispondenza: Dr.ssa Chiara Verpelli, Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi, via F. Sforza 35, 20122 Milano (MI), tel. 02-55035502, fax 02-59902239, email: c.verpelli@in.cnr.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 68.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Sinergia tra chloroethylnitrosourea bis-(BCNU) e LY341495, antagonista preferenziale del recettore metabotropico di tipo 3 (mGLU3) in colture primarie di glioblastoma esprimenti l'enzima MGMT**

A. ARCELLA*, G. BATTAGLIA*, V. BRUNO*, G. CARPINELLI[◇], M.A. OLIVA*, F. NICOLETTI*[◆], F. GIANGASPERO*^{◆◆}

* IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia),

[◇] Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze Cellulari, Istituto Superiore di Sanità, Roma

[◆] Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia, Università degli Studi, Roma

^{◆◆} Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

La chemioresistenza del glioblastoma (GBM) è in gran parte legata ad attività enzimatiche in grado di modulare l'afflusso ed ostacolare il meccanismo d'azione dei farmaci citostatici. Uno di questi enzimi, methylguanine-O6-metiltransferasi (MGMT), rimuove il gruppo alchilico dalla posizione O6 della guanina proteggendo le cellule dalla tossicità da agenti alchilanti.

L'identificazione di meccanismi in grado di superare la resistenza agli agenti alchilanti è un obiettivo primario nel trattamento del GBM.

Abbiamo studiato la potenziale sinergia tra chloroethylnitrosourea bis-(BCNU) e LY341495, antagonista preferenziale del recettore metabotropico di tipo 3 (mGLU3). Questo antagonista è noto per la capacità di ridurre la proliferazione di cellule di GBM inibendo l'attivazione della

MAP chinasi e della phosphatidylinositol-3-chinasi. Inoltre, l'infusione continua in topi nudi con LY341495 riduce la crescita di xenotrapianto intracerebrali di U87 MG.

Si è osservato che il blocco dei recettori mGlu2/3 diminuisce l'espressione dell'enzima MGMT.

Mediante saggi MTT abbiamo valutato l'effetto del BCNU da solo ed in presenza dell'antagonista LY341495. Si è riscontrata una significativa differenza di sopravvivenza a 72 ore di trattamento.

Il blocco dei recettori mGlu2/3 potenzia la morte cellulare indotta da BCNU da solo.

Questi dati indicano che il blocco farmacologico del recettore mGlu3 riduce la crescita di cellule di GBM in vitro e in vivo e ne aumenta la chemiosensibilità riducendo l'espressione di MGMT.

Corrispondenza: Dr.ssa Antonella Arcella, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", località Caramelle, 86077 Pozzilli (IS), tel. 0865-915216, fax 0865-927575, e-mail: arcella@neuromed.it, www.neuromed.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 69.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Farmaci che inducono l'apoptosi mediata da mitocondrio:
c'è uno spiraglio per il trattamento dei gliomi di alto grado?**R. AMOROSO, L. BENVENUTI, R. GAGLIARDI, A. LENA*, M. RECHICHI*, A. SALVETTI*,
V. GREMIGNI*, L. ROSSI*[◇]*U.O. di Neurochirurgia, ASL 6, Livorno*** Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università degli Studi, Pisa**◇ Istituto Toscano Tumori*

La prognosi dei pazienti con gliomi di alto grado è estremamente severa e la maggior parte di essi decede entro un anno dalla diagnosi.

I protocolli attuali prevedono nel caso dei gliomi di alto grado una terapia multimodale che comprende resezione chirurgica, terapia radiante e chemioterapia. Tradizionalmente i gliomi di alto grado sono stati trattati con agenti alchilanti come le nitrosuree e, recentemente, con l'agente metilante temozolomide, entrambi capaci di uccidere le cellule tumorali danneggiando il loro DNA. Sebbene questi farmaci abbiano dato, rispetto ad altri, i migliori risultati di progression free survival a 6 mesi in vari trials clinici, essi hanno comunque uno scarso impatto sulla sopravvivenza del paziente con glioma di alto grado. Una delle ragioni della ridotta efficacia è la robusta espressione di proteine riparatrici del DNA nelle cellule di glioma. Inoltre, recenti studi indicano che agenti capaci di danneggiare indiscriminatamente il DNA, indipendentemente dal tipo di cellula, hanno un effetto più tossico per le cellule progenitrici del sistema nervoso centrale e per gli oligodendrociti che per le cellule di glioma. Per queste ragioni ulteriori sforzi devono esseri riposti nella ricerca di nuovi farmaci o strategie alternative di chemioterapia che possano migliorare la prognosi dei pazienti affetti da questa neoplasia.

I mitocondri sono organuli subcellulari responsabili della "produzione di energia" e sono essenziali per mantenere vive le cellule; d'altronde, quando le loro membrane diventano permeabili, essi giocano un ruolo chiave nella morte cellulare. Uno dei meccanismi mediante i quali si verifica la permeabilizzazione della membrana mitocondriale è l'apertura di un complesso multiproteico, chiamato "poro" per la transizione della permeabilità mitocondriale, che può essere utilizzato come bersaglio di numerosi farmaci capaci di indurre morte cellulare.

Con lo scopo di valutare l'effetto di farmaci noti per indurre morte cellulare apoptotica, mediata da permeabilizzazione delle membrane mitocondriali sulle cellule di glioma, abbiamo selezionato una rosa di farmaci (PK11195, acido betulinico, tetrossido di arsenico, CCCP, CD437, lonidamina) ed abbiamo testato il loro effetto, in vitro, sulla linea ADF di glioma. Per ogni farmaco abbiamo testato la capacità di ridurre la vitalità cellulare, di indurre le modificazioni morfologiche tipiche della apoptosi, di dissipare il potenziale trans-membrana mitocondriale e di indurre autofagia. Alcuni dei farmaci più promettenti sono stati anche somministrati in combinazioni tra loro e con altri agenti utilizzati in protocolli terapeutici per i gliomi per valutare un eventuale loro effetto sinergico.

Corrispondenza: Dr.ssa Rosina Amoroso, U.O. di Neurochirurgia, ASL 6, viale V. Alfieri, 57100 Livorno (LI), tel. 0586-223330, fax 0586-223281, e-mail: rosinamoroso@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 70.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Survivina: un possibile target terapeutico nei glioblastomi**

P.P. PANCIANI, M. MELLAI*, V. CALDERA*, L. SCHIABELLO, R. BOCCALETTI,
M. LANOTTE, D. SCHIFFER*

Istituto di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Torino

** Centro di Neuro-Bio-Oncologia (CNBO), Vercelli, e Fondazione Policlinico di Monza, Università degli Studi, Torino*

La survivina è riconosciuta come un target terapeutico "ideale" nei tumori cerebrali. La sua inibizione grazie a oligonucleotidi, mutazioni dominanti negative o cDNA antisense può indurre apoptosi e inibire la proliferazione cellulare sia in vitro che in vivo. La survivina non è normalmente espressa nel tessuto nervoso. La sua espressione aumenta in relazione al grado di malignità delle lesioni e la sua presenza è correlata con un'aumentata proliferazione cellulare nei glioblastomi; tuttavia la survivina non può però essere considerata un marker prognostico. Abbiamo studiato una serie di gliomi maligni sottoposti ad intervento di exeresi. Da campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina sono state selezionate 50 aree di tessuto non necrotico metabolicamente attivo in cui è stata studiata l'e-

spressione della survivina nelle cellule in mitosi e la loro immunopositività per: Ki67/MIB.1, Caspase-3, PARP.1 e TUNEL. Il controllo è stato effettuato con tecnica di western blot.

Si è osservata una correlazione lineare positiva fra survivina LI e Ki67/MIB.1 LI (coefficiente di Pearson), ma non con l'indice apoptico. Mitosi e fusi risultano chiaramente visibili. Tale osservazione è legata ai meccanismi tramite i quali la survivina regola la mitosi (formazione dei fusi) e sopprime l'apoptosi con una via più complessa in cui la proteina fuoriesce dal citosol interferendo con la cascata delle caspasi. Tali risultati possono essere tenuti in considerazione per stabilire l'efficacia della chemioterapia nel controllo della malattia nei gliomi maligni.

Corrispondenza: Dr. Pier Paolo Panciani, Istituto di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6335427, e-mail: pancy_pier@tiscali.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 71.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Le vie di morte attivate da G5, un nuovo inibitore del sistema ubiquitina proteosoma (UPS), in cellule di glioblastoma**

C. FOTI, A. PEZZUTTO, C. BRANCOLINI

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi, Udine

Il glioblastoma multiforme (GBM) è tra i più aggressivi e frequenti tumori del sistema nervoso centrale e la sua prognosi rimane molto seria con una sopravvivenza media di circa 12 mesi. I trattamenti standard includono la rimozione chirurgica e la successiva radioterapia. L'uso di chemioterapici, come il temozolomide, in aggiunta alla radioterapia ha permesso di prolungare solo di alcuni mesi l'aspettativa di vita.

È evidente che nuove strategie terapeutiche e nuovi bersagli molecolari devono essere urgentemente identificati per migliorare l'aspettativa di sopravvivenza dei pazienti. Un nuovo ed interessante target terapeutico è rappresentato dall'Ubiquitin Proteasome System (UPS).

Il sistema UPS è la principale via di degradazione delle proteine cellulari, alcune coinvolte in processi fondamentali per la crescita tumorale, come il ciclo cellulare e l'apoptosi. Inibitori dell'UPS sono capaci di indurre morte cellulare in molte cellule neoplastiche utilizzando dei meccanismi diversi da quelli usati da più comuni chemioterapici⁽¹⁾. Dal punto di vista clinico il bortezomib rappresenta il primo inibitore dell'UPS ad essere stato approvato nel trattamento del mieloma multiplo. Bortezomib agisce inibendo il sito catalitico del proteosoma e trial clinici sono già stati avviati per valutarne l'impatto contro i glioblastomi. Le isopeptidasi, o enzimi deubiquitinanti, sono importanti componenti dell'UPS. Questi enzimi sono in grado di rimuovere l'ubiquitina dai substrati da degradare via UPS. Le isopeptidasi contribuiscono non solo alla regolazione del turn-over proteico ma anche regolando ad esempio la monoubiquitinazione, nel controllo del traffico vescicolare

o nel riparo del danno al DNA. Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente identificato un nuovo inibitore delle isopeptidasi chiamato G5 (4H-Thiopyran-4-one, tetrahydro-3,5-bis[(4-nitrophenyl)methylene]-,1,1-dioxide) capace di indurre morte per apoptosi in cellule tumorali⁽²⁾. Nostri studi più recenti hanno evidenziato che il composto G5 è capace di indurre oltre all'apoptosi ed all'autofagia una morte cellulare caspasi-indipendente di tipo necrotico che non viene invece attivata dal bortezomib. Poiché i glioblastomi sono caratterizzati da elevata resistenza a molteplici stimoli apoptotici e sono generalmente caratterizzati da un'intensa necrosi, abbiamo deciso di paragonare la capacità di G5 e bortezomib di promuovere la morte di due linee di glioblastoma. Le due linee di glioblastoma utilizzate, T98G e U87MG, presentano una risposta differenziale all'azione di G5 e bortezomib. La linea cellulare T98G (mutata per p53 e wt per PTEN) è poco sensibile alla morte indotta da G5 ma molto sensibile alla morte indotta da bortezomib, mentre la linea U87MG (wt per p53 ma mutata per PTEN) risulta sensibile alla morte da G5 e resistente a bortezomib. Da una successiva analisi dell'attività caspasi è emerso che le cellule U87MG muoiono in risposta a G5 per necrosi. Abbiamo valutato l'effetto di p53 durante la morte cellulare indotta da G5 tramite infezione retrovirale sulle cellule U87MG di una forma mutata, dominante negativa per p53 (mutazione R175H). In questo modo abbiamo escluso un ruolo di p53 nella morte indotta da G5. Un'analisi in immunoblot ha evidenziato profonde differenze nelle due linee per l'espressione delle proteine pro- e anti-apoptotiche della famiglia di Bcl-2. Tuttavia mentre le proteine Bax,

Corrispondenza: Dr.ssa Carmela Foti, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi, piazzale Kolbe 4, 33100 Udine (UD), tel. 0432-494382, fax 0432-494301, e-mail: cfoti@mail.dstb.uniud.it, www.dstb.uniud.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 72-73.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Bak e Bcl-2 non subiscono variazioni in seguito a trattamento con G5 e bortezomib, l'espressione di Bcl-xL viene inibita nelle U87MG in seguito a trattamento con G5 ma non con bortezomib. Abbiamo preso in considerazione anche l'effetto di G5 sulle vie di attivazione delle MAPKs. Tuttavia né l'over-espressione di Bcl-xL, né l'attivazione delle chinasi p38 ed ERK1/2, che si fosforilano ed attivano rapidamente in risposta a G5, sembrano essere eventi critici nella morte indotta da G5.

Per studiare più a fondo le differenze genetiche che potrebbero essere alla base della risposta differenziale alla morte indotta da G5 nelle due linee di glioblastoma, abbiamo eseguito un esperimento di microarray utilizzando la tecnologia Affymetrix per valutare l'espressione genica delle due linee non trattate. In conclusione la capacità di G5 di

indurre una morte per necrosi in cellule di glioblastoma, tramite inibizione delle isopeptidasi, potrebbe costituire una nuova e interessante strada per lo sviluppo di terapie contro questo tipo di tumori.

BIBLIOGRAFIA

1. Brancolini C.: Inhibitors of the Ubiquitin-Proteasome System and the cell death machinery: how many pathways are activated? *Curr Mol Pharmacol* 2008; 1: 24-37.
2. Aleo E., Henderson C.J., Fontanini A., Solazzo B., Brancolini C.: Identification of new compounds that trigger apoptosome-independent caspase activation and apoptosis. *Cancer Res* 2006; 66 (18): 9235-9244.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Distribuzione degli Human Leukocyte Antigen
negli astrocitomi di alto grado:
uno studio case-control in Sicilia**R. MAUGERI, D. LA TORRE, G. PEZZINO, C. TOMASELLO*, F.F. ANGILERI, S. CARDALI, A. CONTI,
A. CALISTO, A. GERMANÒ, A. MISEFARI**, G. ALTAVILLA*, F. TOMASELLO*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche, Università degli Studi, Messina*** Dipartimento di Patologia Umana, Università degli Studi, Messina**** Dipartimento di Patologia e Microbiologia Sperimentale, Università degli Studi, Messina*

OBBIETTIVO. Gli Human Leukocyte Antigens (HLA) (antigeni umani leucocitari) sono molecole di superficie cellulare fortemente coinvolte nella risposta immune all'infiammazione e alle neoplasie. Recentemente è stata riportata una possibile associazione tra singoli antigeni HLA o aplotipi HLA e neoplasie nell'uomo. Scopo di questo studio è stato quello di caratterizzare dal punto di vista molecolare, l'HLA di pazienti nativi e residenti in un'area geografica ristretta, il nord-est della Sicilia, affetti da astrocitomi di alto grado.

MATERIALI E METODI. È stata analizzata la distribuzione degli alleli HLA in 56 pazienti adulti affetti da astrocitomi maligni e quindi comparata con quella di due diversi gruppi di controllo; il primo gruppo comprende 140 donatori sani di midollo osseo (gruppo A), l'altro comprende 76 pazienti adulti, virtualmente liberi da tumore (gruppo B). L'espressione HLA è stata studiata con la PCR-SSO Reverse.

RISULTATI. I nostri dati hanno dimostrato un'alta prevalen-

za di HLA A11 in pazienti con glioma rispetto ad entrambi i gruppi di controllo A e B ($p = 0,018$). Invece, è stata trovata un'alta prevalenza di HLA C06, HLA DQB1 06 e HLA DRB1 14 rispetto ai pazienti del gruppo B ($p = 0,005$, $p = 0,0005$ e $p = 0,001$ rispettivamente). I risultati dimostrano anche una bassa prevalenza di HLA B07 e HLA C04 in pazienti con glioma rispetto al gruppo di controllo A ($p = 0,002$ e $p = 0,007$) e al gruppo di controllo B ($p = 0,03$ e $p = 0,016$). Invece HLA B35 e HLA DRB1 07 mostrano un minore livello di espressione nel gruppo con glioma rispetto al gruppo di controllo A ($p = 0,005$ e $p = 0,04$). Infine, HLA C05 mostra un minore livello di espressione nel gruppo con glioma rispetto al gruppo di controllo B ($p = 0,03$).

CONCLUSIONI. Ad oggi questo è il primo studio che riporta la frequenza di distribuzione degli antigeni HLA o degli aplotipi HLA in una popolazione omogenea di una ristretta area geografica. I risultati suggeriscono un possibile collegamento tra la distribuzione degli alleli HLA o degli aplotipi HLA e lo sviluppo di astrocitomi maligni.

Corrispondenza: Dr. Rosario Maugeri, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. 090-2212863, e-mail: rosario.maugeri@unipa.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 74.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ L'alfa-internexina è un marcatore prognostico
fortemente correlato con la codelezione 1p19q nei gliomi**

F. DUCRAY*[◇], E. CRINIÈRE*, A. IDBAIH*[◇], K. MOKHTARI, Y. MARIE*, S. PARIS*^{◇◇}, S. NAVARRO*^{◇◇◇},
J. THILLET*, K.. HOANG-XUAN*[◇], J.-Y. DELATTRE*[◇], M. SANSON*[◇]

* Unité INSERM U711,

◇ Service de Neurologie Mazarin,

◇◇ Laboratoire de Neuropathologie,

◇◇◇ Service de Neurochirurgie,

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Université Paris VI, Parigi, Francia

La codelezione dei cromosomi 1p19q è associata con un fenotipo oligodendrogliale e una prognosi favorevole. L'espressione di alcuni geni proneurali, tra i quali l'alfa internexina (AIN), è aumentata negli oligodendrogliomi. L'espressione di AIN è stata analizzata in 122 gliomi e i risultati confrontati con il profilo genetico, analizzato con CGH-array e l'esito del paziente. L'espressione fu considerata fortemente positiva (cellule positive > 10%) in 22 casi, intermedia (cellule positive < 10%) in 14 casi e completamente negativa in 86 casi. L'AIN era espressa in 26/27 oligodendrogliomi con codelezione 1p19 (18 casi fortemente positivi, 8 casi intermedi) vs 10/95 gliomi senza co-

delezione (4 fortemente positivi, 6 intermedi) ($p < 0,001$). La sensibilità del test era di 92%, la specificità di 90%. Il valore predittivo negativo era di 98%, il valore predittivo positivo di 74% (82% considerando solo l'espressione forte). L'espressione di AIN era associata con una prognosi favorevole: l'intervallo senza progressione e la sopravvivenza erano rispettivamente di 52,6 vs 11,2 mesi ($p = 0,001$) e 121,1 vs 36,9 mesi ($p = 0,001$) per i gliomi anaplastici AIN positivi vs AIN negativi.

AIN potrebbe quindi essere utile sia come marcatore prognostico per sé sia come marcatore di sostituzione per la codelezione 1p19q.

Corrispondenza: Dr. Marc Sanson, Service de Neurologie Mazarin et INSERM U711, Hôpital de la Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie, 47 Bd. de l'Hôpital, 75013 Paris, France, tel. +33-142-160391, fax +33-142-160375, e-mail: marc.sanson@psl.aphp.fr
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 75. ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Valore predittivo e prognostico
della delezione del cromosoma 1p e 19q
nei gliomi di basso grado**A. PACE, R. MEROLA, C.M. CARAPPELLA, E. VICO, G. ORLANDI, I. SPERDUTI, A. CAROSI, A. FABI, A. VIDIRI,
M.A. MIRRI, A.M. CIANCIULLI*Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

Nei gliomi di basso grado la perdita di 1p e 19q è considerata un fattore di chemiosensibilità e di prolungata sopravvivenza.

Per verificare l'impatto prognostico e predittivo di queste alterazioni, abbiamo valutato retrospettivamente la delezione del cromosoma 1p e 19q in 70 gliomi di basso grado WHO (27 astrocitomi, 33 oligodendrogliomi, 10 oligoastrocitomi) trattati con temozolomide.

Abbiamo utilizzato sonde specifiche per LSI 1p36/1q25 e LSI 19q13/19p13 e metodica della ibridazione in situ fluorescente (FISH). Un campione viene considerato delecto quando la ratio è < 0,8 e/o è presente monosomia nel 30% delle cellule esaminate.

La delezione del cromosoma 1p mostra una differenza significativa ($p = 0,009$) tra fenotipo oligodendrogliale (21/40: 52,5%) ed astrocitario (5/25: 20%). Un trend positivo è

presente per la delezione del cromosoma 19q. I pazienti con delezione e fenotipo oligodendrogliale mostrano, rispettivamente per 1p e 19q, un più alto tasso di risposta obiettiva (90,55 vs 80%), (93,3% vs 83,3%) e sopravvivenza media ($p = 0,004$, $p = 0,01$).

Dati preliminari hanno mostrato che in un'analisi univariata la delezione 1p è significativamente associata ad una prolungata sopravvivenza ($p = 0,04$). Inoltre, in un sistema multivariato, risulta essere un predittore indipendente di sopravvivenza ($p = 0,053$) (1p normale vs 1p delecto, HR: 2,772).

Solo una casistica più ampia potrà determinare la validità ed il valore clinico di questi dati, che sembrano confermare il valore prognostico e predittivo delle delezioni cromosomiche in pazienti affetti da tumori con fenotipo oligodendrogliale.

Corrispondenza: Dr. Andrea Pace, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-5291103, fax 06-52885068, e-mail: pace@ifo.it, www.ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 76.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"

□ **Analisi dello stato di metilazione del promoter di O6-methylguanina DNA methyltransferase (MGMT) e TMS1/ASC nei gliomi cerebrali diffusi di basso grado: possibili implicazioni cliniche e prognostiche**

C. TOMASELLO, D. LA TORRE*, F. MAIO*, M. AGUENNOUZ*, A. CAMA*, F.F. ANGILERI*, S. CARDALI*, A. CONTI*, A. GERMANÒ*, G. ALTAVILLA, G. VITA*, A. CALISTO*, F. TOMASELLO*

Dipartimento di Patologia Umana, Università degli Studi, Messina

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

OBIETTIVO. I gliomi cerebrali diffusi di basso grado rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori cerebrali caratterizzati da una storia naturale imprevedibile; difatti la sopravvivenza mediana di questi pazienti dipende dalla prognosi di questi tumori ad evolvere verso stadi a maggiore malignità. L'identificazione di sottopopolazioni di pazienti affetti da gliomi cerebrali di basso grado associate a differenti profili molecolari ha di fatto modificato l'approccio terapeutico a queste neoplasie, aprendo la strada a future terapie disegnate su misura per ogni singolo paziente. Il nostro studio si propone di correlare lo stato di metilazione dei promoter dei geni TMS1/ASC e MGMT con la prognosi di un gruppo omogeneo di pazienti affetti da gliomi di basso grado, al fine di identificare biomarkers predittivi del comportamento biologico di queste neoplasie.

MATERIALI E METODI. Questo studio comprende 10 pazienti, raccolti consecutivamente ed in maniera retrospettiva, affetti da glioma cerebrale diffuso di basso grado, istologicamente verificato.

Lo stato di metilazione dei geni TMS1/ASC e MGMT è stato valutato mediante methylation-specific polymerase chain reaction. Utilizzando la real time PCR è stata valutata quantitativamente l'espressione dei geni studiati.

RISULTATI E CONCLUSIONI. I nostri risultati suggeriscono che lo stato di metilazione di determinati geni, quali l'MGMT e TMS1/ASC, dovrebbe essere considerato come marker aggiuntivo nella valutazione della prognosi dei pazienti affetti da gliomi cerebrali diffusi di basso grado. Inoltre, lo stesso potrebbe rappresentare un utile target biomolecolare per il management clinico di questi pazienti.

Corrispondenza: Dr.ssa Chiara Tomasello, Dipartimento di Patologia Umana-Oncologia Medica, A.O.U. Policlinico "G. Martino", via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. 090-2213255-3231, e-mail: chiaratom@interfree.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 77.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Studio dell'espressione genica della metalloproteinasi 3 e degli inibitori TIMP-1 e TIMP-2 nei meningiomi cerebrali**

M. CAFFO, M.G. DE PASQUALE*, C. ALAFACI, M. AGUENNOUZ*, L. CAMA*, G. CARUSO, F.M. SALPIETRO, G. VITA*, F. TOMASELLO

*Clinica Neurochirurgica, Università degli Studi, Messina*** Clinica Neurologica, Università degli Studi, Messina*

Le metalloproteinasi (MMPs) sono una famiglia di endopeptidasi Zn²⁺ dipendenti, che degradano i vari componenti della matrice extracellulare, assumendo un ruolo fondamentale nei processi infiammatori, nell'angiogenesi e nell'invasione tumorale.

Le MMPs includono collagenasi (MMP-1, -8, -13 e -18), gelatinasi (MMP-2 e -9), stromelisine (MMP-3, -10), matrilisine (MMP-7 e -26), membrane-type MMPs (MMP-14, -15, -16, -24, -17, -25). La loro attività proteolitica è regolata da specifici inibitori endogeni tessuto-specifici: i TIMPs (Tissue Inhibitors of MMPs).

La MMP-3 (Stromelysin-1) è un enzima proteolitico con ampia specificità di substrato e possiede la capacità di attivare altre MMPs. Un incremento dell'attività proteolitica delle MMPs è un potenziale meccanismo per le cellule neoplastiche di penetrare nella membrana basale, entrare nello stroma interstiziale e metastatizzare.

Sebbene siano stati pubblicati in letteratura numerosi studi sull'attività delle MMP nei gliomi, poche segnalazioni sono state fatte sul significato dell'attività delle MMP nei meningiomi, ed, in particolare, della MMP-3. Il presente studio si propone di valutare i livelli dell'espressione genica della MMP-3 e degli inibitori TIMP-1 e TIMP-2 mediante real-time PCR, Western blotting ed immunohistochimica su tessuto tumorale congelato a -80 °C in una serie di meningiomi operati presso la Clinica Neurochirurgica dell'Università degli Studi di Messina. I risultati hanno dimostrato un'elevata espressività dell'MMP-3, dati, peraltro, confortati dal Western blotting.

Infine, abbiamo correlato la positività dell'espressione genica della MMP-3 con l'istotipo e con il grado di asportazione chirurgica della lesione, al fine di poter individuare nuove ipotesi fisiopatogenetiche concernenti la potenziale invasività di tali lesioni.

Corrispondenza: Dr. Gerardo Caruso, Clinica Neurochirurgica, A.O.U. Policlinico "G. Martino", via Consolare Valeria, 98125 Messina (ME), tel. 090-2213848, fax 090-693714, e-mail: gcaruso@unime.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 78.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Ruolo di β -catenina nella risposta a radiazioni ionizzanti di linee cellulari di medulloblastoma umano**

T. DI TOMASO, R. SALAROLI, A. RONCHI, E. DELLA BELLA, S. RIVETTI, S. CAMMELLI, A. CAPPELLINI*, G.N. MARTINELLI, F. GIANGASPERO**, G. CENACCHI

Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche, Università degli Studi, Bologna

** Dipartimento di Scienze Motorie e della Salute, Università degli Studi, Cassino (Frosinone)*

*** Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi "La Sapienza", Roma e IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)*

Il medulloblastoma (MB), il più comune tumore del sistema nervoso centrale dell'età pediatrica, è una neoplasia radiosensibile; in un'alta percentuale di pazienti, tuttavia, è difficile prevedere la risposta alla terapia. Un'approfondita conoscenza della biologia del MB è necessaria per migliorarne la stratificazione del rischio, attualmente basata prevalentemente su parametri clinici.

β -catenina è la proteina chiave nella segnalazione intracellulare guidata dal pathway WNT, le cui mutazioni sono state descritte in circa il 15% dei MB umani. Recentemente è stata attribuita alla presenza di β -catenina nucleare il ruolo di fattore prognostico positivo, ma è ancora da definire se questa sia una caratteristica legata ad un fenotipo meno aggressivo o se conferisca maggiore suscettibilità ai trattamenti. Non è chiaro, inoltre, se β -catenina abbia un ruolo nella risposta cellulare alle radiazioni ionizzanti (RI) e se in tale risposta entri in gioco anche il suo cross-talk con l'oncosoppressore p53.

Al fine di valutare tali meccanismi, due linee di MB umano, DAOY (p53 mutata) e D283MED (p53 wild-type), sono state irradiate dopo trattamento con LiCl, inibitore della proteina GSK3- β , coinvolta nella degradazione di β -catenina. Nonostante sia stata verificata l'inattivazione di GSK3- β LiCl-dipendente in entrambe le linee cellulari, l'aumento di β -catenina nucleare dopo radiazioni è stato ottenuto solo nelle DAOY. Nelle D283MED, in cui è indotto l'aumento di p53, tale incremento non si verifica verosimilmente perché, nell'ambito del cross-talk tra le due proteine, p53 attivata degrada β -catenina. Il trattamento con LiCl aumenta sensibilmente la mortalità cellulare da RI nelle DAOY e nelle D283MED sebbene in queste ultime non appare correlata a β -catenina.

In conclusione, elevati livelli di β -catenina nucleare sembrano sensibilizzare alle RI, suggerendo una possibile azione della proteina nell'induzione della morte cellulare che giustificherebbe il ruolo prognostico positivo svolto nel tumore.

Corrispondenza: Dr. Tiziano di Tomaso, Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche, Università degli Studi, via Massarenti 9, 40138 Bologna (BO), fax 051-6363534, e-mail: tizianodt@gmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 79.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"BIOLOGIA E PATOLOGIA"**□ Aspetti clinico-patologici di quattro casi di "granular cell tumor" della regione sellare**

M. GESSI, E. MADERNA, C.L. SOLERO, S. GIOMBINI, M. SAVOIARDO, B. POLLO

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

I tumori a cellule granulari (GCT) della regione sellare sono neoplasie rare, benigne, a lenta crescita, che, secondo l'ipotesi istogenetica corrente derivano da cellule gliali della neuroipofisi. La maggior parte dei GCT rappresenta un riscontro occasionale autoptico poiché solo raramente i GCT sono sintomatici. In questo caso i GCT possono causare disturbi neurologici o alterazioni endocrine ipofisarie, tali da supportare l'indicazione all'intervento chirurgico.

Abbiamo condotto uno studio clinico-patologico su 4 casi di GCT sintomatici sottoposti ad intervento chirurgico presso il nostro Istituto. I pazienti erano 3 maschi e 1 femmina (età media 46,5 anni, compresa tra 57 e 31 anni); tre pazienti presentavano sintomi neurologici (disturbi visivi e cefalea) e un paziente presentava una alterazione ormonale ipofisaria. Alla RM, tutti i pazienti presentavano una lesione in sede parasellare e retrosellare, iso-iperintensa in T1, con intenso enhancement, di dimensioni comprese tra 1 e 3 cm. Tre pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per via craniotomica con resezione della lesione. In un

paziente è stata prima eseguita una resezione parziale per via transnasosfenoidale, poi completata in un secondo tempo per via craniotomica. In tutti i casi, all'esame istologico veniva posta diagnosi di GCT, trattandosi di una neoplasia composta da elementi cellulari poligonali o fusati con citoplasma granuloso PAS positivo e nucleo piccolo ed eccentrico, in cui l'indagine immunohistochimica rivelava positività per S100, vimentina, CD68 e in alcuni casi per NSE (enolasi neurone specifica). I tumori mostravano basso indice mitotico (< 1/10 HPF) e basso indice proliferativo con Ki67/MIB1 (1-2% circa). La microscopia elettronica eseguita in un caso dimostrava la presenza nel citoplasma delle cellule granulari di numerosi eterolisosomi, caratteristici dei GCT.

L'approccio terapeutico di questi tumori si basa principalmente sulla resezione chirurgica e i nostri dati, in accordo con quelli della letteratura, non supportano un'indicazione al trattamento radiante e/o chemioterapico post-chirurgico in caso di resezioni incomplete o in caso di recidive.

Corrispondenza: Dr. Marco Gessi, U.O. di Neuropatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942260, fax 02-23942101, e-mail: mgessimd@yahoo.com, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 80.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Imaging

COMUNICAZIONI:

Moderatori:

L. Bozzao (Roma) e L. Rizzo (Torino)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ **Risonanza magnetica di perfusione
nella valutazione del trattamento chemioterapico
di lesioni cerebrali primitive e secondarie**

S. GRECO CRASTO, L. RIZZO**, D. GNED**, D. SARDO**, R. SOFFIETTI*, R. RUDÀ*,
B. MECOZZI, C. FAVA**

Dipartimento di Radiodiagnostica II, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette", Torino
** Divisione di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, Torino*
*** Istituto di Radiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Azienda Ospedaliero Universitaria*
"S. Luigi Gonzaga" di Orbassano, Università degli Studi, Torino

OBIETTIVO. Valutare l'efficacia del trattamento chemioterapico su lesioni cerebrali primitive e secondarie mediante risonanza magnetica di perfusione e paragonare l'andamento del dato morfologico ottenuto tramite sequenze convenzionali con quello perfusionale.

MATERIALI E METODI. 18 pazienti con lesioni cerebrali primitive o secondarie sono stati studiati, mediante apparecchiatura operante ad 1 T, con protocollo morfologico convenzionale e con sequenze di perfusione. Sono stati effet-

tuati uno studio pre-trattamento ed almeno due controlli post-terapia. Per ogni lesione è stato valutato l'aspetto morfologico ed è stato calcolato il valore di rCBV (relative Cerebral Blood Volume ratio). L'andamento dei due parametri nel tempo è stato correlato tramite analisi statistica.

RISULTATI. Lo studio, in attuale fase di svolgimento, dimostra una buona correlazione tra le due variabili, mettendo in luce una precocità di detezione delle variazioni perfusionali rispetto a quelle morfologiche.

Corrispondenza: Dr. Dario Gned, Istituto di Radiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, A.O.U. "S. Luigi Gonzaga", Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (TO), tel. 011-9026782, fax 011-9026884, e-mail: dario_gned@yahoo.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 83. ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"**□ Ruolo della RM di perfusione nella valutazione di efficacia della terapia antiangiogenetica su metastasi cerebrali da carcinoma polmonare**L. RIZZO, D. SARDO, S. NOVELLO*, D. GNED, M. GIAJ LEVRA*, S. GRECO CRASTO**,
F. PEROTTO, C. FAVA*Istituto di Radiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Luigi Gonzaga" di Orbassano, Università degli Studi, Torino*** Dipartimento di Oncologia Polmonare, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Luigi Gonzaga" di Orbassano, Università degli Studi, Torino**** Dipartimento di Radiodiagnostica II, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette", Torino*

OBIETTIVO. Analizzare le potenzialità della RM di perfusione (PWI) nella valutazione della terapia antiangiogenetica su metastasi cerebrali da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) già chemio- e radiotrattate.

MATERIALI E METODI. Sono state studiate 41 lesioni secondarie, sottoposte a chemioterapia di I e II linea, radioterapia full-brain trattate con farmaco antiangiogenetico sperimentale di III linea. I pazienti sono stati studiati tramite RM operante a 1,5 T effettuando uno studio pre-trattamento ed almeno due controlli dopo somministrazione del farmaco. Sono state ottenute circa 124 misurazioni dei valori dimensionali e di perfusione (rrCBV). La correlazione tra andamento temporale del parametro dimensionale e quello perfusionale è stata effettuata con test di Pearson.

Risultati. Il valore medio di rrCBV delle lesioni è risultato $3,18 \pm 0,98$. La curva dei dati dimensionali e quella dell'rrCBV presentano morfologia equivalente, ma risultano sfasate nel tempo, in quanto i valori di rrCBV si modificano anticipatamente rispetto a quelli dimensionali.

CONCLUSIONI. La metodica si è rilevata adeguatamente sensibile nel rilievo delle minime alterazioni di perfusione lesionale. In particolare i risultati sono promettenti riguardo alla possibilità di ottenere una precoce valutazione della risposta al farmaco antiangiogenetico. La PWI può assumere quindi un ruolo di primo piano nel monitoraggio delle metastasi cerebrali in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule trattato con farmaci antiangiogenetici di III linea.

Corrispondenza: Dr. Diego Sardo, Istituto di Radiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, A.O.U. "S. Luigi Gonzaga", Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (TO), tel. 011-9026406, fax 011-9026884, e-mail: diegosardo@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 84.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ **Diagnostica differenziale tra linfomi cerebrali primitivi e gliomi ad alto grado mediante RM di diffusione e di perfusione**

L. RIZZO, S. GRECO CRASTO*, D. GNED, D. SARDO, R. SOFFIETTI**, R. RUDÀ**, B. MECOZZI*, C. FAVA

Istituto di Radiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Luigi Gonzaga" di Orbassano, Università degli Studi, Torino

** S.C. di Radiologia II, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette", Torino*

*** Divisione di Neuro-Oncologia e Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, Torino*

OBIETTIVI. Valutare se il calcolo del coefficiente di diffusione apparente (ADC) e del volume ematico cerebrale (rrCBV) possa avere un ruolo di rilievo nella diagnosi differenziale tra linfomi cerebrali primitivi (PCNSL) e gliomi ad alto grado (HGG).

MATERIALI E METODI. Sono stati studiati 40 pazienti con neoplasia cerebrale non trattata (11 PCNSL e 29 HGG) utilizzando un magnete operante ad 1 T. Per ogni esame sono state ottenute scansioni convenzionali, sequenze DWI (Diffusion Weighted Imaging) con calcolo dell'ADC e sequenze PWI (Perfusion Weighted Imaging) in corso di somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico (gadobutrolo 1 M; 0,15 ml/kg con pre-bolo di 0,05 ml/kg), seguite dal calcolo del rrCBV. I valori di rrCBV e ADC sono stati successivamente esaminati al fine di individuare dei valori soglia in grado di discriminare tra

PCNSL e HGG. L'analisi statistica è stata effettuata con test t di Student.

RISULTATI. La rrCBV nel gruppo dei PCNSL è stata di $1,3 \pm 0,33$ e in quello dei HGG di $3,8 \pm 1,5$. L'ADC ottenuto è stato di $1,05 \pm 0,15$ nei PCNSL e di $1,45 \pm 0,64$ nei HGG. Un rrCBV di 2 rappresenta una valida soglia di discriminazione tra PCNSL e HGG, mentre non è stato possibile individuare una soglia altrettanto efficace di ADC, pur non essendo stata osservata un ADC superiore a 1,2 nel gruppo dei PCNSL.

CONCLUSIONI. I valori di rrCBV dei linfomi cerebrali primitivi sono costantemente inferiori rispetto a quelli dei gliomi ad alto grado. L'analisi integrata dei dati PWI (rrCBV) e DWI (ADC) ha dimostrato di avere un ruolo nella diagnostica differenziale tra gliomi ad alto grado e linfomi cerebrali primitivi.

Corrispondenza: Dr. Diego Sardo, Istituto di Radiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, A.O.U. "S. Luigi Gonzaga", Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (TO), tel. 011-9026406, fax 011-9026884, e-mail: diegosardo@libero.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 85.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ **SPECT e fusione di immagini nelle metastasi cerebrali trattate con radiochirurgia**
Esperienza del Gruppo Neuro-oncologico dell'Ospedale di Terni

F. TRIPPA, F. LORETI*, C. GIORGI**, S. COSTANTINI***, M. CASALE, R. ROSSI, P. ANSELMO, E. MARANZANO

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

** S.C. di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni*

*** Consulente di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni*

**** Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma*

PREMESSA. La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) costituiscono degli strumenti essenziali per la diagnosi ed il follow up dei tumori cerebrali. La tomografia computerizzata ad emissione di fotoni singoli (SPECT) può fornire informazioni aggiuntive alle due metodiche precedenti. Recentemente è stato realizzato un sistema integrato SPECT-TC che permette l'acquisizione e la fusione di immagini nella stessa sessione e consente di ottenere una migliore localizzazione delle lesioni, particolarmente per quelle localizzate a livello sottotentoriale o periventricolare. La SPECT impiega come tracciante il tecnizio-99 MIBI (^{99m}Tc -MIBI), un radioligando lipofilo che ha una diffusione intracellulare e viene concentrato nei mitocondri. Per la elevata attività mitocondriale, il ^{99m}Tc -MIBI si accumula maggiormente nelle lesioni tumorali piuttosto che nel tessuto cerebrale sano. Nella nostra esperienza abbiamo valutato con questa metodica gli effetti metabolici della radioterapia in pazienti con metastasi cerebrali sottoposti a radiochirurgia (SRS).

MATERIALI E METODI. Dal gennaio 2007 al gennaio 2008 abbiamo analizzato prima e dopo SRS, 42 pazienti con 49 metastasi cerebrali. Il tumore primitivo era un microcitoma polmonare in 18 pazienti e carcinoma mammario negli altri 24. La sede delle lesioni era: frontale (16), parietale (14), temporale (5), occipitale (8) e cerebellare (6). La SRS è stata

effettuata con un acceleratore lineare 5-MV dotato di un sistema micro-multilamellare dinamico ("3D-LINE"). Tutti i pazienti hanno effettuato una RM per l'esecuzione del piano di trattamento. La dose mediana erogata è stata di 23 Gy (range: 21-25) prescritta all'isocentro. La SPECT-TC è stata effettuata prima della SRS, dopo 3 mesi e quindi ad intervalli di 3-6 mesi, come pure i controlli RM. Le immagini SPECT-TC sono state ottenute dopo 15 minuti dall'iniezione di 740 MBq di ^{99m}Tc -MIBI, impiegando una gamma camera a due teste equipaggiata con collimatori ad alta risoluzione (LEHR: matrice 128 x 128; range angolare totale 360°; angolo di vista 6; 60 viste). Le immagini sono state ricostruite sui tre piani spaziali e quindi fuse con quelle TC. È stata effettuata un'analisi semi-quantitativa della captazione del tracciante. L'indice è stato calcolato come il rapporto tra la captazione del ^{99m}Tc -MIBI nella lesione rispetto all'area di parenchima normale controlaterale.

RISULTATI. Prima della SRS, tutte le lesioni esaminate avevano un indice di captazione ≥ 2 . Dopo la SRS le lesioni in progressione presentavano un valore di captazione ≥ 2 , mentre in quelle in risposta l'indice era < 2 . Sulla base del confronto fra RM e SPECT-TC c'è stata discordanza di diagnosi per 8 su 49 (16,3%) lesioni: esse presentavano una captazione aspecifica di mezzo di contrasto alla RM e un indice di captazione SPECT-TC < 2 . Quattro pazienti sono

Corrispondenza: Dr. Fabio Trippa, Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Maria", via T. di Joannuccio 1, 05100 Terni (TR), tel. 0744-205729, e-mail: fabiotrippa@tin.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 86-87.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

stati operati con conferma istologica di radionecrosi, mentre i rimanenti 4 pazienti, seguiti al follow up, non hanno presentato progressione di malattia confermando la diagnosi SPECT-TC.

CONCLUSIONI. Sebbene i nostri dati siano preliminari, l'a-

nalisi semi-quantitativa della captazione del ^{99m}Tc -MIBI con fusione di immagini SPECT-TC può essere di valido aiuto per la diagnosi differenziale fra ripresa di malattia e radionecrosi nei pazienti con metastasi cerebrali sottoposti a SRS.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ Aspetti neuroradiologici della leptomeningite metastatica Revisione della casistica

A. VIDIRI, I. CORDONE, A. FABI, A. PACE, C.M. CARAPPELLA, R. KAYAL, M. CRECCO

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

OBIETTIVI. Valutare i quadri neuroradiologici della leptomeningite metastatica nella nostra esperienza limitatamente agli ultimi 5 anni.

MATERIALI E METODI. Sono stati studiati con RM, impiegando un magnete superconduttivo, 25 pazienti con quadro clinico suggestivo per localizzazioni meningehe metastatiche (14 con neoplasia della mammella, 9 con neoplasie polmonari, 1 melanoma, 1 neoplasia dell'ovaio). Tutte le diagnosi sono state confermate con esame citologico del liquor. Sono stati valutati i seguenti parametri:

- valutazione comparativa tra sequenze basali (FLAIR) e sequenze dopo infusione di mezzo di contrasto (mdc);

- sede ed interessamento dei nervi cranici;
- coesistenza di metastasi parenchimali;
- presenza di idrocefalo.

RISULTATI. Le metastasi leptomeningee determinano una iperintensità di segnale lungo gli spazi liquorali nelle sequenze FLAIR, con potenziamento piale spesso lineare ed in minor misura nodulare, dopo somministrazione endovenosa di mdc; le cisterne della base rappresentano la sede più frequentemente interessata.

Nella nostra casistica dopo somministrazione endovenosa di mdc in 23 casi abbiamo riscontrato un potenziamento lungo gli spazi liquorali nella maggior parte dei casi di tipo lineare; in due pazienti vi era alterazione di segnale nelle sequenze FLAIR in assenza di un significativo potenziamento dopo mdc. In 11 pazienti la localizzazione è risultata essere sotto- e sovratentoriale, in 10 in sede sottotentoriale e 4 solo in sede sovratentoriale; nei quadri di minimo interessamento gli spazi liquorali del verme e quelli della cisterna interpeduncolare sono risultati quelli maggiormente interessati. In 7 casi vi era la coesistenza di interessamento dei nervi cranici: in 4 casi del pacchetto acustico-facciale, in un caso del pacchetto acustico-facciale e del V nervo cranico, in un paziente del pacchetto acustico-facciale del V e del III ed in un caso del solo V; l'interessamento dei nervi cranici quando presente è sempre risultato bilaterale. In 3 pazienti vi era la coesistenza di metastasi parenchimali, mentre in 4 casi l'interessamento leptomeningeo è insorto dopo intervento chirurgico di asportazione di una metastasi cerebellare in 3 casi ed di una metastasi temporale ed occipitale in un singolo caso.

In 11 pazienti era presente un quadro di idrocefalo con segni di riassorbimento liquorale transependimario.

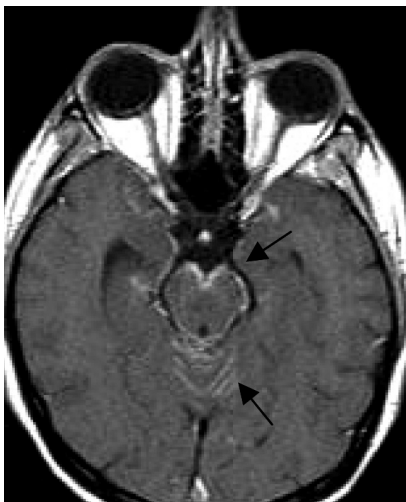


Figura 1. RM sequenza SE T1 pesata, in proiezione assiale dopo somministrazione endovenosa di gadolinio. Iperintensità patologica, espressione di localizzazione secondaria leptomeningea, lungo gli spazi liquorali del verme e della cisterna interpeduncolare (*frecce*).

Corrispondenza: Dr. Antonello Vidiri, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52666727, fax 06-52666814, e-mail: vidiri@ifo.it, www.ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 88-89.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

CONCLUSIONI. Per porre diagnosi di leptomeningite metastatica è necessario eseguire correttamente l'esame di RM, impiegando sequenze FLAIR e doppia dose di mdc con acquisizioni tardive; l'esperienza dell'operatore ha, inoltre,

un ruolo fondamentale nel dimostrare quadri iniziali dove appare difficile differenziare il potenziamento fisiologico dopo somministrazione endovenosa di mdc da quella patologica lungo gli spazi liquorali.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"**□ ^{99m}Tc -MIBI SPET/CT nella valutazione pre- e post-operatoria del glioblastoma**

D. CECCHIN, S. CHONDROGIANNIS, A. DELLA PUPPA*, F. ZUSTOVICH**, R. MANARA***, M.P. GARDIMAN****, A. ROTILIO*, R. SCIENZA*, F. BUI

*Servizio di Medicina Nucleare, Dipartimento Scienze Medico Diagnostiche e Terapie Speciali, Università degli Studi, Padova*** U.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera-Università, Padova**** U.O. di Oncologia Medica I, IRCCS Istituto Oncologico Veneto, Padova***** Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera-Università, Padova****** Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera-Università, Padova*

I glioblastomi costituiscono la maggior parte dei tumori cerebrali primitivi e, nonostante i continui progressi nella conoscenza delle caratteristiche fisiopatologico-biomolecolari e le promettenti terapie, la prognosi rimane sfavorevole con una sopravvivenza media di 12 mesi.

Come è noto uno dei punti critici nella flow-chart decisionale dei gliomi è il follow up. Le comuni indagini neuroradiologiche, infatti, non sempre consentono di definire con certezza l'eventuale progressione di malattia né, soprattutto, l'entità. Ciò si deve alla frequente difficoltà nel discriminare tra ricrescita tumorale, esiti del trattamento radiante-chemioterapico ed esiti chirurgici.

Crescenti evidenze, tuttavia, fanno pensare che tale dato potrebbe essere di estrema importanza per la possibilità di modulare tempestivamente la condotta terapeutica. A tal fine sempre di più si ricorre all'imaging molecolare, che risulta capace di rivelare concentrazioni picomolari, ed in modo particolare alla tomografia per emissione di positroni (PET), in genere con isotopi del carbonio (11C-metionina, 11C-Tirosina, 11C-Colina) o del fluoro (18F-Fluorotimidina, 18F-fluoroetiltirosina, 18F-fluorodeossiglucosio). Anche se estremamente accurate, tali metodiche risultano costose e disponibili in pochi Centri. Tuttavia, la recente

introduzione della SPET/CT, una metodica morfo-funzionale che fonde intrinsecamente immagini CT di localizzazione anatomica ad immagini di tomografia ad emissione di fotone singolo (SPET), ha suscitato nuovo interesse verso traccianti classicamente utilizzati. In tal senso il ^{99m}Tc -MIBI, un radiofarmaco che presenta ipercaptazione in caso di elevata cellularità e di rottura della barriera emato-encefalica, sembra presentare alcune caratteristiche favorevoli per lo studio dei gliomi.

Presentiamo la nostra esperienza in 22 casi di glioblastoma multiforme (IV WHO), 4 astrocitomi anaplastici (III WHO) e 4 oligo-astrocitomi (II WHO) studiati pre-operatoriamente con RM (1,5 Tesla) e ^{99m}Tc -MIBI SPET/CT. In tutti i casi operati è stato ottenuto il referto istologico, che è stato posto in relazione al grado di captazione pre-operatoria. In 16 casi l'esame scintigrafico è stato ripetuto ad un mese dall'intervento ed in 15 casi a 4 mesi. L'analisi preliminare dei dati dimostra che la SPET/CT cerebrale con ^{99m}Tc -MIBI costituisce una metodica quantomeno complementare alle indagini già in uso nella pratica clinica specialmente nel follow up del glioblastoma multiforme, dove sembra in grado di mostrare precocemente la recidiva di patologia.

Corrispondenza: Dr. Diego Cecchin, Servizio di Medicina Nucleare, Università degli Studi, via Giustiniani 2, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213020, fax 049-8218844, e-mail: diego.cecchin@unipd.it, www.unipd.it/nuclmed

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 90.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"**□ Valutazione quantitativa con SPECT con MIBI e RM spettroscopica nei gliomi cerebrali**

C. ALAFACI, F. GRANATA*, M. CAFFO, G. CARUSO, F.M. SALPIETRO, M. LONGO*, S. BALDARI**, F. TOMASELLO

*Clinica Neurochirurgica,
* Istituto di Radiologia,
** Istituto di Medicina Nucleare,
Università degli Studi, Messina*

La spettroscopia in risonanza magnetica (RM) fornisce informazioni sulla fisiologia e sul metabolismo dei tumori cerebrali che si completano con le importanti informazioni anatomiche ottenute dalla RM convenzionale. Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'utilità e la capacità correlativa della spettroscopia in RM e SPECT con MIBI dal punto di vista quantitativo pre-operatorio in una serie di gliomi successivamente operati presso la Clinica Neurochirurgica dell'Università di Messina.

Sono stati studiati 20 pazienti con glioma verificato istologicamente, di cui: 8 glioblastomi, 5 astrocitomi di III grado, 4 astrocitomi fibrillari di II grado e 3 casi di lesioni secondarie. Le immagini SPECT sono state acquisite dopo 10 minuti e dopo 3 ore dall'iniezione di ^{99m}Tc. La RM spettroscopica è stata eseguita con apparecchio 1,5 T con tecnica a singolo voxel con echo-time intermedio (135 ms).

I gliomi di alto grado hanno mostrato un incremento del

rapporto di colina rispetto all'N-acetil/aspartato (Cho/NAA) e colina creatina (Cho/Cr).

Nei pazienti affetti da gliomi di alto grado è stata anche osservata una elevata presenza di lattato e lipidi. La presenza di lipidi ha mostrato inoltre una buona correlazione con la presenza di lesioni secondarie.

Nei gliomi di basso grado, l'aumento dei livelli di colina ha prevalso sulla diminuzione dell'N-acetil/aspartato.

Il rapporto Cho/NAA era superiore o uguale a 1, ma significativamente più basso in comparazione con le lesioni di alto grado. La SPECT cerebrale con tecnezio marcato ha dimostrato un'elevata attività metabolica captante che ben si correlava con i dati relativi alla RM spettroscopica.

In conclusione, la SPECT e la RM con analisi spettrale in fase pre-operatoria sono altamente predittive del grado di malignità dei gliomi.

Corrispondenza: Prof.ssa Concetta Alafaci, Clinica Neurochirurgica, A.O.U. Policlinico "G. Martino", via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. 090-2937963, fax 090-693714, e-mail: calafaci@unime.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 91.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ **Confronto tra sequenza FLAIR e studio di perfusione nella diagnosi differenziale RM tra gliomi di alto grado e metastasi cerebrali evidenti come lesioni solitarie con impregnazione dopo mezzo di contrasto**

C.F. MUCCIO, M. DE SIMONE, A. BARTOLINI, G. ESPOSITO, G. IORIO*, G. CATAPANO*, A. CERASE**

*U.O.C. di Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze, AORN "G. Rummo", Benevento*** U.O.C. di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, AORN "G. Rummo", Benevento**** U.O.C. di Neuroradiologia, Policlinico "S. Maria alle Scotte", Siena*

OBIETTIVI. Confrontare sequenza FLAIR e tecnica in perfusione (PWI) nella diagnosi differenziale RM tra gliomi di alto grado (GAG) e metastasi cerebrali (MC), evidenti come lesioni solitarie con impregnazione dopo mezzo di contrasto (mdc).

MATERIALE E METODI. Di 35 GAG e 25 MC, evidenti come lesioni solitarie con impregnazione dopo mdc in 60 pazienti, 28 GAG e 11 MC sono stati studiati anche con PWI. Alla FLAIR è stata valutata l'alterazione di segnale della corticale, senza impregnazione dopo mdc, adiacente alla lesione con impregnazione dopo mdc. Alla PWI, è stato calcolato il valore medio della massima ratio del volume ematico cerebrale (rCBV) nelle aree solide della lesione [ratio = rCBV (lesione) / rCBV (sostanza bianca controlaterale)]. Il con-

fronto è stato condotto mediante test t di Student ($p < 0,05$).

RISULTATI. Alla FLAIR, 19 GAG e 2 MC presentavano alterazione di segnale corticale. Nei GAG tale segno aveva sensibilità del 54%, specificità del 92%, valore predittivo positivo del 90% e valore predittivo negativo del 58%. Alla PWI, la ratio del rCBV era $4,30 \pm 1,64$ nei GAG e $3,35 \pm 1,38$ nelle MC, senza significatività statistica ($p = 0,1$) tra le medie osservate.

CONCLUSIONI. Nei GAG l'alterazione di segnale nelle sequenze FLAIR, senza impregnazione dopo mdc, della corticale adiacente alla lesione con impregnazione dopo mdc è un segno frequente e relativamente specifico. La misura del rCBV alla PWI non sembra utile nella diagnosi differenziale tra GAG e MC.

Corrispondenza: Dr.ssa Marta De Simone, U.O.C. di Neuroradiologia, Ospedale "G. Rummo", via dell'Angelo 1, 82100 Benevento (BN), tel. 0824-57233, fax 0824-57760, e-mail: martadesimone@gmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 92.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"IMAGING"

□ **Le tecniche di diffusione e perfusione
nella diagnosi differenziale RM
tra gliomi di alto grado, linfomi e metastasi cerebrali**

C.F. MUCCIO*, A. CERASE**, M. DE SIMONE*, A. BARTOLINI*, G. ESPOSITO*, C. COLOSIMO***

U.O.C. di Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze, AORN "G. Rummo", Benevento

*** U.O.C. di Neuroradiologia, Policlinico "S. Maria alle Scotte", Siena*

**** Istituto di Radiologia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Policlinico "A. Gemelli",
Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma*

OBIETTIVI. Valutare le possibilità di diagnosi differenziale RM dei gliomi di alto grado (GAG), linfomi cerebrali (LC) e metastasi cerebrali (MC) tramite le tecniche di diffusione con misura del coefficiente apparente di diffusione (DWI-ADC) e perfusione (PWI).

MATERIALI E METODI. Venti GAG (16 IV grado, 4 III grado) in 20 pazienti, 8 LC in 7 pazienti e 17 MC in 12 pazienti, evidenti come lesioni con impregnazione dopo somministrazione di mezzo di contrasto e.v., sono stati studiati con RM comprensiva di DWI-ADC e PWI. Per ciascun tumore è stato calcolato il valore minimo dell'ADC nelle aree solide di impregnazione ed il valore della massima ratio del volume ematico cerebrale [ratio = rCBV (lesione) / rCBV (sostanza bianca controlaterale)]. Il confronto è stato condotto mediante test t di Student ($p < 0,05$).

RISULTATI. Il valore minimo dell'ADC era $0,73 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ nei LC, $0,92 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ nelle MC e $1,03 \pm 0,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ nei GAG, con significatività statistica tra LC e GAG ($p = 0,003$), e assenza di significatività statistica tra LC e MC ($p = 0,07$) e tra MC e GAG ($p = 0,1$). La massima ratio del rCBV era $2,05 \pm 0,48$ nei LC, $3,74 \pm 1,51$ nelle MC e $4,44 \pm 1,43$ nei GAG, con significatività statistica tra LC e MC ($p = 0,005$), tra LC e GAG ($p = 0,001$), e non significatività tra MC e GAG ($p = 0,1$).

CONCLUSIONI. Valutazione e combinazione del minimo valore dell'ADC e della massima ratio del rCBV sembrano essere utili nella diagnosi differenziale RM tra linfomi cerebrali e metastasi cerebrali, tra linfomi cerebrali e gliomi di alto grado, ma non di ausilio tra metastasi cerebrali e gliomi di alto grado.

Corrispondenza: Dr.ssa Marta De Simone, U.O.C. di Neuroradiologia, Ospedale "G. Rummo", via dell'Angelo 1, 82100 Benevento (BN), tel. 0824-57233, fax 0824-57760, e-mail: martadesimone@gmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 93.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Diagnosi e terapia

**COMUNICAZIONI:
“DIAGNOSI E TERAPIA”**

Moderatori:

G. Filippini (Milano) e R. Riccardi (Roma)

**COMUNICAZIONI:
“TERAPIA CHIRURGICA”**

Moderatori:

A. Ducati (Torino) e A. Santoro (Roma)

**COMUNICAZIONI:
“CHEMIOTERAPIA”**

Moderatori:

A. Fabi (Roma) e M. Sanson (Parigi)

**SIMPOSIO:
“FOTEMUSTINA: NUOVE COMBINAZIONI NEI GLIOMI MALIGNI”**

Moderatori:

A. Boiardi (Milano) e R. Soffietti (Torino)

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"DIAGNOSI E TERAPIA"

□ Il Registro Tumori della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano

G. FILIPPINI, C. FALCONE, M. FARINOTTI, R. FARINA

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

I Registri di malattia rispondono alle richieste di informazioni delle ASL territoriali, di Enti locali e nazionali e dei singoli ricercatori e seguono la storia naturale delle malattie neurologiche nella popolazione assistita presso l'Istituto; possono elaborare indicatori di processo e di esito clinico, di prognosi e sopravvivenza e registrare gli eventi avversi indesiderati degli interventi terapeutici.

Presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" vengono ricoverati ogni anno più di 1.000 pazienti con diagnosi di tumore del sistema nervoso.

Il Registro Tumori dell'Istituto raccoglie tutti i tumori del sistema nervoso, maligni o benigni, primitivi o secondari, dell'età adulta e pediatrica, ricoverati in Istituto dal 1 gennaio 1997. Il database del Registro Tumori permette la costruzione completa ed omogenea di casistiche per ogni tipo di ricerca su questa patologia - trials clinici, studi sul decorso e la prognosi, percorsi diagnostico-terapeutici, ricerca genetica ed analisi dei costi. Il Registro Tumori è punto di riferimento dell'Istituto per l'approccio multidisciplinare alla ricerca sui tumori del sistema nervoso e supporta il trasferimento dei risultati dalla ricerca di base alla pratica clinica. Al 31 dicembre 2007 il Registro comprendeva 9.820 casi di tumori del sistema nervoso. Per tutti i pazienti inclusi ven-

gono completate le seguenti sezioni: anagrafica, clinica (data e sintomi all'esordio, altri tumori, malattie genetiche), assistenza (date di ricovero, reparto, codifica SDO: Scheda di Dimissione Ospedaliera), radiologia (data di diagnosi radiologica, tipo esame, numero lesioni, sede, dimensioni; ogni successiva variazione), neurochirurgia (data, tipo di intervento, complicanze, estensione dell'asportazione), istologia (data del referto, codifica ICD-O: International Classification of Disease for Oncology), rianimazione (procedure e date), chemioterapia (tipo, date, numero cicli), radioterapia (tipo, date, sede, dose totale), follow up (progressione e recidiva, sopravvivenza, date).

Il protocollo operativo seguito dal personale del Registro Tumori permette il costante aggiornamento della banca dati e la verifica della qualità delle informazioni per completezza e controllo della loro validità e coerenza interna.

Il Registro Tumori collabora costantemente con i clinici ed i ricercatori fornendo dati grezzi e casistiche della banca dati. Verranno presentati esempi di utilizzo dei dati di Registro nella ricerca condotta in Istituto.

La decennale esperienza della nostra Fondazione può essere la partenza per la promozione di una rete nazionale di Registri ospedalieri di tumori del sistema nervoso.

Corrispondenza: Dr.ssa Graziella Filippini, U.O. di Neuroepidemiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942381, fax 02-23942713, e-mail: gfilippini@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 97.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"DIAGNOSI E TERAPIA"

□ Boost stereotassico conformazionale nel trattamento radio-chemioterapico dei gliomi di alto grado

M. BALDUCCI, G. APICELLA, C. ANILE*, S. MANFRIDA, N. DINAPOLI, G.R. D'AGOSTINO, L. AZARIO**,
G. MANTINI, V. FRASCINO, A. FIORENTINO, A. POMPUCCI*, N. CELLINI

Cattedra di Radioterapia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma

** Istituto di Neurochirurgia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma*

*** Istituto di Fisica, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma*

OBBIETTIVO. La prognosi dei pazienti affetti da glioma di alto grado resta molto severa nonostante l'utilizzo di trattamenti multimodali. Studi di radioterapia post-operatoria hanno mostrato una correlazione dose-risposta con tossicità dose-relata. Gli Autori presentano i dati relativi all'impatto sulla sopravvivenza e il controllo locale di una intensificazione di dose con boost stereotassico conformazionale concomitante e/o sequenziale nell'ambito di pazienti affetti da glioma di alto grado.

MATERIALI E METODI. I criteri di eleggibilità sono stati: età > 18 anni, diagnosi istologica di glioma di alto grado, Karnofsky Performance Score ≥ 70 , disponibilità di esame RM pre- e post-operatorio, firma del consenso informato. Il dimensionamento del campione (35 pazienti) è stato definito utilizzando il metodo di Simon e ipotizzando un incremento del 25% della sopravvivenza mediana rispetto allo studio di Stupp (*N Engl J Med* 2005; 352 (10): 987-996). Per la valutazione della tossicità acuta e tardiva è stata utilizzata la scala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Il clinical target volume CTV1 era rappresentato dal ring enhancement pericavitario più il tumore residuo, se presente; il CTV2 corrispondeva al CTV1 più un margine di 1,5 cm; il CTV3 corrispondeva al CTV1 più la zona di edema peritumorale. La dose al CTV1 è stata di 6.940 cGy, al CTV2 è stata di 5.040-5.400 cGy, in rapporto alla modalità di somministrazione del boost stereotassico: boost concomitante + sequenziale (gruppo A, 5.040 cGy), solo se-

quenziale (gruppo B, 5.940 cGy); la dose al CTV3 è stata sempre di 3.960 cGy. Il boost stereotassico concomitante è stato somministrato alla dose di 90 cGy tre volte alla settimana partendo dalla terza, mentre il boost sequenziale è stato somministrato in quattro frazioni da 250 cGy ciascuna. La temozolomide al dosaggio di 75 mg/m² è stata somministrata durante le prime due settimane di radioterapia nei pazienti del gruppo A e per quattro settimane consecutive nei pazienti del gruppo B. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante con temozolomide alla dose di 150-200 mg/m² per sei cicli o fino a progressione di malattia nei pazienti con residuo macroscopico.

RISULTATI. Dal novembre 2003 al febbraio 2008 sono stati arruolati 41 pazienti (26 maschi e 15 femmine) affetti da glioma di alto grado: 36 (88%) glioblastomi e 5 (12%) astrocitomi anaplastici. L'età mediana era di 50 anni (range: 25-65). 13/41 pazienti (32%) risultavano sottoposti a chirurgia radicale, mentre 28/41 (68%) a chirurgia parziale. La compliance al trattamento è stata del 100%. Dopo trattamento radioterapico 27 pazienti (64%) hanno presentato una risposta completa, 11 (28%) una risposta parziale, solo 3 pazienti (8%) una progressione di malattia. La tossicità acuta di tipo ematologico G3 è stata pari al 4,8% (2/41), mentre quella neurologica G3 è stata osservata in un solo caso. Un paziente ha presentato radionecrosi a 14 mesi. Il follow up mediano risulta pari a 43 mesi (range: 3-50); allo stato attuale 22 pazienti (54%) sono vivi e 19

Corrispondenza: Dr. Mario Balducci, Divisione di Radioterapia, Ospedale "A. Gemelli", largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (RM), tel. 06-3015-4434, fax 06-3015-5908, e-mail: mbalducci@rm.unicatt.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 98-99.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

(46%) morti. La sopravvivenza mediana è stata di 33 mesi con una sopravvivenza attuariale ad 1 e 2 anni pari all'87% e 61% rispettivamente. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) si attesta a 23 mesi con una PFS ad 1 e 2 anni del 48% e del 33%. Nell'ambito del sottogruppo dei pazienti affetti da glioblastoma la sopravvivenza mediana è stata di 31 mesi con una sopravvivenza attuariale ad 1 e 2

anni dell'84% e del 55% rispettivamente. È stata osservata una differenza statisticamente significativa ($p = 0,03$) tra i pazienti R0 e pazienti R2, mentre i due schemi non presentano differenza statisticamente significativa.

CONCLUSIONI. Il sovradosaggio stereotassico associato alla temozolomide è ben tollerato e sembra incrementare la sopravvivenza nei pazienti affetti da glioma di alto grado.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"DIAGNOSI E TERAPIA"**□ SIOP-LGG 2004: una strategia di trattamento globale per i gliomi a basso grado dell'età pediatrica, comprensiva di un trial chemioterapico prospettico randomizzato**L. DENARO, R. FAGGIN, E. VISCARDI, M. DE BORTOLI, M. CALDERONE, M.P. GARDIMAN,
G. SCARZELLO, G. SOTTI, M. CARLI, D. D'AVELLA, G. PERILONGO*Gruppo di Neuro-Oncologia Pediatrica del Dipartimento di Pediatria, Padova*

INTRODUZIONE. I gliomi a basso grado (GBG) rappresentano il 30-40% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale. Sebbene un terzo di questi può essere curato con la sola chirurgia, una strategia di trattamento comprensiva di tutte le possibili situazioni cliniche deve includere chemio- (CT) e radioterapia (RT). A tutt'oggi non sono ancora stabilite con rigore scientifico le indicazioni a ricorrere ad un trattamento non chirurgico per i GBG pediatrici, né quale sia la strategia terapeutica più efficace e meno tossica. Per chiarire questi aspetti della cura dei GBG è stato sviluppato lo studio in oggetto.

PIANO DELLO STUDIO. Il trial SIOP-LGG (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique-Low Grade Glioma), a cui partecipano 11 paesi europei e l'Australia è stato aperto al reclutamento dei pazienti nell'aprile 2004. Lo studio prevede la sola osservazione clinica, indipendentemente dall'entità dell'exeresi chirurgica iniziale, in tutti i casi di GBG non sintomatico e non evolutivo; diversamente la terapia non chirurgica viene indicata solo in presenza di segni e sintomi clinici e neuroradiologici di progressione. Questa, per i pazienti di età inferiore agli 8 anni affetti da neurofibromatosi di tipo I (NF1), consiste nella somministrazione di vincristina (VCR) e carboplatino (CARBO) per 18 mesi. Per i pazienti invece senza NF1, essa prevede una CT sistemica che vede inizialmente (primi 4 mesi) una randomizzazione tra un regime a due farmaci (VCR/CARBO) ed uno a tre farmaci (VCR/CARBO e VP16) al fine di con-

frontarne l'efficacia in termini di sopravvivenza libera da progressione tumorale, seguita poi da una fase di proseguimento con solo VCR/CARBO fino a 18 mesi totali di cura. Per i pazienti di età superiore agli 8 anni, il trattamento non chirurgico consiste nella RT somministrata secondo le moderne tecniche di trattamento.

RISULTATO. 1.234 pazienti (144 con NF1), 605 maschi/516 femmine, di età mediana di 76,0 mesi (range: 0,5-215,7) sono stati registrati al 29 febbraio 2008. 460 tumori erano a sede sopratentoriale lungo la linea mediana, 177 emisferica, 286 cerebellare, 120 a livello del tronco cerebrale, 43 spinale e 35 in altre sedi. 45 erano disseminati. In 248 la resezione alla diagnosi è stata radicale, mentre in 377 sub-totale; per 174 la chirurgia alla diagnosi si è limitata alla sola biopsia. 326 GBG sono stati diagnosticati solo neuroradiologicamente. Dal punto di vista istologico 589 sono risultati GBG di grado I in accordo al sistema classificativo del WHO (561 astrocitoma pilocitico), 133 di grado II, 37 gangliogliomi I/II, 36 erano di altri istotipi. Attualmente 792 bambini sono in osservazione, 442 hanno iniziato un trattamento non chirurgico consistente in CT in 353 bambini e RT in 82. 220 dei 260 pazienti eleggibili sono stati randomizzati. Allo stato attuale il follow up mediano è di 16,8 mesi (range: 0,2-40,3). **CONCLUSIONI.** Indagare la "compliance" al reclutamento, la randomizzazione ed il trattamento multidisciplinare proposto. Allo stato attuale di avanzamento dello studio i risultati del trattamento non sono ancora disponibili.

Corrispondenza: Prof. Domenico D'Avella, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, via Giustignani 5, 35128 Padova (PD), tel. 049-8213709, fax 049-8211944, e-mail: domenico.davella@unipd.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 100.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"DIAGNOSI E TERAPIA"**□ Temozolomide nel trattamento di linfomi non Hodgkin cerebrali in stadio avanzato**

E. CONTE, A. FERRARI, V. DE SANCTIS*, M.C. COX, G. MINNITI*, M.F. OSTI*, A. MOSCETTI, M. PACILLI, E. MONTEFUSCO, R. MAURIZI ENRICI*, B. MONARCA

U.O.C. di Ematologia, Ospedale "S. Andrea", Università degli Studi "La Sapienza", Roma

** U.O.C. di Radioterapia, Ospedale "S. Andrea", Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

INTRODUZIONE. La localizzazione encefalica da linfoma non Hodgkin (LNH), sia come progressione sistemica che come localizzazione primitiva in pazienti immunocompetenti, rappresenta a tutt'oggi un evento raro e a prognosi sfavorevole. Dati recenti indicano la temozolomide come farmaco attivo ed efficace in questa categoria di pazienti.

PAZIENTI E METODI. Sono stati trattati 4 pazienti dal gennaio 2004 all'agosto 2007, età media 57 anni (range: 34-72 anni), sesso: 3 maschi ed una femmina. Le diagnosi istologiche erano: LNH T enteropatico, LNH a grandi cellule B del mediastino, LNH B Burkitt-like, LNH B immunoblastico, rispettivamente. Due pazienti avevano diagnosi di LNH sistemico (stadio IV), in assenza di localizzazione encefalica all'esordio. Entrambi hanno ottenuto una risposta clinica alla chemioterapia di I linea. Un paziente ha presentato progressione sistemica ed encefalica a 11 mesi dalla risposta e l'altro paziente ha presentato progressione encefalica a 8 mesi dall'autotrapianto eseguito in III linea di chemioterapia. Quest'ultimo era stata precedentemente sottoposta a trattamento radioterapico whole brain post-autotrapianto (30 Gy) per esclusiva progressione meningea. Due pazienti avevano diagnosi di LNH primitivo dell'encefalo. Entrambi sono stati sottoposti a trattamento con high dose methotrexate (HDMTX) ± cytosine arabinoside (ARA-C) ed in entrambi il trattamento radioterapico whole

brain (30 e 45 Gy, rispettivamente) è stato eseguito per non risposta alla chemioterapia. Tutti i 4 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con temozolomide (150 mg/m² x 5 giorni ogni 21-28 giorni) per un numero mediano di 5 cicli (range: 2-10 cicli). Tre pazienti sono stati sottoposti a terapia con temozolomide per progressione dopo radioterapia e in 1 paziente come terapia di mantenimento dopo risposta parziale alla radioterapia. Tre hanno eseguito terapia con anticorpo anti-CD20 (rituximab) durante tutto il trattamento con temozolomide. Tutti hanno eseguito terapia con steroidi.

RISULTATI. Tre pazienti hanno presentato una risposta radiologica associata a miglioramento dell'obiettività clinica e controllo della sintomatologia neurologica della durata di 2,2 e 6 mesi, rispettivamente. Il paziente che ha iniziato la temozolomide in risposta parziale dopo la radioterapia ha mantenuto la risposta per un periodo di 12 mesi. Tutti i pazienti sono deceduti dopo un tempo medio dall'ultima recidiva/progressione di 11 mesi (range: 4-19 mesi). Nessun paziente ha sospeso il trattamento per tossicità ematologica o extra-ematologica.

CONCLUSIONI. La temozolomide in questa categoria di pazienti, consentendo l'ottenimento di un beneficio clinico, seppur di breve durata, si è dimostrata un trattamento di una certa efficacia e privo di effetti collaterali rilevanti.

Corrispondenza: Dr.ssa Esmeralda Conte, U.O.C. di Ematologia, Ospedale "S. Andrea", via di Grottarossa 1038, 00189 Roma (RM), tel. 06-33775901, fax 06-33775608, e-mail: esmeraldaconte@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 101.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"DIAGNOSI E TERAPIA"**□ Analisi di sopravvivenza in uno studio retrospettivo di 36 pazienti operati per metastasi cerebrale singola**F. ROMEO, S. TOSCANO, M. TRIPODI, V. FUMAI, R. CENTONZE, M. SANTANGELO, V. CONSERVA,
M. FINA, G. MADDALENA, G. SETTEMBRINI, A. D'AGOSTINO*U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "Di Summa - A. Perrino", Brindisi*

INTRODUZIONE. Le metastasi cerebrali sono i tumori cerebrali più frequenti. La loro incidenza negli Stati Uniti è stimata fra i 98.000-170.000 nuovi casi per anno. La sopravvivenza mediana varia da 1 a 14 mesi a seconda della classe di rischio e del tipo di trattamento. Le classi di rischio considerano: età, status neurologico, controllo della neoplasia primitiva. Il trattamento rimane una sfida difficile: può variare dalla sola terapia medica (corticosteroidea, mannitolo, anticomiziali), alla sola radioterapia panencefalica e/o chemioterapia, fino alla associazione di chirurgia o radiocirurgia a chemioterapia e radioterapia.

ANALISI. Abbiamo valutato retrospettivamente le caratteristiche ed il decorso clinico di 36 pazienti operati consecutivamente per metastasi cerebrale singola nel nostro Istituto

nel periodo gennaio 2001-gennaio 2008. Sono stati considerati l'età, il sesso, lo status neurologico (secondo Karnofsky Performance Score) alla prima osservazione e a distanza, l'istotipo, il controllo del tumore primitivo, il trattamento post-chirurgico, la sopravvivenza.

CONCLUSIONI. Negli ultimi anni si è assistito ad un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti con metastasi cerebrale singola sottoposta a trattamento chirurgico. Il progresso è da attribuire soprattutto alla continua evoluzione della tecnica chirurgica ed all'approccio multidisciplinare ormai diffuso (collaborazione con anatomo-patologi, oncologi, radioterapisti). Il nostro studio sembra confermare tale dato in un gruppo selezionato di pazienti.

Corrispondenza: Dr. Francesco Romeo, Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale "Di Summa - A. Perrino", Strada Statale 7 per Mesagne, 72100 Brindisi (BR), e-mail: francescoromeo@hotmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 102.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"DIAGNOSI E TERAPIA"**□ Risposta al temozolomide di ependimomi dell'adulto**

E. LAGUZZI, R. RUDÀ, E. TREVISAN, D. GUARNERI, U. RICARDI**,
R. BOCCALETTI*, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia,

** U.O. di Neurochirurgia,*

*** U.O. di Radioterapia,*

Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, Torino

INTRODUZIONE. Il ruolo della chemioterapia nel trattamento degli ependimomi intracranici non è ancora definito e pochi dati sono riportati in letteratura riguardo i pazienti adulti. I regimi a base di composti del platino sono attualmente considerati la migliore opzione chemioterapica per gli ependimomi recidivi, con percentuali di risposta superiori rispetto ai trattamenti a base di nitrosouree. Studi pre-clinici hanno dimostrato l'attività del temozolomide su modelli animali ed è stato segnalato un caso di ependimoma intracranico recidivo in remissione per 10 anni dopo chemioterapia con temozolomide.

PAZIENTI E METODI. In uno studio prospettico sono state valutate l'efficacia e la tossicità della chemioterapia con temozolomide in ependimomi intracranici, di grado II e III secondo la WHO, in progressione o recidiva dopo terapie standard. 14 pazienti consecutivi sono stati trattati tra il 1999 e il 2008, tutti in progressione o recidiva dopo chirurgia e radioterapia e 4 dopo il fallimento di una prima linea di chemioterapia. All'esame istologico, 3 ependimomi risultavano di grado II e 11 anaplastici. 8 ependimomi erano sovratentoriali, 5 sottotentoriali, 1 sovra- e sottotentoriale e 2 presentavano una associata disseminazione leptomeningea. Tutti presentavano impregnazioni contrastografiche

patologiche alla RM pre-terapia. L'età mediana era di 36 anni (range: 18-60), Karnofsky Performance Score mediano 75 (range: 50-90), 12 pazienti erano sintomatici prima di iniziare la terapia. Temozolomide è stato somministrato per os al dosaggio di 150-200 mg/m²/die nei giorni 1-5 in cicli di 28 giorni fino a 18 cicli. Un paziente è passato ad uno schema intensificato (150 mg/m²/die a settimane alterne) dopo 2 cicli. La risposta è stata valutata, in accordo con i criteri di Macdonald, su RM encefalo-spinali con gadolinio effettuate ogni 3 cicli di chemioterapia.

RISULTATI. La percentuale di risposte è stata del 43%, con 2 risposte complete, 4 risposte parziali, 2 risposte minori, 4 malattie stazionarie e 2 progressioni precoci. Il progression free survival è stato del 71% a 6 mesi e del 36% a 12 mesi. La sopravvivenza mediana è stata di 19 mesi (range: 3-90). Sette su otto pazienti responsivi hanno mostrato anche un miglioramento clinico. La mielotossicità è stata modesta e non cumulativa.

CONCLUSIONI. Temozolomide è attivo nei tumori ependimali, particolarmente in quelli anaplastici e anche in pazienti non responsivi a precedenti trattamenti chemioterapici. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati su serie più numerose.

Corrispondenza: Dr.ssa Elena Laguzzi, Unità Operativa di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail elaguzzi@inwind.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 103.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"DIAGNOSI E TERAPIA"**□ Carcinomatosi leptomeningea da carcinoma mammario: descrizione di 13 casi**R. RUDÀ, E. LAGUZZI, E. TREVISAN, B. LEONCINI, A. POLIMENI*, M. DONADIO*, S. CRASTO**,
A. DUCATI***, R. SOFFIETTI*U.O. di Neuro-Oncologia,*** Divisione di Oncologia Medica,**** Divisione di Radiodiagnostica,***** Divisione di Neurochirurgia,**Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, Torino*

INTRODUZIONE. La carcinomatosi leptomeningea rappresenta una grave complicanza neurologica delle neoplasie sistemiche, potendo interessare circa il 5% delle pazienti affette da neoplasia mammaria. Generalmente si presenta in fasi avanzate di malattia ma può raramente comparire in fasi precoci; dato il polimorfismo clinico all'esordio, la diagnosi può risultare difficoltosa. Il riscontro di cellule neoplastiche nel liquor consente una diagnosi di certezza, tuttavia è consentita una diagnosi clinico-radiologica. Le opzioni terapeutiche sono limitate e la prognosi è limitata a poche settimane-mesi.

MATERIALI E METODI. Descriviamo 13 casi di carcinomatosi da carcinoma mammario, giunte alla nostra osservazione nel periodo compreso tra il 2005 ed il febbraio 2008. Età mediana: 52 anni (range: 38-69 anni). In 10 pazienti la carcinomatosi costituiva una complicanza di fasi avanzate di malattia (concomitanti metastasi sistemiche), in 2 pazienti era presente una malattia sistemica "sotto controllo", mentre in un caso la carcinomatosi rappresentava l'unica "sfuggita" di malattia a 15 anni dalla diagnosi della neoplasia mammaria. La sintomatologia d'esordio era rappresentata da deficit di nervi cranici in 5/13 pazienti, cefalea in 3/13, cefalea e rachialgie in 1/13, rachialgie e turbe del-

l'equilibrio in 2/13, mentre in 2/13 è stato posto il sospetto radiologico di carcinomatosi a paziente asintomatica. La rachicentesi diagnostica è stata eseguita in 11/13 pazienti; in due casi non è stata resa possibile dal rapido peggioramento clinico. La diagnosi è stata confermata dalla presenza di cellule neoplastiche nel liquor in 7/11 pazienti. Nove pazienti sono state trattate con AraC liposomiale (Depocyte) per via liquorale; in 3/9 si è ottenuta una palliazione dei sintomi. In 5/9 pazienti è stato possibile effettuare una sola somministrazione endorachide dato il rapido peggioramento della malattia sistemica o delle condizioni neurologiche. La mediana di sopravvivenza è stata 8 settimane.

CONCLUSIONI. La carcinomatosi è una complicanza di crescente riscontro, soprattutto in alcune neoplasie primitive (mammella, polmone, melanoma, tratto gastroenterico). Esiste ancora una "sottostima" della patologia ed il ritardo diagnostico, unito alla rapidità evolutiva della patologia neoplastica e/o neurologica rendono problematico il trattamento. È in corso nell'ambito della Rete Oncologica della Regione Piemonte e Valle d'Aosta uno studio prospettico volto a definire la frequenza, la storia naturale ed il trattamento della meningite neoplastica.

Corrispondenza: Dr.ssa Roberta Rudà, Unità Operativa di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), e-mail: rudarob@hotmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 104.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"DIAGNOSI E TERAPIA"

□ **Utilizzo del palonosetron nella prevenzione dell'emesi acuta/tardiva in pazienti affetti da glioblastoma multiforme in trattamento con temozolomide: dati preliminari di efficacia**

A. ROZZI, M. CORONA, C. NARDONI, M.R. RESTUCCIA, F. PETRICOLA, G. MINNITI*, A. FABI**, G. LANZETTA

U.O. di Oncologia, Istituto Neurotraumatologico Italiano (INI), Grottaferrata (Roma)

** U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliera "S. Andrea", Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

*** Oncologia A, Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) "Regina Elena", Roma*

INTRODUZIONE. L'emesi acuta e/o tardiva può ostacolare la corretta assunzione e l'adeguato assorbimento dei farmaci antitumorali somministrabili per via orale. Allo scopo di migliorare la "compliance" da parte del paziente abbiamo valutato l'efficacia del palonosetron in pazienti affetti da glioblastoma multiforme (GBM) in terapia con temozolomide. **MATERIALI E METODI.** Dal marzo 2007 al dicembre 2007 abbiamo reclutato 15 pazienti affetti da GBM. Principali caratteristiche dei pazienti: età mediana 55 anni (range: 41-72), maschi:femmine = 9:6, mediana Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) di 1 (range: 0-2). Tutti i pazienti, con malattia in risposta o stabile dopo trattamento combinato chemioradioterapico, hanno ricevuto temozolomide 150-200 mg/m²/die giorni da 1 a 5, ogni 4 settimane per sei cicli. A ciascun paziente, 30 minuti prima di iniziare la chemioterapia, è stato somministrato palonosetron 0,25 mg in bolo e.v. Tutti i pazienti, a scopo antiemetico, erano in trattamento con desametasone con dosaggio variabile da 4 a 12 mg/die.

RISULTATI. Ad oggi sono valutabili 10 dei 15 pazienti reclutati. In accordo al World Health Organization-Common Toxicity Criteria (WHO-CTC), nessun paziente ha presentato vomito o nausea acuti (entro le 24 ore dall'inizio della chemioterapia). Vomito ritardato grado 1 (G1) è stato riscontrato in un unico paziente (10%) dopo 50 ore dall'inizio del trattamento antitumorale. Nausea ritardata G1 e G2 è stata riportata da uno (10%) e due pazienti (20%), rispettivamente. Non sono stati osservati eventi di nausea superiori al grado 2. Gli eventi emetici sopradescritti in nessun caso hanno influenzato la corretta assunzione di temozolomide. Quattro pazienti (40%), dopo la somministrazione di palonosetron, hanno presentato stipsi di entità lieve-moderata e, comunque, sensibile all'azione dei comuni lassativi. **CONCLUSIONI.** Nonostante l'esiguità del campione arruolato, i dati preliminari di questo studio evidenziano la sostanziale efficacia del palonosetron nella prevenzione dell'emesi acuta e/o tardiva in pazienti affetti da GBM in trattamento con temozolomide.

Corrispondenza: Dr. Gaetano Lanzetta, U.O. di Oncologia, Istituto Neurotraumatologico Italiano, via S. Anna, 00046 Grottaferrata (RM), tel 06-94285464, fax 06-94285261-243, email: gaetano.lanzetta@gruppoi.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 105.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"**□ Complicanze della biopsia stereotassica:
considerazioni su una serie di 210 procedure**

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

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

INTRODUZIONE. L'impiego della biopsia stereotassica è ormai divenuta procedura ampiamente utilizzata nella pratica neuroncologica per ottenere una diagnosi istologica con una ridotta invasività. Viene comunque riportata in letteratura una mortalità stimata fra lo 0 ed il 3,3% nelle più ampie serie ed una morbilità compresa fra 1% e 11% che risulta permanente nello 0-6,5%. Le più frequenti complicanze sono di natura emorragica, clinicamente espressive o silenti, intralesionali, intraparenchimali subaracnoidee, intraventricolari; peggioramento del quadro neurologico pre-operatorio transitorio o definitivo; diagnosi istologica non conclusiva. Sporadicamente sono segnalati i casi di disseminazione lungo la traiettoria della biopsia.

MATERIALI E METODI. Sono stati presi in considerazione una serie consecutiva di 210 pazienti sottoposti a biopsia stereotassica, che hanno eseguito controllo TC in un periodo compreso fra 3 e 12 ore dalla procedura chirurgica. La nostra serie consiste di 109 maschi e 101 femmine di età compresa fra 11 e 79 anni, con una mediana di 39. Le principali indicazioni sono riferite a lesioni intra-assiali, non suscettibili di chirurgia citoreduttiva, di ridotte dimensioni, < 3-4 mm, profonde, diffuse, multiple, senza evidenza di malattia primitiva, in aree critiche con rischio proibitivo al-

la craniotomia, craniotomia non indicata per condizioni generali. 174 pazienti (82%) avevano diagnosi pre-biopsia di glioma maligno o di basso grado. Il 92% dei pazienti sono stati operati in anestesia generale. Preferibilmente è stata impiegata una sola traiettoria, escludente aree edemigene o critiche, non coinvolgenti aree necrotiche nei casi di sospetto glioma maligno, multipli target sono stati selezionati nei casi di sospetto glioma di basso grado. Analisi intraoperatoria, citologica, è stata effettuata in tutti i casi.

RISULTATI. Mortalità legata alla procedura: 2% (1 glioblastoma; 1 ascesso; 1 linfoma). Morbilità: 12 casi (5%). Diagnosi non conclusiva: 8 casi, 5 nel gruppo di sospetti glomi di basso grado e 3 casi nel gruppo di glomi maligni. Evidenza di emorragie silenti: 5%. Peggioramento del quadro epilettico: 4 casi (tutti del gruppo dei glomi di basso grado).

CONCLUSIONI. L'indicazione a procedure stereotassiche appare l'elemento discriminante il risultato, in relazione alla possibilità di accedere a procedure eventualmente palliative post-diagnosi. Il controllo TC post-operatorio, anche nei casi che non presentano deterioramento del quadro neurologico, appare utile nella definizione della area di biopsia e nel follow up di lesioni emorragiche silenti.

Corrispondenza: Dr. Giorgio Maria Callovini, Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia, Ospedale "S. Spirito", Lungotevere in Sassia 1, 00100 Roma (RM), tel. 06-68352039, e-mail: g.callovini@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 106.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"**□ Biopsie stereotassiche frameless: risultati preliminari**

S. ZEME, R. PARISOTTO, S. FORGNONE, M. LANOTTE, A. DUCATI

Istituto di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Torino

OBBIETTIVO. Dopo aver eseguito negli ultimi 10 anni oltre 250 biopsie con utilizzo del casco stereotassico, dall'aprile 2007 sono state eseguite, presso l'Istituto di Neurochirurgia dell'Università di Torino, 13 biopsie stereotassiche frameless. Vengono riportati i risultati preliminari soprattutto per quanto riguarda affidabilità e sicurezza della metodica.

METODO. In tutti i casi si trattava di processi occupanti spazio a localizzazione cerebrale profonda. È stato impiegato il sistema di neuronavigazione Vector Vision-Sky Vario (BrainLab) con l'utilizzo di un braccio articolato portastrumenti e di un ago da biopsia riconosciuto automaticamente dal software di neuronavigazione. Il braccio può essere orientato in direzione del bersaglio prescelto consentendo di inserire l'ago con l'angolazione desiderata ed evitando manovre a mano libera. Dopo localizzazione TC della lesione sono stati eseguiti prelievi multipli lungo la tra-

iettoria prescelta al fine di ottenere un buon campionamento della lesione.

RISULTATI. In tutti i casi la TC cranio post-operatoria ha confermato l'affidabilità della procedura documentando l'esatto raggiungimento del bersaglio prescelto. È sempre stato possibile ottenere una diagnosi istologica. Non vi è stata in alcun caso la comparsa di deficit neurologici post-operatori riferibili alla procedura eseguita. In 1 caso è stato riscontrato alla TC un piccolo ematoma intralesionale, risolto spontaneamente con trattamento conservativo e senza sequele per il paziente.

CONCLUSIONI. L'esecuzione di biopsie stereotassiche frameless per processi espansivi cerebrali rappresenta una procedura affidabile, accurata e sicura. La curva di apprendimento della metodica è semplice e veloce. Da sottolineare, infine, la migliore compliance del paziente rispetto all'uso di caschi stereotassici.

Corrispondenza: Prof. Sergio Zeme, U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette", via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), email: sergio.zeme@unito.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 107.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"

□ **Indicazione al trattamento chirurgico della recidiva di glioblastoma: considerazione su 12 casi trattati negli ultimi cinque anni**

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

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

La prognosi sfavorevole del glioblastoma è prevalentemente legata alla inevitabilità della recidiva, con un intervallo mediano di 12 mesi⁽³⁾ dalla diagnosi iniziale alla evidenza della progressione di malattia, ed i benefici di una ripetuta chirurgia alla recidiva appaiono tuttora incerti⁽¹⁾.

Abbiamo considerato candidati al reintervento 12 pazienti che presentavano una età inferiore ai 45 anni, KPS > 70, favorevole localizzazione della recidiva, precedente trattamento radioterapico e chemioterapico concomitante.

In 9 casi la recidiva si presentava ai margini della lesione originaria, mentre in tre casi si sono osservate nuove lesioni parenchimali che non avevano evidenti elementi di continuità con il focolaio chirurgico. La sopravvivenza mediana dopo il reintervento è stata di 13 mesi e più favorevole è apparso il comportamento dei glioblastomi con componente oligodendrogliale ed di quelli "secondari", in cui si è assistito ad una sopravvivenza superiore ai due anni.

Pur nella esiguità della nostra casistica ci sembra di poter

affermare che l'indicazione al reintervento vada considerata in quei pazienti con le caratteristiche prognostiche più favorevoli ed in particolare nei glioblastomi con componente oligodendrogliale e secondari⁽²⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Filippini G, Falcone C., Boiardi A., Broggi G. et al.: Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol* 2008; 10 (1): 79-87.
2. Mason W.P., Maestro R.D., Eisenstat D. et al.: Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol* 2007; 14 (3): 110-117.
3. Salzman M.: Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery* 1980; 7: 435-439.

Corrispondenza: Dr. Giorgio Maria Callovini, Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia, Ospedale "S. Spirito", Lungotevere in Sassia 1, 00100 Roma (RM), tel. 06-68352039, e-mail: g.callovini@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 108.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"

□ **Xantoastrocitoma pleomorfo**
Risultati a lungo termine del trattamento chirurgico
in 34 pazienti

P. GALLO, P.C. CECCHI**, C. GHIMENTON*, N. SCHIAVO*, G. PINNA***, C. MAZZA,
M. GEROSA, S. TURAZZI

Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera - Istituti Ospitalieri, Università degli Studi, Verona
** Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera - Istituti Ospitalieri, Università degli Studi, Verona*
*** U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Regionale, Bolzano*
**** U.O. di Neurochirurgia, Ospedale di Baggiovara, Modena*

Lo xantoastrocitoma pleomorfo (XAP) è una rara neoplasia gliale localizzata soprattutto nel compartimento sovratentoriale di bambini e giovani adulti. Nonostante numerosi brevi reports è molto scarsa la conoscenza dei risultati a lungo termine di questo tipo di tumore.

Presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona sono stati operati 34 pazienti con una diagnosi di XAP tra il 1990 ed il 2006. L'età media alla diagnosi era 34 anni (range: 12-65). 18 pazienti erano di sesso femminile e 16 di sesso maschile. I sintomi d'esordio erano crisi epilettiche (25/34), cefalea (3/34) e deficit neurologici (6/34). Il tumore era localizzato in sede temporale (16/34), frontale (6/34), parietale (6/34), occipitale (1/34), paratrigonale (1/34), ipotalamica (1/34), nella lamina quadrigemina (2/34), cerebellare (1/34). Le caratteristiche neuroradiologiche erano quelle di una lesione solido-cistica in 23 casi, solida in 8 casi e puramente cistica in 3 casi.

Tutti i pazienti sono stati trattati chirurgicamente: in 27 ca-

si la resezione è stata completa, in 6 casi subtotale ed in un caso è stata eseguita solo una biopsia. La diagnosi istologica è risultata essere di XAP di grado II in 28 pazienti, mentre nei restanti 6 sono state descritte caratteristiche anaplastiche. In caso di asportazione incompleta, o qualora fossero state descritti aspetti anaplastici, i pazienti sono stati sottoposti a radio- e/o chemioterapia. Ad un follow up medio di 67,5 mesi (range: 6-216), la sopravvivenza globale è risultata essere del 76%.

Il trattamento di scelta per lo XAP è l'asportazione chirurgica completa laddove possibile. Nei casi di asportazione incomplete o nel caso in cui il patologo descriva caratteristiche anaplastiche è necessario considerare un trattamento adiuvante radio e/o chemioterapico. Ciononostante, anche in caso di tumori di grado II, a nostro avviso, è consigliabile un lungo follow up in considerazione del comportamento biologico talvolta imprevedibile di questo tipo di neoplasia.

Corrispondenza: Dr. Pasquale Gallo, Dipartimento di Neurochirurgia, Ospedale "Borgo Trento", piazzale A. Stefani 1, 37126 Verona (VR), tel. 045-8122535, fax 045-8122066, e-mail: pasqualegallo1@hotmail.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 109.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"

□ Awake surgery - Gestione anestesiológica nella chirurgia delle "aree eloquenti": nostra esperienza clinica in una serie neurochirurgica

I. LA ROSA, G. MAGNI, S. GEMINIANI, R. D'AMBROSIO, M. SALVATI*, A. SANTORO*,
R. DELFINI*, G. ROSA

*Dipartimento di Scienze Anestesiologiche,
* Dipartimento di Neuroscienze-Neurochirurgia,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

INTRODUZIONE. Nella chirurgia delle lesioni sovratentoriali in aree eloquenti è di primaria importanza la collaborazione attiva del paziente durante alcune fasi dell'intervento. Un paziente sveglio e collaborante durante le fasi di mappaggio neurofisiologico è condizione essenziale alla buona riuscita dell'intervento, permette di minimizzare l'eventuale deficit neurologico post-operatorio, preservando il più possibile la funzionalità del tessuto cerebrale sano, garantendo allo stesso tempo la resezione più ampia possibile della lesione. Questo presuppone l'utilizzo di tecniche anestesiológicas con farmaci che abbiano caratteristiche tali da determinare un certo grado di sedazione ed analgesia ma non perdita di coscienza.

MATERIALI E METODI. Abbiamo valutato 60 pazienti ASA I-II, secondo la classificazione della American Society of Anesthesiology (28 maschi, 32 femmine, età media 51,2 ± 11) sottoposti nell'ultimo anno ad intervento neurochirurgico in area eloquente. In questi è stata effettuata una tecnica "combinata" che associa il blocco anestetico dei nervi dello scalpo ad "awake-asleep" anestesia. Tutti i pazienti sono stati precedentemente testati sia dall'anestesista che dal neuropsicologo per valutare l'accettazione del tipo di tecnica e per presentare il tipo di test da effettuare durante l'intervento. La premedicazione è stata effettuata con betametasone (4-8 mg e.v.), ranitidina (100 mg e.v.) e midazolam (1-2 mg e.v.). L'anestesia locale dello scalpo mediante miscela di mepivacaina 2% con adrenalina e ropivacaina

0,75% con aggiunta di bicarbonato di sodio. Nella prima fase "awake" dell'intervento, cioè a paziente sveglio ed in respiro spontaneo è stata utilizzata una miscela neuroleptoanalgesica, ottenuta mediante associazione di droperidolo, un neurolettico della classe dei butirrofenoni, fentanil, analgesico oppioide a cui abbiamo aggiunto una benzodiazepina, il midazolam. La miscela è stata somministrata a boli refratti secondo le esigenze chirurgiche. Dopo il mappaggio e la rimozione del tumore si è proceduto alla fase "asleep" dell'intervento, con l'induzione dell'anestesia e l'inserimento di maschera laringea. Il mantenimento è stato ottenuto mediante somministrazione di sevoflourano (MAC 2) in O₂/aria. Abbiamo preferito convertire la sedazione vigile in anestesia generale in questa fase per minimizzare i rischi del venir meno dell'effetto analgesico dell'anestesia locale e comunque diminuire il discomfort al paziente. Durante l'intervento sono stati monitorizzati la pressione arteriosa media (MAP), la frequenza cardiaca (HR), il pH, la pCO₂, la PaO₂ e nel post-operatorio eventuali complicanze come nausea e vomito (PONV: Post-Operative Nausea e Vomiting), dolore e brivido.

RISULTATI. La durata media dell'intervento chirurgico è stata 197 ± 37 minuti. Nessun paziente ha presentato nel decorso operatorio variazioni della MAP o della HR tali da richiedere trattamenti farmacologici specifici. I valori della saturazione periferica di O₂ (SaO₂) e della CO₂ espirata (EtCO₂ valutata mediante capnometro nasale) si sono man-

Corrispondenza: Prof.ssa Italia La Rosa, Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), fax 06-49979116, e-mail: i.larosa@alice.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 110-111.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

tenuti nella norma durante tutta la fase “awake”, senza episodi di depressione respiratoria. Durante il mappaggio corticale tutti i pazienti sono rimasti svegli, vigili e collaboranti, perfettamente in grado di eseguire i vari test neurologici. Tre pazienti hanno presentato, durante la stimolazione corticale, piccole crisi comiziali localizzate all'emivolto, all'arto superiore o inferiore, risoltesi prontamente con la sospensione dello stimolo e l'irrigazione con soluzione fisiologica fredda (4 °C). Nel post-operatorio non abbiamo registrato episodi di PONV, dolore o brivido, né alterazioni dei parametri emodinamici.

CONCLUSIONI. La chirurgia da sveglio è divenuta negli ultimi anni una pratica comune in molti centri neurochirurgici. Molte sono le tecniche anestesilogiche e i farmaci utilizzati dai neuroanestesisti. Tra queste la più riportata in

letteratura è sicuramente la asleep-awake-asleep, in cui si prevede una finestra “vigile” tra due fasi gestite in anestesia generale. La tecnica da noi utilizzata prevede l'anestesia generale con inserimento di maschera laringea solo nell'ultima fase dell'intervento, mantenendo una sedazione vigile con neuroleptoanalgesia durante tutta la fase iniziale dell'intervento. Ciò ha garantito un ottimo equilibrio tra livello di sedazione e collaborazione, abbreviando altresì i tempi chirurgici considerata l'assenza dei tempi di risveglio dopo la prima fase di preparazione chirurgica. Tempi che possono essere inoltre prolungati per una eventuale non corretta collaborazione del paziente dopo l'anestesia generale. I tempi contenuti della sedazione vigile sono stati ben tollerati dai nostri pazienti che hanno espresso soddisfazione per la procedura proposta.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"**□ Tumori a lento accrescimento ed epilessia farmaco-resistente: duplice finalità dell'intervento chirurgico**

R. MORACE, S. PAOLINI*, S. TOLA, S. BISTAZZONI, T. VANGELISTA, P.P. QUARATO, G. DI GENNARO, A. MASCIA, G.P. CANTORE**, V. ESPOSITO**

* IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

◇ Istituto di Neurochirurgia, Università degli Studi, Perugia

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

Viene riportata una serie di 65 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per epilessia cronica farmaco-resistente sintomatica di neoplasia cerebrale di basso grado, con interessamento del lobo temporale in 45 casi, del lobo frontale in 9, del lobo parietale in 3 e del lobo occipitale in un solo caso. Nei restanti 7 pazienti il tumore coinvolgeva più di un lobo, in 4 di essi era interessato anche la regione dell'insula. Tutti i pazienti di questa serie sono stati sottoposti a studio epilettologico pre-chirurgico non invasivo mediante video-elettro-encefalografia. Solo in 6 casi è stato necessario effettuare uno studio epilettologico invasivo attraverso il posizionamento di elettrodi subdurali.

Una semplice lesionectomia è stata realizzata in 21 pazienti, nei restanti 44 oltre alla asportazione del tumore è stata

praticata anche una cortectomia più o meno estesa in base a quanto indicato dallo studio epilettologico pre-operatorio. La resezione della neoplasia è stata radicale in 62 pazienti, subtotale in 3 casi. Istologicamente le lesioni sono state tipizzate come astrocitoma (I-II WHO) in 20 pazienti, ganglioglioma (I WHO) in 19 pazienti, oligodendroglioma (II WHO) in 8 pazienti, oligoastrocitoma (II WHO) in 2 pazienti, DNET (Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor) in 11 pazienti, gangliocitoma in 3 pazienti, neurocitoma in 1 paziente, ganglioneurocitoma in un caso.

Tutti i pazienti di questa serie hanno un follow up post-chirurgico di almeno un anno. Sessantuno pazienti sono attualmente in classe I di Engel (ossia seizure-free), 3 in classe II ed un solo paziente in classe III.

Corrispondenza: Dr.ssa Roberta Morace, Istituto IRCCS Neuromed, via Atinense 18, 86077 Pozzilli (IS), tel. 0865-929376, fax 0865-929346, e-mail: roberta.morace@yahoo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 112.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"

□ **Profilassi farmacologica dell'epilessia tardiva in pazienti neuro-oncologici: follow up di uno studio naturalistico osservazionale**

E. BARTOLINI, B. LENZI*, P. MARITATO, R. VANNOZZI**, A. IUDICE, L. MURRI, G.F. PARENTI*

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurologia, Università degli Studi, Pisa

** Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurochirurgia, Università degli Studi, Pisa*

*** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

RAZIONALE ED OBIETTIVI. La patologia neuro-oncologica è frequentemente associata a crisi epilettiche. Queste possono essere inoltre conseguenza dell'intervento neurochirurgico per la neoplasia. La profilassi farmacologica dell'epilessia tardiva che ne può conseguire è argomento dibattuto; mancano infatti evidenze definitive in questo ambito.

METODI. Abbiamo intrapreso uno studio naturalistico osservazionale longitudinale nei pazienti neurochirurgici oncologici dimessi con un trattamento farmacologico profilattico per epilessia. È stata pianificata una osservazione longitudinale della durata minima di 24 mesi e massima di 42 mesi, per valutarne l'evoluzione clinica, la comparsa di crisi epilettiche, e la risposta al trattamento.

RISULTATI. Ad oggi sono stati inclusi nello studio 55 pazienti, 23 maschi, 22 femmine, di età mediana di 54 anni (range: 22-85). I soggetti in osservazione presentavano patologia neuro-oncologica, quali: neoplasia cerebrale primitiva (27, di cui: 17 glioma III e IV grado, 10 glioma I e II grado), meningioma (21), metastasi cerebrale (6) e neurofibroma (1). Tutti i pazienti in osservazione sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico. Prima dell'interven-

to di craniotomia erano presenti crisi epilettiche nel 47% della popolazione (n = 26). Alla dimissione il 93% (n = 51) dei pazienti era trattato con monoterapia antiepilettica (32 fenitoina, 6 carbamazepina, 4 valproato, 7 fenobarbital, 1 clonazepam, 1 levetiracetam), 4 pazienti (7%) con una politerapia. Ad un primo follow up, variabile fino a 32 mesi, 18 pazienti (33%) hanno presentato o continuato a presentare crisi epilettiche; tutti proseguono la terapia antiepilettica, con più farmaci (7 casi: 13%) o in monoterapia (48 casi: 87%). È stato effettuato switch a monoterapia alternativa in 24 casi, per una serie di motivazioni, incluse insoddisfacenti controllo delle crisi (10 pazienti) e scarsa tollerabilità (6 pazienti).

DISCUSSIONE. I dati relativi ad un follow up intermedio permettono di rilevare la diffusione del trattamento profilattico antiepilettico nella patologia neuro-oncologica. Nella popolazione in osservazione, l'intervento neurochirurgico ha permesso di ridurre l'incidenza di crisi epilettiche. La monoterapia è risultata la modalità di trattamento principale, rendendo possibile il passaggio ad una politerapia o a una monoterapia alternativa nel corso del follow up post-operatorio.

Corrispondenza: Dr. Emanuele Bartolini, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, via Roma 67, 56126 Pisa (PI), tel. 050-992440, fax 050-554808, e-mail: emanuelebartolini@hotmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 113.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"

□ **Qualità della vita e controllo delle crisi
in pazienti con epilessia secondaria a tumore cerebrale
in monoterapia con levetiracetam:
dati preliminari di uno studio in aperto**

L. DINAPOLI^{♦♦}, M. MASCHIO^{♦♦}, B. JANDOLO^{♦♦}, A. FABI^{♦♦}, A. PACE[♦], F. SPERATI^{♦♦♦},
H. SCHUNEMANN^{♦♦♦}, P. MUTI[♦]

* Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale ad indirizzo medico, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

♦ Dipartimento di Neuroscienze e Patologia Cervico-Facciale, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

♦♦ Dipartimento di Oncologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

♦♦♦ S.C. di Epidemiologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

♦ Direzione Scientifica, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

OBBIETTIVO. Obiettivi del lavoro sono: 1) studiare l'efficacia e la tollerabilità del levetiracetam (LEV) in monoterapia in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale seguiti per 12 mesi; 2) valutare i possibili effetti del farmaco sulla qualità della vita (QoL) e le performance neurocognitive.

METODO. Dal luglio 2005 al gennaio 2007 abbiamo reclutato 29 pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale in monoterapia con LEV. Qui riportiamo i dati preliminari su 18 pazienti (10 maschi, 8 femmine, età media 50,6 anni) con un follow up di 6 mesi. Al basale i pazienti venivano sottoposti ad uno screening fisico e neurologico e ai test neurocognitivi e di QoL. I pazienti erano valutati mediante: Mini Mental State Examination (MMSE), Karnofsky Performance Status (KPS) e Barthel index (BI). Inoltre compilavano alcuni test auto-somministrati: QOLIE 31P (V2) (Qualità di vita in epilessia), EORTC QLQ C30 (Qualità di vita nei tumori) and Adverse Events Profile (AEP) (per valutare gli effetti collaterali dei farmaci). Veniva segnata la frequenza delle crisi al mese nei due mesi antecedenti lo studio. Durante il follow up si monitorizzavano i parametri ematochimici. Lo switch da un altro antiepilettico (carbamazepina, fenobarbitale o fenitoina), per inefficacia o effetti collaterali, era effettuato introducendo l'assunzione di LEV 250 mg due volte al giorno. La dose ve-

niva aumentata sino a 1.000-3.000 mg/die a seconda del controllo crisi e degli eventi avversi.

RISULTATI. Per quanto riguarda l'efficacia del LEV, dopo 6 mesi, 16 pazienti erano liberi da crisi (88,9%) e due avevano avuto una riduzione della frequenza crisi > 50% (11,1%). Tale miglioramento era statisticamente significativo ($p = 0,000$). Abbiamo osservato un peggioramento dell'autonomia del paziente, verosimilmente dovuto alla malattia di base (KPS $p = 0,01$; BI $p = 0,008$) e un deterioramento delle funzioni cognitive globali (MMSE $p = 0,011$). Per quanto riguarda i test di valutazione della QoL, i pazienti hanno riscontrato un distress relativo alle crisi significativamente minore ($p = 0,003$) e minori effetti dei farmaci ($p = 0,046$). Si sono verificati solo effetti collaterali lievi e transitori: due pazienti hanno avuto sonnolenza e due agitazione. L'AEP mostrava una lieve tendenza nella diminuzione degli effetti collaterali ($p = 0,09$). I parametri ematochimici si attestavano nei limiti della norma.

CONCLUSIONI. Questi dati preliminari indicano che il LEV in monoterapia appare efficace nel controllo delle crisi in pazienti con epilessia secondaria a tumore cerebrale. Inoltre, nonostante il progredire della neoplasia, dopo 6 mesi di trattamento con LEV diminuiscono significativamente sia l'impatto psicologico delle crisi sulla QoL, sia la preoccupazione relativa agli effetti collaterali dei farmaci.

Corrispondenza: Dr.ssa. Marta Maschio, Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia Tumorale, Istituto Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52665344, fax 06-52665068, e-mail: maschio@ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 114.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"

□ **Efficacia e tollerabilità dei farmaci antiepilettici tradizionali versus oxcarbazepina in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale: studio comparativo**

M. MASCHIO *[◇], L. DINAPOLI*[◇], C.M. CARAPPELLA[◇], A. POMPILI[◇], A. PACE[◇], M.A. MIRRI^{◇◇},
A. FABI^{◇◇}, A. VIDIRI[◇], B. JANDOLO*[◇]

* Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale ad indirizzo medico, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

◇ Dipartimento di Neuroscienze e Patologia Cervico-Facciale, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

◇◇ Dipartimento di Oncologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

◇◇◇ Dipartimento di Radioterapia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

◇ Dipartimento di Radiologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

INTRODUZIONE. Le crisi epilettiche sono un sintomo molto comune nei pazienti affetti da tumore cerebrale (TC). I dati di letteratura sugli antiepilettici (AE) nei TC indicano non solo che ottenere un buon controllo delle crisi è estremamente difficile, ma anche che vi è un'elevata incidenza di effetti collaterali. Se da una parte il buon controllo dell'epilessia in tali pazienti rimane l'obiettivo principale della terapia con AE, non di meno è importante ricordare che gli AE tradizionali hanno gravi effetti collaterali che incidono negativamente sulla qualità della vita dei pazienti. Sino ad ora vi sono pochi studi sui nuovi AE nei TC e non vi sono studi di confronto diretto fra vecchi e nuovi AE. Tra gli AE di nuova generazione, l'oxcarbazepina (OXC) ha una farmacocinetica lineare ed è efficace in monoterapia nel trattamento delle epilessie parziali refrattarie dell'adulto. Abbiamo effettuato uno studio di confronto tra due gruppi di pazienti con epilessia secondaria a TC: il primo gruppo in monoterapia con OXC, il secondo in monoterapia con AE tradizionali. L'obiettivo del lavoro è stato quello di valutare se vi fossero differenze in termini di efficacia e tollerabilità tra un farmaco di nuova generazione (OXC) e gli AE tradizionali in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale.

MATERIALE E METODO. Per quanto riguarda il "gruppo OXC" abbiamo effettuato uno studio prospettico su 35 pa-

zienti seguiti presso il nostro Centro che assumevano OXC come prima scelta terapeutica o come seconda scelta dopo switch da altri AE per inefficacia o effetti collaterali. La frequenza delle crisi era calcolata mediante le note scritte sul diario delle crisi, che era compilato dal paziente o dai parenti. Per quanto riguarda il "gruppo AE tradizionali" abbiamo effettuato uno studio retrospettivo basandoci sulle cartelle cliniche di 35 pazienti che avevano assunto AE tradizionali presso il nostro Istituto. La frequenza delle crisi era calcolata in base a quanto riportato sulle cartelle cliniche. In entrambi i gruppi sono stati annotati gli effetti collaterali. Abbiamo scelto come variabile di efficacia la media delle crisi al mese e come variabili di "safety del farmaco" i drop-out per effetti collaterali e l'incidenza totale di effetti collaterali. Al fine di minimizzare i bias di selezione ed altre fonti di bias abbiamo applicato la tecnica del *Propensity Score*.

RISULTATI. L'analisi statistica ha mostrato in entrambi i gruppi una significativa riduzione della frequenza crisi tra la prima visita e l'ultimo follow up ($p < 0,0001$), mentre il confronto fra i due gruppi e l'interazione gruppo per visita non erano statisticamente significativi. Considerando i *drop out* per effetti collaterali, il test di Fisher ha mostrato una differenza significativa tra il "gruppo OXC" e il "gruppo AE tradizionali" ($p = 0,0090$). Tre pazienti del "gruppo

Corrispondenza: Dr.ssa. Marta Maschio, Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia Tumorale, Istituto Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52665344, fax 06-52665068, e-mail: maschio@ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 115-116.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

OXC” hanno sospeso il farmaco per effetti collaterali contro 13 del “gruppo AE tradizionali”. Per quanto concerne l’incidenza totale degli effetti collaterali, il test di Fisher ha mostrato una differenza significativa tra il “gruppo OXC” e il “gruppo AE tradizionali” ($p = 0,0063$). Quattro pazienti del “gruppo OXC” hanno avuto effetti collaterali contro 15 del “gruppo AE tradizionali”.

DISCUSSIONE. I nostri risultati indicano un’efficacia simile

di OXC e AE tradizionali nel tempo, ma differenti profili di tollerabilità. Gli AE tradizionali hanno dato più effetti collaterali dell’OXC, inclusi gli effetti collaterali seri che hanno portato alla sospensione dell’AE. Al momento attuale, alla luce di questi dati, l’oxcarbazepina può essere considerata una delle possibili scelte terapeutiche in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale data la bassa incidenza di effetti collaterali e l’efficacia duratura nel tempo.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"TERAPIA CHIRURGICA"

□ Il ruolo della microchirurgia nella radionecrosi sintomatica secondaria a radiochirurgia per patologia neoplastica cerebrale

A. NICOLATO, M. GANAU, F. LUPIDI, R. FORONI, C. GHIMENTON*, M. LONGHI, A. TALACCHI, A. PASQUALIN, G.K. RICCIARDI, A. DE SIMONE, A. VISCA, N. SCHIAVO*, A. BELTRAMELLO, S. TURAZZI, M. GEROSA

*Dipartimento di Neurochirurgia,
* Servizio di Anatomia Patologica,*

Azienda Ospedaliera - Istituti Ospitalieri, Università degli Studi, Verona

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI. Il numero di pazienti trattati con radiochirurgia è ormai in crescita esponenziale in tutto il mondo ed è sempre più frequente ottenere lunghe sopravvivenze non solo nei gliomi "low-grade" ma anche nelle metastasi cerebrali. Tuttavia, alcuni casi evolvono verso forme nodulari radionecrotiche tardive che generano vaste reazioni edemigene associate ad un graduale peggioramento neurologico resistenti ai trattamenti steroidei ("symptomatic post-radiosurgical imaging changes"). Gli Autori riportano la loro esperienza nella quale l'asportazione chirurgica del solo nodulo solido, spesso anche di piccole dimensioni, porta ad una rapida risoluzione del quadro edemigeno con drammatico miglioramento dei disturbi neurologici. Gli obiettivi di questo studio consistono: 1) nel ricercare fattori clinici, neuroradiologici, radiodosimetrici e morfologici per spiegare questo fenomeno; 2) nel proporre un algoritmo che possa aiutare il neurochirurgo nella gestione di questi pazienti.

MATERIALI, METODI E RISULTATI. Presso il Dipartimento di Neurochirurgia di Verona, 29 pazienti (24 metastasi, 3 MAV, 1 astrocitoma gemistocitico, 1 linfoma non-Hodgkin tipo B) venivano sottoposti a Gamma Knife (GK) ed a successiva asportazione chirurgica della lesione. L'esame istologico mostrava un quadro di necrosi in 15 pazienti (gruppo A) e di tumore in 14 (gruppo B). Il rapporto maschi/femmine corrispondeva a 11:4 nel gruppo A e 7:7 nel gruppo

B ($p = 0,05$). L'età media era 47,5 anni (intervallo: 19-76) nel gruppo A e 56,7 anni (intervallo: 32-69), nel gruppo B. Le lesioni inserite sulla dura madre erano 6/15 nel gruppo A e 8/14 nel gruppo B. L'assunzione del contrasto risultava di tipo omogeneo in 4/12 casi (escluse le 3 MAV) nel gruppo A ed in 3/14 nel gruppo B.

Il volume bersaglio medio trattato con GK ammontava a 5,5 cc (intervallo: 1,1-16,8 cc) nel gruppo A ed a 7,6 cc (intervallo: 0,36-21,2 cc) nel gruppo B. Di seguito, risultano elencati gli altri parametri medi relativi al piano di cura nel gruppo A:

- dose superficiale 20,6 Gy (intervallo: 16-25 Gy),
- dose massima 42,6 Gy (intervallo: 36-62,5 Gy),
- volume 12 Gy 14,7 cc (intervallo: 3,6-45,7 Gy),

e nel gruppo B:

- dose superficiale 20,1 Gy (intervallo: 17-23 Gy),
- dose massima 44,55 Gy (intervallo: 34-66,67 Gy),
- volume 12 Gy 18,3 cc (intervallo: 1,4-41,3 Gy).

Un ciclo di radioterapia panencefalica in aggiunta alla GK e prima della chirurgia veniva associato in 9/15 casi nel gruppo A ed in 7/14 nel gruppo B. I pazienti sottoposti a 2 trattamenti di GK sulla stessa lesione encefalica prima dell'intervento chirurgico erano 4/15 nel gruppo A e 1/14 nel gruppo B.

Gli studi di PET cerebrale o di RM encefalo con diffusione, perfusione e spettroscopia venivano praticati in 11/15

Corrispondenza: Dr. Antonio Nicolato, Dipartimento di Neurochirurgia, Ospedale "Borgo Trento", piazzale A. Stefani 1, 37126 Verona (VR), tel. 045-8123023, fax: 045-8122939, e-mail: antonio.nicolato@azosp.vr.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 117-119.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Algoritmo

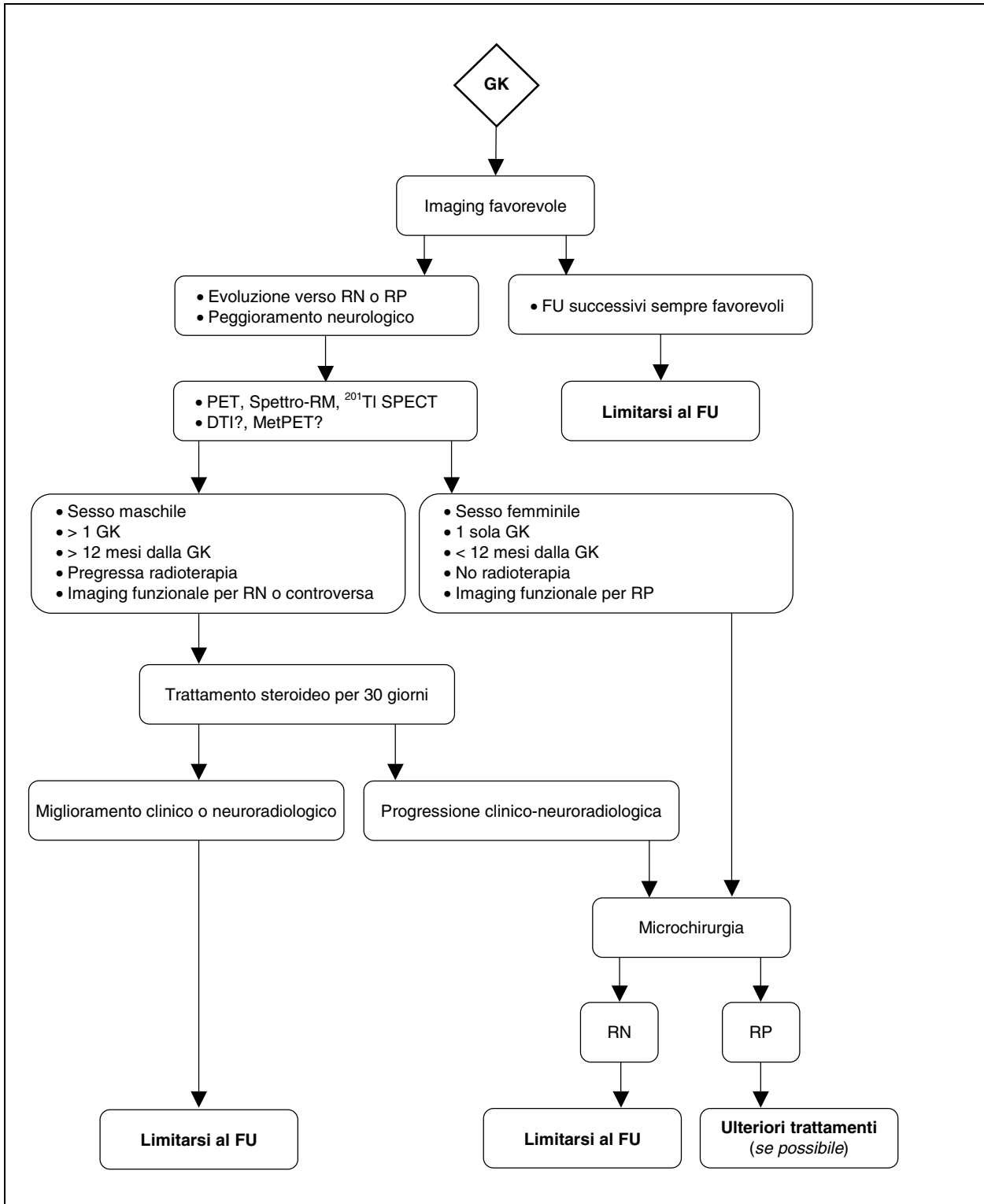


Figura 1. *Legenda:* DTI = Diffusion Tensor Imaging; FU = follow up; GK = Gamma Knife; Met-PET = Carbon-11-methionine-Positron Emission Tomography; RN = radionecrosi; RP = recidiva/progressione tumorale.

pazienti nel gruppo A ed in 10/14 nel gruppo B: gli esiti risultavano congrui con la diagnosi istopatologica in 6/11 casi nel gruppo A ed in 7/10 nel gruppo B.

L'intervallo medio GK/chirurgia risultava di 64,4 mesi (intervallo: 4,7-150,7) nel gruppo A e di 12,7 mesi (intervallo: 3,3-37,8) nel gruppo B ($p < 0,05$).

Lo studio istopatologico documentava: emorragia in 13/15 casi, neovascolarizzazione in 9/15 e/o gliosi reattiva in 15/15 casi, nel gruppo A; emorragia in 2/14, neovascolarizzazione in 0/14, e gliosi reattiva in 8/14, nel gruppo B ($p < 0,0001$, $p < 0,0019$ e $p < 0,018$, rispettivamente).

In seguito all'intervento chirurgico, i pazienti nei quali veniva osservato un miglioramento neurologico erano 14/15 nel gruppo A e 10/14 nel gruppo B.

Le recidive locali successive all'intervento chirurgico si documentavano in 2/15 casi nel gruppo A ed in 6/14 nel gruppo B ($p < 0,075$, non significativo ma "border line").

Al termine dello studio, i pazienti ancora viventi all'ultimo controllo ambulatoriale erano 9/15 nel gruppo A e 3/14 nel gruppo B ($p < 0,035$). La sopravvivenza mediana dalla GK

era di 81,8 mesi (intervallo: 4,8-156,3) nel gruppo A e di 25,05 mesi (intervallo: 9,7-48,5) nel gruppo B ($p < 0,05$).

CONCLUSIONI. In base al nostro studio emerge che alcune lesioni trattate con GK sviluppano un nodulo radionecrotico tardivo nel cui contesto sembrano verificarsi fenomeni emorragici-cronici ed ipossici che generano un'ampia reazione edemigena perifocale resistente al trattamento corticosteroidico e con graduale peggioramento clinico. In tali casi, gli Autori consigliano l'asportazione chirurgica limitata al solo nodulo radionecrotico, sufficiente a risolvere l'edema ed a migliorare la clinica.

Sulla base della nostra esperienza, si propone un algoritmo con il fine di aiutare il neurochirurgo nella gestione clinica e nella scelta della più appropriata opzione terapeutica in questi casi (Figura 1).

Infine, in sede congressuale verranno presentati e discussi i possibili meccanismi etiopatogenetici di tale fenomeno e la potenziale espressione di eventuali fattori biologici che favoriscano l'angiogenesi e l'aumento della permeabilità vasale.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Variazione della dose/density della fotemustina: aggiornamento dei dati dello studio di fattibilità**

L. MOLINO, C. D'ANIELLO, C. PECA, F. MAIURI, A. MARINELLI

Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Assistenziale e Clinica, Università degli Studi "Federico II", Napoli

La fotemustina è una cloroetil-nitrosourea di terza generazione che ha effetto antitumorale su alcuni tumori solidi con risposte, somministrata in monochemioterapia, anche superiori al 25%. La sua tossicità è accettabile. Il più importante effetto collaterale è la piastrinopenia per la quale non esiste un antidoto specifico. Il suo limite è la chemioresistenza indotta dalla riparazione dei gruppi 06-alchilici da parte dell'enzima 06-metilguanina DNA-metiltransferasi, noto come MGMT. La sua farmacodinamica è simile agli alchilanti. È considerata utile nelle malattie neoplastiche a localizzazione cerebrale, singolarmente o in associazione, e nei glioblastomi in fase avanzata, grazie al legame con il bioestere di alanina l'acido 1-amino etilfosfonico che permette di superare la barriera ematoencefalica. Dall'uso di fotemustina con 14C nel gruppo cloroetilico

sappiamo che il T/2 del radiocomposto è di 83 ore (3 giorni e mezzo).

La schedula di somministrazione prevede la dose settimanale di 100 mg/m² per tre settimane consecutive ed una pausa lunga di 5 settimane al fine di permettere il recupero della piastrinopenia da tossicità.

Più recentemente la pratica clinica ha imposto, anche nei glioblastomi in fase avanzata, una riduzione a 75 mg/m²/w (Tabella 1), ritenendola utile per evitare i gradi più elevati di piastrinopenia, essendo il T/2 del farmaco lungo e con l'elevata probabilità di non essere completamente eliminato all'arrivo della seconda e terza dose nel regime settimanale. Un adulto (compreso tra 1,5 e 1,75 m²) pertanto riceve, come da registrazione, una dose pari a 150-175 mg con una dose/density in 4 ed 8 settimane secondo la Tabella 2.

75 mg/m ²	Somministrato a 4 settimane	Dose/density/w a 4 settimane	Somministrato a 8 settimane	Dose/density/w a 8 settimane
1,5 m ²	337,5	84,37	337,5	42,19
1,75 m ²	393,75	98,44	393,75	49,22

Tabella 1.

100 mg/m ²	Somministrato a 4 settimane	Dose/density/w a 4 settimane	Somministrato a 8 settimane	Dose/density/w a 8 settimane
1,5 m ²	450	112,5	450	56,25
1,75 m ²	525	131,25	525	65,62

Tabella 2.

Corrispondenza: Dr. Alfredo Marinelli, Dipartimento di Endocrinologia, Oncologia Molecolare e Clinica, Università degli Studi "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462313-4278, fax 081-7463668, e-mail: almarine@unina.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 120-121.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

120 mg/m ²	Somministrato a 4 settimane	Dose/density/w a 4 settimane	Somministrato a 8 settimane	Dose/density/w a 8 settimane
1,5 m ²	540	135	900	112,5
1,75 m ²	624*	156*	1.040*	130*

Tabella 3. *Legenda:* *Dose massima somministrata 208 mg/totali/dose.

135 mg/m ²	Somministrato a 4 settimane	Dose/density/w a 4 settimane	Somministrato a 8 settimane	Dose/density/w a 8 settimane
1,5 m ²	607,5	151,87	1.012,5	126,56
1,75 m ²	624*	156*	1.040*	130*

Tabella 4. *Legenda:* *Dose massima somministrata 208 mg/totali/dose.

Il nostro studio di fattibilità prevede, in questi ultimi pazienti, la somministrazione quindicinale di una dose per adulto (compreso tra 1,5 e 1,75 m²) di 118 o 138 mg/m², con una dose massima di somministrazione di 208 mg, che corrispondono ad una dose/density settimanale di 4 ed 8

settimane come da Tabella 3 e 4, raddoppiando il tempo necessario per il dimezzamento del farmaco ed aumentando al tempo stesso la dose/density. La tossicità è valutata secondo i criteri Common Toxicity Criteria.

Al Convegno presentiamo i dati aggiornati dello studio.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"**□ Seconda linea chemioterapica con fotemustina
in pazienti con glioblastoma**

D. FARCI, F. BRUDER, G.C. LAY, A. PELAGHI, G. FARCI, G.C. NURCHI, U. GODANO

Gruppo Neuro-Oncologico, Ospedali "A. Businco" e "G. Brotzu", Cagliari

In 21 pazienti con glioblastoma, già operati in modo radicale o sub-totale e sottoposti a trattamento combinato radio-chemioterapico con temozolomide, alla recidiva o alla progressione abbiamo impiegato la fotemustina. Questo agente alchilante è stato somministrato per via endovenosa per tre settimane consecutive al dosaggio di 75 mg/m² come terapia d'induzione. In caso di risposta radio-

logica, si è proseguito, dopo un mese di pausa, con l'infusione ogni tre settimane al dosaggio di 100 mg/m². Tale trattamento è stato ben tollerato, con una modesta tossicità midollare e con una discreta efficacia clinica. La fotemustina è, pertanto, una valida seconda linea chemioterapica in pazienti con glioblastoma, resistenti alla temozolomide.

Corrispondenza: Dr. Daniele Farci, Divisione di Oncologia Medica III, Ospedale Regionale Oncologico "A. Businco", via E. Jenner, 09121 Cagliari (CA), tel. e fax 070-6095300, e-mail: d.farci@tin.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 122.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ Chemioterapia di seconda linea con fotemustina nelle recidive di glioblastoma: studio multi-istituzionale

M.G. FABRINI, G. SILVANO[◇], A.R. MARSELLA[◇], I. LOGLI^{◇◇}, F. PERRONE *, A. ROMANINI**, V. SCOTTI, S. GRESPI, F. PASQUALETTI, L. CIONINI

Divisione di Radioterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa

** Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa*

*** Unità Operativa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa*

◇ Divisione di Radioterapia, Azienda Ospedaliera, Taranto

◇◇ Divisione di Oncologia Medica, Ospedale Policlinico, Bari

INTRODUZIONE. Il trattamento standard dei glioblastomi (GBM) attualmente è la chirurgia e la radio-chemioterapia adiuvante (CT-RT) con temozolomide (TMZ) e il successivo trattamento chemioterapico di mantenimento con lo stesso farmaco. Nonostante il miglioramento significativo dei risultati, la prognosi del GBM è sempre infausta dopo pochi mesi dalla diagnosi. La fotemustina (FTM) è un farmaco chemioterapico alchilante appartenente al gruppo delle nitrosouree. Il suo meccanismo di azione è simile a quello delle altre nitrosouree, caratterizzato da una attività alchilante mono-bi-funzionale. La FTM si è dimostrata attiva ed efficace in diversi tumori solidi, sia impiegata in monoterapia che in associazione con altre molecole, secondo diversi schemi di somministrazione. La FTM è attiva anche nei pazienti con glioblastoma multiforme. Scopo di questo lavoro multi-istituzionale è stato quello di valutarne la tossicità e l'efficacia come chemioterapia di seconda linea nel trattamento dei pazienti con recidiva di GBM precedentemente trattati con radioterapia (RT) e TMZ sia concomitante che in adiuvante. La tossicità e l'efficacia sono stati attentamente monitorizzati.

MATERIALI E METODI. 50 pazienti (31 maschi e 19 femmine; età media 56,8 anni, SD 12,9; range: 30-76) affetti da recidiva di GBM, tutti precedentemente trattati con RT a fasci esterni e TMZ, KPS mediano uguale a 80 (range 70-100), suscettibili di trattamento chemioterapico, sono stati trattati con FTM. Il follow up mediano dalla diagnosi è sta-

to di 26,6 mesi (range: 6,9-86,5). Il tempo mediano dalla diagnosi alla chemioterapia di II linea è stato di 10,8 mesi (range: 6-79,4). In ogni caso era evidente una progressione del tumore sia clinica che radiologica dopo trattamento radioterapico e chemioterapico con TMZ. L'intervallo minimo dal completamento della RT e chemioterapia concomitante è stato di almeno 3-4 mesi (o almeno 3 cicli TMZ o due esami RM/TC che indicassero progressione di malattia). La FTM è stata somministrata nella fase di induzione alla dose di 100 mg/m² settimanali per 3 volte e dopo 4-5 settimane, alla stessa dose è stata somministrata come regime di mantenimento, ogni 3 settimane, fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità. Prima del ciclo di induzione e al termine della induzione, tutti i pazienti sono stati valutati con TC o RM con mezzo di contrasto endovenoso. La chirurgia (\pm brachiterapia) è stata effettuata quando possibile dopo il trattamento di induzione con fotemustina. **RISULTATI.** 47 pazienti (94%) hanno completato il ciclo di induzione, in 3 pazienti (1 paziente per progressione di malattia e 2 per rifiuto) sono state effettuate solo due somministrazioni. Non sono state osservate tossicità acute di grado severo (scala ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group), in soli 5 pazienti (10%) dopo la fase di induzione sono state osservate complicanze di grado 3 (G3) o 4 (G4): 4 pazienti piastrinopenia G3, 1 paziente neutropenia G4. Nei cicli di mantenimento: 7 pazienti (24%) hanno manifestato piastrinopenia G3, 13 pazienti (44%) piastrinopenia

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Grazia Fabrini, U.O. di Radioterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, via Roma 67, 56100 Pisa (PI), tel. 050-993456, fax 050-992830, e-mail: m.fabrini@ao-pisa.toscana.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 123-124.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

G1-G2 e leucopenia G1-G2 in 3 pazienti (10,3%); in 2 pazienti (4%) è stata osservata tossicità epatica G1. La tossicità presentata dai pazienti in trattamento con FTM non è stata significativamente diversa da quella che gli stessi pazienti hanno presentato durante il trattamento con TMZ (media 34% vs 26%; $p = 0,3$). In 31 pazienti (62%) dopo la fase di induzione con FTM è stato osservato una risposta al trattamento: 1 paziente (2%) ha presentato una risposta completa (CR), 8 pazienti (16%) una risposta parziale (PR), 22 pazienti (55%) una stabilità di malattia (SD), 19 pazienti (38%) hanno presentato progressione di malattia (PD). Di questi 31 pazienti con CR, PR, SD, 29 sono stati trattati con regime di mantenimento (2 pazienti con SD hanno rifiuta-

to il proseguimento delle cure). La risposta alla terapia è stata valutata con RM ed esame neurologico. Le progressioni di malattia sono state valutate secondo i criteri di Mac Donald. Complessivamente sono stati somministrati 165 cicli di chemioterapia di mantenimento con una media di 5,7 cicli per paziente. La sopravvivenza mediana dall'inizio della seconda linea di chemioterapia è stata di 8,1 mesi (range: 4-32,7). Il tempo mediano di sopravvivenza dei 50 pazienti dalla diagnosi è stato di 24,5 mesi (range: 7-86,4). Sulla base della nostra esperienza possiamo concludere che la somministrazione di FTM nelle recidive di GBM dopo trattamento con TMZ è fattibile e ben tollerata con beneficio sulla sopravvivenza.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"**□ Chemioterapia di seconda linea con fotemustina
in pazienti con glioblastoma multiforme in progressione
dopo trattamento con temozolomide**

R. MERLI, M. SICIGNANO, A. BETTINI*, P. POLETTI*, E. ROTA*, F. BIROLI

*U.O. di Neurochirurgia,*** U.O. di Oncologia,**Ospedali Riuniti, Bergamo*

La terapia con temozolamide (TMZ) ha sicuramente migliorato la sopravvivenza di alcuni pazienti con glioblastoma multiforme. Appare perciò importante poter utilizzare nel trattamento di queste neoplasie una seconda linea di chemioterapia dopo fallimento di quella standard, oltre ad altri strumenti terapeutici, quali ad esempio il reintervento chirurgico, la radiochirurgia, terapie loco-regionali.

Dal 1 luglio 2005 al 30 giugno 2007 sono stati trattati con fotemustina 12 pazienti che avevano mostrato progressione di malattia dopo terapia con temozolomide. La selezione è stata fatta in base al performance status (KPS > 80) ed in base all'aspettativa di vita che doveva essere almeno di due mesi.

Scopo di questo studio retrospettivo è poter valutare la tollerabilità e l'efficacia del trattamento con fotemustina in termini di progression free survival (PFS) e di overall survival (OS) dall'inizio della terapia e dalla diagnosi. I 12 pazienti sono stati trattati con la schedula standard: fase di attacco nei giorni 1, 8, 15, successiva fase di mantenimento con somministrazione ogni tre settimane, dopo una pausa di 5 settimane. I pazienti maschi sono stati 7 e le femmine 5; l'età media è stata di 59 anni (range: 49-74); tutti i pazienti presentavano all'inizio del trattamento un KPS di 80; nessun paziente mostrava deficit neurologici rilevanti; 10 pazienti hanno subito un intervento di asportazione radicale del tumore e 2 pazienti hanno subito un'asportazione

parziale. Sei pazienti hanno seguito una chemioterapia adiuvante di prima linea con temozolomide dopo radioterapia e gli altri 6 pazienti hanno seguito il protocollo Stupp; 2 pazienti erano stati sottoposti ad un reintervento chirurgico prima della chemioterapia di seconda linea. Sono stati somministrati una media di 2,6 cicli per paziente (range: 1-5). La massima risposta obiettiva ottenuta è stata una stabilità di malattia (SD) in 4 pazienti, mentre una progressione si è avuta in 8 pazienti. Il PFS medio è stato di 3,3 mesi ed un PFS a 6 mesi in 2 pazienti. 3 pazienti sono attualmente in vita. L'OS in media è stato di 4,9 mesi dall'inizio del trattamento e di 18,75 mesi dalla diagnosi.

La terapia è stata globalmente ben tollerata ed in un solo paziente si è avuta una tossicità grado IV (piastrinopenia) che ha determinato la sospensione del trattamento; in un caso si è avuta una tossicità III (neutropenia) ed in 3 casi una tossicità G2 (piastrinopenia). Non si sono verificati altri effetti collaterali.

Il trattamento con fotemustina nei pazienti che hanno mostrato progressione di malattia dopo terapia con TMZ ha evidenziato un buon profilo di tollerabilità. Ci sembra importante, inoltre, sottolineare i tempi di sopravvivenza discretamente lunghi osservati nei nostri pazienti. Entrambe le osservazioni rendono ragionevole pensare che questo tipo di trattamento debba essere sottoposto ad ulteriori studi con un numero maggiore di pazienti.

Corrispondenza: Dr. Francesco Birolì, Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo (BG), e-mail: fbiroli@ospedaliriuniti.bergamo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 125.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Terapia con fotemustina in pazienti affetti da gliomi maligni in progressione dopo una o due linee di chemioterapia: valutazione di efficacia ed attività**

M. RUSSILLO, A. FABI, A. FELICI, M. MASCHIO, M.A. MIRRI, A. VIDIRI, C.M. CARAPPELLA,
B. JANDOLO, F. COGNETTI, A. PACE*Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma*

SOMMARIO. La fotemustina è una nitrosurea già valutata nel trattamento dei tumori cerebrali primitivi sia in mono- che in poli-chemioterapia ed in associazione con la radioterapia. **PAZIENTI E METODI.** Presso l'Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" abbiamo valutato retrospettivamente l'attività, l'efficacia e la tossicità della fotemustina su un totale di 40 pazienti, affetti da gliomi maligni in progressione dopo una prima (30 pazienti) o una seconda linea (10 pazienti) di trattamenti chemioterapici. Le caratteristiche dei pazienti erano le seguenti: età mediana di 42 anni, KPS di 80 (70-90), 14 glioblastomi multiformi (45%), 11 astrocitomi anaplastici (27,5%), 7 oligodendrogliomi (17,5%) e 8 oligo-astrocitomi anaplastici (20%). La dose mediana di carico di fotemustina utilizzata è stata di 65 mg/m² (65-100) per tre settimane consecutive seguite da un intervallo di 5

settimane e quindi da terapia di mantenimento con dose mediana di 80 mg/m² (65-100) ogni 3 settimane.

RISULTATI. Sono state osservate 8 (20%) risposte parziali (RP) e 11 (27,5%) stabilizzazioni di malattia (SD) in pazienti trattati con fotemustina dopo 1 o 2 linee di terapia (temozolomide 75%; temozolomide-PCV (Procarbazina, CCNU, Vincristina) 25%): dei 30 pazienti che avevano ricevuto la fotemustina in II linea 5 pazienti (16,6%) hanno riportato una RP e 9 pazienti (30%) una SD. Si sono osservate 3 RP (30%) e 2 SD (20%) in pazienti che avevano ricevuto la fotemustina in terza linea. La sopravvivenza libera da malattia (PFS) è stata del 27,7% e 3,5%, rispettivamente a 6 e a 12 mesi, con una mediana di 4 mesi (2-6), ed è risultata più prolungata tra i pazienti che avevano risposto ad una precedente trattamento di II linea ($p < 0,0001$) (Tabella 1).

PFS	Univariate Analysis	Univariate Analysis	Multivariate Analysis	Multivariate Analysis
PFS	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Gender (<i>M vs F</i>)	1.59 (0.75-2.99)	0.19		ns
Age (<i>> 42 vs < 42 years</i>)	1.50 (0.75-2.99)	0.25		ns
Hystol. (<i>GB + AA vs AL + O</i>)	1.91 (0.92-3.94)	0.08		ns
FTM (<i>si vs no</i>)	2.07 (0.96-4.45)	0.06		ns
Surgery (<i>res. vs rad.</i>)	1.16 (0.59-2.31)	0.67		ns
Rr I Line (<i>no vs RP + SD</i>)	1.40 (0.56-3.48)	0.47		ns
Rr II Line (<i>no vs RP + SD</i>)	5.55 (2.53-12.19)	< 0.0001	5.55 (2.53-12.19)	< 0.0001

Tabella 1.

Corrispondenza: Dr. Andrea Pace, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-5291103, fax 06-52885068, e-mail: pace@ifo.it, www.ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 126-127.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

OS	Univariate Analysis	Univariate Analysis	Multivariate Analysis	Multivariate Analysis
OS	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Gender (<i>M vs F</i>)	1.17 (0.57-2.40)	0.67		ns
Age (<i>> 42 vs < 42 years</i>)	2.19 (1.04-4.62)	0.04		ns
Hystol. (<i>GB + AA vs OA + OD</i>)	2.09 (0.98-4.48)	0.06	2.01 (0.91-4.47)	0.08
Surgery (<i>res. vs rad.</i>)	1.04 (0.49-2.11)	0.97		ns
Rr I Line (<i>no vs RP + SD</i>)	3.60 (1.42-9.14)	0.007	4.25 (1.57-11.56)	0.005
Rr FTM (<i>no vs RP + SD</i>)	2.79 (1.32-5.90)	0.007	2.48 (1.14-5.41)	0.02

Tabella 2.

La sopravvivenza globale (OS) è risultata dell' 87,7% e 57% rispettivamente a 12 e 24 mesi e maggiore tra i pazienti che avevano risposto ad una I linea di trattamento chemioterapico e alla fotemustina ($p = 0,0007$) (Tabella 2). La tossicità riportata è risultata accettabile: piastrinopenia G3-G4 nel 22% dei casi e leuconotropenia G3-G4 nel 22,5%. Una tossicità epatica G3 è stata valutata in 2 pazienti.

CONCLUSIONI. La fotemustina, alle dosi da noi indagate in pazienti pretrattati, ha dimostrato una buona tollerabilità ed un'efficacia confrontabile a quella di un regime standard (100 mg/m²). Una più ampia casistica sarà comunque necessaria per meglio definire il dato di responsività al trattamento con fotemustina in pazienti sensibili ad una pregressa linea di chemioterapia.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Chemioterapia di seconda linea con fotemustina
in pazienti affetti da recidiva di glioblastoma
pretrattati con temozolomide
Studio mono-istituzionale di fase II**

S. SCOCCIANTI, B. DETTI, A. SARDARO*, A. IANNALFI, I. MEATTINI, B. GRILLI LEONULLI,
A. PETRUCCI, S. CIPRESSI, L. BORDI**, G. PANZINI**, G. BITI

Dipartimento di Radioterapia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Careggi", Firenze

** Dipartimento di Medicina Interna, Istituto di Radiologia, Università degli Studi, Bari*

*** Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Careggi", Firenze*

SCOPI. Valutare l'efficacia e il profilo di tossicità della chemioterapia con fotemustina in pazienti affetti da recidiva di glioblastoma multiforme (GBM), omogeneamente pretrattati con temozolomide. Obiettivo primario è stata la valutazione della sopravvivenza libera da malattia a 6 mesi (PFS-6).

METODI. *Criteri di eleggibilità:* evidenza istologica di GBM al momento della prima diagnosi; evidenza radiologica di prima recidiva dopo fallimento del trattamento di prima linea secondo protocollo EORTC-NCIC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - National Cancer Institute of Canada), cioè radioterapia conformazionale (60 Gy in 30 frazioni) + temozolomide concomitante, seguito da 6 cicli di temozolomide sequenziale; età compresa tra 18-75 anni; KPS = 70 al momento della diagnosi dell'inizio della chemioterapia di seconda linea; aspettativa di vita di almeno 3 mesi; adeguata funzionalità epatica, renale e midollare; termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia di almeno 4 settimane prima dell'inizio della chemioterapia con fotemustina; assenza di altre patologie neoplastiche; assenza di infezione HIV, di disturbi psichiatrici o di malattie croniche debilitanti; adeguata contraccezione orale in pazienti femmine in età fertile; consenso informato firmato prima dell'inclusione nello studio.

Schema terapeutico: fotemustina (100 mg/m² e.v. ogni settimana per 3 settimane consecutive - fase di induzione - e poi ogni 21 giorni - fase di mantenimento -). La tossicità è stata valutata basandosi sulle scale di tossicità NCI-CTC (National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, version 2.0). La risposta al trattamento è stata valutata basandosi sui criteri di MacDonald. 27 pazienti (età mediana 56 anni, KPS mediano alla progressione 80) hanno effettuato chemioterapia di seconda linea con fotemustina. I pazienti sono stati stratificati secondo la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Recursive Partitioning Analysis (RPA) per i gliomi.

RISULTATI. I dati di tutti i pazienti arruolati sono stati inclusi nell'analisi statistica (intention-to-treat-analysis). Sono state osservate 8 risposte parziali (29,6%) e 5 stabilizzazioni di malattia (18,5%). Il tempo mediano alla progressione è stato di 5,7 mesi. Il PFS-6 è risultato pari a 48,1%. La sopravvivenza mediana dall'inizio della chemioterapia con fotemustina è stata di 9,1 mesi. La tossicità è stata lieve e prevalentemente ematologica (piastrinopenia grado 3 in 3 casi; leucopenia grado 4 in 1 caso).

CONCLUSIONI. La fotemustina ha mostrato efficacia terapeutica in monochemioterapia come seconda linea in pazienti pretrattati con temozolomide.

Corrispondenza: Dr.ssa Silvia Scoccianti, Dipartimento di Radioterapia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Careggi", viale Morgagni 85, 50144 Firenze (FI), tel. 055-7947721, fax 055-4379930, e-mail silvia.scoccianti@unifi.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 128.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Temozolomide e fotemustina nel glioblastoma recidivo o in progressione dopo trattamento con temozolomide: risultati preliminari**

GL. BANNA, S. CONDORELLI, G. NOVELLO, C. BUSCARINO, N. RESTUCCIA, P. VIGNERI, F. FERRAÙ

S.C. di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria "Vittorio Emanuele", Catania

BACKGROUND. L'introduzione di temozolomide nel trattamento di prima linea del glioblastoma ha reso ancora meno chiaro il ruolo di una chemioterapia di seconda linea. Un trattamento monochemioterapico con nitrosurea (lomustina, fotemustina o BCNU) viene tuttora comunemente utilizzato. L'associazione di un alchilante (come temozolomide) con una nitrosurea (come fotemustina) potrebbe essere sinergica e possiede un razionale biologico basato sulla deplezione dei livelli di AGAT in seguito ad un'esposizione protratta a temozolomide. L'associazione di temozolomide (con schedula non protratta) con lomustina ha recentemente mostrato attività nel glioblastoma di nuova diagnosi, ma tossicità significative.

METODI. Pazienti con età superiore a 18 anni, diagnosi istologica di glioblastoma primario o secondario, conferma radiologica di progressione di malattia dopo precedente trattamento chemioterapico con temozolomide, sono stati trattati con temozolomide continuativo alla dose di 100 mg die per os (a partire dal giorno -7) e fotemustina 75 mg/mq endovena ogni 21 giorni. Il dosaggio di temozolomide è stato stabilito in seguito al riscontro di piastrinopenia severa irreversibile nel pri-

mo paziente trattato alla dose di 75 mg/mq die. La rivalutazione dello stato di malattia con RM encefalo con gadolinio è stata programmata ogni due cicli di terapia. Il trattamento è stato proseguito in caso di risposta o stabilizzazione di malattia.

Gli obiettivi primari erano la valutazione della tossicità (secondo i criteri Common Toxicity Criteria v. 3.0) e la sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi. Obiettivi se-

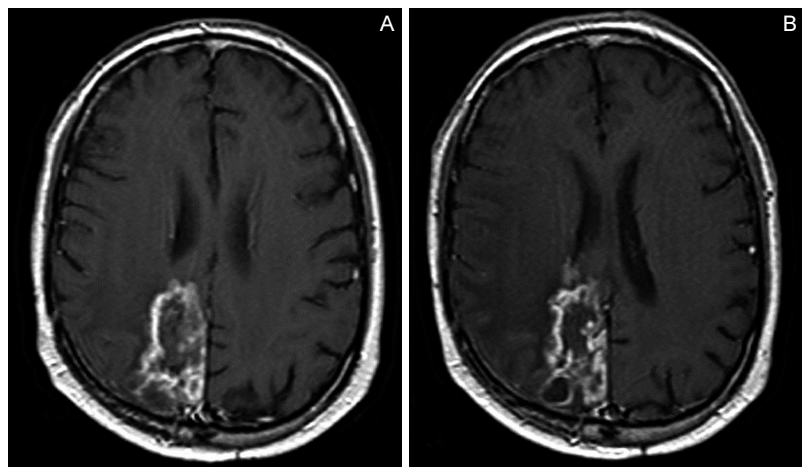


Figura 1. Stabilizzazione di malattia con temozolomide e fotemustina. Il confronto delle sezioni assiali delle RM encefalo con gadolinio basale (A) e a 9 mesi dall'inizio del trattamento (B) mostra una sostanziale stabilità di malattia.

Corrispondenza: Dr. Giuseppe L. Banna, S.C. di Oncologia, A.O.U. "Vittorio Emanuele", via Plebiscito 628, 95124 Catania (CT), tel. 095-7435196, fax 095-7436588, e-mail: gbanna@yahoo.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 129-130.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

condari erano il tasso di risposte al trattamento (secondo i criteri di MacDonald), la durata delle risposte obiettive e delle stabilizzazioni, la sopravvivenza globale, la valutazione della qualità di vita.

RISULTATI. Dal luglio 2007 al febbraio 2008, sono stati arruolati 6 pazienti, maschi, con età mediana di 50 anni (range: 34-60), mediana di KPS di 70 (40-80). Cinque pazienti (83%) presentavano una progressione multifocale di malattia, due pazienti (33%) un glioblastoma secondario (uno ad un oligoastrocitoma di grado II, uno ad un astrocitoma anaplastico). Il tempo mediano dalla diagnosi del tumore alla recidiva/progressione era di 13 mesi (range: 6-31), il tempo mediano dalla fine della radioterapia alla recidiva/progressione era di 10 mesi (range: 3-17), il tempo mediano dalla fine dell'ultimo trattamento somministrato era di 2 mesi (range: 1-15). In un paziente il trattamento è stato somministrato dopo progressione di malattia in seguito ad una seconda linea chemioterapia con temozolomide con schedula intensificata (1 week on - 1 week off); gli altri pazienti hanno ricevuto il trattamento come seconda

linea chemioterapica. Cinque pazienti hanno ricevuto almeno i primi due cicli di trattamento, un paziente non ha ricevuto il secondo ciclo per progressione clinica e decesso. Tre pazienti sono attualmente valutabili per la risposta dopo i primi due cicli ed hanno mostrato una stabilizzazione di malattia (con sopravvivenze libere da progressione di 8,4 e 1,3 mesi). Cinque pazienti sono attualmente vivi, uno è morto per progressione di malattia, con una mediana di follow up di 1,7 mesi (range: 1-8). Piastrinopenia di grado 4 irreversibile è stata osservata soltanto nel paziente trattato con temozolomide alla dose di 75 mg/m² die; in uno degli altri 5 pazienti trattati al dosaggio di 100 mg die è stata osservata piastrinopenia di grado 1. Linfopenia di grado 3 reversibile e nausea di grado 3 sono state osservate nello stesso paziente trattato con temozolomide alla dose di 75 mg/m²; astenia e nausea di grado 2 sono stati osservati in uno degli altri 5 pazienti.

CONCLUSIONI. I risultati preliminari sono incoraggianti sia riguardo l'attività che la tolleranza con il dosaggio modificato.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"**□ Studio di fase II: sagopilone sistemico
nel trattamento di terza linea di pazienti
affetti da glioma maligno recidivo**

A. SILVANI, A. FIUMANI, V. SCAIOLI, E. LAMPERTI, P. GAVIANI, M. EOLI, C. FALCONE,
A. SALMAGGI, A. BOIARDI

Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

BACKGROUND. Il sagopilone (ZK-EPO) è un epotilone sintetico che inibisce il processo di depolimerizzazione dei microtubuli stabilizzando il fuso mitotico. Ha dimostrato nell'animale la sua attività in modelli sperimentali di glioma. Questo è uno studio di fase II il cui obiettivo è quello di valutare la tollerabilità ed efficacia del sagopilone in pazienti affetti da glioblastoma che siano già stati trattati con almeno due linee di trattamento (temozolomide, nitrosourea).

METODI. Il sagopilone (16 mg/m²) è stato somministrato con una infusione endovenosa di 3 ore ogni 21 giorni. L'end point primario dello studio era il progression free survival a sei mesi (PFS-6), gli end points secondari erano: tossicità e response rate. Le risposte e il PFS sono stati valutati, in accordo con i criteri di McDonald, utilizzando RM ripetute ogni due cicli (40 giorni), mentre le tossicità sono state stimate in accordo con i criteri riportati dal CTCAE 3. Valutazioni neurologiche ed elettromiografiche sono state eseguite prima dell'ingresso in studio e rispettivamente al III e VI ciclo di chemioterapia.

RISULTATI. Sono stati inclusi nello studio un totale di 15 pazienti affetti da glioma maligno recidivo (11 da glioblastoma multiforme e 4 da astrocitoma anaplastico). Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati con chirurgia,

radioterapia e almeno due linee di chemioterapia (temozolomide/BCNU/fotemustina). Sono stati somministrati una mediana di 4 cicli per paziente (range: 1-6). Non è stata osservata alcuna risposta obiettiva (risposta parziale o completa), ma in 9 pazienti abbiamo osservato una stabilità di malattia superiore alle sei settimane. Pur considerando che si tratta di uno studio privo di braccio di controllo e condotto in una popolazione di pazienti necessariamente selezionati; il median time to progression è risultato di 13 settimane (range: 1,3-38) e 5/15 pazienti (il target dello studio era 3) hanno raggiunto il PFS-6. L'effetto collaterale più frequente e rilevante è stata la neuropatia, che è migliorata alla sospensione del trattamento. Una neuropatia di grado 3/4 è comparsa in 4 pazienti, di questi uno ha richiesto trattamento morfinitico. La neuropatia si è presentata come un mix di parestesie e disestesie dolorose con distribuzione prevalentemente a calza. L'elettromiografia ha evidenziato una polineuropatia assonale sensitivo-motoria con una riduzione dei SAP. Solo un paziente ha sviluppato una tossicità ematologica (neutropenia grado 4) durante l'esecuzione del primo ciclo.

CONCLUSIONI. Il sagopilone ha dimostrato un accettabile profilo di utilizzo e una attività clinica in pazienti affetti da glioma maligno pesantemente pretrattati.

Corrispondenza: Dr. Antonio Silvani, Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: silvani@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 131. ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"CHEMIOTERAPIA"

□ **Studio prospettico in pazienti affetti da glioblastoma primario e trattati con radioterapia e chemioterapia secondo l'associazione CDDP e temozolomide**

A. SILVANI, E. LAMPERTI, M. EOLI, A. SALMAGGI, P. GAVIANI, C. FALCONE, G. FILIPPINI, A. BOTTURI, G. BROGGI, L. FARISELLI, A. BOIARDI

Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Questo studio di fase II monocentrico nasce con l'intento di confrontare in pazienti affetti da glioblastoma di prima diagnosi, il regime adiuvante standard (Stupp) con un regime che prevede l'utilizzo della combinazione cisplatino e temozolomide.

In vitro il cisplatino è in grado di inibire il sistema enzimatico della MGMT, che potenzialmente può indurre un aumento dell'efficacia della temozolomide. In modelli preclinici il cisplatino ha dimostrato di avere una azione sinergica con la temozolomide. Cisplatino e temozolomide hanno inoltre una tossicità sistemica solo parzialmente sovrapponibile e questo ne permette la somministrazione sequenziale a dosaggi pieni.

Obiettivo primario dello studio è il progression free survival a 12 mesi, obiettivi secondari il median survival time e la valutazione della tossicità.

Il trattamento chemioterapico è stato iniziato prima dell'inizio della radioterapia e quindi proseguito per un numero complessivo di 5 cicli.

La combinazione cisplatino (50 mg/m², giorni 1 e 2) e temozolomide (200 mg/m², giorni 3-7) è stata ripetuta ogni 28 giorni. Dopo il primo ciclo di chemioterapia nei pazienti nei quali la PCR per lo stato di metilazione del promoter

di MGMT ha evidenziato uno stato di "non metilazione" il trattamento con temozolomide è stato modificato ed i pazienti hanno eseguito una somministrazione con cisplatino e temozolomide secondo un extended schedule (100 mg/m², giorni 3-21). Per tutti i pazienti il trattamento radioterapico è stato il medesimo: dose mediana, 60 Gy singola dose frazione compresa tra 1,8-2,0 Gy iniziato entro 30 giorni dall'intervento.

Sono stati inclusi nello studio 107 pazienti con diagnosi di glioblastoma primitivo; età mediana 52,4 (range: 18-68); KPS mediano 70 (70-100). Tutti questi pazienti sono stati sottoposti ad exeresi chirurgica. Sono stati somministrati 511 cicli con mediana di cinque cicli/paziente (range: 3-7). Per l'intero gruppo di trattamento la mediana di sopravvivenza libera da progressione è risultata di 8,7 mesi (6,6-9,5). La mediana di sopravvivenza è risultata di 16,2 mesi (10-20,2). Questo risultato va interpretato alla luce di una elevata percentuale di reinterventi.

Le tossicità ematologiche sono, nel complesso, risultate sovrapponibili all'uso della temozolomide in monoterapia. Per quanto concerne le tossicità non ematologiche segnaliamo rispettivamente: nausea-vomito nel 10% dei casi, ipoacusia nel 9% e parestesie-disestesie nel 15% dei pazienti.

Corrispondenza: Dr. Antonio Silvani, Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: silvani@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 132.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract SIMPOSIO:
"FOTEMUSTINA: NUOVE COMBINAZIONI NEI GLIOMI MALIGNI"**□ Fotemustina nei gliomi maligni recurrent:
esperienza dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta"**

A. SILVANI, P. GAVIANI, E. LAMPERTI, A. BOIARDI

Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Una strategia potenzialmente utile per aggirare la chemio-resistenza mediata da AGAT/MGMT è quella di associare gli alchilanti ad altri agenti che siano in grado di inattivare l'enzima. Nella scelta dei farmaci da combinare andrebbe idealmente perseguita l'idea di associare chemioterapici che abbiano: modalità di azione, tossicità e meccanismi di resistenza differenti.

Recentemente abbiamo pubblicato i risultati di uno studio di fase II condotto in pazienti affetti da glioblastoma recidivato dopo: chirurgia, radioterapia e chemioterapia temozolomide based. L'end-point primario dello studio era rappresentato dal progression free survival (PFS) a 6 mesi, mentre end-points secondari erano: overall survival (OS), risposte e tossicità. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di procarbazine (PCB) 450 mg per os, giorni 1-3, seguiti in terza giornata da un bolo con fotemustina alla dose di 110 mg/m², il trattamento è stato ripetuto ogni 4 settimane fino ad un massimo di sei cicli o fino alla comparsa di ripresa di malattia. Sono stati trattati in totale 54

pazienti, la combinazione per 23 di loro rappresentava una terza linea di chemioterapia. La combinazione è risultata ben tollerata anche in "heavily pretreated patients". Nessun paziente ha interrotto il trattamento per tossicità e tossicità ematologiche di grado 3-4 sono state osservate solo nel 2,6% dei 150 cicli somministrati. Per quanto riguarda le risposte sono state osservate l'11,2% di partial response (partial response + stable disease: 64,9%). Per l'intero gruppo di pazienti il median PFS è risultato di 19 settimane, mentre la percentuale di pazienti liberi da progressione di malattia a sei mesi è risultata del 26% (IC 10,6-48). Il PFS e l'OS (29 settimane) in questo gruppo di trattamento risultano più elevati rispetto a quanto riportato nelle segnalazioni che vedono l'impiego come agente singolo della fotemustina o della PCB.

Questo trattamento è divenuto la nostra seconda linea nei pazienti già trattati con temozolomide; sono stati trattati oltre 150 pazienti ed in tutti si conferma il buon profilo di tossicità ed i risultati.

Corrispondenza: Dr. Antonio Silvani, Unità di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: silvani@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 133.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractSIMPOSIO:
"FOTEMUSTINA: NUOVE COMBINAZIONI NEI GLIOMI MALIGNI"**□ Fotemustina nel trattamento dei gliomi maligni**

A. PACE

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

Recentemente è stata introdotta in Italia una nitrosurea di terza generazione, la fotemustina, indicata nel trattamento dei gliomi maligni ricorrenti e nelle metastasi cerebrali da tumori solidi e in particolare da melanoma. Alcuni studi di fase II riportano una interessante attività della fotemustina in casistiche di gliomi in progressione con tassi di risposte obiettive che vanno dal 18 al 26% e un discreto profilo di tossicità. Oltre che come agente singolo la fotemustina è stata utilizzata in associazione con altri agenti chemioterapici (temozolomide, procarbazine, cisplatino, etoposide) e con la radioterapia.

La schedula di somministrazione della fotemustina prevede un trattamento di induzione con un'elevata intensità di dose (100 mg/m² a settimana per 3 settimane) seguito dal trattamento di induzione dopo un intervallo di 4 settimane e che si ripete con cicli trisettimanali alla stessa dose.

Nonostante la documentata efficacia terapeutica di questo schema, che rende particolarmente indicata la fotemustina nel trattamento dei gliomi maligni alla recidiva, è di comune osservazione una tossicità ematologica ed epatica che

talvolta costringe alla riduzione del dosaggio (circa nel 30% dei casi) o all'interruzione del trattamento. Recentemente sono state riportate esperienze con schedule modificate che comprendono sia la soppressione delle 3 settimane di induzione, sia la riduzione del dosaggio standard. Nell'esperienza dell'Istituto "Regina Elena" abbiamo esplorato l'attività e la tossicità di schedule che prevedono la riduzione della dose di induzione a 75 mg/m² e più recentemente a 65 mg/m².

Nei 40 pazienti trattati con induzione a dose ridotta (65-75 mg/m²) l'attività della fotemustina è risultata sovrapponibile a quella osservata con le dosi maggiori (85-100 mg/m²), mentre la tossicità è risultata significativamente minore.

Di particolare interesse gli aspetti legati alla correlazione tra la sensibilità al trattamento con fotemustina e lo stato di metilazione dell'enzima MGMT che è stato possibile valutare in 19 pazienti: nei pazienti che presentavano l'MGMT metilato è stato osservato un controllo di malattia in più del 60% (risposta parziale nel 25% e patologia stabile nel 40%).

Corrispondenza: Dr. Andrea Pace, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-5291103, fax 06-52885068, e-mail: pace@ifo.it, www.ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 134.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Complicanze dei trattamenti

SESSIONE EDUCAZIONALE:
“COMPLICANZE DEI TRATTAMENTI”

Moderatori:

V. Donato (Roma), B. Jandolo (Roma) e M. Scerrati (Ancona)

COMUNICAZIONI:
“QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI”

Moderatori:

L. Bove (Roma) e M. Riva (Lodi)

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"COMPLICANZE DEI TRATTAMENTI"**□ Neurotossicità periferica dei chemioterapici:
vecchi e nuovi farmaci**

A. PACE

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

La tossicità sul sistema nervoso periferico di alcuni farmaci antitumorali è nota da tempo ma i meccanismi di azione sul nervo periferico dei diversi farmaci non sono ancora ben determinati.

Il profilo clinico della neurotossicità indotta dai derivati della vinca (vincristina, vindesina, vinblastina) e dai taxani (taxolo e taxotere) è quello di una polineuropatia sensorimotoria assonale distale, prevalente agli arti inferiori, dose dipendente e solitamente reversibile dopo la sospensione del trattamento^(5,9). L'attività antitumorale di questi farmaci si esercita su una proteina del citoscheletro, la tubulina, che orienta il fuso mitotico nella divisione cellulare, inibendone la polimerizzazione o la de-polimerizzazione. La neurotossicità periferica di questa classe di farmaci è legata all'importante ruolo che la tubulina svolge nell'orientare il flusso assonale nel nervo. Un diverso meccanismo sembra invece essere responsabile della neurotossicità indotta dal cisplatino e da altri composti del platino (carboplatino, oxaliplatino). I derivati del platino si concentrano nel ganglio delle radici dorsali inducendo una neuronopatia con sofferenza secondaria delle fibre sensitive di grosso calibro e un quadro di polineuropatia sensitiva cronica che insorge tardivamente, dopo una dose cumulativa totale superiore ai 300 mg/m²⁽⁶⁾. La neuronopatia indotta dai derivati del platino è considerata non completamente reversibile.

Meno chiaro è l'inquadramento della neuropatia indotta dall'oxaliplatino, che mostra un andamento bifasico con precoce sofferenza acuta delle fibre sensitive di piccolo calibro associata a una sofferenza cronica tardiva analoga a quella indotta dagli altri composti del platino anche se meno severa⁽¹²⁾. La peculiare sintomatologia clinica che compare acutamente in corso di chemioterapia con oxaliplati-

no, caratterizzata da crampi muscolari, disestesie in regione buccale e laringea scatenate dal freddo e spasmi tetanici distali, sembra essere legata a un'alterazione dei canali Na⁺ indotta dal farmaco con conseguente ipereccitabilità della fibra nervosa.

Infine, tra le neuropatie indotte da farmaci antitumorali, va segnalata la neuropatia da talidomide, farmaco ad azione antiangiogenetica utilizzato nel trattamento del mieloma multiplo, che induce nei pazienti trattati una neurotossicità periferica caratterizzata da una polineuropatia sensitiva distale con un meccanismo ancora non sufficientemente chiarito. Dati recenti sembrano suggerire che la neurotossicità periferica del talidomide sia dovuta a una neuronopatia da sofferenza del ganglio delle radici dorsali, non reversibile e dipendente dalla dose di farmaco somministrata⁽²⁾.

Tra i nuovi farmaci antitumorali va segnalata la neurotossicità periferica evidenziata in corso di terapia con bortezomib in pazienti affetti da mieloma multiplo, in cui si riscontra una neuropatia sensitiva dose-correlata e dose limitante. Uno degli aspetti più controversi nella gestione delle neuropatie indotte da farmaci antitumorali è la definizione dei criteri di valutazione della neurotossicità. Nella pratica clinica oncologica vengono utilizzate scale di misurazione delle tossicità dei trattamenti che non possiedono una sensibilità e specificità sufficienti a caratterizzare il diverso profilo clinico delle neuropatie periferiche indotte dai diversi farmaci antitumorali neurotossici. Inoltre le scale di tossicità oncologiche non consentono una gradazione della severità dei segni e sintomi neuropatici.

Le scale di valutazione delle neurotossicità neurologiche utilizzano parametri obiettivi clinici e neurofisiologici, rilevati con misurazioni elettroencefalografiche dei parametri di

Corrispondenza: Dr. Andrea Pace, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-5291103, fax 06-52885068, e-mail: pace@ifp.it, www.ifp.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 137-139.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

ampiezza e velocità dei nervi periferici. La sensibilità di queste scale di misurazione della neurotossicità è superiore a quella delle scale di tossicità oncologiche. Il limite maggiore delle scale basate unicamente su parametri obiettivi neurofisiologici e neurologici è di non tenere conto della percezione soggettiva del paziente e dell'impatto dei sintomi neuropatici sulla qualità di vita percepita. Attualmente vengono utilizzati in molti studi clinici degli score di neurotossicità basati sia su dati elettroencefalografici e clinici obiettivi che sui sintomi neuropatici soggettivi, tra cui va segnalato il Total Neuropathy Score recentemente validato⁽¹¹⁾. È stato recentemente sviluppato dall'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) un questionario di auto-valutazione dei sintomi soggettivi neuropatici presentati dal paziente durante il trattamento con farmaci neurotossici⁽³⁾.

NEUROPROTEZIONE. La tossicità sul sistema nervoso periferico indotta dai farmaci antitumorali neurotossici costringe spesso alla sospensione della terapia o alla riduzione delle dosi utilizzate e ha un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti trattati, specie nel caso delle neurotossicità non reversibili. Attualmente la neurotossicità è considerata l'effetto collaterale dose-limitante di molti trattamenti antitumorali, mentre altre tossicità sistemiche come la mielotossicità e la gastrotossicità sono controllate da fattori di crescita e terapie di supporto. Numerose sostanze sono state testate come possibili agenti neuroprotettori, tra queste vanno segnalate i fattori di crescita del nervo periferico (nerve growth factor, analoghi dell'ACTH, Org 2776), gli agenti antiossidanti (amifostina, glutazione ridotto, vitamina E) e recentemente l'acetilcarnitina^(4,8). Dati sperimentali indicano un possibile effetto protettivo anche del valproato⁽¹³⁾ e dell'eritropoietina⁽¹⁾. Attualmente nessuna di queste sostanze ha dimostrato una chiara efficacia clinica nella neuroprotezione della neurotossicità periferica, ma questo campo della ricerca neuro-oncologica sta ricevendo una crescente attenzione attestata da numerosi studi clinici in corso.

Recentemente sono stati pubblicati risultati incoraggianti sulla possibile efficacia della supplementazione di vitamina E (alfa-tocoferolo 300-400 mg/die) nella prevenzione della neurotossicità periferica e della ototossicità indotte dal cisplatino. In uno studio randomizzato su 47 pazienti trattati con cisplatino l'incidenza e la severità della neurotossicità sono risultate significativamente ridotte nel braccio che aveva ricevuto supplementazione di vitamina E per tutta la durata del trattamento⁽¹⁰⁾. Inoltre alcuni studi sull'animale hanno dimostrato la non interferenza della vitamina E sull'attività antitumorale del cisplatino⁽⁷⁾. Si è recentemente concluso uno studio italiano multicentrico randomizzato controllato con placebo i cui risultati confermano il ruolo neuroprotettivo della supplementazione di vitamina E.

TRATTAMENTO SINTOMATICO DEI SINTOMI NEUROPATICI. La comparsa di sintomi clinici neuropatici in corso di chemioterapia con farmaci neurotossici ha un impatto fortemente negativo sulla qualità della vita del paziente e frequentemente costringe alla riduzione o alla sospensione del

trattamento. Il trattamento farmacologico sintomatico dei sintomi soggettivi (parestesie, sindrome delle gambe senza riposo, crampi muscolari) non differisce da quello utilizzato nelle neuropatie di altra origine. I farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica sono gli anticomiziali (pregabalin, gabapentin, carbamazepina, clonazepam) e l'amitriptilina a basso dosaggio. Risultati preliminari di alcuni studi segnalano la possibile efficacia dell'acetil-L-carnitina anche nel trattamento sintomatico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bianchi R., Brines M., Lauria G., Savino C., Gilardini A., Nicolini G., Rodriguez-Menendez V., Oggioni N., Canta A., Penza P., Lombardi R., Minoia C., Ronchi A., Cerami A., Ghezzi P., Cavaletti G.: Protective effect of erythropoietin and its carbamylated derivative in experimental Cisplatin peripheral neurotoxicity. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (8): 2607-2612.
2. Cavaletti G., Beronio A., Reni L., Ghiglione E., Schenone A. et al.: Talidomide sensory toxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology* 2004, 62: 2291-2293.
3. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L. et al.: Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the total neuropathy scale. *Neurology* 2003; 61: 1297-1300.
4. Hamers F.P., Pette C., Bravenboer B., Vecht C.J., Neijt J.P., Gispen W.H.: Cisplatin-induced neuropathy in mature rats: effects of the melanocortin-derived peptide ORG 2766. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 32: 162-166.
5. Hilkens P.H., Verweij J., Stoter G., Vecht, C.J., van Putten W.L., van den Bent M.J.: Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996; 46: 104-108.
6. Guchelaar H.J., ten Napel C.H., de Vries, E.G., Mulder N.H.: Clinical, toxicological and pharmaceutical aspects of the antineoplastic drug taxol: a review. *Clin Oncol* 1994; 6: 40-48.
7. Leonetti C., Biroccio A., Gabellini C., Scarsella M., Maresca V., Flori E., Bove L., Pace A., Stoppacciaro A., Zupi G., Cognetti F., Picardo M.: Alpha-tocopherol protects against cisplatin-induced toxicity without interfering with antitumor efficacy. *Int J Cancer* 2003; 104 (2): 243-250.
8. Mollman J.E., Glover D.J., Hogen M., Furman R.E.: Cisplatin neuropathy: risk factor, prognosis, and protection by WR-2721. *Cancer* 1988; 61: 2192-2195.
9. Pace A., Bove L., Nistico C., Ranuzzi M., Innocenti P., Pietrangeli A., Terzoli E., Jandolo B.: Vinorelbine neurotoxicity: clinical and neurophysiological findings in 23 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 409-411.
10. Pace A., Savarese A., Picardo M., Maresca V., Pacetti U., Del Monte G., Biroccio A., Leonetti C., Jandolo B., Cognetti F., Bove L.: Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 927-931.
11. Postma T.J., Aaronson N.K., Heimans J.J., Muller M.J.,

- Hildebrand J.G., Delattre J.Y., Hoang-Xuan K., Lantéri-Minet M., Grant R., Huddart R., Moynihan C., Maher J., Lucey R.: The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005; 41 (8): 1135-1139.
12. Raymond E., Chaney S.G., Taamma A., Cvitkovic E.: Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9 (10): 1053-1071.
13. Rodriguez-Menendez V., Gilardini A., Bossi M., Canta A., Oggioni N., Carozzi V., Tremolizzo L., Cavaletti G.: Valproate protective effects on cisplatin-induced peripheral neuropathy: an in vitro and in vivo study. *Anticancer Res* 2008; 28 (1A): 335-342.

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"COMPLICANZE DEI TRATTAMENTI"**□ Sequele da panirradiazione encefalica**

R. RUDÀ, G. GUARNERI, E. LAGUZZI, E. PICCO, E. TREVISAN, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, Torino

I danni da panirradiazione dell'encefalo sono tipicamente danni tardivi (mesi o anni dopo la radioterapia). Consistono principalmente nella demenza e nei danni cognitivi minori. La demenza è di tipo sottocorticale, simile a quella vascolare nei pazienti ipertesi. Prevalgono inizialmente i danni mnesici e il quadro alla risonanza magnetica è quello di una encefalopatia. Sia i modelli sperimentali che i dati autoptici orientano per un danno primario al microcircolo cerebrale.

La panirradiazione dell'encefalo è stata quasi completamente sostituita nell'ultimo decennio dalla radioterapia conformazionale nel trattamento dei gliomi.

La panirradiazione dell'encefalo rimane tutt'ora una metoteca non sostituibile nel trattamento delle metastasi cerebrali, soprattutto multiple. Una possibile evoluzione tecnologica è quella della tomoterapia con risparmio dell'ippocampo (principale area implicata nei processi di memoria): questa potrebbe diventare in futuro utile nel trattamento post-chirurgico e post-radiochirurgico di metastasi cerebrali solitarie.

Un altro setting dove la panirradiazione encefalica continua a essere impiegata è quello del linfoma cerebrale (patologia multicentrica per definizione). In questo caso l'eziologia della neurotossicità tardiva è multifattoriale, comprendendo effetti dovuti al tumore, effetti dovuti ai trattamenti (associazione di metotrexate), effetti dovuti all'età con relative comorbidità. La patogenesi della leucoencefalopatia subacuta-tardiva nei pazienti con linfoma cerebrale è legata a vari fattori: danno ai piccoli vasi da parte delle cellule neoplastiche perivasali (inclusa capacità di liberare citochine); azione neurotossica della radioterapia e del metotrexate, con possibile sinergismo; aumento dei livelli di omocisteina (fattore di rischio vascolare) da parte del metotrexate; aumento anche prolungato della permeabilità della barriera ematoencefalica da parte della radioterapia con effetto neurotossico "aumentato" dei chemioterapici somministrati sequenzialmente in questa fase.

Nei disturbi cognitivi minori è stata riportata una modesta utilità di farmaci quali donepezil che vengono usati nell'Alzheimer iniziale.

Corrispondenza: Dr.ssa Roberta Rudà, Unità Operativa di Neuro-Oncologia, A.O.U. "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), e-mail: rudarob@hotmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 140.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"COMPLICANZE DEI TRATTAMENTI"

□ **La radionecrosi: danno o efficacia del trattamento?**

U. DE PAULA, A. DI PALMA

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

La radionecrosi del tessuto nervoso è una delle complicanze più discusse e temute e, per certi versi, meno conosciute della radioterapia. È stata documentata in letteratura con diverse dosi e schedule di trattamento dopo l'irradiazione per patologie endocraniche sia assiali che extra-assiali. Può manifestarsi sia all'interno che accanto all'area tumorale irradiata, mimando clinicamente tutte le caratteristiche sintomatologiche di una recidiva tumorale, associandosi ad una morbilità e mortalità a volte assai elevata. La sua evoluzione clinica è poco prevedibile. Esistono *radionecrosi volume-dipendenti* (Tabella 1) in cui l'effetto massa dell'edema perilesionale è prevalente e che, quando localizzate in aree silenziose, sono suscettibili di terapia steroidea e asportazione chirurgica con remissione completa della sintomatologia. Altre radionecrosi invece, *sede-dipendenti* situate in sede critica e quindi non asportabili chirurgicamente, sono generalmente poco responsive agli steroidi e fanno rapidamente precipitare le condizioni cliniche del paziente. L'intervento chirurgico, se attuabile, oltre che costituire un presidio terapeutico risolutivo, può anche rappresentare l'unico procedimento diagnostico utile nella definizione della diagnosi differenziale tra radionecrosi e recidiva tumorale.

La radionecrosi come entità anatomopatologica fu descritta per la prima volta da Fisher ed Holfelder nel 1930 dopo un trattamento di radioterapia effettuato per un carcinoma basocellulare dello scalpo⁽³⁾. L'aspetto morfologico è quello di una necrosi coagulativa della sostanza

bianca, con essudazione di fibrina, necrosi fibrinoide delle pareti arteriolari e proliferazioni microvascolari. Con il tempo essa tende ad evolvere parzialmente in forma multicistica conservando a tratti un aspetto coagulativo. Talora l'area necrotica calcifica, fino a formare depositi macroscopici e possono comparire teleangectasie con jalinizzazione delle pareti vasali.

La radionecrosi si manifesta in media dopo un periodo di latenza dall'irradiazione di circa un anno⁽¹⁾, anche se non mancano segnalazioni di casi molto precoci (2-3 mesi) o molto tardivi (47 anni dal termine della radioterapia)⁽¹⁾. È interessante notare che in molte casistiche il periodo di latenza della radionecrosi appare essere più breve nei pazienti affetti da glioma rispetto ad altre patologie. Questo

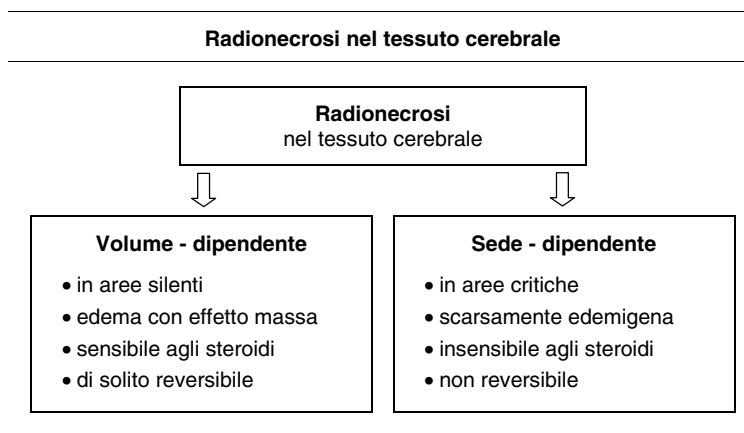


Tabella 1. Aspetti clinici ed evoluzione della radionecrosi nel tessuto cerebrale.

Corrispondenza: Prof. Ugo de Paula, Unità di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Pietro Fatebenefratelli", via Cassia 600, 00189 Roma (RM), tel. 06-33582933, fax 06-33585745, e-mail: depaula.ugo@fbfrm.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 141-144.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Incidenza di radionecrosi nel tessuto cerebrale

Autori	N. Pazienti	Incidenza
Ruben J.D. et al. ¹¹	426	4,9% 6% nei paz. con BED \geq 85,5
Marks J.E. et al. ¹⁰	139	5%
Soffietti R. et al. ¹⁵	107	2,8%
Shaw E.G. et al. ¹²	211	1% nei paz. con D = 50,4 Gy 6% nei paz. con D = 64,8 Gy

Tabella 2.

supporterebbe la teoria secondo la quale il parenchima cerebrale immediatamente circostante i tumori della serie gliale sarebbe particolarmente sensibile all'azione necrotizzante della radioterapia e della chemioterapia.

Complessivamente l'incidenza della radionecrosi del tessuto cerebrale dopo radioterapia si attesta intorno al 4% con un range di variabilità a seconda delle casistiche e delle dosi totali che oscilla tra l'1% e il 6% (Tabella 2). Nella serie riportata da Ruben⁽¹¹⁾ su 426 pazienti la radionecrosi è stata diagnosticata in 21 pazienti con un'incidenza del 4,9%. Da un punto di vista radiobiologico non sembrerebbe sufficiente considerare la dose totale espressa in Gy, ma dovrebbe essere presa in considerazione la BED (Biologically Equivalent Dose), secondo una formula nella quale viene tenuto conto di una caratteristica peculiare del tessuto nervoso: quella di essere un tessuto a lenta crescita e con scarsa ca-

pacità di riparazione. Questa caratteristica viene espressa matematicamente dal rapporto α e β (α/β ratio) che esprime in pratica il rapporto tra danno non riparabile (α) e danno riparabile (β) sia nei tessuti sani che nei tessuti neoplastici dopo una irradiazione.

La formula per il calcolo della BED è la seguente:

$$BED = nd [1 + d/(\alpha/\beta)]$$

dove n: numero di frazioni, d: dose della singola frazione espressa in Gy, e (α/β) il rapporto tra danno non riparabile e danno riparabile, che per il tessuto cerebrale sano è generalmente 2 Gy. Già nel 1998 Lee aveva introdotto la BED come un utile modello predittivo per la valutazione dell'incidenza di necrosi del lobo temporale nei pazienti irradiati per tumore del nasofaringe⁽⁸⁾. Così nella serie di Ruben⁽¹¹⁾ mentre in nessun paziente trattato con BED < 96 Gy₂ (Gy₂: quando $\alpha/\beta = 2$) si è evidenziata una radionecrosi, quando si restringe l'analisi sui pazienti trattati con una BED \geq 85,5 Gy₂ l'incidenza sale al 6%. La stretta correlazione tra incidenza della radionecrosi e dose totale somministrata in termini di BED è riportata nella Figura 1. È dello stesso Autore anche l'osservazione secondo la quale l'aumento del rischio di sviluppare una radionecrosi è comunque crescente man mano che aumenta l'intervallo libero di malattia ed è quindi in qualche modo correlato al miglioramento della sopravvivenza determinato dal trattamento radioterapico (p < 0,001). Un'incidenza di radionecrosi del 5% è riportata da Marks et al.⁽¹⁰⁾ su una serie di 139 pazienti trattati per tumori primitivi dell'encefalo con dosi \geq 45 Gy. Sulla serie di Soffietti et al.⁽¹⁵⁾ la percentuale di radionecrosi riscontrata al tavolo autoptico era del 2,8%. In questa casistica erano inclusi anche pazienti con glioma che avevano ricevuto una

radiosensibilizzazione con misonidazolo e un trattamento radiante iperfrazionato. Anche nel trial sull'impiego della radioterapia nei gliomi a basso grado condotto dal North Central Cancer Treatment Group, Radiation Therapy Oncology Group e Eastern Cooperative Oncology Group è stata studiata l'incidenza di radionecrosi su un totale di 211 pazienti con il riscontro del 6% nei pazienti che avevano ricevuto la dose di 64,8 Gy e dell'1% in quelli trattati con una dose di 50,4 Gy⁽¹²⁾. Poiché per l'irradiazione di un glioma ad alto grado è normalmente necessario l'impiego di dosi uguali a 60 Gy, non è quindi sorprendente che le radionecrosi in genere siano più frequenti in queste patologie.

Con l'impiego di tecniche speciali, come la radiochirurgia, la radioterapia stereotassica o la brachiterapia che raggiungono dosi di radiazioni superiori in termini di BED, aumentano sensibilmente le percentuali di radionecrosi conseguenti

RADIONECROSI E DOSE DI RADIAZIONI

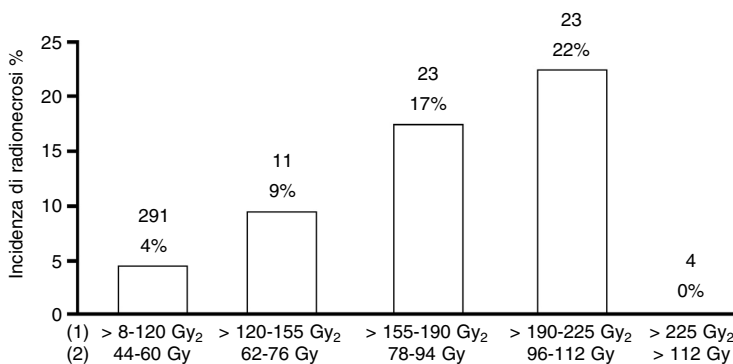


Figura 1. Correlazione tra dose somministrata ed incidenza di radionecrosi in pazienti trattati per glioma e seguiti per almeno 3 anni. Il rischio di sviluppare una radionecrosi è correlato alla dose di radiazioni che viene espressa in BED (Biologically Equivalent Dose) ed aumenta con l'aumentare della dose somministrata (modificata da: Ruben J.D. et al.: *Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 499-508). Legenda: (1) BED in Gy₂; (2) Equivalente a frazioni da 2 Gy.

al trattamento. Negli studi di brachiterapia queste percentuali raggiungono difatti il 40-50% dei casi trattati^(7,9,17).

Quindi, oltre alla dose totale di radiazioni utilizzata, i fattori radiobiologici importanti nello sviluppo della radionecrosi sembrerebbero essere:

- la dose di ogni singola frazione;
- la durata complessiva del trattamento;
- il volume irradiato;
- l'eventuale sovradosaggio (boost) con l'impiego delle tecniche speciali già menzionate (radiochirurgia, radioterapia stereotassica o brachiterapia);
- la chemioterapia eventualmente associata al trattamento radiante^(10,13,14).

I meccanismi che sottendono la radionecrosi dell'encefalo dopo radioterapia sono molteplici e spesso misconosciuti. Molto è dovuto alla difficoltà di operare confronti fra schedule e dosi totali spesso non uniformi e alla mancanza di riscontri autoptici e al basso numero di reinterventi che generalmente sono effettuati su questi pazienti. Dall'analisi dei casi presenti in letteratura comunque, qualcuno ha anche suggerito che esista una certa suscettibilità individuale determinata da ipertensione o diabete sulle quali sono state tentate senza successo terapie e misure preventive. Gli ultimi studi comunque non hanno confermato il ruolo dei fattori costituzionali nello sviluppo della radionecrosi. Sembrerebbe invece oramai acquisito che il parenchima cerebrale dei pazienti affetti da glioma sia più sensibile sia alla radioterapia che alla chemioterapia rispetto a quello di altri tumori.

La chemioterapia ha dimostrato in alcuni casi da sola di produrre danni all'encefalo che mimano il danno da raggi inclusa la radionecrosi cerebrale. Burger⁽²⁾ in particolare mise in luce per primo il possibile rischio additivo determinato dalla chemioterapia con la radioterapia nonostante mancassero dati sufficienti sull'argomento. Con l'introduzione dello studio EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer⁽¹⁶⁾ sulla temozolomide che è diventato il trattamento standard dei glioblastomi, contestualmente all'aumento della sopravvivenza, si è avuto anche il riscontro di aumento dei casi di radionecrosi. Chamberlain⁽⁴⁾ nel 2007 ha pubblicato uno studio in cui su 51 pazienti trattati con lo schema EORTC: 7 pazienti (14%) avevano manifestato una radionecrosi precoce (entro 2-6 mesi) dimostrata al tavolo operatorio. In contrasto solo l'1% dei pazienti trattati con sola radioterapia fino ad una dose di 60 Gy avevano manifestato una necrosi radioindotta che in media era comparsa più tardivamente (12-14 mesi).

La maggior efficacia dello schema radioterapia più temozolomide rispetto ai precedenti regimi terapeutici sembra riconoscere fra le sue cause proprio l'effetto radiosensibilizzante del farmaco con l'esaltazione del fenomeno della

Radionecrosi in Pazienti irradiati per LGG

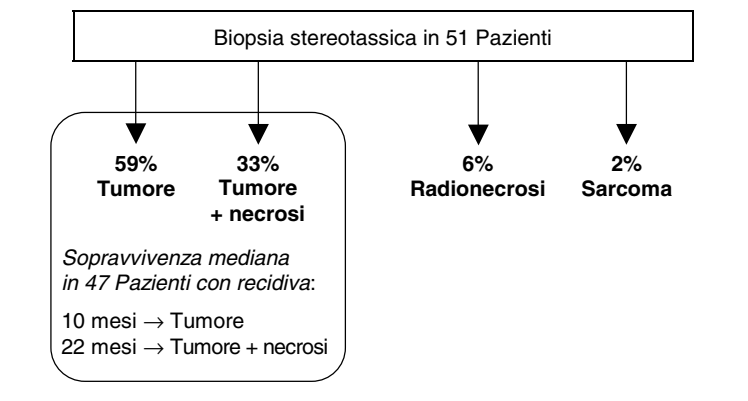


Tabella 3. Serie di Forsyth P.A. et al. (*J Neurosurg* 1995; 82: 436-444), in cui si descrive come la sopravvivenza mediana dei 47 pazienti in cui era stata evidenziata una recidiva di glioma a basso grado (LGG) era significativamente migliore in quelli in cui era evidente la componente di necrosi rispetto ai pazienti in cui vi era il solo tumore recidivo (MS: 22 mesi vs 10 mesi).

radionecrosi, tanto che il danno ai tessuti circostanti e l'effetto terapeutico sul tumore giocano in un equilibrio non sempre prevedibile e ancora poco conosciuto. In questo contesto si inseriscono alcune segnalazioni che evidenziano come i pazienti che sviluppano una radionecrosi abbiano una prognosi migliore. Nella serie di Forsyth⁽⁶⁾ in cui 51 pazienti precedentemente irradiati per gliomi a basso grado venivano biopsizzati per la diagnosi differenziale tra recidiva e radionecrosi (Tabella 3), la sopravvivenza mediana dei 47 pazienti in cui era stato evidenziato il tumore era significativamente migliore in quelli in cui era evidente la componente di necrosi rispetto ai pazienti in cui era stato evidenziato il solo tumore recidivo (MS: 22 mesi vs 10 mesi). Nello studio di Floyd⁽⁵⁾ sull'impiego dell'IMRT in regime ipofrazionato in 20 pazienti affetti da glioblastoma, la sopravvivenza dei 3 casi di radionecrosi riscontrata era stata sensibilmente migliore rispetto agli altri casi trattati. Anche Ruben⁽¹¹⁾ ha evidenziato una maggiore sopravvivenza (5 e 6 anni) nei 3 casi della sua serie (1 glioblastoma e 2 astrocitomi anaplastici), nei quali al momento del reintervento era stata evidenziata la presenza di soli focolai di radionecrosi. La radionecrosi è senza dubbio un'espressione del danno da radioterapia al tessuto cerebrale e la probabilità di incidenza è radiobiologicamente correlata alla dose di radiazioni somministrata o all'aumento di efficacia per l'effetto additivo di chemioterapici o radiosensibilizzanti. La probabilità di radionecrosi è pertanto sensibilmente aumentata con l'introduzione del trattamento combinati radio-chemioterapici che, parallelamente al miglioramento dei risultati terapeutici, hanno mostrato una maggiore incidenza dell'effetto stesso. La presenza di radionecrosi nei pazienti affetti da gliomi sia a basso che alto grado rioperati, sembra essere un fattore prognostico favorevole con osservazioni di lunghe so-

pravvivenze secondo alcuni Autori, tuttavia sia la completa conoscenza del fenomeno che il reale valore predittivo di tale effetto deve essere ancora completamente chiarito.

RIASSUNTO. La radionecrosi del tessuto cerebrale è una complicanza dell'irradiazione di diverse patologie endocrine sia assiali che extra-assiali con un'incidenza che si attesta intorno al 4%. La patogenesi del fenomeno è poco conosciuta e vengono riportate alcune osservazioni su quelli che, oltre alla dose totale, possono essere i fattori predittivi del fenomeno: frazionamento della dose, BED (dose biologicamente equivalente), l'effetto di tecniche quali radiocirurgia, radioterapia stereotassica e brachiterapia o della chemioterapia. Con l'introduzione dell'associazione della chemioterapia alla radioterapia nei pazienti affetti da glioblastoma, si è evidenziata una maggiore incidenza di radionecrosi. La presenza di radionecrosi nei pazienti affetti da gliomi a basso ed alto grado rioperati, sembra essere un fattore prognostico favorevole per alcune osservazioni di lunghe sopravvivenze, tuttavia il reale valore predittivo di tale effetto deve essere ancora completamente chiarito.

BIBLIOGRAFIA

1. Babu R., Huang P.P., Epstein F., Budzilovich G.N.: Late radiation necrosis of the brain: case report. *J Neurooncol* 1993; 17: 37-42.
2. Burger P.C., Mahley M.S. Jr., Dudka L., Vogel F.S.: The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas: a post-mortem study of 25 cases. *Cancer* 1979; 44:1256-1272.
3. Fischer A., Holfelder H.: Lokales amyloid in Gehirn. *Dtsch Z Chir* 1930; 227: 475-483.
4. Chamberlain M.C., Glantz M.J., Chalmers L., Van Horn A., Sloan A.E.: Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82: 81-83.
5. Floyd N.S., Woo S.Y., Teh B.S., Prado C., Mai W.Y., Trask T., Gildenberg P.L., Holoye P., Augspurger M.E., Carpenter L.S., Lu H.H., Chiu J.K., Grant W.H. 3rd, Butler E.B.: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 721-726.
6. Forsyth P.A., Kelly P.J., Cascino T.L., Scheithauer B.W., Shaw E.G., Dinapoli R.P., Atkinson E.J.: Radiation necrosis or glioma recurrence: is computer-assisted stereotactic biopsy useful? *J Neurosurg* 1995; 82: 436-444.
7. Gutin P.H., Prados M.D., Phillips T.L., Wara W.M., Larson D.A., Leibel S.A., Sneed P.K., Levin V.A., Weaver K.A., Silver P. et al.: External irradiation followed by an interstitial high-activity iodine-125 implant "boost" in the initial treatment of malignant gliomas: NCOG study 6G-82-2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 601-606.
8. Lee A.W., Foo W., Chappell R., Fowler J.F., Sze W.M., Poon Y.F., Law S.C., Ng S.H., O S.K., Tung S.Y., Lau W.H., Ho J.H.: Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40 (1): 35-42.
9. Leibel S.A., Gutin P.H., Wara W.M., Silver P.S., Larson D.A., Edwards M.S., Lamb S.A., Ham B., Weaver K.A., Barnett C. et al.: Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high-activity iodine-125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1129-1139.
10. Marks J.E., Baglan R.J., Prasad S.C., Blank W.F.: Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 243-252.
11. Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R., McLean C.A., Fedele P.: Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 499-508.
12. Shaw E., Arusell R., Scheithauer B., O'Fallon J., O'Neill B., Dinapoli R., Nelson D., Earle J., Jones C., Cascino T., Nichols D., Ivnik R., Hellman R., Curran W., Abrams R.: Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267-2276.
13. Shaw E., Scott C., Souhami L., Dinapoli R., Kline R., Loeffler J., Farnan N.: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291-298.
14. Sheline G.E., Wara W.M., Smith V.: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1215-1228.
15. Soffietti R., Sciolla R., Giordana M.T., Vasario E., Schiffer D.: Delayed adverse effects after irradiation of gliomas: clinicopathological analysis. *J Neurooncol* 1985; 3:187-192.
16. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.
17. Wowra B., Schmitt H.P., Sturm V.: Incidence of late radiation necrosis with transient mass effect after interstitial low dose rate radiotherapy for cerebral gliomas. *Acta Neurochir* 1989 ; 99: 104-108.

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"COMPLICANZE DEI TRATTAMENTI"

□ Le complicanze della chirurgia

F. MAIURI

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

La chirurgia dei tumori del sistema nervoso può comportare numerose complicanze di diversa natura, che possono insorgere in fase peri-operatoria (induzione, narcosi, risveglio), nel decorso post-operatorio o a distanza variabile dall'intervento chirurgico.

Le complicanze più frequenti sono rappresentate da deficit neurologici transitori o definitivi, crisi epilettiche, emorragie, disturbi del circolo liquorale, fistole liquorali, pneumoencefalo, infezioni.

1. Le *complicanze neurologiche post-operatorie*, transitorie o definitive, possono essere dovute a lesione intra-operatoria di strutture nervose e vascolari o ad edema cerebrale e/o vasospasmo, in assenza di danno chirurgico diretto. Le lesioni intra-operatorie possono essere a carico del parenchima nervoso (soprattutto aree funzionali cerebrali, fasci di proiezione, tronco cerebrale), dei nervi cranici (per lesione diretta o danno vascolare da trazione e stiramento), di arterie inglobate in o aderenti a tumori intra- o extra-assiali, o delle vene (vene di drenaggio o seni venosi durali).
2. Le *crisi convulsive* possono insorgere nell'immediato decorso post-operatorio o a distanza (più di rado durante l'intervento, soprattutto se praticato da sveglio). Sono maggiormente a rischio di crisi i pazienti sottoposti a craniotomia per tumori sopratentoriali più epilettogeni (glomi di basso grado, tumori disembrionoplastici neuroepiteliali: DNET, meningiomi) localizzati in aree critiche, assai meno quelli operati per tumori della fossa posteriore (0-2%) o per patologie della regione sellare (2-3%). Le crisi sono causate da edema cerebrale o da danno ischemico in presenza di neoplasie che infiltrano la corteccia o aderiscono tenacemente ad essa. Inoltre, una o più crisi nell'immediato post-operatorio

possono essere la manifestazione clinica di un'emorragia.

3. Le *emorragie post-operatorie* possono essere epidurali, subdurali, intraparenchimali, intraventricolari. Le emorragie intraparenchimali possono verificarsi nel focolaio chirurgico, nel parenchima cerebrale circostante o, eccezionalmente, in regioni distanti dalla sede dell'intervento (come le rare emorragie sopratentoriali dopo interventi di craniectomia suboccipitale).
4. L'*edema cerebrale* è certamente una delle complicanze più frequenti ed importanti della neurochirurgia oncologica. Esso è frequente soprattutto dopo craniotomie per neoplasie cerebrali maligne (glomi di alto grado, metastasi) ed è spesso causa di alterazione dello stato di coscienza, deficit neurologici, crisi convulsive.
5. I *disturbi del circolo liquorale* sono rappresentati soprattutto dall'idrocefalo, che può comparire nei primi giorni del decorso post-operatorio o anche a distanza variabile di tempo, più spesso nei pazienti con tumori intraventricolari o paraventricolari (soprattutto della fossa posteriore), in genere per sanguinamento all'interno delle cavità ventricolari.
6. La *fistola liquorale* si può verificare a livello della ferita chirurgica, soprattutto dopo interventi per tumori della fossa cranica posteriore o per tumori intraventricolari. La rinoliquorrea è una complicanza non rara degli interventi per tumori del basicranio e degli approcci transfenoidali.
7. Il *pneumoencefalo* può essere conseguente ad interventi per tumori del basicranio, che causano comunicazione tra cavità cranica e seni paranasali, o ad eccessivo drenaggio liquorale in corso di interventi per tumori intraventricolari o della fossa cranica posteriore.

Corrispondenza: Prof. Francesco Maiuri, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", via S. Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462581, fax 081-7462488, e-mail: frmaiuri@unina.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 145-146.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

8. Le *infezioni* (flogosi dei piani superficiali, osteomielite, meningite, ascesso del focolaio chirurgico) si riscontrano soprattutto in soggetti defedati ed immunodepressi, in particolare dopo interventi che richiedono ampia esposizione degli spazi cisternali e del sistema ventrico-

lare o dopo interventi sul basicranio che comportano l'attraversamento delle cavità paranasali. Vengono discussi i presidi intra-operatori e post-operatori utili per prevenire le varie complicanze ed il loro trattamento medico ed eventualmente chirurgico.

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"COMPLICANZE DEI TRATTAMENTI"

□ Le complicanze tromboemboliche

A. SALMAGGI, A. SILVANI, P. GAVIANI, E. LAMPERTI, A. BOTTURI, S. NAPPINI*, A. BOIARDI

U.O. di Neuro-Oncologia Clinica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

** U.O. di Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

I problemi correlati alle complicanze tromboemboliche in neurooncologia sono diversi:

1. problema diagnostico (non rare forme di microembolie prive del classico andamento acuto);
2. problema di profilassi (in particolare nel peri-operatorio, con valutazione del rapporto rischi/benefici in termini di prevenzione di eventi tromboembolici a fronte del verificarsi di possibili sanguinamenti);
3. problema di trattamento dell'evento acuto;
4. problema del trattamento profilattico e/o di evento acuto in concomitanza a altre terapie che interferiscono con la crasi ematica e/o la angiogenesi/coagulazione (profilassi nel corso di piastrinopenia indotta da chemioterapici, profilassi e/o trattamento di evento acuto in pazienti in trattamento con antiangiogenici, ad esempio bevacizumab).

INTRODUZIONE. La malattia tromboembolica è frequente nei pazienti con neoplasie del sistema nervoso centrale, sia nel periodo peri-operatorio che nel decorso della malattia. Tuttavia, la stima precisa della frequenza e gravità degli eventi è resa difficile dalla eterogeneità degli studi (in particolare per quanto riguarda la diagnosi della trombosi venosa/embolia polmonare, clinica o strumentale) e dalla prevalenza di studi retrospettivi.

In studi degli anni '80 e '90, l'incidenza di malattia tromboembolica nel periodo peri-operatorio è stata riportata variare da poco più dell'1% fino al 45% in pazienti sottoposti a craniotomia senza profilassi^(13,21).

I fattori di rischio per lo sviluppo di malattia tromboembolica includono l'età, la presenza di paresi e - secondo una segnalazione del 2004 - il gruppo sanguigno⁽²²⁾.

Anche l'istologia del tumore è stata posta in rapporto allo sviluppo di malattia tromboembolica; in particolare, l'in-

tervento chirurgico per meningioma è associato a un rischio elevato di sviluppo di tali complicanze rispetto a quanto riscontrato in gliomi o metastasi⁽¹²⁾.

In una revisione sistematica di letteratura di Marras e coll.⁽¹⁴⁾ è stata evidenziata una incidenza entro le prime 6 settimane dall'intervento di trombosi venosa profonda variabile dal 3 al 60% a seconda della profilassi eseguita, del metodo diagnostico e del disegno dello studio. L'unico studio prospettico con disegno adeguato⁽³⁾ evidenziava inoltre un tasso del 24% di malattia tromboembolica sintomatica nell'arco dei 17 mesi di follow up successivi alle prime 6 settimane. In 6 studi la presenza di paresi a un arto inferiore o a entrambi, la diagnosi istologica di glioblastoma, le dimensioni del tumore, l'utilizzo della chemioterapia, l'età superiore ai 60 anni e una durata di intervento superiore alle 4 ore sono stati identificati come possibili fattori di rischio. La conclusione degli Autori era - nell'anno 2000 - che si rendeva necessario un trial randomizzato controllato per valutare se i vantaggi di una terapia anticoagulante a lungo termine fossero in grado di superare i rischi e i costi correlati a questo trattamento.

PROBLEMA 1: DIAGNOSI. La diagnosi di trombosi venosa profonda si basa sulla presenza di segni/sintomi clinici e su esami strumentali; i primi comprendono tumefazione, dolore, arrossamento e calore a livello della estremità interessata. Solitamente le trombosi venose profonde agli arti inferiori iniziano nelle vene profonde del polpaccio intorno alle cuspidi valvolari o all'interno del plesso del soleo; solo alcuni casi originano dal sistema ileofemorale (generalmente in conseguenza di traumatismi diretti). La diagnosi strumentale viene attualmente ottenuta con l'utilizzo di ecocolordoppler (precedenti metodiche comprendevano sia la scintigrafia con fibrinogeno marcato sia la venografia).

Corrispondenza: Dr. Andrea Salmaggi, U.O. di Neuro-Oncologia Clinica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-23942535, e-mail salmaggi@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 147-150.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

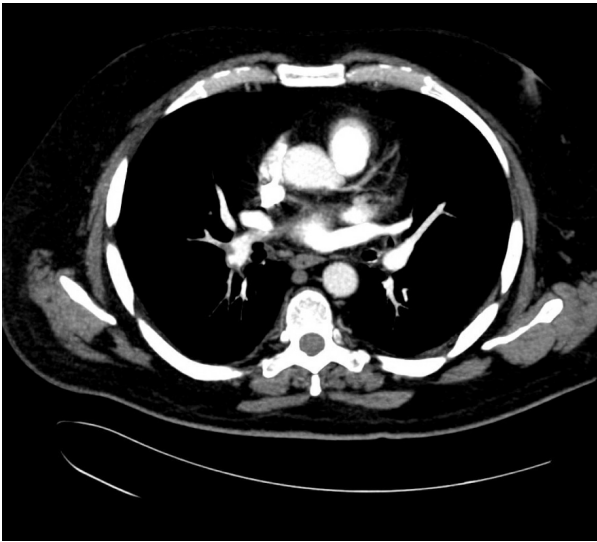


Figura 1. TC spirale di un paziente di 55 anni affetto da glioblastoma temporale a sinistra operato da 3 mesi e trattato con radioterapia e 2 cicli di chemioterapia. Il paziente presentava da circa 2 settimane astenia generalizzata e assai modesta dispnea da sforzo. Il quadro di embolia polmonare è mostrato dalla TC spirale, che inoltre evidenziava una trombosi venosa profonda femoropoplitea a destra.

La diagnosi di trombosi venosa profonda può essere resa più difficile in pazienti in cui il concomitante trattamento steroideo induca una importante ritenzione idrica con edema ad entrambe le gambe.

La diagnosi di embolia polmonare non presenta difficoltà nei casi iperacuti con esordio "classico" (dispnea, dolore pleurítico con ridotta saturazione di O₂); in questi casi, la diagnosi viene confermata dagli esami biomorali (dosaggio D-dimero) e strumentali (TC spirale del torace o scintigrafia polmonare).

La diagnosi può tuttavia essere più difficile in casi in cui non vi sia una nota trombosi venosa in atto/pregressa e in cui l'andamento clinico non sia acuto; nella pratica clinica tali evenienze non sono rare.

PROBLEMA 2: LA PROFILASSI. Abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura allo scopo di valutare le evidenze disponibili sia per quanto riguarda la protezione dagli eventi tromboembolici che per quanto concerne il rischio emorragico in neurooncologia. Abbiamo utilizzato le seguenti parole-chiave: vari metodi di compressione, anti-coagulanti, trial randomizzato controllato, eparine (e varie eparine a basso peso molecolare), gliomi, tumori cerebrali. I trials sono stati valutati e le loro caratteristiche (randomizzazione, cecità, durata di follow up, drop-outs, misure di esito, validità esterna e omogeneità) sono state inserite in griglie predisposte.

Come analisi finale, sono stati considerati sia la prevenzione della malattia tromboembolica che l'eventuale aumento del rischio emorragico.

Come già riportato⁽²⁰⁾, negli ultimi 30 anni sono stati condotti 7 trials randomizzati sulla prevenzione della malattia tromboembolica in neurochirurgia; di questi, il primo⁽²³⁾ ha evidenziato un significativo effetto protettivo della compressione pneumatica intermittente; gli altri trials^(4,5,6,11,15,18) hanno preso in esame l'efficacia rispettivamente di eparina calcica, enoxaparina, nadroparina, enoxaparina, enoxaparina e eparina cloruro, con schedule differenti, follow up variabili da 8 a 60 giorni, misure di outcome variabili e numerosità dei gruppi di pazienti da 100 a 483.

L'efficacia della profilassi con eparina nella prevenzione della malattia tromboembolica è stata confermata dalla revisione, con l'eccezione dello studio di Dickinson e di Constantini.

Per quanto riguarda gli eventi emorragici, lo studio di Dickinson è stato l'unico a dovere essere interrotto prematuramente per l'elevata incidenza di emorragie nei pazienti trattati con enoxaparina 30 mg x 2/die con inizio nel peri-operatorio (5/46, tutte entro 48 ore dall'intervento) rispetto al gruppo trattato con compressione (0/22).

Un'analisi dettagliata degli eventi emorragici è stata condotta solo in 3 dei 5 studi rimanenti, e ha dimostrato una maggior frequenza di eventi emorragici, maggiori nello studio di Nurmohamed (2,5% vs 0,8% nel gruppo di controllo, il primo gruppo trattato con nadroparina 7.500 IU/die), in quello di Agnelli (non differenza di emorragie maggiori, aumento delle emorragie "minori" nel gruppo in enoxaparina), e in quello di Cerrato (2/50 ematomi intracerebrali nel gruppo in eparina e 1/50 nel gruppo di controllo).

In conclusione, ci pare di poter concludere che un dosaggio di enoxaparina di 4.000 UI al dì e un trattamento con inizio entro le 24 ore dall'intervento da protrarre fino alla dimissione/acquisizione di deambulazione autonoma sia lo schema con il migliore profilo rischi/benefici.

Rimane ancora da valutare l'impatto del profilo di rischio individuale sulla risposta alla profilassi antitrombotica.

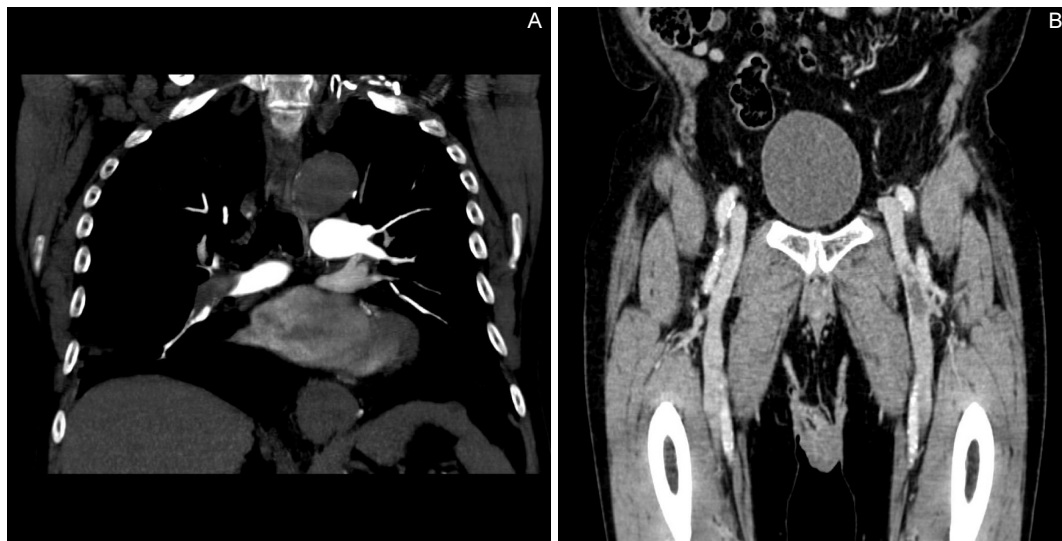
PROBLEMA 3: IL TRATTAMENTO DELL'EVENTO ACUTO. Nel trattamento dell'evento acuto, quando si è in presenza di una trombosi venosa profonda non complicata, lo schema adottabile prevede il trattamento con enoxaparina 1 mg/kg s.c. ogni 12 ore o con 1,5 mg/kg s.c./die

Nel caso di malattia complicata - in questa definizione rientra l'embolia polmonare - i pazienti vengono trattati con infusione di eparina seguita da enoxaparina 1 mg/kg s.c. ogni 12 ore.

La trombolisi non viene utilizzata in questi pazienti alla luce di una consolidata tradizione per la quale, ad esempio, la presenza di neoplasia cerebrale è stata inserita nei criteri di esclusione in vari trials sulla trombolisi nello stroke; pertanto non si è in grado di stimare realmente il rischio di questo approccio, anche se recenti applicazioni della trombolisi in situazioni già considerate ad altissimo rischio potenziale si stanno rivelando assai meno pericolose di quanto ritenuto, quali la sua applicazione in pazienti sottoposti a massaggio cardiaco per arresto⁽²⁾.

In effetti, alcune linee-guida hanno rimosso le neoplasie

Figura 2. TC spirale di un paziente con glioblastoma frontale a sinistra dell'età di 72 anni con esordio clinico acuto di dispnea per embolia polmonare (A). All'interno della vena femorale comune sinistra evidenza di trombo (B).



cerebrali dall'elenco delle controindicazioni assolute alla trombolisi⁽¹⁶⁾.

Han e Colleghi⁽¹⁰⁾ hanno riportato il caso di un paziente dell'età di 72 anni con un glioblastoma temporale e con una embolia polmonare massiva, in peggioramento nonostante infusione di eparina e posizionamento di filtro cavale, trattato con successo con trombolisi per via venosa.

Questa segnalazione si oppone al caso di un paziente trattato erroneamente con trombolisi nel sospetto di stroke e che sviluppava un'emorragia 24 ore dopo la procedura nella sede in cui - a un controllo radiologico dopo 2 mesi - veniva riscontrato lo sviluppo di un sospetto glioblastoma (diagnosi confermata istologicamente)⁽⁹⁾.

A margine del problema collegato al trattamento dell'evento acuto è la decisione di quanto a lungo protrarre la terapia e a quali dosi⁽¹⁹⁾; una recidiva di malattia tromboembolica si verifica più spesso in pazienti con neoplasie maligne rispetto a pazienti non affetti da neoplasia, ma il bilancio rischio/beneficio di una prevenzione secondaria protratta va monitorato a fronte dei disagi e possibili rischi connessi a un trattamento con iniezioni giornaliere di eparina a basso peso molecolare o a assunzione di farmaci anticoagulanti orali che richiedono frequente monitoraggio dell'INR (International Normalized Ratio). Nella revisione di Palareti⁽¹⁹⁾ emerge che pazienti trattati con terapia anticoagulante orale per almeno 3 mesi dopo un evento di tromboembolia idiopatica e sottoposti a misurazione dei livelli di D-dimero 1 mese dopo la sospensione del trattamento anticoagulante sono andati più spesso incontro a recidiva se portatori di livelli di D-dimero più elevati.

SVILUPPI FUTURI. Gli sviluppi futuri del trattamento di profilassi o terapeutico delle complicanze tromboemboliche in pazienti neurooncologici vedranno in primo piano la ricerca di parametri clinico-biologici per ottimizzare una stratificazione del rischio trombotico/emorragico in questi pazienti.

Collateralmente, sono in via di sviluppo - e hanno già superato la fase III della sperimentazione clinica in patologie diverse dalle neoplasie del sistema nervoso - farmaci con azione di inibizione diretta della trombina/fattore X, i cui vantaggi risiedono nella somministrazione per os e nel fatto che non richiedono monitoraggio dei parametri della coagulazione; uno di questi farmaci è il dabigatran, che si è dimostrato di efficacia e sicurezza pari alla enoxaparina nella profilassi della malattia tromboembolica dopo intervento chirurgico di protesi totale di ginocchio⁽¹⁾.

Infine, i tumori del sistema nervoso centrale rappresentano un sottogruppo in cui dovranno essere valutate con particolare attenzione le interazioni tra farmaci anti-trombotici e farmaci anti-angiogenici; sotto questo punto di vista, sono di particolare interesse le dimostrazioni preliminari di una certa sicurezza nel contemporaneo trattamento con bevacizumab e anticoagulanti in pazienti con glioma⁽¹⁷⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Bauer K.A.: Targeted inhibition of anticoagulation: oral agents show promise in phase III trials. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2175-2177.
2. Bottiger B.W., Padosch S.A.: Thrombolysis using recombinant tissue-type plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 52: 308-309.
3. Brandes A.A., Scelzi E., Salmistraro E., Ermani M., Crollo C., Berti F. et al.: Incidence and risk of thromboembolism during treatment of high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1592-1596.
4. Constantini S., Kanner A., Friedman A., Shoshan Y., Israel Z., Ashkenazi E., Gertel M., Even A., Shevach Y., Shalit M., Umansky F., Rappaport Z.H.: Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tu-

- mor surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *J Neurosurg* 2001; 94: 918-921.
5. Cerrato D., Ariano C., Fiacchino F.: Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1978; 49: 378-381.
 6. Dickinson L., Miller L., Patel C., Sanjay K.: Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998; 43: 1074-1079.
 7. Eisenson N.: Management of thrombosis in a neuro-oncology patients. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34: 777-782.
 8. Goldschmidt N., Linetsky E., Shalom E., Varon D., Siegal T.: High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 1239-1242.
 9. Grimm S.A., DeAngelis L.M.: Intratumoral hemorrhage after thrombolysis in a patient with glioblastoma multiforme. *Neurology* 2007; 69: 936
 10. Han S., Chaya C., Soo Hoo G.W.: Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism in a patient with a known intracranial tumor. *J Intensive Care Med* 2006; 21: 240-245.
 11. Iorio A., Agnelli G.: Low-molecular weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2327-2332.
 12. Knovich M.A., Lesser G.J.: The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 511-517.
 13. Levi A.D.: Venous thromboembolism after brain tumor surgery: a retrospective review. *Neurosurgery* 1991; 28: 859-863.
 14. Marras L.C., Geerts W.H., Perry J.R.: The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma. An evidence-based review. *Cancer* 2000; 89: 640-646.
 15. Melon E., Keravel Y., Gaston A., Huet Y., Combes S., the Neuronox Group: Deep venous thrombosis prophylaxis by low molecular weight heparin in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1987; 75: A214.
 16. Menon V., Harrington R.A., Hochman J.S. et al.: Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl. 3): 549-575.
 17. Nghiemphu P.L., Green R.M., Pope W.B., Lai A., Cloughesy T.F.: Safety of anticoagulation use and bevacizumab in patients with glioma. *Neurooncol* 2008; Apr 24 (*epub ahead of print*).
 18. Nurmohamed M.T., van riel A.M., Henkens C.M.A. et al.: Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75: 233-238.
 19. Palareti G., Cosmi B., Legnani C.: D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 393-397.
 20. Salmaggi A., Gaviani P., Filippini G., Cella E., Boiardi A.: Profilassi della malattia tromboembolica in neurochirurgia oncologica: revisione sistematica di letteratura. *Rivista Italiana di Neurobiologia* 2007; 2 (Suppl.): 181-182.
 21. Sawaya R.: Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: part I. *J Neurooncol* 1992; 14: 119-125.
 22. Streiff M.B., Segal J., Grossman S.A., Kickler T.S., Weir E.G.: ABO blood group is a potent risk factor for venous thromboembolism in patients with malignant gliomas. *Cancer* 2004; 100: 1717-1723.
 23. Turpie A.G.G., Gallus A.S., Beattie W.S., Hirsh J.: Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977; 27: 435-438.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI"

□ **Funzionamento e disabilità in neuro-oncologia pediatrica:
analisi e misurazione con la classificazione ICF-CY**

M. LEONARDI, D. AJOVALASIT, M. MASSIMINO**, V. BIASSONI**, P. FIDANI***, A. SERRA***,
A. USILLA*, C. VAGO*, D. RIVA*

*S.S.D. di Neurologia, Salute Pubblica, Disabilità, Direzione Scientifica,
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

* *U.O. di Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

** *U.O. di Neuro-Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

*** *U.O. di Oncologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma*

"Cura e cure del bambino con patologia neuro-oncologica" è un progetto finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dalla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano. Il progetto è iniziato nel giugno del 2006, terminerà nel dicembre 2008; esso coinvolge esperti di neuro-oncologia pediatrica a livello nazionale; partner del progetto, infatti, sono l'Unità Operativa di Neuro-Oncologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, l'Unità Operativa di Oncologia Pediatrica dell'Ospedale "Bambino Gesù" di Roma e l'Unità Operativa di Neurologia dello Sviluppo della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano. Un importante contributo proviene dal partner Associazione Bambino in Ospedale (ABIO) di Milano, che a livello nazionale è impegnata nel supporto dei bambini e delle loro famiglie nel periodo del ricovero.

Obiettivo del progetto è compiere un'analisi approfondita del funzionamento e della disabilità nei bambini e negli adolescenti nei sei mesi successivi all'asportazione di un tumore cerebrale. Scopo del progetto è l'applicazione sperimentale in ambito neuro-oncologico della Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità, della Salute nella versione per bambini e adolescenti (ICF-CY: International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth) di recente pubblicazione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, 2007). Questo strumento consente di cogliere, con un ap-

proccio rigoroso e scientifico, l'impatto che la condizione della salute e la relazione con i fattori di vita della persona hanno sulla qualità della vita; di comprendere l'impatto della malattia e, conoscendo l'ambiente di vita, permette di fare un profilo del funzionamento e della disabilità dei bambini con patologia oncologica e di progettare diversi momenti di intervento sulla patologia, ma anche sull'ambiente. Outcome della ricerca, infatti, è la possibilità di compiere un progetto riabilitativo personalizzato, che tenga conto della persona, della salute e dell'ambiente utilizzando tutti i dati raccolti con ICF-CY. Gli strumenti utilizzati nella ricerca sono i questionari ICF-CY e il WHO-DAS II (World Health Organization - Disability Assessment Schedule II). Completano il protocollo uno strumento sulla qualità della vita, il "Kidscreen", ed uno per la valutazione del comportamento adattivo, la Scala Vineland.

Un altro importante outcome del progetto è l'implementazione, mediante i dati della ricerca, di un database informatico già esistente per altre condizioni di salute presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta". Il protocollo dello studio prevede l'arruolamento di 30 bambini da 0 a 18 anni subito dopo aver subito l'intervento di asportazione del tumore cerebrale e nei sei mesi seguenti l'intervento (T0 entro 40 giorni dopo l'intervento; T1 a 3 mesi; T2 a sei mesi).

I primi due anni di progetto hanno impegnato i partner e il coordinamento in diversi momenti tra cui la formazione

Corrispondenza: Dr.ssa Daniela Ajovalasit, S.S.D. di Neurologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23943104, fax 02-2363973, e-mail: ajovalasit@istituto-besta.it, web site: www.headnetgroup.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 151-152.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

specifica degli intervistatori (training su ICF e ICF-CY, WHO-DAS II), l'arruolamento e lo svolgimento delle interviste (90 interviste in tutto). A tutt'oggi è stato terminato l'arruolamento al T0 (34 bambini), alcuni di essi hanno già completato lo studio. I dati disponibili evidenziano come l'ICF-CY sia uno strumento utile per la comprensione del funzionamento e della disabilità in grado di cogliere la molteplicità dei bisogni soggettivi e il ruolo dell'ambiente nel determinare il livello di disabilità.

La ricerca ha permesso di evidenziare con chiarezza le aree di disabilità a maggior impatto per i bambini e gli adole-

scenti, dando l'opportunità di centrare la progettazione riabilitativa sui bisogni reali del bambino. Attraverso la ricerca è stato anche possibile evidenziare i punti di forza della presa in carico del bambino, evidenti soprattutto nell'ambiente, tipo alcuni ausili tecnologici. Alla fine del progetto (dicembre 2008), i dati a disposizione nei tre tempi saranno analizzati in modo longitudinale per cogliere i dati di funzionamento e disabilità, nell'intero periodo preso in esame e progettare azioni congiunte di presa in carico e la condivisione di dati di funzionamento, oltre a quelli diagnostici.

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI"**□ Valutazione della depressione e della qualità di vita nei pazienti affetti da glioma cerebrale**

A. PISANELLO, S. TABARRONI, R. GHADIRPOUR*, C. RAFANELLI**, M. RINALDI, F. SERVADEI*, N. MARCELLO

S.C. di Neurologia, Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

** S.C. di Neurochirurgia, "Hub-Spoke" Parma-Reggio Emilia*

*** Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi, Bologna*

Lo studio riflette il crescente interesse, nell'ambito della ricerca e della pratica clinica, per la valutazione degli aspetti psicologici ed emotivi del paziente oncologico. Tale ricerca è stata realizzata allo scopo di valutare la prevalenza del disturbo depressivo maggiore e della demoralizzazione in un campione di 18 pazienti (età media: 55,3 anni; range: 25-75) affetti da tumori cerebrali primitivi di alto grado di malignità (secondo la classificazione WHO) e l'impatto sulla qualità della vita, con particolare interesse per eventuali cambiamenti occorsi successivamente all'intervento neurochirurgico.

Dopo aver ottenuto il consenso informato (informativa ai sensi dell'art. 13 dlgs. 196/03) dei pazienti, nel rispetto dei criteri di riservatezza comunemente adottati nella ricerca in ambito clinico, sono stati somministrati la Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) per la valutazione del disturbo depressivo maggiore; l'intervista basata sui Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research (DCPR) per la valutazione della demoralizzazione; il World Health Organization Quality Of Life-Bref (WHOQOL-Bref) per la valutazione soggettiva della qualità della vita.

I risultati hanno evidenziato la presenza di un disturbo depressivo maggiore nel 50% dei pazienti durante la fase pre-operatoria e nel 75% nella fase successiva all'intervento.

Per quanto concerne la demoralizzazione si è registrata in-

vece una prevalenza del 22% nella fase pre-operatoria e del 17% nella fase post-operatoria.

I pazienti che presentavano un disturbo depressivo maggiore riportavano punteggi significativamente inferiori rispetto alla qualità della vita nell'area fisica ($p < 0,001$) ed in quella psicologica ($p < 0,001$) (fase post-operatoria). I pazienti che presentavano una condizione lavorativa retribuita presentavano punteggi significativamente più elevati rispetto alla qualità della vita, nell'area fisica ($p = 0,05$) e in quella psicologica ($p = 0,034$) (fase pre-operatoria). Infine, si registrava un generale peggioramento della qualità della vita, nella fase post-operatoria, relativamente al funzionamento sociale e relazionale dei pazienti ($p = 0,003$).

Le elevate percentuali rilevate nella prevalenza del disturbo depressivo maggiore e della demoralizzazione ed il peggioramento della qualità della vita relativamente all'area relazionale, nella fase post-operatoria, hanno messo in luce la rilevanza clinica degli aspetti psicologici in oncologia. È stata inoltre messa in luce la necessità di inserire nel percorso di cura del paziente un intervento psicologico in grado di seguirlo longitudinalmente, dal momento della comunicazione della diagnosi, durante il percorso terapeutico ed eventualmente nella fase terminale della malattia.

L'integrazione di un approccio psicologico in oncologia rappresenta un'opportunità per una presa in carico globale del paziente e può orientarne una gestione più adeguata.

Corrispondenza: Dr.ssa Norina Marcello, Dipartimento Neuromotorio, Università degli Studi, viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia (RE), e-mail: marcello.norina@asmn.re.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 153.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI"

□ La qualità di vita e le reazioni alla malattia in pazienti con neoplasia cerebrale recidiva: uno studio preliminare

C.Y. FINOCCHIARO, A. SILVANI, A. SALMAGGI, M. EOLI, A. BOTTURI, P. GAVIANI,
A. BOIARDI, E. LAMPERTI*U.O. di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

INTRODUZIONE. La malattia oncologica più di ogni altra è legata a forti angosce e comporta una serie di cambiamenti che impattano decisamente sulla qualità di vita del paziente. Inevitabilmente il paziente affetto da tumore è sottoposto ad uno sforzo continuo e ripetuto di adattamento fisico e psicologico finalizzato a preservare l'integrità psichica, ad affrontare i disturbi reversibili e ad integrare quelli irreversibili con una serie di reazioni cognitive, emotive e comportamentali.

OBBIETTIVI. Lo scopo di questo studio preliminare è quello di valutare la qualità di vita e le reazioni psicologiche in pazienti che dopo aver affrontato una prima volta un'esperienza complessa come è quella di un tumore cerebrale, si trovano nuovamente a fare i conti con la malattia a causa del manifestarsi di una recidiva, evento gravemente traumatico e difficile da gestire.

METODI. Presso il Dipartimento di Neuro-Oncologia dell'IRCCS "C. Besta" di Milano, a partire dal gennaio 2007 è stata somministrata, ai pazienti con recidiva di tumore cerebrale, una batteria di strumenti psicodiagnostici, individuati come i più idonei a valutare specificatamente alcune aree critiche, in particolare:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) per ansia e depressione⁽¹⁾;
- Psychological Distress Inventory (PDI) per valutare l'impatto della malattia neoplastica e delle terapie sul livello di distress del paziente e l'eventuale ricaduta sullo stato emotivo e sulle capacità comunicative e relazionali⁽²⁾;
- Functional Assessment of Chronic Therapy (FACT-Brain)

per valutare sia componenti socio-familiari, sia problemi specifici gestionali relativi alla patologia tumorale⁽³⁾. Le analisi statistiche relative alle variabili psicologiche indagate vengono inoltre correlate con il Karnofsky Performance Status (KPS).

RISULTATI E CONCLUSIONI. Lo studio, ancora in corso, ha coinvolto finora 44 pazienti. In attesa dei risultati conclusivi, da una prima elaborazione relativa ai dati raccolti entro luglio 2007 emerge l'importanza delle variabili psicologiche e di come spesso l'impatto emotivo della malattia sia inaspettatamente poco legato alla performance funzionale. I 22 pazienti testati entro luglio 2007 per la maggior parte (73%) sono uomini e l'età media è di 51 anni. La tipologia di tumore cerebrale all'esordio di malattia si suddivide in glioblastoma (72,7%); oligodendroglioma (9,1%) e astrocitoma (18,2%). 7 dei 22 pazienti (31,8%) sono stati sottoposti a reintervento sulla recidiva. Dall'analisi degli strumenti psicodiagnostici emergono livelli nella norma per quanto riguarda ansia (70% dei pazienti) e depressione (85% dei pazienti) ed il 45% dei pazienti ha mostrato di non aver nessun disagio relativo al distress psicologico. Inoltre non sembra esserci una correlazione tra le variabili psicologiche ed il tempo che intercorre tra il primo intervento e la recidiva. Diversamente da quanto ci si potrebbe attendere non sono emerse correlazioni significative tra le varie scale di valutazione e il punteggio del KPS, l'unico dato di una certa rilevanza è evidenziato con la sottoscala FACT tra livello di funzionamento-condizione globale e punteggi di depressione.

Corrispondenza: Dr.ssa Claudia Yvonne Finocchiaro, U.O. di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel.02-23942443-2551, fax 02-70638217, e-mail: claudia.finocchiaro@gmail.com
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 154-155.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Questi risultati verranno rivalutati alla luce dell'ampliamento del campione.

BIBLIOGRAFIA

1. Costatini M., Musso M., Viterbori P., Bonci F., Del Mastro L., Garrone O., Venturini M., Morasso G.: Detecting psychological distress in cancer patients: validity of the Italian version of the Hospital Anxiety and Depression scale. *Support Care Cancer* 1999; 7: 121-127.
2. Morasso G., Costantini M., Baracco G., Borreani M., Capelli M.: Assessing psychological distress in cancer patients: validation of a self-administred questionnaire. *Oncology* 1996; 53 (4): 295-302.
3. Weitzner M.A., Meyers C.A., Gelke C.K., Byme K.S., Cella D.F., Levin V.A.: The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale. Development of a brain subscale and revalidation of the general version (FACT-G) in patients with primary brain tumors. *Cancer* 1995; 75 (5): 1151-1161.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI"

□ **Psicologia del paziente con patologia neuro-oncologica maligna**

F.M.R. FUSCO, C.P. DELFINIS*, C. BROGNA*, A. FRATI*, V. DI NORCIA*, A. D'ELIA*, A.G. MELONE*,
G. ANICHINI*, A. FORMICHELLA*, S. PANDOLFI*, G. ROCCHI*, E. ARCOVIO*, M. SALVATI*,
A. SANTORO*, R. DELFINI*, G. CROCKETTI

*Unità di Psicologia Oncologica e delle Patologie Organiche Gravi,
* Dipartimento di Neuroscienze-Neurochirurgia,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

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

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

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

È proprio il confronto con i propri limiti biologici, l'impatto con l'impotenza radicale insita nell'esperienza in atto,

l'angoscia e, a volte, l'incapacità ad accettare le piccole e grandi perdite che quotidianamente la vita impone a 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.

Dal marzo 2005 al maggio 2008 sono stati selezionati all'interno della Neurochirurgia 200 pazienti con neoplasia cerebrale, prima, durante e dopo l'intervento chirurgico attraverso colloqui di supporto psicologico, test proiettivi e di personalità: State Trait Anxiety Inventory (STAI), che misura l'ansia; Beck depression, che valuta la depressione; Short Form (SF 36), che misura la qualità di vita.

L'esperienza in atto conforta i presupposti che sono alla base di un progetto di ricerca che ha come obiettivo l'approfondimento dell'efficacia dell'intervento psicologico in neuro-oncologia.

Corrispondenza: Dr.ssa Francesca Maria Rosaria Fusco, Unità di Psicologia Oncologica e delle Patologie Organiche Gravi, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), fax 06-49979113, e-mail: frafu2003@yahoo.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 156. ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI"

□ **La comunicazione nei pazienti affetti da tumori cerebrali**

L. GUARIGLIA, C. DI LORENZO, M. SALVATI*, L. OSNATO, I. SPERDUTI, C. PARISI, A. PACE

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

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

Il livello di consapevolezza dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale è molto variabile e i pochi dati disponibili riportano una percentuale di circa il 50% dei pazienti non completamente informati circa la diagnosi e la prognosi. Questo aspetto ha una grande rilevanza nella scelta condivisa dei trattamenti antitumorali e nelle decisioni di fine vita.

Abbiamo svolto un'indagine attraverso un questionario strutturato e un'intervista telefonica a 89 familiari di pazienti deceduti per tumore cerebrale negli anni compresi tra il 2002 e il 2006. Il questionario si componeva di 58 domande indirizzate a problematiche assistenziali, di qualità di vita e di carico assistenziale sul care-giver. Tra le diverse aree esplorate abbiamo valutato il livello di informazione dei pazienti circa il proprio stato di malattia. I risultati indicano che, a giudizio dei familiari intervistati, solo il 53,9% dei pazienti sono completamente informati circa il proprio stato di malattia, mentre il 27% è informato soltanto parzialmente. Il 19% dei care-giver intervistati risponde di non

ricordare il grado di informazione del paziente. La percentuale di pazienti informati analizzata in rapporto al livello di istruzione è risultata del 71% nei laureati e del 41% nei pazienti con diploma di scuola media inferiore.

Nonostante si debba tenere in conto la parziale attendibilità dei dati riferiti dal care-giver, la percentuale di pazienti con scarsa consapevolezza di malattia risulta molto elevata. Le possibili cause del basso livello di consapevolezza di malattia possono essere molteplici: scarsa capacità dei medici di fornire un'informazione adeguata, atteggiamento di rifiuto della malattia del paziente, atteggiamento iperprotettivo della famiglia. Inoltre nei pazienti affetti da neoplasia cerebrale la compromissione delle funzioni cognitive legata alla malattia stessa ed ai trattamenti può interferire con il livello di competenza. I dati emersi nel nostro studio ribadiscono l'importanza di adottare strategie di comunicazione adeguate al paziente e al nucleo familiare per una corretta gestione del percorso terapeutico e assistenziale.

Corrispondenza: Dr. Andrea Pace, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-5291103, fax 06-52885068, e-mail: pace@ifo.it, www.ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 157.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI"

□ **Significato patogenetico e prognostico delle trombosi venose cerebrali in neuro-oncologia**

M. RIVA, S. IURLARO, R. PALUMBO, V. BADIONI, S. SPERBER, A. ZILIOI

S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera, Lodi

Le complicanze cerebrovascolari sono la seconda causa di lesioni strutturali al sistema nervoso centrale dopo le metastasi, con un'incidenza, in un ampio studio autoptico, del 14,6%^(1,2). Le trombosi venose cerebrali (TVC) possono costituire una modalità di esordio della malattia neoplastica o complicarne il successivo decorso anche in momenti di malattia oncologica stabile o in buon compenso. La patogenesi dipende dai disordini della coagulazione indotti dal tumore stesso o dai trattamenti antineoplastici. Raizer et al.⁽³⁾ riportano, in una casistica di 7.029 pazienti affetti da neoplasie extracraniche (sia solide che ematologiche), una prevalenza di TVC dello 0,3% (20 casi). In un recente studio multicentrico⁽⁴⁾, che ha incluso 624 pazienti affetti da TVC, le neoplasie costituivano l'unico fattore di rischio causale nel 6,1% dei casi e fattore prognostico negativo con un aumento del rischio per disabilità severa e morte di 2,9 volte (CI 95%; 1,60-5,08).

Descriviamo tre casi di TVC come complicanza di una neoplasia sistemica.

CASO 1. Donna di 29 anni, affetta da linfoma di Hodgkin sistemico. La paziente è giunta in Pronto Soccorso per crisi convulsiva al termine di riciclo dopo trattamento chemioterapico. Alla RM encefalo riscontro di TVC multipla associata ad ischemia venosa ed infarcimento emorragico. È stata trattata con terapia anticoagulante e miglioramento del quadro neurologico, successiva evoluzione della malattia oncologica di base.

CASO 2. Donna di 32 anni, condotta in Pronto Soccorso per crisi convulsiva generalizzata con modesto deficit residuo all'emilato destro, nonostante il notevole carico lesionale documentato dalla RM encefalo per il riscontro di TVC multipla in più seni con ischemia venosa e infarti emorra-

gici. Gli accertamenti hanno documentato un linfoma non Hodgkin (LNH) sistemico. La paziente ha presentato un progressivo miglioramento del quadro neurologico con l'introduzione della terapia anticoagulante. Nonostante un aggressivo programma chemioterapico si è assistito alla progressione del LNH fino all'exitus.

CASO 3. Uomo di 61 anni, ricoverato in neurologia per l'insorgenza subacuta di cefalea e sintomatologia vertiginosa, nel corso della degenza ha sviluppato oftalmoplegia, esoftalmo e chemosi inizialmente all'occhio sinistro e successivamente bilateralmente. Gli accertamenti radiologici eseguiti hanno consentito di porre la diagnosi di trombosi del seno cavernoso bilaterale da infiltrazione/compressione di carcinoma spinocellulare del rinofaringe. Il paziente è stato trattato con eparina a basso peso molecolare, radioterapia e chemioterapia, nonostante i quali si è osservato un progressivo peggioramento del quadro clinico generale fino all'exitus.

Da quanto detto emerge come nella particolare tipologia oncologica di popolazione:

- la TVC può essere la prima manifestazione di malattia,
- generalmente coinvolge più seni venosi cerebrali,
- complica il decorso delle malattie emolinfoproliferative maligne più dei tumori solidi sistemici,
- il meccanismo patogenetico può essere sia, indirettamente, una coagulopatia indotta dal tumore o dai trattamenti che, direttamente, l'infiltrazione-compressione meccanica esercitata dalla massa tumorale,
- almeno nella presente serie, se rapidamente riconosciuta e trattata, la TVC non condiziona la prognosi generale oncologica del paziente.

In conclusione, la diagnosi di trombosi venosa cerebrale

Corrispondenza: Dr. Maurizio Riva, S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera, viale Savoia 10, 26900 Lodi (LO), tel. e fax 0371-372210, e-mail: maurizio.riva@ao.lodi.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 158-159.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

deve sempre essere presa in considerazione in pazienti neoplastici, anche paucisintomatici (solo una modesta cefalea). Poiché la TC encefalo può essere normale in circa il 30% dei casi, appare opportuna l'esecuzione di RM encefalo con angio-RM venosa prima di escludere tale possibilità diagnostica, poiché solo una diagnosi precoce e un tempestivo trattamento anticoagulante consentono nella maggioranza dei casi il controllo del danno neurologico. Sottolineiamo, infine, come il riscontro di TVC debba condurre, soprattutto, ma non solo, in pazienti anziani, alla ricerca di una eventuale sincrona neoplasia occulta.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferro J.M., Canhão P., Stam J., Bousser M.G., Barinagarrementeria F., ISCVT Investigators: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35 (3): 664-670.
2. Graus F., Roger L.R., Posner J.B.: Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985; 64 (1): 16-35.
3. Raizer J.J., DeAngelis L.M.: Cerebral sinus thrombosis diagnosed by MRI and MR venography in cancer patients. *Neurology* 2000; 54 (6): 1222-1226.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI"

□ **Sindromi neurotossiche da chemioterapia e immunosoppressori: aspetti clinici, neuroradiologici e diagnosi differenziale**

A. ERBETTA, A. SILVANI*, A. SALMAGGI*, A. SGHIRLANZONI*, P. POTEPAN**, A. BOTTURI*, E. CICERI, A. BOIARDI*, M.G. BRUZZONE

*U.O. di Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*** U.O. di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano**** Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

Segnaliamo le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche di 5 pazienti che hanno sviluppato un quadro clinico-radiologico peculiare dopo trattamento chemioradioterapico o immunosoppressivo.

Tre pazienti rispettivamente trattati con: metotrexate ad alte dosi, ciclosporina e L-asparaginasi hanno sviluppato un quadro clinico ad esordio acuto, sincrono con il trattamento e dominato dai disturbi dello psichismo, cecità corticale, epilessia e segni cerebello piramidali. Lo studio RM ha evidenziato una encefalopatia posteriore reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: PRES) in due casi e una trombosi venosa associata ad una ematoma intraparenchimale nel terzo caso. In tutti e tre i casi l'interruzione del trattamento si è accompagnata ad un miglioramento clinico-strumentale. Negli altri due pazienti invece il quadro neurologico ha presentato un esordio tardivo, si trattava di una paziente trattata con metotrexate per malat-

tia linfoproliferativa e di un paziente trattato in altra sede con radioterapia per un adenoma ipofisario. In questi due pazienti l'esordio dei sintomi è stato tardivo ed in modo simile caratterizzato da disturbi dell'attenzione, delle capacità di ragionamento astratto, alterazioni del tono dell'umore, atassia della marcia ed ipoacusia neurosensoriale. Lo studio TC e quello RM hanno evidenziato diffuse alterazioni della sostanza bianca e calcificazioni.

I pazienti affetti da neoplasia sia cerebrale primitiva che extracranica presentano un rischio di sviluppare tossicità treatment-related. La comparsa di nuovi sintomi od il mutare delle caratteristiche di segni o sintomi preesistenti rappresenta in questi pazienti una sfida diagnostica nel discriminare tra una localizzazione di malattia, sindromi paraneoplastiche, o tossicità dei trattamenti. In questo setting clinico la RM gioca un ruolo chiave, come fondamentale risulta l'integrazione tra oncologo, neurologo e neuroradiologo.

Corrispondenza: Dr. Antonio Silvani, U.O. di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443, fax 02-70638217, e-mail: silvani@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 160.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"QUALITÀ DELLA VITA E TOSSICITÀ DEI TRATTAMENTI"

□ **Tumori intracranici radio-indotti:
considerazioni su 20 anni di esperienza**

C. BROGNA*, A. D'ELIA*, A. FRATI[◇], M. PICCIRILLI*, V. DI NORCIA*, A.G. MELONE*, A. SANTORO*,
A. RACO*, M. SALVATI*[◇], R. DELFINI*, G.P. CANTORE[◇]

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

[◇] Dipartimento di Neurochirurgia, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

La radioterapia e, più recentemente, la radiochirurgia rappresentano importanti strumenti per il trattamento di varie patologie, sia intra- che extra-craniche, specialmente tumori, anche se il loro impiego può comportare complicazioni a breve e a lungo termine, come la radionecrosi, la trasformazione maligna di tumori benigni o l'insorgenza di nuovi tumori.

I gliomi indotti dalla radioterapia sono decisamente inusuali, ma quest'evenienza è ormai ben riconosciuta e codificata, così che l'irradiazione a scopo terapeutico rappresenta l'unico fattore ambientale inequivocabilmente correlato all'aumento del rischio non solo per i gliomi, ma anche per altri tumori cerebrali, primi tra tutti i meningiomi, ma anche PNET (primitive neuroectodermal tumors) e schwannomi.

Le cause di irraggiamento maggiormente riportate in letteratura, anche perché numericamente più rappresentate, sono il trattamento della leucemia linfatica acuta nei bambini e la tinea capitis in bambini e adulti.

Il rischio stimato di sviluppare tumori cerebrali post-irraggiamento va dal 2,9% di rischio cumulativo a 15 anni⁽²⁾, all'1,39% a 20 anni⁽³⁾. L'intervallo di latenza medio per i gliomi maligni emerso da questi studi, coinvolgenti oltre 20.000 persone irradiate, è di 9,1 anni, più breve di quello per i meningiomi (19 anni). Anche da alcune evidenze di laboratorio, il rischio è risultato non linearmente dose-dipendente, ma ad andamento bifasico, con un massimo incremento per singole frazioni tra 2 e 10 Gy e per un totale di circa 25 Gy: le dosi letali risultano essere non cancerogene, mentre le dosi subletali, spesso raggiunte ai margini

dei campi di irradiazione, sono risultate altamente cancerogene. Sin dal 1948, Cahan e coll.⁽¹⁾ stabilirono i requisiti che deve avere un tumore per potersi definire come radioindotto:

- 1) deve esserci un intervallo di latenza tra l'irraggiamento e lo sviluppo del tumore, che è dell'ordine di anni, e non mesi;
- 2) il tumore deve insorgere nell'area precedentemente irradiata, o comunque adiacente ad essa;
- 3) l'istologia della lesione secondaria deve essere diversa dalla lesione primitiva precedentemente irradiata;
- 4) il singolo paziente non deve risultare ad alto rischio per tumori, come nei casi di xeroderma pigmentoso, retinoblastoma o altre condizioni genetiche, oltre alle immunodeficienze severe.

In accordo con questi principi, in venti anni di esperienza abbiamo individuato 14 gliomi di alto grado, 13 glioblastomi e un solo astrocitoma anaplastico, 2 gliomi di basso grado, entrambi astrocitomi di II grado secondo il WHO, 5 meningiomi (varianti istologiche: 3 di transizione, uno meningoteliale, uno fibroblastico) e 5 schwannomi dell'VIII nervo cranico (4 tipici ed uno con atipie cellulari), che possono essere definiti radioindotti: essi sono tutti insorti nella sede del precedente trattamento radiante, e nessuno di questi pazienti ha palesato sindromi ereditarie con aumentato rischio per tumori.

Il dosaggio complessivo medio di irraggiamento è stato di 32 Gy, con frazioni singole che vanno da 1,5 a 20 Gy. Da segnalare, in particolare, il caso di una donna di 79 anni, trattata 13 anni prima con radiochirurgia Gamma Knife ⁶⁰Co

Corrispondenza: Dr. Alessandro D'Elia, Dipartimento di Neuroscienze-Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), e-mail: deliaale@gmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 161-162.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

(25 Gy) per un cavernoma cerebrale frontale destro, con picco di dose di 20 Gy e dose marginale di 10 Gy, che nella stessa sede ha sviluppato un glioblastoma: la paziente è stata sottoposta ad intervento di biopsia eco-guidata, ma dopo la dimissione non è più tornata per i successivi controlli: ad una revisione della letteratura, sono risultati solo 4 i casi di gliomi maligni indotti dalla radiochirurgia.

Possiamo concludere che, sebbene raramente, i tumori intracranici radioindotti possono rappresentare una complicanza tardiva del trattamento radiante. Essi non sembrano differire clinicamente da quelli 'spontanei'. Inoltre, le complicanze a lungo termine della radiochirurgia potrebbero essere tuttora sottostimate, a causa della relativamente recente introduzione di questa metodica terapeutica, e il suo impiego per il trattamento di lesioni benigne o congenite va sempre scrupolosamente soppesato.

BIBLIOGRAFIA

1. Cahan W.G., Woodard H.Q., Higinbotham N.L., Stewart F.W., Coley B.L.: Sarcoma arising in irradiated bone. Report of 11 cases. *Cancer* 1948; 1: 3-29.
2. Rosso P., Terracini B., Fears T.R., Jankovic M., Fossati Bellani F., Arrighini A., Carli M., Cordero di Montezemolo L., Garrè M.L., Guazzelli C. et al.: Second malignant tumors after elective end of therapy for a first cancer in childhood: a multicenter study in Italy. *Int J Cancer* 1994; 59 (4): 451-456.
3. Walter A.W., Hancock M.L., Pui C.H., Hudson M.M., Ochs J.S., Rivera G.K., Pratt C.B., Boyett J.M., Kun L.E.: Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998; 16 (12): 3761-3767.

Neoplasie della regione sellare

SESSIONE EDUCAZIONALE:

Moderatori:

E. de Divitiis (Napoli), G. Maira (Roma) e P. Muto (Napoli)

COMUNICAZIONI:

Moderatori (prima parte):

M. Collice (Milano) e B. Fraioli (Roma)

Moderatori (seconda parte):

R. Santoni (Roma) e G. Tomei (Varese)

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE" **Neoplasie della regione sellare:
inquadramento anatomo-patologico**

F. GIANGASPERO

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma
e IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)*

Le neoplasie della regione sellare e parasellare rappresentano una categoria eterogenea di neoplasie. Le forme più rappresentative sono gli adenomi ipofisari. Tuttavia, a livello ipofisario possono osservarsi anche forme più rare quali il tumore a cellule granulose della neuroipofisi, il pituitocoma e l'oncocitoma a cellule fusate. Queste due ultime entità sono state inserite recentemente nella classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2007 dei tumori del sistema nervoso centrale.

Altra neoplasia tipica di questa regione è il craniofaringioma con le sue due varianti adamantinomatosa e papillare. Tali varianti, oltre ad avere distinte caratteristiche clinico-patologiche, si differenziano anche sul piano molecolare. Il

70% dei craniofaringiomi adamantinomatosi ha una mutazione del gene della beta-catenina. Tale mutazione è assente nelle forme papillari.

La regione sellare/soprasellare è anche sede di insorgenza delle neoplasie germinali che insorgono prevalentemente in età pediatrica. Sempre in queste età, la regione sellare può essere colpita da un raro tumore embrionario altamente maligno quale il tumore teratoide rabdoide atipico.

Strettamente correlata alla regione sellare, è la parte infundibolare del III ventricolo che può essere sede di varie neoplasie, fra le quali una esclusiva di questa sede è il glioma cordoide, la cui istogenesi è strettamente correlata all'ependima specializzato della lamina terminale.

Corrispondenza: Prof. Felice Giangaspero, Unità di Neuropatologia c/o Neurochirurgia, Policlinico "Umberto I", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), tel. e fax 06-49979175, e-mail: felice.giangaspero@uniroma1.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 165.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"**□ Neoplasie della regione sellare: diagnosi neuroradiologica**

C. COLOSIMO

Dipartimento di Bio-Immagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma

La presentazione prevede una introduzione dedicata all'impatto del progresso tecnologico della risonanza magnetica (RM) e della tomografia computerizzata (TC) nello studio dei tumori della regione sellare, seguita dalla presentazione essenziale delle caratteristiche neuroradiologiche e delle problematiche di diagnosi differenziale rispettivamente degli adenomi ipofisari e delle neoformazioni non adenomatose. Per quanto concerne i piccoli adenomi ipofisari saranno ribaditi i criteri necessari per la diagnosi neuroradiologica basata sui reperti di RM, mentre per i macroadenomi l'attenzione sarà rivolta soprattutto alla caratterizzazione dell'adenoma (crescita espansiva vs infiltrativa, consistenza molle vs duro-fibrosa, emorragia, infarcimento, necrosi) e alla precisa definizione dei rapporti del tumore con le strutture vascolo-nervose loco-regionali. Per

quanto concerne le neoplasie non adenomatose invece si procederà con la corretta definizione topografica (infraselari, soprasellari, parasellari) e con l'utilizzo di una modalità razionale di analisi dei reperti di RM (e TC quando appropriato) in modo da indirizzare la diagnosi differenziale o almeno da ridurre il novero delle possibili diagnosi. In particolare sarà enfatizzata l'efficacia diagnostica di un approccio diagnostico differenziale in cui gli elementi prevalenti sono costituiti dalla ricerca e dall'individuazione dell'epicentro del tumore (cioè della sede presuntiva di origine), dal riconoscimento delle modalità di crescita nei confronti delle strutture circostanti e dalla caratterizzazione con le diverse sequenze RM e con la somministrazione del mezzo di contrasto paramagnetico (ricorrendo in casi selezionati all'uso della TC senza mezzo di contrasto).

Corrispondenza: Prof. Cesare Colosimo, Dipartimento di Bio-immagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Policlinico "A. Gemelli", largo F. Vito 1, 00168 Roma (RM), fax 06-35501928, email: colosimo@rm.unicatt.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 166.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Neoplasie della regione sellare: approccio transcranico**

F. CALBUCCI

Divisione di Neurochirurgia, Ospedale "Bellaria", Bologna

L'approccio transcranico è stato ed è ancora, in molti casi, la via di scelta per la rimozione dei tumori della regione sellare.

Sono stati descritti numerosi approcci transcranici a questo scopo: essi vengono di volta in volta selezionati a seconda del tipo di tumore, delle sue diverse estensioni e dei rapporti con le strutture vascolo-nervose dell'area, dell'esperienza del chirurgo.

I singoli approcci vengono presentati valutandone i vantaggi e svantaggi e con presentazione di casi emblematici: approccio anteriore interemisferico, subfrontale, pterionale, fronto-orbitario, transcalloso. La scelta viene valutata in

relazione alle varie neoplasie dell'area: craniofaringiomi; meningiomi del tuberculum, del seno cavernoso, clinoidi e della tenda sellare; adenomi ipofisari e neoplasie soprasselari come gliomi, epidermoidi, ecc.

Un particolare rilievo viene dato alle caratteristiche di alcuni tumori come craniofaringiomi, tumori del seno cavernoso e meningiomi del tuberculum che possono oggi essere aggrediti in alternativa per via transsfenoidale estesa, con il supporto dell'endoscopio, allo scopo di definire in quali casi la via transcranica sia preferibile, per i particolari rapporti con le arterie della regione, con il chiasma e i nervi ottici, le estrinsecazioni laterali e nei canali ottici.

Corrispondenza: Dr. Fabio Calbucci, Divisione di Neurochirurgia, Ospedale "Bellaria", via Altura 3, 40139 Bologna (BO), tel. 051-6225461-511, fax 051-6225347, e-mail: fabio.calbucci@ausl.bologna.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 167.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ Neoplasie della regione sellare: approccio transsfenoidale

M. SCANARINI, J. DEL VERME, D. D'AVELLA*

U.O. di Neurochirurgia Endocrina, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi, Padova

* Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi, Padova

La neurochirurgia endocrina, tradizionalmente identificata nella chirurgia della regione sellare, comprende attualmente la patologia della regione diencefalo-ipofisaria, dalla pineale al terzo ventricolo, alla regione ottico-chiasmatica, per finire all'ipofisi.

L'approccio chirurgico transsfenoidale è indicato nella quasi totalità delle neoplasie della regione sellare, in particolare negli adenomi ipofisari (95% dei casi).

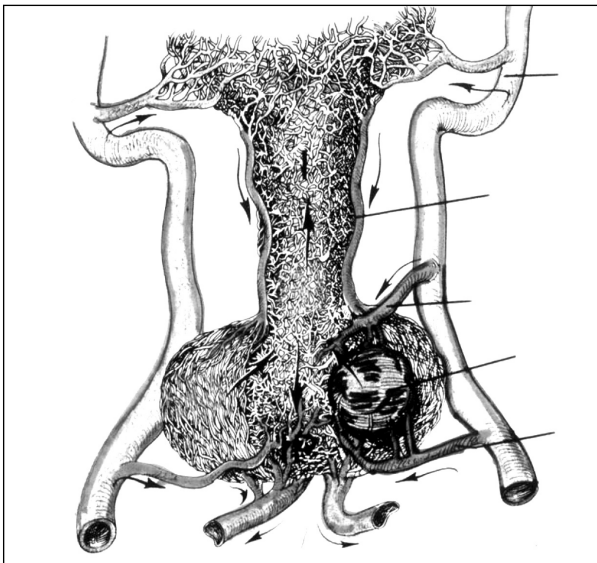


Figura 1. Vascolarizzazione di un microadenoma ipofisario.

Dall'analisi retrospettiva della casistica dell'Unità Operativa di Neurochirurgia di Padova, messa a confronto con la casistica più recente della Unità Operativa di Neurochirurgia Endocrina, emergono alcune considerazioni importanti dal punto di vista clinico, epidemiologico e neuropatologico degli adenomi ipofisari (Tabella 1). Rispetto al totale dei tumori intracranici, gli adenomi ipofisari si aggirano sul 15% e tale percentuale si mantiene tale dal 1960 ad oggi. La distribuzione dei pazienti per età al momento del ricovero dimostra che circa il 70% dei soggetti si colloca tra la terza e la quinta decade di vita, il 24% ha un'età inferiore ai 29 anni, il 6% ha un'età superiore ai 65 anni. Per quanto concerne il sesso, le donne rappresentano il 68%, i maschi il 32%; la netta prevalenza del genere femminile si registra in modo più evidente negli adenomi ACTH-secernti responsabili della sindrome di Cushing (80%). Sotto il profilo funzionale il tipo più frequente di adenoma è il prolattinoma, seguito dall'adenoma non funzionante o non secernente, dall'adenoma GH-secerntente e dall'adenoma ACTH-secerntente. La maggior parte dei macroadenomi sono adenomi non secernenti e GH-secernti (acromegalia), mentre i microadenomi sono prevalentemente PRL-secernti e ACTH-secernti (sindrome di Cushing).

Dal punto di vista più strettamente chirurgico, la casistica è nettamente cambiata dal 1990 ad oggi, rispetto alla casistica degli anni precedenti, a partire dal 1960.

Infatti da circa 15 anni gli adenomi ipofisari operati più frequentemente sono i non funzionanti o non secernenti, seguiti dall'acromegalia e dalla sindrome di Cushing, mentre per gli adenomi PRL-secernti la terapia di prima scelta è diventata quella farmacologica.

Corrispondenza: Dr. M. Scanarini, U.O. di Neurochirurgia Endocrina, Azienda Ospedaliera-Università degli Studi, via Giustiniani 2 35100 Padova (PD), tel. 049-8213649, fax 049-8213672, e-mail: massimo.scanarini@sanita.padova.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 168-170.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

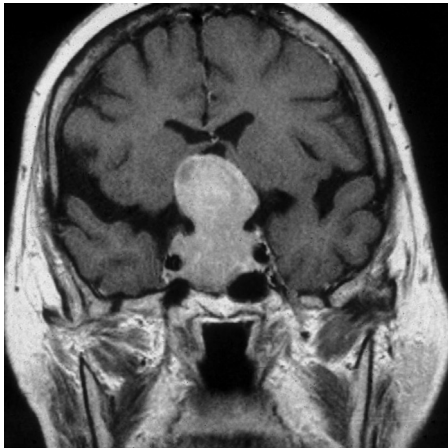


Figura 2. Adenoma ipofisario intrasellar, approccio chirurgico preferenziale transsfenoidale.

Tumori ipofisari operati		
	N. casi	% tumori intracranici
Cushing (1932)	328	17,8
Guiot (1982)	1.400	10,0
Wilson (1984)	1.000	12,0
Mingrino-Scanarini (1986)	1.186	15,0

Tabella 1. Tumori ipofisari operati (casistiche).

Tipi di adenoma ipofisario		
	N. casi 1.186	%
Prolattinoma	385	32,4
Adenoma non secernente	361	30,4
Acromegalia	206	17,2
Cushing / Nelson	98	8,0
Tireotropinoma + Gonadotropinoma	89	7,4
Oncocitoma	44	3,6
Carcinoma	3	0,25

Tabella 2. Tipi di adenoma ipofisario e relative percentuali.

Casistica chirurgica		
	N. casi 1.169	%
Adenomi non secernenti	486	41,5
Adenomi GH-secernenti	365	31,2
Adenomi ACTH-secernenti	218	18,7
Adenomi PRL-secernenti	100	8,6

Tabella 3. Casistica chirurgica (1986-2007) degli adenomi ipofisari dell'Unità Operativa di Neurochirurgia di Padova.

È probabile che nei prossimi 5-10 anni anche gli altri adenomi secernenti come gli adenomi GH-secernenti e gli adenomi ACTH-secernenti saranno avviati alla terapia farmacologica, come terapia primaria, e che l'indicazione chirurgica, come terapia di prima scelta, rimarrà solo per gli adenomi non funzionanti.

I tumori ipofisari non funzionanti (NFPA) rappresentano attualmente il gruppo di adenomi meno studiato sotto il profilo biologico, anche se esiste un generale consenso nel considerarli un gruppo molto eterogeneo di tumori con caratteristiche morfologiche e funzionali diversificanti i vari sottotipi. Nella nostra casistica lo studio immunocistochimico e ultrastrutturale ha consentito di verificare come gli oncotipi meno frequenti siano il gonadotropinoma, l'oncocitoma e il null-cell adenoma, in accordo con la classificazione di Kovacs (Tabella 2).

Una considerazione a parte deve essere fatta per gli *incidentalomi ipofisari*, adenomi non funzionanti e asintomatici che vengono scoperti occasionalmente nel corso di esami neuroradiologici eseguiti per traumi cranici, crisi vertiginose, attacchi ischemici transitori o altro. Questa evenienza è oggi relativamente frequente in pazienti di età avanzata che si presentano in ospedale con crisi lipotimiche da iponatriemia persistente e che vengono ricoverati d'urgenza; le indagini neuroradiologiche rivelano un macroadenoma ipofisario, che deve essere attentamente valutato in previsione di un approccio chirurgico il meno invasivo possibile.

Nella nostra più recente esperienza (1.169 casi, 1986-2007, Tabella 3), le indicazioni assolute alla via transsfenoidale di approccio sono rappresentate da:

1. microadenomi;
2. macroadenomi a sviluppo mediano;
3. paziente in età avanzata;
4. ipertensione sellare acuta (apoplezia);
5. alto rischio chirurgico dell'approccio transcranico.

La procedura transnasosfenoidale, che è stata da noi impiegata, in qualche caso ha rappresentato un primo "step" a scopo bioptico o decompressivo di un approccio chirurgico combinato transsfenoidale e transcranico (per lo più fronto-pterionale dal lato non dominante), o è stato seguito da un secondo intervento transsfenoidale a breve distanza (da una settimana a un mese dal primo intervento).

La percentuale media di mortalità è stata dello 0,2%, la morbilità complessiva è stata del 2,5%.

Nei pazienti con acromegalia (365) la guarigione clinica e biologica è stata ottenuta nel 55% dei casi (GH < 2 ng/ml e normalizzazione della IGF-1), nei pazienti con sindrome di Cushing (218) si è ottenuta remissione clinica della malattia a un follow up molto lungo (5-25 anni) nel 70% dei casi. Il motivo principale di insuccesso della chirurgia nella sindrome di Cushing rimane sempre, anche in mani esperte, l'incompleta asportazione del microadenoma al primo intervento. Negli adenomi PRL-secernenti (100) vi è stata un'alta percentuale di remissione (85%) con normalizzazione della prolattina, ripresa del ciclo, scomparsa della galattorrea e incidenza di gravidanze spontanee in circa la

metà dei casi. In questa casistica selezionata, trattandosi quasi esclusivamente di microadenomi in donne giovani con aspettativa di gravidanza, la microchirurgia transnasosfenoidale si è dimostrata ancora una valida alternativa alla terapia farmacologica.

Gli adenomi non funzionanti (486) rappresentano oggi i più frequenti tumori ipofisari nelle casistiche chirurgiche come anche nella nostra, dal 1986 ad oggi. Nella nostra esperienza questi adenomi sono inclusi o intrasellari solo nel 10% dei casi, mentre nel restante 90% sono macroadenomi a sviluppo intra- e soprasellare. I sintomi e i segni clinici che caratterizzano questi adenomi sono prevalentemente alterazioni del campo visivo e/o dell'acuità visiva, meno frequentemente disturbi della motilità oculare (diplopia). Nel 55% dei casi è presente cefalea, prevalentemente al vertice. L'obiettivo principale nella chirurgia di questi tumori è la decompressione delle vie ottiche anteriori con miglioramento dei deficit visivi, raggiunto nel 68% dei nostri casi. Da rilevare in questi casi, trattati solo chirurgicamente, una incidenza di ricrescita/recidiva nel 20% dei casi, percentuale che attualmente viene abbattuta associando la radioterapia all'intervento, in particolare nei pazienti giovani e con documentato residuo post-operatorio.

CONCLUSIONI. Il neurochirurgo dedicato alla neurochirurgia endocrina deve oggi possedere una competenza specifica multidisciplinare, che si acquisisce con un lungo training personale.

Questo iter esperienziale e culturale prevede l'acquisizione di conoscenze non solo tecnologiche tradizionali, ma anche affini ad altre specialità come la neuropatologia e l'endocrinologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Colao A., Martino E., Scanarini M. et al.: First-line therapy of acromegaly: a statement of the ALICE study group. *J Endocrinol Invest* 2006, 29: 1017-1020.
2. Laws E.R. Jr., Sheenan JP.: *Pituitary surgery: a modern approach*. Basel: Karger, 2006.
3. Muggeo M., Scanarini M.: Le malattie dell'ipofisi. In: Crepaldi G., Baritussio A. (a cura di): *Trattato di Medicina Interna* (vol. I). Padova: Piccin Edizioni, 2002: 878-901
4. Scanarini M., Mingrino S.: Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *NAM* 1993; 8 (3): 95-168.

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ Neoplasie della regione sellare: la terapia chirurgica

P. CAPPABIANCA

Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

L'approccio transsfenoidale rappresenta la tecnica chirurgica più naturale e meno traumatica per il trattamento delle lesioni sellari, garantendo la visione diretta dell'ipofisi e delle altre strutture anatomiche ad essa adiacenti.

L'approccio transsfenoidale può essere effettuato:

- per via transnasale transsettale,
- per via sub-labiale transsettale, o
- per via endonasale

e richiede l'utilizzo del microscopio operatore quale mezzo di visione del campo chirurgico (*procedure transsfenoidali microchirurgiche*). Tale approccio può essere inoltre eseguito utilizzando l'endoscopio quale unico mezzo di visione dell'intera procedura chirurgica, realizzando un *approccio endoscopico endonasale "puro"*. L'uso combinato del microscopio e dell'endoscopio durante lo stesso approccio definisce, invece, la condizione di *microchirurgia endoscopio-assistita*.

L'APPROCCIO ENDOSCOPICO ENDONASALE alla regione sellare rappresenta una recente evoluzione della tecnica transsfenoidale. Tale approccio ha le stesse indicazioni dell'approccio transsfenoidale microchirurgico, ma aggiunge diversi vantaggi:

- evita la fase nasale della procedura transsfenoidale microchirurgica, che prevede lo scollamento della mucosa nasale;
- offre una migliore e più ampia visione del campo chirurgico per l'avvicinamento dell'endoscopio al bersaglio anatomico, garantendo un più ampio angolo di lavoro. Rendendo possibile l'accesso a strutture nascoste all'approccio transsfenoidale microchirurgico, permette una rimozione più sicura della lesione sellare, grazie alla visione ravvicinata delle strutture anatomiche, riducendo complessivamente le complicanze;

- per il minor traumatismo legato all'assenza della divaricazione dello speculum nasale, garantisce al paziente un decorso post-operatorio più confortevole, abbreviando i tempi di degenza e riducendo i costi di ospedalizzazione.

L'approccio endoscopico alla regione sellare presenta tuttavia ancora alcuni limiti:

- l'endoscopio fornisce un'immagine bidimensionale e non stereoscopica come quella del microscopio;
- vi è la necessità di una curva di apprendimento non proprio breve, oltre ad una manualità endoscopica specifica, non essendo sufficiente quella già acquisita con il microscopio; a tale riguardo, il perfezionamento dello strumentario, con l'adozione di strumenti dedicati, semplifica la procedura.

La procedura può essere svolta, nella grande maggioranza dei casi, attraverso una sola narice, perché si determina ovviamente un minor traumatismo. In alcuni casi particolari può essere utile impiegare anche la narice controlaterale, introducendo di volta in volta l'aspiratore, l'endoscopio o altri strumenti. L'endoscopio rappresenta esclusivamente un mezzo di visione. Per tale motivo non è dotato di canale operativo; gli strumenti chirurgici vengono quindi introdotti nella stessa narice, a fianco dell'endoscopio.

L'intervento viene effettuato con ottica 0°, mentre l'esplorazione delle regioni para- e soprasellari, dopo la rimozione della lesione, è eseguita con ottiche 30° e/o 45°, rivolte in alto o all'indietro, a seconda della regione che si intende esplorare.

Al termine della procedura endoscopica la ricostruzione sellare così come il riempimento o "packing" della cavità sellare vengono effettuati solo in casi selezionati, dopo la rimozione di voluminosi adenomi ipofisari.

In caso di fistola liquoriale intra-operatoria o di danno acci-

Corrispondenza: Prof. Paolo Cappabianca, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462582, fax 081-7462497, e-mail: paolo.cappabianca@unina.it, www.neurosurgery.unina.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 171-172.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

dentale alla carotide intracavernosa, oltre ad un accurato "packing" della cavità sellare è necessario effettuare anche la chiusura del pavimento, che può essere realizzata in accordo con le comuni linee guida, per via intradurale, extradurale o intra-extradurale.

Quando la cavità residua all'asportazione della lesione è piccola e la cisterna integra, come nella maggior parte dei

casi di microadenoma, si preferisce non effettuare alcuna ricostruzione.

Dopo la ricostruzione sellare la procedura chirurgica termina con la medializzazione del turbinato medio, precedentemente lussato. L'endoscopio viene quindi estratto dalla cavità nasale, che appare perfettamente integra e non viene effettuato alcun tamponamento nasale.

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Neoplasie della regione sellare:
quale indicazione per quale paziente**

F. TOMASELLO

Clinica Neurochirurgica, Università degli Studi, Messina

Le neoplasie della regione sellare occupano un posto peculiare fra i tumori endocranici. Lesioni prevalentemente benigne esercitano il loro effetto massa in regioni anatomicamente ristrette ed occupate da svariate strutture neuro-vascolari di altissimo significato funzionale neurologico ed endocrinologico. Talvolta, inoltre, queste lesioni possiedono caratteristiche di invasività locale che ne complicano ulteriormente l'asportazione chirurgica.

In tale ottica la chirurgia riveste un ruolo critico per almeno tre ragioni: può fornire elementi indispensabili per la diagnosi, consente la decompressione delle strutture nervose e libera il deflusso liquorale riducendo la pressione intracranica; può, infine, prevenire le recidive.

Più tipi di trattamento chirurgico sono oggi disponibili nelle mani del neurochirurgo per questo genere di lesioni, da scegliere in funzione delle caratteristiche intrinseche della lesione, il grado e l'entità del coinvolgimento delle strutture neuro-vascolari, oltre ad età e condizioni del paziente.

In considerazione della eterogeneità delle lesioni che coinvolgono la regione sellare e delle problematiche ad esse connesse, questa relazione sarà limitata ai craniofaringiomi. I craniofaringiomi sono tumori rari con una incidenza nella popolazione di tipo bimodale. Presentano infatti un primo picco nell'età pediatrica ed un secondo picco tra la 5a e la 6a decade di vita⁽¹⁾. Questa differenza è legata alla differente origine ed istologia dello stesso tumore. In età infantile prevale il craniofaringioma adamantinomatoso, mentre quello papillare è più frequente negli adulti. Nel primo caso è verosimile che si tratti di una lesione propriamente neoplastica, mentre nella popolazione adulta la lesione è verosimilmente causata da una trasformazione metaplastica. Un sistema nervoso in via di sviluppo che ri-

sponde diversamente alla chirurgia, così come alla radioterapia, rende il craniofaringioma pediatrico una malattia con problematiche ed opzioni terapeutiche non assimilabili alla stessa patologia nell'adulto. Ad ulteriore riprova di questo concetto la letteratura scientifica più recente ha chiaramente espresso che nella popolazione pediatrica la combinazione di chirurgia parziale e radioterapia produce tassi di controllo della malattia assolutamente paragonabili a quelli ottenuti con la resezione totale, ma con outcome migliore, in particolare sotto l'aspetto della qualità di vita^(7,8). Questo stesso concetto non appare assolutamente applicabile alla popolazione adulta, in cui una asportazione radicale consente un miglior controllo della malattia^(2-6,9,12). Nell'adulto, inoltre, i deficit della funzionalità ante-ipofisaria sono meglio tollerati e meno influenzano la qualità di vita, purché opportunamente trattati con terapia sostitutiva. La strategia chirurgica è dettata dal pattern di crescita del craniofaringioma e dal grado di coinvolgimento delle strutture neuro-vascolari. Per tali motivi una varietà di approcci chirurgici sono stati proposti: dalle vie transfenoidali, a quelle intracraniche fino ad approcci combinati per le lesioni più estesamente coinvolgenti la regione sellare ed il terzo ventricolo^(2-6,9-12).

Vengono discussi pregi e difetti delle principali vie di aggrissione chirurgica, il ruolo della terapia radiante post-operatoria e viene presentata l'esperienza della clinica neurochirurgica nel trattamento dei craniofaringiomi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bunin G.R., Surawicz T.S., Witman P.A., Preston-Martin

Corrispondenza: Prof. Francesco Tomasello, U.O.C. di Clinica Neurochirurgica, A.O. Universitaria Policlinico "G. Martino", via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. 090-2937963, fax 090-693714, e-mail: ftomasel@unime.it, <http://poli.unime.it/nch/>
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 173-174.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

- S., Davis F., Bruner J.M.: The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1998; 89: 547-551.
2. Fahlbusch R., Honegger J., Paulus W., Huk W., Buchfelder M.: Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 237-250.
 3. Honegger J., Buchfelder M., Fahlbusch R., Daubler B., Dorr H.G.: Transsphenoidal microsurgery for craniopharyngioma. *Surg Neurol* 1992; 37: 189-196.
 4. Maira G., Anile C., Albanese A., Cabezas D., Pardi F., Vignati A.: The role of transsphenoidal surgery in the treatment of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 2004; 100: 445-451.
 5. Maira G., Anile C., Colosimo C., Cabezas D.: Craniopharyngiomas of the third ventricle: trans-lamina terminalis approach. *Neurosurgery* 2000; 47: 857-863.
 6. Maira G., Anile C., Rossi G.F., Colosimo C.: Surgical treatment of craniopharyngiomas: an evaluation of the transsphenoidal and pterional approaches. *Neurosurgery* 1995; 36: 715-724.
 7. Puget S., Garnett M., Wray A., Grill J., Habrand J.L., Bodaert N., Zerah M., Bezerra M., Renier D., Pierre-Kahn A., Sainte-Rose C.: Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg* 2007; 106: 3-12.
 8. Sainte-Rose C., Puget S., Wray A., Zerah M., Grill J., Brauner R., Bodaert N., Pierre-Kahn A.: Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 691-695.
 9. Samii M., Bini W.: Surgical treatment of craniopharyngiomas. *Zentralbl Neurochir* 1991; 52: 17-23.
 10. Samii M., Tatagiba M.: Surgical management of craniopharyngiomas: a review. *Neurol Med Chir* 1997; 37: 141-149.
 11. Ture U., Yasargil M.G., Al-Mefty O.: The transcallosal-transforaminal approach to the third ventricle with regard to the venous variations in this region. *J Neurosurg* 1997; 87: 706-715.
 12. Yasargil M.G., Curcic M., Kis M., Siegenthaler G., Teddy P.J., Roth P.: Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 1990; 73: 3-11.

Abstract SESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"**□ La radioterapia dei tumori della regione sellare**

G. MINNITI, R. MUNI

U.O. di Radioterapia, Ospedale "S. Andrea", Università degli Studi "La Sapienza", Roma

RIASSUNTO. Le tecniche radianti convenzionali e più recentemente la radioterapia stereotassica frazionata sono state utilizzate nel controllo di tumori della base cranica. I dati riportati in letteratura mostrano un controllo tumorale a lungo termine superiore all'80-90% nei principali tumori della regione sellare trattati quali adenomi ipofisari, craniofaringiomi e meningiomi. L'ipopituitarismo rappresenta la complicanza più frequente, laddove altre complicanze sono riportate in meno del 3-5% dei pazienti. La radioterapia frazionata è un trattamento efficace e con bassa tossicità in pazienti con tumori benigni della base cranica. Follow up più lunghi sono necessari tuttavia per verificare la potenziale riduzione della tossicità tardiva della radioterapia stereotassica rispetto alla radioterapia convenzionale.

INTRODUZIONE. Il trattamento dei tumori della base cranica è essenzialmente chirurgico. L'approccio transsfenoidale permette l'asportazione macroscopicamente completa nel 50-70% degli adenomi ipofisari e si associa ad una radioterapia (RT)⁽⁶⁾. L'asportazione completa è riportata nel 40-80% dei pazienti con craniofaringioma e meningiomi della base cranica, tuttavia a costo di una relativamente alta morbilità e mortalità^(7,20,4). La radioterapia convenzionale (CRT) per i tumori parzialmente asportati o in progressione permette un controllo del tumore a lungo termine in più dell'80% dei pazienti. Tuttavia, a dispetto dei risultati eccellenti, l'uso della radioterapia è dibattuto per la potenziale tossicità del trattamento a lungo termine. Negli ultimi decenni si è assistito allo sviluppo della radioterapia stereotassica, una tecnica di alta precisione che permette di ottenere un alto gradiente di dose tra tessuto irradiato e tessuto sano. I risultati riportati indicano che è un trattamento efficace e sicuro. La radioterapia stereotassica può essere somministrata in singola frazione (radiochirurgia) o in fra-

zioni multiple (radioterapia stereotassica frazionata). Nella radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) i pazienti sono immobilizzati con un casco stereotassico non invasivo riposizionabile e le radiazioni vengono somministrate utilizzando campi multipli non coplanari. In questo lavoro è stata fatta una revisione critica dei risultati riportati in letteratura della RT frazionata in pazienti con tumori della base cranica, comprendenti adenomi ipofisari, meningiomi e craniofaringiomi

ADENOMI IPOFISARI. Il controllo tumorale negli adenomi ipofisari dopo CRT, alle dosi di 45-50 Gy, è dell'85-90% a 5-10 anni⁽¹⁾. Per gli adenomi secernenti il fine del trattamento è quello della normalizzazione dell'ipersecrezione ormonale. Negli adenomi GH-secernenti la normalizzazione dei livelli ematici di GH/IGF-1 è riportata nel 50-60% a 10 anni e 70-80% a 15 anni⁽¹⁰⁾. Nella sindrome di Cushing la normalizzazione dei livelli di ACTH/cortisolo plasmatici ed urinari è riportata in più dell'80% dei pazienti a 5 anni⁽¹¹⁾. Per quanto riguarda la potenziale tossicità del trattamento radiante, l'ipopituitarismo è stato l'effetto tardivo più comunemente osservato, con una prevalenza del 40% a 5 anni e tale proporzione aumenta negli anni. Disturbi visivi, necrosi, accidenti cardiovascolari e secondi tumori sono riportati in meno del 2-3% dei pazienti dopo il trattamento^(1,10,11). Più recentemente la FSRT è stata impiegata nel controllo dei tumori ipofisari. In uno studio recente di 98 pazienti trattati con FSRT⁽¹³⁾, ad un follow up mediano di 29 mesi (range: 4-108 mesi), il controllo tumorale e la sopravvivenza a 5 anni sono stati del 98%. Tre pazienti con adenoma ipofisario non-funzionante hanno avuto la progressione del tumore 5 mesi, 1 anno e 9 anni dopo la radioterapia stereotassica. Due pazienti sono deceduti durante il follow up per complicanze cardiovascolari e sclerosi multipla

Corrispondenza: Dr. Giuseppe Minniti, Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Andrea", via di Grottarossa 1035, 00189 Roma (RM), tel. 06-33776160, fax 06-33776608, e-mail: giuseppe.minniti@ospedalesantandrea.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 175-177.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

3 e 6 mesi dopo il trattamento. Ad un follow up mediano di 39 mesi, il 35% dei pazienti con adenoma secernente ha normalizzato i livelli ormonali. Simili risultati sono stati riportati da altri con un controllo tumorale locale complessivo a 5 anni superiore al 95%^(3,9,16).

CRANIOFARINGIOMI. Dosi complessive di 50-55 Gy in frazioni da 1,7-2 Gy sono generalmente usate nel trattamento radiante dei craniofaringiomi. Il controllo tumorale riportato è nell'ordine dell'80% a 10 anni e del 70% a 20 anni⁽¹⁷⁾. La FSRT, impiegata più di recente, ha permesso un controllo a 5 e 10 anni superiore al 90%^(12,18). In una serie recente di 39 pazienti trattati al Royal Marsden di Londra⁽¹²⁾, ad un follow up mediano di 40 mesi (range: 3-88 mesi), il controllo tumorale a 5 anni è stato del 92%, con una sopravvivenza a 5 anni del 100%. Due pazienti hanno presentato la progressione del tumore 8 e 41 mesi dopo l'irradiazione. Le complicanze più frequentemente riportate è l'ipopituitarismo, mentre disturbi visivi, deficits neurologici, secondi tumori sono stati riportati raramente.

MENINGIOMI. Ad una dose complessiva di 50-60 Gy (frazioni da 1,8-2 Gy in 25-33 frazioni). Il controllo locale dei meningiomi della base cranica dopo CRT riportato in letteratura è intorno all'80-90% a 5-10 anni⁽¹⁵⁾. Complicanze tardive legate al trattamento radiante sono riportate nel 5-15% dei pazienti e comprendono principalmente disturbi visivi, deficits dei nervi cranici (III, IV, VI, VIII), ed insufficienza ipofisaria. Il controllo riportato dopo FSRT è del 90-100% ad un follow up mediano compreso tra 2 e 4 anni nella maggior parte dei lavori^(5,8). Le complicanze neurologiche tardive riportate dopo FSRT sono inferiori al 5%.

DISCUSSIONE. La CRT e più recentemente la FSRT rappresentano opzioni terapeutiche efficaci in pazienti con tumori sellari e parasellari (adenomi ipofisari, craniofaringiomi e meningiomi), permettendo un controllo a lungo termine superiore all'80-90% dei pazienti trattati. L'ipopituitarismo rappresenta la complicanza a lungo termine più comunemente osservata dopo radioterapia delle lesioni tumorali della base del cranio, essendo presente nel 20-50% dei pazienti irradiati per un adenoma ipofisario o un craniofaringioma^(1,2,3,10,11,12,13,16,17,18,19). Al contrario altre complicanze sono state riportate più raramente. Disturbi visivi, peggioramento della funzione dei nervi cranici, necrosi parenchimale cerebrale, accidenti cerebro-vascolari e secondi tumori sono stati riportati in meno del 2-3% dei pazienti dopo CRT. L'incidenza di tossicità dopo trattamento radiante sembra inferiore dopo tecniche stereotassiche^(3,5,9,13,12,16,18,19). Diminuendo la dose di radiazioni al parenchima cerebrale normale, la radioterapia stereotassica ha la potenzialità di ridurre il rischio di sviluppare complicanze tardive. Tuttavia, complicanze tardive, come l'insorgenza di secondi tumori, possono avvenire dopo decenni dalla radioterapia⁽¹⁴⁾ ed il follow up considerato nelle varie serie è al momento limitato e non permette conclusioni definitive. La bassa incidenza di tossicità radio-indotta riportata, anche se nel rispetto di un follow up limitato, suggerisce comunque che la FSRT è una metodica di irradiazione efficace e relativa-

mente sicura. I risultati qui riportati contraddicono quindi la "percezione storica" della relativa radioresistenza di tumori quali i meningiomi ed i craniofaringiomi, così come pure le considerevoli preoccupazioni riguardo all'elevato tasso di complicanze post-irradiazione.

In conclusione, la RT permette un buon controllo della crescita tumorale in pazienti affetti da tumori della base del cranio, quali gli adenomi ipofisari, i craniofaringiomi ed i meningiomi. La FSRT permette un'irradiazione più localizzata rispetto alla CRT ed i risultati qui riportati offrono una certa rassicurazione sulla sua efficacia e bassa tossicità. Follow up più lunghi sono necessari per confermare questi risultati e dimostrare la riduzione della morbilità radio-indotta a lungo termine. Il trattamento radiante in forma stereotassica dopo chirurgia "conservativa" o al momento della progressione del tumore, specie nel caso dei craniofaringiomi o di voluminosi meningiomi che invadono il seno cavernoso, rappresenta un'opzione terapeutica efficace e potenzialmente associata a bassa morbilità a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Brada M., Ajithkumar T.V., Minniti G.: Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology* 2004; 61: 531-543.
2. Brada M., Rajan B., Traish D., Ashley S., Holmes-Sellors P.J., Nussey S., Uttley D.: The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology* 1993; 38: 571-578.
3. Colin P., Jovenin N., Delemer B., Caron J., Grulet H., Hecart A.C., Lukas C., Bazin A., Bernard M.H., Scherpereel B., Peruzzi P., Nakib I., Redon C., Rousseaux P.: Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005; 62: 333-341.
4. De Monte F., Smith H.K., Al-Mefty O.: Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1994; 81: 245-251.
5. Debus J., Wuendrich M., Pirzkall A., Hoess A., Schlegel W., Zuna I., Engenhardt-Cabillic R., Wannemacher M.: High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001; 19 (15): 3547-3553.
6. Esposito V., Santoro A., Minniti G., Salvati M., Innocenzi G., Lanzetta G., Cantore G.: Transsphenoidal adenectomy for GH-, PRL- and ACTH-secreting pituitary tumours: outcome analysis in a series of 125 patients. *Neurol Sci* 2004; 25: 251-256.
7. Fahlbusch R., Honegger J., Paulus W., Huk W., Buchfelder M.: Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 237-250.
8. Jalali R., Loughrey C., Baumert B., Perks J., Warrington

- A.P., Traish D., Ashley S., Brada M.: High precision focused irradiation in the form of fractionated stereotactic conformal radiotherapy (SCRT) for benign meningiomas predominantly in the skull base location. *Clin Oncol* 2002; 14: 103-109.
9. Milker-Zabel S., Zabel A., Huber P., Schlegel W., Wannemacher M., Debus J.: Stereotactic conformal radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1088-1096.
 10. Minniti G., Jaffrain-Rea M.L., Osti M., Esposito V., Santoro A., Solda F., Gargiulo P., Tamburrano G., Enrici R.M.: The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 210-216.
 11. Minniti G., Osti M., Jaffrain-Rea M.L., Esposito V., Cantore G., Maurizi Enrici R.: Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2007; 84: 79-84.
 12. Minniti G., Saran F., Traish D., Soomal R., Sardell S., Gonsalves A., Ashley S., Warrington J., Burke K., Mosleh-Shirazi A., Brada M.: Fractionated stereotactic conformal radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. *Radiother Oncol* 2007; 82: 90-95.
 13. Minniti G., Traish D., Ashley S., Gonsalves A., Brada M.: Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 542-548.
 14. Minniti G., Traish D., Ashley S., Gonsalves A., Brada M.: Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 800-804.
 15. Nutting C., Brada M., Brazil L. et al.: Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base. *J Neurosurg* 1992; 90: 823-827.
 16. Paek S.H., Downes M.B., Bednarz G., Keane W.M., Werner-Wasik M., Curran W.J. Jr., Andrews D.W.: Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 795-808.
 17. Rajan B., Ashley S., Gorman C., Jose C.C., Horwich A., Bloom H.J., Marsh H., Brada M.: Craniopharyngioma - a long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 1993; 26: 1-10.
 18. Schulz-Ertner D., Frank C., Herfarth K.K., Rhein B., Wannemacher M., Debus J.: Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1114-1120.
 19. Selch M.T., DeSalles A.A., Wade M., Lee S.P., Solberg T.D., Wallace R.E., Ford J.M., Rubino G., Cabatan-Awang C., Withers H.R.: Initial clinical results of stereotactic radiotherapy for the treatment of craniopharyngiomas. *Technol Cancer Res Treat* 2002; 1: 51-59.
 20. Yasargil M.G., Curcic M., Kis M., Siegenthaler G., Teddy P.J., Roth P.: Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 1990; 73: 3-11.

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"**□ La radiochirurgia nei tumori della regione sellare**

L. FARISELLI

U.O. di Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

La definizione "tumori sellari e parasellari" definisce un ampio gruppo di lesioni: anche se quasi il 90% delle stesse è rappresentato dagli adenomi ipofisari non possono essere esclusi nella loro importanza clinica i craniofaringiomi, i meningiomi i teratomi e gli amartomi. Dal punto di vista dell'approccio diagnostico e terapeutico l'evoluzione tecnologica degli ultimi 20 anni ha contribuito enormemente a modificare i cosiddetti standard terapeutici riducendo le tossicità correlate ai trattamenti chirurgici, biologici e radioterapici^(1,2,9,12,16,17,25). Se la chirurgia resta il trattamento di scelta in prima linea per la maggior parte di questi tumori la radioterapia è stata sempre considerata un ausilio nel controllo di malattia per tutti i tipi istologici.

L'introduzione della radiochirurgia ha offerto una opzione aggiuntiva legata alla possibilità di erogare dosi elevate su volumi limitati. Le problematiche legate al suo utilizzo sono relative alla efficacia biologica di regimi così aggressivi su lesioni a lenta evoluzione come gli adenomi ipofisari e alla prossimità di strutture critiche e molto radiosensibili quali il chiasma ottico^(13,21). Le sequele derivate dalla irradiazione dell'ipofisi (ipopituitarismo) non sembrano comunque differire in valore percentuale da quelle riportate per le tecniche stereotassiche che utilizzano un frazionamento convenzionale della dose⁽⁷⁾. I fattori limitanti l'utilizzo di tale tecnica restano pertanto il volume da trattare e la distanza dalle vie ottiche. Sui risultati ottenuti il problema rimane la necessità di un lungo follow up per una corretta valutazione: end point principale rimane l'overall survival anche se l'end point surrogato del progression free survival potrebbe avere una maggiore utilità clinica⁽²³⁾. Non ci sono a tutt'oggi evidenze di classe A che permettano né la definizione di uno standard circa la decisione di adottare la radioterapia in adiuvante né tanto meno di utilizzare una tecnica radiochirurgica o una conformazionale.

ADENOMI IPOFISARI NON SECERNENTI. Con l'utilizzo di radiochirurgia controllo di malattia a 3-7 anni risulta piuttosto elevato essendo compreso fra l'85 e il 95%^(10,14,15,18). La percentuale di ricadute è nella maggior parte dei casi al di fuori del volume irradiato, nel 4% dei casi si riscontra contro-lateralmente^(14,19). L'effetto collaterale più rappresentato è il panipopituitarismo, osservato in circa il 30-40% dei pazienti trattati, ed è da mettere in relazione al volume irradiato e la periodo di osservazione^(14,15,19,22).

ADENOMI IPOFISARI SECERNENTI. Se si escludono i prolattinomi con eccezione fatta per i prolattinomi con andamento maligno⁽²⁰⁾, le indicazioni ad un trattamento con radiochirurgia si orientano selettivamente verso il trattamento degli adenomi ipofisari ACTH secernenti non controllati dalla terapia chirurgica per i quali il controllo dell'ipersecrezione diventa mandataria⁽²⁴⁾. Vari Centri hanno presentato casistiche interessanti, resta problematico il riferimento a parametri corrispondenti per la valutazione dell'efficacia terapeutica: i dati relativi al generico "controllo" variano infatti dal 17 all'83%^(2,3,5,6,11). Alcuni Autori osservano un più rapido ottenimento nel tempo della riduzione dell'attività secretoria con SRS rispetto alla radioterapia convenzionale. Lo stesso dibattito si apre sull'utilizzo della SRS nei GH secernenti con risposte che variano dallo 0 all'84%^(2,5,8,26).

CRANIOFARINGIOMI. Non vi è indicazione nel trattamento di prima linea con SRS dei craniofaringiomi. Può essere applicata nel trattamento di recidive di piccole dimensioni, resta aperto il problema delle riprese con aree cistiche per la scarsa risposta a qualunque tipo di terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Anand V.K., Schwartz T.H., Hiltzik D.H. et al.: Endo-

Corrispondenza: Dr.ssa Laura Fariselli, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942706, e-mail: lfariselli@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 178-179.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

- scopic transsphenoidal pituitary surgery with real-time intraoperative magnetic resonance imaging. *Am J Rhinol* 2006; 20: 401-405.
2. Cappabianca P., Alfieri A., Colao A. et al.: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas: technical note. *Minim Invasive Neurosurg* 2000; 43: 38-43.
 3. Castinetti F., Nagai M., Dufour H. et al.: Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 91-98.
 4. Castinetti F., Taieb D., Kuhn J-M. et al.: Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4483-4488.
 5. Cozzi R., Barausse M., Asnaghi D. et al.: Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 717-726.
 6. Devin J.K., Allen G.S., Cmelak A. et al.: The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82: 254-262.
 7. Feigl G.C., Bonelli C.M., Berghold A. et al.: Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. *J Neurosurg* 2002; 97 (Suppl. 5): 415-421.
 8. Kobayashi T., Mori Y., Uchiyama Y. et al.: Long-term results of gamma knife surgery for growth hormone-producing pituitary adenoma: is the disease difficult to cure? *J Neurosurg* 2005; 102 (Suppl.): 119-123.
 9. Kong D., Lee J., Lim D.H. et al.: The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Cancer* 2007; 110: 854-860.
 10. Iwai Y., Yamanaka K., Yoshioka K.: Radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2005; 56: 699-705.
 11. Jagannathan J., Sheehan P., Pouratian N. et al.: Gamma knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2007; 106: 980-987.
 12. Jane J.A. Jr., Han J., Prevedello D.M., Jagannathan J., Dumont A.S., Laws E.R. Jr.: Perspectives on endoscopic transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus* 2005; 19: E2.
 13. Leber K.A., Berglöff J., Pendl G.: Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998; 88: 43-50.
 14. Losa M., Valle M., Mortini P. et al.: Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. *J Neurosurg* 2004; 100: 438-444.
 15. Mingione V., Yen C.P., Vance M.L. et al.: Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg* 2006; 104: 876-883.
 16. Minniti G., Traish D., Ashley S. et al.: Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 542-548.
 17. Nimsky C., von Keller B., Ganslandt O. et al.: Intraoperative high-field magnetic resonance imaging in transsphenoidal surgery of hormonally inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2006; 59: 105-114.
 18. Picozzi P., Losa M., Mortini P. et al.: Radiosurgery and the prevention of regrowth of incompletely removed non-functioning pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2005; 102 (Suppl.): 71-74.
 19. Pollok B., Cochran J. et al.: Gamma knife radiosurgery for patients with non functioning pituitary adenomas: results from a 15 years experience. *Int J Radiat Oncol Phys* 2008; 20: 1325-1329.
 20. Pouratian N., Sheehan J., Jagannathan J. et al.: Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery* 2006; 59: 255-266.
 21. Tishler R.B., Loeffler J.S., Lunsford L.D. et al.: Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 215-221.
 22. Sheehan J.P., Kondziolka D., Flickinger J. et al.: Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2002; 97 (Suppl. 5): 408-414.
 23. Sheehan J.P., Niranjan A., Sheehan J.M. et al.: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg* 2005; 102: 678-691.
 24. Sheehan J.M., Vance M.L., Sheehan J.P. et al.: Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2000; 93: 738-742.
 25. Wowra B., Stummer W.: Efficacy of gamma knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: a quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. *J Neurosurg* 2002; 97 (Suppl. 5): 429-432.
 26. Zhang N., Pan L., Wang E.M. et al.: Radiosurgery for growth hormone producing pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2000; 93 (Suppl. 3): 6-9.

AbstractSESSIONE EDUCAZIONALE:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"**□ Il ruolo dell'endocrinologo nel trattamento delle lesioni della regione sellare**

M.-L. JAFFRAIN-REA

*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi, L'Aquila
Neuroendocrinologia, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)*

ASPETTI DIAGNOSTICI. Gli adenomi ipofisari rappresentano la maggior parte delle lesioni della regione sellare. La diagnosi differenziale con altre lesioni espansive è essenziale per una corretta impostazione terapeutica. All'interno di un team multidisciplinare, il primo compito dell'endocrinologo è quindi di contribuire a stabilire la diagnosi iniziale della lesione, in particolare quando è proprio la sintomatologia endocrina a rivelarne la presenza. La situazione più frequente è l'iperprolattinemia, facilmente riconoscibile nella donna in età fertile per la classica associazione anovulazione-galattorrea, ma frequentemente sottovalutata nell'uomo e in età peri-puberale, e asintomatica nella donna in età post-menopausale. Mentre valori di prolattinemia > 200 ng/ml sono indicativi per (macro)prolattinoma, iperprolattinemie più moderate possono rivelare un prolattinoma o una compressione del peduncolo ipotalamo-ipofisario da parte di un tumore non-secernente: adenoma non-secernente o lesione non-adenomatosa, in particolare craniofaringioma o meningioma. Per tale motivo, l'iperprolattinemia persistente necessita di un imaging sistematico della regione sellare, tenendo presente in caso di voluminosa lesione la possibilità di effetto "hook" per non misconoscere un macroprolattinoma. Al contrario, alcune iperprolattinemie moderate possono essere indipendenti dalla lesione stessa (origine iatrogena, funzionale, macroprolattinemia). Molto più raro è il diabete insipido, che in un paziente affetto da lesione sellare neo-diagnosticata deve indirizzare verso la diagnosi di lesione non-adenomatosa, generalmente craniofaringioma, processo infiammatorio (ipofisite) o metastasi. L'endocrinologo svolge anche un ruolo essenziale nell'inquadramento degli adenomi ipofisari secernenti

ti GH, ACTH o più raramente TSH. Non tutti gli adenomi GH-secernenti si accompagnano ad habitus acromegalico evidente e/o ad alterati valori basali di GH. Oltre alla valutazione dinamica del GH, è quindi essenziale la corretta determinazione e interpretazione dei livelli di IGF-1 circolanti (variabili con l'età). Solo nel 50% circa dei casi l'acromegalia è dovuta alla presenza di un adenoma somatotroppo puro, mentre sono frequenti le secrezioni miste (in particolare GH/PRL). La diagnosi eziologia di un ipercortisolismo ACTH-dipendente può risultare particolarmente difficile, in quanto l'imaging ipofisario può non essere sufficientemente sensibile (20-25% di falsi negativi) o rivelarsi aspecifico. È quindi necessario confermare l'origine ipofisaria dell'ipersecrezione di ACTH, e possibilmente localizzare la lesione, attraverso adeguati test dinamici e, ove necessario, sampling dei seni petrosi inferiori. In presenza di un ipertiroidismo, valori normali o alti di TSH devono fare sospettare la presenza di un adenoma ipofisario TSH-secernente. L'inquadramento diagnostico iniziale deve essere completato dalla ricerca di un ipopituitarismo secondario. Compito dell'endocrinologo è infine quello di individuare quadri eziologici particolari: neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN-1) o adenomi ipofisari familiari isolati (FIPA). Un corretto inquadramento nosologico consente di meglio pianificare il trattamento e il monitoraggio di questi pazienti, nonché di avviare un adeguato screening familiare.

ASPETTI TERAPEUTICI. Nelle lesioni non-secernenti sintomatiche della regione sellare - adenomatose o non -, il ruolo dell'endocrinologo si limita inizialmente al compenso pre-operatorio di un'insufficienza tireotropica o corticotropa,

Corrispondenza: Dr.ssa Marie-Lise Jaffrain-Rea, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi, via V. Coppito 2, 67100 L'Aquila (AQ), tel. 0862-433904, fax 0862-433523, e-mail: jaffrain.ml@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 180-181.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

più raramente di un diabete insipido. In caso di lesione voluminosa e/o non-adenomatosa può risultare particolarmente delicata la gestione del periodo post-operatorio. Diabete insipido, sindrome di secrezione inappropriata di ADH, ipopituitarismo, possono portare a severi scompensi metabolici e idro-elettrolitici. Un'approfondita conoscenza della dinamica endocrina post-operatoria e delle numerose fonti di scompenso iatrogeno è indispensabile per limitare l'entità e le conseguenze di complicanze in grado di compromettere l'esito dell'intervento chirurgico. In caso di adenoma ipofisario secernente il ruolo del trattamento farmacologico dipende dal fenotipo tumorale. Nei prolattinomi, la terapia farmacologica con dopamino-agonisti viene considerata come trattamento di prima linea dalla maggior parte dei gruppi, anche in tumori voluminosi, riservando l'opzione chirurgica essenzialmente ai casi di resistenza e/o intolleranza al trattamento medico. In effetti, il controllo dell'ipersecrezione ormonale avviene nell'85-90% dei casi, mentre l'effetto antitumorale permette generalmente di ottenere un rapido miglioramento neurologico e, più progressivamente, una regressione parziale o completa della lesione. Tuttavia, alcuni Autori propongono il trattamento chirurgico di prima linea soprattutto in caso di microprolattinoma, per l'alta percentuale di normalizzazione post-operatoria immediata, anche se le recidive a distanza non sono rare. L'indicazione operatoria rimane invece assoluta per gli adenomi ACTH-secernenti e per la maggior parte degli adenomi GH-secernenti. Va tuttavia sottolineato che l'acromegalia e il morbo di Cushing sono delle malattie sistemiche, le cui frequenti complicanze metaboliche e cardiovascolari devono essere valutate prima dell'intervento chirurgico. Nell'acromegalia, il trattamento con analoghi della somatostatina consente, attraverso il controllo dell'ipersecrezione di GH/IGF-1, di ridurre il rischio operatorio legato in particolare all'infiltrazione delle vie aeree superiori e alla cardiopatia acromegalica. Consente inoltre frequentemente di migliorare la sintomatologia neurologica e di ridurre il volume tumorale. Nel morbo di Cushing, il trattamento delle complicanze cardiovascolari e metaboliche anche attraverso terapie aspecifiche permette di preparare il paziente all'intervento chirurgico. Ricordiamo che la completa asportazione di un adenoma ACTH-secernente provoca un deficit corticotropo che deve essere tempestivamente trattato per evitare un'insufficienza surrenalica acuta post-operatoria. Gli adenomi TSH-secernenti sono generalmente responsivi alla terapia con analoghi della somatostatina, e il controllo dell'ipertiroidismo deve essere raggiunto prima dell'intervento stesso.

FOLLOW UP. Si può generalmente considerare che un pa-

ziente "ipofisario" rimane un paziente "endocrinologico" a vita. Anche un paziente "guarito", ossia senza residuo evidente di malattia e con funzionalità ipofisaria integra, rimane a rischio di recidiva e, in particolare in caso di adenoma secernente, saranno le alterazioni funzionali a consentirne la diagnosi precoce. Indipendentemente dal controllo tumorale raggiunto attraverso un approccio spesso multidisciplinare, farmacologico, chirurgico e/o radiante, è compito dell'endocrinologo assicurare un adeguato controllo degli stati di iper/iposecrezione, delle loro implicazioni sistemiche, e assistere il paziente durante fasi essenziali della sua vita quali sviluppo somatico e puberale nell'età evolutiva, fertilità, gravidanza. Ciò necessita di un attivo contributo alla pianificazione dei vari interventi suddetti, che devono tenere conto dell'età del paziente. Anche a livello subclinico, ipercortisolismo, acromegalia e ipopituitarismo hanno un forte impatto sulla qualità di vita; l'aumentata morbilità metabolica, cardiovascolare, ossea, e nell'acromegalia, oncologica, possono significativamente ridurre l'aspettativa di vita. Negli ultimi anni sono stati meglio definiti i criteri di controllo degli stati di ipersecrezione, ottimizzate le linee-guida terapeutiche, reso disponibile un antagonista del GH, sono allo studio clinico nuove molecole per il controllo degli stati d'ipersecrezione. La migliore conoscenza dei meccanismi molecolari coinvolti nella patogenesi tumorale e nella resistenza farmacologica dovrebbe portare a strategie terapeutiche innovative. L'endocrinologo deve quindi integrare, alla luce della costante evoluzione delle conoscenze, monitoraggio e trattamento dei vari aspetti tumorali e sistemici della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ben-Shlomo A., Melmed S.: Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 101-122.
2. Garnett M.R., Puget S., Grill J., Sainte-Rose C.: Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 18.
3. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A.: Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
4. Liu J.K., Fleseriu M., Delashaw J.B. Jr., Ciric I.S., Couldwell W.T.: Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E8.
5. Toogood A.A., Stewart P.M.: Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 235-261.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"**□ Tecnica chirurgica transsfenoidale per i voluminosi adenomi ipofisari con marcata estensione soprasellare**

M.F. FRAIOLI, L. MOSCHETTONI, D. LISCIANI, E. CATENA*

*Divisione di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze,*** Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi "Tor Vergata", Roma*

Viene presentata una tecnica chirurgica per l'asportazione per via transsfenoidale dei voluminosi adenomi ipofisari con marcata estensione soprasellare. La tecnica può essere utilizzata sia in microchirurgia che in endoscopia.

Lo studio comprende quarantadue pazienti affetti da adenomi ipofisari "large" (diametro minimo > 4 cm) e "giant" (diametro minimo > 6 cm) con marcata estensione soprasellare, operati dal 2001 al 2006, adottando una particolare tecnica chirurgica transsfenoidale atta ad evitare una precoce marcata sella vuota intra-operatoria ed i problemi ad essa correlati.

Quando l'asportazione chirurgica di questi voluminosi adenomi inizia dalla porzione centrale intra- e soprasellare del tumore, il piano cisternale soprasellare può precocemente scendere nella sella turcica e anche nel seno sfenoidale (sella vuota intra-operatoria), comprimendo lateralmente parti del tumore. Tali porzioni del tumore compresse lateralmente diventerebbero in tal modo difficili da asportare senza provocare fistola intra-operatoria o altre possibili complicanze. Pertanto, al fine di evitare una marcata sella vuota intra-operatoria, inizialmente dovrebbero essere rimosse le porzioni laterali dell'adenoma, aprendo quindi al-

l'inizio solo le porzioni laterali della dura madre. In questo modo, la parte centrale della dura madre rimane a sostegno della porzione centrale intra- e soprasellare dell'adenoma, e del piano cisternale soprasellare. Dopo la rimozione delle parti laterali intra- e soprasellari, la porzione centrale della dura madre è incisa e quindi asportata anche la parte centrale intra- e soprasellare dell'adenoma.

Mediante questa tecnica chirurgica abbiamo ottenuto una ottimale rimozione tumorale nella maggioranza dei pazienti, in assenza di complicanze neurologiche ed in particolare in assenza di fistola liquorale intra-operatoria. Tale condizione permette, in presenza di un eventuale residuo tumorale soprasellare non asportabile perché marcatamente aderente alle strutture soprasellari, la discesa del residuo stesso, durante il periodo post-operatorio, grazie al fatto che il cavo sellare ed il seno sfenoidale non sono stati riempiti con materiale di apposizione necessario per la chiusura della fistola liquorale.

Gli ottimi risultati da noi ottenuti indicano che questa tecnica, microchirurgica o endoscopica, può essere molto utile per la rimozione dei voluminosi adenomi ipofisari con marcata estensione soprasellare.

Correspondenza: Dr. Mario Francesco Fraioli, Divisione di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi "Tor Vergata", via Oxford 81, 00133 Roma (RM), tel. 06-20903057, fax 06-20903056, e-mail: b.fraioli@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 182.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Trattamento integrato, medico-chirurgico dell'acromegalia da macroadenoma GH secernente**

S. LODRINI, R. COZZI*, A. COLAO**, R. ATTANASIO*, P. CAPPABIANCA***, G. LASIO

U.O. di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

** U.O. di Endocrinologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano*

*** Dipartimento di Endocrinologia Molecolare e Clinica, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

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

◇ U.O. di Endocrinologia, Ospedali Riuniti, Bergamo

L'acromegalia è una malattia deturpante che aumenta decisamente il rischio di malattie multisistemiche fino al rischio di morte; il classico trattamento chirurgico del macroadenoma secernente GH (GH-sec) ha un successo di circa il 50%.

L'introduzione in terapia degli analoghi a lunga azione della somatostatina (SSA) Octreotide LAR (OCLAR) offre interessanti modulazioni tra la terapia medica e chirurgica.

L'OCLAR come trattamento iniziale del macroadenoma GH-sec si è rivelato molto efficace nel controllo della malattia: con un follow up di 48 mesi, livelli normali di GH e IGF-1 sono stati ottenuti nel 70% circa dei pazienti. Il volume tumorale si è ridotto (in varia misura) nell'82% dei casi; quanto più alto è il valore basale di GH e quanto più grandi le variazioni di GH/IGF-1 durante la terapia, tanto maggiore è stata la riduzione volumetrica del tumore, che è addirittura scomparso, con "empty sella", in 5 casi; l'invasione del seno cavernoso si è risolta in tre casi. Ovviamente, la terapia medica è cronica: alla sua sospensione il tumore dovrebbe ricrescere (non vi sono dati a disposizione).

L'asportazione parziale del macroadenoma GH-sec migliora la risposta all'OCLAR post-operatoria; in un gruppo di

86 pazienti pretrattati con OCLAR, la rimozione subtotale del tumore (almeno il 75% sul dato RM) aumentava la possibilità di guarigione clinica ed endocrina ad un successivo trattamento con OCLAR; la percentuale di "cura" (GH < di 2,5 µgr/l) con SSA passava infatti dal 15% prima dell'intervento al 55% dopo l'operazione.

Dunque, endocrinologo e chirurgo possono cooperare strettamente nella cura dell'acromegalia: un paziente con un adenoma invasivo può essere trattato inizialmente con OCLAR fino al raggiungimento della massima e stabile riduzione del GH/IGF-1 e del volume tumorale. Se il controllo della malattia non è stato raggiunto, si può programmare un intervento chirurgico; il chirurgo può affrontare un tumore che non invade più strutture vitali quali il seno cavernoso, con la sicurezza che, se anche l'asportazione non sarà totale, l'efficacia della terapia medica post-operatoria nel normalizzare i livelli di GH sarà aumentata.

Peraltro, se il controllo dell'iperincretazione è raggiunto solo con trattamento medico, ma il macroadenoma non è sparito, si può offrire al paziente la doppia scelta; farsi operare, con buona possibilità di guarigione libera da trattamenti farmacologici cronici oppure continuare a tempo indefinito la terapia medica.

Corrispondenza: Dr. Sandro Lodrini, U.O. di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942412, fax 02-70635017, email: slodrini@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 183.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Approccio endoscopico endonasale transsfenoidale alle lesioni della regione sellare: analisi di 134 casi operati presso la Neurochirurgia di Cesena**

M.T. NASI, M. MAGNANI*, M. FRATTARELLI

*U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*** U.O. di Otorinolaringoiatria, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*

INTRODUZIONE. La chirurgia transsfenoidale microchirurgica per i tumori della regione sellare è stata lo standard per decenni dopo la sua introduzione all'inizio del secolo da Harvey Cushing. L'introduzione della tecnica endoscopica endonasale ha offerto un'alternativa meno invasiva per la chirurgia dei tumori sellari fornendo al tempo stesso una migliore visualizzazione dell'anatomia di questa regione e la possibilità di rimuovere la lesione sotto visualizzazione diretta e in modo più radicale.

CASISTICA. Dal 2002 al 2007, 134 pazienti con patologie

della regione sellare, 59 maschi e 75 femmine sono stati sottoposti consecutivamente a trattamento chirurgico con tecnica endoscopica endonasale transsfenoidale. La maggior parte dei pazienti (108) era affetta da adenomi ipofisari, macroadenomi (87) microadenomi (21), secernenti (43) e non secernenti (65), enclosed (47) e invasivi (59) (grado I-IV) (più 2 casi di Cushing grado 0), o recidive (6). Lo studio pre-operatorio di tutti i pazienti è consistito in RM in sagittale, coronale e assiale per valutare la esatta configurazione della lesione; TC seni paranasali in assiale, coronale e sagittale a strati sottili per valutazione dell'anatomia chirurgica della regione nasale e sellare; valutazione endocrinologica in condizioni basali e dopo stimolazione; esame della acuità visiva e del campo visivo. Nel post-operatorio è stata eseguita valutazione RM, endocrinologica e oftalmologica a 3, 6 e 12 mesi; valutazione otorinolaringoiatrica a 1, 3 e 12 mesi. Le altre lesioni sellari trattate sono state: 1 craniofaringioma, 1 cisti aracnoideale, 1 cisti di Rathke, 1 cisti emorragica, 2 ipofisiti linfocitarie, 17 fistole e/o encefaloceli della regione etmoide-sfenoidale (8 post-traumatiche, 6 spontanee e 3 post-chirurgiche), 3 biopsie di lesioni seno sfenoidale-sella (1 metastasi sellare-sfenoidale, 1 carcinoma dei seni paranasali, 1 linfoma).

RISULTATI. Vengono analizzati i risultati nella nostra serie in modo particolare negli adenomi ipofisari in base al grado di presentazione (microadenomi, macroadenomi, tumori enclosed e tumori invasivi) ed entità della asportazione (radicale, subtotale più dell'80% e parziale).

Nella nostra serie di adenomi ipofisari il gruppo più rap-



Figura 1. Macroadenoma ipofisario endosellare.

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Teresa Nasi, Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale "M. Bufalini", viale Ghirelli 283, 47023 Cesena (FC), tel. 0547-352916, fax 0547-352914, e mail: mtnasi@alice.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 184-185.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

presentato è quello dei macroadenomi (grado II 25, grado III 44, grado IV 15 di cui 10 con una significativa estensione soprasellare e/o parasellare). Negli 87 pazienti con macroadenomi si è ottenuta una rimozione radicale in 52, parziale in 2 e subtotale in 33, mentre nei 21 pazienti con microadenomi la rimozione è stata radicale in 18 e subtotale in 3. Negli adenomi non secernenti (65) la rimozione è stata radicale in 39, subtotale in 25, parziale in 1. Negli adenomi secernenti (43) il dato radiologico sulla entità della asportazione è stato completato con la valutazione endocrinologica specifica per valutare la remissione e/o guarigione clinica. Il periodo d'ospedalizzazione medio post-operatorio è stato fra 1 e 3 giorni. La mortalità della nostra serie è 0. Le complicanze chirurgiche riportate sono: 2 epistassi che hanno richiesto un tamponamento anteriore; 1 fistola liquorale con reintervento e 1 fistola liquorale trattata con drenaggio spinale (entrambe nei primi casi della nostra casistica); 1 meningite; 2 casi di diabete insipido permanente; 2 casi con peggioramento della funzione ipofisaria post-operatoria

CONCLUSIONI. L'introduzione della chirurgia endoscopica endonasale transsfenoidale ha apportato significativi vantaggi sia nell'approccio che nella resezione dei tumori della regione sellare^(1,3,4). Fornisce una visione panoramica e permette una ispezione dinamica dell'area anatomica interessata con una percentuale più alta di rimozione radicale di questi tumori e una ridotta incidenza di complicazioni se comparata con l'approccio microscopico tradizionale⁽²⁾. È una chirurgia mininvasiva che non richiede l'utilizzo dello

speculum nasale né del tamponamento nasale con migliore decorso post-operatorio e riduzione dei tempi di ospedalizzazione. Gli svantaggi sono che richiede una curva di apprendimento nell'utilizzo dell'endoscopio da parte del neurochirurgo e strumenti dedicati. La nostra esperienza in questo tipo di chirurgia si avvale di un team composto da un neurochirurgo dedicato alla chirurgia ipofisaria e da un otorinolaringoiatra con esperienza nella chirurgia endoscopica dei seni paranasali. I nostri risultati sono in linea con la letteratura che indica come questo approccio permetta una migliore resezione del tumore, poche complicanze chirurgiche, migliore decorso post-operatorio e ridotta ospedalizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Cappabianca P., Cavallo L.M., De Divitiis E.: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2004; 55: 933-940.
2. Ciric I., Ragin A., Baumgartner C., Pierce D.: Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 225-236.
3. De Divitiis E.: Endoscopic transsphenoidal surgery: stone-in-the-pond effect. *Neurosurgery* 2006; 59: 512-520.
4. Kabil M.S., Eby J.B., Shahinian H.K.: Fully endoscopic transnasal versus transseptal transsphenoidal pituitary surgery. *Neurosurg Q* 2005; 15 (3): 190-196.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ L'approccio endoscopico endonasale puro neuronavigazione-assistito nel trattamento delle lesioni della regione sellare e parasellare

M. IACOANGELI, S. CHIRIATTI, A. DI RIENZO, M. DOBRAN, F. FORMICA, M. GLADI,
C. CARLUCCI*, L. FASANELLA*, A. CIABATTONI, M. SCERRATI*Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona*
** U.O. di Otorinolaringoiatria, Ospedale Civile, Civitanova Marche (Macerata)*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI. La regione sellare è sede di un gran numero di entità patologiche che originano dalla ghiandola ipofisaria e dalle adiacenti strutture anatomiche. L'uso dell'endoscopia quale nuova tecnica mini-invasiva sta guadagnando progressiva diffusione per il trattamento delle lesioni sellari e parasellari, con lo scopo di ottenere il massimo effetto terapeutico minimizzando il più possibile il rischio iatrogeno. La combinazione dell'endoscopia con le moderne tecniche di neuronavigazione potrebbe incrementare ulteriormente le chance di resezione radicale delle lesioni di quest'area, contribuendo pertanto a ridurre potenziali complicanze. Scopo di questo studio è di presentare la nostra esperienza con l'approccio endoscopico endonasale puro neuronavigazione-assistito nel trattamento di una serie di tumori sellari e parasellari.

MATERIALI E METODI. L'approccio endonasale puro con neuronavigatore è stato utilizzato in una serie di 43 pazienti affetti da patologie della regione sellare e parasellare (30 macroadenomi ipofisari con estrinsecazione sovrassellare, 6 craniofaringiomi e 7 lesioni rare del clivus) trattati chirurgicamente tra il 2005 e il 2007.

RISULTATI. In 36 pazienti si è ottenuta una asportazione completa della lesione, mentre in 7 l'asportazione è risultata parziale. In 4 di questi è stata effettuata la rimozione completa della componente intrasellare e una successiva ampia rimozione di quella extrasellare per via sovraorbita-

ria o con altri approcci al basicranio anteriore. Negli altri casi con asportazione incompleta vi era una massiva infiltrazione del seno cavernoso che ha impedito una rimozione totale. Due pazienti hanno presentato fistola liquorale, regredita in entrambi i casi con trattamento conservativo (spontaneo 1, drenaggio liquorale 1). Il tempo medio di setup del sistema di neuronavigazione è stato di 10 minuti. Le misure di accuratezza intra-operatoria, eseguite nei piani assiale, coronale e sagittale, hanno indicato un errore medio di $1,6 \pm 0,6$ mm. In due casi il neuronavigatore ha permesso di modificare una traiettoria potenzialmente pericolosa determinata da una variante anatomica e di rimuovere una parte di tumore misconosciuta. L'esplorazione "close up" con l'endoscopio è stata decisiva in 3 casi.

CONCLUSIONI. Nella nostra esperienza l'approccio endoscopico endonasale puro è apparso una tecnica sicura, con bassa morbilità ed ottima esposizione chirurgica rispetto alle tecniche più tradizionali, con minore disagio per il paziente e ridotta degenza ospedaliera. Il sistema di neuronavigazione è un utile complemento delle potenzialità della chirurgia endoscopica e di verifica e controllo dell'anatomia profonda e degli angoli più nascosti. Pur considerando l'innegabile contributo fornito da tali presidi tecnici, è opportuno a nostro giudizio ribadire come la conoscenza anatomica, la tecnica operatoria e l'esperienza continuino ad essere fondamentali anche per il moderno chirurgo.

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

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 186.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE" **Craniofaringiomi: tumori benigni?**

M. BRAMBILLA BAS, F. KALFAS, T. GODOWICZ, N. RONCHINI, P. SEVERI

S.C. di Neurochirurgia, Ospedali "Galliera", Genova

Gli Autori presentano la loro esperienza nel trattamento chirurgico dei craniofaringiomi, nel periodo compreso dal 1 gennaio 1991 al 31 dicembre 2007. In tale arco di tempo presso il Dipartimento di Neuroscienze del nostro Ospedale sono stati trattati chirurgicamente 17 pazienti, con un follow up variabile da 6 mesi a 17 anni. Dei 17 pazienti, 6 erano di sesso maschile (35,3%) e 11 di sesso femminile (64,7%). L'età media era di 50,9 anni. La quasi totalità dei pazienti è stata trattata con asportazione chirurgica (16 casi: 94,22%) ed un solo paziente è stato trattato in prima istanza con apposizione di un catetere intracistico collegato ad un serbatoio di Ommaya.

Nel 53% dei casi l'approccio chirurgico è stato effettuato per via pterionale e nel restante 41,22% per via interemisferica frontale. Cinque pazienti hanno presentato una recidiva neoplastica (29,4%) dopo il primo intervento di exeresi macroscopicamente radicale: 4 di essi sono stati trattati con reintervento per via craniotomica e 1 per via transfenoidale; in 3 casi è stato apposto un catetere intracistico collegato ad un serbatoio di Ommaya.

Una sola delle recidive neoplastiche ha ricevuto un trattamento radiochirurgico stereotassico; nessun altro paziente ha effettuato trattamento radioterapico.

La assoluta maggioranza dei pazienti presentava un quadro clinico all'ingresso caratterizzato da disturbi del campo visivo e turbe dell'asse ipotalamo-ipofisario; in una percentuale minore di pazienti era presente idrocefalo ostruttivo. I disturbi campimetrici ed endocrinologici sono risultati spesso persistenti in occasione dei follow up. Due pazienti (11,76%) sono deceduti nell'immediato decorso post-operatorio, per complicanze tromboemboliche ed internistiche. La nostra esperienza conferma che i craniofaringiomi, nonostante il loro carattere istologico benigno, costituiscono tuttora un severo banco di prova per il neurochirurgo, con una percentuale di recidiva non indifferente e con soventi persistenti deficit campimetrici e dell'asse ipotalamo-ipofisario. Questi ultimi, in particolare, rappresentano una delle cause più frequenti di residua disabilità connessa a tale patologia e richiedono un costante e rigoroso monitoraggio e trattamento neuroendocrinologico.

Corrispondenza: Dr. Marco Brambilla Bas, S.C. di Neurochirurgia, Ospedali "Galliera", via Mura delle Cappuccine 14, 16125 Genova (GE), tel. 010-5634959, fax 010-5634571, e-mail: marco.brambilla@galliera.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 187.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"**□ Trattamento dei craniofaringiomi nell'adulto:
microchirurgia, radioterapia, bleomicina**

B. FRAIOLI

Divisione di Neurochirurgia, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

Vengono presentati 28 pazienti adulti (età compresa tra 18 e 68 anni) affetti da craniofaringioma (CR), operati consecutivamente dallo stesso chirurgo dal 1986 al 2008: 16 per via transsfenoidale, 10 transcranica, 1 transmaxillofenoidale e 1 per via stereotassica. In base alla grandezza i tumori sono stati definiti "giant" (diametro massimo > 6 cm) in 8 casi, "large" (diametro massimo > 4 cm) in 12, "moderate" (diametro massimo > 2 cm) in 6 e "small" (diametro massimo < 2 cm) in 2. Circa la sede, in 6 casi il CR era sopradiaframmatico extraventricolare a sviluppo prevalentemente anteriore, in 16 casi intrasopradiaframmatico extraventricolare, in 3 casi era sopradiaframmatico intra-extraventricolare a prevalente sviluppo posteriore, in 1 intrasopradiaframmatico intra-extraventricolare a prevalente sviluppo posteriore e in 3 casi era infrasellare infradiaframmatico. Non si è verificata mortalità operatoria nei pazienti sottoposti a nostro primo intervento, sebbene 4 fossero già stati operati altrove e due di loro fossero stati già sottoposti anche a radiocirurgia stereotassica. Mortalità operatoria è stata osservata, per pneumoencefalo acuto, solo in un paziente già da noi sottoposto ad intervento per via transcranica e rioperato successivamente per via transsfenoidale per ricrescita tumorale.

L'asportazione è stata totale in 2 CR "small" e in 3 "moderate"; subtotale in 6 "giant", 10 "large" e 3 "moderate"; parziale in 2 "giant" e 2 "large". I residui tumorali successivi ad asportazione subtotale erano inferiori a 2 cm nei CR "giganti" e a 1 cm nei CR "large"; nelle rimozioni parziali i residui erano superiori a 2 cm e a 1 cm rispettivamente nei CR "giant" e "large". Le asportazioni subtotali e parziali eseguite sia per via transcranica che transsfenoidale sono

state seguite da radioterapia post-operatoria; senza quest'ultima si è generalmente registrata un'altissima percentuale di precoci ricrescite della componente cistica del CR, tranne che in 2 pazienti in cui nel residuo capsulare è stata apposta bleomicina impastata con cera per osso.

Le ricrescite osservate sono risultate indipendenti dall'approccio chirurgico impiegato, ed hanno interessato esclusivamente la componente liquida, "motor-oil", del CR; al contrario, il residuo solido in 6 pazienti, in un periodo di osservazione medio di 8,4 anni, non ha presentato ricrescita. La radioterapia post-operatoria, in particolare quella frazionata a fasci esterni mediante LINAC, sia stereotassica che IMRT, si è dimostrata innocua e validissima nell'impedire stabilmente la ricrescita, quando eseguita precocemente dopo l'intervento chirurgico, preferibilmente dopo 15-20 giorni.

Il trattamento dei CR si avvia sempre di più ad essere considerato internazionalmente un trattamento multidisciplinare. La ossessiva ricerca dell'asportazione totale presente nel passato, a costo di mortalità e morbilità elevate non è oggi, a giudizio della maggioranza degli Autori, più accettabile. Chiaramente l'asportazione chirurgica è il primo e più importante presidio terapeutico: essa può essere radicale in caso di CR di limitato volume ed a sviluppo anteriore o infradiaframmatico. Negli altri casi, come dimostrato dalla nostra esperienza e anche da quella di molti altri Autori, l'asportazione chirurgica subtotale seguita dalla moderna radioterapia rappresenta una ottima strategia terapeutica. Infine, in casi selezionati, una valida opzione terapeutica può essere rappresentata dall'impiego intra-operatorio della bleomicina.

Corrispondenza: Prof. Bernardo Fraioli, Dipartimento di Neuroscienze, Divisione di Neurochirurgia, Università degli Studi "Tor Vergata", via Oxford 81, 00133 Roma (RM), tel. 06-20903057, fax 06-20903056, e-mail: b.fraioli@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 188.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Trattamento microchirurgico dei craniofaringiomi:
84 casi trattati presso la Fondazione IRCCS
Istituto Neurologico "Carlo Besta" dal 1996 al 2006**

F. PRADA, S. LODRINI, G. BROGGI, C.L. SOLERO, S. GIOMBINI

Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Il craniofaringioma è un tumore malformativo raro e presenta una benignità istologica, non biologica. Determina interessamento delle vie ottiche, dell'asse ipotalamo-ipofisario e può dare alterazione delle funzioni cognitive. Il suo inquadramento clinico-terapeutico è complesso e multidisciplinare

La terapia è multimodale, impegnativa, mirata all'eliminazione definitiva della neoplasia, mirando a una mortalità/morbilità ridotte con ripristino/conservazione delle funzioni visive, cognitive e ipotalamo-ipofisarie. Di fatto il craniofaringioma, visto il suo impatto sulla qualità di vita dei pazienti, non deve essere considerato "solo" una neoplasia ma una malattia. Nell'approccio terapeutico occorre quindi considerare il controllo del tumore *versus* qualità di vita post-trattamento.

La chirurgia nei suoi vari aspetti (microchirurgia - chirurgia stereotassica) rappresenta sicuramente una delle maggiori opzioni terapeutiche nei confronti di questa malattia. È stata eseguita una revisione retrospettiva dei casi di craniofaringioma trattati presso il nostro Istituto dal 1996 al 2005: 84 pazienti (18 bambini e 66 adulti) per un totale di 121 procedure chirurgiche. I sintomi all'esordio comprendevano riduzione visus (61%), cefalea/vomito (54%), disturbi comportamentali (26%), amenorrea (18%), poliuria, ipotiroidismo, disturbi ipotalamici. I segni clinici all'esordio più frequenti erano alterazioni visive (75%), disfunzioni endocrine (26%), diabete insipido (6%). Le lesioni erano: solide (19%), solo cistica (16%), mista (64,3%) e presentavano calcificazioni nel 94% dei casi. Le dimensioni variavano da < 2 cm (24%) a 2-4 cm (62%) a più di 4 cm

(14%). La sede era più frequentemente sovra/parasellare (41%), endo/sovrassellare (33%) e sovrassellare/III ventricolo (26%). 54 pazienti (65%) hanno subito un intervento mentre 27 pazienti sono stati sottoposti a due o più interventi.

L'approccio chirurgico prevalentemente usato è stato pterionale in 76 casi (62%), seguito dal fronto-basale interemisferico in 24 casi (21%). Altri approcci utilizzati sono stati transcorticale transventricolare, frontoorbitozigomatico, transnasosfenoidale. In alcuni casi è stata utilizzata la tecnica stereotassica con posizionamento di reservoir.

L'approccio interemisferico fronto-basale ha come vantaggi una minima retrazione del parenchima cerebrale, l'immediato controllo delle strutture vascolari anteriori, l'accesso alla lesione attraverso più corridoi chirurgici ed il possibile ampliamento del campo con sezione dell'arteria comunicante anteriore (AcoA) e permette la rimozione completa di lesioni profonde con una visione diretta di tutto il III ventricolo. È tuttavia una procedura invasiva e "time consuming", esiste il rischio di danno ai bulbi olfattori, determina manipolazione bilaterale dei lobi frontali e aumento del rischio di fistola liquorale.

9 pazienti erano già stati operati in altra sede prima di giungere alla nostra attenzione. L'asportazione della lesione al primo intervento (75 pazienti) è stata giudicata completa (gross total removal: GTR) in 56 pazienti (75%) ed incompleta in 19 (25%). L'asportazione della lesione alla recidiva (46 procedure) è stata completa in 26 pazienti (56%) ed incompleta in 20 (44%).

La mortalità peri-operatoria totale è stata di 5 pazienti / 121

Corrispondenza: Dr. Francesco Prada, Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), e-mail: francesco.prada@leonardo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 189-190.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

procedure (4%). Tutti i pazienti sono deceduti dopo il primo intervento: 3/56 (5%) dopo asportazione totale e 2/19 (10%) dopo asportazione subtotale.

La morbilità chirurgica totale è stata di 78/121 interventi. Al primo intervento in 55/75 pazienti. Dopo asportazione totale (56 pazienti) si è verificato diabete insipido in 31 pazienti (55%), peggioramento visivo e liquorrea in 1 paziente. Dopo asportazione incompleta (19 pazienti): diabete insipido 16 (84%), peggioramento visivo in 3 e deficit neurologici in 2 e liquorrea in 2 pazienti. Al reintervento la morbilità è stata riscontrata in 23/46 procedure (diabete insipido in 18 pazienti, peggioramento visivo in 2 pazienti, ischemia/deficit neurologico in un paziente, liquorrea in un paziente, alterazioni cognitive in un paziente).

La recidiva dopo il primo intervento si è verificata in 20/72 pazienti (27%), in 6/54 casi dopo asportazione totale (11%) e in 14/18 (77%) dopo asportazione incompleta.

La mortalità a distanza è stata di 2/79 casi (2%).

Tutti i pazienti sono stati rivalutati a distanza. Il follow up medio è di 5,9 anni (range: 1-10 anni). La funzionalità vi-

siva è migliorata o conservata nel 89% dei casi, si somministra terapia ormonale sostitutiva nel 90%, le funzioni cognitive sono alterate nel 19%, sono presenti disfunzioni ipotalamiche nel 20% e ripresa dell'attività pre-intervento nel 58% dei casi.

Dall'analisi dei nostri dati e di quelli presenti in letteratura e secondo l'esperienza dei colleghi più esperti la microchirurgia resta l'unica terapia che può essere risolutiva. L'asportazione totale riduce notevolmente il rischio di recidiva a fronte di un rischio operatorio contenuto. Il tentativo di asportazione totale va effettuato solo dopo attenta valutazione dei dati clinici e radiologici. La terapia deve essere individualizzata tenendo in considerazione l'età e lo stato clinico del paziente, la morfologia e la sede del craniofaringioma, le risorse e l'esperienza del Centro che effettua la presa in carico. Il trattamento deve quindi essere multimodale e flessibile ed i pazienti raccolti presso pochi Centri di riferimento con esperti nei vari settori (neurochirurghi, neuropediatri, neuroradiologi, endocrinologi, radioterapisti, neuropsicologi, neuroriabilitatori).

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **L'approccio endoscopico endonasale transsfenoidale esteso per il trattamento dei craniofaringiomi soprasellari e/o intraventricolari**

I. ESPOSITO, L.M. CAVALLO, F. ESPOSITO, O.V. CORRIERO, D. SOLARI, M. CERVASIO*, M. DEL BASSO DE CARO*, G. PETTINATO*, O. DE DIVITIIS, E. DE DIVITIIS, P. CAPPABIANCA

*Cattedra di Neurochirurgia,
* Cattedra di Anatomia Patologica,
Università degli Studi "Federico II", Napoli*

I craniofaringiomi soprasellari vengono comunemente rimossi per via transcranica microchirurgica, mentre la via transsfenoidale è stata classicamente riservata alle lesioni intrasellari-infradiaphragmatiche e preferenzialmente cistiche. L'avvento dell'endoscopia nella chirurgia transsfenoidale ha determinato un progressivo ampliamento delle indicazioni dell'approccio endoscopico anche alla regione soprasellare e financo intraventricolare e, di conseguenza, anche ai craniofaringiomi che coinvolgono queste regioni anatomiche.

Tra il gennaio 2004 e l'ottobre 2007, 14 soggetti (età media 57,2 anni; range tra i 26-70 anni) sono stati sottoposti, presso la nostra Clinica, ad intervento chirurgico di rimozione di craniofaringiomi soprasellari e/o intraventricolari per via endonasale transsfenoidale endoscopica. Tre di questi pazienti erano già stati sottoposti ad intervento transcranico mediante approccio pterionale, uno ad intervento chirurgico per via transsfenoidale microscopica.

La tecnica chirurgica consiste in un approccio endoscopico transsfenoidale esteso, effettuato mediante la rimozione della metà superiore della sella, del tuberculum sellae e della porzione posteriore del planum sfenoidale. L'endoscopia viene usata in modo dinamico, sostenuto da un as-

sistente, che segue i movimenti dell'operatore ("tecnica a tre o quattro mani").

Nella nostra casistica la rimozione delle lesioni è risultata totale in 7 pazienti, subtotale (> 90%) in 6 pazienti, e parziale in uno.

Cinque pazienti hanno sviluppato una fistola liquorale post-chirurgica che ha richiesto un successivo intervento chirurgico endoscopico di ricostruzione del difetto ostodurale. Un paziente è deceduto 5 settimane dopo l'intervento per disfunzione ipotalamica.

In tutti i pazienti che all'ammissione avevano difetti del visus o dell'acuità visiva c'è stato un miglioramento, eccetto uno in cui abbiamo osservato un lieve peggioramento dell'acuità visiva in un occhio. In 3 pazienti si è verificata l'insorgenza di diabete insipido permanente. Un paziente ha sviluppato una sinusite sfenoidale micotica, trattata mediante appropriata terapia medica. Non abbiamo osservato lesioni carotidiche, epistassi provenienti da lesioni delle arterie sfenopalatine, o difficoltà respiratorie post-chirurgiche. L'approccio endoscopico endonasale transsfenoidale esteso sembra quindi una valida alternativa alla rimozione transcranica per il trattamento dei craniofaringiomi soprasellari.

Corrispondenza: Prof. Paolo Cappabianca, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462582, fax 081-7462497, e-mail: paolo.cappabianca@unina.it, www.neurosurgery.unina.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 191.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Valutazione neuroendocrinologica post-chirurgica nei pazienti sottoposti a neurochirurgia per neoplasie della regione sellare e parasellare (adenomi ipofisari secernenti, non secernenti e craniofaringiomi)**

R. BALDELLI, L. DE MARINIS*, G. PASIMENI, A. BIANCHI*, A. BARNABEI, M. APPETECCHIA, A. PONTECORVI*

S.S.D. di Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

* Cattedra di Endocrinologia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare le caratteristiche della condizione di GH deficit (GHD) in pazienti adulti dopo trattamento neurochirurgico per adenoma ipofisario secernente, non secernente e craniofaringioma.

Centouno pazienti con deficit di GH (42 femmine/59 maschi), età $47,58 \pm 14,4$ anni (media \pm SD; range 21-78), BMI $28,6 \pm 0,6$, sono stati arruolati nello studio. Il gruppo in totale comprendeva: 45 adenomi ipofisari non funzionanti, 23 craniofaringiomi, 16 adenomi PRL secernenti, 8 adenomi GH secernenti, 7 adenomi ACTH secernenti e 2 adenomi FSH secernenti; in particolare 51 erano macroadenomi e 27 microadenomi.

La diagnosi di GHD è stata effettuata con il classico test di stimolo GHRH + arginina a distanza di almeno 12 mesi dall'intervento neurochirurgico dopo la correzione di eventuali altri deficit ipofisari.

Il GHD lieve era presente in 3/101 (3%), mentre il GHD grave era presente in 98/101 pazienti (97%). La distribuzione del picco di GH al test GHRH + arginina ha dimostrato che i pazienti operati per adenoma ACTH secernente presentavano i livelli più alti di picco rispetto alle altre patologie. In particolare GHD isolato era presente in 4/101

pazienti (4%; gruppo A), mentre era associato ad 1 (14/101: 14%; gruppo B), 2 (22/101: 22%; gruppo C), 3 (44/101: 43%; gruppo D) e 4 deficit ormonali (17/101: 16%; gruppo E). Il GHD era severo in tutti i pazienti affetti da panipopituitarismo. I livelli circolanti di IGF-1 nel gruppo generale dei pazienti con GHD era di $95,2 \pm 4,2$ microg/l. In particolare IGF-1 era più bassa nei pazienti con GHD severo rispetto a quelli con GHD lieve ($93,6 \pm 4,1$ vs $148,6 \pm 33,6$ microg/l, $p < 0,03$). Sempre in accordo al tipo di patologia i pazienti con malattia di Cushing erano caratterizzati dai livelli più alti di IGF-1.

Sulla base del numero di deficit ormonali presenti il livello di IGF-1 era più alto nei pazienti con GHD isolato rispetto a quelli con deficit multipli anteroipofisari. Inoltre IGF-1 correlava positivamente con il picco di GH ($r = 0,4$, $p < 0,0005$).

Da questo lavoro è possibile concludere che il trattamento neurochirurgico delle lesioni sellari e parasellari è caratterizzato dall'insorgenza di diversi gradi di GHD che è tanto più grave quanto maggiore è il numero dei deficit ormonali associati. Pertanto la presenza di deficit multipli escluderebbe la necessità di eseguire il test per la diagnosi di GHD.

Corrispondenza: Dr. Roberto Baldelli, S.S.D. di Endocrinologia, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52666980, fax 06-52666146, e-mail: baldelli@ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 192.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Moderne tecniche radioterapiche
nel trattamento post-operatorio dei residui
e delle ricrescite di adenoma ipofisario**

C. FRAIOLI, L. STRIGARI*, C. PRESSELLO**, M. BENASSI*

Dipartimento di Radioterapia, CIRAD Villa Benedetta, Roma

** Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale "Regina Elena", Roma*

*** Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale "San Camillo", Roma*

Ventinue pazienti operati con approccio microchirurgico transsfenoidale o transcranico per adenoma ipofisario, dal 2004 al 2007, sono stati trattati con radioterapia post-operatoria.

Trattavasi di residui di adenomi ipofisari GH o ACTH secernenti, di iniziali ricrescite di adenomi non secernenti e di residui di adenomi PRL-secernenti, già trattati con terapia medica specifica post-operatoria.

La tecnologia utilizzata è stata la seguente: acceleratore lineare (LINAC) 6 MV, TC spirale e RM 1,5 tesla per individuazione e contornamento del target dopo fusione di immagini; apparati multileaf, micro-multileaf, micro-micro-multileaf, coni di varie misure, controllo della procedura mediante i-View.

L'età dei pazienti era variabile da 11 a 74 anni, con una età media di 53 anni.

Nove pazienti presentavano residui post-operatori di adenomi GH secernenti, 3 PRL-secernenti, 3 ACTH-secernenti. In 14 pazienti trattavasi di iniziali ricrescite di adenomi non secernenti. Radioterapia stereotassica frazionata è stata eseguita in 13 pazienti, radioterapia stereotassica ipofra-

zionata in 10, Intensity Modulated Radio Therapy (IMRT) in 6.

Tutti i pazienti hanno eseguito il trattamento senza manifestare alcuna complicanza a breve termine. In un periodo di osservazione medio di 2,2 anni, in nessun paziente si è verificato aumento della massa tumorale, in 12 invece si è registrata una significativa riduzione volumetrica di essa, nonostante il periodo di osservazione ancora limitato. In tutti la qualità della vita è risultata migliore rispetto a quella di prima del trattamento; i risultati più eclatanti e precoci si sono osservati nei pazienti trattati per residui di adenomi GH secernenti, nei quali già dopo alcuni mesi dalla fine del trattamento, si sono osservati riduzioni notevoli della acromegalia. Circa i dosaggi ormonali dei pazienti trattati per residui di adenomi secernenti, miglioramento dei dosaggi ormonali stessi si è osservato in tutti i casi, anche se una normalizzazione di essi si è osservata solo in 5; nei pazienti trattati per ricrescite di adenomi non secernenti, in nessun caso si sono osservati peggioramenti dei deficit ormonali già presenti prima dell'intervento chirurgico e della radioterapia.

Corrispondenza: Dr.ssa Chiara Fraioli, Dipartimento di Radioterapia CIRAD: Villa Benedetta, via Cervino 10-12, 00141 Roma (RM), tel. 06-82009920, fax 06-82059219, e-mail francescochiara01@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 193.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"**□ Adenomi ipofisari: valutazione della tossicità e del controllo locale dopo radioterapia**

I. MILANESI, M. DE SANTIS, L. FUMAGALLI, R. COZZI*, S. LODRINI, L. FARISELLI

*Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*** U.O. di Endocrinologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano*

SCOPO. L'obiettivo di questo studio retrospettivo è valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento radiante frazionato e stereotassico nei pazienti affetti da adenoma ipofisario.

MATERIALI E METODI. Tra l'aprile 1999 ed il novembre 2007, 40 pazienti affetti da adenoma ipofisario recidivo (19 non secernenti e 21 secernenti) sono stati sottoposti a radioterapia: 35 con tecnica conformazionale e frazionamento convenzionale mentre 5, affetti da adenoma secernente, con radiocirurgia mediante Cyberknife. La radioterapia a fasci esterni (RTE) è stata eseguita in 38 pazienti con una dose mediana di 47 Gy (range: 38-54 Gy). La radiocirurgia è stata utilizzata come ritrattamento in 3 pazienti, e come primo approccio alla recidiva post-chirurgica in 2 pazienti; la dose mediana è stata di 12 Gy (range: 9-22 Gy). Il follow up prevedeva: visita endocrinologica, dosaggio

ormonale e RM encefalo ogni 4 mesi durante il primo anno, ed ogni 6 mesi fino al quinto anno, con visita oculistica e campo visivo annuale. Dopo 5 anni anche il controllo radiologico diventa annuale.

RISULTATI. Dopo un follow up mediano di 41 mesi, 7 pazienti (17,5%) hanno presentato una ripresa di malattia locale dimostrata alla RM, ed associata ad un incremento dei dosaggi ormonali in tutti i paziente eccetto uno. Un solo paziente (2,5%) con adenoma secernente ha presentato una progressione radiologica di malattia. Quattro pazienti (10%) hanno presentato un lieve calo del visus, nessuno dei quali nel gruppo di pazienti trattati con radiocirurgia.

CONCLUSIONI. Il trattamento radioterapico negli adenomi recidivi appare efficace nel controllo locale di malattia senza determinare un'importante tossicità.

Corrispondenza: Dr.ssa Ida Milanese, Unità Operativa di Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942587, fax: 02-23942462, e-mail: imilanesi@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 194.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Radioterapia stereotassica frazionata nei tumori sellari e parasellari: analisi della tossicità neurologica ed endocrinologica**

G. MINNITI*[◇], R. MUNI[◇], D. TRAISH*, S. ASHLEY**, A. GONSALVES*, M. BRADA*

* *Neuro-oncology Unit, The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton and London, United Kingdom*

** *Computing Department, The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton and London, United Kingdom*

[◇] *U.O. di Radioterapia, Ospedale "S. Andrea", Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

INTRODUZIONE. Le tecniche di radioterapia stereotassica sono state recentemente utilizzate nel controllo di tumori della base cranica quali adenomi ipofisari, craniofaringiomi e meningiomi.

OBBIETTIVO. Verificare gli effetti indesiderati neurologici ed endocrinologici della radioterapia stereotassica frazionata (SCRT) in pazienti affetti da tumori sellari/parasellari ricorrenti o recidivanti.

PAZIENTI E METODI. 245 pazienti con adenoma ipofisario (n = 98), meningioma (n = 108) e craniofaringioma (n = 39) sono stati trattati tra il 1995 ed il 2004 presso il Royal Marsden Hospital. Un ipopituitarismo parziale o completo era presente in 102 pazienti (69 adenomi, 29 craniofaringiomi e 4 meningiomi). Disturbi visivi erano presenti in 106 pazienti (41 adenomi, 18 craniofaringiomi e 47 meningiomi). Deficits dei nervi cranici erano presenti in 96 pazienti con meningioma.

RISULTATI. Nel 15% dei pazienti si è osservato un miglioramento dello stato neurologico, soprattutto miglioramento del visus, mentre in 3 pazienti (1,3%) si è osservato un peggioramento del visus.

Un paziente con adenoma ipofisario ha presentato un lieve restringimento campimetrico bitemporale senza evidenza di progressione tumorale. Un paziente con craniofaringioma ha avuto una riduzione ulteriore del campo visivo 6 mesi dopo il trattamento senza evidenza di progressione. Un paziente con meningioma ha presentato un deterioramento del visus. L'ipopituitarismo è stato l'effetto tardivo più frequente, con un terzo dei pazienti trattati con terapia ormonale sostitutiva. Nessun disturbo cognitivo, necrosi, accidenti cardiovascolari o secondi tumori sono stati osservati durante il trattamento.

CONCLUSIONI. La bassa incidenza di tossicità radio-indotta, soprattutto neurologica, qui riportata, anche se nel rispetto di un follow up limitato, suggerisce comunque che la radioterapia stereotassica è una metodica di irradiazione relativamente sicura pur mantenendo una efficacia elevata di controllo tumorale. La nostra serie, così come quelle riportate da altri Autori, contraddice quindi la "percezione storica" delle considerevoli preoccupazioni riguardo all'elevato tasso di tossicità post-irradiazione.

Corrispondenza: Dr. Giuseppe Minniti, Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Andrea", via di Grottarossa 1035, 00189 Roma (RM), tel. 06-33776160, fax 06-33776608, e-mail: giuseppe.minniti@ospedalesantandrea.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 195.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ Radiochirurgia con Gamma Knife delle neoplasie della regione sellare: indicazioni e risultati

A. NICOLATO, F. LUPIDI, M. GANAU, R. FORONI, M. LONGHI, F. ALESSANDRINI, G.K. RICCIARDI, A. DE SIMONE, A. VISCA, A. BELTRAMELLO, R. CASTELLO*, M.V. DAVI**, G. FRANZIA**, S. TURAZZI, M. GEROSA

Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera - Istituti Ospitalieri, Verona

* *Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera - Istituti Ospitalieri, Verona*

** *Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Policlinico "Borgo Roma", Verona*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI. Il trattamento chirurgico della patologia neoplastica localizzata nella regione sellare rappresenta tuttora una notevole sfida per il neurochirurgo. Nonostante l'avvento e lo sviluppo delle moderne metodiche microchirurgiche e la natura di solito benigna della maggior parte di queste lesioni, i tradizionali obiettivi della microchirurgia (MC) - asportazione radicale, preservazione della funzione neurologica evitando le complicazioni peri- e post-operatorie - sono molto spesso difficili se non impossibili da raggiungere. Infatti, frequentemente i processi espansivi in tale sede aderiscono, infiltrano o includono le delicatissime strutture limitrofe vasculo-nervose ed endocrine. Pertanto, l'utilizzazione di una procedura non invasiva come la radiochirurgia (RC), favorita anche dallo sviluppo delle moderne e sofisticate tecniche di "neuroimaging" e dalla loro applicazione alle metodiche stereotassiche, ha trovato sempre maggiore indicazione in questi ultimi decenni nella patologia neoplastica della regione sellare, sia come trattamento di prima scelta sia in combinazione con la MC. Gli Autori riportano i risultati della loro esperienza su 892 pazienti affetti da lesioni espansive della regione sellare trattate con Gamma Knife (GK).

MATERIALI E METODI. Dal febbraio 1993 al gennaio 2007, presso il nostro Dipartimento 5.323 pazienti venivano sottoposti a RC con GK, e 892 di essi risultavano affetti da processi espansivi della regione sellare. I casi trattati comprendevano: 448 meningiomi, 295 adenomi ipofisari, 47 metastasi, 42 craniofaringiomi, 32 neurinomi trigeminali, 5

cordomi, 4 emangiopericitomi, 2 amartomi, 2 gliomi di grado I/II, 1 chemodectoma, 1 germinoma, ed una miscelanea di 13 neoplasie maligne di varia natura. Le indicazioni al trattamento radiochirurgico seguite dal nostro Centro presentano caratteristiche diverse in base al tipo di patologia considerata e verranno dettagliatamente presentate in ambito congressuale.

RISULTATI. *Meningiomi:* i 448 pazienti con meningioma (105 maschi e 343 femmine) presentavano un'età media di 55,6 anni (intervallo: 23-86 anni). Le sedi interessate erano: loggia cavernosa, 312 casi; regione sfeno-orbitaria, 42; clinoida anteriore, 45; regione clino-cavernosa, 18; tuberculum sellae, 16; regione clino-petrosa, 15. Il volume medio era di 8,8 cc (range: 0,25-26,2 cc). I valori medi dei parametri relativi al piano di cura erano: isodose efficace (IE) 48,9% (range: 30-80); dose superficiale (DS) 14,3 Gy (range: 10-25); dose massima (DM), 29,8 Gy (range: 16,9-66,7); numero di isocentri 13,35 (range: 1-35). Si decideva per un trattamento di prima scelta con GK nel 47% dei casi. Un periodo di osservazione era disponibile in 392 pazienti (mediano: 41,8 mesi; intervallo: 7,7-164,1). Dal punto di vista clinico, si osservava un quadro neurologico migliorato o che si manteneva negativo nel 53% dei pazienti, stabile nel 40% e peggiorato nel 7%. Il peggioramento sintomatologico era dovuto alla progressione tumorale nel 3,3% dei casi, a complicazioni permanenti post-GK nel 2,7% e risultava correlato ad altre cause nell'1%. Il controllo della crescita tumorale (CCT), definito come volume

Corrispondenza: Dr. Antonio Nicolato, Dipartimento di Neurochirurgia, Ospedale "Borgo Trento", piazzale A. Stefani 1, 37126 Verona (VR), tel. 045-8123023, fax: 045-8122939, e-mail: antonio.nicolato@azosp.vr.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 196-197.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

lesionale invariato, ridotto o scomparso, si documentava nel 96% dei pazienti, con riduzione o scomparsa del meningioma nel 70% e stabilità del quadro imaging nel 26%. La metà dei pazienti con progressione tumorale post-GK presentavano un meningioma con caratteristiche istologiche aggressive (gradi II/III).

Adenomi ipofisari: dei 295 pazienti (età media: 48 anni; intervallo: 19-85 anni, maschi 145/femmine 150) trattati con GK, ben il 96% era rappresentato da residui chirurgici. Il volume medio era di 3,41 cc (range: 0,05-13,5 cc). I valori medi dei parametri relativi al piano di cura erano: IE 53,6% (range: 31,2-90); DS 23,8 Gy (range: 13,5-80); DM 43,1 Gy (range: 20-75); numero di isocentri 8,1 (range: 1-26). Dal punto di vista funzionale, gli adenomi trattati erano di tipo non secernente (50% dei casi), GH- (20%), ACTH- (19%), PRL-secernenti (9%), altro (2%). Il periodo di osservazione medio era di 23,5 mesi (range: 10,3-102,7) e si riferiva a 235 pazienti. Complessivamente, il CCT veniva osservato nel 99% dei pazienti e le complicazioni permanenti legate al trattamento con GK erano registrate nel 5% dei casi (1% neurologiche e 4% endocrinologiche). Dal punto di vista funzionale, si otteneva una normalizzazione o significativa riduzione dei valori ormonali nel 39% dei GH-secernenti, ed una normalizzazione sierologica nel 43% e 22% degli ACTH- e PRL-secernenti, rispettivamente.

Metastasi: i 47 pazienti (età media: 56,7 anni; range: 20-73 anni) trattati per metastasi della regione sellare erano prevalentemente maschi (26/47: 55%). Il tumore primitivo prendeva origine da: mammella in 15 casi, rene 8, polmone 6, apparato gastro-enterico 4, melanoma 3, apparato genito-urinario 2, altra sede 5, origine sconosciuta 4. L'approccio microchirurgico ed il trattamento radiante frazionato precedevano la RC in 2/47 casi, rispettivamente, mentre in 43/47 malati (91,5%) la GK rappresentava la prima scelta terapeutica. In 5 pazienti, si decideva di trattare la lesione ripetitiva secondo i criteri della "staged RS" a causa degli stretti rapporti di vicinanza anatomica con le vie ottiche anteriori. Il volume medio era di 5,5 cc (range: 0,3-23,8 cc). I valori medi dei parametri relativi al piano di cura erano: IE 50,5% (range: 40-65); DS 15,7 Gy (range: 6-23,3); DM 31,3 Gy (range: 12-45); numero di isocentri 9,1 (range: 1-22). Il periodo di osservazione mediano per 37 pazienti era di 11,1 mesi (range: 0,2-64,4). Al termine dello studio, i pazienti che risultavano ancora viventi erano 22 (periodo di osservazione mediano: 11,9 mesi; intervallo: 1,1-67,4), mentre i deceduti erano 15 (10,1%; range: 0,2-36,3). Un miglioramento (23/37) od una stazionarietà (9/37) del quadro neurologico veniva documentata nel 86,5% dei casi.

Dei 5 pazienti con deterioramento clinico, solo 1 era dovuto a progressione locale di malattia. Pertanto, il CCT veniva ottenuto in 36/37 casi (97%). L'unica complicazione correlata al trattamento radiocirurgico si rilevava di tipo transitorio e, finora, non è stata osservata alcuna sequela permanente.

Craniofaringiomi: la RC era praticata in 42 pazienti con craniofaringioma (età media: 37,9 anni; range: 5-75; maschi 23/femmine 19) ed in 36 di essi la GK rientrava in un approccio combinato alla lesione successivo all'intervento di MC. Va tuttavia rilevato che anche negli altri 6 casi la GK era parte integrante di trattamenti multimodali che prevedevano, in varia successione, procedure di evacuazione cistica e trattamenti endocavitari con bleomicina o con radioisotopi colloidali (Yt90). Il volume medio era di 2,74 cc (range: 0,05-13 cc). I valori medi dei parametri relativi al piano di cura erano: IE 52,0% (range: 30-90); DS 14,7 Gy (range: 10-27); DM 28,9 Gy (range: 20-60); numero di isocentri 8,3 (range: 1-30). I 33 pazienti seguiti al controllo presentavano un periodo di osservazione mediano di 44,3 mesi (range: 5,6-86,1). Si registrava un miglioramento del quadro neurologico nel 75% dei pazienti, mentre i disturbi clinico-endocrinologici si mantenevano stazionari nel 19% dei casi. Per quanto riguarda le complicazioni successive alla GK, si notava solamente in un caso un peggioramento di tipo permanente del campo visivo. La progressione tumorale era responsabile del peggioramento neurologico in un altro caso. Il CCT veniva documentato nel 94% dei craniofaringiomi. L'intervento microchirurgico si rendeva necessario solo in uno dei due pazienti che presentavano la progressione tumorale. Al termine dello studio, 32/33 pazienti erano ancora viventi: la causa di morte nell'unico paziente deceduto era dovuta ad un'evoluzione settica di tipo ventriculitico successiva a ripetuti interventi di derivazione ventricolo-peritoneale.

CONCLUSIONI. La RC con GK si dimostra uno strumento terapeutico sicuro ed efficace anche in patologie espansive localizzate in una sede particolarmente critica come la regione sellare, sia come trattamento combinato con la MC (adenomi ipofisari e craniofaringiomi) sia, in casi selezionati, come terapia di prima scelta (meningiomi, neurinomi trigeminali, metastasi). Infine, i risultati della nostra esperienza verranno confrontati e discussi con quelli delle serie più recenti e numerose relative al trattamento radiocirurgico sulla patologia neoplastica più frequentemente rappresentata in tale regione del basicranio: meningiomi, adenomi ipofisari, neurinomi trigeminali, craniofaringiomi, e metastasi.

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"**□ Ruolo delle varie modalità di irradiazione (fotoni ed adroni) nei cordomi della base cranica: revisione sistematica della letteratura**

M. CIANCHETTI, M. AMICHETTI, D. AMELIO, B. ROMBI, L. WIDESOTT

ATreP, Agenzia Provinciale per la Protonterapia, Trento

INTRODUZIONE. Il cordoma è un tumore a bassa malignità ed evoluzione locale lenta che metastatizza poco frequentemente. Il trattamento standard è la chirurgia che però difficilmente risulta radicale per cui è generalmente seguita da un ciclo di radioterapia. La presenza di numerose strutture neurologiche sensibili rende difficile erogare dosi di radiazione adeguate. L'uso di adroni (ioni e protoni), con le loro caratteristiche fisiche di estrema selettività ha permesso di ottenere risultati significativi e superiori alla terapia convenzionale con fotoni. Più recentemente l'uso di nuove tecniche radianti (stereotassi, radiochirurgia, Intensity Modulated Radio Therapy: IMRT) ha rivalutato l'uso dei fotoni. Pare quindi utile cercare di chiarire l'efficacia comparativa delle varie forme di radiazione disponibili, in considerazione del differente impegno tecnologico ed economico che comportano.

MATERIALI E METODI. Si è eseguita una ricerca bibliografica riguardante la letteratura scientifica in lingua inglese relativa al trattamento con radiazioni del cordoma della base del cranio. Sono stati estratti i lavori disponibili su PubMed a gennaio 2008, limitatamente a lavori pubblicati dopo il 1980, utilizzando le parole chiave "chordoma" e "skull base" associate a "protontherapy" "ion therapy" "radiation therapy" "IMRT" "stereotactic" "radiosurgery". I lavori ottenuti in forma d'abstract sono stati valutati per confermarne l'adeguatezza e quelli validi (con almeno 10 pazienti e 2 anni di follow up) studiati per individuare altre eventuali citazioni bibliografiche. Per la valutazione degli effetti terapeutici sono state utilizzate, in caso di aggiornamenti successivi, solo le ultime pubblicazioni in ordine di tempo.

RISULTATI. Sono stati utilizzati rispettivamente 9 lavori dedicati alla radioterapia convenzionale (RT), 7 alla protonterapia (PT), 4 alla terapia con ioni (IT), 9 alla radiochirurgia e/o radioterapia stereotassica (SRS). I pazienti trattati con PT sono stati complessivamente 416, con un range di follow up mediano da 29 a 86,5 mesi, un controllo locale a 5 anni dal 46 % al 73% (3 studi), a 10 anni del 54,0% (uno studio) ed una sopravvivenza globale a 5 anni tra il 66,7% e l'80,5% (4 studi), del 54% a 10 anni (1 studio). I pazienti trattati con RT sono stati 153, con follow up mediano tra 31 a 99 mesi, un controllo locale tra 23% e 39% a 5 anni (4 studi) e 15-31% a 10 anni (3 studi); la sopravvivenza globale varia tra 35% e 60% a 5 anni (5 studi) e 17-35% a 10 anni (4 studi). 206 pazienti sono stati trattati con IT, con follow up mediano di 31-51 mesi (2 studi), controllo locale di 36,0-70,0% a 5 anni; la sopravvivenza globale varia dal 49,0% all'88,5% a 5 anni (4 studi). I pazienti trattati con SRS sono stati 168, con follow up mediano di 4-56 mesi, controllo locale dal 32,0% al 62,9% a 5 anni (4 studi); la sopravvivenza globale varia dal 65,0% all'82,0% a 5 anni (3 studi).

DISCUSSIONE. La revisione della letteratura evidenzia un numero di pazienti irradiati esiguo (meno di 1.000). La RT conferma i noti limiti legati alla difficoltà ad erogare dosi adeguate. La PT dimostra la sua superiorità e pare il trattamento adiuvante di scelta in questa patologia. I dati provenienti dagli studi di SRS, utilizzati per volumi tumorali limitati, sono ancora scarsi come numero di pazienti e follow up per permettere una valutazione adeguata. In considerazione delle risorse necessarie nei vari trattamenti sono utili valutazioni comparative di costo/efficacia.

Corrispondenza: Dr. Marco Cianchetti, ATreP, Agenzia Provinciale per la Protonterapia, via Fratelli Perini 181, 38100 Trento (TN), tel. 0461-331388, fax 0461-397728, e-mail: cianchetti@atrep.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 198.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract COMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ Radioterapia stereotassica nei tumori della base del cranio

G. MINNITI*[◇], R. MUNI[◇], D. TRAISH*, S. ASHLEY**, A. GONSALVES*, M. BRADA*

* *Neuro-oncology Unit, The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton and London, United Kingdom*

** *Computing Department, The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton and London, United Kingdom*

[◇] *U.O. di Radioterapia, Ospedale "S. Andrea", Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

INTRODUZIONE. Le tecniche di radioterapia stereotassica sono state recentemente utilizzate nel controllo di tumori della base cranica quali adenomi ipofisari, craniofaringiomi e meningiomi.

OBIETTIVO. Verificare il controllo tumorale e la tossicità della radioterapia stereotassica frazionata (SCRT) in pazienti affetti da tumori sellari e parasellari ricorrenti o recidivanti.

PAZIENTI E METODI. 245 pazienti con adenoma ipofisario (n = 98), meningioma (n = 108) e craniofaringioma (n = 39) sono stati trattati tra il 1995 ed il 2004 presso il Royal Marsden Hospital. I pazienti sono stati trattati in posizione supina ed immobilizzati con un frame riposizionabile (Gill-Thomas-Cosman). Le immagini per il piano di trattamento sono state ottenute mediante fusione di immagini RM e TC ad alta risoluzione. Il trattamento è stato eseguito con 4-6 campi fissi non coplanari utilizzando un acceleratore lineare con energia di 6 MV e somministrando una dose di 45-55 Gy in 25-33 frazioni.

RISULTATI. Il controllo tumorale a 5 anni è stato del 98%, 92%, 90% e la sopravvivenza complessiva è stata del 98%, 97% e 100% per gli adenomi, i meningiomi e i craniofaringiomi rispettivamente. Nel 15% dei pazienti si è osservato un miglioramento dello stato neurologico, soprattutto miglioramento del visus. 10 pazienti hanno avuto recidiva di malattia (2 craniofaringiomi, 3 adenomi e 5 meningiomi). Il trattamento è stato ben tollerato con tossicità acuta e tardiva accettabile. L'ipopituitarismo è stato l'effetto tardivo più frequente, con un terzo dei pazienti trattati con terapia ormonale sostitutiva. In 3 pazienti (1,3%) si è osservato un peggioramento neurologico.

CONCLUSIONI. I nostri risultati suggeriscono che la SCRT è un trattamento efficace in pazienti con tumori benigni della base cranica ed è associato a bassa tossicità. Il controllo tumorale è nell'ordine di quello osservato dopo terapia convenzionale. Follow up più lunghi sono necessari per verificare la potenziale riduzione della tossicità tardiva da radioterapia.

Corrispondenza: Dr. Giuseppe Minniti, Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Andrea", via di Grottarossa 1035-1039, 00189 Roma (RM), e-mail: giuseppeminniti@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 199.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractCOMUNICAZIONI BREVI:
"NEOPLASIE DELLA REGIONE SELLARE"

□ **Rischio di secondi tumori cerebrali
dopo chirurgia e radioterapia dei tumori ipofisari
Risultati di una grande serie di pazienti
ed estimazione del rischio**

G. MINNITI*[◇], D. TRAISH*, S. ASHLEY**, A. GONSALVES*, M. BRADA*

* *Neuro-oncology Unit, The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton and London, United Kingdom*

** *Computing Department, The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton and London, United Kingdom*

[◇] *U.O. di Radioterapia, Ospedale "S. Andrea", Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

SCOPO DELLO STUDIO. La radioterapia si associa ad un rischio aumentato di sviluppare secondi tumori. Abbiamo valutato il rischio di secondi tumori cerebrali in un gruppo di pazienti affetti da adenoma ipofisario trattati con chirurgia conservativa e radioterapia a fasci esterni.

PAZIENTI E METODI. 426 pazienti con adenoma ipofisario sono stati sottoposti a trattamento radioterapico presso il Royal Marsden Hospital (RMH) tra il 1962 e il 1994 e seguiti per 5.647 anni-persona. L'incidenza cumulativa di secondi tumori intracranici e neoplasie sistemiche è stata confrontata con i tassi d'incidenza della popolazione attraverso il Thames Cancer Registry e il OPCS (Office of Population Censuses and Surveys) per registrare la morte e le cause potenziali.

RISULTATI. Undici pazienti hanno sviluppato una seconda neoplasia cerebrale: 5 meningiomi, 4 astrocitomi di alto grado, un sarcoma meningeo e un PNET (primitive neuroectodermal tumors). Il rischio cumulativo di secondi tu-

mori cerebrali era 2,0% (95%, CI: 0,9-4,4%) a 10 anni e 2,4% (95%, CI: 1,2-5,0%) a 20 anni dal trattamento radiante. Il rischio relativo (RR) di secondi tumori cerebrali confrontato con l'incidenza nella popolazione normale era 10,5 (95%, CI: 4,3-16,7). IL RR era 7,0 per i tumori neuroepiteliali e 24,3 per quelli meningei. Il RR era 24,2 (95% CI: 4,8-43,5), 2,9 (95%, CI: 0-8,5) e 28,6 (95%, CI: 0,6-56,6) durante l'intervallo 5-9, 10-19 e > 20 anni dopo la radioterapia (4 casi si sono verificati più di 20 anni dopo il trattamento). Non si è osservato alcun eccesso di rischio di seconde neoplasie sistemiche.

CONCLUSIONI. Abbiamo riportato un rischio aumentato di secondi tumori intracranici in pazienti con adenoma trattato con chirurgia e radioterapia. Il 2,4% di rischio a 20 anni rimane basso e non può precludere l'utilizzo della radioterapia come opzione di trattamento valida. Un rischio aumentato di seconde neoplasie cerebrali persiste tra il ventesimo ed il trentesimo anno dopo la terapia.

Corrispondenza: Dr. Giuseppe Minniti, Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Ospedale "S. Andrea", via di Grottarossa 1035, 00189 Roma (RM), tel. 06-33776160, fax 06-33776608, e-mail: giuseppe.minniti@ospedalesantandrea.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 200.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Miscellanea

POSTERS DISCUSSIONE I

Moderatori:

F. Giangaspero (Roma), S. Sherkat (Roma) e R. Soffietti (Torino)

POSTERS DISCUSSIONE II

Moderatori:

D. D'Avella (Padova), L. Fariselli (Milano) e A. Vidiri (Roma)

□ **Le isoforme 1 e 2 della proteina mitocondriale ANT espresse nei gliomi di III e IV grado: esperienza preliminare**

R. AMOROSO, L. BENVENUTI, R. GAGLIARDI, A. LENA*, M. RECHICHI*, A. SALVETTI*,
V. GREMIGNI*, L. ROSSI*◇

U.O. di Neurochirurgia, ASL 6, Livorno

** Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università degli Studi, Pisa*

◇ Istituto Toscano Tumori

I gliomi di alto grado sono caratterizzati da una straordinaria aggressività. Tra di essi la forma più comune e più aggressiva è il glioblastoma, caratterizzato, oltre che da una crescita cellulare non controllata, anche da una forte propensione alla neo-angiogenesi, capacità di infiltrazione, propensione alla necrosi, resistenza alla induzione di apoptosi ed una notevole instabilità genetica. Alterazioni genetiche sono state trovate correlate all'insorgenza del glioblastoma, e nuove scoperte in questo campo sono fondamentali per sviluppare terapie volte a migliorare la prognosi di questi pazienti. I mitocondri sono organuli subcellulari responsabili della "produzione di energia" e sono essenziali per mantenere vive le cellule dato che, quando le loro membrane divengono permeabili, essi giocano un ruolo chiave nella morte cellulare. Uno dei meccanismi mediante i quali si verifica la permeabilizzazione della membrana mitocondriale è l'apertura di un complesso multiproteico, chiamato "poro" per la transizione della permeabilità mitocondriale, che può essere utilizzato come bersaglio di numerosi farmaci capaci di indurre morte cellulare. Tale poro è composto dall'associazione di numerose proteine tra cui il traslocatore del nucleotide adenina (ANT). Sono state caratterizzate quattro differenti isoforme di ANT, ma fino ad ora non è chiaro se queste proteine giocano un ruolo nella insorgenza o nella progressione del tumore. Tuttavia, visto che alcune isoforme sono state trovate sovraespresse in alcune neoplasie, è stato ipotizzato un loro ruolo nella resistenza all'induzione della morte apoptotica tipica delle cellule tumorali.

La nostra ricerca, cominciata un anno fa, era iniziata analizzando i livelli di espressione della proteina ANT mediante l'utilizzo di un anticorpo policlonale. In questo studio l'analisi Western Blot aveva evidenziato una significativa sovraespressione di ANT nei gliomi rispetto ai controlli ($p < 0,001$). Per comprendere meglio il ruolo giocato dalle singole isoforme della proteina ANT nei gliomi, abbiamo sviluppato la ricerca iniziando ad analizzare, mediante PCR quantitativa, i livelli di espressione delle 4 isoforme della proteina ANT in una serie di gliomi (20) e tessuti cerebrali di controllo. Le isoforme 1 e 2 sono risultate differenzialmente espresse nei gliomi di III e IV grado rispetto ai tessuti di controllo, mentre la loro espressione rimaneva invariata nei gliomi di II grado. In particolare, il 25% dei gliomi di III e IV grado presenta un forte aumento della espressione della isoforma 2, mentre il restante 75% è caratterizzato da una riduzione nella espressione della isoforma 1. Quindi, ciò che risulta variato nei gliomi di grado III-IV rispetto al grado II e ai controlli, è il rapporto ANT2/ANT1 ($p < 0,05$). Per comprendere il ruolo di tale squilibrio abbiamo sviluppato linee cellulari di glioma ingegnerizzate a sottoesprimere o sovraesprimere queste isoforme. Abbiamo analizzato gli effetti del cambiamento della loro densità sulla vitalità delle cellule tumorali e sulla chemioresistenza alla induzione di morte, mediante l'utilizzo di una serie di chemioterapici noti. In conclusione, occorre una più larga casistica per confermare questi dati preliminari, che sembrano comunque aprire prospettive molto interessanti.

Corrispondenza: Dr.ssa Rosina Amoroso, U.O. di Neurochirurgia, ASL 6, via Alfieri 36, 57100 Livorno (LI), tel. 0586-223330, fax 0586-223281, e-mail: rosinamoroso@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 203.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE I**□ Glioblastoma multiforme: 14 anni di sopravvivenza in paziente pluritrattato**

F. IMBESI, M. CERONI*, E. MARCHIONI*, R. STERZI, S. LIVIAN, E. BENERICETTI**

*U.O. di Neuro-Oncologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano*** U.O. di Neurologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia**** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Parma*

Presentiamo il caso clinico di un paziente lungo-sopravvive con diagnosi accertata di glioblastoma multiforme trattato con chirurgia e chemioterapia e alla recidiva chemioterapia-chirurgia e radioterapia.

Nell'aprile del 1994, in seguito a incidente automobilistico con trauma cranico, eseguiva TC encefalo che evidenziava ipodensità parietale destra, la RM encefalica area di iperintensità con impregnazione di mezzo di contrasto; viene operato presso la Neurochirurgia di Sondalo a novembre: glioblastoma multiforme.

Viene seguito con chemioterapia intraarteriosa con carboplatino ed etoposide per 6 cicli e ACNU e.v. a seguire dal 1995 al 1998 a Pavia. In seguito a stabilizzazione del quadro radiologico e clinico, la chemioterapia viene sospesa fino al 2002, quando, in seguito a ripresa di malattia, viene sottoposto nuovamente a chemioterapia endovenosa con

ACNU; il quadro si ristabilizzava per altri quattro anni durante i quali viene seguito solo radiologicamente; riprendeva la chemioterapia nel 2006 per ricomparsa di presa di contrasto e aumento del noto residuo in sede parietale destra; il trattamento deve essere sospeso dopo circa 10 cicli per comparsa di importante tossicità midollare in seguito all'accumulo delle numerose chemioterapie degli anni precedenti. Viene rioperato presso la Neurochirurgia di Parma a dicembre 2007: glioblastoma multiforme. Siamo in attesa del risultato genetico. Nel febbraio 2008 completa un ciclo di radioterapia conformazionale; all'esame neurologico si evidenzia una lieve emisindrome piramidale non deficitaria sinistra e le crisi parziali sensitivo-motorie, che si presentavano al momento della progressione di malattia, sono scomparse dopo i vari trattamenti chemioterapici in associazione all'oxcarbazepina che continua ad assumere.

Corrispondenza: Dr.ssa Francesca Imbesi, U.O. di Neuro-Oncologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", piazza Ospedale Maggiore 4, 20162 Milano (MI), tel. 02-64447007, fax 02-64442819, e-mail: imbesi7470@libero.it, www.ospedaleniguarda.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 204.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ Glioblastoma multiforme: due casi clinici a confronto

I. CAUSARANO, F. IMBESI, A. LA CAMERA*, M. COLLICE*, M. BRAMERIO**, R. STERZI

U.O. di Neuro-Oncologia,

** U.O. di Neurochirurgia,*

*** U.O. di Anatomia Patologica,*

Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano

Il primo paziente, un uomo di 55 anni, viene sottoposto a intervento chirurgico dopo riscontro di lesione emisferica destra esordita con crisi epilettiche sensitivo motorie e impaccio all'emisoma controlaterale, nel 2005. Viene sottoposto a radioterapia standard in associazione a chemioterapia con temozolomide secondo il protocollo Stupp e cicli di chemioterapia con temozolomide a seguire. In seguito al quadro di stabilizzazione clinica e radiologica e per la comparsa di tossicità midollare, si decide di sospendere la chemioterapia dal gennaio 2007. Il paziente è seguito radiologicamente con RM encefalo ogni quattro mesi ed è tuttora libero da malattia.

Il secondo paziente, un uomo di 40 anni seguito presso centro psichiatrico per disturbo bipolare, arriva presso il nostro Pronto Soccorso per peggioramento della sintomatologia

psichica, importante cefalea e dolore al rachide cervicale. Esegue durante il ricovero RM encefalo e midollo che evidenzia diffusa presa di contrasto leptomeningea. Il dubbio diagnostico iniziale per forma mieloproliferativa viene successivamente chiarito dalla nostra anatomia patologica: infiltrazione meningeale da glioblastoma multiforme. Le condizioni cliniche del paziente degenerano nel mese successivo fino all'exitus senza essere sottoposto a radio- e chemioterapia palliativa.

Il paziente con glioblastoma multiforme, secondo i dati presenti in letteratura, viene sottoposto a chirurgia, radio- e chemioterapia con una sopravvivenza media di 8-12 mesi; abbiamo presentato questi due casi particolari per evidenziare come ogni paziente costituisce comunque un caso unico con andamento diagnostico, clinico e terapeutico diverso.

□ **“Schedula intensa” di temozolomide nel trattamento di un glioblastoma in progressione di malattia**
Descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

F. ROMEO, S. TOSCANO, M. TRIPODI, V. FUMAI, R. CENTONZE, M. SANTANGELO, V. CONSERVA, M. FINA, G. MADDALENA, G. SETTEMBRINI, A. D'AGOSTINO

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale “Di Summa - A. Perrino”, Brindisi

INTRODUZIONE. L'efficacia della terapia con temozolomide (TMZ) nel trattamento dei gliomi di alto grado è limitata da un meccanismo acquisito di resistenza in relazione all'attività dell'enzima O-6-metilguanine-DNA-metiltransferasi (MGMT) che ripara i danni del DNA prodotti dal farmaco stesso nelle cellule tumorali. È accertato un decremento dell'attività dell'MGMT a seguito della somministrazione prolungata di basse dosi di TMZ. Da tale dato deriva il razionale per la somministrazione di TMZ a dosaggi minori e per tempi prolungati nel trattamento di un glioblastoma in progressione di malattia.

CASO CLINICO. Paziente di 53 anni, già sottoposto ad intervento chirurgico di exeresi macroscopicamente totale di un processo espansivo frontale sinistro (agosto 2003, istologia: glioblastoma). Nell'immediato post-operatorio ha eseguito radioterapia e chemioterapia con TMZ secondo protocolli standard. Nel novembre 2006: nuovo intervento chirurgico per recidiva loco-regionale della neoplasia (asportazione più chemioterapia locale con carmustina); in seguito cicli a dosaggi standard di chemioterapia con TMZ (150 mg/m² per 5 giorni ogni 28 giorni). Nel mese di aprile 2007 uno studio RM encefalo documenta una progressione di malattia (infiltrazione del corpo calloso con interessamento controlaterale). Si decide, in accordo con il paziente

(Karnofsky Performance Score di 60%), di somministrare temozolomide in maniera non convenzionale: 100 mg/m² per 28 giorni. Da riferire una buona tollerabilità della terapia durante tale somministrazione (status neurologico stazionario, controlli ematologici nella norma). Due successivi esami RM encefalo (maggio e luglio 2007) documentano l'assenza di una progressione della malattia. Non è stata possibile la somministrazione di un nuovo ciclo intenso di TMZ per il peggioramento dei dati ematologici (piastrinopenia, linfopenia). Nel mese di ottobre 2007 uno studio RM encefalo rivela una significativa ripresa di malattia, che ha preceduto di poco l'exitus del paziente.

CONCLUSIONI. In letteratura sono descritte diverse tipologie di trattamento non convenzionale con temozolomide in caso di glioblastoma in progressione di malattia; in particolare: 75-100 mg/m² tre settimane sì, una no; 75-100 mg/m² una settimana sì, una no; di recente: dose iniziale di 200 mg/m², seguita da nove somministrazioni ogni 12 ore di 90 mg/m² (un ciclo ogni 28 giorni). La nostra esperienza è certamente limitata, ma intende comunque essere un contributo alla discussione in atto sull'utilizzo di “schede intense” di temozolomide e sulla loro efficacia in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia e tossicità relativa.

Corrispondenza: Dr. Francesco Romeo, Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale “Di Summa - A. Perrino”, Strada Statale 7 per Mesagne, 72100 Brindisi (BR), e-mail: francescoromeo@hotmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 206.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I**□ Trattamento a lungo termine con temozolomide (35 cicli) dopo trattamento con radioterapia conformazionale e concomitante temozolomide nei gliomi maligni**

M. SANTORO, C. CECCOTTI*, G. CONDEMI**, D. PINGITORE

*U.O. di Radiobiologia e Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro*** U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro**** U.O. di Oncologia Medica, Ospedale Civile, Siderno (Reggio Calabria)*

SCOPO. Allo stato attuale, lo standard di cura dei gliomi maligni è rappresentato da radioterapia concomitante a temozolomide (TMZ) seguita da terapia adiuvante con temozolomide. In questo lavoro noi abbiamo valutato la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza senza recidiva (RFS) e la tossicità in uno paziente affetto da tumore cerebrale, sottoposto a resezione chirurgica, radiochemioterapia e susseguente adiuvante temozolomide per complessivi 35 cicli.

MATERIALI E METODI. Nel 2005 è giunto alla nostra osservazione un uomo di 45 anni affetto da glioma maligno, ad istologia "astrocitoma di IV grado". Il paziente è stato trattato con radioterapia conformazionale (3D-CRT) (dose totale 6.000 cGy) e chemioterapia concomitante (TMZ: 75 mg/m²) per tutta la durata del trattamento radiante. Il volume trattato ha incluso nel campo di irradiazione la massa tumorale e un margine di 2,5 cm. Alla fine del trattamento concomitante (dopo 30 giorni) il paziente è stato sottoposto a valutazione della risposta mediante risonanza magnetica (RM) cerebrale, che mostrava persistenza di malattia, ed avviato a ricevere ulteriori sei cicli di TMZ (secondo lo schema 150 mg/m² giorni 1-5, ogni 28 giorni). Al termine del sesto ciclo di temozolomide, il paziente è stato sottoposto a RM cerebrale di restaging che ha evidenziato stabili-

tà di malattia. Sulla base del risultato ottenuto, in accordo con il paziente, abbiamo deciso di continuare con la somministrazione di temozolomide e di rivalutare periodicamente (ogni 3 mesi) attraverso imaging morfologico e funzionale (RM e PET/CT: positron emissions tomography/computed tomography) l'evoluzione della malattia. La risonanza magnetica cerebrale effettuata nel luglio 2007 mostrava persistenza della lesione ma con dimensioni ridotte (< 2 cm), pertanto il paziente è stato trattato con radioterapia stereotassica. Allo stato attuale al paziente è stato somministrato il 35° ciclo di temozolomide e la PET/CT, eseguita in data 15 febbraio 2008, ha mostrato "lieve progressione della lesione già nota in regione temporo-occipitale destra".

CONCLUSIONI. In letteratura è stato dimostrato che il ritardo della chirurgia, il KPS > 70 e la dose totale di radioterapia e di temozolomide influenzano in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza globale e la sopravvivenza senza recidiva. In aggiunta, i dati da noi desunti dal presente caso, mostrano che il trattamento con TMZ a lungo termine, dopo concomitante 3D-CRT e TMZ è sicuro e che la TMZ è al momento l'agente più attivo del trattamento dei gliomi maligni.

Corrispondenza: Dr.ssa Mariacquila Santoro, U.O. di Radiobiologia e Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", via Pio X, 88100 Catanzaro (CZ), tel. e fax 0983-511598, e-mail: mariaquilasantoro@virgilio.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 207.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE I**□ Glioblastoma multiforme e morbo di Kaposi: caso clinico**

M.S. DE' SANTI, G. D'ACUNZI, C. DELLO IOIO*, G. GRIMALDI*, A. BARONE**

*U.O.C. di Neurochirurgia, ASL SA 1, Policlinico Ospedaliero "Umberto I", Nocera Inferiore (Salerno)*** U.O.C. di Onco-ematologia, ASL SA 1, Policlinico Ospedaliero "Umberto I", Nocera Inferiore (Salerno)**** Radioterapia Centro DAM, Nocera Inferiore (Salerno)*

Riportiamo il caso clinico di un paziente di 60 anni, di sesso maschile, operato nel gennaio 2007 di asportazione parziale di glioblastoma temporo-parietale destro. In corso di radioterapia e chemioterapia con temozolomide (75 mg/m²) il paziente manifesta una sindrome da ipertensione endocranica con presenza di grossa cisti liquorale temporale destra. La radioterapia viene sospesa e viene posizionato un Ommaya con catetere nella cavità cistica. Al miglioramento del quadro clinico il paziente continua chemioterapia con temozolomide 150 mg/m²/5 giorni/28 giorni e periodicamente, con frequenza ogni 15 giorni, viene svuotata attraverso l'Ommaya la cisti. In corso di terapia si manifesta un sarcoma di Kaposi con localizzazioni plantari, palmari e sul volto; per la sintomatologia algica viene trattato con radioterapia soprattutto a livello plantare con risoluzione del dolore.

Il morbo di Kaposi è caratterizzato da chiazze eritemato-angiomatose di grandezza e forma variabili e da lesioni papulo-nodulari di tinta rosso-violacea variamente rilevate. Dal punto di vista strutturale è caratterizzato da una componente cellulare ed una vascolare, con una cospicua proliferazione di fibroblasti ed una neoformazione di vasi, oltre alla presenza di "fessure" delimitate dai fibroblasti contenenti eritrociti travasati.

In genere sono colpiti pazienti immunodepressi con una deficienza immunologica secondaria. Nel caso del paziente da noi trattato potrebbe essere associata alla chemioterapia in corso, o potrebbe essere una semplice coincidenza di 2 patologie neoplastiche indipendenti. È ancora da dimostrare se ci sia o meno una correlazione; al momento il paziente sta continuando la chemioterapia con temozolomide.

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Serena de' Santi, Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia, Ospedale "Umberto I", via F. Ricco 50, 84014 Nocera Inferiore (SA), e-mail: serena.desanti@tiscali.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 208.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I

□ **Glioblastoma radio-indotto
in paziente affetto da medulloblastoma:
aspetti clinico-patologici e molecolari**

M. GESSI, E. MADERNA, S. GUZZETTI, G. CEFALO*, M. MASSIMINO*, C.L. SOLERO,
G. FINOCCHIARO, B. POLLO

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano
** Istituto Nazionale Tumori, Milano*

È noto che in seguito a radioterapia possono insorgere a distanza di alcuni anni neoplasie radioindotte, rappresentate a livello del cranio soprattutto dai meningiomi. Tuttavia sono state riportate anche neoplasie gliali ed in particolare glioblastomi, che insorgono in sedi insolite ed hanno un comportamento clinico aggressivo. Pochi casi di glioblastomi radioindotti sono stati descritti e studiati a livello molecolare, e i dati disponibili in letteratura indicano che tali neoplasie presentano alterazioni molecolari simili ai glioblastomi "primari" (amplificazione di EGFR ed assenza di mutazioni di p53).

Presentiamo un caso di glioblastoma cerebellare insorto otto anni dopo la radioterapia per medulloblastoma. La storia clinica del nostro paziente inizia all'età di 7 anni con la comparsa di atassia e conseguente indagine radiologica con RM che mostrava lesione cerebellare di 2,4 cm. Dopo la resezione chirurgica completa e la diagnosi istologica di medulloblastoma, il paziente è stato sottoposto a chemioterapia seguita da radioterapia (20,8 Gy whole brain + 59,8 Gy sulla lesione) e successiva chemioterapia di mantenimento. Il paziente è rimasto libero da malattia per circa otto anni

fino a comparsa di progressiva ipostenia all'emisoma sinistro con atassia, pertanto veniva sottoposto a RM che dimostrava la presenza di una nuova lesione cerebellare. Dopo resezione chirurgica parziale, all'esame istologico la lesione risultava essere un glioblastoma. Sono state eseguite indagini immunoistochimiche e molecolari su entrambe le lesioni asportate nel corso dei due interventi chirurgici: a carico del glioblastoma, l'analisi mutazionale per p53 ha mostrato una transizione C → G nel codone 176 e perdita di eterozigosi (LOH) del cromosoma 17p e 19q. Il glioblastoma presentava inoltre metilazione del promotore del MGMT, diffusa espressione di PTEN e non mostrava amplificazione di EGFR. Tali alterazioni molecolari non erano presenti a carico del medulloblastoma.

In conclusione, i nostri dati indicano un possibile ruolo sia della mutazione di p53 che della contemporanea ipermetilazione del gene promotore di MGMT nello sviluppo dei gliomi radio-indotti. In confronto ai dati di letteratura, i nostri risultati suggeriscono che i glioblastomi radio-indotti sono un gruppo eterogeneo di tumori con alterazioni molecolari comuni sia ai glioblastomi "primari" che ai "secondari".

Corrispondenza: Dr. Marco Gessi, U.O. di Neuropatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942260, fax 02-23942101, e-mail: mgessimd@yahoo.com, www.istituto-besta.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 209.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ Un raro caso di insorgenza di glioblastoma associato a recidiva di meningioma atipico in assenza di pregresso trattamento radioterapico

S. ROSSI, F. FERRARESE*, F. ETTORE**, A.P. DEI TOS, C. GIANNINI[◇]

U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale Regionale "Ca' Foncello", Treviso

** U.O. di Radioterapia, Ospedale Regionale "Ca' Foncello", Treviso*

*** U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Regionale "Ca' Foncello", Treviso*

◇ Department of Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

BACKGROUND. La coesistenza di due neoplasie cerebrali primitive nello stesso paziente è un'evenienza rara. Pochi sono i casi riportati in letteratura di coesistenza di neoplasia astrocitaria e neoplasia meningoteliale insorte nella stessa sede.

CASO. Si tratta di un paziente di 80 anni, che nel novembre 2007 si presentava all'attenzione clinica con deficit dell'arto superiore destro, perdita di memoria ed afasia motoria, per cui veniva ricoverato presso l'Unità Operativa di Neurochirurgia del nostro Ospedale. Il paziente aveva una pregressa storia di meningioma atipico del lobo frontale di sinistra, per il quale era stato sottoposto ad intervento chirurgico nel giugno 2005 (grado di resezione Simpson 2), non seguito da alcuna terapia complementare ma soltanto da controlli periodici. A seguito del nuovo ricovero, il paziente eseguiva una RM encefalica che dimostrava la presenza nel pregresso cavo chirurgico di una lesione espansiva con acquisizione irregolare e disomogenea del mezzo di contrasto, evidente nelle sequenze T1, di non univoca interpretazione. Il paziente veniva sottoposto a craniotomia con riscontro intra-operatorio di una lesione che infiltrava il parenchima cerebrale circostante e la dura.

L'esame istologico mostrava un astrocitoma di grado IV con morfologia fibrillare e gemistocitica, caratterizzato da un'augmentata attività mitotica, proliferazione microvascolare ed aree di necrosi (glioblastoma, WHO). Si osservava, inoltre, un'insolita proliferazione fibrosa desmoplastica stret-

tamente associata alla componente gliale, evidenziata anche dalla tricromica e dall'impregnazione argentea. L'immunoistochimica confermava la natura gliale della lesione, positiva con anticorpi anti-GFAP e S100 ed evidenziava un alto indice di proliferazione (Mib-1 positivo in circa il 40% delle cellule). Intimamente associata al glioblastoma, ma morfologicamente distinta, era presente inoltre una proliferazione meningoteliale con aree di ipercellularità, focolai di necrosi ed aumenta attività mitotica, coerente con recidiva di meningioma atipico (grado II, WHO). La natura meningoteliale di questa seconda componente neoplastica veniva confermata mediante indagine immunoistochimica dalla presenza di una forte positività per l'antigene epiteliale di membrana (EMA). Di conseguenza, la diagnosi istologica era quella di glioblastoma con desmoplasia associato a recidiva di meningioma atipico.

L'imaging post-operatorio confermava l'assenza di complicanze e la presenza di residuo di malattia nel cavo chirurgico. Clinicamente persisteva l'emisindrome sinistra con afasia motoria importante. In considerazione dell'età e del basso performance status, il paziente veniva avviato ad un programma radioterapico con 40 Gy in 16 frazioni con una tecnica 3D-CRT (3 Dimensional-Conformal Radiation Therapy). Il paziente ha terminato il trattamento alla fine del gennaio 2008.

CONCLUSIONI. Abbiamo descritto un caso eccezionale di coesistenza di glioblastoma associato a recidiva di menin-

Corrispondenza: Dr.ssa Sabrina Rossi, U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale Regionale "Ca' Foncello", piazza Ospedale 1, 31100 Treviso (TV), tel. 0422-322707, fax 0422-322705, e-mail: srossi@ulss.tv.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 210-211.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

gioma atipico. Il fatto che il paziente non sia stato sottoposto ad alcun trattamento radioterapico nell'intervallo di tempo intercorso tra il primo intervento del giugno 2005 ed

il re-intervento del novembre 2007 permette di escludere con certezza un'eventuale natura secondaria della neoplasia gliale.

□ **Localizzazione secondaria di glioblastoma
nel ganglio di Gasser**
Case report

A. DELLA PUPPA, G. PAVESI, M.P. GARDIMAN*, R. MANARA**, R. SCIENZA

U.O.C. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera-Università, Padova

** Servizio di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera-Università, Padova*

*** Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera-Università, Padova*

Gli Autori presentano un caso recentemente osservato di localizzazione di glioblastoma nel ganglio di Gasser.

Si tratta di un paziente che all'età di 18 anni è stato sottoposto ad asportazione di una lesione insulare destra risultata all'esame istologico un astrocitoma di grado IV secondo WHO. È stato eseguito trattamento radiante e chemioterapico concomitante ed adiuvante con temodal.

Il follow up radiologico non ha mostrato ad oggi recidive di malattia nella sede del pregresso intervento. Alle indagini più recenti è tuttavia comparsa una lesione espansiva in sede di cavo di Meckel a sinistra. Lesione che ai controlli

successivi è progressivamente aumentata di volume. Sono successivamente insorte alterazioni della sensibilità all'emifaccia omolaterale in territorio di I e II branca trigeminale. Vista la progressione della malattia, il paziente è stato sottoposto ad intervento per via subtemporale di asportazione della lesione che istologicamente è risultata essere un astrocitoma di grado IV secondo WHO.

Gli Autori presentano le caratteristiche cliniche, istopatologiche e radiologiche del caso. Nella letteratura mondiale risulta essere ad oggi il primo caso descritto di localizzazione di glioblastoma nel ganglio di Gasser.

□ **Emorragia cerebrale come evento di presentazione del glioblastoma multiforme: report di 2 casi**

S. CHIRIATTI, M. IACOANGELI, F. FORMICA, A. DI RIENZO, M. DOBRAN, L. ALVARO, M. SCERRATI

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

INTRODUZIONE. Le emorragie intraparenchimali in sede atipica rappresentano per il neurochirurgo ed il neuroradiologo una sfida diagnostico-terapeutica. Le emorragie lobari possono riconoscere molteplici eziologie: estensione di un focolaio emorragico da sede profonda, angiopatia amiloide, trauma, evoluzione emorragica di area ischemica, neoplasie primitive e secondarie, malformazioni vascolari. L'individuazione di un'emorragia cerebrale di origine neoplastica appare di fondamentale importanza riguardo all'iter terapeutico da far intraprendere al paziente. Circa il 7% delle emorragie atipiche sono causate da una sottostante neoplasia. Il 5-10% di tutti i tumori cerebrali possono dare sanguinamenti, essendo ciò dovuto al rapido accrescimento, all'ipervascolarizzazione ed all'alterata struttura microvascolare. In una percentuale di pazienti che va dal 9 al 58% l'evento emorragico rappresenta la prima manifestazione clinica di malattia. L'emorragia appare più frequente nelle lesioni ripetitive che in quelle cerebrali primitive. Tra queste ultime il glioblastoma multiforme è l'istotipo più comunemente chiamato in causa nei casi di emorragia intraparenchimale atipica di origine tumorale.

MATERIALI E METODI. Descriviamo il caso di 2 pazienti giunti alla nostra osservazione per la comparsa di alterazioni neurologiche conseguenti a focolai emorragici in sede atipica.

Nel dicembre 2005 una donna di 76 anni, in buone condizioni generali, giungeva alla nostra osservazione per cefalea intensa ed afasia di Wernicke. Allo studio TC encefalo si evidenziava una lesione emorragica a sede temporale sinistra retro-trigonale, con modesto effetto massa. L'approfondimento angiografico risultava negativo, pertanto non si poneva indicazione a trattamento chirurgico, con successi-

vo miglioramento neurologico e del quadro TC. Dimessa, la paziente veniva avviata ad un centro di riabilitazione, con completo recupero del disturbo afasico. A distanza di circa 8 mesi esordiva in acuto una ipostenia destra con disorientamento e rallentamento ideomotorio. Gli studi TC e RM encefalo con mezzo di contrasto mostravano stavolta, nella sede della pregressa emorragia, una lesione espansivo-infiltrativa marcatamente disomogenea con componente necrotico-colliquativa centrale, con segni di recente risanguinamento. L'analisi spettroscopica documentava un incremento dei rapporti colina-creatina e colina-N-acetilspartato. La paziente veniva sottoposta ad intervento di asportazione della lesione, con diagnosi istologica di glioblastoma multiforme (IV-WHO). Il successivo decorso post-operatorio era caratterizzato da un progressivo miglioramento clinico. Dimessa, la paziente veniva avviata al trattamento adiuvante.

Nel marzo 2006 un uomo di 79 anni veniva ricoverato per improvviso deterioramento di coscienza, coma ed anisocoria. All'esame TC encefalo si documentava vasto focolaio emorragico temporale destro, con adiacente falda ematica sottodurale acuta, trattato chirurgicamente. Il decorso post-operatorio era regolare, con completa ripresa funzionale neurologica. A distanza di 13 mesi il paziente presentava un episodio critico generalizzato, per cui eseguiva una TC encefalo con mezzo di contrasto, che mostrava un'ampia area di alterazione di segnale a sede temporale lobare destra, con disomogenea presa di contrasto periferica. Si procedeva ad intervento chirurgico di asportazione della lesione, con diagnosi di glioblastoma multiforme (IV-WHO). Il decorso post-operatorio era ancora una volta regolare ed il paziente veniva avviato al trattamento adiuvante.

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

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 213-214.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

CONCLUSIONI. L'evidenza neuroradiologica di focolaio emorragico in sede atipica deve, a nostro avviso, indurre il neurochirurgo ed il neuroradiologo ad una scrupolosa riflessione sulle ipotetiche cause sottostanti il sanguinamento.

Nella fase acuta appare sempre difficile effettuare approfondimenti diagnostici efficaci, a causa del mascheramen-

to che il versamento ematico produce sulle eventuali alterazioni di segnale specifiche della neoplasia. Tale disturbo può persistere anche a distanza di tempo dall'evento ictale. Si rende pertanto necessario un follow up accurato per i pazienti che manifestino emorragie cerebrali in sedi atipiche, tenendo presente che l'evoluzione clinica è sempre la migliore guida alle scelte diagnostiche.

□ **La RM in diffusione e perfusione nella valutazione del grading dei gliomi cerebrali**

C.F. MUCCIO, M. DE SIMONE, A. BARTOLINI, F. SAVARESE, A. CERASE*

U.O.C. di Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze, A.O.R.N. "G. Rummo", Benevento

** U.O.C. di Neuroradiologia, Policlinico "S. Maria alle Scotte", Siena*

OBIETTIVO. Valutare l'utilità della RM in diffusione (RMdiff) e perfusione (RMperf) nel distinguere i gliomi di basso grado (GBG) dai gliomi di alto grado (GAG).

MATERIALI E METODI. In 31 pazienti, 11 GBG (8 astrocitomi e 3 oligodendrogliomi di II grado) e 20 GAG (4 astrocitomi di III grado e 16 glioblastomi), sono stati sottoposti a studio RM 1,5 T comprensivo di RMdiff e RMperf. I dati sono stati elaborati con software dedicato e sono state costruite le mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC) e del volume cerebrale medio (rCBV). Per ciascuna lesione, con il posizionamento di ROI nelle aree solide delle lesioni, è stato misurato il minimo valore dell'ADC e la massima ratio del rCBV [ratio = rCBV (lesione) / rCBV (sostanza bianca controlaterale)]. Il confronto tra i valori

medi è stato condotto mediante test t di Student con $p < 0,05$ e con $p < 0,01$.

RISULTATI. Il valore medio del rCBV è stato $1,57 \pm 0,62$ nei GBG e $4,44 \pm 1,43$ nei GAG con una differenza fra le medie altamente significativa ($p < 0,01$). Il minimo valore dell'ADC è stato $1,25 \pm 0,26 \times 10^3$ mm²/sec nei GBG e $1,03 \pm 0,27 \times 10^3$ mm²/sec nei GAG con una differenza tra le medie significativa per $p < 0,05$, ma non significativa per $p < 0,01$ ($p = 0,04$).

CONCLUSIONI. La RM in diffusione e perfusione sono utili nel differenziare i gliomi di basso grado dai gliomi di alto grado. Lo studio con RM in perfusione sembra essere superiore rispetto alla RM in diffusione nella valutazione del grading tra gliomi di basso grado e gliomi di alto grado.

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I

□ **Presentazione emorragica di oligodendroglioma primitivo del tronco encefalico con aspetti clinici e neuroradiologici evocativi di cavernoma del tronco encefalico**
Descrizione di un caso e revisione della letteratura

G. FARACA, L.V. BERRA, N. ZULLO, A. AMPOLLINI, L. RAINA, D. SCHIFFER*,
 R. SOFFIETTI**, P. CARASSAI***, C. MUSSO

U.F. di Neurochirurgia, Ospedale Regionale "U. Parini", Aosta,

e U.F. di Neurochirurgia, Clinica "Eporediese", Policlinico di Monza, Ivrea

** Centro di Ricerca di Neuro-Bio-Oncologia, Policlinico di Monza, Università degli Studi, Torino*

*** Divisione di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, Torino*

**** Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Regionale "U. Parini", Aosta*

Gli oligodendrogliomi primitivi del tronco encefalico sono entità rare.

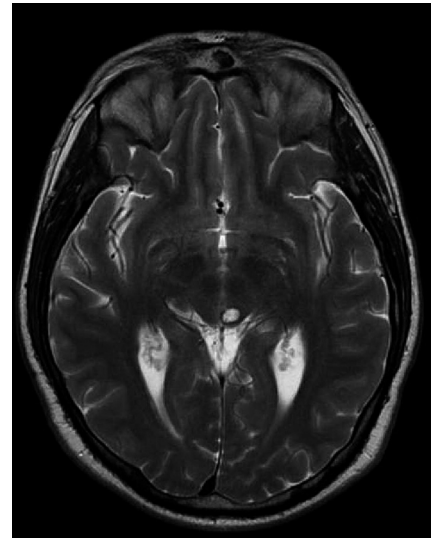
In questo lavoro descriviamo il caso di un oligodendroglioma primitivo del mesencefalo, osservato in un paziente di 44 anni, con una insolita presentazione clinica e neuroradiologica.

L'esordio clinico era stato caratterizzato da diplopia, cefalea e confusione, insorti acutamente. Le immagini di tomografia computerizzata e di risonanza magnetica evidenziavano una massa a livello del collicolo superiore di sinistra, con segni di recente sanguinamento, suggerendo la diagnosi di cavernoma del tronco.

Il paziente è stato sottoposto ad intervento di asportazione macroscopicamente radicale della lesione, attraverso un approccio infratentoriale supracerebellare.

Le analisi istologiche e le indagini genetiche hanno portato alla diagnosi di oligodendroglioma a basso grado di malignità (II OMS), con presenza di emorragia intratumorale.

Figura 1. RM in sequenza T2 che mostra la lesione del collicolo superiore a sinistra con cercine periferico ipointenso da depositi di emosiderina.



Corrispondenza: Dr.ssa Giovanna Faraca, U.F. di Neurochirurgia, Ospedale Regionale "U. Parini", viale Ginevra 1, 11100 Aosta (AO), tel. 0165-543933, fax 0165-543264, e-mail: giofaraca@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 216.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ **Astrocitoma pilocitico ottico-chiasmatico: case report**

M. SICIGNANO, R. MERLI, G. GRIMOD, C. BREMBILLA, A. SIGNORELLI, F. BIROLI

U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, Bergamo

L'astrocitoma pilocitico è un tumore del sistema nervoso centrale più frequentemente diagnosticato nei bambini o nei giovani adulti. È classificato come grado 1 nella WHO ed ha un'origine istopatologica gliale. Normalmente questi tumori sono caratterizzati da un decorso clinico benigno con lungo periodo di overall survival e alte percentuali di remissione completa. La localizzazione diencefalica ed in particolare ottico-chiasmatica è quella che presenta peggior outcome in termini di qualità di vita considerando la percentuale di severi gradi di complicanze che ne scaturiscono; tale affermazione è legata anche alla maggiore frequenza di diffusione di malattia per via liquorale.

Viene presentato il caso di una bambina di 6 anni che è giunta alla nostra attenzione per amaurosi in occhio destro, severo ipovisus in occhio sinistro, pubertà precoce e cefalea. Le indagini neuroradiologiche hanno evidenziato la presenza di lesione espansiva a livello della regione ipotalamo-chiasmatica con estensione al terzo ventricolo e coinvolgimento dei nervi ottici, del chiasma, delle arterie carotidi e delle cerebrali anteriori; erano inoltre presenti plurime localizzazioni di piccole dimensioni a livello midollare.

La paziente è stata sottoposta ad intervento di asportazione subtotale della lesione a sede ipotalamo-chiasmatica. L'esame istologico ha precisato trattarsi di astrocitoma pilocitico. Successivamente intervento di derivazione ventricolo-peritoneale per idrocefalo. Il decorso post-operatorio è stato caratterizzato dalla persistenza dei deficit visivi e di panipopituitarismo e dalla comparsa di diabete insipido. La piccola è stata successivamente trattata a chemioterapia con CDDP/etoposide complessivamente per un anno, esitata in stabilizzazione della malattia. A circa tre anni dal termine del trattamento la paziente ha però manifestato ad un controllo RM una ripresa di malattia a livello chiasmatico con diffusione al tronco encefalico ed al mesencefalo, al midollo allungato e cono midollare; è stata quindi iniziata una chemioterapia di seconda linea.

Il decorso di questi tumori, localizzati in questa sede anatomica appare, anche in accordo con i dati della letteratura, imprevedibile. Il trattamento chirurgico con "gross total removal" della lesione (seppur raccomandato) risulta essere difficoltoso e gravato da importanti rischi per la qualità della vita del paziente.

Corrispondenza: Dr. Francesco Birolì, Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo (BG), e-mail: fbiroli@ospedaliriuniti.bergamo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 217.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ Xantoastrocitoma cerebrale: esposizione di tre casi clinici

M. SICIGNANO, R. MERLI, F. DE GONDA, O. SANTONOCITO, S. PERICOTTI*, E. CANDIAGO*, F. BIROLI

U.O. di Neurochirurgia,

** U.O. di Anatomia Patologica,
Ospedali Riuniti, Bergamo*

Lo xantoastrocitoma pleomorfo è una neoplasia molto rara appartenente alla serie gliale e tipica dei bambini e dei giovani adulti. Casi ben documentati di degenerazione maligna di xantoastrocitoma pleomorfo e di xantoastrocitoma pleomorfo anaplastico primitivo sono molto rari in letteratura. In questo lavoro vengono presentati tre casi clinici: un caso di uomo adulto con degenerazione maligna di xantoastrocitoma pleomorfo e due casi con diagnosi primitiva di xantoastrocitoma anaplastico.

Il primo caso riguarda un uomo di 44 anni che esordì presentando una crisi comiziale parziale seguita 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 totale. L'esame istologico risultò coerente con diagnosi di xantoastrocitoma pleomorfo. Non fu sottoposto né a radioterapia né a chemioterapia. Il paziente mostrò la completa risoluzione delle crisi. Circa sei anni dopo presentò recidiva di malattia nella medesima sede con ripresa di crisi comiziali. 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. Il paziente è stato quindi sottoposto a radioterapia frazionata, senza chemioterapia adiuvante.

Il secondo caso riguarda un bambino di 6 anni arrivato alla nostra attenzione per persistente cefalea (3 mesi) e comparsa di un deficit del VII nervo cranico destro di tipo centrale. Le indagini neuroradiologiche hanno mostrato una le-

sione espansiva a sede temporale sinistra che è stata rimossa chirurgicamente in modo completo. L'esame istologico ha precisato trattarsi di xantoastrocitoma pleomorfo anaplastico. Il decorso clinico è stato privo di complicanze. Il piccolo è stato successivamente trattato con chemioterapia, trapianto di cellule staminali, radioterapia frazionata ed una successiva chemioterapia di mantenimento.

Il terzo caso è rappresentato da una donna di 28 anni che è arrivata alla nostra attenzione per disequilibrio ed emianopsia laterale omonima sinistra causata da una lesione espansiva a sede temporo-mesiale sinistra. La lesione è stata completamente asportata. La paziente ha avuto un decorso clinico regolare. In seguito è stata trattata con radioterapia frazionata e con chemioterapia adiuvante.

Per il primo paziente il follow up è giunto a 9 anni dal primo intervento ed a 5 anni dal secondo; per gli altri due pazienti è giunto a due anni dalla diagnosi; in tutti i tre casi il follow up neuroradiologico con RM non mostra ad oggi ripresa di malattia.

In rapporto ai dati riportati in letteratura sono stati individuati come fattori prognostici il grado di resezione (per il progression free survival), l'attività mitotica e la presenza di necrosi (per l'overall survival). 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. Migliori indicazioni prognostiche e terapeutiche potrebbero venire dall'analisi di casistiche più ampie, dalle quali si potrebbero ottenere criteri di classificazione più precisi soprattutto per le lesioni più aggressive.

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I**□ Gliomatosis cerebri: un caso trattato con temozolomide con schedula intensificata "1 week on - 1 week off"**

E. TREVISAN, L. BELLO*, E. LAGUZZI, R. RUDÀ, R. SOFFIETTI

*U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, Torino*** Neurochirurgia e Farmacologia, Università degli Studi, Milano*

INTRODUZIONE. La gliomatosi cerebrale è una forma di glioma cerebrale che interessa almeno tre lobi, spesso bilaterale, con possibile coinvolgimento delle strutture sottotentoriali e del midollo spinale. È classificata come un glioma maligno (grado III) secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2007. Alcuni dati della letteratura suggeriscono un valore prognostico/predittivo della delezione di 1p/19q⁽¹⁾. Due studi^(2,3) hanno riportato che temozolomide è efficace nel trattamento di pazienti con diagnosi di gliomatosi (soprattutto nelle forme con componente oligodendrogliale). Le schedule intensificate con temozolomide potrebbero migliorare la risposta al trattamento e il TTP (time to progression). Presso la nostra Divisione è in corso uno studio di fase II, che prevede l'utilizzo di temozolomide con schedula intensificata (150 mg/m²/die per 7 giorni sì e 7 giorni no).

CASO CLINICO. Donna di 47 anni, che nel luglio del 2005 presentava una crisi parziale sensitiva all'arto superiore destro con secondaria generalizzazione. Alla RM encefalo con gadolinio si osservava una estesa lesione fronto-temporo-parietale sinistra, con il coinvolgimento di talamo, capsula interna e splenio del corpo calloso, senza evidente assunzione di mezzo di contrasto. La paziente veniva inizialmente sottoposta ad una biopsia stereotassica, che risultava essere poco dirimente per l'esiguità del materiale prelevato. Al controllo di RM dopo un mese dalla biopsia, si osservava un aumento dell'effetto massa della lesione nota, con deviazione della linea mediana e comparsa di irregolari e tenui strie di impregnazione contrastografica. Sentito un secondo parere neurochirurgico, la paziente veniva sottoposta ad exeresi parziale della lesione (ottobre 2005).

L'esame istologico deponesse per un oligodendroglioma di grado II, con 1p/19q non deleti. In considerazione della giovane età, del buon performance status e della natura oligodendrogliale della lesione è stata iniziata una terapia con temozolomide con schedula 1 week on - 1 week off a 150 mg/m²/die a partire da febbraio 2006. La paziente ha completato 18 cicli di trattamento (2 a dosaggio pieno e 16 a dosaggio ridotto per persistente leuco-linfopenia di grado 1-2). Il trattamento è stato ben tollerato, senza comparsa di effetti collaterali, ad eccezione della modesta tossicità ematologica e di un'infezione da herpes zoster a livello toracico durante l'ultimo mese di trattamento. Clinicamente la paziente ha avuto un miglioramento dell'ipostenia e del deficit motorio distale all'arto superiore destro, scomparsa delle crisi, con una riduzione parziale del residuo di malattia (major PR: major partial response alla RM). A 6 mesi dall'interruzione del trattamento la paziente è libera da recidiva di malattia.

DISCUSSIONE. La dimostrata efficacia del trattamento con temozolomide nella gliomatosi cerebrale merita ulteriori approfondimenti soprattutto riguardo le nuove schedule intensificate, che potenzialmente possono migliorare la risposta radiologica e il TTP, a scapito di una tossicità controllabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaloshi G., Everhard S., Laigle-Donadey F., Marie Y., Navarro S., Mokhtari K., Idbaih A., Ducray F., Thillet J., Hoang-Xuan K., Delattre J.Y., Sanson M.: Genetic mark-

Corrispondenza: Dott.ssa Elisa Trevisan, Unità Operativa di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, via Cherasco 15 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail: elisa.trevisan@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 219-220.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

- ers predictive of chemosensitivity and outcome in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2008; 70 (8): 590-595.
2. Levin N., Gomori J.M., Siegal T.: Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. *Neurology* 2004; 63 (2): 354-356.
 3. Sanson M., Cartalat-Carel S., Taillibert S., Napolitano M., Djafari L., Cougnard J., Gervais H., Laigle F., Carpentier A., Mokhtari K., Taillandier L., Chinot O., Duffau H., Honnorat J., Hoang-Xuan K., Delattre J.Y., ANOCEF group: Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004; 63 (2): 270-275.

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I

□ **Idrocefalo triventricolare causato da tumore glio-neuronale formante rosette: descrizione di due casi**

R. VITALIANI, M. BENDINI*, S. ROSSI**, S. LAMON***, M. MORO^{◇◇}, F. ETTORRE^{◇◇}, F. FERRARESE[◇]

U.O. di Neurologia,

** U.O. di Neuroradiologia,*

*** U.O. di Anatomia Patologica,*

**** U.O. di Oncologia,*

◇ U.O. di Radioterapia,

◇◇ S.C.C. di Neurochirurgia,

Ospedale Regionale "Ca' Foncello", Treviso

All'interno della classificazione WHO dei tumori cerebrali la categoria dei tumori neuronali e glio-neuronali non è uniforme e contiene numerose entità che si diversificano per espressione fenotipica e morfologica. Recentemente nella classificazione WHO del 2007 sono state riconosciute 8 nuove entità istopatologiche tra cui il tumore glio-neuronale formante rosette. Questa tipologia di tumore è stata descritta per la prima volta da Kuchlmeister et al. nel 1995 e successivamente confermata da Komori et al. nel 2002. Riportiamo due pazienti presentatesi alla nostra attenzione per idrocefalo triventricolare secondario a neoplasia della regione epifisaria-mesencefalica risultati all'esame anatomicopatologico essere tumori glio-neuronali formanti rosette. Il primo caso, una donna di 56 anni, era giunta all'osservazione nel giugno 2003 per cefalea e difficoltà nella marcia. La paziente eseguiva allora una RM encefalica che dimostrava la presenza di una lesione espansiva interessante la pineale, il collicolo superiore sinistro del mesencefalo ed il talamo e determinante compressione dell'acquedotto di Silvio con sviluppo di idrocefalo triventricolare. La paziente veniva quindi sottoposta a trattamento chirurgico di asportazione parziale della lesione. Seguiva follow up clinico e radiologico. Nel gennaio 2007 è stato osservato un in-

cremento della malattia alla RM encefalica per cui la paziente è stata sottoposta a trattamento radioterapico (3 Dimensional-Conformal Radiation Therapy: 3D-CRT 50,4 Gy in 28 settimane) con significativa riduzione della lesione. All'ultima valutazione del settembre 2007 la paziente si presentava sostanzialmente asintomatica e non assumeva alcuna terapia. Il secondo caso, un uomo di 59 anni, giungeva all'osservazione nel giugno 2005 per astenia, sonnolenza ed instabilità della marcia. Veniva allora eseguita una RM encefalica che dimostrava la presenza di una lesione interessante la lamina quadrigemina del mesencefalo con occlusione dell'acquedotto di Silvio determinante idrocefalo triventricolare. Il paziente veniva quindi sottoposto a trattamento chirurgico con ventricolostomia e biopsia della lesione mesencefalica. Ad una RM encefalica eseguita a 5 mesi dall'intervento si evidenziava una progressione di malattia per cui si decideva per trattamento radioterapico (3D-CRT 50,4 Gy in 28 settimane) che il paziente ha eseguito con significativa riduzione della lesione. Il tumore glio-neuronale formante rosette è un'entità rara di cui non sono ancora completamente chiare la natura e le strategie terapeutiche da adottare per cui è auspicabile un attento follow up dei pazienti e la raccolta di un numero maggiore di casi.

Corrispondenza: Dr.ssa Roberta Vitaliani, U.O. di Neurologia, Ospedale Regionale "Ca' Foncello", piazza Ospedale 1, 31100 Treviso (TV), tel. 0422-322529, fax 0422-322533, e-mail: roberta.vit@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 221.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ **Tumore misto gangliocitoma-adenoma: studio morfologico, immunoistochimico ed ultrastrutturale di un caso**

O.V. CORRIERO, I. ESPOSITO, M. CERVASIO*, L.M. CAVALLO, F. ESPOSITO, D. SOLARI,
M. DEL BASSO DE CARO*, G. PETTINATO*, P. CAPPABIANCA

*Cattedra di Neurochirurgia,
* Cattedra di Anatomia Patologica,
Università degli Studi "Federico II", Napoli*

I gangliocitomi sono tumori del sistema nervoso centrale in cui i neuroni, di aspetto maturo (cellule gangliari), rappresentano l'intera popolazione cellulare della lesione. Sono lesioni benigne, a lenta crescita, localizzate in genere nel pavimento del III ventricolo, nell'ipotalamo e nel lobo temporale. I gangliocitomi della regione sellare sono evenienze molto rare e noi presentiamo un caso in cui si è rilevata la concomitanza di tale lesione con un adenoma ipofisario GH-silent, evenienza ancora più rara.

È giunta alla nostra osservazione una donna di 43 anni affetta da oligomenorrea ed emianopsia bitemporale. Una valutazione della funzionalità ipofisaria pre-operatoria ha mostrato una diminuzione dei valori ematici basali delle gonadotropine (FSH: 1,2 mU/ml, valori normali: 5-18; LH: 0,6 mU/ml, valori normali: 5-18) e della prolattina (PRL: 1,8 ng/ml, valori normali: 1,3-25). Due anni prima aveva riferito la comparsa di amenorrea secondaria, per la quale aveva praticato terapia medica con cabergolina, ottenendo il ripristino dei normali cicli mestruali. Uno studio di risonanza magnetica pre-operatoria aveva messo in luce la presenza, nel contesto di un cavo sellare aumentato di volume, di

una lesione ipointensa in T1, dotata di disomogeneo "enhancement" contrastografico, ad estensione intra-, sopra- e parasellare sinistra, compatibile con la diagnosi di macroadenoma ipofisario. La paziente è quindi stata sottoposta ad intervento chirurgico di rimozione della lesione per via endoscopica endonasale transsfenoidale.

L'esame istologico del campione operatorio ha mostrato un tumore bifasico, composto da un adenoma ipofisario e da un clusters di cellule gangliari immerse in un background fibrillare. Le cellule adenomatose hanno mostrato, inoltre, immunoreattività focale per il GH. Il quadro è risultato quindi compatibile con tumore ipofisario misto gangliocitoma/adenoma GH secernente (possibile variante a granuli sparsi secondo WHO).

È estremamente raro trovarsi di fronte ad un quadro di tumore ipofisario misto gangliocitoma/adenoma e soprattutto, è impossibile distinguere un adenoma ipofisario da un gangliocitoma ipofisario basandosi solo sulla base del quadro clinico e degli studi endocrinologici e neuroradiologici pre-operatori e sulla base dell'aspetto macroscopico della lesione.

Corrispondenza: Prof. Paolo Cappabianca, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462582, fax 081-7462497, e-mail: paolo.cappabianca@unina.it, www.neurosurgery.unina.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 222.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I**□ Trattamento neuroendoscopico dei tumori cistici ventricolari**

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

Divisione di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

La resezione chirurgica dei tumori paraventricolari, anche se macroscopicamente radicale, può talvolta essere seguita dalla formazione di cisti satelliti espansive ed occludenti le cavità ventricolari, con conseguente ipertensione endocranica. La parete di tali cisti in alcuni casi è legata a processi di tipo cicatriziale, in altri è un prodotto della crescita tumorale. In passato, la fenestrazione chirurgica a cielo aperto è stata indicata come la tecnica da seguire per risolvere rapidamente l'ipertensione endocranica, ma è sicuramente invasiva e possibile causa di ulteriori danni al parenchima circostante. La neuroendoscopia è una tecnica mininvasiva ormai ampiamente usata con successo per la fenestrazione delle cisti aracnoidali intraventricolari e dei craniofaringiomi cistici. Per tale motivo, abbiamo voluto applicare la stessa tecnica per la marsupializzazione e disostruzione delle vie liquorali in 7 pazienti che presentavano una cisti tumorale intraventricolare con associata ipertensione endocranica da occlusione delle vie liquorali.

L'età variava da 16 a 66 anni e tutti i pazienti erano stati operati precedentemente di asportazione chirurgica di: metastasi paratrigonale, teratocarcinoma della pineale, oligoastrocitoma occipitale, glioblastoma frontale, epidermoide del IV ventricolo, 2 craniofaringiomi. In 4 casi era associato idrocefalo, mentre negli altri la dilatazione del ventricolo escluso consentiva comunque la neuronavigazione con il neuroendoscopio flessibile. In 1 caso di cisti del trigono il punto di ingresso era individuato con il neuronavigatore. In tutti i casi si otteneva la marsupializzazione della cisti tu-

morale con il sistema ventricolare. In 2 casi si associava la settostomia, in 2 la terzo ventricolo-cisternostomia, in uno l'acquedottoplastica. Nei 2 craniofaringiomi, invece, è stato posizionato sotto visione diretta il catetere intracistico collegato al serbatoio di Ommaya per la successiva chemioterapia intratumorale con bleomicina. Solo in 2 casi dopo circa 1 mese si aveva la recidiva della cavità cistica: in 1 caso si ripeteva la marsupializzazione con successo definitivo, nell'altro si preferiva l'asportazione chirurgica tradizionale del tumore solido ripristinando la circolazione del liquor. Al follow up tra 1 e 6 anni, 4 pazienti non presentano ripresa della sintomatologia né evoluzione della malattia oncologica. Altri 2 (1 glioblastoma ed 1 teratocarcinoma) venivano persi, dopo 6 mesi e 11 mesi dal trattamento neuroendoscopico, per ricrescita della massa tumorale maligna, nonostante la terapia adiuvante, ma non per recidiva della cisti tumorale. In conclusione, la marsupializzazione neuroendoscopica dei tumori cistici ventricolari, quando non è possibile o necessaria la rimozione chirurgica del tumore, è una valida scelta per risolvere l'ipertensione endocranica. In un'unica procedura è anche possibile ristabilire la normale circolazione del liquor nel sistema ventricolare. La scarsa invasività della tecnica permette di eseguirla anche in caso di malattia oncologica maligna, allo scopo di proseguire la terapia adiuvante in assenza di ipertensione endocranica. Nei casi affetti da tumori a lenta crescita è definitiva, e comunque ripetibile senza ulteriori rischi per il paziente.

Corrispondenza: Dr. Piero Andrea Oppido, Divisione di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52666797, fax 06-5266.6144, e-mail: oppido@ifp.it, www.ifp.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 223.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ **Displasia fibrosa del clivus: case report**

A. DI RIENZO, M. IACOANGELI, S. CHIRIATTI, M. GLADI, L. ALVARO, M. DOBRAN,
F. FORMICA, M. SCERRATI

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

INTRODUZIONE. La displasia fibrosa è una ben nota condizione patologica che colpisce lo scheletro cranio-facciale. Solo raramente questa lesione interessa il basicranio ed in particolare l'area del clivus. Peraltro, considerate le abituali caratteristiche dei processi tumorali di quest'area (bassa malignità con alta invasività locale e tendenza a recidivare), le lesioni benigne di questa regione ad andamento lentamente evolutivo pongono il dubbio di un eventuale trattamento mediante approcci altamente invasivi. Presentiamo in questa sede un caso di displasia fibrosa del clivus trattato mediante approccio mini-invasivo endoscopico puro per via transnasale, neuronavigazione-assistito, discutendone presentazione clinica, caratteristiche radiologiche ed evoluzione.

MATERIALI E METODI. Nel gennaio 2006 un paziente di 52 anni giungeva alla nostra osservazione a seguito di un politraumatismo da incidente della strada con trauma cranico commotivo. Alla TC encefalo eseguita in urgenza veniva documentata la presenza di una voluminosa lesione espansiva interessante la superficie antero-inferiore destra del clivus, con estensione all'adiacente sfenoide. Una TC a strato sottile mostrava un assottigliamento della corticale ossea, con rigonfiamento dell'area affetta. Alla RM la lesione presentava ipointensità di segnale nelle sequenze T1 e T2 Spin-Echo ed un modesto ed omogeneo enhancement. Sulla base delle caratteristiche radiologiche e dell'assoluta negatività dell'obiettività neurologica, il paziente veniva rivalutato a distanza di 3 e 6 mesi mediante RM e TC, che documentavano un modesto incremento volumetrico della

lesione. Nel settembre 2006 si decideva di procedere ad intervento di asportazione per via transsfenoidale endoscopica pura, neuronavigazione-assistita. All'intervento la lesione presentava aspetto a "riso soffiato" e veniva asportata fino al raggiungimento di bordo osseo compatto.

RISULTATI. Il decorso post-operatorio era regolare, permanendo negativa l'obiettività neurologica. Il paziente veniva dimesso in quinta giornata post-operatoria. L'esame istologico della lesione risultava positivo per displasia fibrosa. Ai successivi controlli RM e TC a 3, 6, 12 mesi non si osservava recidiva della lesione.

CONCLUSIONI. La rarità del coinvolgimento del clivus da parte della displasia fibrosa non permette di stabilire un atteggiamento univoco nel trattamento di questa lesione. D'altra parte, la storia naturale della displasia fibrosa nelle forme interessanti il massiccio facciale è caratterizzata da una progressiva deformità ossea, che può arrivare a richiedere interventi estesamente demolitivi seguiti da complesse ricostruzioni. Nel caso trattato, date le dimensioni della lesione e la sua evoluzione, tenuto conto della storia naturale della malattia e della sede, si riteneva opportuno procedere al trattamento chirurgico. D'altra parte, l'utilizzo di un approccio mini-invasivo transnasale endoscopico puro guidato da neuronavigazione consentiva l'eradicazione della lesione, in assenza di complicanze. Riteniamo pertanto che tale approccio possa rappresentare in questi pazienti una valida alternativa ai trattamenti chirurgici più invasivi e ad alto rischio di morbilità.

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE I

□ **Astrocitoma pilocitico della regione di ingresso della radice del nervo trigemino: un raro caso di glioma extraparenchimale**

F. FORMICA, M. IACOANGELI, A. DI RIENZO, M. DOBRAN, S. CHIRIATTI, L. ALVARO, E. MORICONI, M. SCERRATI

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

Ad eccezione dei pazienti in età pediatrica affetti da neurofibromatosi di tipo II, i tumori dell'angolo ponto-cerebellare (APC) costituiscono un'entità estremamente rara. La stragrande maggioranza dei gliomi dell'APC, in qualunque fascia di età, costituiscono in realtà la componente esofitica di tumori primitivi intrinseci del tronco encefalico o del cervelletto.

Riportiamo di seguito il caso di un astrocitoma pilocitico ad origine dalla radice del nervo trigemino di destra, completamente separato dal tronco encefalico e dal cervelletto. Una donna di 43 anni, senza alcuna manifestazione cutanea riferibile ad un'eventuale sindrome neurocutanea, è giunta alla nostra osservazione lamentando, da circa un anno, parestesie a carico del territorio sotteso dalla seconda branca

del V nervo cranico di sinistra. Uno studio RM encefalo pre-operatorio aveva rilevato dati riferiti in prima ipotesi ad uno schwannoma del nervo vestibolare di sinistra. Tale lesione è stata completamente asportata mediante un approccio suboccipitale retro-sigmoideo sinistro, con l'ausilio del monitoraggio elettromiografico intra-operatorio del nervo facciale omolaterale. Questo sembra essere il primo caso di un astrocitoma pilocitico della regione d'ingresso della radice del V nervo cranico descritto nell'adulto, nonché il terzo caso in assoluto di un glioma primitivo a carico dell'APC. Prendendo spunto dai reperti RM encefalo e dalle evidenze intra-operatorie riteniamo che il punto di origine di questi tumori estremamente rari possa essere la regione di ingresso nel tronco encefalico del nervo cranico interessato.

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

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 225.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II

□ **Impiego della RM con perfusione nella valutazione precoce della risposta al trattamento radiochirurgico nelle metastasi cerebrali**

C. MANTOVANI, L. RIZZO*, U. RICARDI, D. GNED*, D. SARDO*, A. BOTTICELLA, G. BELTRAMO,
S. ZEME**, N. GIAJ LEVRA, R. RUDÀ***, S. GRECO CRASTO****

Divisione di Radioterapia, Università degli Studi, Torino

** Istituto di Radiologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Azienda Ospedaliero Universitaria
"S. Luigi Gonzaga" di Orbassano, Università degli Studi, Torino*

*** Divisione di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette", Torino*

**** Divisione di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Giovanni Battista Molinette", Torino*

***** Divisione di Radiodiagnostica II Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero Universitaria
"S. Giovanni Battista Molinette", Torino*

INTRODUZIONE. La valutazione della risposta al trattamento radioterapico nei tumori cerebrali viene generalmente effettuata tramite RM dell'encefalo con mezzo di contrasto, eseguita a distanza di 4-6 settimane dal termine del trattamento, con la determinazione delle dimensioni della lesione tumorale e delle variazioni nell'enhancement a carico del tessuto patologico e cerebrale sano. La RM con perfusione fornisce informazioni relative alla vascolarizzazione e all'angiogenesi tumorale. L'obiettivo del nostro studio è valutare se l'impiego della RM con perfusione pre-trattamento e nel corso del follow up, con la relativa misurazione dei valori di CBV (cerebral blood volume), possa predire la risposta al trattamento radiochirurgico delle metastasi cerebrali.

MATERIALI E METODI. 18 pazienti con 23 lesioni sono sta-

ti sottoposti ad una RM con perfusione prima del trattamento radioterapico, a distanza di sei settimane dal trattamento e successivamente con cadenza trimestrale fino alla progressione di malattia, con determinazione dei relativi valori di CBV. Ciascuna determinazione di CBV è stata correlata alla risposta clinico-strumentale. Il trattamento radiochirurgico prevedeva la somministrazione di una dose di 18 Gy (range: 15-24 Gy) prescritti sull'isodose dell'80% tramite archi multipli non coplanari mediante acceleratore lineare dedicato. Nel nostro Istituto la radiochirurgia viene correntemente impiegata nei pazienti in RPA (Recursive Partitioning Analysis) classe I-II affetti da 1-3 metastasi cerebrali di dimensioni inferiori ai 3 cm.

RISULTATI. L'analisi finale dei dati è in corso, i risultati verranno presentati in sede congressuale.

Corrispondenza: Dr.ssa Cristina Mantovani, Divisione di Radioterapia, Università degli Studi, via Genova 3, 10100 Torino (TO), tel. 011-6336626, fax 011-6336614, e-mail cristina.mantovani@tin.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 226.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ **Confronto tra tecnica di perfusione con TC multistrato a 4 strati e RM nella valutazione dei gliomi di alto grado**

M. DE SIMONE, C.F. MUCCIO, G. ESPOSITO, G. IORIO*, A. CERASE**

U.O.C. di Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze, A.O.R.N. "G. Rummo", Benevento

** U.O.C. di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, A.O.R.N. "G. Rummo", Benevento*

*** U.O.C. di Neuroradiologia, Policlinico "S. Maria alle Scotte", Siena*

OBIETTIVI. Confrontare i risultati delle tecniche di perfusione con TC (TCperf) e RM (RMperf) nello studio di tredici gliomi di alto grado (IV grado) (GAG) in 13 pazienti.

MATERIALI E METODI. L'esame TC perfusione è stato eseguito su apparecchio a 4 file di detettori mediante 2 scansioni di spessore di strato di 10 mm ripetute ciascuna 40 volte durante l'iniezione e.v. di mezzo di contrasto iodato (40 ml) alla velocità di 5 mml/sec.

Lo studio RM perfusione è stato eseguito su apparecchio 1.5 T con sequenze EPI-SE mediante 13 scansioni di 7 mm di spessore ripetute ciascuna 40 volte durante infusione di mezzo di contrasto paramagnetico (0,1 mol/kg) alla velocità di 5 mml/sec. Per ciascuna lesione è stata calcolata la ra-

tio del massimo volume cerebrale (rCBV) della porzione solida della lesione rispetto alla sostanza bianca controlaterale [ratio = rCBV (lesione) / rCBV (sostanza bianca controlaterale)]. Il confronto tra i valori medi del rCBV in TCperf e RMperf è stato condotto mediante test t di Student ($p < 0,05$).

RISULTATI. I valori medi del rCBV dei GAG sono risultati $8,22 \pm 3,81$ (range: 3,2-15,9) alla TCperf e $6,16 \pm 2,66$ (range: 2,7-10,8) alla RMperf. La differenza tra le medie non è stata statisticamente significativa ($p = 0,12$).

CONCLUSIONI. La nostra esperienza ha dimostrato che le tecniche TCperf e RMperf sembrano sovrapponibili nello studio del rCBV dei GAG.

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II

□ Risultati preliminari del trattamento combinato (chirurgia, carmustina impianto, radioterapia, temozolomide) nei gliomi maligni

A. PUNZO, G. AMBROSIO, G. IANNICIELLO, A. MARANO*, M. CARANDENTE

*U.O. di Neurochirurgia d'Urgenza,
U.O. di Neurochirurgia Funzionale,
Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli", Napoli*

I gliomi maligni (glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplastico, oligoastrocitoma anaplastico, oligodendroglioma anaplastico) rappresentano i tumori cerebrali primitivi più frequenti in età adulta. Il loro trattamento richiede un approccio multidisciplinare: chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Fino a pochi anni fa il ruolo della chemioterapia nel trattamento dei gliomi maligni era limitato per la scarsa efficacia e l'elevata tossicità correlata alla difficoltà dei farmaci di superare la barriera emato-encefalica. In questi anni si è assistito a notevoli progressi nella chemioterapia dei tumori cerebrali. Sulla base di studi randomizzati la temozolomide (TMZ) e la carmustina impianto hanno dimostrato una buona efficacia ed una scarsa tossicità nel trattamento multimodale dei gliomi maligni. Il protocollo di Stupp (terapia con temozolomide concomitante alla radioterapia seguita da 12 cicli di terapia adiuvante di temozolomide) è diventato il trattamento chemioterapico standard di prima linea dei gliomi maligni. Tuttavia studi più recenti hanno dimostrato una maggiore sensibilità a tale terapia nei pazienti i cui tumori presentano un'ipermetilazione del promoter del gene per la riparazione dell'enzima 0-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT). Il Gliadel è un polimero biodegradabile contenente carmustina che ne consente l'impianto nella cavità chirurgica residua dopo l'asportazione radicale di gliomi maligni e il lento rilascio del chemioterapico localmente per 2-3 settimane. Sono in corso studi per valutare gli effetti del trattamento combinato nei gliomi maligni di chirurgia, carmu-

stina impianto, radioterapia e temozolomide concomitante e adiuvante.

Dal maggio 2006 presso la Neurochirurgia d'Urgenza e la Neurochirurgia Funzionale dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) "Cardarelli" di Napoli è iniziato uno studio sulla combinazione di tali trattamenti di cui illustriamo i risultati preliminari. Lo studio è stato condotto su 31 pazienti di età compresa fra 21 e 80 anni con una media di 52 anni, 17 maschi e 14 femmine, studiati preoperatoriamente con RM cerebrale con spettroscopia che mostrava in corrispondenza della lesione espansiva marcato incremento dei picchi della colina e del lattato e un decremento del picco dell'N-acetilaspargato. In 25 casi si trattava di gliomi maligni "de novo" e in 8 casi di recidive di gliomi maligni.

Nei gliomi "de novo" veniva eseguito un esame istologico estemporaneo che confermava trattarsi di lesione maligna. In tutti i casi è stata ottenuta un'asportazione radicale confermata da una RM cerebrale senza e con gadolinio eseguita a 48 ore dall'intervento. In un solo caso è stato aperto il ventricolo laterale e si è tamponata l'apertura con emostatico prima di applicare il Gliadel. L'esame istologico definitivo ha diagnosticato 25 casi di glioblastoma multiforme, 2 casi di oligodendroglioma anaplastico, 2 casi di astrocitoma anaplastico, 1 caso di gliosarcoma, 1 caso di oligodendroglioma di II grado e 1 caso di sospetta radionecrosi (recidiva).

Si è registrato un solo caso di morte peri-operatoria in un

Corrispondenza: Dr. Giuseppe Ambrosio, U.O. di Neurochirurgia d'Urgenza, Ospedale "A. Cardarelli", via Antonio Cardarelli 9, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7472828, fax 081-7472822, e-mail: info@neurochirurgia2000.com, www.neurochirurgia2000.com
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 228-229.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

glioblastoma multiforme de novo per complicanze respiratorie. La morbilità è stata caratterizzata da 4 casi di emiparesi permanente, un caso di compromissione dello stato di coscienza (pazienti con recidive) e da epilessia post-operatoria in due casi "de novo". Il paziente in cui si è verificata l'apertura intra-operatoria del ventricolo laterale non ha presentato problemi di fistola liquorale né d'irritazione meningea da carmustina. Quasi tutti i pazienti hanno presentato rialzo termico post-operatorio.

Dei 25 pazienti con gliomi maligni "de novo" solo 23 sono stati trattati con radioterapia e temozolomide concomitante ed adiuvante (dei 2 non trattati uno è deceduto e l'altro aveva un oligodendroglioma grado 2). Il trattamento radiante e chemioterapico con temozolomide è stato ben tollerato in 23 pazienti. In un caso si è assistito ad anemia con piastrinopenia trattata con la sospensione di un ciclo di terapia adiuvante con TMZ. Gli 8 pazienti con glioma maligno recidivo avevano già ricevuto radioterapia e temozolomide concomitante ed adiuvante dopo il primo intervento. Di questi solo 6 sono stati sottoposti a nuovo ciclo di terapia

con temozolomide (uno è stato escluso perché si trattava di radionecrosi ed un altro per le gravi condizioni generali). Nei 23 pazienti trattati con terapia multimodale si sono verificate 7 recidive precoci (da 2 a 7 mesi dopo l'intervento). Questi pazienti sono stati trattati con chemioterapia di seconda linea.

Non si è optato per il reintervento per il breve intervallo di tempo (inferiore a 8 mesi), per lo stato neurologico o per l'impossibilità di un'exeresi totale.

Il follow up dei pazienti va da 2 a 18 mesi. Allo stato vi sono 5 pazienti deceduti (uno nell'immediato post-operatorio del primo intervento e gli altri per un'ulteriore recidiva da 1 a 13 mesi dopo il secondo intervento).

Il nostro studio, in considerazione della brevità del follow up, consente solo di confermare la tollerabilità del trattamento combinato carmustina impianto e protocollo di Stupp nei gliomi maligni. I dati in nostro possesso si riferiscono a periodi troppo brevi per consentire di trarre conclusioni significative sull'efficacia e sulla sopravvivenza dei pazienti trattati.

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II**□ Sarcomi metastatici all'encefalo: una serie di 35 casi e considerazioni dopo 27 anni di esperienza**M. SALVATI*[◇], C. BROGNA*, A. D'ELIA*, A.G. MELONE*, A. FRATTI[◇], J. LENZI*, A. SANTORO*, A. RACO*, F. GIANGASPERO*[◇], R. DELFINI*

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

[◇] Dipartimento di Neurochirurgia, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo "Neuromed", Pozzilli (Isernia)

Riportiamo la nostra esperienza di 27 anni su 35 casi di metastasi cerebrale sopratentoriale da sarcoma, che comprendono 10 osteosarcomi, 7 leiomiomasarcomi, 5 sarcomi di Ewing, 4 istiocitomi fibrosi maligni, 3 sarcomi alveolari dei tessuti molli, 2 rhabdomyosarcomi, 1 liposarcoma e 3 sarcomi non classificati, trattati nei nostri Istituti. I primi 15 casi sono stati oggetto di una precedente pubblicazione.

La sopravvivenza media dopo l'intervento chirurgico è stata di 9,8 mesi (intervallo: 2-24). Per i pazienti con un KPS (Karnofsky Performance Status) > 60 è stata di 13,1 mesi (intervallo: 6,5-24), mentre la sopravvivenza dei casi con KPS < 60 è stata di soli 5,4 mesi (p = 0,03). I pazienti con più di una lesione erano 8, di cui 6 sono stati trattati negli

ultimi 10 anni. I tre pazienti con sarcoma alveolare dei tessuti molli sono tuttora vivi a 15 e 20 mesi i primi 2 (successivamente perduti al follow up), e a 24 mesi il terzo.

Possiamo concludere che la chirurgia risulta più efficace nel trattamento di casi selezionati con metastasi cerebrale sopratentoriale da sarcoma, e che i pazienti con metastasi da sarcoma alveolare dei tessuti molli hanno la prognosi migliore se viene effettuato l'intervento chirurgico di asportazione. La rimozione totale di tutte le metastasi cerebrali "en bloc" ed un KPS > 60 sono le variabili risultate associate ad una prognosi migliore. Infine, sembra che l'indicazione all'intervento neurochirurgico per i casi di metastasi multiple sia in aumento nel corso degli ultimi 10 anni.

Corrispondenza: Prof. Maurizio Salvati, Dipartimento di Neuroscienze-Neurochirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma (RM), e-mail: salvati.maurizio@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 230.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ **Metastasi cerebrale da melanoma: chemioterapia sistemica + chemioterapia loco-regionale**

M.S. DE' SANTI, G. D'ONOFRIO, A. FABBROCINI*, G. GRIMALDI, A. BARONE**

U.O.C. di Neurochirurgia, ASL SA 1, Policlinico Ospedaliero "Umberto I", Nocera Inferiore (Salerno)

** U.O.C. di Onco-Ematologia, ASL SA 1, Policlinico Ospedaliero "Umberto I", Nocera Inferiore (Salerno)*

*** Radioterapia Centro DAM, Nocera Inferiore (Salerno)*

Riportiamo il caso di un paziente affetto da metastasi da melanoma trattato chirurgicamente nel dicembre 2005 con asportazione di metastasi temporale destra da melanoma. Successivamente è stato trattato con radioterapia conformazionale + chemioterapia con temozolomide (TMZ) 75 mg/m² per 6 settimane e, in seguito, TMZ 200 mg/m²/5 giorni/28 giorni. Nel settembre 2006 recidiva temporale destra, il paziente viene rioperato di asportazione di recidiva temporale destra di metastasi da melanoma e vengono posizionate nella cavità chirurgica 6 cialde di Gliadel (wafers di carmustina). Viene quindi sottoposto a 3 cicli di chemioterapia con TMZ 75 mg/m² per 21 giorni consecutivi + cisplatino il primo giorno.

Riscontrata una ripresa di malattia con una RM cerebrale dopo 3 mesi, si è deciso di trattare il paziente con fotemustina al dosaggio classico di 100 mg/m² giorni 1/8/15 per poi proseguire ogni 6 settimane.

Attualmente i controlli RM mostrano, secondo i criteri di McDonald, una risposta parziale, con riduzione del tumore di circa il 70%. Sopravvivenza dal primo intervento 26 mesi, dal secondo intervento 17 mesi con controllo della malattia sistemica.

L'esperienza di questo caso clinico sottolinea, a nostro avviso, la possibilità di terapia anche loco-regionale nelle metastasi cerebrali da melanoma, e la scelta terapeutica di terapie con agenti alchilanti anche in II linea.

□ **Metastasi intracranica durale da leiomiomasarcoma uterino**

G. MARINIELLO*, P. VERGARA, F. TRANFA**, G. DE ROSA***, M. DEL BASSO DE CARO***,
G. BONAVALONTÀ**, F. MAIURI*

* *Cattedra di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche,*

** *Dipartimento di Oftalmologia, Sezione di Patologia Orbitaria,*

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

I tumori uterini costituiscono una sede di origine rara di metastasi cerebrali (1,5-1,8% delle metastasi intracraniche nelle varie casistiche); si tratta quasi esclusivamente di carcinomi dell'endometrio, mentre le neoplasie di origine mesenchimale sono assai rare. Il leiomiomasarcoma rappresenta solo il 3% dei tumori dell'utero; si tratta di una neoplasia altamente aggressiva ed in genere rapidamente letale. Le metastasi cerebrali da leiomiomasarcoma sono assolutamente eccezionali, con soli 16 casi riportati in letteratura.

Viene riportato il caso di una paziente di 60 anni, già sottoposta ad isterectomia per leiomiomasarcoma uterino, che ha presentato sindrome da ipertensione endocranica rapida-

mente evolutiva associata ad emiparesi sinistra, causata da una voluminosa metastasi frontale destra, ad origine dalla dura madre del tetto dell'orbita e con estrinsecazione sia intracranica che intraorbitaria. L'intervento chirurgico ha consentito la rimozione subtotale della neoplasia ed il miglioramento del quadro neurologico. Tuttavia a distanza di circa 3 mesi si è verificata grossa recidiva della neoplasia con exitus a 6 mesi.

Il caso riportato è interessante, oltre che per la rarità della lesione primitiva, anche per la sede durale della metastasi e la sua estensione intraorbitaria, e per la rapida progressione clinica.

□ **Metastasi intradurali spinali** **Risultati del trattamento chirurgico in 5 casi operati**

A. ROCCA, M. VALLE, M. MEDONE

Clinica Neurochirurgica, Ospedale "San Raffaele", Milano

I tumori primitivi intradurali spinali rappresentano il 40% di tutti i tumori spinali (10% intramidollari e 30% extramidollari), ma di questi le metastasi intradurali sono solo il 2%. Il tumore primitivo più frequentemente causa di metastasi intradurale spinale risulta essere il carcinoma polmonare seguito da melanoma e mammella. Le metastasi spinali colpiscono il tratto cervicale, dorsale e lombare con la stessa frequenza. Più spesso sono lesioni singole e nel 35% dei casi i pazienti presentano metastasi cerebrali associate o carcinomatosi leptomeningea (25%).

In un periodo di 12 anni (1996-2007) sono giunti alla nostra osservazione 5 casi di pazienti affetti da lesioni espan-sive intradurali rivelatesi essere all'esame istologico di natura metastatica. Nella nostra esperienza rappresentano il 3% di tutti gli interventi eseguiti per neoplasia intradurale nello stesso periodo.

Nella nostra casistica tutti i pazienti sono maschi, con un'età media di 54 anni. In 1 caso si trattava di metastasi intradurale extramidollare, in 2 casi di metastasi intramidollari e in 2 casi di metastasi intradurali inglobanti le radici della cauda equina.

Le neoplasie interessavano in 2 casi il tratto cervicale, in 1 caso il tratto dorsale e in 2 casi il tratto lombare. In tutti i pazienti vi era stata una diagnosi precedente di malattia neoplastica e il tumore primitivo era localizzato in 3 pazienti a livello polmonare, in uno si trattava di carcinoma

renale ed in uno di melanoma. In due casi (40%) era stata diagnosticata e trattata in precedenza una metastasi cerebrale, mentre in 1 paziente (20%) la lesione intradurale aveva le caratteristiche della disseminazione melanomatosa.

La sintomatologia d'esordio è stata in 3 casi con paraparesi ingravescente, in 1 caso con sindrome di Brown-Sequard ed in 1 caso con riscontro occasionale in corso di RM di controllo di metastasi cerebellare trattata con radiochirurgia stereotassica.

In 3 casi vi è stata l'asportazione totale della neoplasia e in 2 ci si è limitati ad eseguire una biopsia. Non vi è stata mortalità peri-operatoria. I sintomi pre-operatori sono rimasti invariati in 2 pazienti, migliorati in 1 paziente e peggiorati in due pazienti.

Dai risultati della nostra esperienza possiamo fare le seguenti osservazioni:

1. l'asportazione totale delle metastasi si è ottenuta solo a livello cervicale e dorsale, mentre le metastasi a livello lombare apparivano tenacemente adese alle strutture nervose della cauda equina tanto da rendere possibile la sola biopsia del tessuto patologico;
2. il coinvolgimento del sistema nervoso centrale da parte di lesioni secondarie a livello spinale intradurale, rende drasticamente infausta la prognosi quoad vitam con sopravvivenza media di 3 mesi dalla diagnosi.

□ Radicolopatia S1 da melanoma maligno metastatico

M. DOBRAN, M. IACOANGELI, F. FORMICA, A. DI RIENZO, M. GLADI, E. MORICONI, M. SCERRATI

Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Gli Autori riportano il caso di una giovane donna affetta da radicolopatia S1 relativa ad una metastasi da melanoma maligno. Trattasi di una donna di 30 anni operata per melanoma maligno del dorso tre anni prima. Da circa due mesi comparsa di lombosciatalgia sinistra irradiata in territorio S1 resistente ai farmaci antidolorifici.

La TC vertebrale documentava un ampliamento del forame di S1 mentre la RM lombo-sacrale evidenziava una presa di contrasto omogenea con ispessimento fusiforme della radice di S1. Sia per l'evoluzione lenta e progressiva della radicolopatia che per l'immagine TC e RM inizialmente veniva posta diagnosi di sospetto neurinoma. Una stadiazione del tumore primitivo era negativa per localizzazioni metastatiche.

All'atto chirurgico risultava evidente una importante infiltrazione radicolare e ossea con le caratteristiche del tumore maligno.

La diagnosi istologica confermava trattarsi di metastasi da melanoma maligno.

La paziente veniva trattata con radioterapia e chemioterapia

e dopo circa 8 mesi avveniva l'exitus per metastasi polmonari e cerebrali.

L'aspetto più rilevante di questo caso appare l'evidenza clinica e radiologica che poneva il sospetto diagnostico di neoplasia benigna tipo schwannoma sacrale. Lo slargamento foraminale è inusuale nelle neoplasie maligne in quanto caratterizzate da rapida crescita con invasione tessutale e destrutturazione dell'osso.

BIBLIOGRAFIA

1. Mineo J.F., P-Ruchoux M.M., Pasquier D., Rivolle H., Assaker R.: Primitive malignant melanoma arising in a spinal nerve root. *Neurochirurgie* 2006; 52 (2-3Pt 1): 133-137.
2. North R., La Rocca V.R., Schwarz J. et al: Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during a 10 years experience. *J Neurosurg Spine* 2005; 2: 564-573.

□ **Metastasi leptomeningee: terapia loco-regionale e terzo ventricolo-cisternostomia neuroendoscopica**

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

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

Le metastasi leptomeningee (ML) dei tumori solidi, o dei tumori del sangue, sono dovute ad infiltrazione neoplastica di cellule maligne provenienti da un tumore primitivo extradurale. Le ML sono presenti in circa il 5% di tutti i pazienti affetti da cancro, con incidenza crescente negli ultimi anni sia per una più attenta diagnosi, sia per l'aumento della sopravvivenza. Le ML hanno acquisito, perciò, sempre più rilevanza clinica perché producono importanti deficit neurologici ed ipertensione endocranica, pregiudicando la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti neoplastici. Sebbene nella maggior parte dei pazienti la sopravvivenza è determinata dallo stato di progressione della neoplasia, una efficace palliazione dei segni e sintomi da ML è essenziale per l'impatto di questi deficit sulla qualità della vita. Il trattamento delle ML è controverso ed un trattamento intensivo include la chemioterapia intraventricolare iniettata attraverso un serbatoio di Ommaya. L'infiltrazione metastatica della leptomeninge di base, della scissura silviana, e dei villi aracnoidei, come anche la fibrosi infiammatoria reattiva possono ostruire il flusso liquorale e determinare un idrocefalo non comunicante con eventuale ipertensione endocranica. Tuttavia, il trattamento dell'idrocefalo sintomatico con derivazione ventricolo-peritoneale (V-P) può essere insufficiente e facilitare la disseminazione neoplastica nel peritoneo. Negli ultimi anni la terzo-ventricolocisternostomia (ETV) neuroendoscopica è divenuta terapia chirurgica elettiva dell'idrocefalo ipertensivo.

Dal 2006 abbiamo iniziato un nuovo protocollo basato sulla somministrazione intraventricolare di citarabina liposomiale, alla dose di 50 mg ogni 2 settimane. Sono stati selezionati 13 pazienti consecutivi con diagnosi di ML. In tut-

ti i pazienti i segni clinici erano simili, con sintomi multifocali per la sofferenza di diverse aree cerebrali e dei nervi cranici. Tra questi, 4 pazienti manifestavano una chiara sindrome di ipertensione endocranica. La diagnosi era basata sulla positività nel liquor di cellule tumorali, confermata dalla citometria di flusso liquorale, e sulla RM che mostrava aree irregolari di diffusa iperintensità leptomeningea ed ependimale, associata a dilatazione ventricolare. In questi pazienti si preferiva eseguire la derivazione ventricolare mediante ETV, posizionando nella stessa seduta un catetere ventricolare con serbatoio di Ommaya, per la chemioterapia intraventricolare. La navigazione ventricolare documentava in tutti ipertensione liquorale e visualizzava un ependima alterato, lucente, edematoso, con piccoli nidi e macchie tumorali sulla parete ventricolare. Il pavimento del III ventricolo era ispessito, ma in tutti era possibile eseguire la stomia con successo, senza complicanze emorragiche, ottenendo la risoluzione della sindrome da ipertensione endocranica. Non si osservavano complicanze dovute alla ETV e la chemioterapia non aumentava la morbilità. In nessun caso ricompariva l'ipertensione endocranica.

In casi selezionati di ML, con idrocefalo ed ipertensione endocranica, la ETV può essere associata a chemioterapia intratecale. Il vantaggio di derivare internamente il liquor quando la ML blocca il suo normale circolo, senza il rischio della disseminazione extracranica, rende la ETV una valida alternativa alla classica derivazione V-P per idrocefalo ipertensivo. La procedura neuroendoscopica, chiaramente mininvasiva e più breve, può essere considerata una terapia palliativa che, associata alla terapia intratecale, intende migliorare la qualità della vita e la prognosi.

Corrispondenza: Dr. Piero Andrea Oppido, Divisione di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. 06-52666797, fax 06-5266.6144, e-mail: oppido@ifp.it, www.ifp.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 235.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ Melanocitoma dell'angolo ponto-cerebellare: case report

A. SIGNORELLI, R. MERLI, M. SICIGNANO, G. GRIMOD, C. BREMBILLA, S. PERICOTTI*, F. BIROLI

U.O. di Neurochirurgia,

** U.O. di Anatomia Patologica,
Ospedali Riuniti, Bergamo*

Il melanocitoma cerebrale è un raro tumore che in genere colpisce l'età adulta. La localizzazione in fossa posteriore e l'insorgenza in età pediatrica rappresentano un ulteriore elemento di singolarità. Sono definiti come tumori neuroectodermici benigni ad origine dalle cellule melanocitiche delle leptomeningi.

Presentiamo il caso di un paziente di sesso maschile di 11 anni giunto alla nostra attenzione per cefalea, vomito mattutino e deficit del VII nervo cranico di sinistra. Le indagini neuroradiologiche hanno mostrato la presenza di una lesione espansiva in fossa posteriore a sinistra estesa dal forame magno al tentorio con rapporti a livello del tubercolo giugulare, dell'arteria vertebrale di sinistra (compressa) ed inglobante VII, VIII, IX, X, XI, XII nervi cranici. Il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione totale della lesione. Il decorso post-operatorio è sta-

to regolare. Alla dimissione il paziente deambulava, si alimentava autonomamente e presentava un lieve deficit del VII nervo cranico di sinistra in riduzione. L'esame istologico ha precisato trattarsi di melanocitoma. Non sono state praticate né chemioterapia né radioterapia. Il paziente è stato seguito con follow up neuroradiologico con RM dell'encefalo ogni 6 mesi e non si sono verificate recidive di malattia.

I pochi casi riportati in letteratura sembrano confermare la natura benigna di questo tipo di tumore pur con la possibilità di recidiva ed, in rari casi, di degenerazione maligna. È raccomandata la rimozione totale, quando possibile, della lesione. Alcuni Autori consigliano la radioterapia post-operatoria quando l'intervento non è radicale e viene da più Autori sottolineata la necessità di un follow up neuroradiologico stretto.

□ **Recidiva di linfoma primitivo cerebrale: risposta al metotrexate a 11 anni dalla diagnosi**

E. LAGUZZI, R. RUDÀ, E. TREVISAN, D. GUARNERI, F. BENECH*, R. SOFFIETTI

U.O. di Neuro-Oncologia,

** Divisione di Neurochirurgia,*

Azienda Ospedaliera "S. Giovanni Battista Molinette" e Università degli Studi, Torino

INTRODUZIONE. Il linfoma primitivo del sistema nervoso centrale è una rara forma di linfoma non Hodgkin con elevate percentuali di risposta alla radioterapia e alla chemioterapia, ma la maggior parte dei pazienti recidiva dopo tali terapie.

CASO CLINICO. Descriviamo il caso di una donna di 41 anni. Nel 1996 diagnosi biotipica di linfoma cerebrale primitivo del corpo calloso, responsivo agli steroidi con riduzione volumetrica dell'80% e alla successiva chemioterapia endovenosa con metotrexate e Ara C con risposta completa.

Nel 1999 ricaduta multicentrica trattata con chemioterapia di seconda linea secondo schema CHOD (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, desametasone) con una riduzione inferiore al 50%, per cui ha successivamente effettuato radioterapia panencefalica con risposta completa. In follow up clinico e radiologico fino al dicembre 2007 quando per la comparsa di diplopia, paresi del VII nervo cranico a destra di tipo periferico e ipostenia dell'arto inferiore a destra

ha effettuato RM encefalo con riscontro di recidiva di malattia in sede ponto-mesencefalica, non responsiva agli steroidi. L'esame citologico del liquor risultava negativo per disseminazione ed una PET total body con fluorodeossiglucosio non evidenziava localizzazioni extranervose. La paziente è stata quindi trattata con metotrexate 3,5 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane con buona tolleranza e miglioramento clinico già in corso di primo ciclo. Dopo 2 cicli si osservano risposta completa della lesione assumente mezzo di contrasto e significativo recupero dei deficit neurologici. Attualmente in corso 3° ciclo di terapia, con rivalutazione radiologica prevista dopo il 4° ciclo.

CONCLUSIONI. La miglior terapia di salvataggio nelle recidive di linfoma primitivo del sistema nervoso centrale già chemio- e radio-trattato non è ancora definita. Nel caso descritto un secondo trattamento con metotrexate ad alte dosi dopo 8 anni di intervallo libero da malattia ha nuovamente indotto una risposta radiologica completa ed un significativo miglioramento clinico.

Corrispondenza: Dr.ssa Elena Laguzzi, Unità Operativa di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, via Cherasco 15, 10126 Torino (TO), tel. 011-6334904, fax 011-6335432, e-mail elaguzzi@inwind.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 237.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ Neurocitoma extra-ventricolare a partenza spinale: un case report

F. BERTOLINI, E. ZUNARELLI*, A. FALASCA***, P. GIACOBAZZI**, A. TODESCHINI****, R. DEPENNI,
A. FONTANA, R. ROVATI****, F. BERTONI**, G. PINNA***, P.F. CONTE

Divisione di Oncologia Medica,

** Servizio di Anatomia Patologica,*

*** Servizio di Radioterapia,*

**** Divisione di Neurochirurgia,*

***** Servizio di Neuroradiologia,*

Azienda Ospedaliero Universitaria, Modena

I neurocitomi centrali (NC) e spinali (NS) sono tumori ben differenziati con andamento clinico non aggressivo. Sono stati tuttavia riportati in letteratura rari esempi di neurocitomi caratterizzati da atipia cellulare marcata (se la frazione di crescita è $\geq 2\%$ e/o se coesiste proliferazione microvascolare vengono definiti come atipici) e storia clinica a prognosi infausta (recidive locali e disseminazione liquorale). Riportiamo il caso di un paziente con neurocitoma spinale a prognosi infausta. Si tratta di un uomo di 31 anni che nel gennaio 2005, per la comparsa di paraparesi ingravescente, fu sottoposto ad accertamenti neuroradiologici che evidenziarono una lesione espansiva intramidollare a D2-D5, un quadro di siringe soprastante, da C5 a C7, ed una iniziale dilatazione ventricolare.

Il paziente venne sottoposto ad intervento di laminectomia ed asportazione parziale della lesione intramidollare dorsale che all'esame istologico risultò essere un NS. Non eseguì alcuna terapia adiuvante. Nel luglio dello stesso anno per la comparsa di ipostenia agli arti superiori e peggioramento della paraparesi, migliorata dopo l'intervento, furono eseguiti controlli neuroradiologici (RM cerebrale e midollare con gadolinio, RM cerebro-spinale (CS) con mezzo di contrasto (mdc)) che misero in evidenza la presenza di idrocefalo, la recidiva della lesione intramidollare estesa da C6 a D5, ed una diffusa presa di contrasto delle leptomeningi delle cisterne della base e della convessità cerebella-

re. Nello stesso mese venne sottoposto ad impianto di derivazione ventricolo-peritoneale (V-P) programmabile e nel mese di novembre a nuovo intervento chirurgico con riapertura ed ampliamento della precedente laminectomia ed asportazione della neoplasia intramidollare

L'esame istologico evidenziava una neoplasia costituita da cellule monomorfe a nucleo rotondeggiante e citoplasma otticamente vuoto. L'indice mitotico medio variava da 2 a 6/10 HPF. L'attività citoproliferativa (MIB-1 LI) era del 7%. I reperti erano compatibili con ripresa da precedente anamnastico riferito di NS. La RM CS mdc post-operatoria mostrava la completa exeresi della lesione. Nel gennaio-febbraio 2006 il paziente venne sottoposto a radioterapia transcutanea (50 Gy in 25 frazioni) su C5-D5. Clinicamente al termine del trattamento persisteva paraplegia flaccida con livello di anestesia dorsale e recupero parziale della forza agli arti superiori. L'esame del liquor risultava nuovamente negativo per cellule neoplastiche, mentre la RM CS mdc evidenziava alterazione di segnale a carico delle leptomeningi del tronco cerebrale di non univoca interpretazione: quadro dubbio per ispessimento reattivo delle leptomeningi in relazione alla derivazione V-P o diffusione leptomeningea della malattia di base. Venne quindi consigliato un controllo RM CS mdc a breve distanza di tempo. Il paziente è stato perso di vista fino all'ottobre 2007 quando venne di nuovo ricoverato per la comparsa di progressi-

Corrispondenza: Dr.ssa Federica Bertolini, Oncologia Medica, Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia, A.O.U. Policlinico, via del Pozzo 71, 41100 Modena (MO), tel. 059-4223252, fax 059-4224429, e-mail: bertolini.federica@policlinico.mo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 238-239.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

vo peggioramento neurologico caratterizzato da sopore, rallentamento psico-motorio e crisi comiziali generalizzate. La RM CS mdc mise in evidenza a livello cerebrale dei minuti noduli di impregnazione contrastografica diffusa leptomeningea e periventricolare oltre a minute lesioni pseudocistiche parenchimali cerebrali bilaterali. A livello spinale il midollo situato cranialmente e caudalmente alla sede di intervento presentava molteplici aree di alterato segnale caratterizzate da iperintensità nella sequenza T2 dipendente con diffuso enhancement delle meningi e presenza di noduli di impregnazione lungo la superficie midollare. Il quadro era compatibile con diffusione metastatica della malattia.

Il paziente veniva quindi sottoposto ad un ciclo di chemio-

terapia sistemica con cisplatino 25 mg/m² al giorno per 1-4 giorni, etoposide 40 mg/m² per 1-4 giorni, ciclofosfamide 600 mg/m² al giorno 4.

In giornata +6 compariva sintomatologia febbrile, con emocoltura da catetere venoso centrale positiva per *Staphylococcus Aureus*, trattata con antibiotico terapia mirata. In giornata +15 il quadro clinico si complicava per la presenza di crisi comiziali subentranti ed in giornata +16 si assisteva all'exitus.

Basandoci sull'analisi di questo caso e sui dati limitati disponibili in letteratura si può ipotizzare che i NS abbiano un comportamento biologico molto simile ai NC. Tuttavia la presenza di atipia cellulare ed aumentato MIB1 nei NS sembra correlabile con un outcome peggiore.

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II**□ Liponeurocitoma cerebellare: case report**

R. MERLI, M. SICIGNANO, S. PERICOTTI*, E. CANDIAGO*, A. SIGNORELLI, F. BIROLI

*U.O. di Neurochirurgia,*** U.O. di Anatomia Patologica,
Ospedali Riuniti, Bergamo*

Il liponeurocitoma cerebellare è un tumore raro dell'adulto. La classificazione WHO lo include nei tumori neurali e misti glioneuriali di grado II con favorevole comportamento clinico benché siano frequentemente descritte recidive senza aspetti istologici di malignità. Sono presenti una differenziazione neuronale ed una componente variabile di astrociti e focale differenziazione lipomatosa. Le indagini neuroradiologiche consentono di distinguerlo per la presenza nel contesto del tumore di "fat intensity".

Presentiamo il caso di un paziente di 32 anni giunto alla nostra attenzione per una sindrome cerebellare, cervicalgia e parestesie all'arto superiore destro. Le indagini neuroradiologiche hanno mostrato la presenza di una lesione espansiva a sede cerebellare destra con estensione nel canale cervicale ed inglobante VII, VIII, IX, X, XI, XII nervi cranici, PICA (posterior inferior cerebellar artery) ed AICA (antero-inferior cerebellar artery). Il paziente è stato sottoposto

ad intervento chirurgico di asportazione totale della lesione. Il decorso post-operatorio è stato buono. L'esame istologico ha precisato trattarsi di liponeurocitoma (medullocitoma). Non sono state praticate né chemioterapia né radioterapia. Il paziente è stato seguito con follow up neuroradiologico con RM dell'encefalo ogni 6 mesi per i primi tre anni ed ogni anno in seguito. Il follow up è arrivato a 6 anni e non si sono verificate recidive della malattia. Il paziente è tornato alla propria normale vita e lavora regolarmente.

I pochi casi riportati in letteratura sembrano confermare la natura benigna di questo tipo di tumore pur con la possibilità di recidiva. È raccomandata la rimozione totale, quando possibile, della lesione. Non ancora chiara l'utilità della radioterapia post-operatoria. Queste considerazioni necessitano però di una conferma futura che tenga conto di casistiche più ampie e di periodi di follow up più lunghi.

Corrispondenza: Dr. Francesco Birolì, Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo (BG), e-mail: fbirolì@ospedaliriuniti.bergamo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 240.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE II□ **Sarcoma di Kaposi in paziente trattato con temozolomide**

M.G. PASSARIN*^{◆◆◆}, E. ANGHILERI*^{◆◆◆◆}, R. PEDERSINI**[◆], S. PECORI[◆], S. PARISI^{◆◆},
A.M. MUSSO^{◆◆◆}, G. MORETTO^{◆◆◆}

* U.O. di Neurologia, Dipartimento di Medicina Interna, ULSS 22, Ospedale "Orlandi", Bussolengo (Verona)

** S.R.A.U. di Neurologia Riabilitativa, Azienda Ospedaliera - Istituti Ospitalieri, Università degli Studi, Verona

*** U.O. di Oncologia, Azienda Sanitaria, Bolzano

◆ Istituto di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera - Istituti Ospitalieri, Università degli Studi, Verona

◆◆ Istituto di Microbiologia, Università degli Studi, Padova

◆◆◆ U.O. di Neurologia, Azienda Ospedaliera - Istituti Ospitalieri, Università degli Studi, Verona

Il sarcoma di Kaposi (SK) è stato descritto per la prima volta nel 1872 come un sarcoma idiopatico della cute, multipigmentato. Nel 1994 venne identificato l'Human Herpes Virus 8 (HHV8) come responsabile dell'origine del SK in tutte le varianti cliniche incluse la forma classica, iatrogena, endemica e AIDS correlata. Lo sviluppo del SK è correlato allo stato immunitario dell'individuo, un abbassamento delle difese immunitarie aumenta il rischio di attivare virus-tumore correlati. L'HHV8 infetta in modo latente le cellule endoteliali ed i linfociti B; quando la risposta immune è deficitaria, le cellule infettate possono proliferare in modo incontrollato e rendersi così evidente il SK.

La temozolomide (TMZ) è un farmaco alchilante indicato nel trattamento di pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, in concomitanza a radioterapia (RT) e successivamente in monoterapia, nel glioblastoma multiforme e nell'astrocitoma anaplastico che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard e ultimamente anche per il trattamento del melanoma metastatico. La tossicità dose limitante del farmaco è rappresentata dalla mielosoppressione (neutropenia, linfocitopenia e trombocitopenia), che di solito è transitoria. Quadri di mielosoppressione più severi sono stati riportati nei casi di somministrazione protratta del chemioterapico (regimi dose-dense) che consente l'erogazione di una dose cumulativa del farmaco più elevata rispetto alla schedula convenzionale.

Riportiamo il caso di un uomo di 65 anni che ha sviluppato un sarcoma di Kaposi in corso di trattamento con temo-

zolomide. Il paziente era stato sottoposto ad asportazione chirurgica di una lesione temporale sinistra compatibile istologicamente come glioblastoma e sottoposto a radioterapia conformazionale (60 Gy).

A distanza di 14 mesi dal trattamento compariva una recidiva nella sede del pregresso tumore per cui il paziente veniva sottoposto a trattamento chemioterapico con TMZ alla dose di 200 mg/m² secondo schedula standard (5/28). Dopo 6 mesi di trattamento la RM encefalo con gadolinio documentava una stabilizzazione di malattia. In coincidenza con l'VIII ciclo di chemioterapia si documentava una progressione della malattia con aumento delle dimensioni della lesione temporale sinistra, segni di compressione ventricolare e conseguente idrocefalo. Il paziente veniva sottoposto a derivazione chirurgica dell'idrocefalo e terapia corticosteroidica.

A distanza di alcune settimane le condizioni neurologiche del paziente miglioravano, ma comparivano lesioni cutanee color violaceo, interessanti distalmente i 4 arti. La biopsia cutanea delle lesioni deponeva per una localizzazione cutanea di sarcoma di Kaposi. Le indagini ematochimiche documentavano una linfopenia di grado II con un valore dei CD4 inferiore alla norma. La sierologia per HIV, HTLV, HCV e HBV risultava negativa. Non si instaurava nessun trattamento specifico per il sarcoma di Kaposi. Dopo un mese dalla diagnosi di SK le condizioni cliniche del paziente peggioravano, con importante deterioramento delle funzioni corticali superiori, afasia ed emiplegia destra, fino

Corrispondenza: Dr.ssa Maria Grazia Passarin, Unità Operativa di Neurologia, ULSS 22, Ospedale "Orlandi", via Ospedale 2, 37123 Bussolengo (VR), tel. 045-6712134, fax 045-6712537, e-mail mgpassarin@libero.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 241-242.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

allo stato comatoso. Il decesso avveniva a 3 anni circa dalla diagnosi di glioblastoma. Questo caso (il secondo descritto in letteratura) suggerisce come una prolungata somministrazione di TMZ possa essere responsabile di uno stato di immunodepressione analogo a quello che può verificarsi nei pazienti HIV positivi, rendendo in questo modo il

soggetto maggiormente predisposto a sviluppare infezioni opportunistiche o neoplasie virus correlate. Sarebbe opportuno, pertanto, monitorare nei pazienti sottoposti a tale trattamento non solo la conta dei CD4, ma anche la sierologia per HHV8, prevedendo la possibilità di identificarli come soggetti ad alto rischio di sviluppare SK.

□ **Forme di “hemicrania continua” secondarie in pazienti neuro-oncologici: 2 casi clinici**

C. DI LORENZO, A. VIDIRI, C.M. CARAPPELLA, A. PACE

Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

L'*hemicrania continua* è una rara forma di cefalea primaria caratterizzata da un dolore strettamente unilaterale, continuo, di forte intensità, accompagnato da sintomi disautonomici ipsilaterali (lacrimazione, edema palpebrale, iniezione congiuntivale, eritema cutaneo), responsivo al trattamento con indometacina. Occasionalmente ne sono state descritte forme secondarie a processi espansivi o infiammatori a carico di strutture tronco-encefaliche, o a dissezioni carotidiche all'altezza della biforcazione. Qui descriviamo due casi clinici in cui questo tipo di cefalea è insorto secondariamente a processi neoplastici con coinvolgimento di strutture trigeminali ed ha risposto completamente al trattamento con indometacina.

Il primo caso clinico si presenta particolarmente interessante, perché per la prima volta viene descritta una forma secondaria ad una neoplasia primitiva dell'encefalo (glioma di basso grado del tronco encefalico). L'interesse del secondo caso risiede nel fatto che la cefalea è stata il sintomo d'esordio di una carcinomatosi meningea secondaria a

pregresso cancro della mammella, trattato chirurgicamente 3 anni prima in una paziente considerata clinicamente guarita. In entrambi i casi il trattamento del sintomo dolore con i comuni analgesici e con farmaci oppioidi si è mostrato inefficace, mentre sono bastati solo 50 mg/die di indometacina per farlo cessare.

Il dolore cefalico è un sintomo spesso associato a neoplasie primitive o metastatiche del cervello, e generalmente si riesce a controllarlo con trattamenti antiedemigeni ed analgesici. Tuttavia, può capitare che la cefalea lamentata dal paziente richieda un parere da parte di un medico esperto in cefalee ed un trattamento specifico. Ciò è quanto osservato nei casi descritti, in cui la patogenesi del dolore potrebbe risiedere in un'alterata elaborazione tronco-encefalica delle afferenze trigeminali e non in una stimolazione diretta del nervo da parte della neoplasia, come accade in altri casi di dolore neoplastico, né nell'ipertensione endocranica, come può accadere in altre forme di cefalea secondaria a neoplasia cerebrale.

Corrispondenza: Dr. Cherubino Di Lorenzo, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, via E. Chianesi 53, 00144 Roma (RM), tel. e fax 06-5291103, e-mail: cherub@inwind.it, www.ifo.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 243.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II

□ **Due manifestazioni particolari di oligodendroglioma anaplastico: un caso con esordio leptomeningeo e un caso di metastasi epatica in paziente pluritrattato**

F. IMBESI, M. CERONI*, F. ZAPPOLI*, R. STERZI, E. MARCHIONI*

*U.O. di Neuro-Oncologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano*** U.O. di Neurologia-Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

La disseminazione leptomeningeale dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale è un evento raro, ma ancora più atipico è l'esordio con interessamento meningeo senza coinvolgimento parenchimale.

Descriviamo un caso di un giovane uomo ricoverato per frattura della III vertebra cervicale in seguito a incidente automobilistico causato da perdita di coscienza per una crisi epilettica mentre guidava. La difficoltà della deambulazione e rigidità nucale viene interpretata come complicità di tale incidente. Giungeva alla nostra osservazione per peggioramento del quadro clinico: la RM encefalo e del midollo spinale evidenziava un'alterazione con presa di contrasto pachio- e leptomeningeale e l'esame liquorale mostrava un grave danno di barriera e scarsa cellularità linfomonocitoidi. Al peggioramento clinico con compromissione del sensorio, meningismo ed emisindrome destra corrispondeva un'evoluzione del quadro radiologico con evidenza di piccola lesione talamica sinistra che veniva biopsiata: oligodendroglioma anaplastico. Il paziente veniva sottoposto a cicli di PCV (procarbazine, CCNU, vincristina), temozolo-

mide e metotrexate in rachide senza beneficio se non sul dolore, con una sopravvivenza di 14 mesi dall'esordio.

Il secondo caso riguarda un uomo di 55 anni sottoposto a intervento chirurgico per lesione espansiva emisferica sinistra esordita con crisi epilettica e risultata essere un oligodendroglioma anaplastico. Viene sottoposto a chemioterapia con PCV e radioterapia. Alla progressione/recidiva della malattia, il paziente viene sottoposto a reintervento dopo 4 anni dall'esordio e successivamente a numerosi cicli di chemioterapia con ACNU e in seguito temozolomide. Dopo 5 anni manifesta un dolore in sede dorsale con irradiazione emiaddominale destra. La RM midollare evidenziava interessamento neoplastico meningeo del rachide cervico-dorsale. La TC addome eseguita per la comparsa di dolore addominale evidenziava una localizzazione epatica: viene sottoposto a biopsia e l'esame istologico era compatibile con oligodendroglioma anaplastico. Il paziente viene sottoposto a radioterapia sul rachide e a livello epatico a scopo palliativo con stabilizzazione di malattia di alcuni mesi e con buona risposta antalgica.

Corrispondenza: Dr.ssa Francesca Imbesi, U.O. di Neuro-Oncologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", piazza Ospedale Maggiore 4, 20162 Milano (MI), tel. 02-64447007, fax 02-64442819, e-mail: imbesi7470@libero.it, www.ospedaleniguarda.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 244.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE II

□ **Trattamenti non convenzionali: una realtà inespresa e sottostimata**

E. LAMPERTI, C.Y. FINOCCHIARO, A. BOIARDI

U.O. di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

L'introduzione di terapie innovative in ambito oncologico ha decisamente migliorato l'aspettativa e la qualità di vita di molti malati di cancro, pur tuttavia, circa il 30% dei pazienti ricorre a trattamenti "non convenzionali" (definiti negli USA Complementary and Alternative Medicines: CAM) per lenire gli effetti collaterali delle terapie convenzionali o con la speranza di potenziare le cure ufficiali, che non sempre producono i risultati attesi.

Il National Center for Complementary and Alternative Medicine⁽⁵⁾ classifica le CAM in 5 categorie:

1. *sistemi di medicina alternativa* (medicina tradizionale cinese, ayurveda, tibetana, omeopatia);
2. *interventi mente-corpo* (meditazione, gruppi di preghiera e di sostegno, arte terapia);
3. *terapie basate su approcci biologici* (erbe, diete, supporti vitaminici, fitoterapia);
4. *metodi basati sulla manipolazione del corpo* (chiropratica, osteopatia e varie tecniche di massaggio);
5. *terapie energetiche* (Qi Gong, Reiki, terapie bioelettrone magnetiche).

L'utilizzo di questi trattamenti non convenzionali, che hanno in comune una visione olistica fondata sull'unità mente-corpo, soddisfa in parte il bisogno del paziente affetto da tumore di ricevere cure che tengano conto non soltanto della condizione fisica ma della globalità della persona.

È ormai accertato che l'utilizzo e la pratica delle CAM sono in continuo aumento non soltanto negli Stati Uniti⁽¹⁾, ma anche in Europa, come dimostrato da uno studio svolto in 14 paesi europei, tra cui l'Italia, conclusosi nel 2005, i cui risultati sono stati pubblicati su *Annals of Oncology*⁽⁴⁾.

La ricerca ha evidenziato che l'uso di questi trattamenti varia da un minimo del 14,8% ad un massimo del 73,1% (me-

dia del 35,9%) e l'Italia si colloca tra i paesi a più alta percentuale.

Tra le terapie non convenzionali la medicina tradizionale cinese è quella maggiormente utilizzata sia nel campo della prevenzione (uso di diete, pratica del Qi Gong) sia con l'uso dell'agopuntura per controllare sintomi quali nausea, vomito e dolore in corso di patologia tumorale e/o chemioterapia⁽⁶⁾. Tra le altre terapie non convenzionali le più diffuse sono quelle a base di erbe e di rimedi omeopatici, trattamenti a base di vitamine, minerali, tè medicinali, fitoterapici, seguite da tecniche di rilassamento e manipolazioni (massaggi, chiropratica e osteopatia) e da terapie spirituali e di meditazione.

Alla luce dei dati della letteratura abbiamo iniziato una rilevazione presso il Dipartimento di Neuro-Oncologia del nostro Istituto con l'obiettivo di indagare la diffusione, la frequenza e le motivazioni che spingono i pazienti affetti da tumore cerebrale all'utilizzo di trattamenti non convenzionali. Lo studio è ancora in corso, dai primi dati analizzati relativi a 30 pazienti intervistati, divisi omogeneamente per età sesso e scolarità, il 61% del campione afferma di utilizzare terapie non convenzionali, dato in linea con i risultati riportati delle casistiche Europee. Inoltre è stato rilevato che la maggior incidenza di utilizzo di CAM è presente nel gruppo di pazienti con più alta scolarità e in tutti coloro che vivono da soli. Per quanto riguarda il tipo di tumore sembra emergere una correlazione tra la gravità della malattia e l'utilizzo di CAM (percentuale di utilizzo maggiore nei pazienti con glioblastoma), mentre non incide la durata di malattia.

È importante sottolineare che l'utilizzo di trattamenti non convenzionali da parte dei pazienti affetti da patologia tumorale, già in terapia con altri farmaci, può comportare sia

Corrispondenza: Dr.ssa Elena Lamperti, U.O. di Neuro-Oncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via G. Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. 02-23942443-2551, fax 02-70638217, e-mail: lamperti@istituto-besta.it, www.istituto-besta.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 245-246.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

effetti positivi (ad esempio, azione immunostimolante di Aloe, Vischio, Ginseng, Germanium, ecc.) sia interferire con l'azione e/o efficacia terapeutica di chemioterapici e antiepilettici (ad esempio, Echinacea, Ginseng, Hypericum, Gingo Biloba, ecc.)^(2,3,7).

Per quanto rilevato anche dalla nostra piccola esperienza ancora in corso, ci troviamo di fronte ad un nuovo scenario in cui le medicine non convenzionali sono una realtà presente anche nel nostro Paese. Ad oggi, la maggior parte delle terapie non convenzionali non è sufficientemente supportata da evidenze scientifiche riguardo la loro efficacia terapeutica nella patologia tumorale. Pur tuttavia il vero ruolo che i trattamenti complementari sembrano giocare a fianco della medicina convenzionale non è quello di curare, bensì quello di migliorare la qualità di vita del paziente aiutandolo a gestire al meglio i sintomi e/o le modifiche intervenute sul proprio equilibrio psico-fisico in seguito alla malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Eisenberg D.M., Davis R.B., Ettner S.L. et al.: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569-1575.
2. Mathijssen R.H., Verweij J., de Bruijn P., Loss W.J., Sparreboom A.: Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Nat Can Inst* 2002; 94 (16): 1247-1249.
3. Meijerman I., Beijnen J.H., Schellens J.H.: Herb-drug interaction in oncology: focus on mechanism of induction. *Oncologist* 2006; 11: 742-752.
4. Molasiottis A., Fernandez-Ortega P., Pud D. et al.: Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol* 2005; 16: 655-663.
5. National Center for Complementary and Alternative Medicine. In: <http://nccam.nih.gov/health/whatiscom/>
6. National Institute of Health Consensus Conference on Acupuncture. Bethesda, 3-5 November 1997. In: http://consensus.nih.gov/cons/107/107_intro.htm
7. Sparreboom A., Cox M.C., Acharya M.R., Figg W.D.: Herbal remedies in the United States: potential adverse interaction with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004; 22 (12): 2489-2503.

□ **Encefalomielite paraneoplastica da neoplasia polmonare: descrizione di due casi e revisione della letteratura**

A. PAUCIULO, F.A. LUPO, G. STICCHI, P. LUPO

U.O.C. di Neuroradiologia, Ospedale "V. Fazzi", Lecce

INTRODUZIONE. L'encefalomielite paraneoplastica (PEM) è una sindrome piuttosto rara caratterizzata da un decorso clinico devastante che scaturisce dalla combinazione di alterazioni progressive del nevrasse secondarie a neoplasia spesso a partenza polmonare. La diagnosi di tale sindrome risulta strettamente legata alla identificazione di specifici markers anticorpali sierici e liquorali (autoanticorpi anti-Hu) che si legano a proteine onconeurali. Vengono riportati i casi di due pazienti affetti da PEM.

CASO I. Uomo di anni 58 affetto da cefalea persistente associata a stato confusionale, disturbi del linguaggio ed ipostenia progressiva agli arti inferiori. All'ingresso esegue RM encefalo con mezzo di contrasto che evidenzia leptomeningismo con iniziale dilatazione ventricolare; la coesistenza di fenomeni disipnoici porta all'esecuzione di una TC del torace che dimostra neoformazione apicale destra. Nonostante le terapie instaurate, nel corso dei mesi successivi, si assiste al peggioramento del quadro neurologico fino al coma, mentre i successivi reperti RM in follow up dimostrano persistenza del leptomeningismo ed incremento dell'atrofia cortico-sottocorticale diffusa. Nello stesso periodo la diagnosi citologica di microcitoma polmonare suggerisce la ricerca di anticorpi anti-Hu sierici e liquorali la cui positività porta alla diagnosi di encefalomielite para-

neoplastica. Il paziente tuttavia arriva a decesso dopo alcuni mesi con un quadro di insufficienza respiratoria, tetraparesi e coma.

CASO II. Donna di 57 anni affetta nel corso degli ultimi 6 mesi da cefalea, progressivo deterioramento cognitivo, tetraipostenia ingravescente ed incontinenza sfinterica. Esegue RM encefalo che dimostra cospicua dilatazione del sistema ventricolare e spiccata atrofia corticale; tali reperti non erano evidenti ad una precedente TC del cranio eseguita 6 mesi prima. Contestualmente un Rx torace evidenzia una massa polmonare parailare destra. A questo punto si è proceduto alla ricerca di anticorpi anti-Hu, il cui esito positivo indirizza verso la diagnosi di encefalomielite paraneoplastica confermata poi anche dall'esame istopatologico della neoformazione polmonare indicativo di microcitoma. L'evoluzione finale è stata il coma e l'exitus.

CONCLUSIONI. L'encefalomielite paraneoplastica è una rara sindrome progressiva clinico-iconografica secondaria a neoplasia. Può essere la prima manifestazione di neoplasia. L'accurata analisi dei segni neurologici, la valutazione del decorso clinico e dei reperti RM, impongono la ricerca degli anticorpi anti-Hu che, come segnalato dalla letteratura, avvalorano la diagnosi, anche nel caso in cui il tumore primitivo sia ancora occulto.

Corrispondenza: Dr. Fernando A. Lupo, U.O.C. di Neuroradiologia, Ospedale "V. Fazzi", piazza F. Muratore, 73100 Lecce (LE), tel. 0832-661602, fax 0832-661217, e-mail: fa_lupo@tin.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 247.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II**□ Tecniche avanzate nei gliomi:
ruolo della spettroscopia nel grading**

G. MACCABELLI, A. PICCHIECCHIO, A.L. DI STEFANO*, E. TAVAZZI*, G. POLONI, A. CITTERIO**,
P. MORBINI[◇], L. MAGRASSI ^{◇◇}, E. MARCHIONI*, M. CERONI***, S. BASTIANELLO

Servizio di Neuroradiologia Diagnostica e Terapeutica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

** U.C. di Neurologia Clinica e Terapie Speciali, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

*** Servizi per la Ricerca, Neuroepidemiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

**** Dipartimento di Scienze Neurologiche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia*

◇ Dipartimento di Patologia Umana ed Ereditaria, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi, Pavia

*◇◇ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Sezione di Neurochirurgia, IRCCS Fondazione Policlinico "S. Matteo",
Università degli Studi, Pavia*

I gliomi del sistema nervoso centrale sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che rappresentano circa l'86% dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale ed includono neoplasie astrocitarie ed oligodendrogliali caratterizzate da diversi gradi di malignità e da comportamento clinico e biologico estremamente variabili.

Tra le nuove acquisizioni nel campo delle tecniche avanzate di risonanza magnetica (RM), la spettroscopia (1H-MRS) fornisce informazioni utili sul metabolismo delle membrane cellulari, sull'integrità e sulla funzione delle strutture neuronali, sul metabolismo energetico, sulla proliferazione e sulla necrosi del tessuto cerebrale. Tali determinazioni si sono dimostrate di ausilio alla RM convenzionale nella definizione più dettagliata dei confini dell'area interessata dalla neoplasia, nella distinzione tra lesione primaria e secondaria e nella valutazione pre-chirurgica del grading istologico dei gliomi.

Il proposito del nostro studio è quello di valutare l'utilità clinica della 1H-MRS nella valutazione pre-chirurgica del grading dei gliomi. Ad una analisi preliminare di 13 pazienti affetti da astrocitoma di alto grado di malignità e 2 pazienti affetti da astrocitoma di basso grado di malignità (secondo i criteri di classificazione WHO), l'incremento del rapporto colina/N-acetilaspato e di colina/creatina sembra correlare con il grado di malignità del tumore. La presenza di lattato e di lipidi, inoltre, risulta associata in modo preponderante ai fenotipi più maligni.

In conclusione, la determinazione preliminare delle anomalie metaboliche del tessuto cerebrale neoplastico con una tecnica strumentale non invasiva quale la spettroscopia in RM, rappresenta un ausilio nella definizione pre-chirurgica del grading istologico e pertanto nella scelta del management terapeutico più opportuno e nella valutazione precoce della prognosi del paziente.

Corrispondenza: Dr.ssa Gloria Maccabelli, Servizio di Neuroradiologia Diagnostica e Terapeutica, Istituto Neurologico "C. Mondino", via Mondino 2, 27100 Pavia (PV), tel. 0382-380241, fax 0382-380313, e-mail: gloria.maccabelli@mondino.it, www.mondino.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 248.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE II

□ **Cisti neuroepiteliale frontale sinistra
associata a subependimoma
come causa di epilessia farmaco-resistente**

A. MARIOTTINI, C. MIRACCO*, F. NATRELLA, L. PALMA

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgiche e del Comportamento,

** Servizio di Anatomia Patologica,*

Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena

Viene presentato il caso davvero singolare di un giovane adulto di 45 anni sofferente di epilessia dall'età di 13 anni. Negli ultimi 15 anni ripetuti studi RM avevano dimostrato la presenza di una cisti frontale sinistra apparentemente non espansiva. Circa 3 anni prima di giungere alla nostra osservazione, l'epilessia era divenuta farmaco-resistente e, per conseguenza, in altro ospedale era stata eseguita una biopsia stereotassica della parete cistica ed un tentativo di svuotamento della stessa. L'esame istologico della biopsia era "cisti neuro-epiteliale". In seguito a peggioramento dell'epilessia e alla riespansione della cisti, il paziente veniva ricoverato nel nostro reparto e, dopo RM, video-EEG, RM

funzionale, veniva sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione apparentemente radicale della parete della cisti che in superficie confinava con la corteccia cerebrale di aspetto normale, mentre nel punto centrale della sua parte più profonda poggiava sulla sostanza bianca (schizencefalia incompleta?). L'esame istologico mostrava due componenti diverse: cellule neuroepiteliali ciliate pigmentate (parete della cisti) e subependimoma. Nel sottolineare comunque l'eccezionalità di tale quadro istopatologico in sé, gli Autori ne discutono i vari aspetti: associazione di duplice entità patologica? Duplice espressione morfologica di una unica entità?

Corrispondenza: Dr. Aldo Mariottini, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurochirurgiche e del Comportamento, Policlinico "S. Maria alle Scotte", viale E. Bracci 16, 53100 Siena (SI), tel. 0577-585758, fax 0577-586153, e-mail: mariottini@unisi.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 249. ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II**□ Trattamento delle recidive di medulloblastoma desmoplastico con temozolomide**

I. DI MUCCIO, G. DI NUZZO, R.S. PARLATO, C. PARLATO, D. DE PAULIS, G. LAPERCHIA, A. MORACI

Dipartimento di Neurochirurgia, II Università degli Studi, Napoli

OBIETTIVI. Scopo di questo studio è la valutazione dell'efficacia della temozolomide nel trattamento delle recidive di medulloblastomi desmoplastici dell'adulto. La temozolomide è un chemioterapico che ha già dimostrato efficacia nei gliomi ad alto grado. Questo farmaco è stato utilizzato raramente per il trattamento delle recidive di medulloblastomi. La prognosi delle recidive di medulloblastoma è svantaggiosa ed il trattamento è spesso complesso, soprattutto dopo radioterapia. Riportiamo l'utilizzo della temozolomide in un adulto affetto da recidiva di medulloblastoma desmoplastico.

METODI. Paziente di 29 anni, giunto alla nostra osservazione in quanto affetto da sindrome cerebellare dinamica destra ed ipertensione endocranica da lesione espansiva cerebellare emisferica destra con idrocefalo triventricolare. Il trattamento chirurgico urgente ha consentito l'asportazione della lesione che è risultata essere all'esame istologico un medulloblastoma desmoplastico. Il trattamento radioterapico è stato pianificato considerando l'assenza di interessamento disseminato del nevrasso (M0), per cui il paziente è stato sottoposto a trattamento radioterapico craniospinale di 35 Gy, con una dose addizionale di 20 Gy focalizzata in fossa cranica posteriore (raggiungendo una dose totale di 55 Gy) frazionata in dosi giornaliere di 1,8 Gy per 5 giorni settimanali. Si è osservata recidiva della lesione a distanza di due mesi dal trattamento chirurgico. Ottenuto il consenso del paziente, si è proceduto al trattamento chemioterapico con temozolomide secondo il protocollo standard con te-

mozolomide 200 mg/m² per 5 giorni consecutivi ripetendo il trattamento ogni 28 giorni. I controlli clinici e neuroradiologici sono stati eseguiti ogni tre mesi fino a scomparsa della recidiva dopo sei mesi. Successivamente, a distanza di 3 mesi dalla fine del trattamento, si è osservata una nuova recidiva. Ripreso il trattamento con temozolomide si è effettuato un nuovo controllo a distanza di 3 mesi.

RISULTATI. Il miglioramento della qualità di vita è il risultato più rilevante in quanto il paziente è ritornato al lavoro già durante il trattamento per la prima recidiva. Abbiamo osservato l'assenza di significativi effetti collaterali e l'efficacia dimostrata in termini di riduzione della massa tumorale sia per la prima che per la seconda recidiva.

CONCLUSIONI. I medulloblastomi sono tumori maligni molto frequenti nell'infanzia. Il loro trattamento di solito consiste nell'asportazione chirurgica seguita da radioterapia; le recidive sono sensibili alla chemioterapia, che ne migliora la prognosi. Nell'adulto il medulloblastoma è estremamente raro e vi sono controversie circa le possibilità di trattamento, specialmente nel caso delle recidive le quali, soprattutto dopo trattamento radioterapico, hanno una prognosi molto sfavorevole. I risultati documentati per il trattamento dei pazienti affetti da gliomi ad alto grado di malignità trattati con radioterapia e temozolomide ed i rari studi sull'utilizzo della temozolomide per i medulloblastomi, ci hanno indotto all'utilizzo della temozolomide nel trattamento di questo singolo caso. I risultati ottenuti incoraggiano l'estensione della casistica in casi selezionati.

Corrispondenza: Dr. Ciro Parlato, Dipartimento di Neurochirurgia, II Università degli Studi, c/o Ospedale CTO, viale Colli Aminei 21, 80131 Napoli (NA), tel. 081-2545624-762 e fax 081-7415228, e-mail: ciro.parlato@unina2.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 250.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ Coinvolgimento neuro-oncologico in corso di malattia di Erdheim-Chester

M. RIVA, E. VITELLI, L. CUCURACHI, R. SPAGLIARDI, L. GURI, G. COLTURANI

S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera, Lodi

INTRODUZIONE. La malattia di Erdheim-Chester (ECD) è una rara istiocitosi sistemica, a cellule non-Langerhans (istiociti CD68 positivi, ma CD1a negativi, pattern che la diversifica dalla istiocitosi a cellule di Langerhans). In letteratura sono segnalati circa 250 casi con compromissione multi-organo (ossa lunghe, cuore, polmoni, reni, fegato, milza, tiroide, cute e mucosa orale, occhi) e l'interessamento neurologico è descritto nella metà dei pazienti circa e coinvolge soprattutto le vie piramidali (45% dei casi) e il cervelletto (41%); clinicamente sono presenti anche cefalea, disturbi cognitivi e neuropsichiatrici; il danno dell'asse ipotalamo-ipofisario è responsabile di diabete insipido. Le crisi epilettiche, come ulteriore espressione di danno corticale o metabolico, sono state segnalate solo nel 12% dei pazienti. L'interessamento neurologico, quando presente, costituisce però la prima manifestazione clinica di malattia nel 33% dei casi. Alla RM dell'encefalo possono evidenziarsi diversi pattern: infiltrativo solo del parenchima cerebrale (con lesioni diffuse, nodulari o masse intraparenchimali) oppure solo meningeo (con ispessimento durale e masse meningiomatose) o una combinazione di entrambi. Il trattamento è principalmente medico con steroidi, chemio- e radioterapia e neurochirurgico in presenza di lesioni espansive meningiomatose, sintomatiche e aggredibili.

CASO CLINICO. Un uomo di 27 anni con ECD, già nota (cardiomiopatia, interstiziopatia polmonare, diabete insipido) e confermata istologicamente, in trattamento steroideo, è giunto alla nostra osservazione per 2 crisi parziali (perdita del contatto, versione del capo, elevazione dell'arto superiore destro) e secondaria generalizzazione. All'esame obiettivo neurologico si rilevava unicamente deficit intellettivo. All'EEG si osservavano anomalie lente theta-delta

temporali posteriori bilaterali, incrementate dall'iperpnea, in assenza di anomalie specifiche epilettiformi. Alla RM si evidenziava un quadro di tipo infiltrativo diffuso, con iperintensità nelle sequenze FLAIR e T2 a livello delle radiazioni ottiche, della corteccia occipito-parietale, corone radiate, peduncoli cerebrali, tegmento pontino, piramidi bulbari, emisferi cerebellari, in assenza di patologiche prese di contrasto, e calcificazioni in sede cerebellare e lenticolare bilaterale. Si è iniziata una monoterapia con levetiracetam 2.000 mg/die, scelto per la necessità di evitare possibili interazioni farmacologiche (paziente candidato e successivamente trattato con chemioterapia). Al follow up (24 mesi) sono state segnalate 2 recidive epilettiche, per incostante compliance, ma sostanziale stabilità del quadro neurologico.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI. Nella gestione multidisciplinare della malattia di Erdheim-Chester è necessario un apporto neurologico clinico-strumentale, in presenza di coinvolgimento sia sintomatico che paucisintomatico, ad esempio in presenza solo di iniziale danno cognitivo. La possibilità di crisi epilettiche nella ECD è in accordo col diffuso interessamento corticale.

Nel caso descritto si segnala la necessità di una scelta del farmaco antiepilettico adeguato al contesto clinico specifico: semplicità di somministrazione, assenza di significativi effetti collaterali (data la scarsa compliance del paziente), oltre alla necessità di evitare interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche con la politerapia in corso.

Sebbene rara, la diagnosi di ECD dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti che presentano il quadro clinico neurologico e neuroradiologico descritto, come prima manifestazione di malattia, specie se associate a diabete insipido e dolori ossei.

Corrispondenza: Dr. Maurizio Riva, S.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera, viale Savoia 10, 26900 Lodi (LO), tel. e fax 0371-372210, e-mail: maurizio.riva@ao.lodi.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 251.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II

□ **Risultati a confronto: chirurgia + radioterapia + trattamento chemioterapico combinato con carmustina per via loco-regionale e temozolomide per via orale versus chirurgia + radioterapia + chemioterapia con temozolomide in pazienti affetti da glioblastoma multiforme**

M. ROLLI, P.L. CANTISANI, F. PUNZI, F. RICCI*, A. MONTINARO

*U.O. di Neurochirurgia,*** U.O. di Radioterapia,**Ospedale "V. Fazzi", Lecce*

Abbiamo messo a confronto l'esperienza clinica e i risultati ottenuti nel trattamento del glioblastoma multiforme selezionando due gruppi di pazienti trattati presso le nostre Unità Operative dopo il 2000.

Il primo gruppo è costituito da pazienti trattati con l'associazione di chirurgia + radioterapia + chemioterapia orale con temozolomide, che è da tutti ritenuta il gold standard di

trattamento per questo tipo di neoplasia, mentre un secondo gruppo è costituito da pazienti trattati con chirurgia con apposizione di wafers di carmustina sul letto tumorale + protocollo Stupp (60 Gy associati a chemioterapia orale con temozolomide durante tutta la durata del trattamento radiante alla dose di 75 mg/m²) + cicli successivi di temozolomide alla dose di 150-200 mg/m².

Corrispondenza: Dr. Piero Cantisani, Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale "V. Fazzi", piazza Muratore, 73100 Lecce (LC), tel. e fax 0832-661498, e-mail: pcantisani@tin.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 252.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE II **Metastasi della regione sellare e parasellare:
descrizione di 6 casi**

F. PIERI, G. ACERBI, G.F. PARENTI

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurochirurgia, Università degli Studi, Pisa

Le metastasi della regione sellare e parasellare sono relativamente rare ed entrano in diagnosi differenziale con gli adenomi ipofisari ed altre neoplasie della regione.

Solo l'1% delle lesioni espansive sottoposte a chirurgia transsfenoidale è rappresentato da neoplasie metastatiche; l'incidenza di tale patologia è destinata tuttavia ad aumentare in relazione al prolungamento della sopravvivenza globale media dei pazienti affetti da tumore. È perciò di notevole importanza, nell'inquadramento diagnostico del paziente affetto da patologia sellare-parasellare, il riscontro di anamnesi positiva per neoplasia e di eventuali sintomi-segni neurologici suggestivi di patologia metastatica. Infatti, solo l'1% dei pazienti affetti da adenoma ipofisario presenta diabete insipido mentre il 14-20% dei pazienti adulti affetti da tale sindrome è affetto da metastasi sellare; il ri-

scontro di deficit dei nervi cranici non è patognomonico di metastasi sellare, poiché raramente possono essere provocati da adenomi invasivi, tuttavia la rapida progressione del deficit della motilità oculare estrinseca associata a dolore ingravescente retro-orbitario è altamente suggestiva.

Proponiamo la descrizione di 6 rari casi di neoplasie metastatiche della regione sellare e parasellare giunti alla nostra osservazione; il lavoro si focalizza soprattutto sulla peculiare presentazione clinico-radiologica di tale patologia.

Le neoplasie primitive che più frequentemente provocano metastasi della regione sellare-parasellare sono rappresentate dalle neoplasie mammarie e polmonari; viene quindi proposta anche la descrizione di due casi assai rari in quanto un paziente trattato era affetto da neoplasia primitiva tiroidea e un altro da neoplasia primitiva renale.

Corrispondenza: Dr. Francesco Pieri, Unità Operativa di Neurochirurgia I, Ospedale "S. Chiara", via Roma 67, 56126 Pisa (PI), e-mail: francescopieri@hotmail.com

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 253.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ **Un caso di adenoma ipofisario
associato a cisti della tasca di Rathke,
asportati per via endoscopica endonasale transsfenoidale**

D. SOLARI, I. ESPOSITO, O.V. CORRIERO, M. CERVASIO*, L.M. CAVALLO, F. ESPOSITO,
M. DEL BASSO DE CARO*, G. PETTINATO*, P. CAPPABIANCA

*Cattedra di Neurochirurgia,
* Cattedra di Anatomia Patologica,
Università degli Studi "Federico II", Napoli*

Le cisti della tasca di Rathke sono lesioni cistiche non tumorali della regione sellare. Il riscontro di una piccola cisti della tasca di Rathke è una evenienza abbastanza comune, spesso clinicamente silente. Quando però le dimensioni della cisti provocano segni di compressione e disendocrinopatie, è indicata la sua rimozione per via transsfenoidale. Raramente una cisti della tasca di Rathke si associa ad un adenoma ipofisario. Questa evenienza è stata riscontrata in una donna di 45 anni. Una lesione intra- e soprasellare è stata ritrovata come reperto incidentale, in una tomografia computerizzata del cranio, che la paziente ha effettuato dopo un incidente della strada. Un approfondimento mediante risonanza magnetica dell'encefalo, prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto, ha confermato la presenza di una lesione intra- e soprasellare, di circa 1,4 cm di diametro, estesa in alto a sollevare il diaframma sellare e dislocare posteriormente l'ipofisi; tale lesione è apparsa di segnale ipointenso nelle sequenze T1 ed iperintenso in T2, senza evidente enhancement contrastografico. Sulla scorta del reperto radiologico è stato posto il sospetto diagnostico di macroadenoma ipofisario cistico. L'esame neurologico all'ammissione è risultato nei limiti della norma e, inoltre non sono stati evidenziati segni clinici di ipersecrezione ormonale e/o di ipopituitarismo. La paziente è stata pertanto

sottoposta ad intervento chirurgico di exeresi della lesione per via endoscopica endonasale transsfenoidale, senza complicanze; un tessuto molle semi-liquido, di colorito giallastro è fuoriuscito spontaneamente appena la dura madre del pavimento sellare è stata aperta.

All'osservazione macroscopica, il tumore è apparso di colorito bianco-rossastro e di consistenza molle. L'esame istologico ha evidenziato la presenza di due differenti linee cellulari. La componente maggiore era rappresentata da nidi di cellule tumorali, con abbondante citoplasma ricco di granuli, risultate positive sia alla colorazione cromofobica che a quella eosinofila. L'immunoistochimica ha messo in luce positività per prolattina. Questo tipo di tessuto, fortemente suggestivo di adenoma ipofisario era circondato da un epitelio composto da cellule pseudostratificate cubiche e colonnari ciliate, alle quali si alternavano rare "goblet cells".

La coesistenza di un adenoma ipofisario con una cisti della tasca di Rathke è un'evenienza non frequente, che tuttavia conferma l'origine comune di una vasta gamma di lesioni epiteliali della regione sellare. Va ricordato, pertanto, che la diagnosi differenziale di queste patologie non può essere fondata esclusivamente sul reperto neuroradiologico, ma deve essere supportata dall'esame istologico.

Corrispondenza: Prof. Paolo Cappabianca, Cattedra di Neurochirurgia, Università degli Studi "Federico II", via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli (NA), tel. 081-7462582, fax 081-7462497, e-mail: paolo.cappabianca@unina.it, www.neurosurgery.unina.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 254.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE II **Meningiomi del seno cavernoso:
scelta della strategia terapeutica**

L. LANTERNA, G. GRIMOD, A. SIGNORELLI, N. QUADRI, C. BREMBILLA,
M. SICIGNANO, F. BIROLI

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Riuniti, Bergamo

INTRODUZIONE. Le opzioni terapeutiche nei confronti di un paziente portatore di meningioma interessante il seno cavernoso sono molteplici e la strategia da adottare deve essere individualizzata in base all'età, condizioni generali del paziente, clinica di presentazione e caratteristiche anatomiche del tumore. I risultati in letteratura sono eterogenei e difficilmente confrontabili per la mancanza di scale di valutazione uniformemente accettate e ripetibili.

PROPOSTA. Al fine di razionalizzare le scelte, valutare i risultati del trattamento e confrontarli con la letteratura abbiamo costruito una scala di grading anatomico-clinico. Tale scala è di integrazione a quelle già esistenti, e da queste si differenzia poiché non è volta a definire il grado di complessità chirurgica, ma ad impostare il planning terapeutico.

METODO E RISULTATI. I parametri considerati nel sistema di grading sono i seguenti: età del paziente (< 40 anni; 40-

65 anni; > 65 anni); presenza ed evolutività dei disturbi con particolare riferimento a visus, campimetria e disturbi dell'oculomotricità; evolutività vs stabilità radiologica; dimensioni del tumore; rapporto anatomico con le vie ottiche; comorbilità (ASA grading) e tipo di estensione extracavernosa. Tale sistema di grading è stato applicato ai meningiomi del seno cavernoso (sono stati esclusi i meningiomi della regione parasellare anteriore con secondaria e parcellare estensione al seno cavernoso ed i meningiomi petroclivali). Sintetizziamo la nostra esperienza di 10 anni (1995-2005) costituita da 35 meningiomi interessanti il seno cavernoso. Sei pazienti sono stati trattati con la sola chirurgia, 9 con chirurgia seguita da radiocirurgia stereotassica, solo radiocirurgia in 10 casi e non trattati in 10 casi.

CONCLUSIONI. La scala di grading è apparsa di facile applicabilità, ripetibile, con buona concordanza tra diversi osservatori ed ha facilitato le discussioni interdisciplinari.

Corrispondenza: Dr. Luigi Lanterna, U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo (BG), tel. 035-269509, fax 035-266189, e-mail: l.lanterna@virgilio.it
Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 255.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

□ Effetto del trattamento con radioterapia esterna + Cyberknife in pazienti con prolattinoma e con malattia di Cushing resistenti al trattamento medico e chirurgico

R. COZZI, I. MILANESI*, M. POSSANZINI[◇], S. LODRINI**, A. FRANZINI**, R. ATTANASIO[◆], L. FARISELLI*[◇]

U.O. di Endocrinologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", Milano

** U.O. di Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

*** U.O. di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

◇ Centro Cyberknife, Centro Diagnostico Italiano, Milano

◆ U.O. di Endocrinologia, Ospedali Riuniti, Bergamo

INTRODUZIONE. La radioterapia (RTE) viene considerata opzione terapeutica ancillare nei pazienti con adenoma ipofisario ipersecrente, in quanto la normalizzazione ormonale viene ottenuta raramente e con un ritardo di molti anni. Iniziali osservazioni relative all'impiego della Cyberknife (CK) in adenomi ipofisari hanno ottenuto risultati confortanti. Qui riportiamo i risultati del trattamento con RTE + CK in 2 pazienti con adenoma ipofisario resistenti alle terapie disponibili.

CASO 1. Maschio, 44 anni con macroprolattinoma intrasoprasellare diagnosticato nel 1987. Dopo un'iniziale efficacia dei dopaminergici (DA), con consistente riduzione di prolattina (PRL) e shrinkage fino a empty sella, escape nel 1999, nonostante le alte dosi (cabergolina 7 mg/settimana). Nel 2002 intervento neurochirurgico transnasosfenoidale e radioterapia. Nel 2004 nuova recidiva, seguita da 3 interventi (2 transnasosfenoidali, 1 transcranico) per lesione non controllata né dai DA né dalla chirurgia. Istologia: mitosi; MIB-1 8%. Per il comportamento maligno locale, trial con chemioterapia (cisplatino + 5-fluorouracile), inefficace. Un nuovo ciclo di radioterapia seguito da Cyberknife nel novembre 2005 ottenne la progressiva riduzione della PRL (2.100 → 200 ng/ml) e delle dimensioni del residuo tumorale. Novembre 2007: nuovo aumento della PRL e delle dimensioni tumorali.

CASO 2. Maschio, 28 anni, malattia di Cushing diagnosticata nel 2003, con macroadenoma ipofisario ACTH-secrente

intra-soprasellare, con iniziale alterazione campimetrica bilaterale e invasione bilaterale dei seni cavernosi. Due interventi neurochirurgici (1 transnasosfenoidale, 1 transcranico) inefficaci, con comparsa di grave danno visivo (amaurosi occhio sinistro, emianopsia temporale occhio destro) e persistenza di ipercortisolismo clinico e biochimico severo, resistente alla terapia con chetoconazolo (inibitore della steroidogenesi surrenalica). Data la persistenza di voluminoso residuo intrasellare, non fu praticata surrenectomia bilaterale nel timore di accrescimento del residuo tumorale. Nel 2005, nonostante la vicinanza del residuo alle vie ottiche, fu iniziata RTE frazionata seguita da CK. La cortisolemia mostrò una progressiva e rapida riduzione con normalizzazione prima della fine del trattamento radiante e remissione clinica dell'ipercortisolismo, tuttora persistente. Il volume tumorale si ridusse. Il severo danno visivo rimase stabile.

CONCLUSIONI. Contrariamente a quanto riportato riguardo agli scarsi effetti della RTE nel trattamento degli adenomi ipofisari, nei casi di adenomi particolarmente aggressivi e/o caratterizzati da malignità locale, la RTE seguita da CK può essere molto efficace, in quanto ottiene non solo il controllo delle dimensioni tumorali, ma anche il miglioramento o la normalizzazione dell'ipersecrezione ormonale. La rapidità nel controllo dell'ipersecrezione ormonale negli adenomi ACTH-secrenti voluminosi suggerisce che in questo subset di pazienti la RTE + CK possa costituire un'opzione terapeutica efficace.

Corrispondenza: Dr. Renato Cozzi, U.O. di Endocrinologia, Ospedale "Niguarda Ca' Granda", piazza Ospedale Maggiore 4, 20162 Milano (MI), tel. 02-64443666, fax 02-64442098, e-mail: renatocozzi@tiscali.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 256.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

Abstract POSTERS
DISCUSSIONE II**□ Doppio adenoma ipofisario: descrizione di un caso**

S. CERASOLI, M.T. NASI*, R. PASCARELLA**, D. MERINGOLO***

*U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale "M. Bufalini", Cesena*** U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "M. Bufalini", Cesena**** U.O. di Neuroradiologia, Ospedale "M. Bufalini", Cesena***** U.O. di Endocrinologia, Ospedale Civile, Bentivoglio (Bologna)*

Gli adenomi ipofisari doppi o multipli nella stessa ghiandola, sono molto rari. Descriviamo un caso di una femmina di anni 48 anni con irregolarità mestruali e lieve iperprolattinemia. La valutazione endocrinologia mostrava > HGH (human growth hormone). Veniva posta diagnosi di acromegalia. Alla RM della sella si evidenziava un quadro compatibile con 2 adenomi ipofisari intrasellari.

All'intervento, sono state asportate, nel contesto della ghiandola ipofisaria, due lesioni, una a destra e l'altra a sinistra ed inviate separatamente per esame istologico, che ha dimostrato differenza immunofenotipica dei due prelievi. I prelievi a destra erano costituiti da frammenti di neoplasia con cellule positive per GH e TSH, mentre i frammenti prelevati a sinistra presentavano positività per GH ed

ACTH, confermando la diversità delle due lesioni. Inoltre i frammenti della neoplasia di destra presentavano anche occasionali mitosi, con un indice di proliferazione valutato con Ki67 di circa 3% di positività ed espressione nucleare focale della p53, consentendo di inquadrare tale neoplasia fra le forme atipiche.

Le valutazioni ormonali post-operatorie mostravano inizialmente una malattia in remissione.

Un anno dopo, ad una RM di controllo, veniva evidenziato un residuo dell'adenoma intrasellare a sinistra ed asportato, con diagnosi istologica sovrapponibile alla precedente. Attualmente, a 4 anni dal primo intervento, la paziente è in remissione clinica senza apparente ripresa di malattia alla RM.

Corrispondenza: Dr.ssa Serenella Cerasoli, U.O. di Anatomia Patologica, Ospedale "M. Bufalini", viale Ghirotti 286, 47023 Cesena (FC), tel. 0547-352742, fax 0547-300066, e-mail: scerasoli@ausl-cesena.emr.it

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 257.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

AbstractPOSTERS
DISCUSSIONE II**□ Lesioni rare del clivus: nostra esperienza in 7 casi**A. DI RIENZO, M. IACOANGELI, S. CHIRIATTI, M. DOBRAN, F. FORMICA, M. GLADI,
E. MORICONI, M. SCERRATI*Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona*

INTRODUZIONE. La regione del clivus è raramente sede di processi espansivi. In questo ambito le lesioni di più frequente riscontro (0,5 casi per milione di abitanti) sono rappresentate dai cordomi, seguite da condromi e condrosarcomi, usualmente caratterizzati da scarsa malignità biologica ed elevata invasività locale. In letteratura esistono solo occasionali resoconti di espansi di questa regione di origine non notocordale, fra cui vengono riportate lesioni secondarie (in prevalenza da neoplasie ematologiche), infettive (prevalentemente micotiche) o displasiche (displasia fibrosa). Laddove per i cordomi è abitualmente previsto un trattamento chirurgico invasivo mirante alla "gross total resection" e seguito da terapia adiuvante a causa dell'elevata tendenza a recidivare in situ, più controverso è l'atteggiamento nei confronti delle lesioni non cordomatose. Gli Autori presentano una serie di 7 casi di lesioni rare localizzate nella regione del clivus trattate mediante approccio mini-invasivo transfenoidale endoscopico endonasale puro guidato da neuronavigazione.

MATERIALI E METODI. Dal gennaio 2003 al dicembre 2006 sono stati trattati presso il nostro Istituto 7 pazienti affetti da lesioni non cordomatose del clivus. In tutti i pazienti affetti da lesioni di quest'area si effettuava un'accurata valutazione pre-operatoria delle indagini TC e RM ove risultasse altamente probabile una lesione non appartenente alla serie dei cordomi/condromi. Nei casi selezionati si procedeva, dopo il posizionamento dell'apposito casco per neu-

ronavigazione in sistema a guida elettromagnetica, all'acquisizione di un set completo di immagini TC dello spessore di 1 mm ed RM in alta risoluzione come da protocollo, con successiva ricostruzione del modello tridimensionale e del target lesionale.

Il trattamento chirurgico veniva in seguito effettuato mediante approccio transfenoidale endoscopico endonasale puro.

RISULTATI. La distribuzione istopatologica delle lesioni rimosse includeva 2 localizzazioni secondarie da linfoma, un aspergilloma, un adenoma ipofisario ectopico, un caso di displasia fibrosa, un osteoma a cellule giganti ed un caso di eccordosi fisalifora. In tutti i pazienti la resezione era radicale. Non si registravano complicanze correlate alla procedura endoscopica.

CONCLUSIONI. Sulla base della nostra esperienza e delle evidenze in letteratura, in caso di lesione del clivus è necessario pensare anche a patologie inusuali. Per quanto concerne il trattamento chirurgico e/o ad un'eventuale biopsia, l'approccio transfenoidale con tecnica endoscopica endonasale pura guidata da neuronavigazione consente, in pazienti con diagnosi pre-operatoria di verosimile lesione non cordomatosa del clivus, di ottenere risultati chirurgici soddisfacenti in termini di radicalità di asportazione e morbilità, senza la necessità di ricorrere a procedure ad elevata invasività quali gli approcci estesi al basicranio o gli approcci transfacciali.

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

Rivista Medica 2008; 14 (Suppl. 3): 258.

ISSN: 1127-6339. Fascicolo monografico: ISBN: 978-88-8041-010-2.

XIII Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (AINO), 29 giugno-2 luglio 2008, Roma.

Copyright © 2008 by new Magazine edizioni s.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italia. Tutti i diritti riservati. Indexed in EMBASE/Excerpta Medica. www.rivistamedica.it

INDICE DEGLI AUTORI

- A**cerbi G., 253
 Aguenouz M., 63, 77, 78
 Aimar E., 58
 Ajovalasit D., 151
 Alafaci C., 78, 91
 Aldape K., 18
 Alessandrini F., 196
 Altavilla G., 63, 74, 77
 Alvaro L., 213, 224, 225
 Ambrosio G., 228
 Amelio D., 198
 Amendola D., 62, 67
 Amichetti M., 198
 Amoroso R., 70, 203
 Ampollini A., 216
 Anghileri E., 241
 Angileri F.F., 63, 74, 77
 Anichini G., 156
 Anile C., 38, 40, 98
 Anselmo P., 57, 86
 Apicella G., 40, 98
 Appetecchia M., 192
 Arcella A., 64, 69
 Arcovio E., 156
 Arienta C., 33
 Armaroli L., 41
 Ashley S., 195, 199, 200
 Attanasio R., 183, 256
 Azario L., 98
- B**adioni V., 158
 Baldari S., 91
 Baldelli R., 192
 Balducci M., 38, 40, 98
 Banna G.L., 58, 129
 Barnabei A., 192
 Barone A., 208, 231
 Bartolini A., 92, 93, 215
 Bartolini E., 113
 Bastianello S., 17, 248
 Battaglia G., 64, 69
 Bello L., 68, 219
 Bellotti A., 50
 Beltramello A., 117, 196
 Beltramo G., 226
 Benassi M., 193
 Bendini M., 221
 Benech F., 237
- Benericetti E., 204
 Benvenuti L., 70, 203
 Berardesca M., 33
 Berra L.V., 216
 Bertani G., 68
 Bertolini F., 238
 Bertoni F., 238
 Bettini A., 125
 Bianchi A., 192
 Biassoni V., 151
 Biroli F., 125, 217, 218, 236, 240, 255
 Bistazzoni S., 112
 Biti G., 128
 Bizzochi N., 41
 Boccaletti R., 71, 103
 Boiardi A., 29, 53, 54, 66, 131, 132, 133, 147, 154, 160, 245
 Bolognini A., 106, 108
 Bonavolontà G., 232
 Bongetta D., 33
 Bordi L., 128
 Borsatti E., 44
 Botticella A., 226
 Botturi A., 53, 54, 66, 132, 147, 154, 160
 Brada M., 195, 199, 200
 Brambilla Bas M., 187
 Bramerio M., 205
 Brancolini C., 72
 Brembilla C., 217, 236, 255
 Broggi G., 32, 53, 132, 189
 Brogna C., 51, 156, 161, 230
 Bruder F., 122
 Brunetti E., 62, 67
 Bruno V., 69
 Bruzzone M.G., 160
 Bucci B., 62, 67
 Bui F., 90
 Buscarino C., 129
- C**acace R., 50
 Caffo M., 78, 91
 Calatozzolo C., 32, 66
 Calbucci F., 167
 Caldera V., 71
 Calderone M., 100
 Calisto A., 63, 74, 77
 Callovini G.M., 106, 108
 Cama A., 77, 78
- Cammelli S., 79
 Campanella R., 48
 Canazza A., 32, 66
 Candiago E., 218, 240
 Cantatore G., 50
 Cantisani P.L., 34, 252
 Cantore G.P., 112, 161
 Cappabianca P., 171, 183, 191, 222, 254
 Cappellini A., 79
 Capra E., 44
 Carandente M., 228
 Carapella C.M., 19, 43, 76, 88, 115, 126, 223, 235, 243
 Carassai P., 216
 Cardali S., 63, 74, 77
 Carli M., 100
 Carlucci C., 186
 Caroli M., 48
 Carosi A., 76
 Carpinelli G., 64, 69
 Caruso G., 78, 91
 Casale M., 57, 86
 Castello R., 196
 Catapano G., 92
 Catena E., 182
 Cattani F., 223, 235
 Causarano I., 205
 Cavallo L.M., 191, 222, 254
 Cecchi P.C., 109
 Cecchin D., 90
 Ceccotti C., 207
 Cefalo G., 209
 Cellini N., 38, 40, 98
 Cenacchi G., 79
 Centonze R., 102, 206
 Cerase A., 92, 93, 215, 227
 Cerasoli S., 257
 Ceroni M., 204, 244, 248
 Cervasio M., 191, 222, 254
 Chiaranda I., 33
 Chiriatti S., 186, 213, 224, 225, 258
 Chondrogiannis S., 90
 Ciabattoni A., 186
 Cianchetti M., 198
 Cianciulli A.M., 43, 76
 Ciceri E., 160
 Cimitan M., 44
 Cionini L., 123

- Cipressi S., 128
 Citterio A., 248
 Ciusani E., 32, 66
 Cognetti F., 126
 Colao A., 183
 Colella A., 61
 Colicchio G., 38, 40
 Collice M., 205
 Colosimo C., 93, 166
 Colturani G., 251
 Condemi G., 207
 Condorelli S., 129
 Conserva V., 102, 206
 Conte E., 101
 Conte P.F., 238
 Conti A., 63, 74, 77
 Cordone I., 88, 235
 Corona M., 105
 Corriero O.V., 191, 222, 254
 Costa F., 48
 Costantini S., 57, 86
 Cox M.C., 101
 Cozzi R., 183, 194, 256
 Crasto S., 104
 Crecco M., 88
 Crinière E., 75
 Crocetti G., 156
 Croci D., 66
 Cucurachi L., 251
- D'**Abbio N., 41
 D'Acunzi G., 208
 D'Agostini S., 44
 D'Agostino A., 102, 206
 D'Agostino G.R., 38, 98
 D'Ambrosio R., 110
 D'Aniello C., 120
 D'Avella D., 31, 100, 168
 Davi M.V., 196
 De Berti G., 41
 De Bortoli M., 100
 de Divitiis E., 191
 de Divitiis O., 191
 De Gonda F., 218
 De Maria R., 64
 De Marinis L., 192
 De Pasquale M.G., 78
 de Paula U., 47, 62, 67, 141
 De Paulis D., 250
 De Rosa C., 50
 De Rosa G., 232
 De Salvo M., 62, 67
 De Sanctis V., 39, 101
 de' Santi M.S., 50, 208, 231
 De Santis A., 48
 de Santis M., 194
 De Simone A., 117, 196
 De Simone M., 92, 93, 215, 227
 De Vincenzo F., 58
 Decolle M.C., 44
 Dei Tos A.P., 210
 Del Basso De Caro M., 61, 191, 222, 232, 254
 Del Verme J., 168
- Delattre J.-Y., 75
 Delfini R., 51, 110, 156, 161, 230
 Delfinis C.P., 156
 D'Elia A., 51, 156, 161, 230
 Della Bella E., 79
 Della Puppa A., 90, 212
 Dello Iorio C., 208
 Denaro L., 100
 Depenni R., 238
 Detti B., 128
 Di Lorenzo C., 43, 157, 243
 Di Meco F., 53
 Di Muccio I., 250
 di Norcia V., 156, 161
 di Nuzzo G., 250
 Di Palma A., 47, 141
 Di Palma M., 47
 Di Rienzo A., 186, 213, 224, 225, 234, 258
 Di Stefano A.L., 248
 Di Tomaso T., 79
 Di Gennaro G., 112
 Dinapoli L., 114, 115
 Dinapoli N., 98
 Dobran M., 186, 213, 224, 225, 234, 258
 Donadio M., 104
 D'Onofrio G., 231
 Drigo A., 44
 Ducati A., 35, 104, 107
 Ducray F., 75
 D'Urso O.F., 34
- E** Gawhary R., 67
 Eoli M., 53, 54, 131, 132, 154
 Erbetta A., 160
 Esposito F., 191, 222, 254
 Esposito G., 92, 93, 227
 Esposito I., 191, 222, 254
 Esposito V., 112
 Ettorre F., 210, 221
- F**abbrocini A., 231
 Fabi A., 43, 76, 88, 105, 114, 115, 126
 Fabrini M.G., 123
 Faggini R., 100
 Falasca A., 238
 Falcone C., 54, 97, 131, 132
 Faraca G., 216
 Farci D., 122
 Farci G., 122
 Farina R., 97
 Farinotti M., 97
 Fariselli L., 53, 66, 132, 178, 194, 256
 Fasanella L., 186
 Fava C., 83, 84, 85
 Felici A., 126
 Ferrarese F., 210, 221
 Ferrari A., 101
 Ferraù F., 129
 Fidani P., 151
 Filippini G., 97, 132
 Fina M., 102, 206
 Finocchiaro C.Y., 154, 245
 Finocchiaro G., 209
 Fiorentino A., 38, 40, 98
- Fiumani A., 131
 Fontana A., 238
 Forgnone S., 107
 Formica F., 186, 213, 224, 225, 234, 258
 Formichella A., 156
 Foroni R., 117, 196
 Fossati P., 22
 Foti C., 72
 Fraioli B., 188
 Fraioli C., 193
 Fraioli M.F., 182
 Francia G., 196
 Franzini A., 256
 Frascino V., 40, 98
 Frati A., 156, 161, 230
 Frattarelli M., 184
 Fumagalli L., 66, 194
 Fumai V., 102, 206
 Fusco F.M.R., 156
- G**aetani P., 58
 Gagliardi R., 70, 203
 Gaini S.M., 48
 Galeandro M., 41
 Galiè E., 43
 Galli R., 68
 Gallo P., 109
 Gambacorta M.A., 40
 Gammone V., 106, 108
 Ganau M., 117, 196
 Gardiman M.P., 90, 100, 212
 Gaviani P., 36, 53, 54, 131, 132, 133, 147, 154
 Geminiani S., 110
 Germanò A., 63, 74, 77
 Gerosa M., 109, 117, 196
 Gessi M., 80, 209
 Ghadirpour R., 41, 153
 Ghielmetti F., 66
 Ghimenton C., 109, 117
 Giacobazzi P., 238
 Giadj Levra M., 84, 226
 Giamundo A., 61
 Gianfreda C.D., 34
 Giangaspero F., 51, 64, 69, 79, 165, 230
 Giannini C., 210
 Giombini S., 80, 189
 Giorgi C., 57, 86
 Gladi M., 186, 224, 234, 258
 Gned D., 83, 84, 85, 226
 Gobitti C., 44
 Godano U., 122
 Godowicz T., 187
 Gonsalves A., 195, 199, 200
 Granata F., 91
 Greco Crasto S., 55, 83, 84, 85, 226
 Gremigni V., 70, 203
 Grespi S., 123
 Grilli Leonulli B., 128
 Grimaldi G., 208, 231
 Grimod G., 217, 236, 255
 Guariglia L., 157
 Guarneri D., 35, 55, 103, 237
 Guarneri G., 28, 140

- Guri L., 251
Guzzetti S., 53, 209
- H**oang-Xuan K., 75
- I**acoangeli M., 186, 213, 224, 225, 234, 258
Iannalfo A., 128
Ianniciello G., 228
Idbaih A., 75
Imbesi F., 204, 205, 244
Iorio G., 92, 227
Iotti C., 41
Iudice A., 113
Iurlaro S., 158
- J**affrain-Rea M.-L., 180
Jandolo B., 43, 114, 115, 126
Junemann C., 35
- K**alfas F., 187
Koudriavtseva T., 43
Kyal R., 88
- L**a Camera A., 205
La Rosa I., 110
La Torre D., 63, 74, 77
Laguzzi E., 28, 35, 55, 103, 104, 140, 219, 237
Lambertini D., 41
Lamon S., 221
Lamperti E., 53, 54, 131, 132, 133, 147, 154, 245
Lanotte M., 71, 107
Lanterna L., 255
Lanzano N., 63
Lanzetta G., 39, 105
Laperchia G., 250
Lasio G., 183
Lauro G., 66
Lay G.C., 122
Lena A., 70, 203
Lenzi B., 113
Lenzi J., 51, 230
Leonardi M., 151
Leoncini B., 104
Lisciani D., 182
Livian S., 204
Lodrini S., 183, 189, 194, 256
Logli I., 123
Longhi M., 117, 196
Longo M., 91
Loreti F., 86
Lucini V., 68
Lupidi F., 117, 196
Lupo F.A., 247
Lupo P., 247
- M**accabelli G., 17, 248
Maddalena G., 102, 206
Maderna E., 32, 36, 80, 209
Magnani M., 184
Magni G., 110
Magrassi L., 33, 248
Maio F., 63, 77
Maiuri F., 61, 120, 145, 232
Manara R., 90, 212
Manfrida S., 38, 40, 98
Mangiola A., 38
Mantini G., 40, 98
Mantovani C., 35, 226
Marano A., 228
Maranzano E., 57, 86
Marcello N., 41, 153
Marchese R., 62
Marchioni E., 204, 244, 248
Marie Y., 75
Marinelli A., 120
Mariniello G., 232
Mariottini A., 249
Maritato P., 113
Marras C., 54
Marsella A.R., 123
Martinelli G.N., 79
Maschio M., 43, 114, 115, 126
Mascia A., 112
Massimino M., 151, 209
Mattiucci G.C., 38
Maugeri R., 74
Maurizi Enrico R., 39, 101
Mazza C., 109
Meattini I., 128
Mecozzi B., 83, 85
Medone M., 233
Melcarne A., 35
Melchiorri D., 64
Mellai M., 71
Melone A.G., 51, 156, 161, 230
Menghetti C., 48
Meringolo D., 257
Merli R., 125, 217, 218, 236, 240
Merola R., 76
Miccichè F., 38
Milanesi I., 194, 256
Minelli M., 33
Minniti G., 39, 101, 105, 175, 195, 199, 200
Miracco C., 249
Mirri M.A., 43, 76, 115, 126
Misefari A., 74
Mokhtari K., 75
Molino L., 120
Monarca B., 101
Montefusco E., 101
Montinaro A., 34, 252
Morace E., 223, 235
Morace R., 112
Moraci A., 250
Morbini P., 248
Moretto G., 241
Moriconi E., 225, 234, 258
Moro M., 221
Morra I., 35, 55
Moscetti A., 101
Moschettoni L., 182
Muccio C.F., 92, 93, 215, 227
Muni R., 39, 175, 195, 199
Murri L., 113
Musso A.M., 241
Musso C., 216
Muti P., 114
- N**addeo M., 35
Nappini S., 147
Nardone L., 40
Nardoni C., 105
Nasi M.T., 184, 257
Natrella F., 249
Navarria P., 58
Navarro S., 75
Nicolato A., 117, 196
Nicoletti F., 64, 69
Novello G., 129
Novello S., 84
Nurchi G.C., 122
- O**liva M.A., 69
Oppido P.A., 223, 235
Orecchia R., 22
Orlandi G., 76
Orlandi M., 64
Osnato L., 157
Osti M.F., 39, 101
- P**ace A., 43, 76, 88, 114, 115, 126, 134, 137, 157, 235, 243
Pacilli M., 101
Palma L., 249
Palmieri T., 41
Palumbo R., 158
Panciani P.P., 71
Pandiscia S., 35
Pandolfi S., 156
Panzini G., 128
Paolini S., 112
Parbonetti G., 50
Parenti G.F., 113, 253
Paris S., 75
Parisi C., 157
Parisi S., 241
Parisotto R., 107
Parlato C., 50, 250
Parlato R.S., 250
Pascarella R., 257
Pasimeni G., 192
Pasqualetti F., 123
Pasqualin A., 117
Passarin M.G., 241
Patriccioli S., 38
Pauciulo A., 247
Pavese I., 47
Pavese G., 212
Peca C., 50, 61, 120
Pecori S., 241
Pedersini R., 241
Pelaghi A., 122
Pericotti S., 218, 236, 240
Perilongo G., 31, 100
Perotto F., 84
Perrone F., 123
Petrella G., 106, 108
Petricola F., 105

- Petrucci A., 128
 Pettinato G., 61, 191, 222, 254
 Pezzino G., 74
 Pezzutto A., 72
 Piccirilli M., 161
 Picco E., 28, 140
 Pichiechio A., 248
 Pieri F., 253
 Pingitore D., 207
 Pinna G., 109, 238
 Pipola A.M., 50
 Pisanello A., 41, 153
 Podo F., 64
 Poletti P., 125
 Polico R., 41
 Polimeni A., 104
 Pollo B., 32, 36, 80, 209
 Poloni G., 248
 Poltronieri P., 34
 Pompili A., 115
 Pompucci A., 98
 Pontecorvi A., 192
 Possanzini M., 256
 Potepan P., 160
 Prada F., 189
 Pressello C., 193
 Proietti F., 47
 Pulerà F., 35
 Punzi F., 252
 Punzo A., 228
- Q**uadri N., 255
 Quarato P.P., 112
- R**aco A., 51, 161, 230
 Rafanelli C., 153
 Raina L., 216
 Ramundo D., 41
 Rasio D., 39
 Raza G.H., 67
 Rechichi M., 70, 203
 Restuccia M.R., 105
 Restuccia N., 129
 Ricardi U., 103, 226
 Riccardi S., 41
 Ricci F., 252
 Ricciardi G.K., 117, 196
 Rinaldi M., 153
 Riva D., 151
 Riva M., 158, 251
 Rivetti S., 79
 Rizzo L., 55, 83, 84, 85, 226
 Rocca A., 233
 Rocchi G., 156
 Rodriguez y Baena R., 58
 Rojas M., 51
 Rolli M., 252
 Romanini A., 123
 Rombi B., 198
 Romeo F., 102, 206
 Ronchi A., 79
 Ronchini N., 187
 Rosa G., 110
 Roselli A., 39
- Rossi L., 70, 203
 Rossi R., 57, 86
 Rossi S., 210, 221
 Rota E., 125
 Rotilio A., 90
 Rovati R., 238
 Rozzi A., 105
 Rudà R., 28, 35, 55, 83, 85, 103, 104, 140, 219, 226, 237
 Russillo M., 126
 Russo A., 32
- S**ala C., 68
 Saladino A., 48
 Salaroli R., 79
 Salmaggi A., 32, 36, 53, 54, 66, 131, 132, 147, 154, 160
 Salpietro F.M., 78, 91
 Salvati M., 51, 110, 156, 157, 161, 230
 Salvetti A., 70, 203
 Sanson M., 75
 Santangelo M., 102, 206
 Santonocito O., 218
 Santoro A., 51, 58, 110, 156, 161, 230
 Santoro F., 64
 Santoro M., 207
 Sardaro A., 128
 Sardo D., 83, 84, 85, 226
 Satta F., 47
 Savarese F., 215
 Savoiaro M., 80
 Scaioli V., 131
 Scanarini M., 168
 Scarano E., 50
 Scarzello G., 100
 Scerrati M., 186, 213, 224, 225, 234, 258
 Schiabello L., 71
 Schiavo N., 109, 117
 Schiffer D., 71, 216
 Schinelli S., 32
 Schunemann H., 114
 Scienza R., 90, 212
 Scoccianti S., 128
 Scorsetti M., 58
 Scotti V., 123
 Serra A., 151
 Servadei F., 153
 Settembrini G., 102, 206
 Severi P., 187
 Sghirlanzoni A., 160
 Sicignano M., 125, 217, 218, 236, 240, 255
 Siciliano A., 61
 Signorelli A., 217, 236, 240, 255
 Silvani A., 53, 54, 131, 132, 133, 147, 154, 160
 Silvano G., 123
 Simonelli M., 58
 Skrap M., 44, 52
 Smaniotto D., 38
 Soffietti R., 28, 35, 55, 83, 85, 103, 104, 140, 216, 219, 237
 Solari D., 191, 222, 254
 Solero C.L., 80, 189, 209
- Sotti G., 100
 Spagliardi R., 251
 Sperati F., 114
 Sperber S., 158
 Sperduti I., 43, 76, 157
 Sponza V., 32
 Sterzi R., 204, 205, 244
 Sticchi G., 247
 Stigliano A., 62
 Strigari L., 193
- T**abarroni S., 153
 Talacchi A., 117
 Tavazzi E., 248
 Thillet J., 75
 Todeschini A., 238
 Tola S., 112
 Tomasello C., 63, 74, 77
 Tomasello F., 63, 74, 77, 78, 91, 173
 Toniato G., 52
 Toscano S., 102, 206
 Traish D., 195, 199, 200
 Tranfa F., 232
 Trevisan E., 28, 35, 55, 103, 104, 140, 219, 237
 Tripodi M., 102, 206
 Trippa F., 57, 86
 Tuniz F., 44
 Turazzi S., 109, 117, 196
- U**rgesi A., 35
 Usilla A., 151
- V**ago C., 151
 Valentini V., 40
 Valentino M., 47
 Valeriani M., 39
 Valle M., 233
 Vangelista T., 112
 Vannozi R., 113
 Verga Falzacappa C., 62
 Vergara P., 232
 VerPELLI C., 68
 Vico E., 76
 Vidiri A., 43, 76, 88, 115, 126, 243
 Vigneri P., 129
 Visca A., 117, 196
 Viscardi E., 100
 Vita G., 63, 77, 78
 Vitaliani R., 221
 Vitelli E., 251
- W**idesott L., 198
- Z**anotti B., 44
 Zappoli F., 244
 Zella S., 48
 Zeme S., 107, 226
 Zilioli A., 158
 Zucali P., 58
 Zullo N., 216
 Zunarelli E., 238
 Zustovich F., 90

EDITORE - PUBLISHER

new MAGAZINE S.r.l., via dei Mille 69, 38100 Trento, Italy

DIREZIONE, REDAZIONE, PUBBLICITÀ - MANAGING EDITOR, ADVERTISING

new MAGAZINE edizioni, viale Rovereto 51, 38100 Trento, Italy

www.rivistamedica.it - e-mail: redazione@rivistamedica.it

www.newmagazine.it - e-mail: info@newmagazine.it

STAMPA - PRESS

Nuove Arti Grafiche, Località Ghiaie 166, Gardolo (TN) 38014, Italy

COMITATO REDAZIONALE - EDITORIAL STAFF

DIRETTORE RESPONSABILE - EDITOR-IN-CHIEF

Bruno Zanotti

RESPONSABILE REDAZIONE - EXECUTIVE EDITOR

Angela Verlicchi

SEGRETERIA EDITORIALE - EDITING ASSISTANTS

Roberto Adami, Ida Marchi, Carla Zanotti

CONSULENTI - EDITORIAL ADVISORS

Gian Pio Adami, Giovanni Barillari, Francesco Crosato,

Mario Morea, Francesco Lupidi, Mauro Senter

© Copyright 2008 by new MAGAZINE s.r.l.

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo senza il permesso scritto dell'Editore.

Autorizzazione del Tribunale di Trento del 18.01.96 - Iscrizione Registro della Stampa al n. 886 - Trimestrale.

Il materiale ricevuto anche se non pubblicato non verrà restituito. Il contenuto degli articoli pubblicati non rispecchia necessariamente la posizione della rivista. Gli Autori scrivono e sviluppano liberamente le proprie opinioni delle quali assumono ogni responsabilità legale e morale.

Gli Autori, i Curatori e l'Editore hanno posto particolare attenzione affinché, in base alle recenti conoscenze mediche, procedure, farmaci e dosaggi siano riportati correttamente. Declinano, comunque, ogni responsabilità sul loro uso e consigliano di consultare le note informative delle Industrie produttrici ed i dati della letteratura. I riferimenti legislativi sono stati controllati, ma il rimando alle pubblicazioni ufficiali è d'obbligo.

Questa pubblicazione è inclusa e indicizzata in EMBASE / Excerpta Medica.



Il periodico è associato all'Unione Stampa Periodica Italiana ed è letto da "L'Eco della Stampa", Milano.

La rivista è stampata su carta ecologica che non contiene acidi, cloro ed imbiancante ottico.

Numero singolo: 10 euro

Abbonamento annuale: 40 euro

© Copyright 2008 by new MAGAZINE s.r.l.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without written permission of the copyright holder.

Authorized by the Tribunale in Trento, 18.01.96 - Subscription Registration, n. 886 - Quarterly.

Published and/or unpublished submission material will not be returned to Authors. The data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the sole responsibility of the Author or advertiser concerned. Accordingly, the Publisher, the Editors and their respective employees accept no responsibility or liability for any inaccurate or misleading data, opinion, or statement.

The Authors and Editors have made every effort to ensure the accuracy of the information contained in this journal, particularly with regard to procedure, drug selection and dose. However, appropriate information sources including pharmaceutical producers and referenced material should be consulted, especially for drugs and/or procedures.

This publication is screened and indexed in EMBASE / Excerpta Medica.

This publication is member of USPI and reviewed by "L'Eco della Stampa", Milano, Italy.

This publication was printed on ecological paper which does not contain acids, chlorine, or bleach.

Single issue: 10 euro

Annual subscription: 40 euro

In copertina: "Galleria di quadri con viste di Roma moderna" (1757, olio su tela, 170,2 x 244,5 cm) di Giovanni Paolo Pannini (Piacenza, 17 giugno 1691 - Roma, 21 ottobre 1765). Il pittore deve la sua fama alle originali "vedute", dipinti di gallerie di quadri che a loro volta contengono viste di Roma e ai celebri "capricci architettonici". La Galleria immaginaria di vedute di Roma moderna fu eseguita, insieme al pendant, per Etienne-François de Choiseul-Stainville, poi duca di Choiseul, ambasciatore di Francia a Roma dal 1754 al 1757. Giovanni Paolo Pannini, secondo l'Arisi (Arisi Ferdinando: G.P. Panini e i fasti della Roma del 1700. Roma, 1986), è seduto al centro della magnifica galleria, accompagnato da due giovani nobiluomini e circondato dai suoi assistenti. Tra i giovani presenti, colui che si rivolge all'artista con un gran libro sotto il braccio potrebbe identificarsi forse con il giovane pittore Hubert Robert. Tra le vedute della Roma moderna, partendo dall'alto a sinistra, si osservano Palazzo Barberini con la fontana del Tritone di Bernini, la piazza di Montecavallo con i Dioscuri, la sottostante piazza di San Pietro, la Fontana di Trevi di Nicola Salvi, la Scalinata di Trinità dei Monti. Al centro una carrellata di sculture, dal Leone di Flaminio Vacca al Mosè di Michelangelo, dal David e l'Apollo e Dafne di Gian Lorenzo Bernini. Sulla destra nelle nicchie in alto, tre vedute di Villa d'Este a Tivoli. Scendendo si va da Villa Aldobrandini a Frascati a San Giovanni in Laterano, da piazza del Popolo a Castel Sant'Angelo e al Campidoglio. Tornando in alto, si va dalla nuova facciata di Santa Maria Maggiore del Fuga alla piazza di Montecitorio, da piazza Navona al Quadrivio delle Quattro Fontane, dalla facciata galleiana di San Giovanni in Laterano alla Fontana dell'Acqua Paola sul Gianicolo. Questo quadro è attualmente esposto al Museum of Fine Arts di Boston.

NEW MAGAZINE EDIZIONI

NEW MAGAZINE EDIZIONI

NEW MAGAZINE EDIZIONI

NEW MAGAZINE EDIZIONI



NEW MAGAZINE EDIZIONI

new MAGAZINE edizioni

Via dei Mille 69 - 38100 Trento - Italy
e-mail: info@newmagazine.it

www.newmagazine.it
www.rivistamedica.it

La new MAGAZINE pubblica monografie scientifiche, atti di convegni, raccolte di abstracts,
cataloghi culturali, riviste e manuali tecnici a distribuzione internazionale

I nostri libri sono distribuiti da:
DEL PORTO SPA
www.delporto.it

*Per i vostri articoli, per i lavori e le pubblicazioni congressuali
contattate la redazione scientifica*

Redazione Rivista Medica:
e-mail: redazione@rivistamedica.it



NEW MAGAZINE EDIZIONI

ISBN 978-88-8041-010-2



9 788880 410102