

XV

CONGRESSO NAZIONALE

e CORSO RESIDENZIALE
della



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

ABSTRACTS

FIUGGI
L'ACQUA DI BONIFACIO

FIUGGI (FR), 3-6 OTTOBRE 2010

XV

CONGRESSO NAZIONALE

e CORSO RESIDENZIALE
della



Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

ABSTRACTS



PRESIDENTI DEL CONGRESSO

C.M. Carapella (Roma), M. Scerrati (Ancona)

PRESIDENTI ONORARI

A. Riccio (Roma)

G. Rossi (Roma)

D. Schiffer (Torino)

CONSIGLIO DIRETTIVO A.I.N.O.

Presidente:

Francesco Maiuri (Napoli)

Past-President:

Ugo de Paula (Roma)

Segretario:

Carmine M. Carapella (Roma)

Tesoriere:

Roberta Rudà (Torino)

Consiglieri:

Maurizio Iacoangeli (Ancona)

Andrea Pace (Roma)

Bianca Pollo (Milano)

Maurizio Salvati (Roma)

Antonio Silvani (Milano)

SEDE SEGRETERIA A.I.N.O.

Divisione di Neurochirurgia
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"
Via E. Chianesi, 53 - 00144 Roma
Tel. 06.52662721 - Fax 06.52666144
segreteria@neuro-oncologia.eu

SEGRETERIA SOCI A.I.N.O.

CSR Congressi Srl
soci@neuro-oncologia.eu

www.neuro-oncologia.eu



Indice

LE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI - SESSIONE EDUCAZIONALE

LA PROGRESSIONE NEI GLIOMI MALIGNI: INQUADRAMENTO CLINICO E STORIA NATURALE	
A. Salmaggi	14
LE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI. CHIRURGIA E TERAPIE LOCO-REGIONALI	
C.M. Carapella	14
I RITRATTAMENTI RADIOTERAPICI NEI GLIOMI MALIGNI	
U. de Paula	15
CHEMIOTERAPIE E TERAPIE TARGET NELLE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI	
R. Soffietti	16

LE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI - COMUNICAZIONI SUL TEMA

PLASTICITÀ CORTICALE E CHIRURGIA DELLE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI	
L. Magrassi, H. Pesantez, D. Bongetta, S. Bianchini, C. Arienta	16
INDICAZIONE AL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA: CONSIDERAZIONE SU 24 CASI TRATTATI NEGLI ULTIMI QUATTRO ANNI	
G.M. Callovinì, A. Bolognini, V. Gammone, G. Petrella	17
IL RE-INTERVENTO IN PAZIENTI CON RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA: CASISTICA PERSONALE E ANALISI DEI RISULTATI	
M. Salvati, A. D'Elia, G. Anichini, A. Frati, M. Antonelli, S. Artizzu, E. Arcovio, I. La Rosa, A. Santoro, R. Delfini	17
RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA: CONFRONTO DEI RISULTATI CHIRURGICI TRA PRIMA E SECONDA CHIRURGIA IN UNA SERIE CONSECUTIVA DI PAZIENTI	
A. Della Puppa, A. Rotilio, R. Manara, M. Rossetto, G. Del Moro, P. Ciccarino, E. Orvieto, L. Denaro, D. d'Avella, R. Scienza	18
TRATTAMENTO MULTIMODALE DELLE RECIDIVE DEI GLIOMI DI ALTO GRADO	
M. Carandente, G. Ambrosio, L. Annichiarico, A. Marano, A. Punzo	18
TRATTAMENTO DEI GLIOBLASTOMI RECIDIVI MEDIANTE CHIRURGIA ED UTILIZZO DI WAFERS DI CARMUSTINA PER CHEMIOTERAPIA LOCO-REGIONALE: OUTCOME ED ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI	
L. Alvaro, F. Formica, M. Iacoangeli, L. Di Somma, E. Moriconi, N. Nocchi, M. Scerrati	19
TOSSICITÀ DEL GLIADEL INTRACAVITARIO ALLA PRIMA DIAGNOSI ED ALLA RECIDIVA NEI GLIOMI DI ALTO GRADO	
A. Mangiola, P. De Bonis, A. Pompucci, C. Anile, M. Balducci, G. Maira	20
GLIOBLASTOMI RECIDIVI E TERAPIE DI SECONDA LINEA: CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI E DEI PROTOCOLLI TERAPEUTICI	
M. Caroli, F. Portaluri, S. Zella, L. Mattei, C. Menghetti, A. De Santis, S.M. Gaini	21
L'EFFICACIA DELLE TERAPIE COMBinate (CHIRURGIA, RADIOTERAPIA, CHEMIOTERAPIA) NELLE RECIDIVE DEI GLIOMI DI ALTO GRADO	
G. Corriero, P. Quaglietta, F. De Rose	21
L'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA. ESPERIENZA DEL GRUPPO NEURO-ONCOLOGICO DI TERNI	
F. Trippa, P. Anselmo, S. Carletti, C. Giorgi, M. Principi, F. Loreti, C. Caserta, I. Bravi, E. Maranzano	22
REIRRADIAZIONE DEI TUMORI CEREBRALI PRIMITIVI: ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA, DELLA RISPOSTA CLINICA E DEI FATTORI PROGNOSTICI	
M. Santoro, C. Ceccotti, G. Cicero, G. Condemi, A. Citrino, F. Spagnolo, R. Mirabelli, C. Battaglia, E. Greco, S. Molica, D. Pingitore, M.G. Arena	22
RADIOCHIRURGIA CON CYBERKNIFE, UNA POSSIBILE OPZIONE TERAPEUTICA NEL TRATTAMENTO DEGLI ASTROCITOMI DI ALTO GRADO, RECIDIVI	
M. Marchetti, I. Milanese, L.C. Bianchi, L. Fariselli	23
RE-IRRADIAZIONE STEREOTASSICA FRAZIONATA E TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE NEI PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA RICORRENTE	
G. Minniti, V. Armosini, P. Caporello, M. Salvati, G. Lanzetta, M. Osti, R. Maurizi Enrici	23
RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA ROBOTICA (SRS) CON O SENZA TEMOZOLOMIDE (TMZ) "DOSE-DENSE" PER IL TRATTAMENTO DEI GLIOMI RICORRENTI	
A. Pontoriero, A. Conti, D. Arpa, D. Pontoriero, F. Granata, P. Frosina, F. Tomasello, C. De Renzis	24
LA RADIOCHIRURGIA E LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA NEL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DEI GLIOMI AD ALTO GRADO, PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON CHIRURGIA E RADIO-CHEMIOTERAPIA	
S. Gribaudo, A. Mussano, U. Monetti, A. Rossi, E. Madon, V. Richetto, S. Sala, A. Urgesi	24
HYPOFRACTIONATED HELICAL TOMOTHERAPY WITH SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST IN PATIENTS WITH HIGH-GRADE RELAPSED GLIOMAS: OUTCOMES	
A. Scapati, M. Cianciulli, C. Caruso, A. Monaco, D. Giammarino, M. Nicoletti, V. Donato	25

**LA RADIOTERAPIA A BASSE DOSI NEL RITRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME:
UNO STUDIO DI FATTIBILITÀ**

G. Chiloiro, S. Chiesa, S. Manfrida, G.R. D'Agostino, A. Pompucci, G. Mantini,
B. De Bari, G. Colicchio, A. Albanese, V. Valentini, C. Anile, M. Balducci 25

**TRATTAMENTO ALLA RECIDIVA: PRESENTAZIONE DELLA CASISTICA DEI PAZIENTI TRATTATI ALL'OSPEDALE
NIGUARDA NEGLI ULTIMI DUE ANNI**

F. Imbesi, G. D'Aliberti, V. Arienti, A. La Camera, M. Piparo, A. Citterio, M. Bramerio, I. Schiavetto, R. Sterzi 26

**BEVACIZUMAB E FOTEMUSTINA NEI GLIOMI DI GRADO III IN PROGRESSIONE DOPO TERAPIA STANDARD:
STUDIO MULTICENTRICO DI FASE II**

E. Trevisan, E. Picco, S. Greco Crasto, D. Garbossa, A.M. Fabrini, V. Scotti, I. Lolli, D. Guarneri, R. Rudà R. Soffietti 26

**TERAPIA CON BEVACIZUMAB NEI GLIOMI MALIGNI RICORRENTI: CORRELAZIONE TRA LIVELLI SERICI DI
VEGF E RISPOSTA AL TRATTAMENTO**

A. Antenucci, A. Fabi, L. Conti, M. Russillo, G. Metro, T. Koudriavtseva, C. Mandoj, C.M. Carapella, I. Sperduti, A. Pace 27

**CELLULE ENDOTELIALI CIRCOLANTI: UN POSSIBILE MARKERS DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON
BEVACIZUMAB NEI GLIOMI DI ALTO GRADO?**

M. Eoli, A. Calleri, L. Cuppini, E. Mancuso, E. Prodi, S. Pellegatta, P. Porrati, E. Anghileri, M.G. Bruzzone,
F. Bertolini, G. Finocchiaro 28

LE METASTASI MENINGEE - SESSIONE EDUCAZIONALE**CLINICA E STORIA NATURALE DELLE METASTASI MENINGEE**

M. Rinaldi 30

LE METASTASI MENINGEE. CLINICA E STORIA NATURALE: NEURO-ONCOLOGO

A. Silvani 30

CITOFUORIMETRIA E DIAGNOSTICA LIQUORALE

I. Cordone 31

LE METASTASI MENINGEE. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

A. Vidiri 31

METASTASI MENINGEE: QUALE TRATTAMENTO PER QUALE PAZIENTE?

R. Rudà 32

LE METASTASI MENINGEE - COMUNICAZIONI SUL TEMA**FREQUENZA, OPZIONI TERAPEUTICHE E SOPRAVVIVENZA DELLA MENINGITE NEOPLASTICA (MN) DA TUMORI
SOLIDI NELLA REGIONE PIEMONTE: STUDIO PROSPETTICO DI UNA RETE ONCOLOGICA**

L. Bertero, E. Picco, E. Trevisan, L. Tarenzi, D. Guarneri, C. Mocellini, C. Prevost, S. Cordera, S. Cattaneo, C. Geda,
M. Donadio, R. Soffietti, R. Rudà 32

**LA RACHICENTESI NELLE METASTASI MENINGEE: UTILITÀ E LIMITI NELL'ANALISI DI UNO STUDIO
RETROSPETTIVO**

R. Pedersini, T. Sava, R. Nortilli, A.M. Musso, T. Franceschi, E. Buffone, D. Orrico, S. Marangoni, S. Grisanti,
E. Simoncini, C. Dealis, M.G. Passarin 33

**METASTASI LEPTOMENINGEE: CHEMIOTERAPIA LOCO-REGIONALE E TERZOVENTRICOLOCISTERNOSTOMIA
ENDOSCOPICA**

P.A. Oppido, E. Morace, F. Cattani, A. Pace, C.M. Carapella 33

LE MENINGITI NEOPLASTICHE DA NEOPLASIA CEREBRALE PRIMITIVA

E. Picco, L. Bertero, E. Trevisan, L. Tarenzi, R. Soffietti, R. Rudà 34

METASTASI LEPTOMENINGEE. LA NOSTRA ESPERIENZA

A. Rotilio, A. Della Puppa, O. Rustemi, M. Rossetto, R. Manara, F. Berti, F. Zustovic, M.P. Gardiman, R. Scienza 34

**TRATTAMENTO DELLE CARCINOMATOSI MENINGEE CON ARA-C LIPOSOMIALE (DEPOCYTE):
ESPERIENZA ISTITUZIONALE**

P. Gaviani, A. Silvani, E. Corsini, E. Lamperti, A. Botturi, B. Pollo, A. Salmaggi 35

TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA - SESSIONE EDUCAZIONALE**TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA: MECCANISMI FISIOPATOLOGICI**

S. Striano 38

TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA. TERAPIA CHIRURGICA: STRATEGIE

M. Scerrati 38

EMERGENZE EPILETTOLOGICHE

M. Riva 39

TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA - COMUNICAZIONI SUL TEMA**EPILESSIA Tumorale in trattamento con LEVETIRACETAM: ANALISI CLINICO-EEGRAFICA DI
UNA SERIE LOCALE**

R. Spagliardi, V. Badioni, E. Vitelli, G. Colturani, S. Iurlaro, S. Sperber, A. Zilioli, C. Vincitorio, E. Domina, M. Riva 40



IL CONTROLLO DELLE CRISI COMIZIALI NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI TEMPORALI	
M. Riva, F. Raneri, G. Casaceli, F. Portaluri, E. Fava, S.M. Gaini, L. Bello	41
TUMORI TEMPORALI DI BASSO GRADO ED EPILESSIA: RUOLO DELLA CHIRURGIA NEL CONTROLLO DELL'EPILESSIA	
M. Carandente, G. Ambrosio, F. Chirico, A. Punzo	41
GLIOMI DELLA FORMAZIONE AMIGDALO-IPPOCAMPAL: RIMOZIONE CHIRURGICA ED ESITI NEUROPSICOLOGICI	
A. Comi, A. Casarotti, G. Casaceli, E. Fava, S.M. Gaini, C. Papagno, L. Bello	42
TUMORI DEL LOBO TEMPORALE ED EPILESSIA	
R. Morace, S. Paolini, T. Vangelista, G. Di Gennaro, L.G. Grammaldo, P.P. Quarato, V. Esposito	42
CRISI COMIZIALI NEI PAZIENTI OPERATI PER GLIOMA INSULARE	
F. Raneri, M. Riva, C. Giuseppe, E. Fava, F. Portaluri, S.M. Gaini, L. Bello	43
TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA: PRESENTAZIONE DELLA CASISTICA DEI PAZIENTI TRATTATI ALL'OSPEDALE NIGUARDA NEGLI ULTIMI DUE ANNI	
F. Imbesi, G. D'Aliberti, V. Arienti, A. La Camera, M. Piparo, A. Citterio, M. Bramerio,	43
COMIZIALITÀ POST-OPERATORIA NEI PAZIENTI CON GLIOMA MALIGNO SOTTOPOSTI AD INTERVENTO CHIRURGICO E IMPIANTO LOCALE DI WAFERS DI CARMUSTINA	
A. Della Puppa, A. Rotilio, R. Manara, L. Denaro, M. Rossetto, G. Del Moro, P. Ciccarino, D. d'Avella, R. Scienza	44
EPILESSIA NEI TUMORI CEREBRALI IN FASE TERMINALE: INCIDENZA E ASPETTI TERAPEUTICI	
A. Pace, C. Di Lorenzo, L. Guariglia, M. Maschio, T. Koudriavtseva, A. Pompili, C.M. Carapella	44
 COMUNICAZIONI DI BIOLOGIA E PATOLOGIA	
PRAJA2 A NOVEL BIOMARKER FOR TUMOR BRAIN?	
A. Arcella, M.A. Oliva, L. Lignitto, G. Carpinelli, F. Giangaspero, A. Felicciello	46
ESPRESSIONE DEL NUOVO RECETTORE DI CXCL12, CXCR7, NEI GLIOMI	
C. Calatozzolo, E. Di Piero, E. Ciusani, A. Canazza, Emanuela Maderna, S. Frigerio, F. Di Meco, S. Schinelli, B. Pollo, A. Salmaggi	46
MECCANISMI D'AZIONE DEI RECETTORI DI CXCL12 NELLO SVILUPPO E PROGRESSIONE DEI GLIOMI	
E. Salce, E. Ciusani, D. Carluccio, S. Schinelli, A. Canazza, D. Croci, A. Salmaggi	47
LE MUTAZIONI DEI GENI IDH1 E IDH2 NEI TUMORI NEUROEPITELIALI E LORO CORRELAZIONI MOLECOLARI	
M. Mellai, A. Piazzi, O. Monzeglio, G. Valente, D. Schiffer	48
PRIME OSSERVAZIONI SUL RUOLO BIOLOGICO DEL 2-IDROSSIGLUTARATO NEI GLIOMI CEREBRALI CON MUTAZIONE DEL GENE ISOCITRATO DEIDROGENASI 1 (IDH1)	
P. Ciccarino, M. Labussiere, B. Boisselier, Y. Marie, S. Paris, A. Idbah, K. Hoang-Xuan, J.Y. Delattre, D. d'Avella, M. Sanson	48
ESPRESSIONE DEL CD166 (ALCAM) NEL GLIOBLASTOMA	
M. Del Basso De Caro, G. Pettinato, S. Garofalo, C. Peca, D. Vecchione, F. Maiuri	49
STUDIO DI CELLULE T REGOLATORIE (TREG) ISOLATE DA PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME	
A. Canazza, A. Rizzo, V. Parini, F. Ghielmetti, L. Fariselli, A. Salmaggi, E. Ciusani	49
EFFETTI DELLE TERAPIE A LIVELLO DELLE CELLULE ENDOTELIALI TUMORALI DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME: STUDIO DI MARKERS ENDOTELIALI	
E. Maderna, G. Filippini, A. Salmaggi, B. Pollo	50
IL MODELLO A 3 STRATI DELLA NICCHIA STAMINALE TUMORALE. LA DISTRIBUZIONE DELLE CANCER STEM CELLS (CSCS) NEL GLIOBLASTOMA	
A. Della Puppa, S. Abbadi, L. Persano, E. Rampazzo, L. Denaro, MP Gardiman, R. Scienza, D. d'Avella, G. Basso, F. Pistollato	51
IL MODELLO A 3-STRATI DELLE CANCER STEM CELLS (CSCS) NEL GLIOBLASTOMA. IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE	
A. Della Puppa, L. Persano, S. Abbadi, E. Rampazzo, L. Denaro, R. Scienza, D. d'Avella, U. Basso, F. Pistollato	52
EFFETTO DELL'IPPOSSIA SULL'ESPRESSIONE DI MARKERS DI STAMININALITÀ E SULLA DEREGLIAZIONE DEL METABOLISMO LIPIDICO IN CELLULE DI GLIOMA UMANO A DIVERSO GRADO DI MALIGNITÀ: IMPORTANZA PER LA COMPARSA DI RECIDIVE	
A. Cimini, B. D'Angelo, L. Cristiano, E. Benedetti, S. Raysi Dehcordi, S. Marzi, R. Galzio	53
RECETTORI PER CHEMOCHINE COME TARGET TERAPEUTICO NEL MODELLO DI GLIOMA SPERIMENTALE U87MG	
G. Carpinelli, P. Porcari, A. Ricci, M. Venditti, S. Cecchetti, G. Bozzuto, A. Molinari, L. Portella, S. De Luca, P. Amodeo, R.M. Vitale, F. Podo, S. Scala	53
SUL CONCETTO DI CELLULE TUMORALI STAMINALI NEI GLIOMI	
D. Schiffer, V. Caldera, M. Mellai, L. Annovazzi, M. Lanotte, P. Cassoni	54
 COMUNICAZIONI DI CHIRURGIA	
COMPLICANZE CHIRURGICHE NEL TRATTAMENTO DEI GLOMI SOPRATENTORIALI. ESPERIENZA SU OLTRE 400 CASI	
G. Guiducci, A.M. Cremonini, A. Tomassini, M. Fattarelli, M. D'Andrea, F. Cultrera, S. Cerasoli, N. Minguzzi, M. Faedi, M. Bianchi	56



L'ESTENSIONE DELLA RESEZIONE CHIRURGICA NEL GLIOBLASTOMA: IMPATTO SULL'OUTCOME V. Ramponi, B. Urbini, E. Fainardi, P. Api, M.A. Cavallo	56
TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME: OUTCOME ED ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI L. Alvaro, F. Formica, M. Iacoangeli, E. Moriconi, M. Dobran, M. Scerrati	57
RESEZIONE CHIRURGICA GUIDATA DALLA FLUORESCENZA DEI GLIOMI DI ALTO GRADO P.A. Oppido, F. Caroli, C.M. Carapella, A. Pompili	57
RESEZIONE DEI TUMORI CEREBRALI 5-ALA GUIDATA: L'“ULTRA” VISTA IN NEURO-ONCOLOGIA A. Pichierri, M. Salvati, M. Antonelli, F. Giangaspero, R. Delfini	58
LA SICUREZZA E LA FATTIBILITÀ DELL'AGGIUNTA DI CHEMIOTERAPIA LOCALE CON CARMUSTINA BIODEGRADABILI (BCNU) WAFER AL METODO STANDARD MULTIMODALE DEI GLIOMI AD ALTO GRADO IN PRIMA DIAGNOSI M. Salvati, A. D'Elia, M. Piccirilli, A. Landi, E. Arcovio, G. Lapadula, A. Frati, C. Brogna, F. Santoro, C. Bangrazi, A. Santoro, R. Delfini	59
TRATTAMENTO CON WAFERS DI CARMUSTINA ASSOCIATO A RADIOTERAPIA E TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE E ADIUVANTE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOBLASTOMI DI PRIMA DIAGNOSI A. Della Puppa, A. Rotilio, R. Manara, L. Denaro, M. Rossetto, G. Del Moro, P. Ciccarino, F. Zustovich, F. Berti, M.P. Gardiman, D. d'Avella, R. Scienza	59
MAPPING PREOPERATORIO ED INTRAOPERATORIO PER LA RIMOZIONE DI TUMORI CEREBRALI IN AREA ELOQUENTE. ANALISI PROSPETTICA DELLA METODOLOGIA, CORRELAZIONE E UTILITÀ BASATA SULL'OUTCOME CLINICO G. Spena, A. Nava, A. Pepoli, M. Bruno, F. D'Agata, F. Cauda, K. Sacco, S. Duca, L. Barletta, A. Barbanera, I. Acchiardi, P. Versari	60
MEP CORTICALI E SOTTOCORTICALI: RUOLO DEL BRAIN-SHIFT E DELLA RISONANZA MAGNETICA INTRAOPERATORIA G. D'Andrea, A. Angelini, P. Familiari, G. Sessa, A. Bozzao, L. Ferrante	61
TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE METASTASI CEREBRALI: OUTCOME ED ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI L. Alvaro, A. Di Rienzo, M. Iacoangeli, L. Di Somma, M. Gladi, D. Brunozzi, M. Scerrati	61
TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI MENINGIOMI DELLA TENDA IPOFISARIA, DEL TUBERCULUM E DEL CLIVUS: APPROCCIO TRANSFENOIDALE ALLARGATO IN CASI SELEZIONATI M.F. Fraioli, D. Lisciani, M. Lecce, G. Cardarelli	62
TRATTAMENTO DEI VOLUMINOSI CRANIOFARINGIOMI NELL'ADULTO: IMPORTANZA DELL'ASPORTAZIONE SUBTOTALE PER VIA TRANSFENOIDALE O SUBFRONTALE SEGUITA DA PRECOCE RADIOTERAPIA M.F. Fraioli, M. Lecce, R. Corinaldesi, P. Lunardi	62
ALGORITMO TERAPEUTICO PER IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI SPINALI A. Barbanera, M. Vitali, G. Spena, G. Longo, P.P. Versari	63
TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE METASTASI VERTEBRALI. LA NOSTRA ESPERIENZA SU 51 PAZIENTI OPERATI NEL PERIODO GENNAIO 1997-DICEMBRE 2009 N. Gigante, E. Pierangeli	63
RUOLO DELLA CHIRURGIA SPINALE MININVASIVA NELLE METASTASI VERTEBRALI DA MIELOMA G. Vitale, A. Punzo, A. Cigliano	64
LA VERTEBROPLASTICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI VERTEBRALI: ESPERIENZA PRELIMINARE M. Dobran, M. Iacoangeli, M. Moriconi, D. Nasi, R. Colasanti, M. Scerrati	64
APPROCCIO MONOLATERALE MINI-INVASIVO AI NEURINOMI SPINALI. FOLLOW-UP A SEI ANNI E. Pierangeli, C. Pizzoni, N. Gigante	65
RECIDIVE DI MENINGIOMI SPINALI E CRANICI: FATTORI PREDITTIVI DIFFERENTI F. Maiuri, M. Del Basso De Caro, G. Mariniello, C. Peca, G. Di Martino, G. Pettinato	65
SUPRAORBITAL ENDOSCOPIC APPROACH TO THIRD VENTRICULAR LESIONS N. Russo, A. Menniti, A. Brunori, A. Delitala	66
ESPERIENZA PRELIMINARE SULL'UTILIZZO DEL LASER IN AUSILIO ALLA MICROCHIRURGIA DEI MENINGIOMI DELLA BASE CRANICA N. Russo, A. Brunori, A. Delitala	66
APPROCCIO PRESIGMOIDEO RETROLABIRINTICO NEL TRATTAMENTO DI LESIONI DELL'ANGOLO PONTO-CEREBELLARE M. Iacoangeli, F. Salvinelli, A. Di Rienzo, M. Gladi, F. Greco, M. Casale, M. Carassiti, P.P. Martorano, M. Scerrati	67
COMUNICAZIONI DI NEUROIMAGING	
RUOLO DELLE SEQUENZE RM DI DIFFUSIONE E PERFUSIONE NEL FOLLOW-UP DI PAZIENTI TRATTATI CON BEVACIZUMAB S. Piccolo, E. Trevisan, E. Picco, G. Ventili, R. Soffietti, S. Greco Crasto	70
UTILITÀ DEL MONITORAGGIO CON RM PERFUSIONALE NEI GLIOMI A GRADO BASSO O INTERMEDIO: DATI PRELIMINARI C. Jünemann, A. Melcarne, M. Naddeo, G. Faccani, G. Carrara, C. Boffano, MC. Valentini, I. Morra, E. Trevisan, R. Rudà, R. Soffietti	70



RUOLO DELLA TC DI PERFUSIONE NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA RECIDIVA DI GLIOMA AD ALTO GRADO E RADIONECROSI B. Urbini, V. Ramponi, M. Borrelli, A. Saletti, A. Bernardoni, P. Api, R. Schivalocchi, F. Fiorica, F. Cartei, M. Cavallo, S. Ceruti, R. Tamarozzi, E. Fainardi	71
VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DELLE MAPPE DI CBV E CBF NELLA DIFFERENZIAZIONE TRA RECIDIVA E RADIONECROSI NEL FOLLOW-UP DI PZ CON METASTASI CEREBRALI N. Caporale, S. Marzi, A. Fabi, V. Pinzi, A. Pace, M. Maschio, C.M. Carapella, V. Anelli, M.A. Carosi, M. Crecco, A. Vidiri ..	72
DTI-MR 3D TEXTURE ANALYSIS PER LA VALUTAZIONE DELLE MODIFICAZIONI DELLE CARATTERISTICHE STRUTTURALI DEI GLIOMI CEREBRALI DOPO TRATTAMENTO CON TEMODAL: STUDIO PRELIMINARE A. Castellano, L. Bello, E. Fava, G. Casaceli, M. Riva, M. Donativi, G. Pastore, G. De Nunzio, R. Rudà, L. Bertero, R. Soffietti, A. Falini	73
RUOLO DELLE SEQUENZE RM DI DIFFUSIONE E PERFUSIONE NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA TUMORI ENCEFALICI DELLA SERIE GLIALE WHO II E WHO III S. Picollo, G. Ventili, E. Trevisan, R. Rudà, L. Bertero, S. Greco Crasto	74
VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA RADIOLOGICA IN PAZIENTI CON GLIOMI MALIGNI RECIDIVI IN TRATTAMENTO CON BEVACIZUMAB A. Vidiri, A. Fabi, S. Marzi, V. Anelli, N. Caporale, V. Pinzi, M. Russillo, G. Metro, M. Maschio, T. Koudriavtseva, C.M. Carapella, M. Crecco, A. Pace	75
COMUNICAZIONI DI TERAPIA	
IL GLIOBLASTOMA MULTIFORME NEGLI ANZIANI: GESTIONE DI 65 PAZIENTI CON UN'ETÀ MAGGIORE AI 65 ANNI E. Bianchi, M. Dall'Agata, G. Gentili, G. Guiducci, M. Faedi	78
CORRELAZIONE TRA O6-METILGUANIL-DNA METILTRANSFERASI E LA SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI ANZIANI CON GLIOBLASTOMA TRATTATO CON RADIOTERAPIA ASSOCIATA A TEMOZOLOMIDE G. Minniti, V. Armosini, M. Salvati, A. Arcella, F. Buttarelli, A. D'Elia, G. Lanzetta, V. Esposito, S. Scarpino, R. Maurizi Enrici, F. Giangaspero	78
RADIOTERAPIA ACCELERATA E MODULAZIONE D'INTENSITÀ DELLA DOSE (TECNICA IMRT-SIB) IN COMBINAZIONE CON TEMOZOLOMIDE IN PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA: VALUTAZIONE AD INTERIM DI UNO STUDIO DI FASE I (ISIDE-BT-1) M. Ferro, G. Macchia, F. Deodato, S. Cilla, M. Massacesi, A. Piscopo, C. Di Gesù, M. Ianiri, M. Salvati, V. Esposito, G. Innocenzi, P. Romanelli, A. Piermattei, G.P. Cantore, A.G. Morganti	79
RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA SEGUITA DA RADIOTERAPIA CON FRAZIONAMENTO A PICCOLE DOSI NEL TRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME NON OPERABILE: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PILOTA B. Diletto, S. Chiesa, G.R. D'Agostino, S. Manfrida, V. Frascino, R. Autorino, A. Mangiola, M.C. De Santis, P. De Bonis, C. Anile, G. Maira, M. Balducci	79
IMPATTO DELL'ETÀ E DELLE COMORBIDITÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOBLASTOMA: VALUTAZIONE DI TRE STUDI PROSPETTICI DI FASE II S. Chiesa, A. Fiorentino, P. De Bonis, S. Manfrida, G.R. D'Agostino, G. Colicchio, A. Albanese, A. Mangiola, G. Mantini, V. Frascino, C. Anile, M. Balducci	80
TRATTAMENTO CON WAFERS DI CARMUSTINA (GLIADEL) ASSOCIATO A RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA CON TEMOZOLOMIDE A SCHEDULA CONTINUATIVA PER 6 MESI IN GLIOBLASTOMI DI PRIMA DIAGNOSI OPERATI: RISULTATI PRELIMINARI DI TRIAL DI FASE II MONO-ISTITUZIONALE A. Salmaggi, A. Silvani, P. Gaviani, A. Botturi, E. Lamperti, B. Pollo, I. Milanese, L. Fariselli, C. Lazzaro Solero, F. DiMeco	81
RADIOCHEMIOTERAPIA CON TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE E ADIUVANTE NEI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA DI ALTO GRADO: ESPERIENZA DELL'I.R.C.C.S. CROB A. Fiorentino, C. Chiumento, L. Lapadula, G. Castaldo, P. Pedicini, V. Barbieri, P. Sanpaolo, V. Fusco	81
CHEMIOTERAPIA UP-FRONT CON TEMOZOLOMIDE A SETTIMANE ALTERNE NELLA GLIOMATOSI CEREBRALE PRIMARIA: STUDIO DI FASE II R. Rudà, E. Trevisan, E. Picco, L. Bertero, F. Tartara, P. Cassoni, M. Caroli, R. Soffietti	82
DIFFERENTI TECNICHE DI RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO DEGLI ADENOMI IPOFISARI: RADIOTERAPIA CONVENZIONALE, RADIOTERAPIA STEREOTASSICA, RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA C. Fraioli, G. Giovinazzo, L. Strigari, B. Fraioli, M.F. Fraioli	82
LE VARIANTI ISTOLOGICHE DI MEDULLOBLASTOMA: L'ELEMENTO PROGNOSTICO PIÙ IMPORTANTE IN UNA CASISTICA MONO-ISTITUZIONALE DI 10 ANNI M. Massimino, L. Gandola, V. Biondi, P. Collini, B. Pollo, F. Giangaspero	83
TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL MEDULLOBLASTOMA: STUDIO COMPARATIVO TRA TOMOTERAPIA ELICOIDALE E RADIOTERAPIA 3D-CONFORMAZIONALE F. Cammarota, I. Marrone, D. Borrelli, D. Toledo, R. Migliorati, P. Muto	84
TRATTAMENTO DI INDUZIONE CON TEMOZOLAMIDE A DOSE STANDARD SEGUITA DA TEMOZOLAMIDE CONCOMITANTE A RADIOCHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DI LESIONI CEREBRALI SINGOLE DA TUMORI SOLIDI: AGGIORNAMENTO DEI DATI DI UNO STUDIO CLINICO DI FASE II A. Lugini, R. Rossi, R. Pace, M. Santarelli, A.M. Rauco, G. De Santis, P. Domini, V. Capparella, V. Sciacca	84
RADIOTERAPIA ACCELERATA E MODULAZIONE D'INTENSITÀ DELLA DOSE (TECNICA IMRT-SIB) NEL TRATTAMENTO DELLE OLIGOMETASTASI CEREBRALI: AGGIORNAMENTO DEI RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE I (ISIDE-BM-1) M. Massacesi, M. Ferro, A. Piscopo, F. Deodato, G. Macchia, C. Di Gesù, V. Picardi, P. Bonomo, S. Mignogna, R. Tambaro, L. Di Lullo, C. Travaglini, S. Cilla, A. Piermattei, A.G. Morganti	85



RADIOTERAPIA ACCELERATA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI: RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE I (SHARON - WB) P. Bonomo, M. Ferro, G. Macchia, F. Deodato, A. Piscopo, M. Massaccesi, C. Di Gesù, V. Picardi, S. Mignogna, R. Tambaro, G. Giglio, M. Musacchio, G. Antuzzi, F. Carrozza, A.G. Morganti	85
RISULTATI DI UN REGIME IPOFRAZIONATO DI RADIOTERAPIA SHORT COURSE SULLA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA METASTASI SPINALI SINTOMATICHE M.A. Mirri, A. Ciabattoni, F. Fabretti, A. Di Marzo, V. Ciccone, A. Siniscalchi, T. Palloni, F. Vidiri, R. Consorti	86
RADIOTERAPIA STEREOTASSICA A INTENSITÀ MODULATA CON TALON NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI ENCEFALICHE A. Papaleo, E. Cavaleria, G. Natali, P. Cantisani, M. Rolli, C.D. Gianfreda, A. Paladini, F.A. Lupo, M. Torsello, M. Santantonio	86
ROLE OF STEREOTACTIC RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BRAIN METASTASES SUBMITTED TO WHOLE-BRAIN IRRADIATION R. Autorino, G.R. D'Agostino, A. Pompucci, M.C. De Santis, S. Manfrida, V. Frascino, S. Chiesa, B. Diletto, V. Chiloiro, C. Anile, M. Balducci	87
RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DI METASTASI ENCEFALICHE CON COLLIMATORE MICROMULTILAMELLARE ELEKTA: ESPERIENZA PRESSO HUMANITAS CENTRO CATANESE DI ONCOLOGIA A. D'Agostino, N. Ricottone, C. Marino, A. Todaro, A. Girlando	88
CAN ESCLUSIVE FRACTIONATED STEREOTACTIC RADIOTHERAPY BE CONSIDERED AS AN ALTERNATIVE TO WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY? V. Ravo, G. Panelli, F. Cammarota, P. Muto	88
PSICOLOGIA DEL PAZIENTE CON PATOLOGIA NEURONCOLOGICA MALIGNA F.M.R. Fusco, C.P. Delfinis, C. Brogna, A. Frati, G.M.F. Brunetto, A. D'Elia, G. Melone, G. Anichini, E. Arcovio, F. Pedace, B. Cecalupo, S. Artizzu, M. Salvati, A. Santoro, R. Delfini	89
ALTERAZIONI COGNITIVE NEI GLIOMI MALIGNI. VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA C. Zucchella, C. Di Lorenzo, L. Guariglia, C. Tondo, A. Pace	89
COPING, STRATEGIE COGNITIVE E QUALITÀ DELLA VITA NEI PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE A. Botturi, A. Salmaggi, A. Silvani, A. Lamperti, P. Gaviani, C. Lucchiari	90
PROBLEMATICHE ASSISTENZIALI E GESTIONALI IN NEURO-ONCOLOGIA: LE RETI NEURO-ONCOLOGICHE	
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEI GLIOMI CEREBRALI DI ALTO GRADO (OMS III-IV) G. Filippini	92
RETE DI NEURO-ONCOLOGIA DELLA REGIONE PIEMONTE E VALLE D'AOSTA: AVANZAMENTI A 5 ANNI DALLA COSTITUZIONE R. Rudà, P. Versari, M. Krengli, C. Mocellini, F. Ozzello, R. Soffietti	92
LA RETE NEURO-ONCOLOGICA LOMBARDA R. Merli, G. Finocchiaro, A. Salmaggi, A. Silvani, M. Caroli, G. Tomei, A. Russo, M. Riva, E. Marchioni, F. Imbesi	93
RETE NEURO-ONCOLOGIA DEL LAZIO A. Pace, C. Carapella, A. Fabi, M. Salvati, U. De Paula, L. Bove, S. Andrea, G. Minniti, A. Mirri, S. Sherkat, V. Donato, A. Delitala, G. Callovini, C. Anile, R. Balducci, R. Santoni	94
IMPLICAZIONI CLINICHE DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE	
MARCATORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI NEI GLIOMI M. Sanson	94
POSTERS	
UN CASO DI GLIOSARCOMA SECONDARIO DOPO LA DIAGNOSI DI GLIOBLASTOMA GIGANTO-CELLULARE S. Balestrini, R. Cerqua, C. Perozzi, S. Renzi, B. Gobbi, L. Provinciali, M. Scerrati	96
OLIGODENDROGLIOMA ANAPLASTICO CON DIFFERENZIAZIONE NEUROCITICA: DESCRIZIONE DI UN CASO E DISCUSSIONE SULLE IMPLICAZIONI CL B. Gobbi, R. Cerqua, C. Perozzi, S. Balestrini, S. Renzi, M. Scarpelli, L. Provinciali, M. Scerrati	96
PARALISI PERIFERICA DEL NERVO FACIALE COME PRIMO SEGNO DI MENINGITE NEOPLASTICA TARDIVA DA MEDULLOBLASTOMA E. Trevisan, E. Picco, L. Bertero, I. Morra, R. Rudà, L. Tarenzi, R. Soffietti	97
BEVACIZUMAB NEI GLIOMI SPINALI RECIDIVI: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E. Trevisan, E. Picco, I. Morra, S. Gribaudo, M. Naddeo, C. Junemann, R. Rudà, R. Soffietti	97
DISSEMINAZIONE LEPTOMENINGEA IN UN PAZIENTE CON MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO RECIDIVO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E. Picco, L. Bertero, E. Trevisan, L. Tarenzi, C. Mantovani, R. Soffietti, R. Rudà	98
INFILTRAZIONE LEPTOMENINGEA SINCRONA CON GLIOBLASTOMA INTRAPARENCHIMALE: PRESENTAZIONE DI UN CASO IN RELAZIONE AL PATTERN DI IMAGING, CLINICO E BIOLOGICO E. Domina, C.M. Vincitorio, A. Zilioli, S. Sperber, S. Iurlaro, G. Colturani, E. Vitelli, R. Spagliardi, V. Badioni, G. Ganci, M. Riva	98



UN CASO DI GLIOSARCOMA TRATTATO CON TEMOZOLOMIDE (TMZ) E BEVACIZUMAB (BEV) A.P. Spongini, L. Masini, D. Rondonotti, A. Ritorna, M. Krengli, O. Alabiso	99
TEMOZOLOMIDE “NEO-ADIUVANTE”: UN CASE REPORT F. Bertolini, A. Valentini, M. Malagoli, E. Zunarelli, A. Falasca, R. Depennier, A. Fontana, P. Giacobazzi, F. Cavalleri, S. Meletti, G.P. Pinna, P.F. Conte	100
LINFOMA NON HODGKIN DOPO TRATTAMENTO CON TEMOZOLOMIDE IN OLIGODENDROGLIOMA LOW GRADE. CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA R. Campanella, S. Borsa, F. Motta, A. Ampollini, R. Parisotto, M. Egidi	100
TEMOZOLOMIDE NEL TRATTAMENTO DI PROLATTINOMA INVASIVO RESISTENTE ALLE TERAPIE CONVENZIONALI M. Castiglione, A. Cardia, G. Felisati, A. Maccari, R. Attanasio, M. Dichiarà, G.B. Lasio	101
NEURINOMA DEL GANGLIO DI GASSER REGREDITO DOPO TRATTAMENTO DI RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA C. Fraioli, E. Catena, G. Giovino, M. Lecce, M.F. Fraioli	102
MIOFIBROSARCOMA OCCIPITO CERVICALE EXTRA-INTRATECALE ED INTRARACHIDEO EXTRADURALE L. Genovese, D. Martiniello, A. Punzo, M. Muto, G. De Dominicis	102
TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CONCOMITANTE DI ENCEFALO E METASTASI ENCEFALICHE MULTIPLE CON RISPARMIO DELL’IPPOCAMPO CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE: UN CASE-REPORT F. Cammarota, I. Marrone, D. Toledo, D. Borrelli, P. Muto	103
COMPLICANZE METASTATICHE AL SNC: ANALISI DELL’ICD-IX CM 198 NELL’AO DI LODI NEGLI ANNI 2007-2008 G. Colturani, V. Badioni, R. Palumbo, E. Domina, E. Vitelli, S. Iurlaro, R. Spagliardi, C.M. Vincitorio, S. Sperber, A. Zilioli, M. Riva	103
VALUTAZIONE DI CINQUE DIVERSE SCHEDULE DI TRATTAMENTO RADIANTE E DEI FATTORI PROGNOSTICI NEL TRATTAMENTO DELLA COMPRESSIONE MIDOLLARE METASTATICA M. Santoro, C. Ceccotti, G. Cicero, G. Condemi, A. Citrino, C. Furina, R. Mirabelli, E. Greco, S. Molica, D. Pingitore, M.G. Arena	104
RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NELLE METASTASI CEREBRALI M. Santoro, C. Ceccotti, G. Cicero, G. Condemi, T. Pranterà, A. Citrino, C. Furina, R. Mirabelli, E. Greco, S. Molica, D. Pingitore, M.G. Arena	105
CHEMIOTERAPIA PREOPERATORIA PER I GLIOMI DI BASSO GRADO INFILTRANTI: UNA STRATEGIA UTILE PER MASSIMIZZARE LA RESEZIONE CHIRURGICA. REPORT DI TRE CASI G. Spena, L. Barletta, A. Barbanera, I. Acchiardi, M. Vitali, G. Longo, P. Versari	105
QUALE STRATEGIA NELLA DIAGNOSI E NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI CEREBRALI PRIMARI: NOSTRA ESPERIENZA G. Volpentesta, C. Stroschio, M. De Rose, G. Guzzi, A. Giaquinta, M. Romano, G. Donato, M. Rossi, K. Pardatscher, A. Lavano	106
STORIA CLINICA E NEUROLOGICA DI 4 ANNI DI UN TUMORE PAPILLARE DELLA REGIONE PINEALE CASE REPORT B. Fazzolari, A. D’Elia, F. Santoro, M. Salvati, M. Antonelli, E. Passacantilli, J. Lenzi, D. Cannizzaro, L. Pescatori, F. Giangaspero, A. Santoro	106
PAZIENTI E CAREGIVERS: QUANTO LA MALATTIA TUMORALE CEREBRALE INCIDE SULLA CONDIZIONE PSICOLOGICA E LA QUALITÀ DI VITA? Y. Finocchiaro, E. Lamperti, A. Petrucci, A. Silvani, A. Botturi, P. Gaviani, A. Salmaggi	107
GLIOBLASTOMA MULTIFORME E TRATTAMENTO CON TEMOZOLOMIDE: DUE CASI A LUNGA SOPRAVVIVENZA PRIMA DEL PROTOCOLLO STUPP D. Intraina, A. Cuoci, E. Bianchini, A. Scogna, R. Buonaguidi	107
RADIOTERAPIA 3D-CONFORMAZIONALE ASSOCIATA A TEMOZOLOMIDE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI ANAPLASTICI: NOSTRA ESPERIENZA A. Papaleo, P. Cantisani, D. Russo, M. Rolli, F. Ricci, A. Leone, C.D. Gianfreda, S. Goffredo, G. Di Paola, E. Cavallera, M. Santantonio	108
PRESENTAZIONE ATIPICA DI METASTASI CERVICALE DA EPATOCARCINOMA G. Petrella, G.M. Callovi, A. Bolognini, V. Gammone	109
TUBERCOLOSI CEREBRALE ED EPILESSIA A. Cividini, A. Rusconi, F. Pozzi, C. Zoia, G. Tomei	109
LACOSAMIDE COME ANTIEPILETTICO IN ADD-ON IN PAZIENTI AFFETTI DA EPILESSIA SECONDARIA A TUMORE CEREBRALE M. Maschio, L. Dinapoli, M. Mingoia, G. Petrerì, F. Sperati, P. Muti	110
LA DIFFUSIONE SUBEPIDURALE NEI TUMORI MALIGNI CEREBRALI: DESCRIZIONE DI DUE CASI TRATTATI CON TECNICA ENDOSCOPICA M. Gladi, N. Nocchi, M. Dobran, M. Iacoangeli, M. Scerrati	110
MARKER DI PROGRESSIONE DEI GLIOMI DI BASSO GRADO E IPOTESI DI CORRELAZIONE ANATOMO-MOLECOLARE CON L’INSULA: LA NOSTRA ESPERIENZA NEL TRATTAMENTO DI UN CASO DI OLIGOASTROCITOMA (LGOA) DELL’INSULA SENZA DELEZIONE CROMOSOMICA 1P 19Q R. Cerqua, C. Perozzi, S. Balestrini, B. Gobbi, L. Provinciali, M. Scerrati	111
GLIOMATOSI CEREBRALE ESORDITA CON QUADRO DI ENCEFALITE LIMBICA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO CON AUTO-ANTICORPI C. Perozzi, R. Cerqua, S. Balestrini, B. Gobbi, L. Provinciali, M. Scerrati	111



DISSEMINAZIONE DI GLIOBLASTOMA DOPO BIOPSIA STEREOTASSICA: UNA RARA COMPLICANZA C. Jünemann, E. Trevisan, R. Ruda, B. Massa Micon, M. Cacciacarne, M. Naddeo, A. Melcarne	112
COMPRESIONE MIDOLLARE DORSALE IN PAZIENTE AFFETTA DA GRANULOMATOSI DI WEGENER. DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON CARCINOMATOSI MENINGEA METASTATICA. CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA R. Campanella, S. Borsa, F. Motta, A. Ampollini, R. Parisotto, M. Egidi	112
COMPLICANZE DELL'IMPIANTO DI GLIADEL NELLE RECIDIVE DEI GLIOBLASTOMI A. Cividini, A. Rusconi, F. Pozzi, M. Furlanetto, S. Balbi, G. Tomei	113
RARA PRESENTAZIONE DI LINFOMA B DIFFUSO A GRANDI CELLULE CON COINVOLGIMENTO ESCLUSIVO DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO. DESCRIZIONE DEL CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA A. Ampollini, L.V. Berra, P. Carassai, C. Musso, M. Egidi	113
MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO CONTINUO IN BRAINSUITE: ASPETTI TECNICI A. Angelini, G. D'Andrea, L. Lavorato, C. Freddi, M. Freddi, A. Bozzao, L. Ferrante	114
CISTI OSSEA ANEURISMATICA OCCIPITO-MASTOIDEA. CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA E. Bianchini, A. Cuoci, D. Intraina, A. Scogna, R. Buonaguidi	114
METASTASI DEL SETTO PELLUCIDO DA CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE: CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA A. Cuoci, D. Intraina, E. Bianchini, A. Scogna, F. Bossi, R. Buonaguidi	115
SOX2 E STAMINALITÀ NEI GLIOMI E LORO LINEE CELLULARI L. Annovazzi, V. Caldera, M. Mellai, E. Andreoli, A. Comino, C. Mocellini, D. Schiffer	115
SARCOMA GRANULOCITICO INTRACRANICO CON IMPIANTO DURALE: PRESENTAZIONE DI UN CASO A. Barbanera, M. Vitali, G. Spena, G. Longo, P.P. Versari	116
REST/NRSF NEL TESSUTO NERVOSO NORMALE, TUMORALE E NELLE LINEE CELLULARI V. Caldera, E. Cattaneo, L. Conti, L. Crisafulli, M. Mellai, L. Annovazzi, D. Schiffer	116
MIXED TRA GANGLIOGLIOMA E LESIONE VASCOLARE. ESPERIENZA DI DUE CASI B. Carangelo, C. Miracco, L. Palma, F.V. Muzii, A. Mariottini, A. Zalaffi	117
DISPLASIA FIBROSA DEI SENI PARANASALI IN ETÀ PEDIATRICA: FOLLOW-UP CLINICO E NEURORADIOLOGICO DI UN CASO D. De Carlo, C. Carollo, I. Toldo, D. D'Avella, M. Gatta, P.A. Battistella	117
METASTASI CEREBRALI DA MELANOMA: OSSERVAZIONI CLINICO-PATOLOGICHE SU UNA SERIE DI 84 PAZIENTI M. Salvati, L. Pescatori, M. Piccirilli, D. Cannizzaro, A. D'Elia, A. Frati, A. Nardone, J. Lenzi, E. Passacantilli, A. Santoro	118
GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON INVASIONE TRANSDURALE E CRESCITA IN FOSSA NASALE REPORT DI UN CASO TRATTATO IN MANIERA MULTIMODALE B. Fazzolari, A. D'Elia, M. Salvati, S. Pandolfi, F. Caramia, F. Santoro, M. Antonelli, J. Lenzi, A. Nardone, C.P. Delfinis, V. Valentini, A. Santoro	118
CISTI NEUROENTERICA DELLA CISTERNA BULBO-PONTINA DALL'INSOLITO ASPETTO RADIOLOGICO: CASE REPORT A. Della Puppa, M. Rossetto, R. Manara, E. Orvieto, D. d'Avella, R. Scienza	119
CO-LOCALIZZAZIONE DI MENINGIOMA E CRANIOFARINGIOMA. UNA RARA EVENIENZA A. Della Puppa, G. Del Moro, M. Rossetto, R. Manara, E. Orvieto, L. Tosatto, D. d'Avella, R. Scienza	119
LIPONEUROCITOMA CEREBELLARE: UN TUMORE PRIMARIO CEREBRALE RARO CON PROGNOSI ETEROGENEA M. Eoli, E. Anghileri, P. Ferroli, B. Pollo, G. Tringali, E. Zekaj, C.L. Solero, G. Finocchiaro	120
SCHWANNOMA MELANOTICO SPINALE RARA ENTITÀ A.C. Gallo, G. Oliva, M. Natale, R. D'Avanzo, M. Rotondo, A. Moraci	121
METASTASI DEI PLESSI CORIOIDEI DEI VENTRICOLI LATERALI: DESCRIZIONE DI DUE CASI G. Grimod, R. Merli, N. Quadri, A. Lanterna, M. Sicignano, C. Brembilla, F. De Gonda, F. Biroli	121
TRATTAMENTO CHIRURGICO DI UNA METASTASI SINGOLA DEL RACHIDE CERVICALE (SOSTITUZIONE DEL CORPO VERTEBRALE E FUSIONE). NOSTRA ESPERIENZA E REVISIONE DELLA LETTERATURA F. Romeo, S. Toscano, M. Santangelo, V. Fumai, G. Settembrini, G. Maddalena, A. D'Agostino	122
METASTASI CEREBELLARE DA CARCINOMA EPITELIALE OVARICO. PRESENTAZIONE DI DUE CASI CLINICI E REVISIONE DELLA LETTERATURA F. Romeo, S. Toscano, V. Conserva, M.M. Fina, P. Proto, E. Alloro, A. D'Agostino	122
LEPTOMENINGEAL CARCINOMATOSIS IN AGGRESSIVE GERM NON-SEMINOMA TESTICULAR TUMOR: A CASE REPORT D. Pellegrini, T. Koudriavtseva, E. Onesti, B. Jandolo, G. Ferretti, A. Fabi	123
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN DEMYELINATING SYNDROME AND GLIOMA: OUR CLINICAL CASE STUDY T. Koudriavtseva, E. Onesti, A. Pace, C. Carapella, A. Vidiri, V. Anelli, B. Jandolo	123



L'AINO ritorna a Fiuggi per la XV edizione del Congresso e Corso Residenziale a venti anni da quando l'Associazione ha mosso i suoi primi passi e proprio qui, tra le colline della Ciociaria, ha tenuto il suo primo Congresso.

In questi anni l'AINO è cresciuta ed ha sempre cercato di rimanere in linea con i profondi cambiamenti che si sono avuti nello scenario internazionale della Neuro-Oncologia, e di presentare criticamente le scoperte della ricerca neuro-oncologica e le innovazioni nell'iter diagnostico-terapeutico dei principali tumori del sistema nervoso.

Ci sembra quindi giustificabile una modesta nota di compiacimento in quei gruppi che venti anni fa si impegnarono nella fondazione di un'Associazione multispecialistica che al tempo sembrò piuttosto velleitaria. Nel corso degli anni la partecipazione di nuovi centri e l'adesione di tanti giovani ricercatori è servita a consolidare la vitalità dell'AINO e a ribadire la validità della proposta scientifica multidisciplinare dell'Associazione, che vede insieme neurochirurghi, neurologi, neuroradiologi, oncologi, patologi, radioterapisti, ricercatori di base e tante altre figure specialistiche.

Anche quest'anno la qualità e la quantità dei contributi pervenuti ben rappresentano la vitalità ed il valore scientifico dell'Associazione; per tale motivo, verrà rispettata la struttura già collaudata del Congresso, con una novità nella presentazione dei posters, che il Consiglio Direttivo vorrebbe sempre più centrali e apprezzati, e la cui discussione verrà affidata ad esperti moderatori che cercheranno di rappresentare il significato e l'interesse dei contributi più rilevanti.

Il programma sociale del Congresso sarà un rilevante corollario per una più piacevole permanenza in questi giorni a Fiuggi.

Un sincero benvenuto a tutti

CARMINE M. CARAPPELLA

FRANCESCO MAIURI

MASSIMO SCERRATI



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

LE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI

Sessione Educazionale

Comunicazioni sul tema



SESSIONE EDUCAZIONALE

LA PROGRESSIONE NEI GLIOMI MALIGNI: INQUADRAMENTO CLINICO E STORIA NATURALE

A. Salmaggi

Dipartimento Neurooncologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Il riconoscimento della progressione di malattia in pazienti affetti da glioma (dal grado II al grado IV) presenta diversi problemi, connessi da un lato al delineare – per quanto possibile – una “storia naturale” di queste neoplasie, dall’altro a definire i criteri di risposta a schemi di trattamento in evoluzione nel corso degli ultimi anni.

I problemi aperti sono i seguenti:

1. la definizione di recidiva/progressione
2. la disomogeneità di trattamento alla recidiva, con conseguente estrema difficoltà nel delineare una “storia naturale”
3. il riscontro di quadri di “pseudo progressione”
4. la scarsità di studi neuropatologici di correlazione con clinica e imaging
5. il peggioramento non correlato a progressione tumorale.

I criteri di Macdonald (JCO 1990) sono stati finora quelli più largamente utilizzati nella definizione delle risposte ai trattamenti nei gliomi maligni sovratentoriali; recentemente, la loro utilità è stata messa in discussione in particolare nel monitoraggio delle risposte a trattamenti quali la terapia antiangiogenica (Wen et al., *Curr. Oncol. Rep.* 2010).

Il RANO working Group (response assessment in Neurooncology) ha delineato una integrazione dei criteri di Macdonald, con enfasi sulla estensione della alterazioni di segnale in FLAIR e in T2 suggestive di possibile infiltrazione tumorale. Pur mantenendo notevole importanza la definizione quantitativa della risposta come rilevato alle indagini neuro radiologiche, la recente identificazione (o meglio, riscoperta) (De Wit, *Neurology* 2004) dei quadri di cosiddetta “pseudo progressione”, ha stimolato la ricerca di ulteriori possibilità di discriminare la cosiddetta “vera progressione precoce” dalla pseudo progressione.

Nonostante il possibile aiuto fornito in questo senso dalla spettro-RM, dagli studi di perfusion/diffusion MRI e dalla PET, i risultati nella pratica clinica sono lungi dal fornire sensibilità e specificità del 100%.

Inoltre, studi di popolazione (Roldan G.B., *Can J. Neurol. Sci.* 2009) confermano che un riscontro di un quadro compatibile con progressione precoce esita – a distanza – in una “progressione confermata” che in una pseudoprogressione in percentuali identiche.

Una delle conseguenze di questi dati è la difficoltà nel disegno di trials per pazienti in progressione precoce e la introduzione della categoria della “progressione confermata” per definire il parametro di progression-free survival nel contesto di tumori alla prima diagnosi.

Pur con tutti i limiti sovraesposti, la storia naturale dei gliomi maligni alla recidiva sembra essere ben predetta dal così discusso parametro del PFS (Polley, *Neurooncology* 2010), in quanto un breve PFS è altamente predittivo della sopravvivenza complessiva dei pazienti con glioblastoma, anche nell’era Stupp.

Il peggioramento non correlato a progressione tumorale – già ben noto a Macdonald nel 1990 – continua ad essere poco valorizzato e probabilmente sotto diagnosticato; tra gli esempi più frequenti e clinicamente rilevanti, da sottolineare i disturbi elettrolitici (iponatriemia), l’ipossiemia cronica correlata a microembolie polmonari ripetute, la miopatia da steroidi.

LE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI. CHIRURGIA E TERAPIE LOCO-REGIONALI

C.M. Carapella

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

A dispetto dei significativi avanzamenti nella conoscenza della patogenesi e nella caratterizzazione biomolecolare dei gliomi maligni, unitamente alla continua ricerca di nuove e più efficaci strategie terapeutiche, pochi significativi miglioramenti nella sopravvivenza globale di questi pazienti si sono ottenuti negli ultimi 25 anni. La prognosi pressoché costantemente infausta è dovuta alla capacità di recidivare dopo la prima linea di trattamento con chirurgia la più ampia possibile, radioterapia e chemioterapia.

Per tale motivo, grazie alle possibilità offerte dal neuro-imaging avanzato ed agli avanzamenti tecnologici in campo chirurgico, la riconosciuta rilevanza dell’asportazione chirurgica nel trattamento integrato dei gliomi maligni e le opportunità offerte da nuovi trattamenti anche non convenzionali, ha profondamente modificato negli ultimi anni le indicazioni al trattamento chirurgico dei gliomi maligni in fase di progressione e/o di recidiva. In aggiunta ad un’immediata riduzione della massa tumorale, un potenziale beneficio dell’asportazione chirurgica è dato dal rapido miglioramento delle condizioni neurologiche e dalla migliore tollerabilità dei trattamenti di seconda linea. Attualmente, infatti, utilizzando la chirurgia guidata dalle immagini – pre ed intra-operatorie – è possibile realizzare un’accurata definizione della sede della neoplasia, dell’area di infiltrazione e dei rapporti con le strutture critiche adiacenti, consentendo approcci più limitati e selettivi, e limitando significativamente i rischi di morbidità post-operatoria. Va considerata anche, nell’ambito della strategia chirurgica, la opportunità di utilizzare trattamenti antitumorali loco-regionali dato che i gliomi maligni rappresentano un modello ideale per tale approccio in ragione della combinazione di elevata attività mitotica tumorale, la presenza di tessuto encefalico sano non proliferante e della barriera emato-encefalica che circonda la diffusione degli antineoplastici sistemici. Di fondamentale importanza nella definizione delle corrette indicazioni alla chirurgia delle recidive appare la selezione dei pazienti, principalmente tenendo in giusta considerazione le condizioni cliniche, la presenza di deficit focali, e le possibilità di ulteriori trattamenti post-chirurgici. In letteratura non sono universalmente accettati i criteri di selezione per una seconda chirurgia e uno studio clinico randomizzato disegnato a determinare il beneficio in termini di sopravvivenza sarebbe difficile da disegnare, dato l’ovvio miglioramento sintomatico che la chirurgia può fornire e l’influenza delle terapie successive. Le variabili cliniche e terapeutiche considerate nella selezione dei pazienti includono l’età, il performance status, l’uso di steroidi, la presenza di deficit neurologici e di comorbidità, in aggiunta al tempo trascorso dalla diagnosi iniziale alla recidiva. Le variabili radiologiche includono la sede e le dimensioni del tumore, come l’estensione dell’interessamento di aree eloquenti o critiche, e la presumibile estensione dell’asportazione chirurgica. Un recente studio (Park JK, et al, *JCO*, 2010) ha cercato di elaborare e validare una scala pre-operatoria che possa facilmente identificare i pazienti affetti da recidiva di glioblastoma in base alle potenzialità di una prognosi scadente, intermedia, e buona dopo la rimozione chirurgica; in questa valutazione l’interessamento di aree critiche, un KPS \leq 80, e un volume neoplastico \geq 50 cm³ rappresentano i principali fattori prognostici.

I dati presenti in letteratura, e la nostra esperienza clinica degli ultimi anni, tendono a confermare la rilevanza del trattamento chirurgico e delle successive terapie combinate per le recidive dei gliomi maligni, in termini di estensione della sopravvivenza globale, con significativo miglioramento dello stato neurologico e della qualità di vita dei pazienti, offrendo quindi un importante anche se transitorio beneficio clinico. In conclusione, nella selezione dei pazienti e nelle indicazioni



alla chirurgia al momento della recidiva/progressione andrebbe applicata la stessa filosofia utilizzata nella resezione aggressiva al momento della presentazione iniziale. Anche se non vi sono criteri sufficienti, basati sull'evidenza clinica, per la definizione di una linea guida, il reintervento nelle recidive dei gliomi maligni è una opzione accettata che può offrire rilevanti benefici a pazienti selezionati su base individuale, anche perché può favorire l'inserimento in trials clinici con terapie sistemiche e loco-regionali innovative.

I RITRATTAMENTI RADIOTERAPICI NEI GLIOMI MALIGNI

U. de Paula

Roma

Il trattamento standard dei gliomi ad alto grado (HGG) alla prima diagnosi è rappresentato dalla chirurgia nella maggior parte dei casi citoreduttiva, seguita da radioterapia e chemioterapia. Tuttavia circa la metà dei pazienti recidiva entro il primo anno, un'alta percentuale muore entro l'anno ed in ogni caso la sopravvivenza a 2 anni è da considerarsi quasi eccezionale. Al momento della ripresa di malattia le diverse opzioni terapeutiche dipendono dal tempo intercorso dai precedenti trattamenti, dalla localizzazione e volume della recidiva e dal performance status del paziente.

Un primo problema da prendere in considerazione è quello della diagnosi differenziale tra progressione di malattia ed esiti del trattamento radiante. Infatti l'aspetto neuroradiologico delle due alterazioni, rappresentato da un' aumentata e distrettuale presa di contrasto, è iconograficamente simile. Tale difficoltà si riflette profondamente sulle scelte terapeutiche e sul complesso rapporto costo/beneficio di terapie di per sé aggressive specialmente se ripetute in un breve spazio temporale. E ciò è particolarmente vero per i ritrattamenti radianti dove le alte dosi di radiazione, tipicamente utilizzate nei tumori del SNC, giocano un ruolo principale nella patogenesi di una tossicità in termini di necrosi radioindotta. Negli ultimi anni le nuove tecniche radioterapiche come la Radiocirurgia (SRS), la Radioterapia Stereotassica (SRT) o la Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT) hanno fornito un nuovo impulso ai ritrattamenti per l'estrema focalizzazione della dose ed il massimo risparmio dei tessuti sani circostanti il tumore. Anche il GliSite, la tecnica che consiste in un palloncino riempito di una soluzione di I-125 posto a diretto contatto con il letto tumorale, è stato utilizzato nelle recidive di HGG con risultati di qualche interesse su pazienti selezionati.

Le evidenti difficoltà tecniche e il rischio di tossicità radioindotta limitano comunque l'indicazione al ritrattamento ad un ristretto numero di pazienti con recidiva di HGG. Pazienti che in ogni caso presentino una forma strettamente localizzata di recidiva e che abbiano un buon performance status. In questi casi il ritrattamento radiante insieme ad altri presidi terapeutici, in un approccio multimodale ben individualizzato, può ottenere sopravvivenze mediane anche di 10-12 mesi. I ritrattamenti radioterapici possono rappresentare una adeguata modalità di terapia di salvataggio nelle recidive di HGG, ma per essi tuttavia non è possibile formulare generalizzazioni a causa della estrema disomogeneità delle casistiche e dei numerosi, comprensibili bias di confondimento che rendono difficoltosa l'estrapolazione di conclusioni univoche e dirimenti sul piano operativo.



CHEMIOTERAPIE E TERAPIE TARGET NELLE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI

R. Soffietti

*Unità Operative Neuro-Oncologia, Dip. Neuroscienze e Oncologia,
Università e AOU San Giovanni Battista, Torino*

La chemioterapia a base di nitrosuree, in monoterapia (fotomustina) o politerapia (PCV), è attualmente il regime standard di trattamento della prima recidiva dopo chirurgia, radioterapia e temozolomide. Le schedule "dose-dense" di temozolomide potrebbero offrire vantaggi, soprattutto nei pazienti non metilati ma i dati necessitano di essere confermati in studi prospettici.

Tra le terapie target, i farmaci anti-angiogenetici (in primis bevacizumab) hanno dimostrato di poter allungare il tempo alla progressione a sei mesi, mentre incerto è il vantaggio sulla sopravvivenza. E' indiscutibile l'effetto antiedemigeno precoce, legato all'impatto sulla permeabilità vasale. Alla luce di questo meccanismo d'azione, i criteri di valutazione della risposta alla terapia anti-VEGF devono essere modificati (RANO criteria). Sono in corso di studio varie associazioni di terapie target con chemioterapici e agenti molecolari con nuovo meccanismo di azione.

COMUNICAZIONI SUL TEMA

PLASTICITÀ CORTICALE E CHIRURGIA DELLE RECIDIVE DEI GLIOMI MALIGNI

L. Magrassi*, H. Pesantez*, D. Bongetta*,
S. Bianchini*, C. Arienta*

**Sez. Neurochirurgia Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo,
Pavia*

Introduzione. Evidenze funzionali di riorganizzazione delle aree motorie, sensitive e delle aree implicate nel linguaggio sono state ottenute durante interventi chirurgici eseguiti su pazienti portatori di tumori cerebrali primitivi a basso grado sottoposti a più interventi in successione.

Materiali e metodi. Abbiamo valutato la casistica dei gliomi cerebrali ad alto grado sottoposti ad asportazione chirurgica a paziente sveglio con mappaggio corticale funzionale presso la Neurochirurgia della Fondazione Policlinico S. Matteo di Pavia dal 2003 al maggio 2010 selezionando quei pazienti che sono stati sottoposti presso il nostro centro oltre che ad una prima asportazione ad almeno un altro intervento eseguito con la stessa modalità per asportazione di recidiva/e. In questi pazienti abbiamo confrontato i risultati dei mappaggi funzionali eseguiti allo scopo d'identificare eventuali variazioni nella sede ed organizzazione delle aree funzionalmente importanti mappate nel primo e nei successivi interventi.

Conclusioni e risultati. I risultati della nostra ricerca hanno evidenziato come la topologia ed i parametri di reclutamento delle aree funzionali mappate (motoria primaria, sensitiva primaria, aree frontali e temporali per il linguaggio, aree parietali per la scrittura) siano stabili e relativamente poco modificate nei successivi interventi, con variazioni legate soprattutto alla comparsa di inecceitabilità di territori invasi dalla neoplasia successivamente al primo intervento. Le possibili ragioni della differente incidenza di plasticità funzionale rispetto ai gliomi a basso grado verranno discusse.



INDICAZIONE AL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA: CONSIDERAZIONE SU 24 CASI TRATTATI NEGLI ULTIMI QUATTRO ANNI

G.M. Callovini, A. Bolognini, V. Gammone, G. Petrella

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

La prognosi sfavorevole del glioblastoma è prevalentemente legata alla inevitabilità della recidiva con un intervallo medio di 12 mesi (1) dalla diagnosi iniziale alla evidenza della progressione di malattia ed i benefici di una ripetuta chirurgia alla recidiva appaiono tuttora incerti (2).

Abbiamo considerato candidati al reintervento 24 pazienti che presentavano una età inferiore ai 45 anni, KPS > 70, favorevole localizzazione della recidiva, precedente trattamento radioterapico e chemioterapico concomitante, due casi sono stati trattati con impianto di carmustina al II intervento.

In 19 casi la recidiva si presentava ai margini della la lesione originaria, mentre in 5 casi si sono osservate nuove lesioni parenchimali che non presentavano 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 GLB con componente oligodendrogliale ed in quelli "secondari" in cui si è assistito ad una sopravvivenza superiore ai due anni. In sei casi si è effettuato planning preoperatorio con software MRICro, per la ricostruzione volumetrica della lesione.

Pur nella esiguità della nostra casistica ci sembra di potere 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 (3). Planning preoperatorio appare utile per estendere la resezione in aree critiche.

Bibliografia

- 1) Saleman M. Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery* 1980;7:435-439
- 2) Filippini G. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2008 Feb;10(1):79-87
- 3) Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme *Curr Oncol.* 2007 June; 14(3): 110-117.

IL RE-INTERVENTO IN PAZIENTI CON RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA: CASISTICA PERSONALE E ANALISI DEI RISULTATI

M. Salvati^{1,2}, A. D'Elia¹, G. Anichini¹, A. Frati², M. Antonelli³, S. Artizzu¹, E. Arcovio¹, I. La Rosa⁴, A. Santoro¹, R. Delfini¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche - Neurochirurgia A-B - Università Sapienza - Roma

²Neurochirurgia - IRCCS NEUROMED - Pozzilli, Isernia

³Dipartimento Anatomia Patologica - Università Sapienza, Roma

⁴Dipartimento di Scienze Neurologiche - Anestesia e Rianimazione, Università Sapienza, Roma

Introduzione. Il trattamento chirurgico nei pazienti affetti da glioma d'alto grado rappresenta uno degli step terapeutici imprescindibili insieme alla radioterapia e alla chemioterapia. La problematica dell'intervento nelle recidive a distanza è tuttora dibattuta. Riportiamo la nostra esperienza in una serie di pazienti sottoposti a re intervento in seguito a recidiva di glioma d'alto grado; vengono discusse inoltre la tempistica e le indicazioni del reintervento anche sulla base dei dati della letteratura.

Materiali e metodi. Abbiamo selezionato dalla nostra casistica i pazienti sottoposti a re-intervento chirurgico per recidiva di glioblastoma cerebrale (IV grado WHO). Il criterio sulla base del quale i pazienti sono stati sottoposti a nuovo intervento è stato radiologico e clinico: sono stati trattati solo pazienti con evidenza di recidiva chirurgicamente aggredibile alla RM o alla TC con contrasto, con basso ASA score e KPS >=70 pre-operatori. La maggior parte dei pazienti sono stati rioperati ad almeno sei mesi di distanza dal primo intervento chirurgico laddove presente evidenza di recidiva. Tutti i pazienti inclusi avevano eseguito il protocollo Stupp dopo il primo intervento ed hanno eseguito cicli di chemioterapia dopo il reintervento. Sono stati studiati il grado di asportazione della recidiva e, in relazione a questo, la sopravvivenza, lo status pre e post-operatorio, la mortalità e la morbilità. Il follow-up minimo è stato di 6 mesi, quello massimo di 4,5 anni.

Risultati. Quarantotto pazienti operati presso la Neurochirurgia dell'Università degli Studi di Roma "Sapienza" sono stati sottoposti a re intervento in base ai criteri esposti. L'età media è di 56 anni, con un range da 30 a 76 anni; 26 pazienti sono di sesso maschile, 22 di sesso femminile (M:F ratio = 1,3:1). I pazienti così selezionati hanno mostrato un Overall Survival (OS) del 93,7% ad un anno e del 40% a due anni. Otto pazienti hanno mostrato inoltre una OS > tre anni dal re intervento.

Conclusioni. Pazienti con evidenza radiologica di recidiva di glioblastoma cerebrale beneficiano, nel controllo della malattia a breve termine, di re-intervento qualora lo status clinico e la sede della recidiva lo consentano. La sopravvivenza a sei mesi libera da recidiva e la sopravvivenza totale sembrano essere prolungati in questi pazienti. I criteri e il timing per il re-intervento devono essere scrupolosamente valutati caso per caso.



RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA: CONFRONTO DEI RISULTATI CHIRURGICI TRA PRIMA E SECONDA CHIRURGIA IN UNA SERIE CONSECUTIVA DI PAZIENTI

A. Della Puppa*, A. Rotilio*, R. Manara#, M. Rossetto*, G. Del Moro*, P. Ciccarino*, E. Orvieto^, L. Denaro*, D. d'Avella*, R. Scienza*

*Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova
#Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova, ^Unità di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

Introduzione. La chirurgia delle recidive di glioblastoma (astrocitoma grado IV sec. WHO) trova indicazione per migliorare i sintomi e quindi la qualità di vita dei pazienti, per ritardare la progressione sintomatologica e ridurre la somministrazione di corticosteroidi, per migliorare la risposta alla chemioterapia, per l'impianto di chemioterapici locali (1). La scelta di intervenire si basa su fattori legati al paziente (età, condizioni cliniche) e su altri legati alla patologia (sede, effetto massa, estensione, grado previsto di asportazione). Il trattamento chirurgico è tuttavia riservato solo ad una ristretta parte dei casi, riportata da vari autori tra il 15 ed il 20% del totale (2,3).

Obiettivi. Scopo dello studio è di valutare se esiste differenza di risultati, nel senso di morbilità peri-operatoria e di grado dell'asportazione, tra chirurgia delle recidive e chirurgia delle prime diagnosi di glioblastoma. Per evitare il bias conseguente alla selezione dei pazienti candidati alla seconda chirurgia si è ritenuto di confrontare i dati della seconda chirurgia con quelli degli stessi pazienti sottoposti alla prima chirurgia.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati riguardanti i pazienti sottoposti negli ultimi 3 anni c/o l'Unità di Neurochirurgia di Padova ad intervento di asportazione di recidiva di glioblastoma. Sono stati inclusi nello studio solo i pazienti sottoposti nello stesso Istituto anche alla chirurgia della prima diagnosi. Le variabili considerate sono state per quanto riguarda il pre-operatorio le condizioni generali (KFS), l'obiettività neurologica (deficit vs non deficit), il rischio anestesiológico (ASA) del paziente. In riferimento al postoperatorio è stato considerato il grado di asportazione chirurgica (GTR vs STR alla RMN <48h), le complicanze perioperatorie (insorte entro il primo mese dopo la chirurgia), le condizioni generali a 30 gg (KFS). In caso di nuovo deficit neurologico post-operatorio è stato valutato il grado di recupero (GOS) a un mese dalla chirurgia.

Risultati e Conclusioni. Negli ultimi 3 anni c/o l'Unità di Neurochirurgia di Padova sono stati operati 97 pazienti per recidiva di glioblastoma. 42 sono i pazienti inclusi nello studio in quanto sottoposti nello stesso Centro anche alla prima chirurgia. Il tempo intercorso tra i due interventi è risultato variabile tra 4 e 40 mesi. Il 70 % circa dei pazienti ha presentato morbilità peri-operatoria e grado di asportazione sovrapponibili tra prima e seconda chirurgia mentre il rimanente 30% circa dei pazienti ha presentato nella seconda chirurgia un risultato peggiore rispetto alla prima chirurgia. Né il KFS né l'ASA considerati separatamente sono risultati predittivi del risultato chirurgico. Diversamente, quando invece KFS e ASA sono stati considerati insieme ed entrambi erano sfavorevoli, questi apparivano associati in modo statisticamente significativo ad un risultato chirurgico peggiore.

Bibliografia

1. Barbagallo GM, Jenkinson MD, Brodbelt AR. 'Recurrent glioblastoma multiforme, when should we reoperate?' Br J Neurosurg 2008 Jun;22(3):452-5.
2. Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery 1998 Apr;42(4):709-20; discussion 720-3.
3. Pinsker M, Lumenta C. Experiences with reoperation on recurrent glioblastoma multiforme. Zentralbl Neurochir 2001;62(2):43-7.

TRATTAMENTO MULTIMODALE DELLE RECIDIVE DEI GLIOMI DI ALTO GRADO

M. Carandente, G. Ambrosio, L. Annichiarico, A. Marano, A. Punzo*

UOC Neurochirurgia, AORN Cardarelli Napoli

Introduzione. Il trattamento delle recidive dei gliomi di alto grado è controverso.

Obiettivi. Presso la Neurochirurgia dell'AORN Cardarelli di Napoli abbiamo iniziato uno studio nel maggio 2006 per valutare gli effetti del trattamento combinato della chirurgia, carmustina impianto (BCNU), radioterapia (RT), e temozolomide (TMZ) concomitante ed adiuvante (protocollo Stupp) su 50 pazienti con gliomi di alto grado de novo o recidivi trattati associando BCNU impianto e TMZ che saranno seguiti fino alla morte. Abbiamo estrapolato da questo studio i 18 casi di recidive gliomi di alto grado.

Materiali e metodi. Secondo il **protocollo** che è stato adottato sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti operati di glioma maligno che avevano già ricevuto RT e TMZ concomitante ed adiuvante (Stupp) dopo il primo intervento e che avevano presentato una recidiva dopo almeno 6-8 mesi dal primo intervento, che presentassero un KPS preoperatorio di 60 o più. Per escludere i casi di radionecrosi tutti i pazienti erano sottoposti a RMN cerebrale con spettroscopia preoperatoria ed esame istologico estemporaneo intraoperatorio. Il BCNU impianto inoltre veniva applicato solo se si era riusciti ad ottenere un'asportazione radicale (90% o più) senza apertura del sistema ventricolare. Per confermare la radicalità dell'asportazione i pazienti era sottoposti entro 48 ore dall'intervento a RMN cerebrale senza e con Gadolinio. Dopo 30 gg dal reintervento i pazienti erano sottoposti a nuovi cicli di TMZ adiuvante.

Il **materiale clinico** è costituito da 18 casi di recidive di gliomi maligni (7 maschi e 11 femmine) di età variabile da 36 a 80 anni con una età media di 50 anni. Si trattava di glioblastomi multiformi in 11 casi, di astrocitoma anaplastico in 4 casi, di oligodendroglioma anaplastico in 3 casi. Tutti i pazienti con glioma maligno recidivo avevano già ricevuto radioterapia e temozolomide concomitante ed adiuvante dopo il primo intervento.

In tutti i casi di recidiva arruolati in questo studio sono state impiantate in media 8 cialde di BCNU per paziente.

Il decorso postoperatorio è stato complicato da: emiparesi permanente in 6 casi, compromissione dello stato coscienza in 2 casi, epilessia postoperatoria in 2 casi, grave infezione respiratorie postoperatoria in un caso, ipertensione endocranica in un caso, fistola liquorale in un caso. Non abbiamo riscontrato nessun caso di trombocitopenia e leucopenia. Quasi tutti i pazienti hanno presentato rialzo termico postoperatorio.

Tre pazienti non sono stati sottoposti a nuovo ciclo di terapia con TMZ per le condizioni generali e neurologiche, negli altri 15 è stato ripetuto TMZ adiuvante (150/200 mg/mq/die x 5 gg ogni 28 gg). Tale chemioterapia è stata eseguita per solo 1-3 cicli in 3 pazienti, fino a 4.6 cicli in 4 pazienti, fino a 7-9 cicli in 2 pazienti, fino a 10-12 cicli in 2 pazienti e fino a 13-18 cicli in 4 pazienti.

Risultati e conclusioni. Il follow-up dei pazienti va da 10 a 39 mesi con una media di 22 mesi.

In questi pazienti si sono verificate 13 ulteriori recidive: 8 precoci (a 1-6 mesi dal secondo intervento) e 5 tardive (dopo 6 mesi dal secondo intervento).

Le recidive precoci sono state trattate 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'eseresi totale.

Le recidive precoci hanno determinato la morte del paziente in tre casi e la stabilità della recidiva negli altri 5 per un periodo medio di 38 settimane, seguito poi in 3 casi da rapido deterioramento clinico per cui i pazienti sono deceduti. Le recidive tardive sono state caratterizzate in 4 casi da un rapido pegg-



gioramenti del quadro clinico seguito da exitus e in un solo caso a stabilità del quadro clinico, per cui è stata proseguita la terapia con TMZ.

Sono deceduti: entro 1-3 mesi dal reintervento tre pazienti e di questi due non erano stati sottoposti a terapia adiuvante con TMZ per le loro condizioni generali (uno di essi è morto entro 30 giorni dall'intervento senza recidiva per la grave infezione respiratoria). A 4-6 mesi dal reintervento è deceduto solo un paziente che non era stato sottoposto a terapia adiuvante. A 7-9 mesi sono deceduti altri 2 pazienti; a 10-12 mesi sono deceduti 5 pazienti; a 10-12 mesi è deceduto un solo paziente. Sono ancora viventi 6 pazienti, di cui 4 senza recidive. La sopravvivenza media dei pazienti con recidiva è stato di 59 settimane.

Il trattamento combinato è sicuramente ben tollerato. Aumenta di poco la sopravvivenza ma determina un miglioramento nella qualità della vita.

TRATTAMENTO DEI GLIOBLASTOMI RECIDIVI MEDIANTE CHIRURGIA ED UTILIZZO DI WAFERS DI CARMUSTINA PER CHEMIOTERAPIA LOCO-REGIONALE: OUTCOME ED ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI

L. Alvaro, F. Formica, M. Iacoangeli, L. Di Somma, E. Moriconi, N. Nocchi, M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. I Glioblastomi multiformi (GBL) recidivi rappresentano una sfida per il neurochirurgo ed il neurooncologo: in molti casi il re-intervento non è indicato ma alcuni pazienti selezionati, in cui le diverse opzioni terapeutiche possano offrire una reale possibilità di un prolungamento della sopravvivenza o di un miglioramento dello stato neurologico, possono essere sottoposti ad una seconda procedura chirurgica. Pazienti giovani, con un buon Karnofsky Performance Status (KPS) e con recidiva potenzialmente asportabile in maniera completa, possono essere sottoposti a secondo intervento neurochirurgico con posizionamento o meno di wafers di Carmustina all'interno del cavo chirurgico per il rilascio loco-regionale di chemioterapico.

Obiettivi. In letteratura esistono pareri non sull'efficacia della carmustina loco-regionale nelle recidive di GBL o sui GBL secondari. L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare se, nei pazienti in cui abbiamo posizionato wafer di carmustina intracavitari, si è ottenuto un guadagno in termini di sopravvivenza dal re-intervento rispetto a quelli in cui la carmustina loco-regionale non è stata utilizzata.

Materiali e Metodi. Tra il gennaio 2005 ed il dicembre 2008 abbiamo trattato chirurgicamente 18 recidive di GBL e 6 casi di GBL secondari (pazienti già operati per lesioni di basso grado e sottoposti a re-intervento al momento della progressione) per un totale di 24 pazienti. Dal marzo 2006 e solo per pazienti selezionati (età < 70 e KPS > 70), abbiamo iniziato ad utilizzare wafers intracavitari di Carmustina per il rilascio loco-regionale di chemioterapico: ne è risultato che 11 dei 24 casi di recidiva o progressione sono stati trattati con re-intervento e posizionamento di wafer di Carmustina nel cavo chirurgico. La nostra serie di pazienti era composta da 19 maschi e 5 femmine, con un'età compresa tra 35 e 81 anni (mediana 59,5) e con un tumore frontale in 7 casi, parietale in 4 e temporale in 13 (12 casi di tumore destro e 12 casi di tumore sinistro). La mediana del tempo intercorso tra il primo e il secondo intervento per i casi di recidiva era di 11 mesi mentre per i casi di progressione (GBL secondari) la distanza di tempo tra i due interventi andava da un minimo di un anno ad un massimo di 6 anni. Il KPS prima del re-intervento era maggiore di 70 in 22 casi mentre quello post-operatorio in 19 mentre l'asportazione chirurgica al re-intervento è stata microscopicamente totale in 19 dei 24 pazienti e comunque in tutti i casi in cui sono stati posizionati i wafer di Carmustina. Il follow-up dopo il re-intervento va da un minimo di 2 mesi ad un massimo di 17 mesi (mediana di 6,5 mesi).

Risultati e Conclusioni. La mediana di sopravvivenza dal re-intervento è stata di 6 e di 13 mesi rispettivamente per i GBL primari e secondari con differenza che è risultata statisticamente significativa sia all'analisi univariata ($P=0,0004$; metodo Kaplan-Meier) che multivariata ($P=0,01$; Cox proportional Hazards regression). La mediana di sopravvivenza dal re-intervento dei casi in cui sono state utilizzati wafers intracavitari di Carmustina è risultata maggiore rispetto a quella dei pazienti in cui non è stata effettuata chemioterapia loco-regionale (10 e 5 mesi rispettivamente) anche se tale differenza non è risultata statisticamente significativa ($P=0,24$; metodo Kaplan-Meier). Escludendo dall'analisi i casi di GBL secondari, abbiamo ottenuto, invece, una mediana di sopravvivenza dal re-intervento di 8 mesi per i pazienti in cui è stata utilizzata la



Carmustina intracavitaria e di 4 mesi per quelli in cui non è stata utilizzata, con una differenza statisticamente significativa all'analisi univariata ($P=0,04$; metodo Kaplan-Meier) ma non a quella multivariata ($P=0,13$; Cox proportional-hazards regression). Abbiamo confrontato, inoltre, la sopravvivenza del campione dal re-intervento con fattori quali età, asportazione, KPS pre e post-operatorio, epilessia pre e post-operatoria, lato e sede del tumore, osservando che l'età ($P=0,03$), l'entità dell'asportazione al re-intervento ($P=0,0015$) ed il KPS post-operatorio ($P=0,03$) sono risultati fattori in grado di influenzare positivamente la prognosi all'analisi univariata (metodo Kaplan-Meier) ma non a quella multivariata (Cox proportional hazards regression). Dalla valutazione di questo esiguo numero di pazienti sembrerebbe emergere che l'età inferiore ai 65 anni, una asportazione microscopicamente totale al re-intervento, un buon KPS post-operatorio e l'utilizzo di cialde di Carmustina per la chemioterapia loco-regionale possano essere dei fattori in grado di aumentare la sopravvivenza dopo il re-intervento anche se, una valutazione con una casistica più ampia, sarebbe necessaria per ottenere dati a maggiore significatività statistica.

TOSSICITÀ DEL GLIADEL INTRACAVITARIO ALLA PRIMA DIAGNOSI ED ALLA RECIDIVA NEI GLIOMI DI ALTO GRADO

A. Mangiola*, P. De Bonis*, A. Pompucci*, C. Anile*, M. Balducci§, G. Maira*

*Istituto di Neurochirurgia ed §Istituto di Radioterapia, Università Cattolica, Roma

Introduzione. Gli studi sull'utilizzo del Gliadel intracavitario alla prima diagnosi ed alla recidiva dei gliomi di alto grado in epoca post-protocollo Stupp sono pochi, sia con end-point mirato alla valutazione della sopravvivenza che della tossicità. (Obiettivi. Valutare, confrontando popolazioni trattate alla prima diagnosi od alla recidiva, se vi sia una differenza in termini di tossicità correlabile all'utilizzo del Gliadel. (Materiali e metodi. Da Giugno 2006 a Febbraio 2010 il farmaco è stato impiantato in 37 pazienti (20M, 17F), con età media di 59 anni (range 29-80). In 14 casi si è trattato di prima diagnosi (PD), con un numero medio di cialde impiantate di 7 (range 3-14). In 22 casi si è trattato di recidiva (Rec), con un numero medio di 7 cialde impiantate (range 3-14). In un caso le cialde sono state impiantate sia alla PD che alla Rec. Per quanto concerne l'istologia, in un caso si è trattato di un glioma di III grado, nei restanti 36 casi di glioblastoma (primitivo in 31 pazienti, secondario in 5 pazienti). Il ventricolo laterale è stato aperto all'intervento in 18 pazienti. Il chi-square test è stato utilizzato per determinare la possibile differenza di incidenza di tossicità nei vari gruppi, stratificati per: PD vs Rec, numero di cialde impiegate (cut-off=8), ventricolo aperto o meno. (Risultati e Conclusioni. Sono stati osservati 7 casi di tossicità ascrivibile al farmaco. Di questi, 4 pazienti hanno presentato edema massivo e persistente, 2 pazienti hanno presentato una fistola liquorale. Si è inoltre avuto un caso di ascesso del cavo chirurgico. L'istologia è stata di glioblastoma primitivo in 6 casi e di glioblastoma secondario in 1 caso. In tutti i casi si è trattato di Rec. Il ventricolo è stato aperto in 5 pazienti su 7. Il numero di cialde impiegate nei casi in cui si è osservata tossicità è di 8. È stata trovata un'associazione significativa tra tossicità e un maggiore numero di cialde impiegate ($p=0,02$) e fra tossicità e pazienti trattati per Rec ($p=0,02$). L'apertura del ventricolo non è invece associata ad un maggior rischio di tossicità ($p=0,2$). In considerazione del basso numero di pazienti nello studio, non è possibile tuttavia stabilire se sia più influente il numero di cialde impiegate o il fatto che questi pazienti siano stati trattati per recidiva di malattia. Un altro elemento da segnalare è che in 7 pazienti su 37 le cialde sono rimaste visibili (agli esami TC/RMN di follow-up), per 2-4 mesi dall'intervento: in 6 casi su 7 si è trattato di Rec.



GLIOBLASTOMI RECIDIVI E TERAPIE DI SECONDA LINEA: CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI E DEI PROTOCOLLI TERAPEUTICI

M. Caroli, F. Portaluri, S. Zella, L. Mattei, C. Menghetti*, A. De Santis*, S.M. Gaini

*U.O. Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Fondazione IRCCS Ca' granda. Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano,*U.O. Neurochirurgia, Istituto Galeazzi, Milano*

Introduzione. Diversamente da quanto accade per le nuove diagnosi, per le quali vi è ormai uno standard terapeutico di prima scelta, i trattamenti riguardanti le recidive dei glioblastomi (GBM) non sono ancora ben standardizzati e l'unico criterio riconosciuto per l'accesso alle terapie di seconda linea resta un punteggio di Karnofsky (KPS) di almeno 60-70.

Obiettivi. Analizzando la nostra casistica di pazienti con GBM, trattati in prima istanza con il protocollo chemio-radio concomitante, abbiamo cercato di identificare i fattori che maggiormente influiscono sulla prognosi (intesa come sopravvivenza totale e qualità della vita residua) nei casi di recidive: età, KPS, performances cognitive (MMSE), tempo alla progressione (TTP), stato della metilazione, presenza di lesioni multicentriche e li abbiamo correlati con i trattamenti effettuati.

Metodi. La casistica si compone di 91 pazienti con diagnosi di GBM (di cui 63 anche con lo studio della metilazione), diagnosticati nel periodo 2005-2009 e sottoposti a trattamento chemio-radio concomitante con Temozolomide (TMZ) dopo chirurgia o biopsia. Fra questi, 78 hanno avuto una recidiva e solo 4 sono stati esclusi da ulteriori trattamenti a causa del breve TTP (<4 mesi) e di un basso KPS e MMSE. Gli altri 74 pazienti hanno ricevuto una o più terapie di seconda linea sulla base di diversi criteri.

Risultati e conclusioni. L'opzione di un secondo intervento chirurgico è stata riservata a 12 pazienti con età inferiore a 65 anni, un TTP > 6 mesi, KPS >70, MMSE >24 e unicità della lesione (in 9 di essi sono state posizionati anche wafers di Gliadel in cavità). Dopo il reintervento i pazienti sono stati sottoposti a ulteriori cicli chemioterapici con differenti farmaci (TMZ, Fotoemustina, Tamoxifene, Bevacizumab). In 15 pazienti con analoghe caratteristiche, ad eccezione del quadro neuroradiologico, per cui il tumore non è stato giudicato rioperabile per la sede o per la presenza di aspetti multicentrici, si è optato per un trattamento con Fotoemustina.

In tutti gli altri casi si è preferito riproporre un trattamento con TMZ mediante schemi terapeutici differenti: cicli aggiuntivi mensili (10), regime a settimane alterne in 12 pazienti non metilati, in 6 metilati ma di età superiore a 65 anni, TMZ in associazione a tamoxifene ad alte dosi (11). Alte dosi di tamoxifene da solo sono state impiegate in 8 casi.

La sopravvivenza mediana dopo la recidiva è stata di 7,5 mesi (range 1-19 mesi). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i vari trattamenti effettuati, nè tra metilati e non metilati (vi è invece differenza nella durata complessiva della sopravvivenza).

Restano aperte le problematiche circa la differenziazione dei trattamenti in base all'età, al KPS e alle performances cognitive, tutti fattori che influenzano la qualità della vita residua.

L'EFFICACIA DELLE TERAPIE COMBinate (CHIRURGIA, RADIOTERAPIA, CHEMIOTERAPIA) NELLE RECIDIVE DEI GLIOMI DI ALTO GRADO

G. Corriero, P. Quaglietta, F. De Rose

Azienda Ospedaliera di Cosenza, Dipartimento di Emergenza, U.O. di Neurochirurgia

I gliomi di alto grado sono i più comuni tumori maligni del sistema nervoso la cui terapia standard prevede la citoreduzione chirurgica seguita dalla radioterapia con concomitante utilizzo della temozolamide (TMZ). Nonostante i pazienti vengano sottoposti a tale trattamento i gliomi recidivano in media entro 6-8 mesi e la sopravvivenza media è di soli 15-18 mesi. I trattamenti per le recidive sono alquanto limitati e si riducono al reintervento nei pazienti con un buon Karnofsky seguiti dal trattamento chemioterapico.

Nella nostra UO abbiamo trattato chirurgicamente 370 pazienti dal 2000 al 2009 con diagnosi di glioblastoma multiforme seguiti da radioterapia e temozolamide. In circa 40 pazienti abbiamo utilizzato la carmustina in wafers in associazione con la radioterapia e la TMZ. Di questi solo 22 (5,9%) sono stati sottoposti a reintervento.

Gli Autori discutono, quindi, partendo dal dato della bassissima incidenza del ritrattamento della nostra casistica, le motivazioni di questo tipo di strategia e si pongono in maniera dubitativa sull'opportunità dei trattamenti combinati nelle recidive anche in relazione alla durata media e alla qualità di vita ottenuta.



L'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DI GLIOBLASTOMA. ESPERIENZA DEL GRUPPO NEURO-ONCOLOGICO DI TERNI

F. Trippa[°], P. Anselmo[°], S. Carletti[^], C. Giorgi[^],
M. Principi^{*}, F. Loreti[§], C. Caserta[§], I. Bravi[&],
E. Maranzano[°]

[°]Radioterapia Oncologica, [^]Neurochirurgia, ^{*}Neuroradiologia,
[§]Medicina Nucleare, [§]Oncologia Medica, &Anatomia Patologica,
Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni

Introduzione. La terapia dei glioblastoma prevede un approccio combinato chirurgico, radioterapico e chemioterapico. La radicalità microscopica è pressoché impossibile dopo chirurgia primaria in quanto le cellule tumorali hanno capacità infiltrante nel tessuto circostante sano. La recidiva è frequente anche dopo radio-chemioterapia e si riscontra in corrispondenza del letto operatorio in oltre l'80% dei casi trattati. Per la diagnosi, spesso difficoltosa sia per le alterazioni tissutali post-chirurgiche (*van den Bent MJ, J Clin Oncol 2009;27:2905-08*) che per la presenza di necrosi indotte dalla radioterapia (*Alexiou GA, J Neurooncol 2009;95:1-11*), ci si avvale della risonanza magnetica (perfusione, spettroscopia) e della SPECT-TC. Alla recidiva il re-intervento chirurgico se fattibile è gravato da una maggiore morbilità e va considerato valutando anche le alternative terapeutiche loco-regionali (reirradiazione).

Obiettivi. Abbiamo analizzato retrospettivamente la casistica del biennio 2008-09 dei pazienti (pz) con diagnosi di glioblastoma cerebrale esaminati nel gruppo di lavoro multidisciplinare Neuro-Oncologico dell'Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni che si riunisce con cadenza settimanale.

Materiali e metodi. Sono stati seguiti 43 pz con glioblastoma, in 36 (84%) la diagnosi è stata istologica, in 7 (16%) strumentale. 26 pz (60%) sono stati sottoposti ad un trattamento post-operatorio radio-chemioterapico (*Stupp R, N Engl J Med 2005;352:987-96*) e 20 di questi (77%) hanno presentato una recidiva di malattia con un intervallo libero mediano di 5 mesi (range, 3-24). In 15 casi (75%) la recidiva è stata nella prima sede di malattia, nei rimanenti 5 pz (25%) al di fuori del territorio di prima diagnosi. Tutti i pz sono stati esaminati collegialmente da un team di esperti composto da: neuroradiologo, medico nucleare, anatomo-patologo, neurochirurgo, radioterapista oncologo, oncologo medico.

Risultati. 5 pz (25%) con recidiva sono stati sottoposti a re-intervento chirurgico; i criteri di selezione adottati in questi casi sono stati: età ≤ 70 anni, Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70 , intervallo dal I intervento > 6 mesi. 6 pz (30%) sono stati sottoposti ad una re-irradiazione cerebrale con tecnica stereotassica: 4 pz in seduta unica (dose mediana 17 Gy) con lesioni ≤ 14 cc e 2 pz con trattamento frazionato (36 Gy in 12 frazioni) in caso di lesioni di maggiori dimensioni. I pz reirradiati avevano un KPS ≥ 70 ed un intervallo fra I e II radioterapia > 6 mesi. In 6 pz (30%) è stata somministrata chemioterapia esclusiva (temozolomide da sola o associata ad irinotecan). Negli ultimi 3 casi (15%) è stata posta indicazione per sola terapia di supporto. I pz trattati con chirurgia e reirradiazione non hanno presentato una tossicità iatrogena significativa. Ad oggi 17/20 pz sono deceduti. I 3 pz viventi, tutti in discrete condizioni generali, erano stati trattati con reintervento e successiva chemioterapia.

Conclusioni. La recidiva nei gliomi maligni è associata ad una prognosi estremamente sfavorevole, il trattamento di salvataggio può essere gravato da una significativa morbilità. La chirurgia deve essere proposta in casi selezionati, così come la re-irradiazione cerebrale che deve essere eseguita con tecnologie sofisticate. Nella nostra esperienza l'assenza di tossicità iatrogena rilevante dopo una nuova chirurgia o una reirradiazione è espressione di una attenta valutazione collegiale multidisciplinare nel rispetto di rigorosi criteri di selezione dei pz.

REIRRADIAZIONE DEI TUMORI CEREBRALI PRIMITIVI: ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA, DELLA RISPOSTA CLINICA E DEI FATTORI PROGNOSTICI

M. Santoro^{*}, C. Ceccotti[#], G. Cicero[°], G. Condemi^{°°},
A. Citrino^{*}, F. Spagnolo^{*}, R. Mirabelli^{*},
C. Battaglia^{*}, E. Greco^{**}, S. Molica^{*}, D. Pingitore^{*},
M.G. Arena[§]

^{*}Departimento di Onco-ematologia e [#]Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, [°]Unità Operativa (UO) di Oncologia Medica, Ospedale di Castrovillari, ^{°°}UO di Oncologia Medica, Ospedale di Siderno, ^{**}UO di Oncologia Medica, Ospedale di Lamezia Terme, [§]UO di Oncologia Medica, Ospedale di Tropea

Introduzione e Obiettivi. L'obiettivo primario dello studio è di valutare la sopravvivenza e la qualità della vita dopo reirradiazione delle forme recidivanti di tumori cerebrali maligni. Il secondo obiettivo è stato quello di valutare l'influenza di alcuni fattori prognostici sulla sopravvivenza.

Materiali e metodi. Quindici pazienti hanno ricevuto un ritrattamento radiante per l'insorgenza di recidive di tumori cerebrali primitivi. L'intervallo tra i due trattamenti consecutivi è stato di almeno 1 anno. Il trattamento è stato effettuato con Radioterapia Conformazionale (3D-CRT). La dose totale di radiazione del primo trattamento è stata di 60 Gy, mentre del secondo trattamento è stata di 40-50 Gy. Durante il follow-up, i pazienti sono stati valutati ad intervalli regolari sia per quanto riguarda l'assunzione di farmaci corticosteroidi sia per il performance status. La risposta radiologica è stata valutata esaminando tutte le metodiche di imaging disponibili, ossia TC e RM. I potenziali fattori prognostici in termini di sopravvivenza sono state valutate sia nell'analisi univariata che nell'analisi multivariata.

Risultati e Conclusioni. Una risposta clinica obiettiva (cioè il miglioramento clinico) è stata osservata nel 24% dei pazienti. Dei pazienti valutabili, quasi un terzo ha mostrato una risposta radiologica completa (8%) o parziale (22%). La mediana della sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) dopo il ritrattamento sono stati 10,9 e 8,6 mesi, rispettivamente. All'analisi multivariata, sono stati identificati quattro fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza: (1), il performance status prima del ritrattamento ($P = 0,002$), (2), la durata dell'intervallo tra i trattamenti ($P = 0,008$), (3), l'istologia del tumore e (4), la risposta al trattamento iniziale (valori $P, 0.04$). La sopravvivenza mediana per i pazienti con performance status di 0-1 e ≤ 2 è stata del 14,0 e 7,4 mesi, rispettivamente. I pazienti affetti da oligodendrogliomi hanno mostrato una OS mediana di 27,5 mesi, mentre i pazienti affetti da astrocitoma hanno avuto una OS mediana di 6,9 mesi dopo il ritrattamento. Non sono state evidenziate complicanze a lungo termine del ritrattamento. La qualità di vita dopo il ritrattamento e fino alla progressione clinica, tuttavia, è stata buona: tutti i pazienti hanno mantenuto la capacità di deambulare autonomamente e sono stati in grado di prender si cura di sé. Il ritrattamento in pazienti con recidiva di neoplasia cerebrale sembra un'opzione fattibile in pazienti selezionati.



RADIOCHIRURGIA CON CYBERKNIFE, UNA POSSIBILE OPZIONE TERAPEUTICA NEL TRATTAMENTO DEGLI ASTROCITOMI DI ALTO GRADO, RECIDIVI

M. Marchetti^o, I. Milanese^o, L.C. Bianchi^{*}, L. Fariselli^o

^oDivisione di radioterapia, Dipartimento di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C Besta, Milano

^{*}Centro Diagnostico Italiano, CDI, Milano

Introduzione. Durante le ultime tre decadi diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia di diverse e nuove strategie di trattamento per i gliomi ad alto grado di malignità ed in particolare per il glioblastoma multiforme (GBM). Nonostante questo, la prognosi di queste gravi affezioni del SNC resta infausta. La sopravvivenza mediana, in caso di GBM, nelle diverse casistiche presenti in letteratura, varia fra i 9 e i 19 mesi.

In questo studio abbiamo retrospettivamente valutato l'impatto della radiocirurgia come trattamento locale in caso di recidiva di lesioni della serie gliale, sia di III che di IV grado (WHO).

Materiali e metodi. Nel periodo compreso fra giugno 2004 e dicembre 2009 presso la fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta sono stati sottoposti a trattamento radiocirurgico con CyberKnife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) 105 pazienti affetti da recidiva di una lesione della serie gliale. In tutti i casi la diagnosi era stata provata da un esame istologico. Le lesioni sottoposte a studio comprendevano 71 glioblastomi; 20 astrocitomi anaplasici; 11 oligoastrocitomi e 3 oligodendrogliomi.

Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti a radioterapia con una dose compresa fra i 50 e i 60 Gy.

L'età media dei pazienti al trattamento era di 52 anni (range 20-88 anni; mediana 53 anni).

Tutti i pazienti avevano al momento della reirradiazione un KPS \geq 70.

Cinquantadue pazienti sono stati sottoposti a trattamento in singola frazione con una dose media di 13,7 Gy (range 6-22 Gy).

Cinquantatre pazienti sono stati sottoposti a trattamento multiseSSIONE con dose compresa fra i 12 e i 30 Gy (media 21,7) in 3-5 frazioni.

Il volume medio delle lesioni trattate è stato di 11 cc (range 0,2-120 cc; mediana 4,5 cc).

Risultati. Il tempo medio di sopravvivenza dalla reirradiazione è stato di 9 mesi (range 2-21 mesi).

In nessun caso la tossicità ha superato il grado 2 della scala RTOG.

Conclusioni. Il trattamento radiocirurgico è apparso sicuro e relativamente efficace nel trattamento delle recidive dei gliomi ad alto grado. In casi selezionati ha determinato un allungamento della sopravvivenza al confronto con le serie storiche.

RE-IRRADIAZIONE STEREOTASSICA FRAZIONATA E TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE NEI PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA RICORRENTE

G. Minniti, V. Armosini, P. Caporello, M. Salvati, G. Lanzetta, M. Osti, R. Maurizi Enrici

Dipartimento di Radioterapia Oncologica ed Oncologia Medica, Ospedale Sant'Andrea, Università La Sapienza, Roma; Istituto Neuromed, Pozzilli (IS)

Introduzione ed obiettivi. I Gliomi maligni che ricorrono dopo trattamento standard hanno una prognosi infausta. Questo studio ha lo scopo di valutare i benefici della re-irradiazione concomitante a chemioterapia con temozolomide (TMZ) in pazienti con glioblastoma ricorrente (GBM).

Pazienti e metodi. Tra il 2005 ed il 2009, 26 pazienti con GBM sono stati trattati con radioterapia stereotassica frazionata (FSRT). L'intervallo mediano tra la prima irradiazione (60 Gy in 30 frazioni) e la re-irradiazione è stato di 11 mesi. L'età media della diagnosi è stata di 51 anni (range: 33-76 anni). La FSRT è stata somministrata ad una dose totale di 37,5 Gy suddivisa in frazioni da 2,5Gy/die. La chemioterapia concomitante consisteva in TMZ alla dose di 75mg/m², somministrata per 7gg a settimana dal primo giorno di inizio della RT. Dopo il trattamento tutti i pazienti sono stati seguiti con controlli clinici e RMN ogni 2 mesi.

Risultati. Il volume medio del tumore è stato di 26.7ml. Dopo FSRT, la sopravvivenza mediana, misurata dalla fine del trattamento è stata di 9.8 mesi e la sopravvivenza ad 1 anno è stata del 27%. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi iniziale è stata di 22.3 mesi. La sopravvivenza libera da recidiva è stata di 4 mesi dalla FSRT. Il Karnofsky performance Score, la mutilazione del promotore dell'MGMT, e la risposta al precedente trattamento standard sono stati predittivi di sopravvivenza ($p < 0.05$). La Re-irradiazione è stata generalmente ben tollerata e nessun paziente ha interrotto il trattamento (nessuna tossicità $>G2$). La presenza di radionecrosi è stata riscontrata in 5 pazienti, che hanno necessitato di terapia steroidea (4) o intervento chirurgico (1) con controllo dei sintomi.

Conclusioni. La FSRT associata a TMZ è una possibile opzione di trattamento in pazienti selezionati affetti da GBM ricorrente. Il trattamento è stato caratterizzato da bassa tossicità acuta ed a lungo termine, con un prolungamento dell'aspettativa di vita di circa 10 mesi.



RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA ROBOTICA (SRS) CON O SENZA TEMOZOLOMIDE (TMZ) "DOSE-DENSE" PER IL TRATTAMENTO DEI GLIOMI RICORRENTI

A. Pontoriero, A. Conti, D. Arpa, D. Pontoriero, F. Granata, P. Frosina, F. Tomasello, C. De Renzis

Centro Cyberknife Università di Messina

Introduzione. Nei Gliomi di alto grado la recidiva dopo chirurgia, radioterapia e chemioterapia rappresenta un evento clinico molto frequente. Il trattamento radiante dei gliomi ricorrenti è stato argomento di discussione in passato a causa del limite imposto dalla tolleranza del tessuto cerebrale. Tuttavia, con l'avvento di sistemi radiochirurgici frameless come la Cyberknife, è stato possibile applicare schemi ipofrazionati altamente conformali. Scopo di questo studio è valutare la fattibilità della radiochirurgia (SRS) con o senza Temozolomide (TMZ) nel trattamento dei gliomi ricorrenti.

Materiali e Metodo. Nel nostro centro sono stati trattati 19 pazienti con glioma ricorrente e con un'età mediana di 58 anni (range 39-70). Dei pazienti 10 sono stati arruolati nel gruppo Radiochirurgia più Temozolomide (SRS+TMZ) e 9 nel gruppo Radiochirurgia esclusiva (SRS). La Temozolomide nel gruppo SRS+TMZ è stata somministrata secondo lo schema 75 mg/m²/die per 21 giorni ogni 28. Nel gruppo SRS+TMZ la dose mediana prescritta è stata di 20Gy (range 16-25 Gy) con una isodose mediana di prescrizione del 78% (range 75-80%). La dose mediana di prescrizione nel gruppo SRS è stata di 18 Gy (range 15-22 Gy) ($p > 0.05$) con una isodose mediana di prescrizione del 78% (range 75-80%). Il volume mediano del PTV è stato di 14.2 cc per il gruppo SRS+TMZ e di 7.6 cc nel gruppo SRS ($p > 0.05$). Il trattamento SRS è stato eseguito in una sola frazione nel 42% dei casi ed è stato frazionato (2-5 frazioni) nel 58% dei casi. Per tutti i pazienti è stata usata una tecnica non-isocentrica conformale non coplanare con il 6D-skull tracking method.

Resultati. La sopravvivenza mediana è stata di 12 mesi per il gruppo SRS+TMZ e di 4 mesi nel gruppo SRS ($p < 0.05$). Il trattamento è stato ben tollerato dai pazienti senza effetti collaterali acuti. Ai pazienti è stato somministrato desametasone per due settimane dopo il trattamento e solo in due pazienti è stata richiesta la somministrazione prolungata di diuretici osmotici a causa di edema cerebrale severo. Un solo caso di tossicità ematologica è stata riscontrata e comunque non ha richiesto la sospensione della chemioterapia.

Conclusioni. I risultati confermano i recenti dati della letteratura e suggeriscono che la radiocirurgia migliora la sopravvivenza nei gliomi ricorrenti e rappresenta una terapia di salvataggio in pazienti selezionati. I dati preliminari di questo studio suggeriscono che l'uso della Temozolomide migliora l'outcome dei pazienti.

LA RADIOCHIRURGIA E LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA FRAZIONATA NEL TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE DEI GLIOMI AD ALTO GRADO, PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON CHIRURGIA E RADIO-CHEMIOTERAPIA

S. Gribaudo, A. Mussano, U. Monetti, A. Rossi^o, E. Madon, V. Richetto, S. Sala*, A. Urgesi

S.C. di Radioterapia A.O. "O.I.R.M. - S. Anna", Torino
S.S di Fisica Sanitaria A.O. "O.I.R.M. - S. Anna", Torino
S.C. di Radioterapia A.O. Mauriziano "Umberto I", Torino
*S.C. di Fisica Sanitaria A.O. Mauriziano "Umberto I", Torino

Introduzione. L'incapacità di ottenere un controllo locale adeguato, sia immediato, sia alla recidiva, continua ad essere la sfida principale nei gliomi ad alto grado (HGG). La chirurgia di rattrapage, quando effettuabile, e la chemioterapia sono le metodiche più frequentemente utilizzate per le recidive degli HGG. La radiochirurgia (SRS) e la radioterapia stereotassica frazionata (SRS), in virtù della loro migliore precisione di setup, consentono una riduzione significativa del volume che riceve la dose prescritta, e rappresentano una valida alternativa terapeutica.

Obiettivi. Questo studio retrospettivo è stato condotto per valutare la tolleranza e l'efficacia della SRS e SRS nella terapia delle recidive di HGG in pazienti pluritrattati.

Materiali e metodi. Presso le S.C. di Radioterapia della A.O. "O.I.R.M. - S. Anna" e della A.O. Mauriziano "Umberto I" di Torino, dal 2000 al 2010, quindici pazienti con diagnosi di recidiva di HGG sono stati trattati con SRS e SRS. La casistica era composta da nove maschi e cinque femmine, l'età media alla prima diagnosi della neoplasia era di 50 anni (range 27-76 anni). Al momento della diagnosi iniziale fu eseguita una resezione completa in 11 pazienti e una resezione subtotale in 4. L'istologia era di glioblastoma multiforme in 9 pazienti, astrocitoma di grado III 3 pazienti, ependimoma anaplastico 1 pazienti, oligodendroglioma grado III 2 pazienti. Tutti i pazienti furono trattati con radioterapia transcutanea con tecnica conformazionale statica o dinamica associata a temozolomide in 9 pazienti. L'intervallo medio tra il primo trattamento e la comparsa della recidiva fu di 32 mesi ($\square\sqrt{=48}$), questa ampia estensione dell'intervallo è legata alla presenza nella casistica delle diverse istologie. Complessivamente sono state trattate 20 lesioni con dimensione fino a 30 mm. Sono stati utilizzati fotoni X di 6 MV, con collimatori circolari di diametro variabile fra 10 e 30 mm, con tecnica ad archi multipli non coplanari (3-6 archi). La dose erogata con SRS è stata di 20 Gy sull'isodose dell'80% in 14 lesioni, 15 Gy in 2. Quattro lesioni sono state trattate con tecnica frazionata, con dose media di 30 Gy in 5 frazioni sull'isodose dell'80%. Nessun paziente ha ricevuto chemioterapia concomitante.

Resultati. Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti. Non si sono verificate tossicità acute superiori al grado II secondo i criteri dell' RTOG. Non si sono osservate tossicità tardive severe inclusa la radionecrosi. Il follow-up mediano è stato di 10 mesi (range 3-26 mesi). Dieci pazienti sono morti per progressione di malattia, tre sono vivi con malattia e due sono in risposta completa a 3 mesi dalla terapia. La sopravvivenza mediana dalla prima diagnosi è stata di 43 mesi (range 15-173, $\square\sqrt{=52}$). Il tasso di sopravvivenza ad un anno è stato del 100%, a 2 anni dell'80% e a tre anni del 49%, rispettivamente. La sopravvivenza globale mediana dopo SRS è stata di 15 mesi. I tassi di sopravvivenza dopo SRS a 6 e 12 mesi sono stati rispettivamente del 100% e 66%.

Conclusioni. La SRS e la SRS rappresentano una terapia di salvataggio efficace e ben tollerata nelle piccole recidive dei gliomi ad alto grado. I risultati migliori si osservano nel sottogruppo dei pazienti non glioblastomi. Non si è osservata differenza di sopravvivenza tra il gruppo trattato con SRS e quello con SRS pur con i limiti numerici della casistica. Nell'era del temozolomide, il ruolo della SRS nei ritrattamenti, in associazione a questo farmaco deve ancora essere definito da studi futuri.



HYPOFRACTIONATED HELICAL TOMOTHERAPY WITH SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST IN PATIENTS WITH HIGH-GRADE RELAPSED GLIOMAS: OUTCOMES

A. Scapati, M. Cianciulli, C. Caruso, A. Monaco, D. Giammarino, M. Nicoletti, V. Donato

Radiotherapy Institute S. Camillo Forlanini Hospital, Rome

Purpose. We analyzed outcomes of hypofractionated helical tomotherapy with simultaneous integrated boost on GTV in patients with high-grade relapsed gliomas.

Methods and materials. Twenty-one consecutive patients with relapsed gliomas (oligodendroglioma 1 patient; WHO grade III 7 patients; grade IV, 13 patients) treated with hypofractionated Tomotherapy were analyzed.

A dose of 5 Gy was delivered to the clinical target volume (CTV) with a simultaneous integrated boost (SIB) of 1 Gy to the gross tumor volume (GTV) with a total dose of 30 Gy to GTV and 25 Gy to CTV in 5 fractions during 2 weeks. Preliminary contouring was carried using MRI/CT fusion images. CTV was 0.8 cm in addition to GTV. Support therapy was desametasone 4 mg/day and hydrochlorothiazide/amilofuride 30 mg each day for 4 weeks. Twenty patients received temozolomide chemotherapy. **RESULTS:** At a median follow-up of 12.4 months (range, 3.7-14.9 months), median survival was 14.8 months. One- and 2-year survival rates were 78% and 65%, respectively, for patients with grade III tumors and 56% and 31%, respectively, for patients with grade IV tumors. Age (≤ 50 vs. >50), grade (III vs. IV), subtype (glioblastoma vs. astrocytoma, oligodendroglioma or mixed), and a Zubrod performance score (0-1 vs. >2) were predictive of survival. Of 20 patients with recurrence, 17 patients had local failure with GTV from 2.2 to 3.1 cm with an MRI measurement; 3 patients had GTV less than 2 cm. Toxicities were acceptable. Particularly platelets nadir was at 21 days from the beginning of radiotherapy treatment. WBC nadir (WHO G2) was at 10/18 days after the end of radiotherapy for 10% of patients. No sick was observed. Desametasone and diuretic support treatment was performed during the radiochemo treatment.

Conclusions. SIB with tomotherapy used in this study is feasible and safe, with a survival outcome similar to the historical control equal to follow-up timing. The shortening of treatment time by using hypofractionated tomotherapy with SIB may be an added value, although further investigation is warranted to prove its survival advantage.

LA RADIOTERAPIA A BASSE DOSI NEL RITRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME: UNO STUDIO DI FATTIBILITÀ

G. Chiloiro¹, S. Chiesa¹, S. Manfrida¹, G.R. D'Agostino¹, A. Pompucci², G. Mantini¹, B. De Bari¹, G. Colicchio², A. Albanese², V. Valentini¹, C. Anile², M. Balducci¹

¹Dipartimento di Radiodiagnostica e Bioimmagini, Divisione di Radioterapia, UCSC Roma

²Dipartimento di Neurochirurgia, UCSC Roma

Introduzione. Il Glioblastoma Multiforme (GBM) è il tumore cerebrale caratterizzato dalla prognosi peggiore. Il trattamento delle recidive e delle progressioni di malattia risulta controverso perché, nonostante varie alternative terapeutiche, la prognosi rimane pessima. Studi in vitro hanno dimostrato una iper-radiosensibilità della linea cellulare del glioma maligno umano alla radioterapia a basse dosi. Studi preclinici hanno ipotizzato un sinergismo tra radioterapia con frazionamento a piccole dosi (PD-RT) e associazione alla chemioterapia. Al fine di valutare la fattibilità e l'efficacia di questo approccio, abbiamo prospetticamente valutato il ruolo del trattamento combinato chemioterapico e PD-RT in pazienti affetti da GBM con recidiva o progressione di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati in questo studio pazienti con una diagnosi radiologica di GBM recidivante o in progressione di malattia, già sottoposti a resezione chirurgica seguita da radioterapia conformazionale 3D-RT (Dose totale 59,4 Gy) associata a chemioterapia concomitante e adiuvante con Temozolamide (TMZ). Sono stati utilizzati due differenti modalità di trattamento con PD-RT (CTV: gross tumor volume + 3 cm di margine): i pazienti considerati resistenti al TMZ hanno ricevuto Cisplatino (30 mg/m² 1, 8, 15) e Fotemustina (40 mg/m² 2, 9, 16) in concomitanza con il trattamento radiante a piccole dosi (2 frazioni giornaliere da 30 cGy nei giorni 1-2, 8-9, 15-16, q 42) mentre i pazienti considerati sensibili al TMZ hanno ricevuto TMZ (150/200 mg/m²) in concomitanza con il trattamento PD-RT (2 frazioni giornaliere da 40 cGy per 5 giorni consecutivi, q 28). L'obiettivo principale di questo studio è stato valutare la tossicità e la tolleranza di queste associazioni secondo i criteri RTOG. La risposta Clinica, la Sopravvivenza Libera da Malattia e la Sopravvivenza sono state valutate.

Risultati. Da Febbraio 2008 a Novembre 2009 sono stati arruolati 16 pazienti. La dose totale media di PD-RT somministrata è stata di 720 cGy (tra 240 e 1160 cGy). Al 56% dei pazienti è stato somministrato TMZ e PD-RT e al 44% Cisplatino, Fotemustina e PD-RT. Tossicità ematologica di grado 1-2 è stata osservata nel 38% dei pazienti mentre tossicità di grado 3-4, rappresentata soprattutto da leucopenia, è stata osservata nel 6% dei pazienti; non ci sono stati casi di tossicità neurologiche e decessi legati al trattamento. In un paziente (6%) si è ottenuta una risposta parziale mentre 2 pazienti (13%) hanno presentato una stabilità di malattia per circa 8 settimane (Beneficio clinico del 19%). Con un follow-up mediano di 42.5 mesi dalla diagnosi iniziale (21-76), la sopravvivenza libera da malattia mediana è stata di 3 mesi, la sopravvivenza mediana è stata di 6 mesi, con una percentuale del 67% a 6 mesi e del 15.6% a 1 anno.

Conclusioni. Nella nostra esperienza il trattamento radio-chemioterapico con PD-RT è stato ben tollerato. I nostri risultati, ancora lontani da una conclusione definitiva, sembrerebbero essere promettenti e meritevoli di ulteriori studi di fase II.



TRATTAMENTO ALLA RECIDIVA: PRESENTAZIONE DELLA CASISTICA DEI PAZIENTI TRATTATI ALL'OSPEDALE NIGUARDA NEGLI ULTIMI DUE ANNI

F. Imbesi, G. D'Aliberti, V. Arienti, A. La Camera,
M. Piparo, A. Citterio, M. Bramerio, I. Schiavetto,
R. Sterzi

Gruppo di Neuro-Oncologia - Dipartimento Neuroscienze,
Ospedale Niguarda Ca' Granda

Introduzione. Glioblastoma e astrocitoma anaplastico sono tumori molto aggressivi; anche dopo un'intervento chirurgico, radioterapia e chemioterapia, il 90% di questi tumori recidivano entro 2-3 cm dalla sede originale, solitamente alla recidiva vi è un incremento della incidenza di malignità. Un reintervento può essere preso in considerazione se l'intervallo libero tra l'ablazione e la recidiva è di almeno 6 mesi e garantisce lo stato funzionale del paziente. Un'altra opzione terapeutica la re-irradiazione: radiochirurgia o la radioterapia stereotassica frazionata consentono di somministrare elevate dosi di radiazioni al tumore risparmiando i tessuti sani circostanti. Il proporre un trattamento chemioterapico di seconda linea rimane comunque l'opzione più seguita dalla comune pratica clinica.

Materiali e metodi. Descriviamo la casistica di 85 pazienti con glioma ad alto grado di malignità seguiti all'Ospedale Niguarda dal 2008: 45 glioblastomi e 40 astrocitomi anaplastici/oligodendrogliomi.

Risultati.

- 7 pazienti (6 glioblastomi, 1 oligodendroglioma anaplastico) sono stati sottoposti a re intervento chirurgico con una sopravvivenza mediana di 8 mesi dalla recidiva
- 7 pazienti (5 glioblastomi, 1 oligodendroglioma anaplastico, 1 astrocitoma anaplastico) sono stati sottoposti a trattamento con gamma-knife con una sopravvivenza mediana di 6 mesi dalla recidiva
- 4 pazienti (3 glioblastomi, 1 oligodendroglioma anaplastico) sottoposti a intervento chirurgico e successiva gamma-knife con una mediana di sopravvivenza di 6 mesi
- 12 pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia di seconda linea con una stabilizzazione di malattia di 6 mesi dalla recidiva
- In 5 pazienti la chemioterapia è stata sospesa per progressione di malattia dopo due cicli.

Conclusioni. In casi selezionati di glioma maligno è stato possibile proporre un reintervento e/o una reirradiazione viene garantendo una buona qualità di vita e un miglioramento della sopravvivenza mediana; la chemioterapia di seconda linea è stato comunque il trattamento più seguito.

BEVACIZUMAB E FOTEMUSTINA NEI GLIOMI DI GRADO III IN PROGRESSIONE DOPO TERAPIA STANDARD: STUDIO MULTICENTRICO DI FASE II

E. Trevisan, E. Picco, S. Greco Crasto¹, D. Garbossa²,
A.M. Fabrini³, V. Scotti³, I. Lolli⁴, D. Guarneri,
R. Rudà, R. Soffietti

U.O. Neuro-Oncologia, ¹Radiodiagnostica 2 Pronto Soccorso e
²Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista e
Università di Torino, ³Radioterapia Università di Pisa, ⁴Oncologia
Medica Policlinico di Bari

Background. Sempre più evidenze della letteratura segnalano un importante ruolo della terapia antiangiogenetica nel trattamento dei gliomi di alto grado in progressione. Il bevacizumab è stato recentemente approvato da FDA negli US per il trattamento dei glioblastomi in progressione. Recentemente è stato pubblicato un lavoro sull'utilizzo di bevacizumab ed irinotecano nel trattamento degli oligodendrogliomi anaplastici recidivi, con una "response rate" del 72%, un PFS-6 mesi del 42% ed un profilo di tossicità accettabile (Taillibert S. et al, 2009). Riportiamo la nostra esperienza multicentrica con l'utilizzo di bevacizumab in associazione con fotemustina, l'agente alchilante più utilizzato nel trattamento dei gliomi di alto grado in progressione, nei gliomi di grado III.

Obiettivi. Valutare l'efficacia, la tollerabilità e la tossicità dell'associazione di bevacizumab e fotemustina nei pazienti con glioma di grado III in progressione dopo terapia standard (chirurgia più ampia possibile, radioterapia conformazionale con temozolomide concomitante e quindi adiuvante fino a progressione di malattia).

Pazienti e metodi. Abbiamo trattato 25 pazienti (7 donne, 18 uomini) con diagnosi di glioma di grado III (10 A III, 11 O III, 4 OA III) in progressione, con età mediana di 46 anni (range: 29-66) e KPS mediano 90 (range: 50-100). Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad almeno un intervento chirurgico (3/25 solo biopsiati), a RT conformazionale e a chemioterapia (18/25 1 sola linea di chemioterapia con TMZ standard o dose-dense, 4/25 a 2 linee di chemioterapia e 3/25 a 3 linee di chemioterapia).

Il protocollo di trattamento prevede una fase di induzione con somministrazione di fotemustina 75mg/m² in 60 minuti seguita da bevacizumab 10 mg/kg in 90 minuti il giorno 1, sola fotemustina 75mg/m² il giorno 8 e solo bevacizumab 10 mg/kg in 60 minuti il giorno 15. Dopo due settimane dal completamento dell'induzione i pazienti sono stati sottoposti ad un controllo di RM encefalo con Gad e, in casi selezionati, ad uno studio perfusionale. I pazienti con stabilità o risposta radiologica e con ematocimici compatibili hanno iniziato la fase di mantenimento (fotemustina 75mg/m² in 60 minuti seguita da bevacizumab 10 mg/kg in 30 minuti ogni 3 settimane), con controlli di RM ogni 3-4 somministrazioni secondo l'andamento clinico, fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

Risultati. Complessivamente il trattamento è stato ben tollerato. Abbiamo osservato un miglioramento clinico nel 44% dei pazienti sintomatici e la possibilità di ridurre o sospendere gli steroidi nel 80% dei pazienti già dopo la sola fase di induzione. La risposta radiologica (CR, major PR e PR) è stata del 58%, con 21% di risposte complete e 37% di risposte parziali (majorPR+PR) e con un stabilizzazione (mR+SD) nel 42% dei pazienti. Nessun paziente ha presentato una progressione dopo la fase di induzione. La massima risposta radiologica è stata osservata già dopo la fase di induzione (dopo 4-5 settimane dall'inizio del trattamento): nel 90% dei casi. Il tempo mediano alla progressione è risultato pari a 5,5 mesi (range: 3-23) e la sopravvivenza mediana osservata è di 7 mesi (range: 4,5-23). I principali effetti collaterali osservati sono stati: astenia di grado moderato (50%), mielotossicità di grado lieve-moderato (25%), ipertensione controllabile con la terapia anti-



ipertensiva (21%) ed eventi trombotici (16%: 1 TEP asintomatica, 1 TVP, 1 trombosi peri-catetere venoso centrale e 1 tromboflebite superficiale).

Conclusioni. L'associazione bevacizumab e fotemustina è promettente per il trattamento dei gliomi di grado III in progressione dopo la terapia standard, con un profilo di tossicità accettabile. Sono in corso di valutazione le correlazioni fra stato di metilazione di MGMT, RM perfusionale e risposta/sopravvivenza nei pazienti trattati.

TERAPIA CON BEVACIZUMAB NEI GLIOMI MALIGNI RICORRENTI: CORRELAZIONE TRA LIVELLI SERICI DI VEGF E RISPOSTA AL TRATTAMENTO

A. Antenucci, A. Fabi, L. Conti, M. Russillo, G. Metro, T. Koudriavtseva, C. Mandoj, C.M. Carapella, I. Sperduti, A. Pace

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

Background. I gliomi maligni sono i tumori cerebrali più comuni e aggressivi; questi tumori, tra i più vascolarizzati, presentano una spiccata proliferazione endoteliale e sono associati ad una aumentata espressione di Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

Un significativo beneficio terapeutico è stato osservato per il glioma maligno (MG) recidivante in pazienti trattati con bevacizumab (BV), un anticorpo monoclonale contro il VEGF. Le terapie anti-angiogeniche sembrano essere associate ad un aumentato rischio di trombosi e, paradossalmente, ad un aumentato rischio di sanguinamento. Il rapporto tra i livelli di VEGF e la risposta alla terapia con BV non è mai stato finora affrontato.

Metodi. Abbiamo analizzato 18 pazienti con recidiva di MG trattati con BV da solo o in combinazione con la chemioterapia ed abbiamo eseguito valutazioni sieriche e plasmatiche di VEGF (sVEGF / pVEGF), e di fattori di attivazione della coagulazione: il fattore tissutale (TF), il complesso trombina/antitrombina (TAT), il Frammento 1+2 della protrombina (F1+2), il Fattore VIII e il D-Dimero mediante metodiche ELISA e metodiche coagulative.

Questi markers biologici sono stati determinati su prelievi eseguiti in condizione basali, e prima di ogni somministrazione di Bevacizumab per monitorare e valutare la risposta alla terapia antiangiogenetica effettuata.

Risultati. Diciotto MG recidivi o in fase di progressione clinico-radiologica (glioblastoma = 7, astrocitoma anaplastico = 7, oligodendroglioma = 4) di età media 39 anni (27-65) hanno ricevuto BV (10 mg / kg per via endovenosa ogni 14 giorni). Al prelievo basale i livelli plasmatici di TF risultano elevati in tutti i pazienti (181 89 pg/mL) rispetto ai controlli normali (media 77 20 pg/mL) e rimangono costanti durante il trattamento (154 115 pg/mL). I livelli di fattore VIII, già elevati al prelievo basale (180 58%), aumentano in maniera statisticamente significativa ($p= 0.04$) durante il trattamento (249 129%). Anche il D-Dimero aumenta in maniera statisticamente significativa ($p= 0.01$) indicando un maggior rischio trombotico. I livelli di F1+2 (207 80 vs 200 85 pmol/L) e di TAT (11 8 vs 8 5 g/L) non presentano variazioni. Come atteso per la risposta al trattamento con bevacizumab, i livelli sierici di VEGF (28 16 pg/mL) si riducono in maniera statisticamente significativa ($p= 0.003$) in tutti i pazienti rispetto al prelievo basale (293 164 pg/mL). Una simile riduzione non si osserva invece nella determinazione eseguita sul plasma (37 16 pg/mL vs 35 27 pg/mL), che comunque in alcuni pazienti risulta aumentare lievemente in corso di terapia.

Conclusioni. Questi dati preliminari sottolineano l'importanza della determinazione plasmatica rispetto a quella sierica del VEGF nella valutazione di una corretta risposta alla terapia antiangiogenetica. Ulteriori studi sono comunque necessari per valutare se pVEGF può essere usato come un indicatore supplementare nel monitoraggio della terapia. Gli elevati livelli plasmatici di TF, del Fattore VIII e del D-Dimero potrebbero invece essere di valido ausilio nel riconoscimento precoce dei pazienti a rischio di complicanza trombotica e che potrebbero pertanto beneficiare di una adeguata profilassi.



CELLULE ENDOTELIALI CIRCOLANTI: UN POSSIBILE MARKERS DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON BEVACIZUMAB NEI GLIOMI DI ALTO GRADO?

M. Eoli¹, A. Calleri², L. Cuppini¹, E. Mancuso²,
E. Prodi¹, S. Pellegatta¹, P. Porrati¹, E. Anghileri¹,
M.G. Bruzzone¹, F. Bertolini², G. Finocchiaro¹

¹Besta Neurological Institute; ²European Institute of Oncology, Milan

Introduzione. La formazione di nuovi vasi è un processo indispensabile per la crescita della neoplasia. In diversi tumori solidi le cellule endoteliali circolanti (CECs) e quelle progenetriche delle cellule endoteliali (CEPs), contribuiscono alla formazione di nuovi vasi all'interno della neoplasia, il loro numero si correla con il grado del tumore, o con la risposta a trattamenti antiangiogenetici. I gliomi di alto grado sono un gruppo di neoplasie altamente vascolarizzate e Bevacizumab, un anticorpo monoclonale contro VEGF, mostra attività sia in vivo sia in vitro contro questo tipo di neoplasie

Obiettivi. L'analisi dei livelli di CECs e CEPs prima del trattamento con Bevacizumab e le eventuali modificazioni durante la terapia, potrebbero costituire utili parametri per identificare i soggetti che possono trarre vantaggio dal trattamento antiangiogenetico.

Materiali e metodi. All'istituto C. Besta abbiamo trattato 32 pazienti con glioma di alto grado recidivo (26 glioblastomi, GBM, e 6 astrocitomi anaplastici, AA) con irinotecan (340 mg/mq o 125 mg/mq a seconda della terapia antiepilettica con farmaci epatoinduttori o meno) e bevacizumab 10 mg/kg ogni due settimane.

L'età mediana era pari a 53 anni (15-66), il Karnofsky Performance Status (KPS) mediano era uguale a 70 (50-100). Prima dell'inizio di questo trattamento i pazienti avevano effettuato già due linee di chemioterapia in media. La durata del follow-up è 6.5 mesi.

Il numero e la percentuale di CECs, CECs vitali, CD109+CECs e CEPs è stato misurato il giorno di inizio della terapia e ogni due mesi.

Risultati e conclusioni. Non sono stati osservati effetti collaterali rilevanti dal trattamento.

La percentuale di pazienti liberi da progressione a 6 mesi è 51% e quella di quelli vivi 64%. Il PFS mediano e OS mediano sono pari a 6 e 10 mesi rispettivamente.

I livelli basali di CECs sono significativamente più elevati nei pazienti con GBM rispetto a quelli con AA (105.7 ± 55.7 vs 60.5 ± 27.6 , $p=0.04$).

I livelli basali di CD109+CECs sono significativamente elevati sia nei GBM (99.8 ± 73.2) sia nei III gliomi (112.6 ± 124.2) rispetto ai controlli (31 ± 29 , $p=0.005$ e 0.04 rispettivamente).

I pazienti che a quattro mesi dall'inizio del trattamento sono liberi da progressione di malattia mostrano livelli basali più elevati di CECs e CD109+CECs rispetto a quelli che non traggono vantaggio dal trattamento (CECs 133 ± 65.8 vs 87.6 ± 42.7 , $p=0.05$; CD109+CECs 162.6 ± 116.9 vs 80.7 ± 59.7 , $p=0.03$).

Questi dati suggeriscono che l'analisi del numero di CECs, CD109+CECs può essere utile nell'identificare i pazienti che risponderanno al trattamento con Bevacizumab.



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

**LE METASTASI MENINGEE
Sessione Educazionale**

Comunicazioni sul tema



SESSIONE EDUCAZIONALE

CLINICA E STORIA NATURALE DELLE METASTASI MENINGEE

M. Rinaldi

Istituto Tumori Regina Elena Roma

Le metastasi meningee da tumori solidi (LM) sono una evenienza considerata rara. Il miglioramento delle tecniche di diagnosi ha portato però ad un incremento della loro frequenza. Tra i tumori solidi quelli che più frequentemente metastatizzano alle meningi sono gli adenocarcinomi. Circa il 5% dei tumori mammari, il 9-23% dei microcitomi polmonari ed il 23% dei melanomi sviluppano metastasi meningee in un qualche momento della loro storia naturale. In maniera meno frequente sono segnalate primitività anche nei tumori del tratto gastro-enterico, dell'esofago, della vescica, della colecisti, del tratto urinario e genitale, nel retinoblastoma, nel rhabdomyosarcoma embrionale. Il liquido cerebro-spinale (CSF) rappresenta il mezzo diagnostico più importante per la conferma di una meningite carcinomatosa. La presenza di cellule neoplastiche nel CSF è patognomonico di diffusione metastatica alle meningi. Una citologia positiva si ritrova nel 50% dei pazienti alla prima puntura lombare ed in circa l'85% di quelli in cui il prelievo è ripetuto fino a tre volte.

Tra le tecniche di imaging la Risonanza Magnetica Nucleare rappresenta l'esame di elezione. L'uso combinato della citologia e dei markers tumorali biochimici dovrebbe, secondo alcuni autori, elevare la resa diagnostica fino al 100% dei casi. Senza terapia la sopravvivenza mediana delle LM è di 4-6 settimane, se trattate, di 2-3 mesi e quindi lo scetticismo di molti clinici nei confronti della terapia appare giustificato dal momento che i risultati positivi non sono frequenti, quando presenti sono spesso di breve durata e scarsamente influenti sulla sopravvivenza. La terapia standard è evoluta nel tempo fino a comprendere sia la radioterapia sulle sedi sintomatiche e sulle regioni dove la radiologia ha dimostrato malattia "bulky", sia la chemioterapia intratecale. La radioterapia determina palliazione dei sintomi e permette di trattare sedi non raggiungibili dalla chemioterapia come le radici dei nervi, gli spazi di Virchow-Robin e le zone interne delle lesioni di grosse dimensioni, la chemioterapia intratecale è destinata a trattare le localizzazioni sub-cliniche e le cellule neoplastiche fluttuanti nel CSF. La chemioterapia può essere somministrata sia attraverso sistemi impiantabili quali il catetere di Ommaya (implanted subcutaneous reservoir and ventricular catheter- SRVC) che attraverso ripetute punture lombari. Anche se i due sistemi non sono stati studiati comparativamente nei tumori solidi, è plausibile che la preferenza per l'uno o per l'altro non sia indifferente. Studi sulla somministrazione lombare suggeriscono che il 10-15% delle punture lombari non forniscono tutto il farmaco allo spazio sub-aracnoideo. Inoltre il SRVC consente di utilizzare somministrazioni protratte o continue dei farmaci. Non sono molti i farmaci comunemente impiegati per somministrazione intratecale. La terapia corrente si avvale del Methotrexate, del Thiotepa, dell'Ara-C, usati generalmente in monochemioterapia e somministrazioni ripetute, talvolta sequenziali. Le combinazioni, ormai routinarie nella terapia sistemica, non hanno ancora dimostrato di essere superiori agli agenti singoli quando la via di somministrazione è intratecale. Nell'ambito degli studi preliminari esistono segnalazioni sull'uso dell'Ara-C in formulazione deposito o liposomiale, dell'etoposide, del 5-fluoro-2'-desossiridina, dell'interleukina-2, tutti per somministrazione intratecale. Altre esperienze farmacologiche riguardano nuovi agenti come la Mafosfamida (è un analogo della ciclofosfamida e diversamente da questa non necessita del metabolismo epatico), il Diaziquone (AZQ), il Topotecan, l'ACNU. Un particolare aspetto della terapia intratecale è la possibilità di somministrare anticorpi monoclonali o ligandi biologici come la transferrina e l'EGF (epidermal growth factor) coniugati a tossine, o anticorpi diretti verso antigeni neoplastici coniugati a radionuclidi, o, infine, di poter impiegare la terapia genica. Tutti questi indirizzi hanno visto studi basati su interessanti razionali biologici che fino ad ora hanno prodotto però scarsi risultati clinici.

LE METASTASI MENINGEE. CLINICA E STORIA NATURALE: NEURO-ONCOLOGO

A. Silvani

Dipartimento di Neurooncologia Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

In un paziente, soprattutto se con un'anamnesi oncologica, l'insorgenza di sintomi e segni neurologici che suggeriscono un coinvolgimento a più livelli di: emisferi cerebrali, nervi cranici e radici spinali deve suggerire l'evenienza di una carcinomatosi meningea (CM). In letteratura i sintomi più comunemente riportati sono: cefalea (30-75%), dolori lombari (31-34%), sofferenze radicolari (26-37%) con particolare riferimento alle radici della cauda. Per quanto concerne i segni i più comuni sono le paralisi dei nervi cranici (40%) e le alterazioni dello psichismo (45-65%) di varia gravità da lieve rallentamento fino alla demenza. La cefalea, in altro sintomo frequente, può essere tale da orientare ad un interessamento meningeo o presentare le caratteristiche di quella osservata nell'ipertensione endocranica. Tuttavia questo sintomo può essere ingannevole, presentandosi poco specifica e di non particolare intensità, tanto da essere confuso anche con una forma tensiva.

L'esame del fundus oculi è in genere normale a meno non sia instaurata un'ipertensione endocranica od infiltrazione meningea retro-orbitaria; in questo caso si potrà osservare: calo del visus, edema della papilla e soffusioni emorragiche nei casi più gravi.

Nell'evoluzione della CM il 40% circa dei pazienti svilupperà un idrocefalo con la sintomatologia connessa.

Nelle neoplasie cerebrali primitive il coinvolgimento meningeo autoptico è un fenomeno frequente, meno frequente è che questo risulti clinicamente evidente. Le manifestazioni cliniche per questi istotipi possono essere differenti e condizionate fondamentalmente dall'istologia e dalla sede di partenza delle neoplasie. Così accanto a neoplasie in cui la disseminazione leptomeningea assume un andamento estremamente rapido (es. medulloblastoma) e con una sintomatologia simile a quelle legate a tumori secondari abbiamo incominciato a confrontarci con malattie in cui la disseminazione non rappresenta un andamento drammatico ma spesso si protrae in modo torpido e sfumato dal punto di vista clinico per anche per lunghi periodi. Così non è raro osservare ependimomi od oligodendrogliomi in cui la sintomatologia è sfumata e persiste per molto tempo con storie cliniche anche di anni.

In diagnosi differenziale con le CM entrano tubercolosi, infezioni fungine e sarcoidosi, nonché encefalopatie tossiche e dismetaboliche.



CITOFUORIMETRIA E DIAGNOSTICA LIQUORALE

I. Cordone

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
Diagnostica Onco-ematologica, UOSD Patologia Clinica

Il 5% dei pazienti oncologici sviluppa una meningite neoplastica (MN). La valutazione citologica del liquido cefalo-rachidiano rappresenta il "gold standard" diagnostico per l'identificazione del coinvolgimento del sistema nervoso centrale in neuro-oncologia, tuttavia è un metodo dalla bassa sensibilità con una percentuale elevata di falsi negativi. La prima puntura lombare diagnostica risulta negativa in oltre il 40% dei casi con MN ed il 25 - 30% dei casi citologicamente positivi ha una cellularità del liquor < 4 cell / μ L.

La caratterizzazione citofluorimetrica è uno strumento essenziale nella diagnosi e monitoraggio delle leucemie e dei linfomi e studi recenti hanno segnalato il suo potenziale utilizzo nelle procedure diagnostiche della MN in onco-ematologia (Hegde U et al *Blood* 2005; Fischer P et al *Neurology* 2008). Presso l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena la caratterizzazione citofluorimetrica del liquor viene eseguita di routine in caso di sospetta infiltrazione meningea da neoplasia ematologica. Più recentemente l'approccio è stato esteso alla diagnostica della MN da tumore solido. L'utilizzo di un citofluorimetro a 6 fluorescenze permette l'esecuzione di pannelli a 12/18 anticorpi anche in caso di bassa conta cellulare e piccola quantità di liquor. In 63 pazienti studiati, affetti da Linfoma a Grandi Cellule B (n=32), Mieloma Multiplo (n=6), Leucemia Acuta (n=10), carcinoma (k) della mammella (n=7), tumore neuro-ectodermico (n=4), medulloblastoma (n=2), tumore gliale anaplastico (n=2), nonostante la bassa cellularità (14 cell / μ L, range: 1-6.400) ed una quantità di liquor di 3 mL (range: 1-8), la caratterizzazione fenotipica è stata eseguita con successo in tutti i casi, con una mediana di 1.845 cellule valutabili (range: 105 - 150.000).

La diagnosi citofluorimetrica di MN è stata eseguita in 2/6 casi di mieloma, 8 casi di Linfoma Non Hodgkin e due casi di leucemia a cellule dendritiche. Nell'ambito dei tumori solidi, un 60% (range: 1 - 96) di cellule di grossa taglia CD45 negative è stata identificata nelle MN di k mammella (n=7). Elementi CD56+/CD45 negativi hanno permesso l'identificazione di cellule tumorali nel liquor in casi di tumore neuro-ectodermico, medulloblastoma e gliale anaplastico. In tutti i campioni la popolazione di cellule tumorali è affiancata da un quota di leucociti satelliti rappresentati da linfociti T CD3 positivi, in prevalenza CD4+ e da monociti. Non sono stati osservati casi negativi in citofluorimetria e positivi alla valutazione citomorfologica convenzionale. In 12 dei 54 casi (22%) di monitoraggio citofluorimetrico del liquor per la valutazione della malattia minima residua dopo chemioterapia, la caratterizzazione immunofenotipica ha dimostrato la presenza di cellule tumorali non identificate alla valutazione citomorfologica.

La citofluorimetria del liquor incrementa la sensibilità e specificità dell'identificazione della popolazione tumorale nelle MN. Dimostra inoltre una sensibilità significativamente superiore alla citologia nella valutazione della malattia minima residua in campioni ipocellulari dopo trattamento terapeutico.

LE METASTASI MENINGEE. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

A. Vidiri

Radiologia e Diagnostica per Immagini, Istituto Regina Elena, Roma

Le localizzazioni metastatiche encefaliche possono essere classificate come parenchimali, leptomeningee e durali. TC ed RM sono le tecniche di imaging utilizzate nella valutazione delle metastasi encefaliche. Rari sono i casi di evidenza TC di lesioni leptomeningee in corso di follow-up. Nel sospetto clinico la RM è la tecnica di elezione, in particolare nella dimostrazione del coinvolgimento dei nervi cranici. Il quadro neuroradiologico della leptomeningite metastatica appare caratterizzato da un potenziamento dopo infusione di mdc quasi sempre lineare, lungo gli spazi liquorali; può associarsi un idrocefalo, con segni di riassorbimento liquorale transependimale, mentre rari sono i casi in cui vi è presenza di interessamento leptomeningeo in assenza di potenziamento dopo mdc; in questi pazienti andranno ricercati altri segni quali l'idrocefalo o l'iperintensità di segnale nelle sequenze FLAIR lungo gli spazi liquorali. In RM è poi possibile documentare, in particolare nelle immagini acquisite secondo piani sagittali, la diffusione della malattia lungo la superficie midollare. Il verme cerebellare è spesso la prima sede di localizzazione. La RM è in grado di visualizzare correttamente il coinvolgimento dei nervi cranici, che a volte può essere il solo segno di interessamento metastatico leptomeningeo; l'alterazione è evidenziabile come aumento di dimensioni del nervo che presenta potenziamento dopo mdc; più frequentemente coinvolti appaiono i nervi di maggior calibro come il pacchetto acustico-facciale o il trigemino nel decorso intarcisternale, ma la RM è in grado di dimostrare anche il coinvolgimento di nervi di dimensioni più piccole. Nello studio delle metastasi leptomeningee in RM, particolare importanza hanno le sequenze FLAIR e quelle T1 pesate dopo infusione di mdc che devono essere a strato sottile (3 mm. o meno); nello studio della base cranica e dei nervi cranici possono essere impiegate sequenze che sopprimono il segnale del tessuto adiposo T1 pesate dopo somministrazione endovenosa di mdc. La RM è in grado di dimostrare le localizzazioni secondarie durali, sia nello spazio epidurale come da diffusione da metastasi della teca cranica sia in quello subdurale da diffusione ematogena o da metastasi ossee. Il coinvolgimento durale può essere diffuso, configurando una pachimeningite o localizzato, con aspetto nodulare, lenticolare o a lente biconvessa. Il completamento con sequenze di angio-RM permette poi di dimostrare correttamente l'eventuale coinvolgimento dei seni venosi. La diagnosi differenziale è con i meningiomi, che possono avere caratteristiche neuro radiologiche sovrapponibili; neanche l'edema associato può essere elemento di diagnosi differenziale in quanto presente anche in maniera cospicua nei meningiomi apitici. Da recenti dati della letteratura (J.L. Clarke *Neurology* 2010) emerge come la RM sia superiore all'esame citologico del liquor in particolare nel dimostrare localizzazioni leptomeningee da tumori solidi (88% versus 85%) mentre al contrario l'esame del liquor appare superiore nello studio di localizzazioni da linfomi (48% versus 89%).



METASTASI MENINGEE: QUALE TRATTAMENTO PER QUALE PAZIENTE?

R. Rudà

Unità Operativa Neuro-Oncologia
Dip. Neuroscienze e Oncologia
Università e AOU San Giovanni Battista, Torino

La maggior parte dei pazienti con meningite neoplastica da tumore solido non sono candidati ad una terapia aggressiva in quanto la malattia si presenta in uno stato avanzato della storia neoplastica: a questi pazienti viene offerta solo terapia palliativa.

Un sottogruppo di pazienti (Karnofsky elevato, tumore potenzialmente responsivo) (20-30%) possono trarre beneficio da un approccio terapeutico aggressivo. La sopravvivenza globale dopo trattamenti chemio/radioterapici è di 2-6 mesi, per cui l'obiettivo principale di ogni trattamento è quello di controllare i sintomi/segni neurologici. Si impiegano variabilmente chemioterapia intratecale e chemioterapia sistemica. I farmaci standard sono metotrexate, citarabina e thiotepa. La formulazione liposomiale della citarabina ha dimostrato un vantaggio soprattutto in termini di tollerabilità da parte dei pazienti. Sono in corso di sperimentazione nuovi farmaci sia per via intratecale (mafosfamida, topotecano, etoposide, gemcitabina, rituximab, trastuzumab) che sistemica (capecitabina, bevacizumab, gefitinib e erlotinib).

Un nuovo concetto è al combinazione di terapia intratecale e sistemica di cui esistono alcuni trials in corso: nella mammella capecitabina + depocyt e lapatinib + depocyt, nel polmone topotecano + depocyt e nei tumori cerebrali primitivi temozolomide + depocyt e bevacizumab + depocyt.

Il futuro sarà probabilmente rappresentato dalla profilassi di sottogruppi di pazienti ad alto rischi di sviluppare la meningite piuttosto che il trattamento della malattia ormai attiva.

COMUNICAZIONI SUL TEMA

FREQUENZA, OPZIONI TERAPEUTICHE E SOPRAVVIVENZA DELLA MENINGITE NEOPLASTICA (MN) DA TUMORI SOLIDI NELLA REGIONE PIEMONTE: STUDIO PROSPETTICO DI UNA RETE ONCOLOGICA

L. Bertero*, E. Picco*, E. Trevisan*, L. Tarenzi*, D. Guarneri*, C. Mocellini#, C. Prevost†, S. Cordera§, S. Cattaneo+, C. Geda‡, M. Donadio\$, R. Soffietti*, R. Rudà*

*U.O. Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino-Ospedale San Giovanni Battista, Torino, †U.O. di Neurologia, Alessandria, §U.O. di Neurologia, Aosta
#U.O. di Neurologia, Cuneo, +U.O. di Neurologia, Novi Ligure
‡U.O. di Neurologia, Chivasso
\$U.O. di Oncologia Medica, Ospedale San Giovanni Battista, Torino

Introduzione. La meningite neoplastica (MN) è una grave complicanza neurologica che si verifica nel 5-8% dei tumori e i cui approcci terapeutici non sono ben definiti.

Obiettivi. Nel nostro studio prospettico abbiamo studiato la frequenza, le opzioni terapeutiche e l'outcome della MN da tumori solidi negli ospedali della Rete Oncologica del Piemonte.

Materiali e metodi. Sono state contattate le U.O. di Neurologia e di Oncologia Medica della Regione Piemonte/Valle d'Aosta inviando schede per raccogliere informazioni relative all'anamnesi, ai sintomi e segni neurologici, ai reperti della neuroimmagine, all'esame chimico-fisico e citologico liquorale, il trattamento intrapreso, i risultati e il follow-up. I dati così ottenuti sono stati raccolti e analizzati presso la Neuro-Oncologia dell'Ospedale San Giovanni Battista e l'Università di Torino.

Risultati. Da gennaio 2008 a dicembre 2008 sono stati raccolti 68 pazienti con sospetta MN, poi confermata in 59 pazienti (87%). La diagnosi di MN è stata confermata dall'esame patologico su liquor in 27/59 (46%) mentre in 32/59 (54%) è stata esclusivamente clinico-radiologica. I casi raccolti sono stati 39 femmine e 20 maschi con un'età mediana di 59 anni (range 38-80). La sede del tumore primitivo è stata: mammella in 25/59 (42%), polmone 18/59 (31%), non identificata in 5/59 (8%), gastrointestinale in 4/59 (7%), cute (melanoma) in 3/59 (5%), altra sede in 4/59 (7%). In 55/59 (93%) pazienti la neoplasia primitiva era in progressione al momento della diagnosi di MN mentre in 4/59 (7%) era sotto controllo o assente. In 26/59 (44%) sono state riscontrate coesistenti metastasi cerebrali. La latenza mediana tra primo sintomo e la diagnosi di MN è stata di 4 settimane (range: 0-26 settimane). I trattamenti per la MN sono stati: somministrazione intratecale di citarabina liposomiale (Depocyt) in 14/59 (24%), radioterapia (WBRT o RT focale su malattia bulky) in 12/59 (20%), chemioterapia intratecale+RT in 2/59 (3%), asportazione malattia spinale bulky 1/59 (2%). In 30/59 (51%) pazienti, dato l'avanzato stato della malattia sistemica e/o le gravi condizioni neurologiche, è stata posta indicazione alla sola terapia di supporto. La sopravvivenza mediana è stata di 6,8 settimane. È stata eseguita un'analisi multivariata su vari fattori clinici e diagnostici; il solo parametro che ha influenzato la sopravvivenza è stato il Karnofsky > 60 (p<0.0042).

Conclusione. Questo è il primo studio regionale basato su una rete ospedaliera ed evidenzia come questa complicanza sia "relativamente rara". La diagnosi, talora difficile, viene facilitata da un approccio multidisciplinare e la diagnosi neuro-radiologica sta assumendo un ruolo crescente. La terapia può essere variabile, spesso "personalizzata" e ha un ruolo palliativo. I dati di sopravvivenza di questo studio ne riflettono la natura osservazionale (non casi selezionati presso centri di riferimento altamente specializzati). Un ruolo importante di questo progetto è stato infine promuovere sul territorio le conoscenze su questa complicanza del malato oncologico, premessa indispensabile per un eventuale studio terapeutico.



LA RACHICENTESI NELLE METASTASI MENINGEE: UTILITÀ E LIMITI NELL'ANALISI DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO

R. Pedersini¹, T. Sava², R. Nortilli³, A.M. Musso⁴, T. Franceschi⁵, E. Buffone⁶, D. Orrico⁷, S. Marangoni⁷, S. Grisanti¹, E. Simoncini¹, C. Dealis⁷, M.G. Passarin⁶

¹U.O.C. di Oncologia, Spedali Civili - Brescia; ²U.O.C. di Oncologia, ³Oncologia Medica, ⁴U.O.C. di Neurologia, Azienda Ospedaliera - Universitaria Integrata - Verona; ⁵U.O.C. di Oncologia, ⁶U.O.C. di Neurologia, ULSS 22-Ospedale Orlandi-Bussolengo (Verona); Dipartimento di Patologie Neurologiche, U.O. di Neurologia, Ospedale Santa Chiara - Trento; ⁷U.O.C. di Oncologia, Ospedale Centrale - Bolzano

Introduzione. I progressi nell'approccio diagnostico e terapeutico dei tumori solidi e dei disordini linfoproliferativi ha contribuito al prolungamento della sopravvivenza, ma ha comportato un incremento dell'incidenza di recidiva in sede leptomeningea. L'invasione meningeale da parte di cellule neoplastiche o meningite carcinomatosa (MC), rappresenta quindi una complicanza comune in neuro-oncologia. Si tratta di una malattia a rapida evoluzione infausta, che interessa tutto il neurasse, con una grande variabilità di manifestazioni cliniche. I trattamenti attuali riescono solo in minima parte a modificare la mediana di sopravvivenza dei soggetti affetti. In letteratura è riportato che uno degli esami più utili nella diagnosi di MC è l'identificazione di cellule neoplastiche nel liquor. La citologia liquorale risulta positiva in circa il 45% dei casi alla prima puntura lombare, sale invece all'80% al secondo esame, per tale motivo viene raccomandato un secondo test se il primo risulta negativo. La Risonanza Magnetica con gadolinio (RM-Gd), costituisce oggi la tecnica di scelta nel sospetto diagnostico di MC. L'imaging standard è esteso a tutto il neurasse con sequenze pesate in T1, con e senza mezzo di contrasto, in combinazione con soppressione del grasso e sequenze in T2 pesate. La RM-Gd ha dimostrato di avere una sensibilità nettamente superiore alla Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) con m.d.c. Esiste però ancora alla RM, un'incidenza di circa il 30% di falsi negativi.

Materiali e metodi. In questo studio retrospettivo sono state analizzate le modalità diagnostiche, le strategie terapeutiche ed i fattori prognostici di 37 pazienti con MC da tumore solido.

Risultati. La diagnosi era stata formulata clinicamente, radiologicamente e con puntura lombare in 29 casi, in 8 pazienti lo studio diagnostico non era stato completato con l'esame del liquor. La presenza di cellule neoplastiche alla prima rachicentesi è stata documentata in 3 pazienti (14%), in 6 pazienti (20%) lo studio del liquor aveva evidenziato un danno di barriera. Il trattamento chemioterapico intrarachide era stato effettuato in 3 pazienti (8%), 10 pazienti (27%) avevano ricevuto chemioterapia sistemica, 7 pazienti (19%) radioterapia, 14 pazienti (38%) la sola terapia sintomatica, 3 pazienti hanno ricevuto un trattamento di derivazione (8%). Dai nostri dati emerge che la sensibilità della RM nella diagnosi di MC è del 94%, mentre quella della rachicentesi al primo esame è solo del 10%.

Conclusioni. Nella nostra casistica RM-Gd si è confermato l'esame più sensibile per la diagnosi di MC, mentre la puntura lombare in questo setting è risultata poco utile. Considerata l'invasività della metodica, la rapidità d'evoluzione e la prognosi sfavorevole della patologia, riteniamo che la puntura lombare debba essere considerata solo in una popolazione selezionata di pazienti candidati a trattamenti chemioterapici da somministrare per via intratecale o nei casi in cui la clinica e il neuroimaging non siano diagnostici.

METASTASI LEPTOMENINGEE: CHEMIOTERAPIA LOCO-REGIONALE E TERZOVENTRICOLOCISTERNOSTOMIA ENDOSCOPICA

P.A. Oppido, E. Morace, F. Cattani, A. Pace, C.M. Carapella

Neurochirurgia IFO Istituto Regina Elena, Roma

Introduzione. 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 in presenza di localizzazione intracranica con dilatazione ventricolare è possibile la chemioterapia loco-regionale attraverso un serbatoio di Ommaya ventricolare. 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 può essere insufficiente e facilitare la disseminazione neoplastica nel peritoneo, anche in corso di chemioterapia sistemica. La terzoventricolocisternostomia (ETV) neuroendoscopica è oggi considerata la terapia chirurgica elettiva dell'idrocefalo ipertensivo nei pazienti oncologici, anche perché non ha il rischio di disseminazione. Seguendo questo razionale trattiamo la ML con la somministrazione intraventricolare di cytarabina liposomiale mediante Ommaya, ed in caso di idrocefalo ipertensivo da ML associando la ETV endoscopica.

Metodi. Dal 2006 Abbiamo selezionato 23 pazienti di cui 7 affetti da idrocefalo ipertensivo. L'origine delle metastasi era: 13 da K mammella, 5 da K polmone, 1 da K vescica, 3 da glioma maligno e 1 da medulloblastoma. La diagnosi era basata sulla positività nel liquor di cellule tumorali, confermata dalla citometria di flusso liquorale, e sulla RMN che mostrava aree irregolari di diffusa di iperintensità leptomeningea ed ependimale, associata a dilatazione ventricolare. In tutti i pazienti si posizionava nella un catetere ventricolare con serbatoio di Ommaya, per la chemioterapia intraventricolare ed in 7 casi si derivava l'idrocefalo mediante ETV. In VII giornata iniziava la somministrazione intraventricolare di cytarabina liposomiale, alla dose di 50 mg ogni 2 settimane.

Risultati. Nei 7 casi di idrocefalo 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. In tutti i casi non si verificavano complicanze chirurgiche, né infezioni. Un paziente decedeva per embolia polmonare prima di iniziare la chemioterapia. Gli altri pazienti erano sottoposti da 2 a 9 infusioni intratecali, sospesa in 8 casi per la comparsa di segni di tossicità. La sopravvivenza variava da 2 a 11 mesi.

Conclusioni. La chemioterapia intraventricolare è un trattamento intensivo valido in casi selezionati di ML. La scelta della cytarabina liposomiale riduce la frequenza delle somministrazioni, con minor rischio di infezione ed una tossicità accettabile. Quando le ML si manifestano 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 miniminvasiva e più breve, può essere considerata una terapia palliativa che, associata alla terapia intratecale, intende migliorare la qualità della vita e la prognosi.



LE MENINGITI NEOPLASTICHE DA NEOPLASIA CEREBRALE PRIMITIVA

E. Picco, L. Bertero, E. Trevisan, L. Tarenzi, R. Soffietti, R. Rudà

U.O. Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale S. Giovanni Battista, Università di Torino

Background. La meningite neoplastica è la disseminazione di una neoplasia sistemica o primitiva del sistema nervoso centrale alla pia madre, allo spazio sub aracnoideo, al liquor cerebrospinale e alla membrana aracnoidea. L'incidenza della meningite neoplastica nei tumori cerebrali primitivi è pari a circa il 10%. Gli obiettivi del trattamento nella meningite neoplastica sono la stabilizzazione o, quando possibile, il miglioramento dei sintomi neurologici e il prolungamento della sopravvivenza.

Obiettivo. Lo scopo di questo studio è stato indagare le principali caratteristiche alla diagnosi, l'impatto dei trattamenti e l'outcome dei pazienti.

Materiali e metodi. Sono descritti 16 pazienti con meningite neoplastica da tumore cerebrale primitivo raccolti tra il 2006 e il 2010. La diagnosi è stata ottenuta mediante la valutazione clinica, lo studio radiologico di risonanza (RM) e l'esecuzione di esame citologico liquorale. La citarabina liposomiale (Depocyte 50 mg) è stata somministrata per via lombare a 8/16 (50%) pazienti ogni 2 settimane per 10 settimane (fase di induzione); a seguire è stata somministrata una volta al mese come mantenimento fino alla progressione. In 6/16 (37,5%) pazienti è stata associata una chemioterapia sistemica. La radioterapia esterna sulla malattia bulky spinale è stata effettuata in 1/16. In 3/16 pazienti è stata praticata solo una terapia palliativa di supporto per malattia troppo avanzata.

Risultati. Gli istotipi principali sono stati il glioblastoma 5/16 (31,25%) e il medulloblastoma 5/16 (31,25%), seguiti da astrocitoma anaplastico 2/16 (12,5%), germinoma 1/16 (6,25%), ependimoma 1/16 (6,25%), melanocitoma meningeo spinale 1/16 (6,25) e oligo-astrocitoma 1/16 (6,25%). I segni e sintomi più frequenti alla diagnosi sono stati le rachialgie (37,5%), la cefalea (25%) e i deficit motori (25%). Il Karnofsky performance status mediano è stato di 80. Al momento della diagnosi la malattia era in progressione nel 75% dei casi e stabile nel 18,75%. In 1 caso la diagnosi di meningite neoplastica è stata contemporanea alla lesione primitiva. Ad oggi in 9/16 (56,25%) pazienti è stata evidenziata una risposta clinica ai trattamenti con il miglioramento dei sintomi neurologici. La latenza mediana tra la diagnosi del tumore cerebrale primitivo e di meningite neoplastica è stata di 27,8 mesi.

Conclusioni. Grazie all'avanzamento nelle strategie terapeutiche la meningite neoplastica sembra essere una complicanza dei tumori cerebrali primitivi in progressivo aumento di frequenza. La chemioterapia sistemica in associazione alla chemioterapia per via intratecale hanno portato a risultati incoraggianti sulla riduzione dei segni e dei sintomi neurologici e sulla sopravvivenza.

METASTASI LEPTOMENINGEE. LA NOSTRA ESPERIENZA

A. Rotilio*, A. Della Puppa*, O. Rustemi*, M. Rossetto*, R. Manara**, F. Berti°, F. Zustovic°, M.P. Gardiman^, R. Scienza*

**UOC di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Università di Padova*

***Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Università di Padova*

°Unità di Radioterapia, IOV IRCCS, Padova

°°Unità di Oncologia, IOV IRCCS, Padova

^Unità di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

Le metastasi meningee costituiscono un raro evento nella pratica clinica. Tuttavia, la diffusione di mezzi diagnostici sempre più raffinati consente oggi di riconoscere più precocemente e con migliore dettaglio tali patologie.

Prendiamo spunto da un caso di recente osservazione che presenta caratteristiche peculiari, sia per le modalità di esordio, sia per la successiva evoluzione, documentata passo-passo principalmente mediante Neuroimaging, attraverso esami seriati, fino alla definizione istologica ottenuta mediante biopsia allargata delle leptomeningi con approccio craniotomico economico.

La diagnosi del caso presentato è di Astrocitoma. L'aspetto clinico, radiologico, i reperti macroscopici e l'istologia vengono messi a confronto. Il caso riportato, che riteniamo particolarmente rappresentativo, ci consente poi di estendere la discussione attraverso la nostra casistica e l'aggiornamento della letteratura.

Molti aspetti costituiscono oggetto discussione, in particolare:

- Le vie di diffusione della malattia.
- Le caratteristiche istologiche e di sede delle neoplasie che tendono a diffondere attraverso il liquor.
- Le procedure diagnostiche che consentano una rapida e attendibile definizione diagnostica.
- Il trattamento possibile.



TRATTAMENTO DELLE CARCINOMATOSI MENINGEE CON ARA-C LIPOSOMIALE (DEPOCYTE): ESPERIENZA ISTITUZIONALE

P. Gaviani, A. Silvani, *E. Corsini, E. Lamperti,
A. Botturi, B. Pollo, A. Salmaggi

UO Neuro-Oncologia, *Laboratorio Analisi,
§UO Neuropatologia, Fondazione IRCCS Istituto Carlo Besta Milano

Introduzione. La carcinomatosi meningea può essere il risultato della disseminazione di tumori primitivi del SNC (1-2%) o di tumori extracerebrali (4-15% tumori solidi e 5-15% leucemia o linfomi). Il riscontro di cellule tumorali (CTM) nel liquor rappresenta il "gold standard" diagnostico. La prognosi della carcinomatosi meningea rimane infausta ed i trattamenti hanno purtroppo un significato palliativo. Un sottogruppo di pazienti può beneficiare di una terapia aggressiva (remissioni di 10-18 mesi in neoplasie ematologiche e della mammella). Mentre l'utilità della CT sistemica è ridotta dalla scarsa capacità di attraversamento della BEE, la chemioterapia intratecale (con Metotrexate, Cytarabina e Thiotepa ad alte dosi) permette di ottenere nel liquor concentrazioni terapeutiche elevate con tossicità ematologica contenuta.

Obiettivi. In questo lavoro presentiamo pazienti con disseminazione leptomeningea di tumori cerebrali primitivi o di tumori extracerebrali trattate con Ara-C liposomiale (Depocyte®).

Materiali e metodi. Abbiamo trattato con terapia intratecale con citarabina liposomiale (Depocyte®) 14 pazienti con carcinomatosi da tumore extracerebrale e 15 pazienti con carcinomatosi da tumore primitivo del SNC. In tutti i pazienti la diagnosi di carcinomatosi è stata eseguita sulla base di MRI ed esame liquorale.

Nei pazienti la citarabina liposomiale (DepoCyte) alla dose di 50 mg è stato somministrato ogni due settimane per un mese di induzione; i pazienti che hanno risposto sono stati trattati con 3 mesi addizionali di terapia di consolidamento.

Risultati e conclusioni. Il numero medio di cicli è stato di 3 per i tumori extra SNC e 6 per i tumori SNC. L'85% di pazienti hanno completato il primo mese di induzione ed il trattamento è stato solitamente ben tollerato ed eseguito nella maggior parte dei pazienti in regime di DH. Nei tumori extracerebrali il TTP mediano è stato di 49 giorni e la mediana di sopravvivenza è stata di 88 giorni (range 1-515). Nei tumori primitivi del SNC la mediana di sopravvivenza è stata di 180 giorni (range 20-300).

Il trattamento è stato solitamente ben tollerato; gli effetti collaterali più importanti sono stati la cefalea ed il dolore in sede dorso lombare; entrambi i sintomi sono stati transitori e reversibili e hanno risposto al trattamento steroideo. Dalla comparazione delle immagini strumentali con i risultati clinici i soli pazienti che hanno presentato un vantaggio clinico e strumentale sono quelli in cui la malattia si presentava sotto forma di enhancement lineare mentre nella nostra esperienza un enhancement nodulare ha un significato prognostico negativo per quanto concerne l'utilizzo del Depocyte e la malattia in genere.



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA

Sessione Educazionale

Comunicazioni sul tema



SESSIONE EDUCAZIONALE

TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA: MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

S. Striano

*Centro dell'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche,
Università Federico II, Napoli*

La frequenza delle crisi epilettiche nei pazienti con tumori cerebrali primitivi o metastatici è elevata, con un range tra il 30 ed il 70% in relazione alla sede, alla grandezza, alla velocità di crescita e al tipo istologico del tumore.

Molto frequentemente le crisi sono il sintomo inaugurale che conduce alla diagnosi di tumore cerebrale. Le crisi sono di tipo focale, con varia modalità di espressione sul piano semeiologico in relazione alla sede ed ai *networks* coinvolti, o secondariamente generalizzate. La frequenza delle crisi come sintomo di esordio e l'Epilessia sono in rapporto alla sede della lesione e al volume in relazione al grado del tumore: tumori di alto grado a crescita rapida, in particolare se situati in strutture profonde hanno bassa propensione a esprimersi con crisi; tumori di basso grado, di maggior volume, ed in particolare coinvolgenti il lobo temporale o l'insula si manifestano generalmente con crisi in assenza di altri sintomi. Molti pazienti presentano una condizione cronica (*tumor associated Epilepsy*, TAE), anche residuale in pazienti chirurgicamente guariti, spesso difficile da trattare. La farmacoresistenza può anche svilupparsi tardivamente nel corso della malattia; in ogni caso i peculiari meccanismi fisiopatologici in gioco, e la frequente necessità di terapie associate con le conseguenti interazioni farmacocinetiche, richiedono una particolare attenzione nella gestione farmacologica di questi pazienti.

Probabilmente l'origine delle crisi e della possibile farmacoresistenza nei tumori cerebrali è multifattoriale, e meccanismi diversi giocano ruoli di diversa importanza in relazione al tipo di tumore. I tumori displasici, con la massima propensione a produrre crisi, sono intrinsecamente epilettogenici in conseguenza delle caratteristiche cellulari, della loro architettura, dello sbilanciamento tra meccanismi inibitori ed eccitatori, del rilascio di neurotrasmettitori o neuromodulatori. Tumori a crescita rapida possono indurre crisi attraverso danno tissutale, come necrosi e deposito di emosiderina.

In altri tipi di tumore le lesioni sono di per sé probabilmente inerti, e l'attività epilettica origina nella corteccia adiacente al tumore. Modificazioni del tessuto peritumorale includono una migrazione neuronale aberrante, modificazioni delle vescicole sinaptiche, modificazioni locali delle concentrazioni dei neurotrasmettitori con sbilanciamento GABA/GLU, modificata espressione delle *gap-junctions*, modificazioni locali del pH e delle concentrazioni ioniche extracellulari, produzione di citokine e TNF, etc.

Oltre alle intrinseche proprietà epilettogene di alcuni tumori, fenomeni di *kindling*, di epilettogenesi secondaria e lo sviluppo di una *dual pathology* possono contribuire alla comparsa di farmacoresistenza, in particolare nei tumori temporali. Inoltre specifiche alterazioni nei siti recettoriali dei principali antiepilettici, come quelli attivi sui canali di membrana per il sodio, potrebbero ridurre l'affinità o l'efficacia degli antiepilettici sui loro *targets* (*target hypothesis*), e una sovraespressione di proteine di membrana (*multidrug transporters*) a livello endoteliale potrebbe limitare la concentrazione dei farmaci nelle cellule (*transporter hypothesis*). Strategie differenziate possono essere pertanto necessarie nel trattamento della TAE e nella prevenzione della farmacoresistenza.

TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA. TERAPIA CHIRURGICA: STRATEGIE

M. Scerrati

*Clinica di Neurochirurgia, Università Politecnica delle Marche,
AOUOR, Ancona*

Le epilessie tumorali appartengono al più vasto capitolo delle epilessie sintomatiche, causate da alterazioni cerebrali strutturali documentate, nello specifico di natura neoplastica. I tumori rappresentano il 3.5-5% di tutte le cause di epilessia, in particolare nella fascia di età compresa tra 35 e 55 anni e nei tumori di basso grado (sino al 75-95% per gli oligodendrogliomi). Scopo primario del trattamento chirurgico rimane, oltre alla rimozione del tumore la soppressione delle crisi. Per questo è sempre necessario ricorrere ad una adeguata valutazione pre-operativa, allo scopo di definire i rapporti tra lesione strutturale (tumore) ed epilessia. Numerosi sono i dati in letteratura che discutono le diverse strategie seguite nel trattamento di tale complessa condizione patologica: asportazione della sola lesione (lesionelectomia) o estensione della resezione anche al tessuto cerebrale interessato dalla scarica critica, ruolo delle indagini invasive (Stereoelettrocorticografia, Elettrocorticografia), impatto di potenziali fattori prognostici come estensione della asportazione, istologia, età, durata e frequenza delle crisi. Tutti tali componenti debbono essere tenute in adeguata considerazione nella pianificazione del programma chirurgico, avendo sempre ben presente la necessità e la rilevanza, ai fini di una corretta condotta e del conseguimento del miglior outcome, di un approccio integrato multidisciplinare che raccolga l'esperienza di competenze professionali diverse.



EMERGENZE EPILETTOLOGICHE

M. Riva

SC Neurologia, AO Provincia di LODI

La applicabilità clinica delle evidenze scientifiche e sperimentali disponibili, nello specifico contesto operativo e per il singolo paziente, in Oncologia, assume un ruolo ancor più rilevante.

In questo capitolo ci occuperemo di:

- soggetti adulti
- con tumore cerebrale sopra o sotto-tentoriale
- che richiedono una valutazione/gestione in emergenza-urgenza
- per il sintomo crisi o stato di male epilettico.

La stratificazione prevede:

- 1° episodio o recidiva di crisi (in paziente già in profilassi AE);
- tumore noto o alla prima diagnosi;
- paziente che ha o NON ha (e non si prevedono) in corso terapie complementari (citotossiche, citostatiche);
- provoked versus unprovoked late seizure.

L'analisi del contesto ambientale descrive la gestione della fase:

- pre-ospedaliera
- in ER
- in ICU.

A) Fase Pre-Ospedaliera

Le crisi epilettiche rappresentano la 7^a causa di trasporto urgente in ambulanza e il 5% delle chiamate sono seizure-related, ripetute per lo stesso paziente nel 10% dei casi e per crisi subentranti/stato di male nel 14%. In una percentuale variabile dal 4 al 12% di tutti gli episodi di stato di male trattati in emergenza vi era una sottostante neoplasia.

L'epilessia costituisce un problema clinico rilevante nei pazienti neuro-oncologici che presentano crisi nel follow-up post-chirurgico in percentuale variabile dal 15 al 25% e che in un quarto circa dei casi presenta livelli subterapeutici del farmaco AE in corso. Considerato che l'epilessia tumorale è, in generale, di difficile controllo e che lo stato di male epilettico costituisce un'emergenza sanitaria a cui si associa una mortalità del 17-23% nei vari studi, diventa rilevante la gestione della fase pre-ospedaliera nell'ambiente domestico e durante il trasporto. I fattori determinanti l'outcome più sfavorevole sono: la durata delle crisi, l'età avanzata e l'eziologia legata a fattori scatenanti (come i bassi livelli plasmatici dell'AE, l'astinenza da alcool e la febbre).

Uno studio randomizzato in doppio-cieco dimostra la superiorità, statisticamente significativa, sulla durata dello stato di male del trattamento immediato con benzodiazepine (lorazepam o diazepam senza differenze fra i due farmaci) rispetto al placebo e successivo trattamento ospedaliero.

La precocità dell'intervento dovrebbe quindi essere estesa laddove possibile all'insorgenza delle crisi.

L'informazione/istruzione del paziente, e soprattutto dei parenti, sulla gestione al domicilio del problema epilessia (e delle altre possibili complicanze) dovrebbe, a nostro avviso, essere parte integrante del colloquio alla dimissione dopo la prima diagnosi di neoplasia cerebrale (Raccomandazione). Questo compito di educazione sanitaria dovrebbe essere svolto dal Centro NeuroOncologico di riferimento, che otterrebbe anche il vantaggio di prevenire inutili modificazioni del piano terapeutico avviato da parte dei MMG o di PS, eventualmente coinvolti e non specificatamente addestrati. Dovrebbe focalizzare l'attenzione su:

1. corretto riconoscimento delle crisi parziali solo sensitive, complesse o motorie molto limitate;
2. distinzione fra crisi parziale e generalizzata, ma dal punto di vista pratico, nella nostra esperienza, si è rivelato più utile sottolineare al paziente/parente la conservazione dello stato di coscienza, della collaborazione e della possibilità di deglutizione in caso di crisi parziale;

3. seguire lo schema assistenziale riportato nella tabella presentata;
4. identificare e prevenire eventuali fattori scatenanti: scarsa compliance al farmaco AE, febbre intercorrente, utilizzo di alcuni antibiotici, troppo precoce e rapida riduzione dello steroide, eventualmente in corso, abuso di alcoolici etc.

Il personale del Servizio 118 deve garantire, durante il trasporto in ospedale, il monitoraggio e la correzione dei parametri vitali: ipotensione, aritmie, compromissione respiratoria e il trattamento farmacologico delle crisi, se non ancora attuato.

B) Fase Ospedaliera

All'arrivo in PS gli obiettivi assistenziali generali comuni sono:

1. controllo dei parametri vitali (compreso: ipoglicemia, acidosi lattica, rabdomiolisi etc);
2. stabilire l'eziologia;
3. definire un programma.

Quindi si diversificano secondo se il paziente presenta ancora crisi/stato di male o no. Il successivo iter viene stabilito invece in base alle caratteristiche biologiche del tumore e al programma oncologico di trattamento del paziente come descritto nei diagrammi di flusso 1 e 2 presentati.

Alcune considerazioni meritano particolare attenzione:

- le crisi nei pazienti neurooncologici hanno un esordio più frequentemente parziale e successivamente si generalizzano anche se la 1^a fase può essere talmente breve da passare inosservata. Di conseguenza la scelta del farmaco AE in questa particolare tipologia di pazienti deve essere fatta più sulle peculiarità della popolazione in esame che sul tipo di crisi;
- le indicazioni esposte sono essenzialmente tratte da JAMA rispetto al quale abbiamo scelto la durata di tempo minima (5 minuti) per avviare il trattamento e proposto anche il VPA (non approvato dalla FDA per uso ev nella gestione dello stato di male) con lo scopo del carico ev per la successiva prosecuzione orale;
- i dosaggi dei farmaci non si discostano rispetto alla popolazione epilettica in generale;
- solo il 5% circa dei pazienti risponde alla fenitoina ev dopo il fallimento delle BDZ ev, perciò alcuni epilettologi suggeriscono direttamente il passaggio in carico ICU per il drip di anestetico;
- l'EEG si rende indispensabile (se disponibile) in quanto il 20% almeno dei pazienti "cl clinicamente-responders" continua ad avere crisi elettriche;
- mancano adeguati studi di confronto efficacia-tossicità sia per i farmaci di più recente commercializzazione (fosfenitoina, valproato e levetiracetam parenterale) o di prossima introduzione (lacosamide) sia per gli anestetici lidocaina, ketamina, pentobarbital e thiopental, isofluorano e propofol in drip.

Vengono quindi presentate, nella relazione, le flow-chart gestionali proposte alla discussione generale.



COMUNICAZIONI SUL TEMA

EPILESSIA TUMORALE IN TRATTAMENTO CON LEVETIRACETAM: ANALISI CLINICO-EEGRAFICA DI UNA SERIE LOCALE

R. Spagliardi, V. Badioni, E. Vitelli, G. Colturani, S. Iurlaro, S. Sperber, A. Zilioli, C. Vincitorio, E. Domina, M. Riva

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

Introduzione - obiettivi. Abbiamo effettuato uno studio retrospettivo per analizzare la nostra esperienza nel trattamento dell'epilessia tumorale con levetiracetam (LEV), allo scopo di verificare l'aderenza alle linee guida cliniche e se i nostri risultati in termini di efficacia e tollerabilità del LEV sono in accordo con i dati pubblicati in letteratura.

Materiale - metodi. Nella casistica sono compresi solo pazienti adulti con neoplasia primitiva cerebrale sia prima che dopo l'intervento NCH. Tutti i casi sono stati classificati in base all'istologia tumorale. Abbiamo considerato pazienti che hanno avuto una crisi epilettica come modalità d'esordio della neoplasia, pazienti ai quali è stata data una terapia di profilassi, o pazienti che hanno presentato crisi nel follow-up.

Sono state prese in esame le variabili demografiche, la data della prima crisi e le eventuali recidive, la terapia e le sue eventuali modifiche, l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci, i parametri elettroencefalografici in corso di terapia (sono stati eseguiti almeno 2 esami EEG, il primo alla diagnosi e almeno 1 controllo durante il follow-up).

Risultati. Abbiamo osservato 20 casi di pazienti con neoplasia cerebrale primitiva (età mediana 63, range 19-81; 10 M - 10 F). Sono stati analizzati 11 pazienti con meningioma (in 2 anaplastico), 4 con GBL, 5 con glioma low-grade. L'asportazione chirurgica è stata eseguita in 12 pazienti: 3 con GBL, 8 con meningioma, 2 con glioma low-grade. I 4 pazienti con GBL sono stati tutti trattati con CT e RT; quest'ultima è stata eseguita anche nei 2 pazienti con meningioma anaplastico. Il follow-up dalla 1^a crisi: sintomatica di malattia nel 70% dei casi, ad esordio tardivo nel follow-up nel 20% dei casi e infine in profilassi primaria nel 10% dei casi è stato di 18 mesi (range 1-99). In 9 pazienti (45%) il LEV è stato somministrato come primo AED. Di questi, in 6/9 si è osservato nel follow-up una persistente condizione seizure-free. In 2/9 sono intervenute complicanze (stato epilettico), che hanno richiesto l'incremento della posologia del LEV e l'aggiunta di altri AED. In 1/9 il LEV è stato sospeso per leucopenia e si è effettuato uno switch al topiramato. Negli altri 11 pazienti (55%) si è proceduto alla introduzione di LEV (8 switch, 3 add-on) per insufficiente risposta terapeutica o per effetti avversi causati dal primo AED: in 5 casi per scarso controllo delle crisi (pazienti precedentemente trattati con carbamazepina o clonazepam o topiramato); in 2 casi per alterazione degli indici di funzionalità epatica o disturbi gastro-enterici (da carbamazepina o fenitoina); in 2 per eccessiva sedazione (da carbamazepina o fenitoina); in 1 caso per leucopenia (da carbamazepina); infine in 1 per interazione con concomitante TAO (caso trattato con fenitoina come I AED). Nei 5 casi in cui LEV è stato introdotto per inefficacia dello schema terapeutico precedente si è ottenuta una riduzione >75% delle crisi in 3 casi, una riduzione >50% in 1, nessun risultato in 1. I reperti elettroencefalografici dei pazienti considerati mostrano generalmente anomalie lente focali congrue con la sede della neoplasia; solo in 3 casi (2 dei quali hanno presentato crisi epilettica come manifestazione d'esordio) sono state rilevate franche anomalie epilettiformi nell'EEG eseguito alla prima osservazione. Questi ultimi 3 pazienti, trattati con LEV (2 come I AED, 1 dopo switch da carbamazepina) hanno presentato un sensibile miglioramento EEGrafico nel follow-up, durante il quale

si è osservata regressione delle anomalie epilettiformi pur persistendo le anomalie lente focali. Peraltro nei 5 pazienti in cui il LEV è stato introdotto per inefficacia del I AED, al miglioramento clinico (riduzione >75% delle crisi in 3 casi) non ha corrisposto un apprezzabile miglioramento EEGrafico.

Conclusioni - discussione. Nella maggior parte dei casi il farmaco di prima scelta è stato il LEV, un AE non-induttore di enzimi CYP450 e non sensibilizzante, scelta indicata in caso di successiva CT o RT, come pure nei pazienti candidati alla chirurgia. Qualora la terapia antiepilettica fosse stata introdotta dai Neurochirurghi dopo l'intervento con un farmaco tradizionale (generalmente fenitoina), successivamente è stata modificata. Dall'analisi della nostra casistica trattata con LEV, come primo AED oppure dopo switch o add-on per inefficacia o scarsa tollerabilità dell'AED precedente, si constata una buona efficacia del LEV (12/20 pazienti mantengono la condizione seizure-free nel follow-up; 4/20 ottengono una significativa riduzione della frequenza delle crisi dopo switch o add-on con LEV) e un'ottima tollerabilità (1 solo drop-out per leucopenia). Si constata nel complesso una buona efficacia del LEV e un'ottima tollerabilità, in ragione anche della mancata influenza sul quadro clinico neurologico generalmente già compromesso e sulla mancata interazione con i trattamenti concomitanti (CT). Il LEV si conferma quindi, a nostro avviso, come farmaco "ideale" nel trattamento dell'epilessia tumorale, anche in considerazione della disponibilità della soluzione iniettabile in vena, efficace -anche nella nostra esperienza- per il controllo dello stato di male.



IL CONTROLLO DELLE CRISI COMIZIALI NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI TEMPORALI

M. Riva, F. Raneri, G. Casaceli, F. Portaluri, E. Fava, S.M. Gaini, L. Bello

Neurochirurgia, Dipt di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Milano, e DDEP, Dipartimento Interaziendale di Diagnostica Epilettologica PreChirurgica, Regione Lombardia

Introduzione e obiettivi. Le crisi comiziali sono spesso il segno di presentazione nei pazienti affetti da tumore cerebrale in sede temporale. Le crisi comiziali, inoltre, influenzano la qualità di vita di questi pazienti durante l'intero decorso della malattia. Lo scopo di questo studio è l'analisi: i) della frequenza e del controllo delle crisi comiziali nei pazienti con tumori temporali; ii) dell'influenza di volume e istotipo tumorale, tipo di intervento chirurgico, trattamento chemio- o radioterapico sulla frequenza e il controllo degli episodi comiziali.

Materiali e Metodi. Cento-ventuno (121) pazienti ricoverati c/o il nostro dipartimento tra il 2006-2009 sono stati inclusi. Di questi, 57 erano affetti da glioma a basso grado (i.e. Low-grade glioma, LGG), 4 da tumore disembrionico neuroepiteliale (DNT) e 60 da glioma ad alto grado di malignità (i.e. high-grade glioma, HGG). 88 tumori (i.e. 73%) erano localizzati nel lobo temporale sin. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento neurochirurgico mediante ausilio di tecniche di mappaggio corticale e sottocorticale e di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio. Inoltre, in casi selezionati, sono stati effettuati uno studio videoEEG pre-operatorio e una correlazione tra le registrazioni elettrocorticografiche (ECoG) intraoperatorie e la resezione dei foci epilettogeni.

La resezione è stata effettuata secondo i limiti funzionali. L'entità di resezione è stata valutata sulle sequenze RM FLAIR volumetriche nell'immediato periodo post-operatorio (i.e. entro 48 ore) o al terzo mese di follow-up, secondo i criteri di Berger. La frequenza delle crisi è stata valutata nel periodo pre-operatorio, post-operatorio e a distanza dall'intervento (1 aa e Follow-up medio 2.8 anni) secondo i criteri di Engel. Questo dato è stato correlato con i parametri clinici (volume tumorale, istologia, tipo di resezione chirurgica, schema chemioterapico, radioterapia).

Risultati. Tutti i pazienti hanno presentato crisi comiziali (Classe I = 44, 36.4%; Classe II = 23, 19.0%; Classe III = 43, 35.5%; Classe IV = 11, 9.1%). Il 68% dei pazienti in Classe I era affetta da HGG; i pazienti in Classe III o IV presentavano invece una maggior quota di LGGs di grande volume. La maggior parte di questi pazienti assumeva una politerapia anti-comiziale. I pazienti in Classe I che sono stati sottoposti a completa tumorectomia o a tumorectomia associata a ippocampectomia sono risultati ancora in Classe I ad un anno, compresi due pazienti affetti da DNT. Il 91% dei pazienti in Classe II, sottoposti a completa tumorectomia o a tumorectomia associata a ippocampectomia, hanno avuto modificazione dello loro stato clinico, risultando in Classe I al controllo. Coloro che hanno ricevuto una resezione parziale (i.e. residuo tumorale >10 ml, 9%) sono invece risultati ancora in Classe II nel decorso post-operatorio. Il 65% dei pazienti in Classe III-IV, sottoposti a completa tumorectomia o a tumorectomia associata a ippocampectomia, sono risultati in Classe I al controllo ad un anno. Uno scarso controllo delle crisi in questo gruppo di pazienti era associato a resezione tumorale parziale. La tumorectomia semplice non ha condotto a un controllo delle crisi comiziali nei pazienti Classe III-IV affetti da DNT. In questa categoria di pazienti, invece, la valutazione videoEEG e la tumorectomia associata a resezione del focus epilettogeno sono associati ad un controllo soddisfacente delle crisi. Nei pazienti con una resezione parziale, la chemioterapia con Temozolamide o la Radioterapia hanno permesso un miglior controllo degli episodi critici. Nei pazienti con tumore ad alto grado la comparsa di nuove crisi si associa a progressione di malattia.

Conclusioni. La frequenza e il controllo delle crisi comiziali sono associati al volume e all'istopatologia tumorale. L'entità di resezione è quindi risultata associata al controllo delle crisi nei pazienti con sia LGGs che HGGs. Una valutazione videoEEG preoperatoria e una tumorectomia associata a resezione del focus epilettogeno sono richiesti nei pazienti in Classe III-IV con una diagnosi presuntiva di DNT per ottenere un buon controllo delle crisi.

TUMORI TEMPORALI DI BASSO GRADO ED EPILESSIA: RUOLO DELLA CHIRURGIA NEL CONTROLLO DELL'EPILESSIA

M. Carandente, G. Ambrosio, F. Chirico, A. Punzo*

UOC Neurochirurgia, AORN Cardarelli Napoli

Introduzione. Il ruolo della chirurgia nel controllo dell'epilessia lesionale associata a tumori temporali è controverso.

Obiettivi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo sui pazienti trattati dal gennaio 1999 al dicembre 2009 di asportazione di tumore temporale presso la Neurochirurgia dell'AORN Cardarelli per valutare l'impatto del trattamento chirurgico sul controllo dell'epilessia.

Materiali e metodi. Il materiale clinico è costituito da 67 pazienti (39 maschi e 28 femmine) di età variabile da 17 a 61 anni con una età media di 42 anni. La sede del tumore era a sinistra in 44 casi e a destra in 23; 54 lesioni erano temporali pure, e 13 fronto-temporali.

Istologicamente si evidenziava 16 casi di astrocitoma diffuso, 8 di xantastrocitoma pleomorfo, 12 di oligodendroglioma, 3 di astroblastoma, 3 di ganglioglioma, 7 di DNET, 7 cavernomi, 9 cisti epidermoidi e 2 cisti ependimali.

Tutti i pazienti presentavano epilessia lesionale con crisi di tipo parziale complesso, con secondaria generalizzazione in 49. (I 67 pazienti con lesioni di basso grado o benigne sono stati sottoposti solo al trattamento chirurgico. Di questi solo 5 sono deceduti, gli altri sono tutti viventi. (La fenomenologia epilettica postoperatoria è stata misurata secondo Engel (grado I nessuna crisi, grado II crisi rare, grado III riduzione della frequenza delle crisi, grado IV stazionari).

Risultati e conclusioni. Nel nostro studio l'asportazione del tumore temporale ha migliorato il controllo dell'epilessia nei tumori a basso grado (41 grado I, 5 grado II, 12 grado III, 9 grado IV). E dopo due anni dalla chirurgia è stato possibile ridurre la terapia anticomiziale in 43 pazienti.



GLIOMI DELLA FORMAZIONE AMIGDALO-IPPOCAMPAL: RIMOZIONE CHIRURGICA ED ESITI NEUROPSICOLOGICI

A. Comi^{a,b}, A. Casarotti^{a,b}, G. Casaceli^a, E. Fava^a, S.M. Gaini^a, C. Papagno^b, L. Bello^a

^aNeurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Milano - Fondazione IRCCS "Cà Granda"

^bDipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Milano Bicocca

Introduzione. E' noto che la formazione amigdalo-ippocampale svolge un ruolo considerevole nella funzione mnestica, in particolare nella codifica, ritenzione e recupero delle informazioni verbali. Pochi riscontri in letteratura documentano gli effetti delle lesioni neoplastiche di questa struttura e discutono i risultati chirurgici della sua asportazione.

Obiettivi. In questo lavoro abbiamo valutato il funzionamento cognitivo dei pazienti con glioma temporale prima e dopo intervento di asportazione chirurgica, per definire gli effetti dell'invasione neoplastica delle strutture amigdalo-ippocampali e della loro rimozione, correlandolo con il comportamento chirurgico e l'outcome oncologico e di controllo epilettico.

Materiali e metodi. Sono stati valutati 65 pazienti con neoplasia cerebrale estesa al lobo temporale (32 LGG, 33 HGG), 54 dei quali localizzati nell'emisfero sinistro, 11 in quello destro. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia resettiva della lesione che nel caso di lesioni all'emisfero sinistro è stata condotta in asleep-awake anesthesia per il mappaggio intraoperatorio del linguaggio. I pazienti sono stati suddivisi in base all'invasione neoplastica della formazione amigdalo-ippocampale ed alla rimozione chirurgica della medesima: di 35 pazienti che presentavano infiltrazione neoplastica delle formazioni amigdalo ippocampale, 21 hanno subito la resezione della medesima; di contro, di 30 pazienti che non presentavano infiltrazione, solo in 4 casi si è resa necessaria l'estensione della resezione alle strutture sopra menzionate.

La valutazione neuropsicologica è stata realizzata mediante una batteria testistica ad ampio raggio volta a valutare linguaggio, memoria, attenzione, funzioni esecutive, prassia, abilità visuo-spaziali; i test sono stati somministrati una settimana prima dell'intervento chirurgico e dopo tre/cinque giorni dallo stesso; 39 pazienti sono stati rivalutati a tre mesi di distanza per un controllo di follow-up.

Risultati e conclusioni. L'analisi della varianza non ha messo in luce differenze significative tra i gruppi in nessuno dei controlli effettuati, a fronte di prestazioni significativamente differenti di tutto il campione ai controlli a misure ripetute. Se da un lato non si osserva una sostanziale differenza tra le popolazioni chirurgiche osservate, dall'altro il decremento nei punteggi riscontrato nella prestazione post-operatoria può essere interpretato come effetto dell'intervento "in sé". D'altra parte il controllo effettuato al follow-up a tre mesi dall'intervento chirurgico documenta *performances* paragonabili a quelle osservate nella valutazione pre-operatoria.

Questi risultati documentano come l'invasione tumorale della formazione amigdalo-ippocampale non comporti necessariamente deficit nella funzione mnestica tradizionalmente associata a queste strutture nei pazienti neurologicamente indenni; emerge inoltre come la rimozione chirurgica delle medesime non implichi un sostanziale cambiamento del funzionamento cognitivo, né in termini di miglioramento né di peggioramento.

Le nostre conclusioni suggeriscono la possibilità che vi siano circuiti in grado di vicariare la funzione della struttura amigdalo-ippocampale per effetto della plasticità neurale e supportano dal punto di vista neuropsicologico la scelta della rimozione chirurgica effettuata sulla base delle indicazioni oncologiche.

TUMORI DEL LOBO TEMPORALE ED EPILESSIA

R. Morace, S. Paolini^o, T. Vangelista, G. Di Gennaro, L.G. Grammaldo, P.P. Quarato, V. Esposito*

Istituto Neurologico Mediterraneo I.R.C.C.S. NEUROMED - Pozzilli, (IS)

^oUniversità degli Studi di Perugia

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

In questo studio è stata analizzata retrospettivamente una serie consecutiva di 77 pazienti epilettici sottoposti ad intervento chirurgico per tumori del lobo temporale.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: GRUPPO A con storia di epilessia non superiore a due anni (40 pazienti) e GRUPPO B con durata di epilessia maggiore di due anni.

In entrambi i gruppi la valutazione prechirurgica aveva incluso una RM con mdc, un EEG standard ed una valutazione neuropsicologica. Uno studio VideoElettroEncefalografico (VEEG) era stato effettuato in tutti i pazienti del GRUPPO B e in 2 pazienti del GRUPPO A. In 4 pazienti del GRUPPO B era stato necessario effettuare, a completamento della valutazione epilettologica, indagini invasive mediante posizionamento di elettrodi intracranici.

Le strategie resettive effettuate sulla base delle indagini prechirurgiche sono risultate differenti nei due gruppi. Nel GRUPPO A, 37 pazienti (92%) sono stati sottoposti a lesionectomia e solo in 3 casi (8%) è stato necessario estendere la resezione alla corteccia temporale non tumorale. Nel GRUPPO B un intervento di lesionectomia è stato effettuato in 13 casi (35%), mentre nei rimanenti 24 pazienti (65%) la lesione è stata rimossa nell'ambito di una lobectomia temporale.

Non sono stati osservati deficit neurologici postoperatori.

L'esame istologico ha evidenziato la presenza di neoplasia gliale di basso grado (I e II WHO) in 40 casi, neoplasia gliale di alto grado (III e IV WHO) in 33 casi, DNT in 2 casi, gangliocitoma in 2 casi.

Controlli RM postoperatori hanno documentato la completa resezione del tumore in 72 casi ed una resezione quasi totale (>90%) nei restanti 5 casi.

L'outcome epilettologico è stato favorevole in entrambi i gruppi, con completa remissione delle crisi in 38 pazienti del GRUPPO A (95%) e in 33 pazienti del GRUPPO B (89%).

Questi dati suggeriscono che in pazienti affetti da epilessia associata a tumori temporali, in caso di breve storia di malattia la sola resezione del tumore assicura nella maggior parte dei casi anche il controllo delle crisi. In pazienti con lunga durata di malattia il planning chirurgico deve basarsi su indagini epilettologiche mirate.



CRISI COMIZIALI NEI PAZIENTI OPERATI PER GLIOMA INSULARE

F. Raneri, M. Riva, C. Giuseppe, E. Fava, F. Portaluri, S.M. Gaini, L. Bello

Neurochirurgia, Dipt di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Milano, e DDEP, Dipartimento Interaziendale di Diagnostica Epilettologica PreChirurgica, Regione Lombardia

Introduzione e Obiettivi. I gliomi insulari sono tumori intrassiali che si presentano con crisi comiziali refrattarie a terapia medica, insorgenti sia precocemente o durante la storia naturale della malattia.

Lo scopo di questo studio è di indagare la frequenza e il controllo delle crisi comiziali in un gruppo di pazienti affetti da gliomi in sede insulare sottoposti a exeresi chirurgica della lesione.

Materiali e Metodi. Nel periodo 2006-2009 sono stati ricoverati c/o il nostro dipartimento 35 pazienti affetti da gliomi in sede insulare. La maggior parte (30 pazienti) era affetta da gliomi a basso grado di malignità (i.e. LGGs).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento neurochirurgico mediante ausilio di tecniche di mappaggio corticale e sottocorticale e di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio.

La resezione è stata effettuata secondo i limiti funzionali. L'entità di resezione è stata valutata sulle sequenze RM volumetriche FLAIR nell'immediato periodo post-operatorio (i.e. entro 48 ore) o al terzo mese di follow-up, secondo i criteri di Berger.

La frequenza delle crisi è stata valutata nel periodo pre-operatorio, post-operatorio e a distanza dall'intervento (1 anno e al Follow-up medio 2.8 anni) secondo i criteri di Engel (Classe I-IV). Questo dato è stato anche correlato con i parametri clinici (volume tumorale, istologia, tipo di resezione chirurgica, schema chemioterapico).

Risultati. Tutti i pazienti hanno presentato crisi comiziali (Classe I = 3%; Classe II = 9%; Classe III = 11%, Classe IV = 77%); la durata della storia di crisi comiziali era lunga nella maggioranza dei casi (72%). La maggior parte dei pazienti assumeva una politerapia anti-comiziale. Una lunga storia clinica, la frequenza delle crisi comiziali e il controllo farmacologico delle crisi è risultata correlata al volume e al grado tumorale.

Una Classe III e IV di Engel è stata osservata nei pazienti affetti da LGGs di grande volume. Una resezione parziale (ie volume residuo tumorale > 10 ml) è stata ottenuta nel 42% dei casi, una resezione subtotale (volume residuo tumorale < 10 ml) nel 40%, mentre una resezione totale (assenza di anomalie patologiche nelle sequenze FLAIR) nel 18% dei casi. Un controllo soddisfacente delle crisi (i.e. Classe I e II) è risultato associato a un'entità di resezione subtotale o totale. I pazienti in cui è stata ottenuta una resezione totale sono risultati tutti in Classe I ad un anno, e al follow up.

Uno scarso controllo delle crisi (i.e. Classe III o IV) è risultato associato a un'entità di resezione parziale, alla progressione tumorale o a entrambe.

Nei pazienti in cui è stata ottenuta una resezione parziale o subtotale, condizionante uno scarso controllo delle crisi comiziali, la somministrazione di Temozolamide (TMZ) ha determinato un miglior controllo delle crisi per tutto il periodo di risposta alla chemioterapia.

Conclusioni. Il decorso delle crisi, misurato in termini di frequenza, e il controllo sono risultati associati al volume e all'istopatologia tumorale. L'entità di resezione, la progressione tumorale e la chemioterapia possono influenzare la frequenza e il controllo delle crisi nel decorso post-operatorio.

TUMORI CEREBRALI ED EPILESSIA: PRESENTAZIONE DELLA CASISTICA DEI PAZIENTI TRATTATI ALL'OSPEDALE NIGUARDA NEGLI ULTIMI DUE ANNI

F. Imbesi, G. D'Aliberti, V. Arienti, A. La Camera, M. Piparo, A. Citterio, M. Bramerio, I. Schiavetto, R. Sterzi

Gruppo di Neuro-Oncologia - Dipartimento Neuroscienze, Ospedale Niguarda Ca'Granda

Introduzione. L'epilessia è la più comune comorbilità dei tumori cerebrali. Sintomo d'esordio nel 20-40% dei tumori primitivi cerebrali. Si sviluppa dopo la diagnosi di tumore cerebrale nel 20-45% dei casi. Considerando tutti i tipi istologici e le diverse localizzazioni la prevalenza dell'epilessia nei tumori supera il 60% dei casi. Le epilessie tumorali rappresentano il 30% di tutte le epilessie. Si tratta in genere di Epilessie definite "farmcoresistenti" per l'incompleto controllo delle crisi nonostante l'uso adeguato dei farmaci antiepilettici, sia rispetto al dosaggio che al tipo di sindrome epilettica.

I farmaci antiepilettici di seconda generazione, per le loro caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica, nonché per l'esiguità di effetti collaterali si propongono come farmaci di prima scelta.

Materiali e metodi. Descriviamo la casistica di 85 pazienti con glioma ad alto grado di malignità seguiti all'Ospedale Niguarda dal 2008, 63 di questi in terapia con antiepilettici.

Risultati.

- 25 pazienti trattati con levetiracetam; 10 per epilessia presente all'esordio, 15 comparsa nel follow-up; in due pazienti è stato necessario associare un secondo farmaco e in altri due sostituirlo per ridotta tolleranza.
- 22 pazienti in terapia con topiramato con epilessia presente all'esordio di malattia; buona efficacia del farmaco garantita dall'eventuale aumento posologico; non si sono verificati casi di tossicità
- 11 pazienti trattati con oxcarbazepina; epilessia presente all'esordio; buona tollerabilità del farmaco rispetto alla carbamazepina assunta da tre pazienti prima dello shift
- 5 pazienti in terapia con acido valproico; trattati alla progressione o dopo inefficacia di precedenti farmaci antiepilettici

Conclusioni. I farmaci antiepilettici di seconda generazione utilizzati hanno garantito una buona efficacia e tollerabilità nei pazienti trattati.

Solo in due casi è stato necessario introdurre il supplemento dei farmaci di prima generazione: in un paziente con residuo di malattia parietale dopo terapia radiante per crisi subentranti; in una paziente alla recidiva di malattia per stato di male: dopo stabilizzazione del quadro critico è stata sottoposta a trattamento neurochirurgico con buona risposta clinica e radiologica.



COMIZIALITÀ POST-OPERATORIA NEI PAZIENTI CON GLIOMA MALIGNO SOTTOPOSTI AD INTERVENTO CHIRURGICO E IMPIANTO LOCALE DI WAFERS DI CARMUSTINA

A. Della Puppa*, A. Rotilio*, R. Manara#, L. Denaro*, M. Rossetto*, G. Del Moro*, P. Ciccarino*, D. d'Avella*, R. Scienza*

*Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova
#Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

Introduzione. I pazienti affetti da glioma maligno di alto grado e sottoposti a chirurgia seguita da impianto di wafers di Carmustina presentano un aumentato rischio di sviluppare crisi comiziali nel periodo post-operatorio. Infatti, studi di fase III (1,2) hanno descritto un'incidenza del 19% - 38% che è ben maggiore rispetto a quella riportata in letteratura (3,4) per i pazienti trattati con sola chirurgia (1.0-43.0, mediana 6%). E' ancora incerta la reale causa della comizialità visto che gli stessi autori riportavano un aumentato rischio di epilessia post-operatoria anche tra i pazienti trattati con solo placebo. Anche se esperienze successive (3,4) hanno riportato incidenze decisamente inferiori (4.3-66.7, mediana 10.7), per tali pazienti viene comunque consigliata una profilassi anticomiziale peri-operatoria (4).

Obiettivi. Scopo dello studio è stato quello di definire l'incidenza, la tipologia, l'evoluzione, il trattamento, i possibili fattori predisponenti delle crisi comiziali riscontrate nei primi tre mesi dei pazienti affetti da glioma maligno e sottoposti ad asportazione chirurgica ed impianto di wafers di Carmustina.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati clinici, chirurgici, radiologici dei pazienti affetti da glioma maligno (astrocitoma grado III e IV sec. WHO) sia di prima diagnosi che ricorrenti sottoposti ad asportazione chirurgica ed impianto di wafers di Carmustina c/o il Dipartimento di Neurochirurgia di Padova. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a copertura anticomiziale peri-operatoria. Il trattamento con corticosteroidi si è basato alla somministrazione di desametasone 16mg al giorno durante la prima settimana e successivamente adattato al quadro clinico e radiologico. I pazienti sono stati monitorati sia clinicamente che radiologicamente (RMN) per l'insorgenza di eventi avversi riferibili all'impianto dei wafers di Gliadel nei primi tre mesi dopo l'intervento chirurgico.

Risultati e Conclusioni. Nella nostra serie l'8,3 % dei pazienti ha sviluppato una crisi comiziale nel post-operatorio. L'incidenza di comizialità pre-operatoria tra questi pazienti era del 40% (vs 11% del totale dei pazienti). I pazienti erano affetti da glioma di nuova diagnosi nel 65% e da glioma ricorrente nel 35%; in tutti i casi la lesione era localizzata in area parietale (destra in circa il 65% e sinistra nel 35%). La crisi è stata sempre di tipo parziale, secondariamente generalizzatasi nel 20% dei casi. Le crisi sono avvenute sempre entro il primo mese dalla chirurgia, nel 80% dei casi entro la prima settimana. L'80% dei pazienti presentava al momento della crisi un valore sotto-dosato, seppur di poco, dell'anti-epilettico in uso.

Bibliografia

1. Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-Brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995; 345: 1008 - 1012
2. Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncol* 2003;5: 79 - 88
3. Sabel M, Giese A. Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Curr Med Res Opin.* 2008 Oct 20
4. A. Giese, H. C. Bock, S. R. Kantelhardt, V. Rohde: Risk Management in the Treatment of Malignant Gliomas with BCNU Wafer Implants. *Cent Eur Neurosurg.* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]

EPILESSIA NEI TUMORI CEREBRALI IN FASE TERMINALE: INCIDENZA E ASPETTI TERAPEUTICI

A. Pace, C. Di Lorenzo, L. Guariglia, M. Maschio, T. Koudriavtseva, A. Pompili, C.M. Carapella

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", ROMA

L'epilessia è un sintomo comune nei tumori cerebrali. L'incidenza alla diagnosi varia con l'istologia e la localizzazione. Frequentemente le crisi epilettiche sono il sintomo di esordio di un glioma ("early onset seizures" in circa un terzo dei casi) ma molti pazienti possono presentare crisi nel decorso successivo della malattia ("late onset epilepsy" dal 10 al 30%). I pazienti che presentano crisi comiziali all'esordio hanno un elevato rischio di presentare crisi nel decorso successivo, nonostante il trattamento anticonvulsivo. Tuttavia, non ci sono dati sull'incidenza di crisi comiziali nella fase avanzata e terminale di malattia. Nell'ambito di un modello di cure domiciliari palliative neuro-oncologiche, abbiamo analizzato retrospettivamente l'incidenza di crisi epilettiche nell'ultimo mese di vita in una serie di pazienti affetti da glioma maligno assistiti a casa fino al decesso. 157 pazienti sono stati inclusi nello studio. Epilessia all'esordio era presente in 52/157 (33.1%); 33/157 (21%) hanno presentato crisi epilettiche nel decorso successivo di malattia. 58/157 pazienti (37.6%) hanno presentato crisi comiziali nell'ultimo mese di vita. In 9 casi le crisi in fase terminale si sono presentate in pazienti che non avevano presentato crisi in precedenza. L'incidenza di crisi nell'ultimo mese di vita è risultata più elevata in pazienti che avevano avuto crisi a esordio tardivo (25/33 - 75.8%) rispetto ai pazienti che avevano presentato crisi precoci (all'esordio 25/52 - 48.1%). Nel gruppo di pazienti che non avevano presentato epilessia nel decorso di malattia 72/157 (46%) l'incidenza di crisi terminali è risultata del 12%. In questo gruppo 47 pazienti hanno ricevuto trattamento antiepilettico profilattico e 25 no. L'occorrenza di crisi comiziali non è risultata correlata al trattamento in atto. Il trattamento farmacologico antiepilettico alla fine della vita presenta aspetti peculiari rispetto ad altre fasi di malattie, specie per la frequente difficoltà dei pazienti in fase avanzata ad assumere terapia orale. La gestione del sintomo epilessia risulta essere uno dei problemi più rilevanti nelle cure palliative alla fine della vita dei pazienti con tumore cerebrale.



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

BIOLOGIA E PATOLOGIA

Comunicazioni



PRAJA2 A NOVEL BIOMARKER FOR TUMOR BRAIN?

A. Arcella¹, M.A. Oliva¹, L. Lignitto³, G. Carpinelli⁴,
F. Giangaspero^{1,2}, A. Feliciello³

¹I.R.C.C.S. Neuromed., Pozzilli (IS)

^{1,2}Dipartimento di Medicina Sperimentale Università La Sapienza, Roma

³Dipartimento di Biologia e Patologia Molecolare e Cellulare, Università Federico II, Napoli

⁴Istituto Superiore di Sanità, Roma

Praja2 belongs to a growing family of widely expressed mammalian RING-H2 proteins with intrinsic ubiquitin ligase activity that play an important role in cell signaling and gene transcription. Praja2 is present in adult brain and it is enriched in neurons and glial cells. Here, we show that praja2 expression is markedly upregulated in human gliomas. Praja2 levels positively correlated with the grading and invasiveness potential of the biopsied tumors. Genetic knock-down of praja2 severely inhibited the DNA synthesis and proliferation of human glioma cells in vitro, and severely affected xenograft or orthotopic growth of glioma cells in nude mice.

Moreover, we found that praja2 is required for coordinated progression through the cell cycle, as silencing of praja2 arrested glioma cells at late G1 phase.

These findings identify praja2 as a novel cancer-associated gene whose expression marks aggressive human glioma. Manipulating the levels of praja2, we uncovered a pivotal role of this ligase in the growth of human glioma cells in vivo. Thus, praja2 may serve as a novel biomarker for tumor aggressiveness and as a potential target for cancer therapy.

ESPRESSIONE DEL NUOVO RECETTORE DI CXCL12, CXCR7, NEI GLIOMI

C. Calatuzzolo*, E. Di Pierro*, E. Ciusani*,
A. Canazza*, E. Maderna*, S. Frigerio*,
F. Di Meco*, S. Schinelli^o, B. Pollo*, A. Salmaggi*

*Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

^oDipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi di Pavia, Pavia

I gliomi sono tumori cerebrali molto invasivi la cui cattiva prognosi è strettamente associata alla recidiva del tumore originariamente rimosso chirurgicamente, per cui ogni tentativo di limitare la disseminazione delle cellule tumorali dovrebbe migliorare l'effetto dei trattamenti terapeutici. Alcune chemochine sono implicate nella crescita tumorale e nel processo di migrazione a distanza/infiltrazione, tra queste una delle più studiate, anche nei gliomi, è CXCL12 con il suo recettore CXCR4. La recente deorfanziazione di CXCR7 quale recettore aggiuntivo per CXCL12 e CXCL11 ha aperto degli interrogativi sulla sua interazione con l'asse CXCL12/CXCR4 nel modulare la migrazione delle cellule di glioma.

Nel presente lavoro abbiamo studiato l'espressione a livello di mRNA e proteina delle due chemochine CXCL12 e CXCL11 e dei loro recettori CXCR4 e CXCR7 in campioni ottenuti da pazienti operati di glioma nel nostro istituto e in colture cellulari di glioma umano, utilizzando le tecniche di immunohistochimica, citofluorimetria e real-time PCR quantitativa (RTQ-PCR). Lo scopo dello studio era valutare se e quanto i due recettori CXCR4 e CXCR7 fossero differenzialmente espressi nelle cellule di glioma nei nostri modelli ex-vivo e in vitro.

In 13 campioni operatori abbiamo osservato una maggior espressione di CXCL12 e dei suoi recettori nei glioblastomi rispetto ai gliomi di basso grado in immunohistochimica, mentre a livello di mRNA questa differenza è stata osservata solo nel caso di CXCL11 e CXCR4 ($p=0,0448$ e $p=0,0509$ rispettivamente). Nelle colture cellulari, ottenute da 9 campioni operatori di glioblastoma, i risultati di citofluorimetria e RTQ-PCR hanno mostrato risultati simili a quelli ottenuti sui campioni operatori, essendo CXCL12 e CXCR7 più espressi di CXCR4 e CXCL11. Risultati simili sono stati ottenuti nelle colture di astrociti e cellule endoteliali incluse nello studio. In immunocitochimica abbiamo osservato una localizzazione in membrana e nel citoplasma di CXCR4 e prevalentemente intracellulare di CXCR7 in tutte le cellule esaminate.

I nostri dati, in accordo con quelli di altri autori, suggeriscono che la presenza di CXCR7 a livello intracellulare possa modulare nelle cellule di glioma la funzionalità di CXCL11/12 sia agendo come scavenger per le chemochine sia interferendo con la trasmissione del segnale attivata da CXCR4.



MECCANISMI D'AZIONE DEI RECETTORI DI CXCL12 NELLO SVILUPPO E PROGRESSIONE DEI GLIOMI

E. Salce*, E. Ciusani^o, D. Carluccio^o, S. Schinelli§, A. Canazza^o, D. Croci^o, A. Salmaggi*

*Dipartimento di Neurologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

^oLaboratorio di genetica medica e patologia clinica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

§Dipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata, Università di Pavia, Pavia

Introduzione. L'interazione tra la chemochina CXCL12 ed il suo recettore CXCR4 ha un ruolo rilevante nell'ambito dell'angiogenesi, nella resistenza all'apoptosi e nella migrazione cellulare nei gliomi di alto grado. Un secondo recettore per la medesima chemochina è stato recentemente identificato, il recettore CXCR7, già noto per la sua interazione con un secondo ligando, la chemochina CXCL11. Esperimenti in vitro hanno suggerito che questo secondo recettore possa avere un ruolo meno determinante rispetto a CXCR4 per la migrazione cellulare, ma altrettanto determinante per quanto riguarda la proliferazione cellulare e la resistenza all'apoptosi. Lo studio e la caratterizzazione del ruolo di CXCL12 alla luce della scoperta di questo nuovo recettore chemochinico risulta quindi di notevole importanza per una migliore comprensione del ruolo di quest'asse chemochina-recettori nella progressione dei gliomi d'alto grado.

Obiettivo. Scopo di questo studio è comprendere il ruolo della chemochina CXCL12 nello sviluppo in vitro dell'attività cellulare di linee cellulari di glioma d'alto grado, attraverso l'analisi della proliferazione e della migrazione cellulare.

Materiali e metodi. Lo studio in vitro dei diversi aspetti biologici è stato eseguito sulle linee cellulari di glioma umano A172, U373, U251, U138, U87, SW1783. Per lo studio dell'attività proliferativa è stato utilizzato il metodo MTS (Cell-Titer 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay MTS), mentre per lo studio di migrazione cellulare è stato utilizzato il metodo della migrazione in Boyden Chamber, su supporto di policarbonato con pori a 8 µm. In tutte le analisi è stato utilizzato CXCL12-α alla concentrazione 200 ng/ml. Lo studio di espressione del recettore superficiale CXCR4 è stato svolto tramite analisi citofluorimetrica su cellule marcate "a fresco" per antigeni superficiali, dopo 0, 24 e 48 ore dalla semina in piastre per colture cellulari.

Risultati e Conclusioni. Lo studio di espressione dei recettori superficiali CXCR4 e CXCR7 sulle diverse linee di glioma analizzate ha mostrato un particolare comportamento del recettore CXCR4. Infatti, mentre il livello di espressione superficiale del recettore CXCR7 sembra non subire oscillazione nel tempo e non sembra mostrare sostanziali differenze tra le diverse linee cellulari analizzate, CXCR4 sembra, al contrario, mostrare un'espressione variabile nel tempo, ed una diversità di espressione tra le diverse linee cellulari osservate. Le linee cellulari osservate hanno portato a comprendere che le linee U87, A172 e U373 esprimono alti livelli di espressione, al contrario delle linee U251 e U138, le quali esprimono minori livelli superficiali di questo recettore.

In tutti i casi tuttavia, il livello di espressione superficiale risulta essere una piccola percentuale dell'espressione totale del recettore CXCR4, mentre sembra occupare la quasi totalità dell'espressione totale del recettore CXCR7.

Lo studio della capacità proliferativa cellulare ha mostrato una netta variabilità di risposta a CXCL12 da parte delle diverse linee, mostrando una ampia risposta alla chemochina da parte delle linee cellulari A172 e U373 (rispettivamente +59% (P=0,0000046) e +48% (P=0,000044)) ed una bassa o quasi assente risposta da parte delle linee cellulari U251 e U138 (rispettivamente +20% (P=0,047) e +10% (P=0,15)).

Lo studio della capacità migratoria cellulare in Boyden Cham-

ber mostra risultati non confrontabili con lo studio della capacità proliferativa ottenuti; infatti, ciò che si osserva è un più marcato aumento della migrazione da parte delle linee SW1783 (+50% (P= 0,001)) e U373 (+38% (P= 0,000035)), ma una ridotta (U138 = +17% (P= 0,02)) o assente (A172, U251 e U87) variazione della capacità di migrazione indotta da CXCL12 nelle altre linee.

Come si evince dai risultati ottenuti, le diverse linee cellulari di glioma utilizzate hanno mostrato una netta diversità di risposta alla chemochina CXCL12, sia in termini di proliferazione che di migrazione cellulare. In alcune linee descritte, tale capacità migratoria sembra essere inversamente proporzionale alla capacità proliferativa, osservazione in linea anche con altri autori, mentre sembra esistere una correlazione tra il livello di espressione superficiale più elevato, raggiunto dalle diverse linee cellulari nel tempo, con la capacità proliferativa, suggerendo un ruolo diretto del recettore CXCR4 nella regolazione di questo importante aspetto biologico in vitro.



LE MUTAZIONI DEI GENI IDH1 E IDH2 NEI TUMORI NEUROEPITELIALI E LORO CORRELAZIONI MOLECOLARI

M. Mellai*, A. Piazzini*, O. Monzeglio*, G. Valente^o, D. Schiffer*

*CNBO (Vercelli), Fondazione Policlinico di Monza/Università degli Studi di Torino

^oDipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara

Introduzione. Mutazioni somatiche puntiformi dei geni codificanti per le isoforme 1 e 2 dell'isocitrato deidrogenasi (IDH1 e IDH2), che catalizzano la conversione dell'isocitrato ad alfa-chetoglutarato con riduzione di NAP⁺, sono frequenti nei gliomi sia astrocitari che oligodendrogliali. Esse interessano il codone R132 del gene IDH1 e, più raramente, il codone R172 del gene IDH2.

Obiettivi. L'obiettivo della ricerca è quello di investigare la frequenza e lo spettro delle mutazioni dei geni IDH1 e IDH2 e di valutarle in relazione allo stato di metilazione di MGMT, alla LOH (*Loss of Heterozygosity*) di 1p/19q, all'amplificazione di EGFR e allo stato mutazionale di TP53.

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su materiale fissato in formalina ed incluso in paraffina di 258 tumori cerebrali operati: 145 glioblastomi, 10 astrocitomi anaplastici, 10 astrocitomi diffusi, 5 astrocitomi gemistocitici e 14 astrocitomi pilocitici, 32 oligodendrogliomi e 28 oligodendrogliomi anaplastici, 10 ependimomi e 4 medulloblastomi.

Le metodiche utilizzate sono state di genetica molecolare e di immunoistochimica. Le prime sono consistite nel sequenziamento diretto, analisi di frammenti e MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Le seconde si sono valse dell'anticorpo anti-IDH1^{R132H} (Dianova) con l'uso di DAB.

Risultati e Conclusioni. Sono state identificate solo mutazioni di IDH1, nel 50% degli astrocitomi diffusi di grado II, nel 10% degli astrocitomi pilocitici, nel 75% degli oligodendrogliomi di grado II, nel 36% di quelli di grado III e nel 2% dei glioblastomi. Sono risultate per il 91% R132H, per il 6% R132Q e per il 3% R132C. L'immunoistochimica, mediante analisi quantitativa, è risultata correlare con la mutazione R132H. Lo studio delle mutazioni ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa con l'ipermetilazione di MGMT e con la LOH di 1p/19q mentre sono risultate mutualmente esclusive con l'amplificazione di EGFR ($p = 0.0346$). Le mutazioni studiate appaiono come dipendenti da un precoce evento genetico nell'origine dei tumori, antecedente alla differenziazione dei precursori. Esse, pertanto, possono avere un significato prognostico. Sono rare nel glioblastoma secondario, mentre il glioblastoma primario, che costituisce la maggior parte dei nostri glioblastomi, non presenta mutazioni. Questo rilievo ha un'enorme importanza nella genesi dei gliomi, poiché induce a considerare separatamente l'origine dei gliomi benigni rispetto a quelli maligni, che trova la massima espressione del problema nell'astrocitoma anaplastico.

PRIME OSSERVAZIONI SUL RUOLO BIOLOGICO DEL 2-IDROSSIGLUTARATO NEI GLIOMI CEREBRALI CON MUTAZIONE DEL GENE ISOCITRATO DEIDROGENASI 1 (IDH1)

P. Ciccarino*^{o§€}, M. Labussiere^{o§€}, B. Boisselier^{o§€}, Y. Marie^{o§€}, S. Paris^{o§€}, A. Idbaih^{o§€#}, K. Hoang-Xuan^{o§€#}, J.Y. Delattre^{o§€#}, D. d'Avella*, M. Sanson^{o§€#}

*Cattedra di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, ^oUPMC-CRICM, UMR-S975, [§]INSERM U975, [€]CNRS, [#]Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Neurologie

Introduzione. La mutazione del gene IDH (isocitrato deidrogenasi) costituisce una delle più recenti acquisizioni nel campo della biologia molecolare dei gliomi. La proteina IDH esiste in tre isoforme: IDH1 (citoplasmatica), IDH2 e IDH3 (mitocondriali). La mutazione più frequente interessa l'IDH1 (>90% con sostituzione di Arg 132 con His) e nella restante quota l'IDH2, in nessun caso l'IDH3; essa è presente nel 75% dei gliomi di grado II, nel 50% dei gliomi di grado III e in solo il 6% dei gliomi di grado IV primitivi. Fisiologicamente l'IDH1 catalizza la reazione di ossidazione dell'isocitrato ad alfa-chetoglutarato o 2-chetoglutarato ed utilizza come cofattore l'NADP⁺ che viene ridotto ad NADPH. È stato recentemente osservato che la forma mutata di IDH1 mantiene una funzione enzimatica ma, anziché convertire l'isocitrato in alfa-chetoglutarato, riduce il 2-chetoglutarato a D-2-idrossiglutarato (D-2HG) con ossidazione dell'NADPH ad NADP⁺ e verosimile depauperamento del "potere riducente" della cellula.

Obiettivi. Il nostro studio mira ad evidenziare l'eventuale "vantaggio biologico" che il D-2HG conferisce alla cellula tumorale.

Materiali e metodi. Le nostre osservazioni sono state effettuate utilizzando tre varianti della linea cellulare di glioblastoma HTB14: HTB14 "pure" (CTRL); HTB14 che iperesprimano il gene IDH1 wild-Type (WT); HTB14 che iperesprimano il gene IDH1 mutato (MUT). La spettroscopia di massa (HPLC MS MS) ha mostrato la presenza, nel surnatante delle cellule MUT, di elevate quantità di D-2HG. L'effetto del D-2HG è stato testato: a) valutando l'influenza che concentrazioni note di D-2HG hanno sulla crescita cellulare; b) valutando l'influenza che cellule produttrici di D-2HG esercitano su altre linee, mediante test di cocoltura; c) confrontando la crescita spontanea in vitro e in vivo di cellule produttrici di 2HG (MUT) e non.

Risultati e conclusioni. In vitro, la comparazione della velocità di crescita spontanea tra le tre linee cellulari, non mostra una prevalenza delle cellule che formano D-2HG. Le prime osservazioni in vivo hanno evidenziato che gli xenografts eterotopici di cellule MUT rispetto alle WT presentano una più marcata tendenza a formare il tumore. Il D-2HG aggiunto alle tre linee cellulari esercita un effetto stimolante come, ugualmente, la cocoltura tra cellule MUT/CTRL e MUT/WT. Infatti, la "contaminazione" del liquido di coltura dei due ceppi non "produttori" di D-2HG con il surnatante proveniente dalle cellule "produttrici" determina un netto effetto promuovente sulla proliferazione dei primi. Le prime osservazioni effettuate dal nostro gruppo dimostrano che il D-2HG non è un prodotto inerte ma, anzi, portatore di un vantaggio biologico e rende verosimile l'ipotesi che la mutazione IDH1 conferisca alle cellule tumorali gliali la capacità di stimolarsi a vicenda in senso pro-proliferativo mediante un vero e proprio effetto paracrino.



ESPRESSIONE DEL CD166 (ALCAM) NEL GLIOBLASTOMA

M. Del Basso De Caro, G. Pettinato, S. Garofalo, C. Peca*, D. Vecchione*, F. Maiuri*

Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Sezione di Anatomia Patologica e Citopatologia

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

Obiettivi. Il CD166, anche definito ALCAM (Activated leukocyte adhesion molecule), è un gene che codifica per una glicoproteina transmembrana espressa nelle cellule staminali di tutti e tre i foglietti embrionali, con funzione di regolazione, crescita e migrazione cellulare, poco presente nelle cellule dei tessuti adulti.

Questo marcatore è stato studiato in alcune neoplasie, quali il melanoma, il carcinoma mammario ed il carcinoma del colon-retto, nelle quali variazioni della sua espressione sembrano avere significato ai fini del comportamento biologico e della prognosi. Al contrario, non vi sono studi sul ruolo di questo marcatore nei tumori cerebrali, in particolare gliali.

Il presente studio riporta i dati preliminari relativi all'espressione immunofenotipica del CD166, quale marcatore di "cancer stem cell" in una serie di 15 glioblastomi.

Materiali e metodi. Lo studio comprende 15 pazienti con glioblastoma (10 maschi e 5 femmine di età compresa tra 52 e 75 anni), operati presso la Clinica Neurochirurgica e verificati istologicamente secondo la classificazione WHO (2007).

L'espressione immunohistochimica del CD166 è stata valutata in tutti i casi mediante l'uso di due anticorpi: "CD166 (ALCAM) (Mouse Monoclonal antibody clone MOG/7)" e "LINK-immunoglobuline antimouse e antirabbit biotinilate". La tecnica LSAB (Labeled Streptavidin-Biotin) è stata impiegata per il riconoscimento e la visualizzazione dell'antigene. Come controllo positivo è stata utilizzata una sezione di cute.

La positività dell'espressione del CD166 è stata quantitativamente interpretata come focale (<15% delle cellule) o diffusa (>15% delle cellule). L'intensità di colorazione è stata valutata secondo il seguente score: 0= assenza di segnale; 1= segnale lieve; 2= segnale moderato; 3= segnale intenso.

Risultati. L'espressione del CD166 è risultata variabile nell'ambito dei sottotipi cellulari riscontrati nella neoplasia. Le grandi cellule pleomorfe hanno mostrato positività citoplasmatica lieve-moderata (score 1-2) in 10 casi, positività lieve di membrana (score 1) in un caso e positività citoplasmatica moderato-intensa in un ultimo caso; tre casi sono risultati negativi. Le piccole cellule hanno mostrato positività prevalente di membrana (score 1-2) in 5 casi.

La positività di membrana per il CD166 sembra essere correlata ad una maggiore aggressività della neoplasia e ad una prognosi più sfavorevole.

Conclusioni. L'espressione immunohistochimica di CD166 è presente anche nei gliomi cerebrali di alto grado, come in altri tumori sistemici. I dati dello studio, sebbene da confermare su una casistica più ampia, suggeriscono una relazione tra aggressività della neoplasia ed espressione immunohistochimica di CD166, che, pertanto, in futuro potrebbe essere considerato un marker prognostico ed un target per nuovi approcci terapeutici.

STUDIO DI CELLULE T REGOLATORIE (TREG) ISOLATE DA PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA MULTIFORME

A. Canazza¹, A. Rizzo¹, V. Parini², F. Ghielmetti², L. Fariselli², A. Salmaggi³, E. Ciusani¹

¹Laboratorio di Patologia Clinica e Genetica Medica

²Unità Operativa di Radioterapia

³Unità Operativa Neurologia II

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Introduzione. Gli studi preclinici di oggi per la cura del glioblastoma multiforme (GBM) mirano ad approcci alternativi, come terapie più selettive verso pathway intracellulari o molecole di superficie (Furnari FB, 2007; Mason WP, 2008), strategie antiangiogeniche (Gerstner ER, 2007) e l'immunoterapia. Lavori recenti sottolineano il ruolo delle cellule T Regolatorie (Treg) nei meccanismi di tolleranza verso il glioma (Fecci PE, 2006), suggerendo che la loro eliminazione sia un prerequisito dell'efficacia del trattamento con cellule dendritiche (Grauer OM, 2008). I tumori maligni del cervello, infatti, hanno la capacità di evadere l'immuno-sorveglianza portando alla continua crescita tumorale e sviluppo di malignità. Il meccanismo di immunosoppressione è in gran parte mediato dai linfociti Treg, CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, deputati principalmente alla difesa dalle malattie autoimmunitarie ma che, nella lotta contro il tumore, inibiscono la proliferazione e l'attivazione delle cellule del sistema immunitario.

E' stato riportato che in pazienti con glioblastoma multiforme (GBM) la frazione di Treg, calcolata sul totale di CD4⁺, è aumentata rispetto a quella di soggetti sani (Fecci, 2006). Inoltre, la produzione di citochine immunosoppressive da parte del tumore attrae le cellule T Regolatorie che, infiltrandosi nel microambiente tumorale, inibiscono la proliferazione e l'effetto soppressivo delle cellule T effettrici contro il tumore. E' stato dimostrato infatti la disposizione preferenziale delle Treg nel microambiente del glioma, piuttosto che nel sangue periferico, indicando quindi la presenza di fattori chemotattici nel microambiente tumorale (Hussain SF, 2006), come TGF- β (tumor growth factor) e MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (Desbaillets I, 1994).

Obiettivi. Gli obiettivi del lavoro sono: la valutazione *in vitro* della capacità chemoattrattiva delle cellule di glioblastoma verso le Treg circolanti, isolate da sangue periferico di volontari sani e pazienti con glioblastoma; lo studio dell'effetto del trattamento radioterapico e steroideo (si dice così??) sul rilascio di fattori chemotattici nel surnatante delle cellule di glioblastoma in coltura e sulla chemoattrazione esercitata da questi sulle Treg; l'analisi dell'espressione di alcuni markers di superficie che potrebbero modificare il comportamento delle Treg dei pazienti verso il tumore.

Materiali e Metodi. Da sangue periferico di pazienti con glioblastoma e soggetti sani sono stati isolati e sortati i linfociti CD4⁺/CD25⁺, sui quali è stata eseguita la marcatura di controllo per FoxP3. Le Treg sortate sono state messe in coltura su inserti di policarbonato per 2, 4 e 24 ore per lo studio della chemotassi verso surnatanti di linee e colture primarie di GBM umano di controllo, irraggiate (2Gy, 8Gy) o trattate con steroidi a diversi tempi. Le cellule nel pozzetto inferiore sono state raccolte a diversi tempi e contate per valutare la percentuale di Treg migrate.

I surnatanti raccolti dopo i trattamenti e, utilizzati per gli esperimenti di chemotassi, sono stati inoltre dosati mediante test ELISA per TGF- β , MCP-1 e IL-6 a diversi tempi (24, 48, 72ore).

E' inoltre in corso la caratterizzazione delle Treg dei pazienti e volontari sani con markers di superficie (CTLA4, GITR, CD127, CCR2, Fas e CCR7) mediante analisi citofluorimetrica.

Risultati e Conclusioni. Negli esperimenti di chemotassi le Treg dei volontari sani sono attratte nelle prime ore di migra-



zione da MCP-1 (1µg/ml) in modo significativo rispetto al solo DMEM ($p=0.004$), ad una linea di glioblastoma U138 ($p=0.009$) e ad una linea primaria di glioblastoma c210 ($p=0.039$) (*t test*).

Dopo 24 ore di migrazione, i linfociti Treg migrano da 2.5 a 5 volte di più verso il surnatante non trattato di alcune linee e primarie di GBM (rispettivamente U87, U251, c210, c176) rispetto al terreno normale, mentre la percentuale di linfociti regolatori migrati verso MCP-1 è rimasta invariata.

I surnatanti delle linee irraggiate provocano cambiamenti non significativi della chemotassi delle Treg, tranne per una linea di glioblastoma, le U138, il cui surnatante trattato con 8Gy e messo in coltura dopo 72 ore causa un aumento significativo ($p=0.05$) della percentuale delle treg migrate rispetto a quelle contate nei surnatanti di controllo.

Sono in corso gli esperimenti di chemotassi delle Treg isolate da pazienti con GBM alle stesse condizioni utilizzate per lo studio della chemotassi delle Treg dei sani e l'analisi del fenotipo delle T Regolatorie isolate dai sani e dai pazienti.

I dosaggi ELISA mostrano che alcune linee primarie di glioblastoma producono grandi quantità di IL-6 (da 1000 a >5000 pg/ml), mentre altre primarie e le linee commerciali utilizzate producono valori più modesti della citochina (ca 300pg/ml). Le U87 producono maggiori quantità di MCP-1 a 48 ore dal trattamento con 8Gy, mentre il picco di rilascio di TGF- β è a 72 ore dopo il trattamento con 8Gy. E' in corso la raccolta dei surnatanti trattati anche con steroidi per la valutazione dell'effetto sulla chemotassi e sul rilascio dei fattori chemotattici.

Lo studio degli effetti di questi trattamenti sul rilascio di fattori chemotattici da parte delle cellule di glioblastoma e le relative conseguenze sulla capacità immunosoppressoria dei linfociti Treg circolanti, potrebbero migliorare la comprensione dei meccanismi di tumor escape indotti dal tumore stesso.

EFFETTI DELLE TERAPIE A LIVELLO DELLE CELLULE ENDOTELIALI TUMORALI DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME: STUDIO DI MARKERS ENDOTELIALI

E. Maderna, G. Filippini, A. Salmaggi, B. Pollo

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Il glioblastoma multiforme (GBM) rappresenta il tumore più maligno, nonostante i progressi nelle tecniche chirurgiche, i regimi chemioterapici e i protocolli radioterapici, la media di sopravvivenza è inferiore a 12 mesi dalla diagnosi iniziale.

Il glioblastoma è uno dei tumori più vascularizzati, caratterizzato da proliferazioni anormali di vasi che invadono i tessuti cerebrali. I vasi tumorali sono strutturalmente e funzionalmente differenti dai vasi cerebrali normali: disorganizzati, dilatati, tortuosi con aumento delle fenestrazioni e delle caveole transendoteliali. Queste modificazioni morfologiche causano alterazioni della permeabilità vascolare e perdita dell'integrità della barriera emato-encefalica.

Le cellule endoteliali tumorali proliferano più rapidamente delle normali e producono recettori dei fattori di crescita quali VEGFR, recettori per le chemochine e le interleukine.

E' noto che i vasi del GBM sono considerati clinicamente degli importanti target terapeutici.

La caratterizzazione molecolare delle cellule endoteliali del GBM prima e dopo i protocolli terapeutici può aprire nuove prospettive nello studio degli effetti delle terapie sull'espressione dei markers a livello dei vasi neoplastici.

Nel nostro lavoro in particolare lo studio si concentra su quattro molecole: proteina associata alle vescicole del plasmalemma (PV-1), caveolin-1, EGFR e VEGF. PV-1 è un marker endoteliale glioma-specifico up-regolato nelle cellule endoteliali del GBM mentre caveolin-1 è una proteina di 22kD che mostra differente espressione nei vasi del GBM, in particolare sembra essere un regolatore negativo di proliferazione cellulare nel GBM. L'over-espressione di EGFR è associata a bassa immunoespressione di caveolin-1. VEGF, up-regolato nel glioblastoma, è coinvolto nei processi di angiogenesi e permeabilità vascolare.

Lo scopo del nostro lavoro è uno studio comparativo dell'espressione di markers endoteliali PV-1, caveolin-1, VEGF nei vasi tumorali e di EGFR in una serie di glioblastomi al primo intervento e alla recidiva dopo trattamento terapeutico. Lo studio verrà condotto su una casistica di 20 glioblastomi operati nel nostro Istituto, primo intervento e recidiva, attraverso un'indagine immunostochimica. La significatività della positività dei markers investigati sarà valutata alla luce dei dati clinici di sopravvivenza, delle terapie e del tempo libero da malattia (PFS).

Lo studio delle modificazioni che intervengono a livello delle cellule endoteliali tumorali dopo le terapie può fornire indicazioni utili ai fini terapeutici per lo sviluppo di terapie anti-angiogeniche, in particolare la terapia anti-VEGF con bevacizumab può "normalizzare" i vasi tumorali attraverso una riduzione del diametro e della permeabilità vascolare.



IL MODELLO A 3 STRATI DELLA NICCHIA STAMINALE TUMORALE. LA DISTRIBUZIONE DELLE CANCER STEM CELLS (CSCs) NEL GLIOBLASTOMA

A. Della Puppa*, S. Abbadi[^], L. Persano[^],
E. Rampazzo[^], L. Denaro*, M.P. Gardiman[#],
R. Scienza*, D. d'Avella*, G. Basso[^], F. Pistollato[^]

*Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Università di Padova
[^]Laboratorio di Emato-Oncologia, Dipartimento di Pediatria,
Azienda Ospedaliera Università di Padova
[#]Unità di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Università di Padova

Introduzione. E' noto che all'interno della massa tumorale del glioblastoma (GBM) una frazione di cellule presenta caratteristiche di staminalità (cellule staminali tumorali - CSCs) che viene identificata mediante l'espressione di CD133 (1). In vivo, è stato dimostrato che le CSCs sono in grado di riprodurre un GBM ex novo quando trapiantate (2). Le CSCs sono attualmente oggetto di intensa indagine soprattutto poiché si ritiene esse rappresentino la frazione cellulare intra-tumorale responsabile, almeno in parte, della resistenza ai trattamenti (3). Abbiamo precedentemente riportato che le cellule derivate da colture primarie di GBM sono mantenute in uno stato indifferenziato dall'ipossia, che è in grado di mantenere la staminalità cellulare impedendo l'attivazione di segnali pro-differenziativi (4). Non è stato tuttavia ancora indagato se il gradiente di ossigeno intra-tumorale condiziona la distribuzione delle CSCs nel GBM.

Obiettivi. In questo studio abbiamo verificato se la massa di GBM fosse caratterizzata da un'eterogeneità fenotipica e da una differente attivazione di segnali molecolari in relazione al gradiente di ossigeno intra-tumorale, nel tentativo di definire la localizzazione della nicchia staminale neoplastica.

Materiali e Metodi. Sono stati ottenuti prelievi multipli di tessuto tumorale da differenti GBM mediante l'utilizzo della chirurgia con sistema di neuro navigazione con RMN. Sulla base di considerazioni anatomico-patologiche e radiologiche per ciascun tumore sono stati identificati 3 strati concentrici. Lo strato esterno, radiologicamente definito dall'area che assume il mezzo di contrasto (cercine), riccamente vascolarizzata. Lo strato interno definito radiologicamente dall'ipointensità necrotica al centro del tumore. Lo strato intermedio considerato come l'area di transizione tra le due precedenti. I prelievi dai 3 strati erano stati ottenuti durante asportazione chirurgica delle lesioni a cielo aperto e, con l'ausilio della neuronavigazione, sulla base delle immagini RMN ottenute pre-operatoriamente in sequenza T1, dopo somministrazione del mezzo di contrasto. Sono stati eseguiti due prelievi per ciascuno dei tre strati da 9 pazienti affetti da GBM (astrocitoma grado IV sec. WHO). Analisi immunostochimiche sono poi state condotte nei tessuti fissati in paraffina.

Risultati e Conclusioni. I nostri dati indicano che sulla base di criteri fenotipici il GBM è caratterizzato da tre differenti specifici strati concentrici intra-tumorali: il core centrale, lo strato intermedio, lo strato periferico. I tre strati hanno infatti presentato specifiche caratteristiche molecolari e fenotipiche in stretta relazione con il gradiente di ossigeno intra-tumorale. Infatti, lo strato interno ipossico/anossico è caratterizzato dalla presenza di CSCs che presentano un basso indice di proliferazione. Lo strato intermedio, circostante il core, mediamente ipossico, è caratterizzato da cellule tumorali immature con elevato indice di proliferazione. Lo strato periferico, caratterizzato da alta vascolarizzazione e quindi più ossigenato, contiene cellule più differenziate. Inoltre, abbiamo trovato che le cellule CD133⁺ sono maggiormente rappresentate nel core del tumore. Tutti questi dati ci autorizzano a definire un modello concentrico a 3 strati della distribuzione delle cellule tumorali staminali nel GBM (5)

Bibliografia

1. Uchida N, Buck DW, He D, Reitsma MJ, Masek M, Phan TV, Tsukamoto AS, Gage FH, Weissman IL. 2000. Direct isolation of human central nervous system stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 97(26):14720-5.
2. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. 2003. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. Cancer Res 63(18):5821-8.
3. Brahimi-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. 2007. Hypoxia and cancer. J Mol Med 85(12):1301-7.
4. Pistollato F, Rampazzo E, Abbadi S, Della Puppa A, Scienza R, D'Avella D, Denaro L, te Kronnie G, Panchision DM, Basso G. Molecular mechanisms of HIF-1alpha modulation induced by oxygen tension and BMP2 in glioblastoma derived cells. PLoS One. 2009;4(7):e6206.
5. Pistollato F, S Abbadi, E Rampazzo, L Persano, A Della Puppa, C Frasson, E Sarto, R Scienza, D d'Avella and Giuseppe Basso. Intratumoral hypoxic gradient drives stem cells distribution and MGMT expression in glioblastoma. Stem Cells 2010 May;28(5):851-62



IL MODELLO A 3-STRATI DELLE CANCER STEM CELLS (CSCS) NEL GLIOBLASTOMA. IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

A. Della Puppa*, L. Persano[^], S. Abbadi[^],
E. Rampazzo[^], L. Denaro*, R. Scienza*, D. d'Avella*,
U. Basso[^], F. Pistollato[^]

*Neurochirurgia e [^]Laboratorio di Emato-Oncologia,
Dipartimento di Pediatria,
Azienda Ospedaliera Università di Padova

Introduzione. Il nostro gruppo ha recentemente descritto un modello a 3 strati della nicchia tumorale staminale nel glioblastoma (GBM) (1) partendo dal ruolo fondamentale dell'ipossia nel mantenimento di un fenotipo cellulare tumorale meno differenziato (2). In particolare, lo strato interno ipossico/anossico è caratterizzato dalla presenza di cellule staminali tumorali (CSCs) che presentano un basso indice di proliferazione. Lo strato intermedio, attorno al core, mediamente ipossico, è prevalentemente costituito da cellule tumorali immature con elevato indice di proliferazione. Lo strato periferico, caratterizzato da alta vascolarizzazione e quindi più ossigenato, contiene cellule più differenziate. Inoltre, abbiamo trovato che le cellule CD133⁺ sono maggiormente rappresentate nel core del tumore.

Obiettivi. Scopo dello studio è valutare se cellule tumorali derivate dai tre diversi strati concentrici presentino diversa sensibilità al trattamento con Temozolomide (TMZ). Infatti, considerando la correlazione esistente fra un'inefficace risposta alla chemioterapia manifestata dalle cellule di GBM e il grado di ipossia tumorale, abbiamo voluto valutare se cellule appartenenti al core e allo strato intermedio di GBM, quindi cellule appartenenti agli strati più ipossici della massa tumorale, fossero più resistenti al trattamento alchilante a base di TMZ. Inoltre, abbiamo verificato se la variabilità nella risposta al trattamento con TMZ dei tre strati fosse riconducibile ad un differente livello di espressione di MGMT nelle tre regioni di GBM. Si è quindi valutato se le cellule vitali sopravvissute al trattamento con TMZ, andassero incontro a riduzione dei livelli di CD133 e conseguente aumento del differenziamento.

Materiali e Metodi. Sono stati ottenuti prelievi multipli per ciascuno dei 3 strati concentrici da differenti GBM mediante l'utilizzo della chirurgia con sistema di neuro navigazione con RMN. A seguito di dissociazione tissutale, si è effettuato un saggio di dose-risposta per valutare la concentrazione efficace di Temozolomide da utilizzare per il trattamento. La percentuale di cellule vitali è stata determinata mediante colorante di esclusione trypan blue testando concentrazioni di 0,5, 1, 5, 10, 50, 100 and 500 μ M di TMZ per 48 ore. Si è quindi stabilito che la concentrazione di TMZ necessaria per inibire il 50% delle cellule di GBM (IC50) (concentrazione basata sulla media di 7 tumori \pm S.E.M), è di 500 μ M. Si sono quindi analizzati, mediante citofluorimetria, i marcatori CD133 e CD24, il primo espresso in cellule staminali cerebrali sia normali che tumorali, il secondo più specificamente espresso in neuroni e progenitori neuronali immaturi. Analisi di western blot sono state effettuate per valutare l'attivazione dei pathway pro-differenziativi delle BMPs (bone morphogenetic proteins) e di Akt/mTOR.

Risultati e Conclusioni. Abbiamo riscontrato che la TMZ manifesta un'azione differente nei confronti dei diversi strati concentrici, inducendo apoptosi in particolare in cellule appartenenti allo strato periferico. La TMZ inoltre promuove differenziamento delle cellule tumorali più esterne attivando pathways pro-differenziativi. In contrapposizione a questo effetto, il core e lo strato intermedio si sono dimostrati insensibili al trattamento, in funzione della presenza di un elevato numero di cellule resistenti CD133⁺/MGMT⁺. Questo conferma come l'ipossia intra-tumorale eserciti un effetto anti-differenziativo mantenendo le cellule in condizioni di staminalità soprattutto negli strati centrali. In contrapposizione, le

cellule dello strato periferico, caratterizzate da più elevati livelli di ossigenazione, risultano più suscettibili alla terapia con TMZ.

Bibliografia

1. Pistollato F, S Abbadi, E Rampazzo, L Persano, A Della Puppa, C Frasson, E Sarto, R Scienza, D d'Avella and Giuseppe Basso. Intratumoral hypoxic gradient drives stem cells distribution and MGMT expression in glioblastoma. *Stem Cells* 2010 May;28(5):851-62.
2. Pistollato F, Rampazzo E, Abbadi S, Della Puppa A, Scienza R, D'Avella D, Denaro L, te Kronnie G, Panchision DM, Basso G. Molecular mechanisms of HIF-1 α modulation induced by oxygen tension and BMP2 in glioblastoma derived cells. *PLoS One*. 2009;4(7):e6206.



EFFETTO DELL'IPPOSSIA SULL'ESPRESSIONE DI MARKERS DI STAMININALITÀ E SULLA DEREGOLAZIONE DEL METABOLISMO LIPIDICO IN CELLULE DI GLIOMA UMANO A DIVERSO GRADO DI MALIGNITÀ: IMPORTANZA PER LA COMPARSA DI RECIDIVE

A. Cimini[§], B. D'Angelo[§], L. Cristiano[§], E. Benedetti[§], S. Raysi Dehcordi^{*}, S. Marzi[°], R. Galzio^{*°}

[§]Dipartimento Di Biologia di Base e Applicata, Università dell'Aquila, L'Aquila, ^{*}Dipartimento di Scienze della Salute (Neurochirurgia), Università dell'Aquila, L'Aquila, [°]Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

Introduzione. I gliomi sono i più comuni tumori cerebrali dell'adulto. Essi, soprattutto nei gradi più elevati di malignità, sono caratterizzati da invasività, angiogenesi e dalla secrezione di fattori immunosoppressori e di sopravvivenza. Recentemente abbiamo dimostrato una deregolazione del metabolismo lipidico in campioni post-chirurgici di gliomi umani a diverso grado di malignità. In particolare abbiamo osservato una up-regolazione grado-dipendente del numero dei perossisomi e dell'espressione di proteine perossisomiali coinvolte nel metabolismo lipidico, come pure un aumento di goccioline lipidiche e del contenuto in trigliceridi ed esteri del colesterolo.

Obiettivi. Nel tentativo di identificare le vie di trasduzione del segnale coinvolte negli effetti osservati, si è passati al modello in vitro di cellule in coltura primaria preparate dagli espianti chirurgici.

Materiali e Metodi. Poiché avevamo precedentemente osservato che le condizioni di coltura in normossia non riproducevano i risultati ottenuti in vivo, in questo lavoro abbiamo coltivato le cellule anche in condizioni ipossiche, condizione che è noto essere presente in vivo nei gliomi ad elevato grado di malignità. Le cellule sono state preparate da resezioni chirurgiche di gliomi di II e IV grado. Una volta caratterizzate, le cellule sono state analizzate, sia in condizioni ipossiche che normossiche, per il numero di perossisomi, l'espressione di proteine coinvolte nel metabolismo lipidico, il contenuto in lipidi neutri, la presenza ed il numero di goccioline lipidiche nonché la presenza di markers di staminalità mediante immunofluorescenza, western blotting, Real-Time PCR (reazione a catena della polimerasi), TLC (cromatografia a strato sottile).

Risultati e Discussione. I risultati ottenuti dimostrano che per quanto riguarda i gliomi ad alto grado di malignità, la condizione ipossica di coltura riproduce fedelmente la condizione in vivo, determinando un aumento del numero dei perossisomi, dell'espressione di proteine coinvolte nel metabolismo lipidico, del contenuto in lipidi neutri e del numero e dimensione delle goccioline lipidiche così come dell'espressione di markers di malignità e staminalità. Tali risultati suggeriscono che l'ipossia determina una deregolazione del metabolismo lipidico ed un aumento della condizione staminale e che i parametri studiati possano essere considerati buoni markers di progressione tumorale predittivi anche della possibile comparsa di recidive. E' stato infatti, da tempo suggerito che la comparsa di recidiva sia una possibile conseguenza della presenza di cellule staminali tumorali che risultano resistenti al trattamento radio-chemioterapico, ma che possono in breve tempo determinare la ricomparsa della neoplasia. Di conseguenza sostanze in grado di ostacolare il metabolismo lipidico aberrante presente in tali cellule, nonché sostanze in grado di promuovere il differenziamento astrogliale delle staminali, possono essere considerate potenziali farmaci adiuvanti ai protocolli terapeutici standard.

RECETTORI PER CHEMOCHINE COME TARGET TERAPEUTICO NEL MODELLO DI GLIOMA SPERIMENTALE U87MG

G. Carpinelli[°], P. Porcari[°], A. Ricci[°], M. Venditti[°], S. Cecchetti[°], G. Bozzuto^{*}, A. Molinari^{*}, L. Portella^{**}, S. De Luca[§], P. Amodeo[§], R.M. Vitale[§], F. Podo[°], S. Scala^{**}

[°]Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze e

^{*}Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ^{**}Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale"

Napoli; [§]Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, CNR Napoli;

[§]Istituto di Chimica Biomolecolare, CNR Pozzuoli, Napoli.

Introduzione. Le chemochine sono una famiglia di piccole proteine, 8-10 kDa con attività chemotattica. Esse sono caratterizzate da una vasta gamma di attività biologiche, incluse la modulazione della proliferazione di cellule ematopoietiche e l'adesione alle molecole di matrice extracellulari. E' stato identificato un ruolo dell'asse chemochine-recettori per chemochine nelle neoplasie umane. Il recettore CXCR4 e la relativa chemochina CXCL12 sono stati descritti in numerose neoplasie tra cui i tumori cerebrali maligni, in cui il recettore CXCR4 è coinvolto nei processi di crescita, di sopravvivenza e di migrazione. Sono riportati alcuni studi in modelli preclinici dove l'inibizione farmacologica del recettore CXCR4 risulta limitare la crescita tumorale. Sono stati messi a punto differenti peptidi ciclici, studiati preliminarmente mediante simulazioni di dinamica molecolare e poi sintetizzati. In questo studio è stata valutata la risposta al peptide Cyclo-Phe-7inv, in un modello di glioblastoma *in vitro* ed *in vivo*.

Metodi. Nello studio *in vitro* è stato valutato l'effetto del peptide Cyclo-Phe-7inv su cellule U87MG di glioblastoma umano utilizzando tecniche di "transwell chamber assay" al fine di stimare la migrazione delle cellule U87MG. La successiva sperimentazione *in vivo* è stata condotta su un modello ortotopico ottenuto dall'impianto delle stesse cellule (U87MG) in topi nudi. Al fine di poter valutare il potenziale effetto antitumorale del peptide Cyclo-Phe-7inv sono stati selezionati tre gruppi di animali: a) trattati con il peptide Cyclo-Phe-7inv; b) trattati con AMD3100, un inibitore del CXCR4; c) trattati con PBS (gruppo di controllo). È stato condotto uno studio longitudinale utilizzando tecniche di Risonanza Magnetica (RM) con lo scopo di valutare e confrontare l'andamento temporale della crescita dei volumi tumorali tra i vari gruppi di animali selezionati. Le analisi MRI sono state eseguite per ogni gruppo di animali rispettivamente dopo 10, 15, 21 e 25 giorni dall'impianto tumorale, utilizzando un sistema VARIAN INOVA SIS 200/183 operante a 4.7 tesla.

È stato inoltre eseguito, su topi portatori di tumore, l'imaging ottico a fluorescenza dopo la somministrazione del peptide Cyclo-Phe-7inv coniugato al fluorocromo VIVOTAG-S 750. In conclusione è stata eseguita l'analisi istopatologica sui tumori espiantati.

Risultati. Il recettore CXCR4 è espresso nelle cellule U87MG e nei tumori ottenuti dall'impianto intracerebrale. I risultati preliminari ottenuti mediante il "transwell chamber assay" hanno indicato che la migrazione delle cellule U87 aumenta in presenza di CXCL12 ed è inibita dal trattamento con peptide Cyclo-Phe-7inv. Gli esperimenti condotti in Matrigel non hanno evidenziato differenze significative relative all'invasività cellulare in seguito al trattamento con peptide. Le analisi *in vivo* con imaging ottico a fluorescenza mostravano nei topi portatori di tumore un'area di fluorescenza corrispondente alla sede tumorale evidenziata dalle immagini di risonanza. L'analisi volumetrica evidenziava una inibizione (anche se non significativa) della crescita tumorale negli animali trattati con i due inibitori del CXCR4 rispetto ai controlli fino al 15° giorno di crescita.

Conclusioni. I risultati ottenuti confermano che il recettore CXCR4 è espresso nella linea cellulare di glioblastoma umano U87. L'imaging a fluorescenza ha mostrato il delivery del peptide nell'area di sede tumorale e le immagini RM hanno indicato una ridotta tendenza alla crescita nei tumori trattati con gli antagonisti del CXCR4, AMD 3100 e Phe-7 inv.



SUL CONCETTO DI CELLULE TUMORALI STAMINALI NEI GLIOMI

D. Schiffer*, V. Caldera*, M. Mellai*, L. Annovazzi*,
M. Lanotte^o, P. Cassoni[§]

*CNBO, Fondazione Policlinico di Monza/Università di
Torino, Vercelli

^oDipartimento di Neuroscienze, Neurochirurgia, Università di Torino

[§]Dipartimento di Scienze biomediche e Oncologia Umana,
Università di Torino

Introduzione. Le cellule tumorali staminali rispondono alla necessità di postulare nel tumore l'esistenza di una quota minoritaria di cellule responsabili della sua crescita, della recidiva e della resistenza alle terapie. Queste avrebbero proprietà antigeniche comuni con le cellule staminali neurali e proprietà genetiche comuni con i tumori. Il mezzo migliore per riconoscerle è rappresentato dallo sviluppo in coltura di elementi, neurosfere o cellule aderenti, capaci di auto-rinnovamento, differenziazione, clonogenicità e tuorigenicità.

Obiettivi. Partendo dal presupposto che le cellule tumorigeniche potrebbero non identificarsi con quelle staminali tumorali, abbiamo studiato il problema in 20 glioblastomi con lo scopo di verificare se esista un fenotipo staminale nei glioblastomi e le sue relazioni con le cellule staminali tumorali.

Materiale e metodi. Venti glioblastomi operati sono stati studiati in materiale fissato in formalina e incluso in paraffina e congelato a -80° C per una serie di antigeni di differenziazione e di staminalità, con tecniche di immunoistochimica, e di oncogeni con tecniche di genetica molecolare (perdita di eterozigotità, analisi di frammenti, sequenziamento diretto, *Methylation specific PCR*). Frammenti di tumore sono stati messi in coltura con fattori (EGF, bFGF) e con FBS (siero bovino fetale) per lo sviluppo di neurosfere e cellule aderenti, rispettivamente. Sono state studiate con immunofluorescenza, tecniche molecolari e Western blotting. Particolare attenzione è stata dedicata al fenotipo tumorale corrispondente al frammento messo in coltura.

Risultati e conclusioni. Il fenotipo da cui derivano le neurosfere è ipercellulare, altamente proliferativo e comprende il versante esterno delle necrosi circoscritte con pseudopalizzata, aree di invasione e manicotti peri-vasali reminiscenti delle *niches* gliovascolari della zona sub-ventricolare. Mostra antigeni di staminalità prevalenti su quelli di differenziazione, ad esempio Nestina vs GFAP. Vi è un'affinità notevole fra questo fenotipo e le neurosfere sia sul piano molecolare che antigenico e non con le cellule aderenti. L'ipotesi è che le cellule tumorali staminali possano risiedere nel fenotipo identificato e ciò spiegherebbe perché solo un parte dei glioblastomi messi in coltura produce neurosfere. Alternativamente queste cellule potrebbero derivare per dedifferenziazione delle cellule tumorali e cioè corrispondere agli elementi del fenotipo identificato, costituitosi per l'accumulo delle mutazioni e/o per eventi epigenetici, i cui elementi nella dedifferenziazione regredirebbero embrionalmente, raggiungendo uno stato di staminalità. La staminalità sarebbe cioè una proprietà che nella citogenesi copre uno stadio che arriva fino ai progenitori e nella dedifferenziazione invece potrebbe cominciare da questi per giungere alla primitiva *stem cell*. Si potrebbe parlare di *stem cell-like status* e non di cellule staminali tumorali come tipo cellulare. Questo potrebbe avere importanza sul piano strategico terapeutico.



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

CHIRURGIA

Comunicazioni



COMUNICAZIONI

COMPLICANZE CHIRURGICHE NEL TRATTAMENTO DEI GLOMI SOPRATENTORIALI. ESPERIENZA SU OLTRE 400 CASI

G. Guiducci, A.M. Cremonini, A. Tomassini, M. Fattarelli, M. D'Andrea, F. Cultrera, S. Cerasoli, N. Minguzzi, M. Faedi, M. Bianchi

Cesena

Introduzione. Il trattamento attuale dei glomi cerebrali è di tipo multimodale e presuppone come primo step l'approccio neurochirurgico (chirurgia o biopsia) per l'asportazione e la tipizzazione istologica. Tale atto terapeutico è indispensabile per gli ulteriori trattamenti complementari (radio e chemioterapia) e, inoltre, permette un inquadramento genetico-molecolare sempre più importante nell'approccio neuroncologico.

Obiettivi. Obiettivo del nostro studio è la valutazione delle complicanze maggiori post-operatorie.

Materiali e metodi. Dal 2003 ad aprile 2010 abbiamo trattato chirurgicamente più di 1200 pazienti con lesioni neoplastiche del sistema nervoso centrale. Di questi oltre 400 casi erano neoplasie intrinseche cerebrali sopratentoriali. Il 20% di questi pazienti sono stati sottoposti a biopsia stereotassica (frame-based o frame-less). Nel post-operatorio i pazienti sono stati sottoposti a tac cerebrale senza e con contrasto entro le prime 48 ore dalla procedura.

Risultati e conclusioni. La mortalità post-operatoria è stata inferiore al 2%, mentre la morbilità è stata circa del 5%: ematoma del focolaio chirurgico o a distanza, ematoma extra o subdurale, infezione, ischemia iatrogena, idrocefalo scompensato.

L'ESTENSIONE DELLA RESEZIONE CHIRURGICA NEL GLIOBLASTOMA: IMPATTO SULL'OUTCOME

V. Ramponi*, B. Urbini^o, E. Fainardi[§], P. Api[^], M.A. Cavallo*

*U.O. di Neurochirurgia ^oU.O. di Oncologia,

[§]U.O. di Neuroradiologia, [^]U.O. Radioterapia

Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara

Introduzione. Il reale impatto della resezione chirurgica nei pazienti affetti da glioblastoma, per quanto concerne l'outcome clinico e neuroradiologico, non è ancora del tutto chiaro.

Obiettivi. Lo studio in oggetto si propone di valutare, retrospettivamente, il ruolo dell'estensione e della modalità della resezione chirurgica nei glioblastomi e il loro impatto sul tempo di sopravvivenza e sul tempo libero da progressione di malattia.

Materiali e metodi. La popolazione dello studio è costituita da 31 pazienti con diagnosi istologica di glioblastoma, suddivisi in due gruppi, in relazione alle modalità dell'intervento chirurgico a cui sono stati sottoposti (anestesia generale o awake surgery) e di cui è stata possibile l'analisi di follow-up fino al decesso o di almeno 18 mesi. Le indagini neuroradiologiche eseguite in fase pre-operatoria, nell'immediato post-operatorio e a distanza sono state esaminate con analisi volumetrica. L'analisi statistica dei dati considerati è stata effettuata con SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Risultati e Conclusioni. Un'estensione della resezione chirurgica al 98% o più del volume lesionale si presenta come valore predittivo indipendente rispetto ad altre variabili per quanto riguarda la sopravvivenza, ed è associata ad un prolungato tempo libero da progressione di malattia. L'analisi univariata evidenzia il ruolo della radioterapia e della chemioterapia sull'outcome del paziente, mentre il tipo di chirurgia a cui vengono sottoposti i pazienti non presenta significatività statistica.

I risultati ottenuti, pur con alcuni bias, si presentano in linea con i dati di letteratura che correlano una resezione chirurgica più aggressiva e un adeguato trattamento radioterapico e chemioterapico con una sopravvivenza e un periodo libero da recidiva più lunghi; ancora da definire chiaramente rimane il ruolo svolto dalla chirurgia in condizioni di veglia nella resezione del glioblastoma.



TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME: OUTCOME ED ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI

L. Alvaro, F. Formica, M. Iacoangeli, E. Moriconi, M. Dobran, M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. La prognosi del Glioblastoma Multiforme (GBL) è rimasta infausta nonostante gli ultimi avanzamenti terapeutici. La metilazione del promotore dell'enzima O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) rappresenta una mutazione genetica in grado di migliorare la prognosi di questa malattia ma esistono altri fattori clinici, strumentali e terapeutici in grado di influenzare la sopravvivenza di questi pazienti. Una accurata valutazione dei differenti fattori prognostici risulta essenziale per individuare sottogruppi di pazienti a diversa sopravvivenza.

Obiettivi. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare, mediante un'analisi univariata prima e multivariata poi, i diversi fattori prognostici in grado di influenzare la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a craniotomia per GBL.

Materiali e Metodi. Tra il marzo 2002 ed il dicembre 2008 abbiamo trattato chirurgicamente presso il nostro Istituto 136 pazienti (91 maschi e 45 femmine) affetti da GBL e con un follow-up completo. In 70 casi l'età alla diagnosi è stata inferiore ai 65 anni, l'esordio della malattia è stato caratterizzato più frequentemente da crisi epilettiche o dalla comparsa di deficit neurologici focali (43 e 42 pazienti rispettivamente) ed il tumore si localizzava a carico del lobo temporale (51 casi) o frontale (49 casi) nella maggior parte dei casi. Il Karnofsky performance status (KPS) pre-operatorio era maggiore di 70 in 99 casi mentre quello post-operatorio in 84 casi, le dimensioni della lesione erano comprese più frequentemente tra i 3 e 5 cm (64 casi), mentre l'asportazione (valutata al controllo neuroradiologico post-operatorio) è stata considerata totale in 59 pazienti. Il maggior numero di pazienti, infine, è stato sottoposto a radioterapia e chemioterapia post-operatoria (82 casi). Il nostro campione di 136 pazienti è stato analizzato retrospettivamente e i diversi fattori prognostici sono stati valutati sia mediante analisi univariata (metodo Kaplan-Meier) che successivamente con analisi multivariata (Cox proportional hazards-regression).

Risultati e Conclusioni. La mediana di sopravvivenza globale del campione esaminato è stata di 8 mesi. L'analisi univariata (metodo Kaplan-Meier) ha evidenziato come l'età inferiore ai 65 anni ($P=0,0002$), l'asportazione totale della lesione ($P<0,0001$), il KPS pre e post-operatorio maggiore di 70 ($P=0,02$ e $P<0,0001$), un riscontro occasionale della lesione ($P=0,008$) ed il trattamento post-operatorio con radio e chemioterapia ($P<0,0001$) siano fattori associati ad una più lunga sopravvivenza mentre l'interessamento bilaterale ($P=0,002$), l'interessamento del corpo calloso ($P<0,0001$) o una lesione multifocale ($P<0,0001$) siano correlati ad una prognosi peggiore. Alla successiva analisi multivariata (Cox proportional-hazards regression) soltanto l'età ($P=0,0006$), l'estensione della asportazione ($P=0,0007$), la radio e la chemioterapia post-operatoria ($0,0019$), l'interessamento multifocale o del corpo calloso ($P=0,0009$) si sono confermati come elementi in grado di influenzare la prognosi in maniera statisticamente significativa; il KPS post-operatorio è risultato un fattore limite sul piano prognostico con un valore di $P=0,05$. Dunque, dall'analisi del nostro campione, sembrerebbe emergere che, a prescindere dai fattori immutabili quali l'età e la sede della lesione alla diagnosi, un'asportazione più ampia possibile del tumore associata ad un buon KPS post-operatorio ed al successivo consolidamento terapeutico mediante radio e chemioterapia siano i presupposti necessari per garantire al paziente affetto da GBL una sopravvivenza più lunga.

RESEZIONE CHIRURGICA GUIDATA DALLA FLUORESCENZA DEI GLIOMI DI ALTO GRADO

P.A. Oppido, F. Caroli, C.M. Carapella, A. Pompili

Neurochirurgia IFO, Istituto Regina Elena, Roma

Introduzione. C'è una crescente evidenza che maggiore è l'entità dell'asportazione e più favorevole può essere l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da glioma di alto grado, soprattutto quando alla chirurgia può seguire la radioterapia e la chemioterapia. La valutazione dell'estensione della resezione chirurgica è sempre legata al giudizio soggettivo del chirurgo durante l'intervento, perché questi tumori hanno in genere margini indefiniti che si infiltrano nel tessuto sano. I limiti tra parenchima sano e tessuto tumorale sono ancora più imprecisi nei casi di reintervento per recidiva, soprattutto dopo radioterapia e chemioterapia.

Nell'ultimo decennio sono stati introdotti nuovi strumenti allo scopo di aiutare il chirurgo ad individuare intraoperatoriamente i margini tumorali ed i rapporti con le aree critiche. La neuro-navigazione consente con precisione di praticare la più corretta craniotomia, ma perde di precisione con il progredire dell'asportazione chirurgica che altera i riferimenti anatomici preoperatorii. La RMN intraoperatoria è altamente costosa e presenta difficoltà tecniche che ne limitano l'uso e producono artefatti. L'ecografia intraoperatoria offre immagini in tempo reale che non sono sempre facilmente interpretabili. Recentemente ha superato lo studio di fase III l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA), un farmaco per la visualizzazione intraoperatoria dei gliomi di alto grado. Questa molecola è metabolizzata esclusivamente dalle cellule tumorali in proto porfirina-9, che illuminata dalla luce blue - viola (375 - 440 nm), emette un colore rossastro, indicando i nidi tumorali nel contesto del tessuto normale. La somministrazione preoperatoria del 5-ALA permette di distinguere alla luce UV del microscopio operatorio il glioma dal tessuto circostante, permettendo una resezione più accurata. Presentiamo la nostra prima esperienza chirurgica sulla resezione di gliomi di alto grado con l'ausilio del 5-ALA, valutandone i vantaggi e i limiti.

Materiali e Metodi. Nel 2009 sono stati selezionati 15 pazienti (8 M, 7 F) di età tra 27 e 79 anni, che alla RMN preoperatoria presentavano tutti lesioni iperintense dopo contrasto, con sospetto di glioma di alto grado. La sede era: frontale 4, frontoparietale 2, parietale 2, temporale 5, occipitale 2, di cui 8 in emisfero dominante e in 3 casi recidiva di tumore in progressione. All'esame istologico la diagnosi era secondo la classificazione WHO: 13 GBM IV, 1 oligodendroglioma I, 1 oligodendroglioma II. Prima dell'intervento veniva somministrato per os il 5-ALA alla dose di 20 mg/kg, e la resezione chirurgica avveniva con microscopio Zeiss NC4 utilizzando sia la visualizzazione con luce normale sia con blu - viola per evidenziare il tumore in rosso. Entro le 48 h dall'intervento si eseguiva la RMN cranio per valutare l'entità dell'asportazione chirurgica.

Risultati. In tutti i pazienti la somministrazione di 5-ALA avveniva regolarmente e non si avevano effetti collaterali. In tutti i pazienti si rilevava la presenza di 5-ALA come sostanza fluorescente gialla nei vasi corticali. In 12 pazienti con diagnosi di GBM ed in 1 oligodendroglioma II il tessuto tumorale appariva di colore rosso alla luce blu - viola, mentre in un caso di oligodendroglioma I ed in un caso di recidiva da GBM trattato con avastin la colorazione rossa era assente, pur in presenza della fluorescenza gialla nei vasi corticali. L'eccessivo sanguinamento tumorale riduceva in genere l'emissione del colore rosso, così come l'eccessiva esposizione alla luce del campo operatorio. In 3 casi di recidiva ed in 4 casi di localizzazione sottocorticale la colorazione con 5-ALA facilitava la ricerca del tumore all'inizio dell'asportazione. Lo studio RMN postoperatorio precoce indicava l'entità dell'asportazione chirurgica: in 7 casi totale ed in 8 casi con un minimo residuo per l'infiltrazione di aree critiche, così come valutato in sede chi-



chirurgica. Il follow-up è al momento troppo breve per una valutazione della sopravvivenza.

Conclusioni. La metabolizzazione del 5-ALA in protoporfirina-9 che dà la colorazione rossa al tessuto tumorale è risultata possibile solo nei gliomi di alto grado. In questi casi ha permesso di individuare i limiti del tumore con il tessuto sano e più facilmente la sua sede sottocorticale. La valutazione dell'entità dell'asportazione con 5-ALA è sovrapponibile al quadro RMN postoperatorio. Un maggior numero di pazienti ed un più lungo follow-up consentirà in futuro di definire quanto questa tecnica chirurgica possa influire sulla sopravvivenza.

RESEZIONE DEI TUMORI CEREBRALI 5-ALA GUIDATA: L' "ULTRA" VISTA IN NEURO-ONCOLOGIA

A. Pichierri, M. Salvati, M. Antonelli*,
F. Giangaspero*, R. Delfini

*DPT Scienze neurologiche - Neurochirurgia - "Sapienza"
Università di Roma*

**DPT Anatomia Patologica, "Sapienza" Università di Roma*

Introduzione. I progressi nella diagnosi e cura dei tumori intrinseci cerebrali hanno consentito una rimozione più radicale del tumore in maniera più sicura nei confronti del parenchima sano. La diagnostica per immagini preoperatoria avanzata, la neurofisiologia, la neuronavigazione, l'ecografia, la chirurgia a paziente sveglio e il CUSA sono universalmente considerati come i capisaldi di questa evoluzione. Nonostante ciò, resezioni soddisfacenti dei tumori più aggressivi sono riportate solo nel 37% secondo molte grosse serie della letteratura anglofona.

Obiettivi. Utilizzare il 5-ALA (acido 5-aminolevulinico) in modo da massimizzare la resezione chirurgica dei tumori intrinseci captanti contrasto.

Materiali e Metodi. Il 5-ALA entra nelle cellule tumorali nelle neoplasie che provocano interruzione della barriera ematoencefalica. La molecola è metabolizzata in Porfirina IX che appare rossa quando colpita da "luce blu" (400nm). Questo aumenta enormemente il contrasto fra tumore e tessuto normale nonché tra tumore e edema peritumorale.

Il farmaco è stato usato in 32 pazienti con lesioni tumorali di differente natura e captanti contrasto alla RM preoperatoria. Il 5-ALA è stato usato anche in un piccolo gruppo controllo di pazienti con lesioni non captanti contrasto. Il follow-up massimo dei pazienti è di 6 mesi. Si discute la serie per quanto concerne entità dell'asportazione chirurgica, tempi di sopravvivenza libera da malattia, significato istologico dell'impregnazione tumorale da parte del 5-ALA.

Conclusioni. Per la resezione tumorale dei tumori captanti contrasto, il 5-ALA si è mostrato un aiuto efficace, real-time, di facile utilizzo e sicuro.



LA SICUREZZA E LA FATTIBILITÀ DELL'AGGIUNTA DI CHEMIOTERAPIA LOCALE CON CARMUSTINA BIODEGRADABILI (BCNU) WAFER AL METODO STANDARD MULTIMODALE DEI GLIOMI AD ALTO GRADO IN PRIMA DIAGNOSI

M. Salvati*[^], A. D'Elia*, M. Piccirilli*, A. Landi*, E. Arcovio*, G. Lapadula*, A. Frati*, C. Brogna*, F. Santoro¹, C. Bangrazi², A. Santoro*, R. Delfini*

*Dipartimento di Scienze Neurologiche - Neurochirurgia A-B - Università Sapienza, Roma

[^]Dipartimento Anatomia Patologica - Università Sapienza, Roma

¹Neurochirurgia - IRCCS NEUROMED - Pozzilli, Isernia

²Dipartimento di Scienze Neurologiche - Neuroradiologia - Università Sapienza, Roma

³Radioterapia - Università Sapienza, Roma

Introduzione. L'obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di determinare la sicurezza e la fattibilità del trattamento in combinazione con la chirurgia e il posizionamento intraoperatorio di wafer di carmustina 7,7 mg (Gliadel®), seguita dal trattamento adiuvante standard con radioterapia e chemioterapia concomitanti e successivi con temozolomide (TMZ), per sopratentoriale gliomi ad alto grado alla prima diagnosi.

Materiali e metodi. Nel periodo tra febbraio 2006 e gennaio 2010, 55 pazienti sono stati trattati presso il nostro istituto per glioma cerebrale sopratentoriale alta qualità con la chirurgia e il posizionamento intraoperatorio di wafer di carmustina (Gliadel®). Nessuna complicazione post-chirurgica può essere osservato. Dopo un tempo mediano di 4,8 settimane (range: 3-6 settimane), tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento adiuvante con radioterapia concomitante con una media di 60 Gy e temozolomide (TMZ) chemioterapia con 75 mg/m² durante il quale sono state valutate ematologiche di routine settimanale eseguita. Dopo 3-6 settimane i pazienti iniziato adiuvante regime TMZ, somministrata 5 giorni ogni 28, 200 mg / m² per un numero programmato di cicli che è stato non inferiore a 12. Un contrasto-RM è stata eseguita di routine. Il follow-up dopo l'intervento chirurgico è stato di 11,5 mesi, da 4 a 36 mesi.

Risultati. La KPS medio preoperatorio è stato di 80 (range: 6-10), ed è rimasto invariato dopo terapie adiuvanti anche a sospensione somministrazione di steroidi. In 4 casi vi era una evidenza radiologica di progressione della malattia e la necessità di steroidi, con una sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 6, 8, 9,5 e 13,6 mesi. 8 pazienti sono morti dopo, rispettivamente, 7, mesi 8, 11, 12, 14 e il 26 dopo la prima operazione. Tutti gli altri pazienti sono ancora vivi.

Conclusioni. L'integrazione di chemioterapia locale con wafer di carmustina e il regime standard adiuvante con radioterapia e chemioterapia concomitante sembra essere sicuro e fattibile, senza alcuna complicazione aggiuntiva.

TRATTAMENTO CON WAFERS DI CARMUSTINA ASSOCIATO A RADIOTERAPIA E TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE E ADIUVANTE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI AD ALTO GRADO IN PRIMA DIAGNOSI

A. Della Puppa*, A. Rotilio*, R. Manara#, L. Denaro*, M. Rossetto*, G. Del Moro*, P. Ciccarino*, F. Zustovich^o, F. Berti[§], M.P. Gardiman[^], D. d'Avella*, R. Scienza*

*Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Università di Padova,

Padova, #Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera

Università di Padova, Padova, ^oUnità di Oncologia, IOV IRCCS,

Padova, [§]Unità di Radioterapia, IOV IRCCS, Padova

[^]Unità di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

Introduzione. I wafers di Carmustina (1,3-bis [2 chloroethyl]-1-nitrosurea, o BCNU) vengono utilizzati dopo asportazione chirurgica per il trattamento loco-regionale dei gliomi di alto grado sia di nuova diagnosi che ricorrenti (1,2). Studi di fase III hanno stabilito la sicurezza e l'efficacia del trattamento. Nonostante ciò il farmaco non viene sempre utilizzato nei pazienti affetti da glioma d'alto grado di prima diagnosi per il diffuso timore di un maggior rischio di complicanze dovuto all'associazione con Temozolamide e radioterapia a cui questi pazienti vengono comunque successivamente sottoposti. I pochi dati presenti in letteratura non sembrano tuttavia giustificare questo timore (3,4,5).

Obiettivi. Scopo dello studio è quello di definire la sicurezza dell'associazione di wafers di carmustina (Gliadel) con Temozolamide e radioterapia nei pazienti affetti da gliomi di alto grado.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati clinici e chirurgici dei pazienti affetti da glioma maligno di prima diagnosi (astrocitoma grado III e IV sec. WHO) che sono stati sottoposti al trattamento multimodale c/o il Dipartimento di Neurochirurgia di Padova. La registrazione degli avversi è avvenuta in accordo con gli studi di fase III già pubblicati su Gliadel (1,2). La valutazione clinica e neuro-radiologica è avvenuta a 7gg, 1 mese, 3 mesi e poi ogni 2 mesi. Il trattamento con corticosteroidi si è basato sulla somministrazione di desametasone 16mg al giorno durante la prima settimana, successivamente adattata al quadro clinico e radiologico.

Risultati e Conclusioni. Un numero complessivo di 25 pazienti è stato incluso nello studio. L'età media era di 53 anni. I wafers sono stati impiantati mediamente in numero di 8. Il follow-up clinico era variabile tra 3 e 30 mesi. Il trattamento radio e chemioterapico è stato intrapreso in tutti i casi entro 6 settimane dalla chirurgia e tutti i pazienti hanno completato 6 cicli di trattamento con Temozolamide. 23 pazienti sono ancora viventi. Il 24% dei pazienti ha presentato un decorso complicato da uno o più avversi avversi riconducibili al trattamento con Gliadel. In particolare, l'8% dei pazienti ha presentato comizialità, il 10% trombosi venosa profonda, il 4% embolia polmonare. Anomalie della ferita chirurgica e fistole liquorali sono state registrate nell'8%. Edema cerebrale nell'8%. Tutti i pazienti complicati hanno presentato anche segni di ipertensione endocranica e una cisti di dimensioni variabili nel cavo chirurgico alla RMN eseguita ad un mese dall'intervento. In tutti i casi gli eventi avversi si sono risolti entro tre mesi senza sequele cliniche. Inoltre, non sono stati registrati casi di sospensione del trattamento con Temodal.

Bibliografia

1. Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-Brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995; 345: 1008 - 1012



- Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncol* 2003;5: 79 - 88
- Sabel M, Giese A. Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Curr Med Res Opin.* 2008 Oct 20
- A. Giese, H. C. Bock, S. R. Kantelhardt, V. Rohde: Risk Management in the Treatment of Malignant Gliomas with BCNU Wafer Implants. *Cent Eur Neurosurg.* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
- McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, Attenello FJ, Olivi A, Lattera J, Kleinberg LR, Grossman SA, Brem H, Qui-ones-Hinojosa A. (2009). Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme *J Neurosurg* Mar;110(3):583-8.

MAPPING PREOPERATORIO ED INTRAOPERATORIO PER LA RIMOZIONE DI TUMORI CEREBRALI IN AREA ELOQUENTE. ANALISI PROSPETTICA DELLA METODOLOGIA, CORRELAZIONE E UTILITÀ BASATA SULL'OUTCOME CLINICO

G. Spena^o, A. Nava^{*}, A. Pepoli[§], M. Bruno[§],
F. D'Agata[^], F. Cauda[^], K. Sacco[^], S. Duca[^],
L. Barletta[§], A. Barbanera^o, I. Acchiardi^o, P. Versari^o

^oDivisione di Neurochirurgia, Ospedale Civile, Alessandria
^{}Dipartimento di Anestesiologia e Terapia Intensiva, Ospedale Civile, Alessandria,*
[§]Divisione di Neurologia e Neuropsicologia, Ospedale Civile, Alessandria,
[^]CCS fMRI, Ospedale Koelliker e Dipartimento di Psicologia, Università di Torino

Introduzione. La localizzazione delle funzioni cerebrali è un requisito fondamentale per la resezione dei tumori localizzati in aree eloquenti. La risonanza magnetica funzionale ed il DTI fiber-tracking hanno la capacità di mostrare l'organizzazione funzionale della corteccia e l'anatomia dei fasci di sostanza bianca. D'altro canto, il mapping cerebrale diretto dà la possibilità di verificare l'effetto della rimozione del tumore e differenti studi clinici hanno correlato il suo impatto sull'outcome neurologico. Allo stato attuale, l'integrazione di queste diverse metodiche è ancora argomento di discussione.

Scopi. L'obiettivo di questo studio è quello di stabilire i risultati chirurgici e clinici dell'awake surgery e del mapping intraoperatorio e di usare questa tecnica per investigare l'affidabilità della risonanza funzionale e del DTI fiber-tracking durante la pianificazione chirurgica.

Pazienti e metodi. Abbiamo analizzato prospetticamente 27 pazienti portatori di tumori cerebrali in area critica operati mediante mapping intraoperatorio a paziente sveglio. In preoperatorio, tutti i soggetti hanno eseguito una RM funzionale sensitivo-motoria o del linguaggio e un DTI fiber-tracking dei maggiori fasci associativi. Lo stato del fascio d'interesse adiacente al tumore è stato categorizzato come "spostato" o "interrotto". Sono state registrate le complicanze intra e postoperatorie, gli effetti della stimolazione, l'entità della resezione e l'outcome neurologico a 6 mesi. Al fine di valutare l'affidabilità della RM funzionale preoperatoria nel visualizzare le aree corticali critiche, abbiamo comparato visivamente la sede dell'area di massima attivazione su un rendering 3D del cervello del soggetto con la mappa dei siti positivi intraoperatori. Allo stesso modo, la posizione e il rapporto con il tumore dei fasci sottocorticali sul DTI fiber-tracking preoperatorio sono stati confrontati con le immagini intraoperatorie e con la RM postoperatoria.

Risultati. La resezione totale + subtotala ha raggiunto l'88%. Ventuno pazienti (77.7%) hanno presentato deficit postoperatori transitori ma a 6 mesi solo 3 pazienti (portatori di tumori di alto grado e già sintomatici) hanno avuto deficit persistenti. Nel 46.1% dei casi la corteccia invasa dal tumore era ancora funzionante (12 casi, 7 tumori in area sensori-motoria e 5 in aree del linguaggio). Allo stesso modo la stimolazione sottocorticale ha mostrato invasione del fascio piramidale in 7 casi (25.9%) mentre fasci associativi in aree del linguaggio in 9 pazienti (34.6%). La RM funzionale sensori-motoria ha correlato con il mapping intraoperatorio nel 92.3% mentre quella per il linguaggio nel 42.8%. Il DTI fiber-tracking è sembrato sottostimare la presenza di fibre funzionali nel contesto o nella parete del tumore e in alcuni casi ha sovrastimato la distribuzione dei fasci favorendo un atteggiamento chirurgico potenzialmente risparmiatore laddove la stimolazione diretta ha consentito di asportare tutto il tessuto tumorale non funzionante.

Conclusione. Il mapping cerebrale preoperatorio è utile nel planning di un awake surgery per ottenere una stima della posizione e dei rapporti delle aree funzionali con il tumore. Ad ogni modo, queste tecniche non possono guidare il chirurgo direttamente durante la resezione. Il mapping diretto è necessario per ottenere una resezione sicura e massimale e garantire un outcome neurologico soddisfacente. Questo approccio multimodale dovrebbe essere impiegato di routine per le lesioni in area eloquente al fine di migliorare i risultati oncologici e neurologici.



MEP CORTICALI E SOTTOCORTICALI: RUOLO DEL BRAIN-SHIFT E DELLA RISONANZA MAGNETICA INTRAOPERATORIA

G. D'Andrea, A. Angelini, P. Familiari, G. Sessa,
A. Bozzao*, L. Ferrante

*UOC di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, II
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma, La Sapienza*
**UOC di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, II
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma, La Sapienza*

Introduzione. la chirurgia delle lesioni cortico-sottocorticali dell'area motoria richiede l'asportazione completa o più radicale possibile del tumore con il risparmio tanto della corteccia quanto dei fasci sottocorticali.

Lo sviluppo della trattografia e il più diffuso utilizzo dei monitoraggi neurofisiologici intraoperatori hanno aumentato l'attenzione sul controllo e sulla localizzazione dei tratti di sostanza bianca.

L'utilizzo della neuronavigazione con trattografia preoperatoria è stata utilizzata per definire con maggior precisione la localizzazione intraparenchimale del tratto corticospinale, riducendo così i tempi di localizzazione della neurofisiologia ed i rischi di lesione iatrogena.

Ciononostante il brain shift e l'asportazione della lesione più o meno completa alterano frequentemente l'originale posizione del tratto, rendendo così inaccurata la neuronavigazione con trattografia preoperatoria.

Presentiamo il nostro protocollo di lavoro che prevede l'esecuzione di mapping corticale e sottocorticale "neuronavigato", RM intraoperatoria a dura aperta e dopo somministrazione di eventuali diuretici, trattografia intraoperatoria a dura aperta e nuova riacquisizione in prossimità dei tratti interessati.

Obiettivi. evidenziare la maggior accuratezza di localizzazione del tratto corticospinale con la nostra tecnica garantendo l'asportazione completa o il più completa possibile della lesione con massimo rispetto della corteccia eloquente e dei tratti di sostanza bianca.

Materiali e metodi. abbiamo studiato 18 pazienti affetti da gliomi e metastasi dell'area motoria.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM funzionale preoperatoria con elicitazione di singoli gruppi muscolari dopo avere precedentemente preparato il paziente all'esecuzione degli stessi.

E' stata sempre eseguita un trattografia preoperatoria di confronto con l'intraoperatoria.

Durante l'intervento sono stati eseguiti i SEP (phase reversal), i MEP corticali e sottocorticali, l'esame elettroencefalografico associato all'elettrocorticografia. Dopo la craniotomia ed apertura della dura, abbiamo eseguito una RM volumetrica e la trattografia di correzione del brain shift, esami che sono stati ripetuti in prossimità del tratto da localizzare.

Risultati e Conclusioni. nella nostra serie abbiamo sempre ricostruito il tratto corticospinale ed abbiamo sempre eseguito il mapping sottocorticale. L'asportazione è stata completa in tutti i casi con ottimo risultato clinico. Solo 2 pazienti hanno evidenziato una emiparesi grave nel postoperatorio regredite in 2 settimane e 4 mesi rispettivamente.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE METASTASI CEREBRALI: OUTCOME ED ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI

L. Alvaro, A. Di Rienzo, M. Iacoangeli, L. Di Somma,
M. Gladi, D. Brunozi, M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. Le metastasi cerebrali sono le neoplasie intracraniche più frequenti negli adulti e rappresentano una complicità che avviene nel 10-40% dei pazienti tumorali. La loro frequenza è in aumento in considerazione della crescente longevità della popolazione, della maggiore capacità delle indagini neuroradiologiche di individuare lesioni anche molto piccole e delle migliori terapie antitumorali che garantiscono una maggiore sopravvivenza dei pazienti neoplastici. In generale, la presenza di metastasi cerebrali indica una fase avanzata di malattia ed una ridotta sopravvivenza. Tuttavia alcuni pazienti possono presentarsi come lunghi sopravvissuti.

Obiettivi. L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare i fattori prognostici e la sopravvivenza nei pazienti sottoposti a craniotomia per metastasi cerebrale al fine di distinguere sottogruppi di pazienti a differente prognosi.

Materiali e Metodi. Da una serie consecutiva di 122 pazienti operati tra il marzo 2002 ed il dicembre 2008 presso il nostro Istituto per l'asportazione di una metastasi cerebrale, abbiamo selezionato ed analizzato retrospettivamente 77 casi con un follow-up completo, così suddivisi in base alla diagnosi istologica del tumore primitivo: 16 da NSCLC; 3 da SCLC; 12 da carcinoma della mammella; 10 da tumore del colon-sigma; 14 da neoplasia renale; 7 da melanoma; 3 da carcinoma ovarico; 1 rispettivamente da tiroide, mesotelioma, laringe, mieloma multiplo, condrosarcoma e carcinoma neuroendocrino; infine 6 casi non avevano un tumore primitivo noto. 55 dei nostri 77 pazienti avevano metastasi sovratentoriali, 19 sottotentoriali e soltanto 3 avevano metastasi multiple. L'età era inferiore ai 65 anni in 43 casi, il KPS all'ingresso era ≥ 70 in 63 pazienti e le dimensioni della lesione erano inferiori ai 3cm di diametro in 38 casi. In 10 casi la diagnosi radiologica è stata effettuata durante le procedure di screening o di stadiazione di malattia. Per quanto concerne l'entità dell'asportazione tumorale, questa è stata valutata come totale in 72 dei 77 casi. Nel decorso post-operatorio abbiamo registrato un peggioramento del KPS in 16 pazienti, un miglioramento in 4 ed una stabilità in 57. Infine dei 14 pazienti che avevano presentato epilessia all'esordio, 11 sono ad oggi *seizure free*, mentre i restanti 3 pazienti hanno continuato a presentare crisi; in 9 casi si è osservata la comparsa di epilessia *de novo* in epoca precoce post-operatoria. Il follow up di cui oggi disponiamo va da un minimo di 1 ad un massimo di 96 mesi con una mediana di 9 mesi.

Risultati e Conclusioni. Ad oggi la mediana di sopravvivenza globale del campione esaminato è stata di 9 mesi (attualmente in vita 7 pazienti). Abbiamo confrontato la sopravvivenza con fattori quali istologia del tumore primitivo, età, sede della lesione, tipo di esordio, dimensioni pre-operatorie, KPS pre e postoperatorio, entità dell'asportazione e radioterapia post-operatoria. Si è osservato che l'istologia del tumore primitivo ($p=0,0068$), le dimensioni della lesione ($p=0,01$), l'entità dell'asportazione ($p=0,04$), il KPS postoperatorio ($p=0,0001$) e la radioterapia ($p=0,0001$) sono risultati fattori in grado di influenzare positivamente la prognosi all'analisi univariata (metodo di Kaplan-Meier), ma soltanto gli ultimi due hanno conservato una significatività statistica dopo l'analisi multivariata (Cox proportional-hazards regression) ottenendo un valore di $p=0,0019$ per il KPS post-operatorio e di $p=0,0035$ per la radioterapia post-operatoria. I dati emersi dalla valutazione del nostro campione sembrano evidenziare, quindi, che l'asportazione della lesione, il mantenimento di una buona funzione neurologica post-operatoria e il completamento terapeutico mediante radioterapia sono i requisiti per poter garantire una lunga sopravvivenza, fermo restando che l'istologia del tumore primitivo ha sempre un ruolo determinante nella prognosi dei pazienti con metastasi cerebrali.



TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI MENINGIOMI DELLA TENDA IPOFISARIA, DEL TUBERCULUM E DEL CLIVUS: APPROCCIO TRANSFENOIDALE ALLARGATO IN CASI SELEZIONATI

M.F. Fraioli, D. Lisciani, M. Lecce, G. Cardarelli

Dipartimento di Neuroscienze - Neurochirurgia, Università di Roma "Tor Vergata"

Introduzione. Gli approcci transfenoidali allargati microchirurgici o endoscopici sono stati descritti da diversi autori per l'asportazione di meningiomi della tenda ipofisaria e del tuberculum sellae, riportando buoni risultati circa l'asportazione tumorale, bassa morbilità ed eccezionale mortalità.

Obiettivi. Viene presentata l'esperienza, le indicazioni e la tecnologia operatoria necessaria per eseguire l'asportazione dei meningiomi della tenda ipofisaria, del tuberculum e del clivus mediante l'approccio trans-naso-sfenoidale allargato.

Materiali e metodi. Dal 2006 al 2009 sono stati operati mediante approccio microchirurgico transfenoidale allargato endoscopio-assistito 6 pazienti affetti rispettivamente da meningioma (m.) della tenda ipofisaria in 2 casi, da m. della tenda e del clivus in uno, da m. della tenda e petroclivale in uno, da m. della tenda e del tuberculum in uno e da m. del tuberculum in un altro caso.

Il diametro massimo tumorale era compreso tra 3 e 5,5 cm. Tutti i pazienti erano in condizioni generali delicate per età avanzata o per altre patologie; tutti presentavano gravi deficit visivi e in 3 di essi era presente amaurosi monolateralmente. Tecnologia operatoria dedicata è risultata fondamentale per la esecuzione dell'asportazione del tessuto duro-fibroso tipico del meningioma, soprattutto un particolare aspiratore ad ultrasuoni adattato alla via transfenoidale. Una ottimale ed intenzionale asportazione subtotale (residuo tumorale inferiore al 20% della massa originaria) fu eseguita in 5 pazienti; l'asportazione venne guidata dalle caratteristiche del tumore e dai sintomi del paziente, e non dal tipo di approccio con il quale si sarebbe potuto anche eseguire asportazione totale ma a rischi elevati per il paziente. Asportazione parziale fu eseguita nella prima paziente della serie per mancanza di adeguata tecnologia operatoria; la paziente fu poi riperata ottenendo una ottimale asportazione subtotale.

Risultati e conclusioni. Miglioramento marcato dei deficit visivi fu osservato in 3 pazienti e miglioramento in 2; in un altro il visus rimase invariato. Non si verificò mortalità operatoria né deficit neurologici; in particolare, non si sono osservati nuovi deficit ipofisari né peggioramento di eventuale ipopituitarismo preesistente in un periodo medio di follow-up di 28 mesi.

In conclusione, l'approccio transfenoidale allargato rappresenta una valida opzione terapeutica per i meningiomi della tenda ipofisaria, del tuberculum e del clivus in pazienti selezionati. Il neurochirurgo deve necessariamente essere molto esperto in chirurgia transfenoidale e deve disporre di una tecnologia operatoria dedicata. Limitazione a tale approccio è rappresentata dai casi di meningiomi giganti con marcata estensione laterale: le parti più laterali del tumore, pur ben visibili con l'endoscopio, non possono essere a nostro parere chirurgicamente ben controllate e dunque asportate con rischi accettabili.

TRATTAMENTO DEI VOLUMINOSI CRANIOFARINGIOMI NELL'ADULTO: IMPORTANZA DELL'ASPORTAZIONE SUBTOTALE PER VIA TRANSFENOIDALE O SUBFRONTALE SEGUITA DA PRECOCE RADIOTERAPIA

M.F. Fraioli, M. Lecce, R. Corinaldesi, P. Lunardi

Dipartimento di Neuroscienze - Neurochirurgia, Università di Roma "Tor Vergata"

Introduzione. Il trattamento dei craniofaringiomi rimane controverso. L'asportazione radicale, che presenta un tasso di recidive molto basso, espone però il paziente a rischi di vita e deficit neurologici più o meno elevati a seconda delle dimensioni e della posizione del tumore; l'asportazione subtotale, con rischi di vita e deficit neurologici postoperatori molto bassi, espone però ad un tasso di ricrescite tumorali molto elevato; per tale motivo, da molti autori oggi, almeno nei tumori più voluminosi o che contraggono stretti rapporti con le delicate strutture della regione diencefalo-ipofisaria, è descritta l'efficacia dell'asportazione subtotale seguita da ulteriori trattamenti, quali la radioterapia postoperatoria, l'impiego di bleomicina, la terapia con radioisotopi intracavitari.

Obiettivi. Viene presentata una serie di pazienti affetti da craniofaringiomi cistici o prevalentemente cistici, al fine di valutare l'efficacia dell'asportazione totale ove è stato possibile e dell'asportazione subtotale seguita da precoce radioterapia.

Materiali e metodi. La casistica è rappresentata da 24 pazienti adulti affetti da craniofaringiomi cistici o prevalentemente cistici, operati dalla stessa équipe: 13 pazienti furono operati per via transfenoidale, 9 per via transcranica subfrontale, uno con approccio transmaxillo-sfenoidale ed uno con approccio stereotassico. In base alle dimensioni, 7 tumori furono classificati come "giant" (max diam > 6 cm), 11 come "large" (max diam > 4 cm), 4 come "moderate" (max diam > 2 cm), e 4 come "small" (max diam < 2 cm). Quattro pazienti erano già stati operati in altro ospedale e 2 erano già stati trattati con radioterapia stereotassica. L'asportazione chirurgica fu totale in 3 pazienti: 2 craniofaringiomi "small" e in uno "moderate"; subtotale in 13 altri pazienti, con residuo tumorale inferiore a 2 cm diam. max in 4 craniofaringiomi "giant" e inferiore a 1 cm diam max in 7 "large" e 2 "moderate". Asportazione parziale fu eseguita in 2 craniofaringiomi "giant" e 3 "large". Periodo medio di follow-up: 3,8 anni.

Risultati e conclusioni. Non si verificò mortalità operatoria né significativi deficit neurologici permanenti a seguito dell'intervento; un decesso accadde a causa di un grave pneumoencefalo secondario a fistola liquorale postoperatoria dopo un reintervento transsfenoidale. Nei casi di asportazione totale non si verificò ricrescita tumorale; al contrario, essa venne osservata precocemente nei casi di asportazione subtotale e parziale non seguiti da radioterapia, ad eccezione di 2 casi in cui venne apposta bleomicina nel residuo cistico. Non si è verificata alcuna ricrescita tumorale nei casi di asportazione subtotale seguiti da precoce radioterapia. In conclusione, la radioterapia postoperatoria, in particolare la radioterapia convenzionale frazionata, o la IMRT, eseguite mediante acceleratore lineare, si sono mostrate efficaci nel prevenire ricrescita tumorale, quando eseguite precocemente dopo l'intervento, preferibilmente dopo 10-20 giorni.



ALGORITMO TERAPEUTICO PER IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI SPINALI

A. Barbanera^o, M. Vitali^o, G. Spena^o, G. Longo^o, P.P. Versari^o

^o SOC Neurochirurgia, Ospedale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

Introduzione. La colonna vertebrale è il più frequente sito di metastasi ossee. Fino al 10% dei pazienti oncologici svilupperanno metastasi vertebrali nel corso della loro malattia. L'incidenza della malattia metastatica spinale sembra destinata ad un progressivo aumento grazie ai progressi nella diagnostica e nel trattamento multimodale oncologico che ha determinato un aumento della sopravvivenza del paziente oncologico.

La presenza di metastasi spinali, generando spesso dolore e deficit neurologici ha un grande impatto sulla qualità della vita dei pazienti indipendentemente dalla prognosi della malattia primitiva.

Possibili trattamenti per le localizzazioni spinali comprendono: radioterapia da sola o in combinazione con chemioterapia, ormono-terapia, radiocirurgia.

Il ruolo della chirurgia non è ancora definitivamente standardizzato e non esistono protocolli terapeutici universalmente accettati. Secondo la nostra esperienza la chirurgia riveste un ruolo importante e non deve avere come obiettivo solo la decompressione nervosa ed eventualmente la tipizzazione istologica, ma anche il controllo del dolore ed il recupero della stabilità e della funzionalità dei metameri interessati ed in casi selezionati la cura ed il controllo oncologico locale della malattia. Essendo la malattia metastatica una patologia sistemica, ovviamente alla chirurgia rimane spesso un ruolo funzionale volto al recupero di una qualità di vita adeguata più che curativo in senso stretto.

In questi casi diventa fondamentale disporre di un algoritmo terapeutico fondato sulla stretta collaborazione fra Oncologi e Neurochirurghi nella selezione di pazienti che possano trarre un concreto beneficio da una determinata scelta chirurgica. Al centro di ogni decisione deve esserci il paziente ed il trattamento deve essere scelto di volta in volta nell'ambito di un ventaglio di possibilità che vanno dalla semplice decompressione fino ad approcci più estesi di stabilizzazione circonferenziale (approcci posteriori, postero-laterali, anteriori o combinati).

Materiali e metodi. Nella Neurochirurgia di Alessandria, da Gennaio 2009 a Maggio 2010 sono stati trattati chirurgicamente 35 pazienti affetti da patologia metastatica spinale. I livelli interessati dalla patologia sono: 4 cervicali, 25 dorsali, 6 lombari.

Risultati e conclusioni. Il tumore primitivo era noto in 30 casi, in 5 casi la chirurgia è stata determinante nel fornire la diagnosi. Sono considerate indicazioni alla chirurgia: presenza di sintomi neurologici, instabilità, dolore intrattabile, lesione non radio-sensibile, primitività ignota, fallimento di precedenti trattamenti. La selezione del paziente per l'intervento parte da una accurata valutazione pre-operatoria che tenga conto dell'età, dell'indice Karnofsky (>70), della stadiazione della malattia e del rischio anestesilogico (ASA), della volontà del paziente. In caso di lesione singola la chirurgia è stata proposta nei casi di compromissione di strutture nervose o nei casi con sola instabilità. In caso di lesioni multiple (max 2, non contigue) la chirurgia è stata proposta solo nei casi con compromissione neurologica (con o senza instabilità).

I tipi di intervento utilizzati sono stati: asportazione radicale con fissazione (vertebrectomia se la lesione è compartimentale); asportazione intralaminale con fissazione, laminectomia de compressiva (con o senza cifoplastica). Biopsie sono state praticate nei casi in cui serviva la diagnosi oncologica. Si presenta criticamente la nostra casistica, analizzando le strategie chirurgiche adottate, la selezione del paziente ed i risultati.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE METASTASI VERTEBRALI. LA NOSTRA ESPERIENZA SU 51 PAZIENTI OPERATI NEL PERIODO GENNAIO 1997-DICEMBRE 2009

N. Gigante, E. Pierangeli

Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale "SS. Annunziata" Taranto

Introduzione. I continui progressi tecnologici nella diagnostica hanno reso sempre più frequente la diagnosi di metastasi vertebrali in pazienti oncologici. Circa 18-20.000 nuovi casi sono diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti e si ritiene che il 4-5% dei tumori diagnosticati possano presentare una o più metastasi vertebrali. Il dolore e i deficit neurologici di varia entità dominano il quadro sintomatologico compromettendo spesso in modo significativo la qualità di vita di questi pazienti già provati dal tumore primitivo.

Obiettivi. Scopo dello studio è l'analisi dei pazienti sottoposti negli ultimi dieci anni presso l'unità operativa di Neurochirurgia dell'ospedale SS. Annunziata di Taranto a trattamento chirurgico mini-invasivo per metastasi vertebrale.

Materiali e metodi. Da gennaio 1997 a dicembre 2009 51 pazienti, 28 uomini (M) e 23 donne (F), sono stati sottoposti a 83 interventi chirurgici per metastasi vertebrale presso l'unità operativa di Neurochirurgia dell'ospedale SS. Annunziata di Taranto. L'età media è stata di 67,2 anni, 70,8 negli uomini (17-89) e 63 nelle donne (38-81).

Abbiamo effettuato sola cifoplastica in 21 Pazienti (7 M e 14 F), laminectomia bilaterale in 7 Pazienti (6 M e 1 F), laminectomia monolaterale in 3 Pazienti (1 M e 2 F), laminectomia and vertebroplastica in 2 Pazienti (1M e 1 F), laminectomia monolaterale e cifoplastica in 14 Pazienti (5 M e 9 F), somatectomia e cifoplastica in 3 Pazienti (2 M e 1F), somatectomia e protesi distraibile ADD in 1 M. Tutti i pazienti hanno effettuato indagini radiologiche e risonanza magnetica preoperatoria. L'approccio è sempre stato posteriore tranne 3 pazienti in cui la somatectomia ha richiesto un approccio anteriore. In tutti i casi è stata effettuata biopsia intraoperatoria.

Risultati e conclusioni. I tumori primitivi più frequenti sono stati la mammella (11 pazienti), il polmone (10 pazienti) e il mieloma multiplo (11 pazienti). Meno frequenti le metastasi da linfoma non Hodgkin, colon e prostata con 3 casi ciascuno e pancreas, rene e melanoma con 2 casi ciascuno. 1 solo caso per metastasi da tumore vescicale, ovarico e tiroideo. 1 caso anche di condrosarcoma lombare. La localizzazione più frequente è stata dorsale in 53 vertebre con picco tra D7 e D10, mentre le localizzazioni lombari sono state 32 con picco ad L3. Solo 2 vertebre a livello cervicale. La localizzazione dorsale è stata più frequente negli uomini mentre nelle donne è stata più frequente quella lombare. Le metastasi da carcinoma polmonare sono state riscontrate solo negli uomini. In oltre il 90% dei casi il dolore, il sintomo meno tollerato dai pazienti, è risultato nettamente ridotto o addirittura scomparso dopo il trattamento chirurgico. In 2 pazienti affetti da metastasi dorsale da carcinoma polmonare la sintomatologia antalgica è risultata persistente in un emitorace con distribuzione radicolare dovuta ad infiltrazione neoplastica della tessuto nervosa. Per tale motivo si è resa necessaria la prosecuzione di terapia farmacologica con cerotti di morfina. Nessun paziente ha mostrato peggioramento neurologico tale da richiedere altro trattamento chirurgico. L'analisi dei dati raccolti ai follow-up clinici e radiologici sono stati buoni. In base alla nostra esperienza, laddove le condizioni cliniche e radiologiche del paziente lo consentono, un trattamento chirurgico deve sempre e precocemente essere proposto per cercare di migliorare la qualità della vita di questi pazienti già provati dal tumore primitivo. La biopsia intraoperatoria deve inoltre essere sempre effettuata anche in casi non sospetti rendendo così possibile diagnosi inaspettate specie in casi in cui la comparsa della metastasi può aver anticipato l'esordio clinico del tumore primitivo. Ciò favorisce un precoce invio del paziente ad altri specialisti per impostare un programma terapeutico multimodale essendo, a nostro avviso, la cooperazione tra chirurgo, oncologo e radioterapista il percorso più completo e corretto per il management dei pazienti con metastasi vertebrali.



RUOLO DELLA CHIRURGIA SPINALE MINIVASIVA NELLE METASTASI VERTEBRALI DA MIELOMA

G. Vitale*, A. Punzo, A. Cigliano

I Neurochirurgia A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

**Responsabile U.O.S.S. di chirurgia spinale minivasiva*

Nell'ultimo anno (2009), presso la I Neurochirurgia, sono stati diagnosticati quattro casi di metastasi vertebrale da mieloma.

Tre donne ed un maschio.

Una paziente presentava localizzazioni vertebrali multiple, scadute condizioni generali e grave compromissione ematologica ed è stata trattata conservativamente.

Due pazienti presentavano localizzazione vertebrale da mieloma, una paziente a livello di D9, un'altra a livello di D11, in entrambi i casi era interessato il soma ed i peduncoli senza coinvolgimento dello spazio sub arachnoideo.

Nella paziente che presentava localizzazione a livello di D9 è stata realizzata una sintesi-fusione D8-D10 per via percutanea con viti infisse nei peduncoli e collegate a barre laterali sagomate in ciifosi (sistema longitude). Analoga procedura con sintesi-fusione D10-D12 è stata realizzata nella paziente con localizzazione di mieloma a livello di D11.

Un paziente con localizzazione vertebrale da mieloma a livello di D8 senza compromissione neurologica, ma con scadute condizioni generali e grave compromissione ematologica è stato trattato conservativamente con ortesi (CAMP C 35).

La Chirurgia Spinale Minivasiva con tecnica di stabilizzazione percutanea, già ampiamente applicata in traumatologia vertebrale per il trattamento dell'instabilità, può essere un valido aiuto in pazienti con metastasi vertebrale senza compromissioni neurologiche, riducendo al minimo il trauma iatrogeno, le perdite ematiche ed il tempo di degenza in un reparto di Chirurgia Vertebrale.

Noi riteniamo che la chirurgia spinale minivasiva può assolvere il compito di procedura palliativa intesa ad ottenere una diagnosi, mediante biopsia della lesione per via percutanea, migliorare il dolore e preservare la funzione stabilizzando il segmento instabile.

Ciò permette al paziente di affrontare in tempi più brevi e precoci le cure della lesione primaria (radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale).

LA VERTEBROPLASTICA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI VERTEBRALI: ESPERIENZA PRELIMINARE

M. Dobran, M. Iacoangeli, M. Moriconi, D. Nasi, R. Colasanti, M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia - Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. La vertebroplastica viene spesso utilizzata per trattare il dolore e migliorare la stabilità nelle metastasi vertebrali specie da malattie mielolinfoproliferative. A differenza della vertebroplastica eseguita in pazienti affetti da osteoporosi, il cui risultato oggi è parzialmente messo in discussione, la vertebroplastica nel trattamento delle metastasi vertebrali trova molti consensi. Infatti tale metodica oltre ad essere efficace nel trattamento del dolore vertebrale metastatico, può essere praticata anche per via percutanea con numerosi vantaggi soprattutto nei pazienti defedati, immunodepressi e trattati con chemioterapici quindi ad elevato rischio infettivo e facilmente esposti a difficoltà di cicatrizzazione delle ferite chirurgiche.

Obiettivi. Scopo dello studio è valutare l'efficacia della vertebroplastica sul trattamento del dolore in un gruppo di pazienti affetti da crollo vertebrale metastatico.

Materiale e metodi. La serie è costituita da 10 pazienti, 7 femmine e 3 maschi di età compresa fra 52 e 78 anni. In tre pazienti il crollo vertebrale era dovuto a mieloma multiplo, a metastasi di tumore mammario 2 pazienti, tumore della prostata in 1 caso, tumore polmonare in 2 casi, tumore rinofaringeo 1 caso e carcinoma linguale nell'ultimo caso. Tutti i pazienti erano giunti alla nostra osservazione per una dorsalgia e/o lombalgia farmacoresistente. La sede era dorsale (D6-D12) in 4 pazienti e dorso-lombare (D12-L4) in 6 casi, 4 pazienti avevano una localizzazione vertebrale singola. I pazienti venivano studiati con rx della colonna vertebrale, Tc total-body e in alcuni casi RMN della colonna vertebrale. La vertebroplastica veniva effettuata in anestesia generale e sotto controllo scopico diretto come di consueto. Veniva effettuata una biopsia della vertebra ed usato cemento ad alta viscosità per evitare la diffusione del cemento nello speco vertebrale. In 6 pazienti con lesioni multiple venivano trattate 2 o più vertebre a seconda della necessità (massimo 3 vertebre). In seconda giornata post-operatoria i pazienti venivano mobilizzati con busto rigido da mantenersi per 15 giorni e veniva effettuato Rx di controllo prima della dimissione.

Risultati. Non si sono verificate complicanze operatorie, tutti i pazienti hanno ripreso a deambulare in seconda giornata autonomamente con una notevole riduzione della sintomatologia algica (VAS pre-operatoria valore medio 8,4 VAS post-operatoria valore medio 3,4). Dopo l'intervento chirurgico la sopravvivenza media è stata di 8 mesi.

Conclusioni. Il trattamento del dolore vertebrale in pazienti neoplastici rappresenta un target da ricercare parallelamente al trattamento del tumore stesso. In questa ottica la vertebroplastica riesce ad ottenere buoni risultati sul dolore neoplastico prodotto da crollo vertebrale metastatico. Le metastasi mielolinfoproliferative sono una patologia ideale per la vertebroplastica in quanto invadono il corpo vertebrale mantenendo spesso integro il muro posteriore. In caso di muro posteriore non integro l'uso di un cemento viscoso può minimizzare i rischi di stravasamento dello stesso nello speco vertebrale. Inoltre nei casi con muro posteriore non integro è stato proposto recentemente un trattamento preventivo del corpo vertebrale con radiofrequenza per creare una "nicchia" nella porzione anteriore del corpo vertebrale ove iniettare il cemento. Rimane indubbio il netto beneficio sul dolore dorsale o lombare riscontrato in tutti i pazienti oncologici della nostra serie trattati con vertebroplastica. Grazie al buon controllo del dolore con netto miglioramento della qualità di vita, tutti i pazienti trattati hanno proseguito senza problemi il protocollo terapeutico programmato di radio e chemioterapia riducendo in alcuni casi l'assunzione di antidolorifici. In considerazione dei bassi rischi della metodica e degli indiscutibili benefici per la qualità di vita dei pazienti, riteniamo che nei pazienti affetti da crollo vertebrale metastatico senza compressione midollare la vertebroplastica possa essere una valida metodica per il controllo del dolore e della stabilità vertebrale.



APPROCCIO MONOLATERALE MINI- INVASIVO AI NEURINOMI SPINALI. FOLLOW-UP A SEI ANNI

E. Pierangeli, C. Pizzoni, N. Gigante

S.C. Neurochirurgia P.O. "SS. Annunziata", Taranto

Introduzione. Il neurinoma è un tumore intradurale benigno, diagnosticato generalmente quando le dimensioni diventano tali da produrre sintomi neurologici. La laminectomia bilaterale è attualmente l'approccio più utilizzato per la rimozione di questo tumore, richiede però un danneggiamento bilaterale dei tessuti muscolari, una perdita di sangue che può essere considerevole e soprattutto, mina la stabilità rachidea a causa della rimozione delle apofisi spinose e dei legamenti ad essa correlati.

Si può quindi verificare una cifosi ed un'instabilità post-operatoria.

Per evitare le suddette complicanze, prevenendo nel contempo rilevanti perdite ematiche e rispettando al massimo le strutture anatomiche dei pazienti, noi utilizziamo una laminectomia monolaterale per rimuovere i neurinomi spinali.

Obiettivi. Lo scopo dello studio è quello di comparare i risultati clinico-radiologici dell'approccio mini-invasivo microchirurgico monolaterale con quello tradizionale bilaterale.

Materiali e metodi. Tra il Maggio 2000 ed il Febbraio 2008 abbiamo sottoposto ad intervento per la rimozione di un neurinoma spinale 8 pazienti, 3 uomini e 5 donne con età media di 52 anni (range 29-75 anni).

Topograficamente: 2 neurinomi cervicali, 2 toracici bassi e 4 lombari.

Gli interventi sono stati eseguiti in anestesia generale, in posizione prona con un approccio microchirurgico monolaterale (emilaminectomia) sotto magnificazione ottica (microscopio operatorio).

Risultati e Conclusioni. Tutti i neurinomi sono stati rimossi radicalmente. Non abbiamo osservato complicanze maggiori. In particolare abbiamo avuto solo un caso di raccolta fluida sottocutanea cervicale di liquido cerebrospinale, risolta attraverso il posizionamento di un drenaggio lombare esterno.

Il follow-up varia da 6 anni a 22 mesi.

Tutti i pazienti sono tornati alle loro attività abituali entro 10 settimane dall'intervento.

Non si sono verificati casi di dolori post-operatori severi o di instabilità spinale.

Riteniamo che l'approccio monolaterale rappresenti un'ottima opzione terapeutica per la rimozione di neurinomi spinali, in quanto consente di ridurre le complicanze post-operatorie rispetto alla classica laminectomia (bilaterale).

RECIDIVE DI MENINGIOMI SPINALI E CRANICI: FATTORI PREDITTIVI DIFFERENTI

F. Maiuri, *M. Del Basso De Caro, G. Mariniello,
C. Peca, G. Di Martino, *G. Pettinato

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

Obiettivi. I meningiomi spinali sono tumori a prognosi molto favorevole. Il trattamento chirurgico radicale è generalmente agevole e seguito da netto miglioramento neurologico.

Il tasso di recidiva è basso (1,3%-13% nelle varie serie) e comunque inferiore a quello dei meningiomi intracranici.

Lo scopo del presente studio è quello di investigare i differenti fattori correlati alle recidive craniche e spinali.

Materiali e Metodi. Nella serie chirurgica di 130 meningiomi spinali operati in era RM presso la Clinica Neurochirurgica dell'Università Federico II di Napoli, solo 4 casi (3%) hanno presentato recidiva dopo asportazione completa (Simpson II). Questi casi (gruppo I) sono stati rivisti ed i dati sono stati comparati con quelli di 50 meningiomi spinali trattati con resezione Simpson II, che non hanno recidivato ad almeno 10 anni dall'intervento (gruppo II) e con i dati di 50 meningiomi intracranici recidivati (gruppo III) e 50 non recidivati (gruppo IV), dopo resezione di grado I e II. Sono stati presi in considerazione età e sesso dei pazienti, localizzazione e dimensioni del tumore, tipo di margine tumorale (regolare o irregolare) e di interfaccia tumore-tessuto nervoso, consistenza e vascolarizzazione, tipo istologico, espressione di Ki-67L.I. e dei recettori estrogenici e progestinici. I dati ottenuti sono stati valutati statisticamente e correlati alla recidiva.

Risultati. Lo studio non ha rilevato differenze significative di età e sesso tra meningiomi cranici e spinali, recidivati e non. I meningiomi intracranici presentavano dimensioni maggiori di quelli spinali, con differenze significativamente maggiori nei casi recidivati (4.6 ± 1.4 cm vs 3.5 ± 1.2 cm, $p=0.012$), mentre le differenze di dimensioni non erano statisticamente rilevanti nel gruppo spinale (1.6 ± 0.9 vs 1.5 ± 0.7).

L'analisi della localizzazione tumorale ha evidenziato, nel gruppo intracranico, percentuale lievemente maggiore di meningiomi parasagittali nel gruppo III (con recidiva) e di meningiomi della convessità nel gruppo IV (non recidivati). Al contrario, nei casi spinali non si sono rilevate differenze di sede sia in altezza lungo il rachide che rispetto al midollo tra i gruppi I e II. Nei casi intracranici il gruppo III (con recidiva) ha registrato percentuale significativamente più elevata di tumori a margini irregolari e con piano aracnoideale assente o scarso rispetto al gruppo IV (38% vs 16%, $p=0.023$), mentre i meningiomi spinali hanno presentato in grande maggioranza margini regolari, anche nelle recidive. Nella serie di meningiomi intracranici è stato rilevato un indice di proliferazione significativamente più elevato nei casi recidivati rispetto ai non recidivati ($p<0.0001$), mentre nella serie spinale questa differenza, sebbene presente, era solo tendente alla significatività ($p=0.06$). Infine, i meningiomi intracranici del gruppo III (con recidiva) hanno mostrato alta percentuale di negatività per il recettore progestinico (81.5%), mentre tutti i casi del gruppo IV (senza recidiva) erano positivi ($p<0.0001$), come pure immunoreattivi erano tutti i tumori spinali studiati (recidivati e non). Al contrario, l'espressione per il recettore estrogenico è risultata sempre negativa e quindi non significativa.

Conclusioni. I dati del presente studio suggeriscono che la minore incidenza di recidiva dei meningiomi spinali rispetto a quelli intracranici possa essere correlata alle dimensioni minori del tumore (e quindi all'area più limitata d'infiltrazione durale), ai margini generalmente regolari e al piano aracnoideo più spesso conservato; al contrario, necessitano di ulteriori studi le differenze di indice di proliferazione e di espressione del recettore progestinico. E' pertanto verosimile che il fattore più importante sia rappresentato dalla maggiore percentuale di rimozione completa dei meningiomi spinali, dovuta alla minore estensione dell'infiltrazione durale. Questo dato è anche confermato dalla incidenza sovrapponibile di recidiva dei meningiomi spinali con rimozione Simpson I e II (con o senza rimozione durale), mentre per i meningiomi intracranici la resezione durale si associa a minor rischio di recidiva.



SUPRAORBITAL ENDOSCOPIC APPROACH TO THIRD VENTRICULAR LESIONS

N. Russo, A. Menniti, A. Brunori, A. Delitala

U.O.C. Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera S Camillo-Forlanini, Roma

Introduction. Lesions of the third ventricle represent a surgical challenge for the importance of the anatomical structures and narrow surgical corridors available. In recent years, endoscopic approaches have become a common technical background in neurosurgical discipline, with less invasiveness and less morbidity. Transventricular endoscopic approaches are an enormous facilitation in the neurosurgical treatment of intraventricular lesions. Generally endoscopic access is done by drill hole in the coronal region or immediately anterior to the coronal suture.

Material and methods. In recent years we have developed a transventricular endoscopic approach through a supraorbital access with and the possibility of inserting the endoscope through neuronavigation. This approach allows for an angle less tangential to the ventricular cavity and the foramen of Monro, allowing better visualization of the posterior third of the third ventricle, aqueduct region and pineal recesses. From 2004 to 2008 we conducted six supra-orbital endoscopic procedures for lesions of the anterior part of third ventricle and six approach to the posterior part of the third ventricle. Anterior lesions were in all cases colloid cysts, while posterior lesions were germinomas (two cases), two pinealocitomas, a case of arachnoid cyst of the roof of the midbrain, an ependymoma and one case of teratoma. seven patients showed a dilated ventricular system of mild or moderate. All patients were positioned supine with the head moderately extended. In no case we used the Mayfield headrest. The incision was made in a wrinkle of the forehead and on the eyebrow in four cases. In four patients the approach to the ventricle was facilitated by the use of neuronavigation system with magnetic tracking. The instrumentation involved Storz rigid endoscopes with optics of 12°

Results. In patients with solid lesions we performed a biopsy or subtotal resection, and alternative therapies have been initiated or followed up with remote controls. The arachnoid cyst was widely fenestrated and do not appear to relapse after two years of follow-up. Colloid cysts were completely resected in four cases. In two patients we performed thirdventriculostomy, in two an aqueductoplasty and in three patients a pellucidostomy. In no case we have left in place external ventriculostomy. No patient experienced neurological disorders and all appear stable at follow-up of 4 years (2-6 years old).

Conclusions. The endoscopic supraorbital approach was particularly beneficial in treating lesions of the third ventricle since the working angle allows an ideal trajectory incident the foramen of Monro and tela chorioidea, an excellent display of pineal recesses and easy access to the aqueduct. Furthermore, we believe that this approach may be less detrimental to the fornix. The role of endoscopy in the treatment of solid lesions of the third ventricle does not usually consent total resection, but is an effective and minimally invasive technique for biopsy, cytoreduction and the restoration of CSF circulation. The technique is particularly useful for colloid cyst, consenting a radical excision in many cases.

ESPERIENZA PRELIMINARE SULL'UTILIZZO DEL LASER IN AUSILIO ALLA MICROCHIRURGIA DEI MENINGIOMI DELLA BASE CRANICA

N. Russo, A. Brunori, A. Delitala

U.O.C. Neurochirurgia, Az Osp S Camillo-Forlanini, Roma

Introduzione. I meningiomi della base cranica costituiscono una sfida microchirurgica per la complessità degli approcci e il frequente coinvolgimento da parte di queste neoplasie di strutture vascolari e nervose critiche. Questo limita in molti casi la possibilità di asportazione totale di queste lesioni e aumenta la eventualità di recidive. Il laser al CO₂ da alcuni anni è stato introdotto nella pratica neurochirurgica in ausilio ai comuni strumentari microchirurgici di asportazione di lesioni neofornate e sta trovando largo impiego presso diversi centri di eccellenza. Il nostro lavoro vuole valutare la versatilità ed efficacia dell'utilizzo del laser riguardo ai risultati chirurgici e clinici a distanza nella chirurgia dei complessi meningiomi della base cranica.

Materiali e metodi. Dal 2008 abbiamo iniziato ad utilizzare routinariamente il laser a CO₂ nella chirurgia dei tumori intracranici e vertebrali. Da questi abbiamo selezionato gli ultimi 23 casi consecutivi di meningiomi della base cranica operati dal senior author (AD) e abbiamo valutato i risultati chirurgici e clinici a distanza. Abbiamo inoltre valutato sulla base delle impressioni del senior author, la versatilità dell'impiego del laser e la sua curva di apprendimento.

Abbiamo quindi selezionato 23 casi di meningiomi della base cranica suddivisi in 9 della base cranica anteriore, 8 della fossa cranica media, 2 della fossa cranica posteriore e 4 che coinvolgevano la fossa cranica media e posteriore. In tutti i casi abbiamo effettuato l'asportazione microchirurgica affiancando il laser ai più comuni strumentari impiegati nei maggiori centri come la bipolare con irrigazione continua e il cavitatore ad ultrasuoni.

Risultati. Il grado di asportazione è stato valutato sulla base degli esami RMN con m.d.c. nel post-operatorio.

L'asportazione è risultata incompleta (Simpson grade IV) nelle lesioni che coinvolgevano il seno cavernoso (n 2) e in due casi di meningiomi che coinvolgevano la fossa cranica media e posteriore. In nessun caso abbiamo effettuato un'asportazione di tipo Simpson grado III. In tutti gli altri casi l'asportazione è stata perlomeno di grado Simpson II. Lo status clinico post-operatorio e al breve follow-up non appare influenzato dall'utilizzo del laser.

Conclusioni. Il laser è apparso di estrema utilità nella citoreduzione delle lesioni con grandi componenti calcifiche e nella coagulazione della base di impianto, che ha consentito una asportazione Simpson Grado II nella maggior parte dei casi. Inoltre di grande utilità si è dimostrato nella resezione di porzioni tumorali coinvolgenti il tentorio e strutture vascolari e nervose della base. La possibilità di regolazione della fuoriuscita della fibra dal supporto, la malleabilità del cannello di supporto e la variabile regolazione dell'energia impartita si sono rivelati parametri estremamente polivalenti. Inoltre la curva di apprendimento non è apparsa lunga per chirurghi di già provata esperienza nella chirurgia della base cranica.



APPROCCIO PRESIGMOIDEO RETROLABIRINTICO NEL TRATTAMENTO DI LESIONI DELL'ANGOLO PONTO-CEREBELLARE

M. Iacoangeli, F. Salvinelli*, A. Di Rienzo, M. Gladi, F. Greco*, M. Casale*, M. Carassiti^o, P.P. Martorano[^], M. Scerrati

Clinica di Neurochirurgia, ^Clinica di Anestesia e Rianimazione, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona

**Area di Otorinolaringoiatria, ^oArea di Anestesia e Rianimazione, Università Campus Biomedico, Roma*

Introduzione ed obiettivi specifici. Il trattamento chirurgico delle lesioni dell'angolo ponto-cerebellare ha subito nel tempo una sostanziale modificazione. L'introduzione delle tecniche microchirurgiche e della neuroendoscopia insieme con la migliorata conoscenza dell'anatomia microchirurgica, hanno consentito di minimizzare l'invasività degli approcci, contribuendo all'obiettivo della preservazione del VII ed VIII n.c. In quest'ottica, l'approccio presigmoideo translabyrinthico offre, rispetto al tradizionale retrosigmoideo, una via più breve e diretta al tumore ed al meato acustico interno, con scarsa o assente retrazione cerebellare, precoce identificazione del nervo facciale ma lo svantaggio di un'ampia demolizione del blocco labirintico, con conseguente perdita dell'udito. L'approccio presigmoideo retrolabyrinthico, potrebbe rappresentare una valida alternativa combinando i vantaggi dei due approcci più tradizionali anche alla luce dell'alternativa della radiochirurgia.

Materiali e Metodi. Abbiamo trattato mediante l'approccio presigmoideo retrolabyrinthico 3 pazienti affetti da schwannoma dell'VIII° n.c (2 con origine dal nervo vestibolare superiore ed 1 dall'inferiore). Per quanto concerne la funzione uditiva, due pazienti erano in classe B, uno in classe A secondo i criteri AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery). In merito alle dimensioni, 2 tumori erano tipo 3, uno tipo 4. Durante la procedura si effettuava accurata scheletrizzazione del blocco labirintico, rimuovendo le celle retro- e sopralabyrinthiche ed esponendo il seno sigmoideo in tutto il suo decorso dall'angolo sino-durale fino al bulbo della giugulare, al fine di poterlo dislocare secondo necessità ed ottenere un ampio angolo di lavoro. Dopo l'iniziale rimozione microchirurgica, l'estensione intrameatale del tumore e l'eventuale componente infero-mediale adiacente ai nervi misti venivano rimosse sotto guida endoscopica.

Risultati. In tutti i pazienti si otteneva un'asportazione macroscopicamente completa, con un House-Brackman postoperatorio di grado I. L'udito non subiva modificazioni in 2 casi, nel terzo passava dalla classe B alla C secondo l'AAO-HNS.

Conclusioni. Sebbene i risultati ottenuti possano essere considerati come preliminari, nella nostra esperienza l'approccio presigmoideo retrolabyrinthico ha consentito sia l'asportazione di voluminose lesioni che la conservazione della funzionalità dei nervi dell'angolo ponto-cerebellare. A tale scopo, l'ausilio endoscopico alla tecnica microchirurgica è stato sostanziale nel consentire di lavorare in condizioni di aumentata visualizzazione e sicurezza in uno spazio ristretto, pur richiedendo un moderato incremento del tempo chirurgico complessivo ed una certa manualità nel lavorare in spazi ristretti. Va infine considerato, che, in caso di necessità, lo stesso approccio può agevolmente essere convertito nella sua variante translabyrinthica o nel tradizionale retrosigmoideo.



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

NEUROIMAGING

Comunicazioni



RUOLO DELLE SEQUENZE RM DI DIFFUSIONE E PERFUSIONE NEL FOLLOW-UP DI PAZIENTI TRATTATI CON BEVACIZUMAB

S. Piccolo, E. Trevisan*, E. Picco*, G. Ventili***, R. Soffietti*, S. Greco Crasto

Radiodiagnostica 2 Pronto Soccorso

*U.O. Neuro-Oncologia

**U.O. Neuroradiologia

Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino

Obiettivo. studiare il ruolo delle sequenze di perfusione e diffusione in Risonanza Magnetica (RM) come strumento di valutazione dell'efficacia di un trattamento antiangiogenetico in pazienti con tumori cerebrali della serie gliale di alto grado in progressione dopo terapia standard. In particolare si propone di valutare la capacità della metodica di cogliere precocemente le modificazioni della microvascolarità e della cellularità tumorale prima che queste ultime si esprimano in variazioni macroscopiche riscontrabili con le tradizionali tecniche morfologiche.

Materiali e metodi. I pazienti sono stati sottoposti ad uno studio di RM con scansioni eseguite nei tre piani dello spazio con tecnica SE, FSE e FLAIR, pesate in T1, DP e T2; le sequenze T1 pesate sono state ripetute dopo somministrazione e.v. di mezzo di contrasto. L'esame è stato completato con una sequenza EPI pesata in diffusione e con uno studio di perfusione realizzato con sequenze T2 pesate single shot EPI GRE. Lo schema di trattamento prevede la somministrazione del Bevacizumab alla dose di 10 mg/Kg/die ogni 2 settimane in associazione ad un agente citotossico (Irinotecano o Fotemustina). Dopo la fase di induzione, che prevede due somministrazioni di Bevacizumab, i pazienti sono stati rivalutati dal punto di vista clinico e radiologico e coloro che avevano tollerato bene il trattamento e che non avevano presentato una progressione di malattia proseguivano con la fase di mantenimento, fino a progressione di malattia o alla comparsa di effetti collaterali inaccettabili. In ciascun paziente è stato eseguito un esame di RM prima di iniziare il trattamento, uno dopo la fase di induzione e poi ogni due mesi durante la fase di mantenimento o prima in caso di modificazioni del quadro clinico. Per ogni paziente è stato effettuato un confronto fra la variazione del diametro della lesione in trattamento, la modificazione dei valori massimo e medio dell'rCBV e dei valori minimo e medio di ADC, prima e durante il trattamento, al fine di verificare se le variazioni dell'ADC e dell'rCBV possano predire, prima dell'aumento o della riduzione del diametro, la risposta o meno del paziente alla terapia.

Risultati. Sono stati studiati 23 pazienti con neoplasia cerebrale primitiva della serie gliale, di età compresa fra 38 e 70 anni, e con diagnosi istologica di glioblastoma in 13 casi (5 maschi e 8 femmine), astrocitoma anaplastico in 1 caso (1 maschio), oligoastrocitoma anaplastico in 3 casi (2 maschi e 1 femmina) e oligodendroglioma anaplastico in 6 casi (5 maschi e 1 femmina). Ciascun paziente ha effettuato in media 4 esami, con un range da 3 a 9. Qualitativamente sia l'rCBV che l'ADC sembrano correlarsi bene con la variazione morfologica del diametro all'interno del singolo paziente, sia in caso di progressione che di risposta al trattamento. In taluni casi la variazione dell'ADC e dell'rCBV è in grado di predire, prima della modificazione morfologica del tumore, la risposta o meno alla terapia.

Conclusioni. Pur tenendo conto che si tratta di una piccola casistica, sembra esistere un trend che associa la variazione morfologica del diametro e la progressione o il miglioramento clinico alla modificazione dei valori dell'ADC e dell'rCBV.

UTILITÀ DEL MONITORAGGIO CON RM PERFUSIONALE NEI GLIOMI A GRADO BASSO O INTERMEDIO: DATI PRELIMINARI

C. Jünemann*, A. Melcarne*, M. Naddeo*, G. Faccani*, G. Carrara#, C. Boffano#, M.C. Valentini#, I. Morra°, E. Trevisan, R. Rudà, R. Soffietti§

*Neurochirurgia, CTO Torino; #Neuroradiologia, CTO Torino;

°Anatomia Patologica OIRM - Sant'Anna, Torino;

§Neuro-oncologia Clinica, S. Giovanni Battista, Torino

Introduzione. Lo studio della perfusione cerebrale con RM è una tecnica che dà informazioni sulla proliferazione endoteliale, la densità vascolare e l'angiogenesi. I valori di rCBV possono essere utilizzati per prevedere il grado istologico di un glioma, il suo tempo di progressione e l'outcome: i pazienti che hanno inizialmente un elevato rCBV (> 1,75) mostrano una progressione più rapida (Law 2008).

Obiettivi. 1. Cercare una correlazione tra le variazioni postoperatorie di rCBV, il grado istologico, il tempo di follow-up, il tipo di terapia, l'entità dell'asportazione chirurgica, l'assetto biomolecolare. 2. Verificare l'influenza dell'rCBV sulle strategie terapeutiche:

Materiali e metodi. Presso la Neuroradiologia e la Neurochirurgia dell'ospedale CTO di Torino tra il 2008 e il 2010 sono stati rivalutati 21 pazienti con glioma a intermedio e basso grado (13 maschi e 8 femmine, di età compresa tra 23 e 73 anni, età media 50). Sono stati esclusi i pazienti con astrocitoma pilocitico giovanile grado I.

In questa casistica tutti i pazienti erano stati sottoposti ad intervento di rimozione: l'asportazione era stata radicale in 7 pz, parziale o subtotale in 14 pz.

La diagnosi istologica era stata basata sul sistema WHO: grado II astrocitoma fibrillare (2 pz), grado II oligodendroglioma (7 pz), grado II oligoastrocitoma (2 pz), grado III astrocitoma anaplastico (3 pz); grado III oligodendroglioma anaplastico (4 pz); grado III oligoastrocitoma anaplastico (3 pz).

Il follow-up andava da 4 a 19 mesi. I pazienti erano stati sottoposti preoperatoriamente a RM convenzionale e perfusionale; postoperatoriamente erano stati seguiti clinicamente e con studio RM convenzionale completato con RM perfusionale.

Sono stati rivisti tutti gli studi di perfusione (totale 98 esami in 21 pazienti).

Sono state campionate regioni di interesse in aree di perfusione più elevata nel contesto della neoplasia e in sede perilesionale e come riferimento è stato preso il valore più elevato.

I valori di questi due campionamenti sono stati rapportati con la sostanza bianca controlaterale ottenendo il valore di rCBV: abbiamo considerato come valore cut-off 1,7 che è quello riportato nella letteratura.

Risultati. Nello studio preoperatorio 17 pazienti hanno mostrato valori incrementati mentre in 4 pz i valori nel tessuto tumorale sono risultati inferiori rispetto al sano (tumore ipoperfuso).

Negli studi postoperatori:

12 pz hanno mostrato in tutto il follow-up (da 1 a 18 mesi, media 10 mesi) valori rCBV normali.

Nella RM preoperatoria 3 pz avevano una ipoperfusione, 9 avevano valori di rCBV incrementati. In 7 pz la diagnosi istologica era di oligodendroglioma II, in 2 pz era di oligoastro II, in 2 pz di oligoastro III, in 1 pz di astrocitoma III. L'asportazione chirurgica era stata totale in 6, subtotale in 1, parziale in 5. Si tratta di 6 maschi e 6 femmine di età compresa tra 23 e 69 anni, media 47 anni.

3 pazienti con follow-up da 2 a 16 mesi (media 7), hanno mostrato valori sempre patologici.

In 1 pz la diagnosi istologica era di oligodendroglioma III, in 1 di astrocitoma III, in 1 di oligoastro III. L'asportazione era stata in tutti i casi parziale. Si tratta di 2 maschi e 1 femmina di età compresa tra 55 e 71 anni, media 62.

5 pz, con follow-up da 3 a 19 mesi (media 11,8), hanno mo-



strato inizialmente valori di rCBV incrementati, che si sono normalizzati tra il 3° e i 19° mese.

La diagnosi era di astrocitoma II in 2 pz, di astrocitoma III in 1 pz, di oligodendroglioma III in 2 pz. L'asportazione era stata totale in 1 pz, subtotale in 1 pz, parziale in 3 pz. Si tratta di 5 maschi, di età compresa tra 30 e 65 anni, età media 46.

1 pz inizialmente con valori rCBV normali, ha presentato un incremento di rCBV a 9 mesi.

La diagnosi istologica era di oligodendroglioma grado III; l'asportazione era stata parziale.

Conclusioni. 1. Il cut-off di 1,7 riportato nella letteratura è confermato nella nostra esperienza e permette di riconoscere un tessuto patologico dal non patologico. 2. I valori di rCBV possono essere utilizzati per ipotizzare un grading. 3. In un monitoraggio seriato nel tempo l'rCBV potrebbe permettere di riconoscere in tempo utile il viraggio verso un istotipo più aggressivo. 4. E' probabile che l'incremento di rCBV durante il follow-up debba influenzare la decisione di instaurare terapie più aggressive (reintervento, aggiunta di chemio - radioterapia), nonostante diagnosi istologiche relativamente tranquille o prima di modificazioni cliniche e variazioni negli studi per immagini con RM convenzionale.

RUOLO DELLA TC DI PERFUSIONE NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA RECIDIVA DI GLIOMA AD ALTO GRADO E RADIONECROSI

B. Urbini*, V. Ramponi°, M. Borrelli[§], A. Saletti[§], A. Bernardoni[§], P. Api[#], R. Schivalocchi°, F. Fiorica[#], F. Cartei[#], M. Cavallo°, S. Ceruti[§], R. Tamarozzi[§], E. Fainardi[§]

*Unità Operativa di Oncologia, Dipartimento di Medicine Specialistiche, °Unità Operativa di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, §Unità Operativa di Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, #Unità Operativa di Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Diagnostica per Immagini e di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Arcispedale S. Anna, Ferrara

Introduzione. La Risonanza Magnetica (RM) convenzionale rappresenta l'indagine di scelta nella diagnosi e nel follow-up di pazienti con neoplasia cerebrale, ma non è in grado di identificare la neoangiogenesi tumorale e quindi di discriminare fra recidiva neoplastica e radionecrosi. Lo studio dell'emodinamica cerebrale mediante metodiche perfusionali RM si è dimostrato in grado di identificare la neoangiogenesi tumorale mediante l'incremento del volume ematico cerebrale (CBV) e della permeabilità microvascolare. I risultati preliminari degli studi di TC di perfusione (TCP) si sono dimostrati utili nell'individuazione delle aree di neoangiogenesi intratumorali e, in particolare, nel differenziare la recidiva tumorale dal danno post-attinico.

Obiettivi. Lo scopo di questo studio è stato di verificare la possibilità di distinguere fra recidiva tumorale e radionecrosi, nei pazienti affetti da gliomi ad alto grado operati e radio-chemiotrattati, utilizzando l'analisi multiparametrica offerta dalla TCP per lo studio dell'angiogenesi tumorale.

Materiali e metodi. In questo studio sono stati inclusi 27 pazienti consecutivi (19 maschi e 8 femmine, età media \pm DS di 56.1 ± 11.7 anni e Karnofsky performance status $>50\%$) con diagnosi istologica di glioma ad alto grado (24 glioblastoma multiforme e 3 astrocitoma anaplastico) che sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico, radioterapia con temozolomide concomitante e adiuvante. Dopo un periodo di 6.9 ± 6.7 mesi dal termine della radioterapia, 27/27 pazienti hanno presentato una o più aree di patologica accentuazione contrastografica entro il campo di trattamento radiante alla RM morfologica di follow-up. Recidiva e radionecrosi sono state definite come la presenza di incremento volumetrico della lesione riscontrata in RM associata rispettivamente a un progressivo decadimento delle condizioni cliniche o ad quadro clinico stabile o migliorato. In base a queste definizioni 18 pazienti sono stati classificati come recidiva e 9 come radionecrosi. La TCP è stata eseguita mediante scanner TC a scansione singola (CT Hispeed ZX/i; GE Medical System) equipaggiato per la TC perfusionale. Il protocollo della TCP prevedeva l'esecuzione di una singola scansione TC al livello in cui la neoplasia presentava le dimensioni maggiori. Le mappe di flusso ematico cerebrale (CBF), volume ematico cerebrale (CBV), tempo di transito medio (MTT) e permeabilità microvascolare (PSF) sono state generate per ciascun paziente ricorrendo ad un algoritmo basato sulla deconvoluzione. I livelli regionali di CBF (rCBF), CBV (rCBV), MTT (rMTT) e PSF (rPSF) sono stati misurati in 2 differenti regioni di interesse di dimensioni superiori a 1 cm^2 e tracciate manualmente sulla singola scansione TC di base demarcando: 1) l'area di accentuazione contrastografica; 2) un'area di tessuto cerebrale apparentemente sano situata simmetricamente al tessuto patologico e localizzata nell'emisfero controlaterale. I valori normalizzati di CBF (nCBF), CBV (nCBV), MTT (nMTT) e PSF (nPSF) sono stati calcolati dividendo i valori assoluti del tessuto neoformato per quelli dell'area controlaterale apparentemente sana. Dopo aver verificato la distribuzione normale dei dati, l'analisi statistica è



stata eseguita mediante il test di Mann-Whitney. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati. I valori medi di rCBF sono risultati significativamente più elevati nelle aree di patologica assunzione contrastografica rispetto all'area controlaterale di tessuto cerebrale apparentemente sano nei pazienti con recidiva ($p < 0.001$) e nel tessuto patologico dei pazienti con recidiva rispetto a quello dei pazienti con radionecrosi ($p < 0.01$). I valori medi di rCBV sono risultati significativamente più alti nel tessuto patologico rispetto all'area controlaterale nei pazienti con recidiva ($p < 0.001$) e nel tessuto patologico dei pazienti con recidiva rispetto a quello dei pazienti con radionecrosi ($p < 0.001$). I valori medi di rPSF erano significativamente maggiori nel tessuto neofornato rispetto all'area controlaterale di tessuto cerebrale apparentemente sano nei pazienti con recidiva ($p < 0.0001$), nel tessuto patologico rispetto all'area controlaterale nei pazienti con radionecrosi ($p < 0.05$) e nella recidiva rispetto alla radionecrosi ($p < 0.01$). Anche i valori di nCBF, nCBV e nPSF sono risultati significativamente più elevati nella recidiva rispetto alla radionecrosi ($p < 0.001$, $p < 0.0001$ e $p < 0.001$, rispettivamente). Inoltre, i valori di nMTT sono risultati più alti ($p < 0.05$) nella radionecrosi che nella recidiva.

Conclusioni. Il nostro studio evidenzia l'utilità della TCP nella diagnosi differenziale fra recidiva neoplastica e radionecrosi nel follow-up di pazienti affetti da gliomi ad alto grado operati e radio-chemioterattati. La recidiva tumorale presenta infatti elevati livelli intralesionali di CBF, CBV e PSF rispetto al tessuto apparentemente sano controlaterale e rispetto alla radionecrosi. Inoltre, la radionecrosi presenta valori lievemente aumentati di PSF rispetto al tessuto cerebrale apparentemente sano controlaterale. Questi dati suggeriscono quindi che l'analisi multiparametrica offerta dalla TCP possa aver un ruolo importante nella diagnosi differenziale fra recidiva tumorale e radionecrosi in quando è in grado di identificare l'incremento della vascolarizzazione e le alterazioni della permeabilità microvascolare, entrambi parametri correlati con la neoangiogenesi tumorale. I nostri risultati suggeriscono inoltre che le alterazioni perfusionali osservate nelle aree di radionecrosi potrebbero essere attribuite ad infarto subacuto.

VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DELLE MAPPE DI CBV E CBF NELLA DIFFERENZIAZIONE TRA RECIDIVA E RADIONECROSI NEL FOLLOW-UP DI PZ CON METASTASI CEREBRALI

N. Caporale*, S. Marzi, A. Fabi, V. Pinzi, A. Pace, M. Maschio, C.M. Carapella, V. Anelli, M.A. Carosi, M. Crecco, A. Vidiri

*Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Laboratorio di Fisica Medica, Oncologia Medica A, Radioterapia, Neurologia, Neurochirurgia, Anatomia Patologica, Radiologia e Diagnostica per Immagini, Istituto Regina Elena, Roma

La TC di perfusione costituisce una nuova tecnica che permette una valutazione quantitativa della perfusione cerebrale mediante la produzione di mappe di alcuni parametri quali il flusso sanguigno (CBF), il volume sanguigno (CBV), il tempo di transito (MTT), il tempo di picco (Time to Peak).

Scopo dello studio. Obiettivo del lavoro è stato quello di determinare valori soglia per il CBV ed il CBF nel follow-up di pazienti con metastasi cerebrali, nella diagnosi differenziale tra recidiva e/o radionecrosi, determinando accuratezza diagnostica, sensibilità e specificità di tali parametri.

Pazienti e metodi. Sono stati selezionati 16 Pz affetti da lesioni ripetitive cerebrali di neoplasie a diversa sede d'origine sottoposti a TC di perfusione cerebrale dopo radioterapia stereotassica (RT). 12 Pz sono stati studiati con una apparecchiatura multistrato (MDTC) a 4 strati e 4 Pz con una MDTC a 128 strati. L'esame prevedeva lo studio dell'intero encefalo senza mdc e la successiva acquisizione del volume target di 2 cm. per la CT a 4 strati e di 4 cm. per quella a 128 strati; è stato somministrato mdc organo-iodato non ionico in quantità di 40 ml, alla concentrazione di 370 mgI/ml e con una velocità d'infusione di 5 ml/sec.; tra l'inizio del bolo del mdc e la prima acquisizione il ritardo è stato di 4 sec. La dose complessiva di esposizione è stata di circa 5 mSv. Le immagini ottenute sono state successivamente elaborate su una consolle dedicata con uno specifico software, e tramite algoritmi di deconvoluzione sono state create delle mappe di perfusione sia per il CBV che per il CBF: dopo aver escluso le strutture vascolari è stata posizionata manualmente una ROI sulla lesione target; la ROI controlaterale si genera automaticamente dopo aver definito la linea mediana; è stato così possibile ottenere una valutazione comparativa dei valori di perfusione tra lesione e tessuto sano controlaterale. L'analisi dei dati è stata ottenuta tramite curve ROC. Il gold standard è stato quello istologico, quello del follow-up superiore a 6 mesi e la PET-TC con la metionina.

Risultati. Da un'analisi preliminare sull'intera popolazione di pazienti, i valori medi dell'nCBV sono risultati pari a 0.9 ± 0.3 ml/100g e 3.5 ± 3.1 ml/100g per i sottogruppi di pazienti con radionecrosi e recidiva rispettivamente ($p = 0.01$ Mann-Whitney test). Analogamente, i valori medi dell'nCBF sono risultati pari a 0.80 ± 0.2 ml/100 g/min e 2.1 ± 1.3 ml/100g/min per i sottogruppi di pazienti con radionecrosi e recidiva rispettivamente ($p = 0.04$ con Mann-Whitney test). Il valore soglia ottimale per l'nCBV è risultato pari a 1.44, con una sensibilità e una specificità di 71.4 (IC 95% 29.3- 95.5) e 100.0 (IC95% 58.9-100.0) rispettivamente. L'accuratezza diagnostica dell'nCBV, determinata dall'area sotto la curva ROC, è risultata pari a 0.91 [IC95% 0.63-0.99]. Il valore soglia ottimale per l'nCBF è risultato pari a 0.87, con una sensibilità e una specificità di 85.7 (IC 95% 42.2- 97.6) e 71.4 (IC 95% 29.3- 95.5) rispettivamente e un'accuratezza diagnostica di 0.82 [IC95% 0.53-0.96]. La differenza tra le curve ROC di nCBV ed nCBF non è risultata statisticamente significativa ($p = 0.30$).

Conclusioni. il ridotto numero di casi non permette di proporre conclusioni certe. Aumentati valori di CBV e CBF nella ROI di interesse rispetto alla controlaterale sono indicativi di



tessuto metabolicamente attivo. Il CBV sembra fornire un dato più attendibile rispetto al CBF, con cut-off di 1.44 (differenza tra le curve ROC statisticamente non significativa, $p=0.3$). La TC di perfusione è una tecnica di facile e veloce esecuzione, con possibilità di elaborazione rapida dei dati e pertanto appare proponibile come tecnica d'integrazione allo studio morfologico.

DTI-MR 3D TEXTURE ANALYSIS PER LA VALUTAZIONE DELLE MODIFICAZIONI DELLE CARATTERISTICHE STRUTTURALI DEI GLIOMI CEREBRALI DOPO TRATTAMENTO CON TEMODAL: STUDIO PRELIMINARE.

A. Castellano^{1,2}, L. Bello³, E. Fava³, G. Casaceli³, M. Riva³, M. Donativi⁴, G. Pastore⁴, G. De Nunzio^{4,5}, R. Rudà⁶, L. Bertero⁶, R. Soffietti⁶, A. Falini¹

¹Neuroradiology Unit and CERMAC, Scientific Institute and University Vita-Salute San Raffaele, Milan

²Institute of Radiological Sciences, University of Milano, Milan

³Neurosurgery, Department of Neurological Sciences, University of Milano

⁴Department of Materials Science, University of Salento, Lecce

⁵INFN (National Institute of Nuclear Physics), Lecce

⁶Neuro-oncology, Department of Neuroscience and Oncology, University of Torino

Introduzione e obiettivi. L'analisi tensoriale a partire da immagini RM pesate in diffusione (Diffusion Tensor Imaging, DTI) in pazienti con gliomi cerebrali è in grado di evidenziare alterazioni della sostanza bianca non visibili all'imaging morfologico convenzionale, da riferire alle regioni di infiltrazione tumorale. In particolare, questa tecnica è in grado di visualizzare il movimento ordinato delle molecole d'acqua lungo le fibre mieliniche; dopo trattamento chemioterapico si possono osservare cambiamenti del pattern di diffusione dell'acqua, da correlare a modificazioni della densità cellulare e degli spazi intercellulari dovuti a processi di necrosi o apoptosi. Contemporaneamente, regioni tumorali ad elevato contenuto di acqua nel compartimento extracellulare possono ridursi in volume per fenomeni di riorganizzazione dinamica della struttura tumorale dopo trattamento. In questo studio le immagini DTI di pazienti con gliomi cerebrali sono state elaborate mediante un nuovo approccio basato sulla decomposizione matematica del tensore di diffusione e l'analisi statistica delle caratteristiche tissutali (DTI-MR 3D Texture Analysis): sono state ottenute due differenti mappe per quantificare la componente isotropica (p) ed anisotropica (q) della diffusione intratumorale. Queste mappe consentono di visualizzare l'eterogeneità strutturale dei gliomi e di quantificare le caratteristiche di diffusione dell'acqua sia nel core tumorale che nell'area di infiltrazione periferica; le variazioni della densità cellulare dopo trattamento ed i fenomeni di riorganizzazione tissutale possono determinare variazioni della struttura tumorale e, pertanto, variazioni dei valori di p e q all'interno dell'area tumorale. Obiettivo dello studio è stato di valutare l'utilità delle mappe ottenute a partire dalle immagini DTI nella quantificazione delle modificazioni della diffusione dopo trattamento chemioterapico con Temodal *dose-dense* in pazienti con gliomi a basso grado.

Pazienti e metodi. Sono stati selezionati cinque pazienti con lesioni gliali a basso grado confermate all'istologia. I pazienti sono stati sottoposti a studio di risonanza magnetica con acquisizioni DTI al tempo 0 e dopo cinque cicli di chemioterapia con Temodal (TMZ) alla dose di 150 mg/m²/die 1 week on/1 week off. L'esame RM a 3T ha compreso una valutazione morfologica tradizionale (sequenze T2, FLAIR, T1) ed uno studio di diffusione tensoriale realizzato mediante l'acquisizione di 2 sequenze DTI eco-planari (32 direzioni, $b\text{-value}=1000 \text{ sec/mm}^2$). Per tutti i pazienti sono state calcolate le mappe derivate dalla decomposizione del tensore di diffusione nella componente isotropica (p) ed anisotropica (q) mediante l'uso di un software implementato in Matlab. Sulle mappe ottenute sono state segmentate le aree di alterato segnale corrispondenti al tessuto tumorale; successivamente, per ogni paziente le mappe ottenute dallo studio DTI post-trattamento sono state riallineate alle mappe ottenute al tempo 0, per consentire una valutazione punto per punto (voxel-by-voxel) delle eventuali modificazioni strutturali del tessuto pato-



logico dopo chemioterapia. In base alle variazioni dei valori di p e q dopo terapia, ogni voxel è stato classificato in una delle tre seguenti categorie: voxel in cui i valori di isotropia p e anisotropia q sono aumentati (indicati in rosso), voxel in cui i valori di isotropia p e anisotropia q sono diminuiti (indicati in blu), voxel in cui non si sono osservate modificazioni dei valori rispetto alle mappe pre-trattamento (in verde nei grafici). Le mappe di diffusione sono state trasferite al sistema di neuronavigazione per consentire il confronto con i dati biotici intraoperatori; inoltre, le modificazioni dei parametri di diffusione dopo terapia sono state confrontate con i dati neurofisiologici ottenuti mediante stimolazione sottocorticale intraoperatoria.

Risultati. In tutti i pazienti sono state riscontrate modificazioni intratumorali dei valori di isotropia e anisotropia dopo chemioterapia; queste variazioni sono state visualizzate come aree rosse o blu sulle mappe di diffusione, e correlano con la risposta clinica al trattamento e con i dati neurofisiologici intraoperatori. Le regioni in cui è stato riscontrato un incremento dei valori di isotropia rispetto al basale sono caratterizzate da un'elevata infiltrazione di fibre mieliniche, che ha richiesto l'uso della sonda monopolare per la stimolazione intraoperatoria; le regioni in cui è stata riscontrata una riduzione dei valori di isotropia sono caratterizzate da una ridotta infiltrazione di fibre mieliniche, e la stimolazione sottocorticale è stata ottenuta mediante l'utilizzo della sonda bipolare. Tutte le biopsie eseguite lungo i margini di infiltrazione evidenziati dal DTI hanno mostrato la presenza di infiltrazione neoplastica. Il core centrale del tumore corrisponde all'area di alterazione evidenziata sulle mappe q (riduzione di anisotropia); l'area di infiltrazione periferica corrisponde all'area di alterazione evidenziata sulle mappe p (incremento dell'isotropia con valori di anisotropia praticamente normali). La densità di cellule neoplastiche nei campioni biotici decresce dal core tumorale verso la periferia nell'area compresa tra p e q .

Conclusioni. I risultati preliminari di questo studio suggeriscono che l'analisi delle caratteristiche strutturali dei gliomi cerebrali a partire da immagini DTI può fornire delle misurazioni quantitative utili per la valutazione della risposta alla chemioterapia. In particolare nei gliomi a basso grado, tale analisi può essere proposta come parte di un approccio integrato con altre tecniche avanzate di risonanza magnetica, quali spettroscopia e perfusione RM, nel follow-up dei pazienti in corso di trattamento chemioterapico.

RUOLO DELLE SEQUENZE RM DI DIFFUSIONE E PERFUSIONE NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA TUMORI ENCEFALICI DELLA SERIE GLIALE WHO II E WHO III

S. Picollo, *G. Ventili, **E. Trevisan, **R. Rudà, **L. Bertero, S. Greco Crasto

Radiodiagnostica 2 Pronto Soccorso

**U.O. Neuroradiologia, **U.O. Neuro-Oncologia*

Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista e Università di Torino, Torino

Obiettivo. Confrontare i valori di ADC (coefficiente di diffusione apparente) minimi e medi nelle sequenze di diffusione ed i valori di rCBV (ratio del volume ematico cerebrale) massimi e medi nelle sequenze di perfusione tra tumori encefalici della serie gliale WHO II e WHO III, allo scopo di valutare la presenza o meno di una differenza statisticamente significativa fra le due popolazioni tumorali e di esprimere un giudizio in merito ad un eventuale valore diagnostico aggiuntivo di queste sequenze rispetto allo studio RM standard.

Materiali e metodi. 53 pazienti con neoplasia intracranica primitiva della serie gliale, di età compresa fra 22 e 75 anni (età media 50 anni), sono stati sottoposti ad uno studio di RM con scansioni eseguite nei tre piani dello spazio con tecnica SE, FSE e FLAIR, pesate in T1, DP e T2; le sequenze T1 pesate sono state ripetute dopo somministrazione e.v. di mezzo di contrasto. L'esame è stato completato con una sequenza EPI pesata in diffusione e con uno studio di perfusione realizzato con sequenze T2 pesate single shot EPI GRE.

I 53 pazienti studiati, ciascuno con diagnosi istologica, comprendono 26 casi di glioma WHO II e 27 di glioma WHO III; nello specifico 11 casi di astrocitoma WHO II (5 maschi e 6 femmine), fra cui 1 caso di astrocitoma fibrillare e 1 caso di astrocitoma gemistocitico, 4 casi di oligoastrocitoma WHO II (2 maschi e 2 femmine) e 11 casi di oligodendroglioma WHO II (5 maschi e 6 femmine), 11 casi di astrocitoma WHO III (10 maschi e 1 femmina), fra cui 1 caso di astrocitoma gemistocitico, 5 casi di oligoastrocitoma WHO III (1 maschio e 4 femmine) e 11 casi di oligodendroglioma WHO III (7 maschi e 4 femmine).

I pazienti sono stati tutti studiati alla diagnosi e 22 di essi sono stati successivamente seguiti durante il follow-up clinico-terapeutico con un numero medio di 4 esami RM (con un range da 2 a 12 esami RM).

Nell'ambito della lesione, i campionamenti dei valori di ADC e di rCBV, sono stati suddivisi in due gruppi in relazione alla presenza o meno di impregnazione contrastografica a livello della porzione del tumore su cui tali valori sono stati calcolati. Sono state effettuate valutazioni statistiche sia complessive che tenendo tali gruppi di valori separati.

Risultati. Per quanto riguarda i valori di ADC alla diagnosi: fra gli astrocitomi II la media dei valori minimi è $1,07 \pm 0,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ e la media delle medie è $1,26 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, mentre fra gli astrocitomi III la media dei minimi è $0,99 \pm 0,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ e la media delle medie è $1,19 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$; tra gli oligoastrocitomi II la media dei valori minimi è $1 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ e la media delle medie è $1,29 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ mentre fra gli oligoastrocitomi III la media dei valori minimi è $0,81 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ e la media delle medie è $0,96 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$; infine fra gli oligodendrogliomi II la media dei valori minimi è $1,01 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ e la media delle medie è $1,35 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ mentre fra gli oligodendrogliomi III la media dei minimi è $0,93 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ e la media delle medie è $1,19 \pm 0,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$.

In maniera analoga, riguardo i valori di rCBV alla diagnosi: fra gli astrocitomi II la media dei valori massimi è $2,43 \pm 0,86$ e la media delle medie è $1,36 \pm 0,66$ mentre fra gli astrocitomi III la media dei valori massimi è $4,68 \pm 1,28$ e la media delle



medie è $2,73 \pm 0,91$; tra gli oligoastrocitomi II la media dei valori massimi è $3,07 \pm 0,81$ e la media delle medie è $1,64 \pm 0,35$ mentre fra gli oligoastrocitomi III la media dei valori massimi è $4,32 \pm 0,63$ e la media delle medie è $2,96 \pm 1,29$; infine fra gli oligodendrogliomi II la media dei valori massimi è $3,11 \pm 1,42$ e la media delle medie è $1,36 \pm 0,62$ mentre fra gli oligodendrogliomi III la media dei valori massimi è $4,87 \pm 2,48$ e la media delle medie è $2,39 \pm 1,01$.

Discussione. Confrontando le medie dei valori sia minimi che medi di ADC, tra i differenti istotipi, si dimostra un debole, statisticamente non significativo, tuttavia costante andamento in riduzione dei valori tra lesioni di grado II versus lesioni di grado III ($r = -0,2$ circa).

Confrontando le medie dei valori sia massimi che medi dell'rCBV si dimostra una chiara differenza, statisticamente significativa ($p < 0,01$), tra il gruppo dei gliomi di grado II e di grado III, con la possibilità di definire un valore di cut-off pari a 1,85 che consente di suddividere le due popolazioni tumorali con buona attendibilità diagnostica (sensibilità 75%; specificità 70%).

Infine, sia i valori massimi che medi dell'rCBV mostrano una discreta correlazione positiva con l'incremento del grading ($r=0,55$; $r=0,6$).

Conclusioni. Tenendo conto della casistica di ridotta entità, sembra esistere un trend nei valori di rCBV che, associato alle immagini morfologiche dell'RM diagnostico e alla clinica, permette di identificare nello studio di RM perfusionale un ulteriore utile strumento per la diagnosi differenziale fra tumori cerebrali della serie gliale WHO II e WHO III.

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA RADIOLOGICA IN PAZIENTI CON GLIOMI MALIGNI RECIDIVI IN TRATTAMENTO CON BEVACIZUMAB

A. Vidiri, A. Fabi, S. Marzi, V. Anelli, N. Caporale*, V. Pinzi, M. Russillo, G. Metro, M. Maschio, T. Koudriavtseva, C.M. Carapella, M. Crecco, A. Pace

*Radiologia e Diagnostica per Immagini, Laboratorio di Fisica Medica, Oncologia Medica A, Radioterapia, Neurologia, Neurochirurgia, Istituto Regina Elena, Roma *Dipartimento di Scienze Radiologiche Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Sono stati studiati 18 pazienti affetti da gliomi di alto grado (GBM ed oligodendroglioma anaplastici) sottoposti a trattamento con bevacizumab senza e con chemioterapia (Fotemustine o Temozolomide o Etoposide). Abbiamo valutato con RM la risposta al trattamento con l'anticorpo monoclonale, eseguendo l'esame prima del trattamento e ogni 8 settimane. Sono stati considerate: variazioni nella intensità di segnale, variazioni dimensionale (criteri RECIST) e di potenziamento dopo infusione di mdc. Un totale di 12 pazienti sono al momento valutabili per la risposta. In tutti i pazienti considerati il controllo ottenuto dopo trattamento ha mostrato riduzione sensibile della quota di potenziamento dopo somministrazione endovenosa di mdc; la variazione dimensionale, considerata come risposta parziale al trattamento è stata evidenziata in 4 (33%) pazienti. Una stabilità e progressione di malattia è stata mostrata in 3 (25%) e 5 (42%) pazienti, rispettivamente. La progressione di malattia è stata dimostrata sia da un aumento della quota di potenziamento dopo mdc, che dall'aumento della componente infiltrativa della lesione nelle sequenze FLAIR e T2. In particolare in 2 casi a fronte di una riduzione del potenziamento e dell'edema si è osservato un aumento della componente infiltrativa non-enhancing. La nostra esperienza nella valutazione della risposta al trattamento con bevacizumab è stata integrata da studi con TC di Perfusion, in 6 pazienti, dopo somministrazione endovenosa a bolo di mdc, utilizzando una apparecchiatura TC multistrato da 128 strati che permette di valutare 4 cm., di tessuto cerebrale. L'esame è stato eseguito prima della somministrazione del farmaco ed un successivo controllo è stato eseguito prima della somministrazione del II ciclo. Sono stati calcolati i valori di volume ematico (CBV) e flusso (CBF) nell'area di interesse, attraverso il posizionamento di ROI nell'ambito delle lesioni, dove aver ottenuto una fusione di imaging con l'esame RM ed in particolare con le sequenze T1 pesate dopo mdc nelle neoplasie enhancing e con quelle FLAIR nelle neoplasie non-enhancing. La TC di Perfusion ha mostrato un rapido decremento dei valori di CBV e CBF in 2 dei 6 pazienti finora arruolati nello studio; un più lungo follow-up potrà dire se tale variazione può essere considerata come indice prognostico favorevole.



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

TERAPIA

Comunicazioni



IL GLIOBLASTOMA MULTIFORME NEGLI ANZIANI: GESTIONE DI 65 PAZIENTI CON UN'ETÀ MAGGIORE AI 65 ANNI

E. Bianchi, M. Dall'Agata, G. Gentili, G. Guiducci, M. Faedi

DH Oncologia, Ospedale Bufalini, Cesena

Il glioma maligno rappresentano circa l'80% dei tumori intracranici negli anziani, studi recenti descrivono che nel futuro ci sarà un aumento della diagnosi di glioma proprio in questo gruppo di pazienti.

La prognosi spesso fatale, l'importante disabilità e la bassa tollerabilità del trattamento chirurgico e dei trattamenti adiuvanti sono le ragioni principali che portano i pazienti anziani ad essere poco rappresentati nella maggior parte dei trials clinici.

Per questa ragione rimane ancora controverso il beneficio della resezione chirurgica e della radio chemioterapia concomitante rispetto ai trattamenti più conservativi.

Abbiamo analizzato retrospettivamente una corte di pazienti con diagnosi istologica di glioblastoma afferiti dal 2003 al 2009 al gruppo neuro oncologico dell'ospedale Bufalini di Cesena.

Risultati. 135 pazienti con diagnosi istologica di glioblastoma, di questi 56 casi avevano un'età maggiore ai 65 anni.

Di questi 56 casi: 39 sono stati sottoposti a trattamento chirurgico radicale, 12 a trattamento chirurgico non radicale e 5 a biopsia.

Dei 39 pazienti sottoposti a chirurgia radicale: 4 sono stati trattati con radioterapia, 12 con radioterapia seguita da chemioterapia, 20 sono stati sottoposti a trattamento radio-chemio concomitante secondo protocollo Stupp e 2 a solo trattamento chemioterapico.

Conclusioni. I pazienti anziani affetti da glioblastoma possono e devono essere valutati per un trattamento chirurgico citoreducente seguito da radioterapia e chemioterapia.

La scelta del trattamento deve coinvolgere un gruppo multidisciplinare e la scelta terapeutica in questa popolazione è influenzata dal KPS, età, condizioni cliniche.

I nostri dati mostrano che una resezione chirurgica il più possibile radicale seguita da un trattamento adiuvante in questa popolazione è una opzione fattibile e da considerare.

Perciò indipendentemente dall'età queste opzioni terapeutiche devono essere considerate per tutti i pazienti in buone condizioni cliniche.

CORRELAZIONE TRA O6-METILGUANIL-DNA METILTRANSFERASI E LA SOPRAVVIVENZA IN PAZIENTI ANZIANI CON GLIOBLASTOMA TRATTATO CON RADIOTERAPIA ASSOCIATA A TEMOZOLOMIDE

G. Minniti^{1,2}, V. Armosini¹, M. Salvati², A. Arcella², F. Buttarelli³, A. D'Elia⁴, G. Lanzetta², V. Esposito², S. Scarpino⁵, R. Maurizi Enrici¹, F. Giangaspero^{2,3}

¹Dipartimento di Radioterapia Oncologica e ³Patologia, Ospedale Sant'Andrea, Università "La Sapienza", Roma; Dipartimento di ³Patologia e ⁴Neurochirurgia, Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma; ²Dipartimento di Scienze Neurologiche, Istituto Neuromed, Pozzilli (IS)

Obiettivi. La metilazione del promotore del gene O6-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT) è stato identificato come il marcatore più importante nel predire la risposta al trattamento combinato radiochemioterapico con temozolomide (TMZ) nei pazienti adulti con età inferiore a 70 anni con glioblastoma multiforme (GBM) che ricevono agenti alchilanti. L'obiettivo di questo studio è determinare la correlazione tra MGMT e la sopravvivenza nei pazienti anziani con glioblastoma trattati con Radioterapia (RT) e Temozolomide (TMZ).

Pazienti e Metodi. In questo studio sono stati reclutati 83 pazienti con età uguale o maggiore ai 70 anni, con diagnosi istologica di GBM, trattati con radioterapia (RT) e TMZ tra Febbraio del 2005 e Settembre del 2009. Lo stato di metilazione del promotore della MGMT è stato determinato tramite PCR.

Risultati. La mediana della sopravvivenza libera da recidiva (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) sono state di 7.5 mesi e di 12.8 mesi, rispettivamente. Il promotore di MGMT è risultato metilato in 42 pazienti (50.6%) e non metilato in 41 pazienti (49.4%). Il tasso medio di sopravvivenza globale è stato di 15.3 mesi nei pazienti metilati e di 10.2 mesi nei pazienti non metilati (P=0.0001). Il PFS è stato di 10.5 mesi nei tumori non metilati (P=0.0001). All'analisi multivariata lo stato di metilazione di MGMT è risultato come il maggiore fattore prognostico indipendente per l'OS ed il PFS (P=0.004 e P=0.005, rispettivamente).

Conclusioni. Il risultato di questo studio indica che lo stato di metilazione del promotore di MGMT è un importante fattore prognostico associato con una migliore OS e PFS anche nei pazienti anziani con GBM trattati con RT associata a TMZ.



RADIOTERAPIA ACCELERATA E MODULAZIONE D'INTENSITÀ DELLA DOSE (TECNICA IMRT-SIB) IN COMBINAZIONE CON TEMOZOLOMIDE IN PAZIENTI CON GLIOBLASTOMA: VALUTAZIONE AD INTERIM DI UNO STUDIO DI FASE I (ISIDE-BT-1)

M. Ferro¹, G. Macchia¹, F. Deodato¹, S. Cilla², M. Massaccesi¹, A. Piscopo¹, C. Di Gesù¹, M. Ianiri³, M. Salvati⁴, V. Esposito⁴, G. Innocenzi⁴, P. Romanelli⁴, A. Piermattei², G.P. Cantore⁴, A.G. Morganti¹

Unità Operativa di Radioterapia-Dipartimento di Oncologia¹, Unità Operativa di Fisica Sanitaria², Università Cattolica del Sacro Cuore, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Campobasso; Unità Operativa di Neurochirurgia³, Presidio Ospedaliero "A. Cardarelli", Campobasso; Unità Operativa di Neurochirurgia⁴, Neuromed IRCCS, Pozzilli, Isernia

Obiettivo. Scopo dello studio è stato di determinare la Massima Dose Tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato di radioterapia postoperatoria in concomitanza con Temozolomide (TMZ) in pazienti con glioblastoma. La radioterapia è stata effettuata in modulazione di intensità con la tecnica del Boost simultaneo integrato (IMRT-SIB).

Materiali e metodi. È stato eseguito uno studio clinico di Fase I (dose-escalation). Sono stati inclusi nello studio pazienti con diagnosi istologica di glioblastoma (resezione chirurgica o biopsia). Il trattamento sistemico con TMZ (75 mg/die) è stato iniziato in concomitanza con la radioterapia ed è stato continuato a dosaggi modificati (150-200 mg/die, giorni 1-5 ogni 28 giorni) per 1 anno dal termine della stessa o fino a progressione di malattia. Il Clinical Target Volume 1 (CTV-1) è stato definito come il letto tumorale +/- il residuo tumorale con 10 mm di margine; il Clinical Target Volume 2 (CTV-2) è stato definito come la zona di edema perifocale con 20 mm di margine. Il Planning Target Volume 1 e 2 (PTV-1 e PTV-2) sono stati definiti come il corrispondente CTV più un margine di 5 millimetri. In 5 settimane sono state somministrate 25 frazioni di radioterapia con tecnica IMRT-SIB. Come previsto dal protocollo di dose-escalation, la dose al PTV-1 è stata di 60 Gy, 62,5 Gy, 65 Gy, 67,5 Gy e 70 Gy, rispettivamente, mentre la dose al PTV-2 è rimasta costante (45 Gy, 1,8 Gy / frazione). Il passaggio al livello di dose successivo sul PTV-1 è avvenuto solo nel caso in cui non fosse stata osservata Tossicità Dose - Limitante (DLT) in più di 1/3 dei pazienti. La tossicità dose limitante (DLT) è stata definita come ogni tossicità acuta non-ematologica di grado ≥ 3 o tossicità acuta ematologica di grado ≥ 4 (scala RTOG), nonché ogni tossicità tardiva di grado ≥ 2 (scala RTOG-EORTC).

Risultati. 40 pazienti affetti da glioblastoma sono stati consecutivamente arruolati e trattati con tecnica IMRT-SIB e TMZ concomitante e adiuvante. La dose al PTV1 è stata di 60 Gy, 62,5 Gy, 65 Gy, 67,5 Gy e 70 Gy in 6, 7, 6, 7 e 14 pazienti, rispettivamente per ogni livello di dose. Per ogni paziente è stato calcolato un piano di trattamento con 5 fasci coplanari al fine di rispettare il constraint dose/volume imposto dal protocollo di studio (95% della dose ad almeno il 95% del volume). Il follow-up mediano è stato di 25 mesi (range: 10-42 mesi). Non sono state registrate DLT nei primi quattro livelli di dose; sono state invece registrate 3 DLT alla dose di 70 Gy (due tossicità neurologiche di grado 3, una tossicità ematologica di grado 4). Sono state frequentemente osservate tossicità neurologiche e cutanee di grado 1-2 (22 e 27 pazienti, rispettivamente). Non è stata registrata alcuna tossicità neurologica tardiva di grado > 2 .

Conclusioni. La radioterapia postoperatoria (SIB-IMRT) fino ad una dose totale di 67,5 Gy in 25 frazioni è ben tollerata in concomitanza con TMZ (75 mg/die) nel trattamento del glioblastoma; prosegue la valutazione della tossicità dei pazienti arruolati al livello di dose successivo (70 Gy).

RADIOTERAPIA IPOFRAZIONATA SEGUITA DA RADIOTERAPIA CON FRAZIONAMENTO A PICCOLE DOSI NEL TRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME NON OPERABILE: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PILOTA

B. Diletto¹, S. Chiesa¹, G.R. D'Agostino¹, S. Manfrida¹, V. Frascino¹, R. Autorino¹, A. Mangiola², M.C. De Santis¹, P. De Bonis², C. Anile², G. Maira², M. Balducci¹

¹Dipartimento di Radioterapia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²Istituto di Neurochirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. La prognosi dei pazienti affetti da Glioblastoma Multiforme (GBM) è infausta, specialmente quando non risulta possibile ottenere una radicalità chirurgica, con evidente residuo di malattia (classi RPA V e VI). Alcuni studi condotti *in vitro* hanno dimostrato l'esistenza di un'iper-radiosensibilità delle linee cellulari umane di glioma maligno alle radiazioni somministrate con piccole dosi; inoltre studi preclinici hanno avanzato l'ipotesi dell'esistenza di un sinergismo tra la radioterapia a piccole dosi (PDRT) e la chemioterapia.

Obiettivi. Per studiare la fattibilità e l'efficacia di questo approccio combinato abbiamo condotto un'analisi prospettica dei dati relativi al trattamento radiante in regime di ipofrazionamento, seguito dal trattamento concomitante radio-chemioterapico con PDRT, in pazienti affetti da GBM non operabili o sottoposti a resezione chirurgica largamente incompleta.

Materiali e metodi. Nello studio sono stati inclusi pazienti con diagnosi istologica e/o radiologica di GBM, precedentemente sottoposti a resezione chirurgica largamente incompleta o esclusivamente al prelievo bioptico. Tali pazienti sono stati sottoposti a trattamento radiante ipofrazionato (CTV: residuo tumorale + ring enhancement; dose totale: 30 Gy, in frazioni di 3 Gy/die), associando la Temozolomide (TMZ) concomitante ed adiuvante (per 1 ciclo). I tre cicli successivi di TMZ adiuvante (200 mg/m²) sono stati somministrati in concomitanza con il trattamento radiante a piccole dosi (due frazioni giornaliere di 40 cGy, per 5 giorni, q 28). È stata considerata come endpoint primario dello studio la valutazione della tossicità di tale approccio terapeutico (criteri RTOG); è stata, inoltre, valutata la risposta clinica (criteri RECIST), la *Progression Free Survival* (PFS) e l'*Overall Survival* (OS).

Risultati e conclusioni. Da Giugno 2008 a Febbraio 2010 sono stati arruolati nello studio 10 pazienti affetti da GBM alla diagnosi. Cinque di questi sono stati sottoposti a resezione chirurgica ampiamente incompleta e cinque esclusivamente al prelievo bioptico. La dose totale mediana di PDRT somministrata risulta essere stata pari a 800 cGy (range, 320 - 1600 cGy) corrispondente a 2 cicli di radio-chemioterapia concomitante. Tossicità ematologica di grado 1-2 è stata osservata nel 29% dei pazienti, il grado 3-4 è stato osservato nel 14% dei pazienti, principalmente sotto forma di leucopenia e trombocitopenia; non è stata osservata alcuna tossicità neurologica acuta o tardiva. Non si sono verificate morti dovute al trattamento. Un paziente (14%) ha presentato una risposta parziale (PR), mentre 5 pazienti (72%) hanno mostrato un quadro di stabilità di malattia (SD) per oltre 8 settimane (*Clinical Benefit* 86%). Ad un follow-up mediano di 14 mesi (range 12 - 20) 4 pazienti risultavano vivi con malattia, la PFS mediana non è stata raggiunta e l'OS mediana è risultata pari ad 11 mesi, con un tasso di sopravvivenza a 6 mesi del 71,4% e ad 1 anno del 26,8%. I dati a disposizione mostrano che il trattamento radiante ipofrazionato con TMZ concomitante, seguito da radioterapia con PDRT in associazione con la chemioterapia, presenta un buon profilo di tolleranza. I dati ottenuti sembrerebbero promettenti, e giustificerebbero, pertanto, la prosecuzione dell'analisi.



IMPATTO DELL'ETÀ E DELLE COMORBIDITÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOBLASTOMA: VALUTAZIONE DI TRE STUDI PROSPETTICI DI FASE II

S. Chiesa*, A. Fiorentino°, P. De Bonis◇,
S. Manfrida*, G.R. D'Agostino*, G. Colicchio◇,
A. Albanese◇, A. Mangiola◇, G. Mantini*,
V. Frascino*, C. Anile◇, M. Balducci*

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

°Dipartimento di Radioterapia, Ospedale Oncologico Regionale, Rionero in Vulture, Potenza

◇Dipartimento di Neurochirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. Il trattamento nei pazienti anziani affetti da glioblastoma multiforme rimane controverso e l'età e le comorbidity rappresentano un fattore prognostico sfavorevole.

Obiettivi. Questa analisi ha lo scopo di valutare l'impatto dell'età e delle comorbidity sulla compliance e sull'outcome nei pazienti anziani affetti da Glioblastoma Multiforme arruolati in tre differenti studi prospettici di fase II che prevedono l'impiego della Temozolomide concomitante ed adiuvante al trattamento radiante.

Materiali e Metodi. Pazienti di età ≥ 18 anni con una diagnosi istologica di Glioblastoma sono stati sottoposti a trattamento radiante conformazionale su letto tumorale +/- residuo + 1.5 cm di margine (CTV1 - 5960 cGy) e su letto tumorale +/- residuo + edema fino a Marzo 2008 e + 3 cm successivamente (CTV2 - 3960 cGy).

Nel corso degli anni i pazienti sono stati arruolati in tre studi prospettici di fase II. Due studi si sono differenziati per il timing dell'impiego della Temozolomide concomitante (75 mg/mq x 5 giorni): la prima e l'ultima settimana fino a Dicembre 2003 ed ogni settimana successivamente. Il terzo studio prospettico di fase II includeva invece l'esecuzione della radioterapia stereotassica frazionata con il raggiungimento della dose totale di 69.4 Gy. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante con Temozolomide secondo il trattamento standard, per 6 cicli in caso di risposta completa ai trattamenti precedenti, o fino a progressione o comparsa di tossicità negli altri casi. Le comorbidity sono state rilevate e quantificate facendo riferimento al Charlson Index of Comorbidity (CCI). La tossicità acuta è stata valutata sulla base dell'RTOG score, mentre le curve di sopravvivenza sono state analizzate secondo il metodo di Kaplan-Meier.

Risultati e Conclusioni. Dall'Ottobre 2001 al Dicembre 2008 sono stati arruolati 146 pazienti: 56 (38,4%) erano ≥ 65 anni e 90 (61,6%) < 65 anni. Nel gruppo dei pazienti più anziani, l'età mediana risultava 69 anni (range 65-80); ventisei (46,4%) pazienti erano di sesso femminile e 30 (53,6%) di sesso maschile. Nel gruppo dei pazienti più giovani, l'età mediana risultava 52 anni (range 21-64), 53 (59%) di sesso maschile, 37 (41%) di sesso femminile. Il CCI > 1 è stato registrato nel 41% dei pazienti over 65 e nel 22% dei pazienti under 65 anni. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece osservata tra i due gruppi eccetto che per la dose di radioterapia ($p=0.06$). La compliance al trattamento è stata del 97,9% senza alcuna differenza in relazione all'età.

In entrambi i gruppi la tossicità acuta è stata prevalentemente lieve, con presentazione nel 3,42% dei casi di neutropenia di grado G3-4.

Con una mediana di follow-up di 46 mesi (range 3-94), la mediana di sopravvivenza libera da malattia è risultata di 11 mesi nel gruppo di pazienti anziani e di 15 mesi nel gruppo dei pazienti giovani ($p=0.03$). Nel gruppo di pazienti anziani la mediana di sopravvivenza è stata di 14 mesi con una sopravvivenza a 2 anni del 26,9% e pari a 0% a 5 anni; nel gruppo di pazienti giovani la mediana di sopravvivenza è risultata di 21

mesi con un tasso di sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 44,4% e del 7,9% ($p=0.01$).

La stratificazione dei pazienti anziani in due o tre sottogruppi di età (< 70 o ≥ 70 anni o < 70 , tra 70-74 and ≥ 75 anni) non ha rilevato ulteriori differenze in termini sopravvivenza. Piuttosto il tipo di chirurgia (completa o parziale $p=0.04$) e la dose totale di radioterapia (≤ 60 Gy vs 70 Gy, $p=0.03$) hanno incrementato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza anche nei pazienti anziani. Lo score di CCI ≤ 2 non ha invece influenzato il tasso di sopravvivenza.

Dall'analisi si evince che radiochemioterapia è un trattamento fattibile e ben tollerato anche nell'anziano, che i 65 anni di età rappresentano il cut-off per considerare l'età come un fattore prognosticamente sfavorevole e che in ogni caso l'età rimane un fattore prognostico indipendente. L'indice di comorbidity ≤ 2 non influenza alcun outcome.



TRATTAMENTO CON WAFERS DI CARMUSTINA (GLIADEL) ASSOCIATO A RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA CON TEMOZOLOMIDE A SCHEDULA CONTINUATIVA PER 6 MESI IN GLIOBLASTOMI DI PRIMA DIAGNOSI OPERATI: RISULTATI PRELIMINARI DI TRIAL DI FASE II MONO-ISTITUZIONALE

A. Salmaggi, A. Silvani, P. Gaviani, A. Botturi, E. Lamperti, B. Pollo, I. Milanesi, L. Fariselli, C. Lazzaro Solero, F. DiMeco

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Introduzione. Trias clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con wafers di carmustina (Westphal 2003) e della chemioterapia con temozolomide concomitante a radioterapia e adiuvante (Stupp, 2005) nel prolungamento del tempo di sopravvivenza in pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi operati.

Studi recenti (McGirt 2009) hanno esplorato la possibilità di associare queste due schedule di terapia al fine di ottenere una maggiore efficacia, focalizzando l'attenzione sulla tollerabilità. **Obiettivi.** In un trial di fase II monoistituzionale sono stati trattati pazienti con glioblastoma di prima diagnosi, dopo posizionamento di 8 cialde di Gliadel all'intervento, con RT standard e con temozolomide 75 mg/mq/die con inizio circa 7 giorni dopo l'intervento chirurgico e per 180 giorni complessivi ovvero fino a progressione di malattia o comparsa di gravi effetti collaterali. I pazienti sono stati sottoposti a visita neurologica di controllo ogni mese e a RMN encefalo senza e con gadolinio ogni 2 mesi. Se indicato sono stati eseguiti anche spettro-RM e PET. L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla percentuale di pazienti liberi da malattia a 12 mesi; endpoints secondari sono rappresentati dalla tossicità e dal ST (tempo di sopravvivenza).

Pazienti. Sono stati arruolati finora 26 pazienti con intervento neurochirurgico con asportazione di glioblastoma di prima diagnosi, dell'età di 18-70 anni, con KPS 70 o superiore e normali parametri di funzionalità ematologia, epatica e renale. Un paziente è stato perso al follow-up per venir meno del consenso circa 10 giorni dopo l'inizio del trattamento di chemioterapia. I rimanenti pazienti (9 F, 16 M), con età dai 27 ai 67 (mediana 55) hanno un follow-up variabile da 1 a 22 mesi (mediana 9 mesi).

Risultati e conclusioni. Dei 9 pazienti con follow-up uguale o superiore ai 12 mesi, 6 sono andati incontro a progressione e 2 sono deceduti. Nei 6 pazienti progrediti, la mediana di TTP (time to tumor progression) è risultata di 11 mesi. Alla progressione (avvenuta finora in 10 pazienti) i pazienti sono stati trattati con reintervento in 3 casi - in un caso con esito di radionecrosi, e in tutti i casi con chemioterapia di 2 linea a base di fotemustina. 3 pazienti hanno sviluppato diabete insulino-dipendente metasteroideo, 3 hanno presentato trombosi venose e/o tromboembolia polmonare, 2 pazienti hanno sviluppato ipertensione endocranica. 17 pazienti presentavano crisi comiziali, sempre ben controllate dalla terapia. In 7 pazienti il trattamento ha dovuto essere interrotto anzitempo (in 2 per progressione di malattia, in 1 per tossicità epatica, in 2 per mielodepressione, in 1 per progressione presunta non confermata al reintervento). 12 dei pazienti hanno presentato mielodepressione, sono 6 di grado 3-4. 7 pazienti hanno evidenziato profonda linfocitopenia, con livelli estremamente bassi di CD4; nonostante tale reperto, solo in 2 casi si sono verificate infezioni da Candida (orale e orofaringea, questa persistente nonostante trattamento) e in un caso una broncopolmonite. I dati del nostro studio non evidenziano un profilo di tossicità più allarmante dei dati relativi allo studio di McGirt (in cui la chemioterapia sistemica era somministrata secondo Stupp); per quanto concerne il rapporto rischi/benefici è necessario il completamento del follow-up per verificare se il modesto incremento della percentuale di pazienti liberi da progressione a 12 mesi si traslerà anche in un significativo aumento della sopravvivenza in rapporto ai dati di Stupp e alla casistica di Istituto.

RADIOCHEMIOTERAPIA CON TEMOZOLOMIDE CONCOMITANTE E ADIUVANTE NEI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA DI ALTO GRADO: ESPERIENZA DELL'I.R.C.C.S. CROB

A. Fiorentino¹, C. Chiumento¹, L. Lapadula¹, G. Castaldo¹, P. Pedicini¹, V. Barbieri¹, P. Sanpaolo¹, V. Fusco¹

¹U.O. Radioterapia I.R.C.C.S. CROB, Rionero in Vulture (PZ)

Introduzione. Nonostante i progressi scientifici e tecnologici, il trattamento per i pazienti affetti da glioma di alto grado non offre ampie prospettive di sopravvivenza. La chirurgia radicale, quando possibile, seguita da Radiochemioterapia con Temozolomide rappresenta il trattamento standard per questi pazienti.

Obiettivi. Gli autori riportano l'efficacia e la tollerabilità del trattamento radiante associato a Temozolomide nei pazienti affetti da Glioma di alto grado (WHO III-IV).

Materiali e Metodi. I pazienti con diagnosi di Astrocitoma Anaplastico (AA), Oligo-astrocitoma Anaplastico (OA) e Glioblastoma (GBM) sono stati trattati con radioterapia conformata 3D. Il Clinical Target Volume (CTV) è stato definito sulle immagini di Risonanza magnetica cerebrale o TC post-operatoria. La dose totale è stata pari a 60 Gy (range 27-60). Durante la radioterapia tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento chemioterapico con Temozolomide (TMZ) alla dose di 75 mg/mq/die, seguito, quando possibile, da 6 cicli di chemioterapia adiuvante con TMZ (150-200mg/mq/die per 5 giorni ogni 28 giorni). La tossicità è stata valutata con RTOG score. **Risultati e Conclusioni.** Da Marzo 2005 ad Ottobre 2007, sono stati osservati 26 pazienti (pz) con rapporto M/F pari a 1.17 (14 uomini e 12 donne). Due pz erano affetti da OA, 4 da AA e 20 (76.9%) da GBM. L'età mediana è stata pari a 62 anni (range 41-81), 10 pazienti (38.47%) avevano un'età superiore ai 65 anni.

Due pazienti (7,7%) sono stati sottoposti a biopsia, 18 (69,2%) a resezione chirurgica parziale e solo 6 pazienti (23.1%) a resezioni chirurgiche complete.

Otto pazienti (30.77%) non hanno completato il trattamento radiochemioterapico per progressione di malattia o per peggioramento delle condizioni generali, un solo paziente ha eseguito un trattamento palliativo raggiungendo la dose di 27 Gy a causa della multifocalità della malattia.

La tossicità neurologica acuta di Grado 1-2 è stata del 23.1% (6/26), mentre abbiamo osservato una tossicità di Grado 3 solamente in 3 pazienti (11.5%). La tossicità ematologica acuta è stata accettabile: 1 paziente (3.84%) ha presentato piastrinopenia G1, e 1 paziente (3.84) G4.

Il Follow-up mediano è stato di 49 mesi (range 30-75), la Progression-Free Survival è stata di 10 mesi. La Sopravvivenza (OS) mediana è stata di 13 mesi, la 1yr-OS e la 2yr-OS è stata 57.7% e 15.4% rispettivamente.

La nostra esperienza conferma i dati presenti in letteratura. Il trattamento convenzionale con radioterapia e chemioterapia concomitante con Temozolomide è ben tollerato ed efficace nei pazienti affetti da Glioma di Alto Grado.



CHEMIOTERAPIA UP-FRONT CON TEMOZOLOMIDE A SETTIMANE ALTERNE NELLA GLIOMATOSI CEREBRALE PRIMARIA: STUDIO DI FASE II

R. Rudà, E. Trevisan, E. Picco, L. Bertero, F. Tartara[#], P. Cassoni^o, M. Caroli[§], R. Soffietti

U.O. di Neuro-Oncologia e #U.O. di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino-A.O.U. San Giovanni Battista, Torino

^oU.O. di Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia, Università di Torino-A.O.U. San Giovanni Battista, Torino

[§]U.O. di Neurochirurgia, Policlinico di Milano, Milano

Introduzione. La gliomatosi cerebrale è una rara neoplasia gliale diffusa a crescita infiltrativa, a prognosi variabile e il cui miglior trattamento resta ancora da definire.

Obiettivi. Valutare, in uno studio prospettico di fase II, efficacia e tossicità della temozolomide somministrata a settimane alterne nelle gliomatosi primarie di nuova diagnosi. La PFS, a 6 e a 12 mesi, è stata scelta come end-point primario, mentre la risposta radiologica e clinica, la sopravvivenza globale, la tossicità e le correlazioni biomolecolari (1p-19q, MGMT) come end-point secondari.

Materiali e metodi. Criteri di inclusione sono stati: presenza di una neoplasia compatibile con la definizione di gliomatosi primaria secondo la definizione WHO 2007, possibilmente con verifica istologica (tuttavia è stata accettata una diagnosi neuro-radiologica in RM, supportata da spettroscopia). Quadro clinico ambulatoriale (Karnofsky > 60), compatibilità degli esami ematochimici al trattamento chemioterapico, consenso informato. È stata impiegata la schedula "dose-dense" con temozolomide 150 mg/m²/die dal giorno 1 al giorno 7 ogni 2 settimane. Inoltre, è stata effettuata un controllo dell'emocromo (con formula leucocitaria) settimanale, esami ematochimici completi mensili e una valutazione del quadro neurologico ogni mese. La risposta radiologica è stata valutata mediante RM encefalo ogni 3 cicli valutando in particolare le sequenze in T2-FLAIR e sono stati utilizzati i criteri di MacDonald modificati.

Risultati. Sono stati reclutati 19 pazienti: 11 maschi e 8 femmine, età mediana di 49 anni (range: 31-72). Il sintomo d'esordio più frequente sono state le crisi epilettiche, presenti in 12/19 (63%). Karnofsky mediano: 80 (range: 60-100). La diagnosi di gliomatosi cerebrale primitiva è stata definita istologicamente in 15/19 (79%) mentre in 4/19 (21%) la diagnosi è stata solo radiologica. L'analisi della LOH dei cromosomi 1p-19q è stata eseguita in 3/15 (20%): in tutti i pazienti non è risultata presente la codelezione. L'esito della ricerca della metilazione del promoter MGMT è disponibile in 2 pazienti ed è risultata presente in entrambi. La PFS in 18/19 pazienti è risultata pari al 61% a 6 mesi e 39% a 12 mesi. La risposta radiologica è stata valutata in 17/19 (90%) ed è risultata la seguente: PR 3/17 (18%), MR 4/17 (23,5%), SD 6/17 (35%) e PD 4/17 (23,5%). La sintomatologia clinica è migliorata in 6/16 (38%), rimasta stabile in 7/16 (43%) mentre è rapidamente peggiorata in 3/16 (19%). Complessivamente si è verificata una tossicità prevalentemente ematologica, in particolare linfopenia, che ha comportato il passaggio alla schedula "standard" in 4 pazienti e alla sospensione della terapia in uno. Allo stato attuale, la sopravvivenza mediana è di 24 mesi con 7 pazienti ancora viventi.

Conclusioni. La schedula "dose-dense" nelle gliomatosi primitive sembra promettente sia in termini di risposta che di PFS a 6 e 12 mesi. Tali dati andranno valutati su un maggior numero di pazienti e bilanciati con i dati di tossicità.

DIFFERENTI TECNICHE DI RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA NEL TRATTAMENTO DEGLI ADENOMI IPOFISARI: RADIOTERAPIA CONVENZIONALE, RADIOTERAPIA STEREOTASSICA, RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA

C. Fraioli^o, G. Giovinazzo*, L. Strigari*, B. Fraioli[^], M.F. Fraioli[^]

^oDipartimento di Radioterapia, Cirad-villa Benedetta, Roma

*Dipartimento di Fisica e Radioterapia, Ospedale "Regina Elena", Roma

[^]Università degli studi di Roma "Tor Vergata", Dipartimento di Neurologia-Neurochirurgia

Introduzione. È noto che i voluminosi adenomi ipofisari con estensione sopra-sellare difficilmente possono essere asportati chirurgicamente in misura totale, soprattutto se di tipo invasivo. Negli adenomi ipofisari nei quali l'invasione si verifica nel seno cavernoso una reale asportazione tumorale totale è impossibile. È noto che se i residui postoperatori appartengono ad un tumore di tipo prolattino-secrenente è opportuno praticare un trattamento con bromocriptina (Parlodel) o cabergolina (Dostinex) e controllare longitudinalmente il paziente.

Negli altri casi, specie se il paziente operato è di giovane età, la radioterapia post-operatoria rappresenta un elemento terapeutico importante.

Obiettivi. Lo scopo di questo lavoro è valutare le differenti tecniche di radioterapia post-operatoria nel trattamento degli adenomi ipofisari, attraverso la presentazione di una serie di pazienti trattati rispettivamente con radioterapia convenzionale, radioterapia stereotassica e radioterapia ad intensità modulata.

Materiali e metodi. La casistica è rappresentata da 35 pazienti, di cui 16 maschi e 19 femmine, di età compresa tra 20 e 73 anni. Il tipo istologico dei 35 adenomi trattati riguardava: 19 adenomi di tipo non-secrenente, 7 GH secrenti, 3 PRL secrenti, 3 ACTH secrenti, 3 a secrezione mista.

Gli adenomi PRL secrenti avevano eseguito trattamento con cabergolina o bromocriptina, sia prima che dopo l'intervento. Tutti erano stati operati con tecnica microchirurgica transfenoidale; in 5 pazienti l'intervento transfenoidale era stato eseguito due volte. In tutti i casi il residuo post-operatorio a seguito del primo o del secondo intervento era superiore ad 1 cm.

La radioterapia è stata eseguita dopo poche settimane dall'intervento chirurgico nei casi di adenoma secrenente, ad eccezione dei PRL-secrenti che iniziarono il trattamento radioterapico dopo diversi mesi di trattamento medico.

Il trattamento radiante è stato effettuato con un acceleratore lineare (LINAC) con energia 6 MV, previo centraggio TC e RMN, sistema di fusione delle immagini di centraggio, confezione di un sistema di immobilizzazione tramite maschera e casco stereotassico, e set-up giornaliero tramite i-view.

In 2 casi la radioterapia post-operatoria è stata di tipo convenzionale, con l'erogazione di una dose totale pari a 5400 cGy, in 30 frazioni.

In 8 casi la radioterapia è stata effettuata con tecnica ad intensità modulata (IMRT), con l'erogazione di una dose totale compresa tra 3900 cGy e 5400 cGy, in un numero di frazioni compreso tra 10 e 30.

La radioterapia stereotassica è stata effettuata in 25 casi, di cui 10 eseguita con frazionamento convenzionale, e 15 con ipofrazionamento. I 10 pazienti trattati con radioterapia stereotassica frazionata convenzionalmente hanno ricevuto una dose totale compresa tra 4500 cGy e 5400 cGy, in 25-30 frazioni (180 cGy per ogni frazione). I 10 pazienti trattati con radioterapia stereotassica ipofrazionata hanno ricevuto una dose totale compresa tra 2400 cGy e 4200 cGy, in 4-10 frazioni (dose per frazione compresa tra 350 cGy e 600 cGy: vale a dire un



minor numero di frazioni, ma una dose maggiore erogata ad ogni frazione).

Risultati e conclusioni. In generale, le differenti tecniche radioterapiche si sono dimostrate ugualmente efficaci ed i risultati ottenuti sono stati buoni.

In un periodo di osservazione medio di 2,9 anni, in nessun paziente si è registrato aumento del residuo tumorale irradiato; in 16 di essi invece vi è stata una chiara riduzione di volume del residuo stesso. Nei residui di adenomi secernenti, risultati clinici molto favorevoli sono stati osservati nell'acromegalia e nel morbo di Cushing, a partire da circa 1 anno dopo la fine della radioterapia.

Con nessuna delle diverse tecniche radioterapiche sono stati osservati casi di ipopituitarismo, né aggravamento dell'ipopituitarismo preoperatorio quando presente; in tutti i pazienti la qualità della vita è risultata migliore di prima del trattamento ed in nessuno di essi è stato osservato alcun deficit neurologico.

LE VARIANTI ISTOLOGICHE DI MEDULLOBLASTOMA: L'ELEMENTO PROGNOSTICO PIÙ IMPORTANTE IN UNA CASISTICA MONO-ISTITUZIONALE DI 10 ANNI

M. Massimino*, L. Gandola**, V. Biassoni*,
P. Collini***, B. Pollo°, F. Giangaspero°°

*Pediatria**, *Radioterapia***, *Patologia****, *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*; *Patologia°* *Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta*; *Neuropatologia°°* *Università La Sapienza- Roma/ Neuromed- Pozzilli*

Introduzione. La classificazione istologica del medulloblastoma è diventata estremamente importante ed i nuovi protocolli di trattamento la includeranno per la stratificazione del rischio.

Obiettivi. Abbiamo pertanto rivisto istologicamente secondo le due classificazioni WHO del 2000 e del 2007 la nostra casistica di medulloblastoma per integrare l'istologia nella valutazione prognostica.

Materiali e Metodi. I pazienti trattati dal 1998 al 2008 erano 127. I maschi erano 91, 88 pazienti non avevano metastasi e 99 non avevano residuo post-chirurgico, 11 avevano meno di 3 anni. Il follow-up mediano era 54 mesi. Il trattamento applicato era a carattere monoistituzionale, basato sull'uso di radioterapia iperfrazionata accelerata (HART) per 39 bambini prima del 2003; per 30 bambini è consistito nel protocollo SIOP PNET IV; è stato basato sulla HART per 40 pazienti ad alto rischio; negli 11 bambini < 3 anni ha avuto come cardine la chemioterapia ad alte dosi, ed è stato personalizzato per le cattive condizioni dei pazienti in 7 casi.

Risultati. Le PFS/EFS/OS a 6 anni sono 75, 72 and 79.5%, rispettivamente. L'istologia era classica in 93 casi, desmoplastica in 21, anaplastic/large cell in 6/4 e con estensiva nodularità (MBEN) in 3. La PFS era 76.4% per i casi M0 e 72.6% per i casi M+; 78% per i pazienti senza residuo e 66.4% per quelli con residuo; una ulteriore stratificazione secondo la presenza sia di residuo che di metastasi non era statisticamente significativa, così come non lo erano le strategie terapeutiche adottate. La stratificazione istologica ha documentato invece una PFS dell'83.5% per la variante desmoplastica, 79% per la classica, 50% per i MBEN e 0% per la variante anaplastica ($P < 0.0001$).

Conclusioni. L'adattamento dei protocolli secondo i fattori di rischio noti ha abbattuto i tradizionali gruppi di prognostici, mentre le varianti istologiche che non sono state considerate nel disegno dei trial precedenti sono rimaste gli elementi prognostici più importanti.



TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DEL MEDULLOBLASTOMA: STUDIO COMPARATIVO TRA TOMOTERAPIA ELICOIDALE E RADIOTERAPIA 3D-CONFORMAZIONALE

F. Cammarota¹, I. Marrone¹, D. Borrelli¹, D. Toledo¹, R. Migliorati², P. Muto¹

¹Fondazione MUTO Onlus, Napoli

²AORN Santobono - Pausilipon, Napoli

Aim. Nell'ambito di un precedente studio, un campione di pazienti irradiati per Medulloblastoma sull'asse anatomico cranio-spinale con acceleratore lineare è stato selezionato per testare una tecnica alternativa che minimizzasse, tramite una opportuna geometria di irradiazione, la dose indebita alla ghiandola tiroidea. I pazienti trattati con tale tecnica vennero monitorati dal punto di vista della tossicità tiroidea e i relativi dati clinici confermarono la minor tossicità del trattamento. Successivamente il nostro centro si è dotato di una unità di Tomoterapia elicoidale e si è deciso di proseguire lo studio comparativo, includendo altre strutture critiche nella valutazione complessiva della tossicità. In particolare, oltre alla tossicità tiroidea a breve e medio termine, si è analizzato l'effetto di una irradiazione non uniforme delle strutture ossee con acceleratore lineare sulla crescita del paziente.

Materials and methods. Quattro pazienti trattati con HT dal febbraio 2009 al giugno 2010 sono stati inclusi nello studio. Per tutti i 4 pazienti è stato pianificato un trattamento tomoterapico con prescrizione di 36 Gy in 20 sedute su tutto l'asse cranio-spinale, oltre un boost di 18 Gy in 10 sedute sulla sede della lesione primaria. Gli istogrammi Dose-Volume relativi alle distribuzioni di dose calcolate sono stati confrontati con gli analoghi ottenuti in precedenza con acceleratore lineare. In particolare, anche sulla base dei dati reperibili in letteratura, solo nei pazienti pediatrici abbiamo iniziato ad includere nel PTV "spinale" l'intero corpo vertebrale per dosare lo stesso in modo più possibile uniforme.

Results. Nell'ambito del precedente studio, su 14 pazienti trattati tra il 2004 e il 2008 per MB, 9 vennero trattati con tecnica usuale e 5 con tecnica "thyroid-sparing". Di questi, ad oggi, nessuno manifesta perdita o riduzione della funzionalità tiroidea. Analogo risultato si è riscontrato per i pazienti trattati più recentemente con HT. Ulteriori valutazioni sono state effettuate su i pazienti trattati in passato sulla postura (visita ortopedica e RX colonna) riscontrando asimmetrie nella crescita della colonna vertebrale.

Conclusions. Sulla base dei dati raccolti finora il trattamento del Medulloblastoma con HT sembra fornire risultati analoghi alla tecnica thyroid-sparing per quanto riguarda la tossicità tiroidea. Saranno tuttavia raccolti nuovi dati circa lo sviluppo delle strutture ossee dei pazienti trattati con HT per verificare se la irradiazione omogenea della colonna riduce l'effetto di crescita asimmetrica.

TRATTAMENTO DI INDUZIONE CON TEMOZOLAMIDE A DOSE STANDARD SEGUITA DA TEMOZOLAMIDE CONCOMITANTE A RADIOCHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DI LESIONI CEREBRALI SINGOLE DA TUMORI SOLIDI: AGGIORNAMENTO DEI DATI DI UNO STUDIO CLINICO DI FASE II

A. Lugini*, R. Rossi^{oo}, R. Pace*, M. Santarelli**, A.M. Rauco*, G. De Santis*, P. Domini°, V. Capparella*, V. Sciacca^{oo}

*Medical Oncology, Ospedale Generale "San Camillo de Lellis", Rieti
**Division of Radiotherapy, Ospedale Generale "San Camillo de Lellis", Rieti, °Medical Oncology, Ospedale Palombara Sabina (Roma), Palombara Sabina, °°Medical Oncology, "S. Maria Goretti" Hospital, Latina

Introduzione. Circa il 40% dei pazienti affetti da tumori solidi metastatici presentano lesioni cerebrali; la progressione cerebrale di malattia si associa ad una peggiore prognosi ed al progressivo scadimento delle condizioni cliniche dei pazienti. Tuttavia molti pazienti affetti da cancro possono presentare una progressione di malattia caratterizzata dalla comparsa di una singola lesione cerebrale spesso asintomatica. La chirurgia a la radiochirurgia (SRS) rappresentano delle valide alternative terapeutiche nel trattamento di lesioni cerebrali singole. La temozolamide, un agente alchilante in grado di superare la barriera ematoencefalica raggiungendo una concentrazione efficace nel sistema nervoso centrale (CNS) ha assunto un ruolo rilevante nel trattamento delle metastasi cerebrali da tumori solidi, mostrando, oltretutto, un eccellente profilo di tollerabilità.

Obiettivi. Scopo di questo studio è quello di valutare la tollerabilità e l'efficacia di un trattamento di induzione con Temozolamide per os. alla dose di 250 mg/mq/die gg. 1-5, seguita dopo 2 settimane da un trattamento combinato di Temozolamide 100 mg/mq/die per os. e radiochirurgia (5 giorni per una dose totale di 25 Gy); al termine il trattamento prevedeva ulteriori 4 cicli di terapia con Temozolamide per os. alla dose di 250 mg/mq/die gg. 1-5 ogni 4 settimane. I buoni risultati in termini di efficacia e di tollerabilità della combinazione, già presentati in letteratura, hanno indotto ad includere nello studio nuovi pazienti, raggiungendo un campione più cospicuo per la validazione dei risultati ottenuti.

Materiali e Metodi. Dal 06/2008 al 12/2009 sono stati trattati 12 pazienti (pts.) affetti da tumori solidi con metastasi cerebrale singola con dimensione compresa al di sotto di 4 cm. L'età media dei pazienti era di 62 anni; 5 pazienti erano affetti da NSCLC e 7 pazienti erano affetti da tumore mammario. Il Performance Status dei pts. trattati era 0-1 per 8 pts., PS 2 per 3 pts. E PS 3 per 1 pts..

Resultati e Conclusioni. Tutti i pazienti trattati sono stati valutabili per la tollerabilità e la risposta di malattia. Sono state rilevate: trombocitopenia di grado 1 nel 50% dei pts, astenia di grado 1 nel 33% dei pts, anemia di grado 1 nel 33% dei pts.. 10/12 pts hanno ottenuto una Risposta Completa (RC) di malattia; 1/12 pts ha ottenuto una Risposta Parziale (RP). 1/12 pts ha avuto ad oggi una recidiva di malattia nella sede trattata nel corso di Temozolamide per os. al termine del trattamento radiochirurgico. Il follow-up mediano a 18 mesi dimostra una sopravvivenza libera da malattia (OS) di 12 mesi ed una sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 10 mesi. I risultati ottenuti confermano l'efficacia dello schema terapeutico adottato. Rilevante è l'ottimo profilo di tossicità della combinazione, che non impatta sulla qualità di vita dei pts. In considerazione dei risultati ottenuti sono stati ad oggi inclusi nello studio nuovi pazienti al fine di confermare i dati acquisiti e di poter poi eseguire un trial di confronto tra il regime terapeutico proposto e lo standard terapeutico adottato nella pratica clinica.



RADIOTERAPIA ACCELERATA E MODULAZIONE D'INTENSITÀ DELLA DOSE (TECNICA IMRT-SIB) NEL TRATTAMENTO DELLE OLIGOMETASTASI CEREBRALI: AGGIORNAMENTO DEI RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE I (ISIDE-BM-1)

M. Massacesi¹, M. Ferro¹, A. Piscopo¹, F. Deodato¹, G. Macchia¹, C. Di Gesù¹, V. Picardi¹, P. Bonomo¹, S. Mignogna², R. Tambaro², L. Di Lullo³, C. Travaglini⁴, S. Cilla⁵, A. Piermattei⁵, A.G. Morganti^{1,2}

Unità Operativa di Radioterapia-Dipartimento di Oncologia¹,
Unità Operativa di Terapie Palliative- Dipartimento di Oncologia²,
Unità Operativa di Fisica Sanitaria⁵, Università Cattolica del Sacro Cuore, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Campobasso;
Unità Operativa di Oncologia³, Presidio Ospedaliero "F. Veneziale", Isernia; Unità Operativa di Oncologia⁴, Presidio Ospedaliero "A. Vietri", Larino

Obiettivo. Scopo dello studio è quello di determinare la Dose Massima Tollerata (MTD) di un trattamento ipofrazionato accelerato con tecnica IMRT-SIB in pazienti con oligometastasi cerebrali.

Materiali e metodi. E' in corso un trial clinico di fase I. Sono considerati eleggibili i pazienti con un numero di metastasi ≤ 5. La presenza di metastasi extracraniche è considerata un criterio di esclusione. Altri criteri di esclusione sono stati: età > 85 anni, ECOG > 3, leucociti < 2.000/mmc, emoglobina < 8 gr/dl, piastrine < 70.000/mmc, tumore primitivo non controllato, precedente radioterapia encefalica. La dose escalation è stata eseguita sulla sede di malattia (GTV) + 5 mm di margine (PTV1). Sono stati testati 4 livelli di dose totale (e dose per frazione): 35/3,5; 40/4; 45/4,5; 50/5Gy (in 10 frazioni). La dose somministrata all'encefalo in toto (PTV2) è stata di 30 Gy in 10 frazioni. Per ogni livello di dose sono stati arruolati 6 pazienti. Il passaggio al livello di dose successivo è avvenuto solo in assenza di Tossicità Dose Limitante (DLT) in più di 1/6 pazienti. La DLT è stata definita come ogni tossicità acuta non-ematologica di grado ≥ 3 o tossicità acuta ematologica di grado ≥ 4 (scala RTOG), nonché ogni tossicità tardiva di grado ≥ 2 (scala RTOG-EORTC).

Risultati. Sono stati arruolati 23 pazienti: 6 pazienti nel 1°, 6 nel 2°, 7 nel 3° e 4 nel 4° livello di dose. Sono state osservate 3 DLT, di cui 2 tossicità cutanee di grado 3 (1 nel 1° e 1 nel 2° livello di dose), e 1 tossicità neurologica di grado 3 nel 3° livello di dose. Sono state registrate inoltre 3 tossicità neurologiche di grado 2 (una nel 1°, una nel 2° e 1 nel 4° livello di dose).

Conclusioni. I risultati preliminari dello studio hanno dimostrato la tollerabilità in termini di tossicità acuta di un trattamento IMRT-SIB in pazienti con oligometastasi cerebrali, con dosi fino a 45 Gy in 10 sedute, senza raggiungimento della MTD. L'arruolamento dei pazienti continua al 4° livello (50 Gy).

RADIOTERAPIA ACCELERATA NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI CEREBRALI: RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE I (SHARON - WB)

P. Bonomo¹, M. Ferro¹, G. Macchia¹, F. Deodato¹, A. Piscopo¹, M. Massacesi¹, C. Di Gesù¹, V. Picardi¹, S. Mignogna², R. Tambaro², G. Giglio³, M. Musacchio³, G. Antuzzi³, F. Carrozza³, A.G. Morganti^{1,2}

Unità Operativa di Radioterapia-Dipartimento di Oncologia¹,
Unità Operativa di Terapie Palliative-Dipartimento di Oncologia²,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Campobasso; Unità Operativa di Oncologia³, Presidio Ospedaliero "A. Cardarelli", Campobasso

Obiettivo. Un terzo di tutti i pazienti oncologici con progressione di malattia sviluppa metastasi cerebrali. Nella maggior parte dei casi tale evento è accompagnato dall'insorgenza di sintomi quali cefalea (49%), psicosi (32%), atassia (21%), crisi comiziali (18%) ed altri sintomi neuropsichici. Qualora non trattate le metastasi cerebrali sono letali in tempi relativamente brevi (sopravvivenza mediana circa 1 mese), con un lieve miglioramento qualora venga posta in atto la terapia corticosteroidica. Un notevole controllo dei sintomi e un moderato miglioramento in termini di sopravvivenza può essere ottenuto con l'irradiazione panencefalica, che negli ultimi decenni è diventata il trattamento standard delle metastasi cerebrali, con finalità palliativa. Una dose di 30 Gy erogata in 10 frazioni, 5 applicazioni a settimana, è considerato un approccio ottimale alle metastasi cerebrali. Tuttavia diversi studi hanno dimostrato la mancanza di significatività statistica, sia in termini di efficacia che di compliance, qualora vengano utilizzate schedule di trattamento più brevi di due settimane. Pertanto, in considerazione dell'intento palliativo, un trattamento "breve", a parità di efficacia e sicurezza, è altamente auspicabile al fine di semplificare l'approccio al paziente metastatico.

Scopo del nostro studio prospettico è stato quello di definire in termini di fattibilità la dose massima tollerata (MTD) di un trattamento radiante accelerato effettuato con due applicazioni quotidiane in 2 giorni.

Materiali e Metodi. pazienti con metastasi cerebrali multiple e sintomatiche, non suscettibili di chirurgia o radioterapia con intento radicale, sono stati ritenuti eleggibili per questo studio. Altri criteri di inclusione sono stati: Performance Status ≤ 3 (scala ECOG) e aspettativa di vita ≥ 3 mesi. L'irradiazione panencefalica è stata effettuata con la classica tecnica dei campi contrapposti. Sono stati definiti due volumi di trattamento (PTV): encefalo in toto (PTV1) e encefalo + prime 2 vertebre cervicali (PTV2). La dose escalation è stata eseguita sul PTV1. Sono stati testati 4 livelli di dose totale (e dose per frazione): 12/3; 14/3,5; 16/4; 18/4,5 Gy (in 4 frazioni). Per ogni livello di dose sono stati arruolati 6 pazienti. Il passaggio al livello di dose successivo è avvenuto solo in assenza di Tossicità Dose Limitante (DLT) in più di 1/6 pazienti. La DLT è stata definita come ogni tossicità acuta non-ematologica di grado ≥ 3 o tossicità acuta ematologica di grado ≥ 4 (scala RTOG), nonché ogni tossicità tardiva di grado ≥ 2 (scala RTOG-EORTC). La tossicità acuta è stata valutata durante il trattamento e al primo follow-up, a 15 giorni dal termine dell'irradiazione; i controlli successivi sono stati schedulati mensilmente per i primi 2 mesi e, successivamente, in accordo con il curante di riferimento.

Risultati e conclusioni. da giugno 2008 ad aprile 2010 sono stati trattati 70 pazienti; la MTD è stata raggiunta a 18 Gy, (quarto e ultimo livello di dose da testare). Non sono state registrate tossicità acute dose limitante durante i follow-up, né tossicità tardive ≥ grado 2 (scala RTOG-EORTC). In conclusione il nostro studio dimostra che un trattamento radiante "breve" (2 giorni) di radioterapia panencefalica è fattibile e ben tollerato, senza sostanziali incrementi di tossicità acuta e tardiva rispetto al trattamento convenzionale. Uno studio di fase II con questa nuova schedula di radioterapia è attualmente in corso al fine di validare la rilevanza clinica dei risultati riportati.



RISULTATI DI UN REGIME IPOFRAZIONATO DI RADIOTERAPIA *SHORT COURSE* SULLA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA METASTASI SPINALI SINTOMATICHE

M.A. Mirri**, A. Ciabattoni**, F. Fabretti**, A. Di Marzo**, V. Ciccone**, A. Siniscalchi**, T. Palloni**, F. Vidiri**, R. Consorti*

Radiotherapy Department**, Medical Physics Service*
San Filippo Neri Hospital, Rome

Introduzione. La radioterapia (RT) rappresenta un efficace presidio nel trattamento delle metastasi spinali e nella prevenzione delle loro complicanze: essa offre la possibilità di recuperare le funzioni neurologiche in un terzo dei pazienti e di controllare il dolore nel 70-80% dei casi. A causa della ridotta aspettativa di vita e della importante sintomatologia di questi pazienti e della necessità di ottenere il risultato in tempi brevi vengono preferiti regimi di RT ipofrazionata, che prevedono poche sedute con elevata dose per frazione rispetto allo standard di 40 Gy a 2 Gy/frazione o 30 Gy a 3 Gy/frazione.

Obiettivi. Obiettivo di questa analisi è investigare l'efficacia e la sicurezza di un regime di RT ipofrazionata (1-5 frazioni), su una popolazione di pazienti affetti da metastasi spinali con l'obiettivo di ottenere rapidamente il controllo del dolore e dei sintomi correlati.

Materiali e Metodi. Da Giugno 2008, presso l'UOC di Radioterapia dell'ACO S. Filippo Neri di Roma, è operativo un servizio di *Radioterapia Sintomatica Rapida*, dedicato al trattamento di pazienti oncologici con malattia disseminata sintomatica con necessità di interventi palliativo-antalgico in tempi ridotti. Dall'inizio dell'attività sono stati trattati 433 pazienti, 299 dei quali affetti da metastasi ossee e, in particolare, 123 con localizzazioni spinali. Tutti i 123 pazienti trattati per metastasi spinali, ad eccezione di 7, presentavano sintomatologia algica e 12 (9,8%) sintomi neurologici (paresi, plegia, incontinenza urinaria). Le neoplasie primitive risultavano: mammella (42%), prostata (21%), polmone (18%) ed altre (19%). Tutti i pazienti sono stati trattati con regimi ipofrazionati con dosi variabili tra 8 Gy/unica frazione (36 pts) e 20 Gy/4-5 frazioni (87 pts), con tecnica conformazionale (3D-CRT) a campi multipli e fotoni di energia compresa tra 6 e 10 MeV. 19 pazienti sono stati sottoposti ad ulteriori trattamenti su diversi distretti della colonna e 9 di essi sono stati ritrattati sullo stesso segmento, dopo singola frazione da 8 Gy. L'intensità del dolore è stata valutata mediante scala VAS 0-10, prima e dopo la RT. Il livello di risposta è stato definito in base alla riduzione o al totale abbandono dei farmaci analgesici e/o al recupero delle funzioni perse.

Risultati. Il follow-up mediano è stato di 13,7 mesi (range 1-22). Tutti i pazienti hanno completato il trattamento prescritto. L'efficacia della terapia è stata valutata in termini di risposta antalgica parziale o completa (62,5% e 37,5% rispettivamente) e tasso di risposta sulla mobilità e funzionalità sfinteriale (16% e 25% rispettivamente). È stato osservato un tempo medio di 18 giorni per ottenere una risposta antalgica (range 2-56) e di 7 giorni per il recupero funzionale. Dopo 30 giorni dal termine della RT tutti i pazienti, ad eccezione di 6 (4,8%) sono stati in grado di ridurre (74,6%) o interrompere definitivamente (20,6%) la terapia antalgica. I risultati ottenuti sul controllo del dolore non hanno mostrato significative differenze di efficacia analgesica tra i pazienti trattati con 8 Gy in singola frazione e quelli trattati con 20 Gy in 4 o 5 frazioni ($p < 0,2$). L'inizio precoce del trattamento è risultato statisticamente significativo nel predire la risposta allo stesso. La sopravvivenza media è stata di 8,9 mesi (range 6-22). In tutti i pazienti il controllo del dolore si è mantenuto fino all'exitus. Non sono state osservate tossicità maggiori, solo esofagite e disfagia di grado 1-2 in 9 pazienti trattati sulle vertebre dorsali.

Conclusioni. I risultati ottenuti dalla nostra esperienza dimostrano che regimi *short-course* con radioterapia ipofrazionata sono efficaci e ben tollerati in pazienti affetti da metastasi spinali. Per la alta efficacia e il ridotto tempo di trattamento essi appaiono in grado di influire positivamente sulla qualità di vita dei pazienti trattati, ponendosi come una delle possibili alternative terapeutiche nelle metastasi spinali sintomatiche.

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA A INTENSITÀ MODULATA CON TALON NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI ENCEFALICHE

A. Papaleo, E. Cavallera, G. Natali*, P. Cantisani**, M. Rolli**, C.D. Gianfreda**, A. Paladini°, F.A. Lupo°, M. Torsello°, M. Santantonio

U.O. Radioterapia Oncologica; *U.O. Fisica Sanitaria; **U.O. Neurochirurgia; °U.O. Neuroradiologia; °°U.O. Radiologia, Ospedale V. Fazzi, Lecce

Introduzione. Lo scopo del presente lavoro è riportare i risultati dell'esperienza del Gruppo Multidisciplinare Neuro-Oncologico, costituitosi presso l'Ospedale V. Fazzi di Lecce, in materia di Radioterapia a Intensità Modulata (IMRT) Stereotassica ipofrazionata con Talon (1), un sistema di immobilizzazione cranica minimamente invasivo, di facile applicazione e riposizionamento, che consente trattamenti di radioterapia e appunto radioterapia stereotassica frazionata.

Materiali e metodi. Da gennaio a maggio 2010, presso la nostra Unità Operativa, sono stati sottoposti a trattamento stereotassico ipofrazionato ad intensità modulata (30 Gy in 5 frazioni), 26 pazienti (10 maschi e 16 femmine), di età media 58 anni (score, 38-73). Le patologie primitive erano le seguenti: Neoplasia della mammella (10 pz), Neoplasia Polmonare (12 pz.), K Colon (2 pz.), 1 pz con Melanoma, 1 pz con K ovarico. I criteri di eleggibilità dei pazienti erano: KPS > 70; assenza o stabilità delle localizzazioni extracraniche; presenza di massimo 4 lesioni secondarie intracraniche, la maggiore delle quali di diametro non superiore a 3 cm. Tutti i pazienti sono stati immobilizzati con Talon, per un totale di 54 metastasi irradiate.

Il piano di cura è stato effettuato con sistema per inverse planning CORVUS®. Il CTV è stato definito, comprendendo la singola metastasi, come individuata alla RM precedente di massimo 30 giorni. Il PTV è stato definito come CTV+3mm nelle tre direzioni (Volume medio del PTV 4,46 cc, con range: 0,43 cc -39,78 cc, in dipendenza dalle dimensioni delle lesioni trattate), per un totale di minimo 1 e massimo 4 PTV in un singolo paziente.

Il trattamento radioterapico è stato erogato mediante Tomoterapia Seriale (sistema NomoStat®), una tecnica IMRT rotazionale. Nei trattamenti stereotassici di lesioni inferiori a 1,5 cm, al collimatore multilamellare (MIMiC®) è stato applicato un accessorio detto Beak (2) per limitare l'apertura delle lamelle ad un massimo di 4 mm e consentire una estrema conformazione della dose attorno al volume da irradiare ed una rapida caduta della dose nei tessuti sani circostanti (3-4).

Risultati e conclusioni. Tutti i pazienti hanno ben tollerato l'applicazione delle viti nella teca cranica. La valutazione quotidiana dei controlli portalari ha evidenziato un'accuratezza submillimetrica (con range 0,2-2,7 mm) del riposizionamento e nessun paziente ha manifestato sintomi neurologici oppure riferibili ad ipertensione endocranica.

Il follow-up effettuato a distanza di 45, 90 giorni, 6, 12 mesi, ha dimostrato una netta diminuzione del volume delle lesioni irradiate e la scomparsa delle stesse in 22 pz, 2 hanno riportato stabilità clinica e radiologica, 2 sono andati incontro ad aumento volumetrico delle lesioni e decesso rapido.

Solo in 1 caso è stata accertata la causa neurologica del decesso, 9 paz. Sono deceduti per progressione della malattia extracranica e un paz per grave e irreversibile tossicità da trattamento chemioterapico. Gli altri 15 pazienti sono tuttora in follow-up e tre di questi hanno al momento una sopravvivenza di 16, 15 e 14 mesi dal trattamento.

Il Talon è un sistema di immobilizzazione e posizionamento per stereotassi encefalica rimovibile, caratterizzato dalla accuratezza di un sistema invasivo, associata alla possibilità di supportare anche trattamenti frazionati, che non sono attuabili con gli altri sistemi invasivi di immobilizzazione cranica. Il frazionamento della dose rappresenta una delle armi per au-



mentare l'efficacia del trattamento radioterapico e per ridurre la tossicità.

L'accuratezza nel riposizionamento è massima nei trattamenti ipofrazionati ma tende a diminuire nell'arco di sei settimane di trattamento, pertanto non è consigliabile utilizzarlo in trattamenti con frazionamento convenzionale (1).

La valutazione clinica e radiologica della risposta al trattamento ha dimostrato che la IMRT Stereotassica costituisce una valida alternativa nei pazienti oligometastatici all'encefalo, con malattia extracranica stabile, buon KPS e contrindicazione al trattamento chirurgico.

Bibliografia

1. Bill J. Salter et al: "The Talon removable head frame system for stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy: measurement of the repositioning accuracy" *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2001:51, 555-562
2. Bill J. Salter: "Nomos Peacock IMRT utilizing the BEAK™ Post Collimation Device" *Medical Dosimetry*, 2001: 26, 37-45
3. James M. Galvin D.Sc: "Implementing IMRT in clinical practice: a Joint Document of the American Society For Therapeutic Radiology And Oncology and the American Association Of Physicists In Medicine" *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, 2004: 58, 1616-1634
4. John D. Fenwick et al: "Tomotherapy and Other Innovative IMRT Delivery Systems" *Semin Radiat Oncol*, 2006: 16,199

ROLE OF STEREOTACTIC RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BRAIN METASTASES SUBMITTED TO WHOLE-BRAIN IRRADIATION

R. Autorino*, G.R. D'Agostino*, A. Pompucci**, M.C. De Santis*, S. Manfrida*, V. Frascino*, S. Chiesa*, B. Diletto*, V. Chiloiro*, C. Anile**, M. Balducci*

*Istituto di Radioterapia, Università Cattolica Sacro Cuore-Roma

**Istituto di Neurochirurgia, Università Cattolica Sacro Cuore-Roma

Obiettivi. To analyze the outcome of patients with brain oligometastases treated with Stereotactic Radiotherapy (SRT) or surgical resection associated to Whole Brain Radiotherapy (WBRT).

Materiali e Metodi. We retrospectively evaluated patients affected by brain metastases, undergone surgical resection followed by WBRT (Group A) or WBRT + SBRT (Group B). The two treatment groups were matched for the following potential prognostic factors: WBRT schedule, age, gender, performance status, tumor type, number of brain metastases, extracerebral metastases, recursive partitioning analysis class (RPA). Whole brain radiotherapy was administered by two conformal fields. Median dose was 3750 cGy (range 3000-5000 cGy) with a daily median dose of 250 cGy (range 180-300 cGy). Stereotactic radiotherapy was administered by multiple non coplanar arches with a total dose of 2000 cGy.

Risultati. A total of 91 patients treated in our Institution between January 1997 and May 2008 were selected (53 M; 38 F) who were respectively submitted to surgical resection followed by WBRT (Group A, n: 42 pts) or WBRT + SRT (Group B, n: 49 pts). Median follow-up was 65 months (range: 1-130). The median number of brain metastases was 1 (range 1-2) and median age of the patients was 58 (range 39-81 ys). No statistical difference was found in the two groups in terms of age, histology, number of brain metastasis, and RPA class. Median follow-up was 65 months (range: 1-130). The 1-year local control rates were 46,7% and 68,2% respectively in two groups. No difference was observed in terms of brain control between the groups (p= 0.11). Median overall survival was 15 and 19 months in Group A and B, respectively. One-year and 5-year survival was 58,1% and 17%, respectively, in Group A, and 63,7% and 13,1%, respectively, in Group B. Neither treatment proved to significantly impact on OS (p= 0,60).

Conclusioni. In our analysis patients with brain oligometastases submitted to WBRT + SBRT experienced an outcome comparable to that of patients treated by surgery + WBRT in the absence of excessive late toxicities.



RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA NEL TRATTAMENTO DI METASTASI ENCEFALICHE CON COLLIMATORE MICROMULTILAMELLARE ELEKTA: ESPERIENZA PRESSO HUMANITAS CENTRO CATANESE DI ONCOLOGIA

A. D'Agostino¹, N. Ricottone¹, C. Marino², A. Todaro¹, A. Girlando¹

¹U.O. di Radioterapia Oncologica; ²Servizio di Fisica Sanitaria, Dipartimento Oncologico di Humanitas Centro Catanese di Oncologia, Catania

Introduzione. Circa il 30-40% dei pazienti affetti da patologia neoplastica sviluppa metastasi cerebrali con un grosso impatto sulla qualità della vita. Vista la maggiore efficacia dei trattamenti sistemici e la diffusione sempre più capillare delle moderne tecnologie di imaging, è ragionevole supporre che l'incidenza delle metastasi encefaliche aumenterà. Negli ultimi 30 anni la radiocirurgia stereotassica ha trovato ampia diffusione e si è affermata come una valida modalità di trattamento delle lesioni secondarie cerebrali.

Obiettivi. In questo studio abbiamo voluto riportare la nostra esperienza nel trattamento di lesioni metastatiche encefaliche con l'uso di Radioterapia Stereotassica con tecnica ad arco dinamico con μ MLC (micro-multileaf collimator), valutandone la fattibilità e la tollerabilità.

Materiali e metodi. Da Novembre 2008 a Maggio 2010, 14 pazienti di età compresa tra i 40 e gli 83 anni (8 maschi e 6 femmine) sono stati sottoposti a trattamento radiocirurgico di lesioni ripetitive cerebrali. A tutti i pz è stata posta diagnosi di localizzazione secondaria encefalica di neoplasia con MR (Magnetic Resonance).

Le lesioni trattate sono state in totale 17, di un diametro compreso tra 1 cm e 2.9 cm.

2 pz presentavano 2 localizzazioni metastatiche che sono state trattate nell'ambito della stessa seduta, un altro pz è stato trattato su due sedi diverse a distanza di quattro mesi per la comparsa di una ulteriore lesione.

Caratteristiche istologiche: 7/17 mts da NSCLC; 5/17 mts da ca mammella, 2/17 mts da melanoma, 1/17 mts da SCLC, 1/17 mts da carcinoide polmonare e 1/17 mts da ca colon.

Localizzazione delle lesioni: 4/17 frontali dx, 3/17 cerebellari dx, 2/17 temporali sn, 2/17 Frontali sn, 2/17 parietali sn, 1/17 temporale dx, 1/17 occipitale sn e 1/17 talamica dx 1/17 parietale dx.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a CT di simulazione con mdc (mezzo di contrasto) iodato, maschera termoplastica e head-frame per la localizzazione stereotassica. Il PTV (planning target volume) e gli OAR (organs at risk) sono stati definiti con il software Eclipse v 8.1, mentre il piano di cura è stato elaborato con il software ERGO v 2.5.1.

In accordo con i dati di letteratura, tenendo conto della sede e della dimensione della lesione nonché di eventuali precedenti trattamenti radianti, le dosi prescritte all'isodose minima che copriva il 100% del PTV erano comprese tra 15 e 21 Gy in unica seduta.

Tutti i pazienti hanno effettuato una terapia antiedemigena a base di corticosteroidi nei 3-4 giorni successivi al trattamento.

Risultati e Conclusioni. Nella nostra esperienza il trattamento radiocirurgico si è dimostrato sicuro e di semplice esecuzione anche dal punto di vista della compliance dei pazienti.

La durata media di ogni singolo trattamento è stata di circa 45 minuti.

Vantaggi di questa metodica sono stati la mancata richiesta di ospedalizzazione (due accessi ambulatoriali), la non invasività ed i tempi ragionevolmente contenuti per l'esecuzione del trattamento stesso.

CAN ESCLUSIVE FRACTIONATED STEREOTACTIC RADIOTHERAPY BE CONSIDERED AS AN ALTERNATIVE TO WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY?

V. Ravo, G. Panelli^{1,2}, F. Cammarota, P. Muto

U.O.C. di Radioterapia Presidio Ospedaliero C. Ascalesi, Napoli

¹U.O. di Radioterapia Clinica Villa del Sole, Napoli

²U.O. di Radioterapia Clinica Mediterranea, Napoli

Objective. The whole brain radiotherapy (WBRT) provides benefit for patients with brain metastases of about 10 months. Several recent publications suggest that a similar median survival can be achieved with stereotactic radiosurgery, we managed patients with stereotactic radiosurgery alone, evaluated patients' outcomes, and assessed prognostic factors for survival and tumor control.

Material and methods. 283 patients with brain metastases were managed with fractionated stereotactic radiotherapy alone. All patients have been treated with a 6-Archs moving technique. The mean marginal tumor dose and the treated median volume were respectively 20 Gy (range, 18-36 Gy) and 4.4 ml (range, 0.1-24.9 ml). Only eighty percent of patients had solitary tumours. 190 patients were evaluable with follow-up imaging after radiosurgery. The median patient age was 61.5 years (age range, 30-86 yr).

Results. The overall median survival time was 10 months. The median survival time in patients with no evidence of primary tumor disease or stable disease was 13 and 11 months. The local tumor control rate was 87%. At 2 years, the rate of local control, remote brain control, and total intracranial control were 75, 41, and 27%, respectively. In multivariate analysis, advanced primary tumor status ($P = 0.0003$), older age ($P = 0.008$), lower Karnofsky Performance Scale score ($P = 0.01$), and malignant melanoma ($P = 0.005$) were significant for poorer survival.

The median survival time was 28 months for patients younger than 60 years of age, with Karnofsky Performance Scale score of at least 90, and whose primary tumor status showed either no evidence of disease or stable disease.

Tumor volume ($P = 0.02$) alone was significant for local tumor control, whereas no factor affected remote or intracranial tumor control.

Twelve patients developed complications, six of which were persistent. In 17% patients in whom the cause of death was obtained death can be presented as a result of causes related to brain metastasis.

Conclusion. Brain metastases were controlled well with radiosurgery alone as initial therapy. We advocate that WBRT should not be part of the initial treatment protocol for selected patients with one or two tumors with good control of their primary cancer, better Karnofsky Performance Scale score, and younger age, all of which are predictors of longer survival.



PSICOLOGIA DEL PAZIENTE CON PATOLOGIA NEURONCOLOGICA MALIGNA

F.M.R. Fusco, C.P. Delfinis, C. Brogna, A. Frati,
G.M.F. Brunetto, A. D'Elia, G. Melone, G. Anichini,
E. Arcovio, F. Pedace, B. Cecalupo, S. Artizzu,
M. Salvati, A. Santoro, R. Delfini

*Dipartimento di Scienze Neurologiche – Istituto di
Neurochirurgia, Università di Roma “La Sapienza”*

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

Molti studi hanno evidenziato che un adeguato sostegno psicologico a pazienti affetti da 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.

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

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

Da Marzo 2005 a settembre 2009 sono stati selezionati all'interno della Neurochirurgia 200 pazienti con neoplasia cerebrale, prima, durante e dopo l'intervento chirurgico attraverso colloqui di supporto psicologico, test proiettivi e di personalità: STAI (che misura l'ansia), BECK DEPRESSION (che valuta la depressione), SF 36 (che misura la qualità di vita).

Inoltre sono stati confrontati due gruppi di pazienti quelli operati in awake surgery e quelli a cielo aperto, valutandone l'ansia, la depressione e la qualità di vita

L'esperienza in atto conforta i presupposti che sono alla base di un progetto di ricerca che ha come obiettivo l'approfondimento dell'efficacia dell'intervento psicologico in neuro-oncologia.

ALTERAZIONI COGNITIVE NEI GLIOMI MALIGNI. VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA

C. Zucchella, C. Di Lorenzo, L. Guariglia, C. Tondo,
A. Pace

*Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Cure Palliative Domiciliari
Neuro-Oncologica. Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”,
Roma*

I deficit cognitivi sono un sintomo comune nei pazienti con tumore cerebrale, presente spesso già alla diagnosi, con un impatto negativo sulla qualità della vita e sul tono dell'umore. Le funzioni cognitive sono considerate un fattore prognostico indipendente, indicatore di sopravvivenza. Inoltre, il deterioramento cognitivo può rappresentare un indicatore precoce di progressione di malattia dopo i trattamenti di prima linea. Questo studio si propone di analizzare l'incidenza e la tipologia di deficit neuropsicologici in una casistica di pazienti affetti da tumori cerebrali.

Sono stati valutati 56 pazienti (età media 50.5±21.9 anni, range 25-79) affetti da glioma e assistiti dall'Unità di Cure Palliative Domiciliari dell'Istituto Regina Elena di Roma da giugno a dicembre 2009. Tutti i pazienti erano stati sottoposti in precedenza a terapia chirurgica, chemioterapia e/o radioterapia. Tutti i pazienti sono stati valutati con una batteria di test per l'identificazione di deficit di memoria, linguaggio, attenzione, funzioni esecutive e abilità viso-spaziali.

La diagnosi istologica era: 24 glioblastoma, 22 astrocitoma, 6 oligodendroglioma, 4 gliomatosi cerebrali.

Complessivamente il 69% (38/56) dei pazienti è risultato affetto da deficit cognitivo, variabile da lieve e limitato a severo. L'incidenza di alterazioni cognitive nelle diverse istologie è risultata 83% nel glioblastoma (20/24), 57% nell'astrocitoma (12/22), 50% nell'oligodendroglioma (3/6), 75% nella gliomatosi cerebrali (3/4).

Conclusioni 1) Le alterazioni cognitive sono frequenti nei pazienti con tumore cerebrale primitivo e interferiscono con l'attività lavorativa, la vita di relazione e la qualità di vita; 2) il management clinico dei pazienti neuro-oncologici dovrebbe considerare un'attenta valutazione seriale dei disturbi cognitivi; 3) l'identificazione di deficit neuropsicologici può indirizzare verso lo sviluppo di programmi individualizzati di riabilitazione cognitiva.



COPING, STRATEGIE COGNITIVE E QUALITÀ DELLA VITA NEI PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE

A. Botturi[§], A. Salmaggi[§], A. Silvani[§], A. Lamperti[§],
P. Gaviani[§], C. Lucchiari*

§Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

**Università degli Studi di Milano*

Introduzione. La qualità della vita (QoL) è divenuta una importante misura di outcome in medicina.

(QoL) è un concetto multi-dimensionale che descrive la soddisfazione complessiva rispetto alla propria vita, e che può essere a sua volta declinato in varie componenti quali lo stato di salute e le capacità funzionali, la situazione psicologica e il benessere, le interazioni sociali, la situazione economica, la realizzazione professionale, la dimensione spirituale e religiosa. Il concetto di coping, che può essere tradotto con “fronteggiamento”, “adattamento” “gestione attiva”, “risposta efficace”, “capacità di risolvere i problemi”, indica l’insieme di strategie mentali e comportamentali che sono messe in atto per fronteggiare una certa situazione.

Obiettivi. Analizzare la prevalenza della depressione, ansietà e stress emotivo nei pazienti con tumore cerebrale. Analizzare la (QoL) tramite strumenti soggettivi ed oggettivi.

Studiare strategie cognitive di coping dei pazienti con tumore cerebrale.

Analizzare la relazione tra QoL misurata dalle scale validate e le strategie cognitive.

Metodi. Settantadue pazienti con tumore gliale di alto grado hanno preso parte allo studio. Per ciascun paziente è stato calcolato il KPS e MMSE. Sono state somministrate le seguenti scale: HAD, FACT-Br e SeiQoL. Le tecniche di coping messe in atto dai pazienti nei confronti della malattia sono state analizzate mediante interviste semistrutturate. Sono stati studiati solo pazienti con punteggio MMSE pari o superiore a 24.

Risultati e conclusioni. Le misure di QoL oggettive (FACT-G e FACT-Br) rilevate nello studio risultano significativamente associate alla disabilità fisica e alla perdita di autonomia, ma non all’età o al sesso. Ansia e depressione sono associate a una riduzione della QoL.

Misure di QoL soggettive (SeiQoL) si mostrano invece meno associate al livello di funzionalità fisica. La QoL risulta associata al tipo di domini che il paziente riferisce come cruciali per la sua QoL, al loro stato attuale e all’importanza che il paziente attribuisce loro. “Azioni positive” “famiglia” “pensieri negativi” “salute” e “pensieri positivi” risultano i domini riferiti con maggior frequenza dai pazienti.

Una strategia di coping basata positiva (basata sull’enactment di pensieri e azioni positive piuttosto che sulla componente fisica) si è dimostrata in grado di aumentare la compliance nei confronti dei trattamenti medici e la QoL in una specifica sottopopolazione di pazienti con glioma di alto grado caratterizzata da preservate capacità cognitive.



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

MISCELLANEA

Tavola Rotonda:

**PROBLEMATICHE ASSISTENZIALI E GESTIONALI IN NEURO-ONCOLOGIA:
LE RETI NEURO-ONCOLOGICHE: ESPERIENZE A CONFRONTO**

Breakfast Seminar:

IMPLICAZIONI CLINICHE DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEI GLIOMI CEREBRALI DI ALTO GRADO (OMS III-IV)

G. Filippini

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta

Background. I percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA), sono componenti chiave della pratica di governo clinico per quelle malattie come i tumori cerebrali che richiedono un approccio multidisciplinare e continuità assistenziale tra ospedale e territorio. La presa in carico del paziente neurooncologico compete a professionisti di più discipline, più unità organizzative e talvolta anche più centri sociosanitari [1].

In accordo al Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), il PDTA deve basarsi sulle evidenze derivate dalla ricerca nelle revisioni sistematiche della letteratura quando queste sono disponibili e, in loro mancanza, sul giudizio espresso dai medici esperti dei Dipartimenti di Neuro-Oncologia, Neurochirurgia e Radioterapia. La crescente disponibilità di test diagnostici e interventi per il trattamento dei tumori cerebrali richiede un approccio sistematico che riduca ogni ingiustificata variabilità. Un gruppo multidisciplinare della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta ha prodotto un PDTA sui gliomi cerebrali (OMS gradi III e IV). Questi tumori rappresentano il 40-45% di tutti i tumori intracranici primitivi nella popolazione. L'incidenza riportata dai Registri di popolazione è compresa tra 7.5-14/100.000 adulti/anno pari al 2% delle morti per cancro. Nella popolazione italiana ci sono circa 8400 casi/anno. La sopravvivenza di questi tumori è del 30% a 5 anni [2]. Gli assistiti con ricovero al Besta sono 600-650 casi/anno (Registro Tumori Besta anno 2009) che rappresentano il 7-8% dei gliomi III e IV grado nella popolazione italiana.

Metodi. Il PDTA è rivolto a pazienti adulti (≥ 18 anni di età), non già ospedalizzati, con glioma di alto grado definito come (i) un tumore del Sistema Nervoso Centrale, aggressivo, a rapida crescita o (ii) glioma di grado III o IV secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Gli istotipi inclusi sono glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplastico, oligodendroglioma e oligoastrocitoma anaplastici. I principali obiettivi del PDTA sono: a) coprire tutte le fasi di assistenza (dalla diagnosi alle cure palliative); b) rispettare requisiti essenziali derivati da evidenze scientifiche; c) essere coerente con l'organizzazione sanitaria dell'Istituto e con le risorse disponibili. Il PDTA include indicatori di processo e di esito utili per il monitoraggio:

- Intervallo di tempo tra prenotazione ricovero per intervento chirurgico e intervento (surgical delay)
- Intervallo di tempo tra diagnosi istologica e inizio radioterapia (radiotherapy delay)
- Proporzioni di campioni del pezzo operatorio giudicati adeguati dal neuropatologo
- Incidenza di complicanze intraospedaliere
- Proporzioni di pazienti che rientrano al lavoro a 6 mesi dalla dimissione.

Risultati. Il PDTA è completato e verrà diffuso nella Rete Oncologica Lombarda. L'impatto a livello dell'Istituto sarà valutato attraverso diversi metodi (studi campionari, interviste agli operatori, dati amministrativi).

Conclusioni. L'adattamento delle evidenze scientifiche per la riduzione della variabilità ingiustificata e il miglioramento del percorso clinico assistenziale dentro e fuori l'ospedale a livello locale è fattibile ma deve essere verificata la sua applicazione e condivisione in una Rete Oncologica Regionale.

1. NICE - National Institute for Clinical Excellence (2006) Improving Outcomes for People with Brain and Other CNS Tumours. The manual. Disponibile sul sito: www.nice.org.
2. Associazione Italiana Registri Tumori. I tumori in Italia - Rapporto 2009. Epidemiologia e Prevenzione anno 33 (4-5) luglio-ottobre 2009 supplemento 1.
3. Programma nazionale per le linee guida (PNLG). Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. www.snlg-iss.it/cms/files/Manuale_PNLG_0.pdf (ultimo accesso luglio 2010).

RETE DI NEURO-ONCOLOGIA DELLA REGIONE PIEMONTE E VALLE D'AOSTA: AVANZAMENTI A 5 ANNI DALLA COSTITUZIONE

R. Rudà¹, P. Versari², M. Krenqli³, C. Mocellini⁴, F. Ozzello⁵, R. Soffietti¹

Torino¹, Alessandria/Asti², Novara³, Cuneo⁴, Ivrea/Aosta⁵

Il modello organizzativo della Rete di Neuro-Oncologia della Regione Piemonte e Valle d'Aosta, costituitasi nel 2005, si basa sui Gruppi Interdisciplinari Cure Neuro-Oncologiche all'interno dei singoli Poli Oncologici regionali con presenza di una Neurochirurgia, e su un Centro Coordinatore (Unità Operativa di Neuro-Oncologia, Polo Oncologico di Torino). Più recentemente, a livello del Polo torinese, è stato creato un Gruppo Neuro-Oncologico Interaziendale con modello Dipartimentale. L'obiettivo primo della Rete è stato quello di identificare e implementare percorsi diagnostico-terapeutici uniformi, basati su Linee Guida (ultima versione 2008). Questo permette di decentrare a livello dei singoli poli le terapie standard e concentrare a livello del Centro Coordinatore le sperimentazioni e le modalità terapeutiche complesse/innovative (es. terapia antiangiogenetica). Al fine di garantire un continuum terapeutico globale la Rete di Neuro-Oncologia, a livello dei Poli, si interseca con la Rete delle Cure Palliative per la presa in carico a domicilio nella fase avanzata/terminale.

La Rete partecipa a vari trials clinico-terapeutici (nazionali e internazionali) e ha completato un primo Progetto di Ricerca sulla Meningite Neoplastica. Oltre all'attività assistenziale e scientifica, sono state implementate attività di tipo formativo per operatori medici e non medici e attività di technology assessment.



LA RETE NEURO-ONCOLOGICA LOMBARDA

R. Merli, G. Finocchiaro^o, A. Salmaggi^o, A. Silvani^o,
M. Caroli*, G. Tomei§, A. Russo**, M. Riva[^],
E. Marchioni#, F. Imbesi

*Ospedali Riuniti Bergamo, IRCCS Istituto C. Besta Milano^o,
Policlinico Milano*, Ospedale di Circolo Varese §, Ospedale
S. Anna Como**, Ospedale di Lodi[^], IRCCS Mondino Pavia#,
Ospedale Niguarda Milano*

Nel 2003 si è costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare di neuro-oncologia a livello regionale per migliorare il percorso diagnostico, terapeutico, assistenziale e la qualità di vita della persona con tumore del sistema nervoso.

Il gruppo si è formato spontaneamente, progressivamente, all'inizio fra amici come esigenza d'incontri, scambio d'esperienze cliniche, poi in modo più strutturato tra équipes interdisciplinari neuro-oncologiche operanti in 12 strutture sanitarie lombarde.

Nel tempo si è resa sempre più evidente la necessità di realizzare una rete neuro-oncologica lombarda integrata nella ROL per:

- rispondere all'aumento di incidenza dei tumori del sistema nervoso;
- integrare tutte le professionalità e le competenze in gruppi multidisciplinari;
- promuovere linee guida basate sulle evidenze scientifiche per garantire qualità e appropriatezza delle cure;
- assicurare una omogeneità territoriale delle cure con elevati standard di qualità
- mettere il paziente al centro dell'interesse e guidarlo attraverso le varie fasi della malattia garantendo una continuità assistenziale ospedale-territorio;
- razionalizzare ed ottimizzare le risorse economiche disponibili;
- sfidare l'emergenza tumori ponendosi come soggetto di innovazione e trasferimento delle conoscenze scientifiche nella pratica clinica, in continua sinergia tra ricerca e assistenza.

L'attività del gruppo consiste in riunioni trimestrali, discussione di casi clinici complessi, audit clinico, revisione della letteratura, elaborazione di protocolli diagnostico terapeutici-linee guida, implementazione di metodiche traslazionali di importanza prognostico-predittiva della risposta alle terapie. Intensa è l'attività di ricerca: studi epidemiologici, prospettici e trials clinici italiani ed internazionali di fase II-III, progetti di ricerca, protocolli sperimentali e pubblicazioni scientifiche quali:

“Multicentre prospective collection of newly diagnosed GBL patients. Update on the Lombardia experience” *Neurol.Sci* 2008

“Tumor associated epilepsy:clinical impact and the role of referring centres in GBL patient: A multicentre study from the Lombardia Neurooncology Group” *Neurol. Sci* 2006

Sempre nell'ottica di organizzare una rete neuro-oncologica, il gruppo ha avviato un censimento, nelle varie strutture sanitarie lombarde, delle professionalità e delle équipes già operative in campo neuro-oncologico con identificazione di referenti per ciascuna équipe. È stato utilizzato un questionario/scheda raccolta dati, inviato a 18 UU.OO. di Neurochirurgia e a 42 UU.OO. di Neurologia della Lombardia. Si è ottenuta così una rilevazione dei modelli organizzativi della attività neuro-oncologica e delle risorse diagnostiche e terapeutiche disponibili nella realtà lombarda.

Gli obiettivi futuri del gruppo sono collaborare alla formalizzazione, in sede regionale, della rete neuro-oncologica e alla definizione del suo modello organizzativo all'interno della R.O.L. nell'ambito dei dipartimenti oncologici, con l'attivazione di gruppi multidisciplinari di neuro-oncologia che rispondano a requisiti ben definiti e condivisi.

Va identificato il centro regionale di coordinamento della rete e sviluppato un sistema informativo oncologico ospedaliero e

territoriale, mettendo in rete i dati relativi ai percorsi clinico-assistenziali dei pazienti, sperimentando la cartella oncologica informatizzata.

Anche la rete di ricerca clinica va potenziata, ottimizzando le risorse disponibili.

È necessario inoltre formare figure sanitarie che si prendano carico pienamente del paziente, lo guidino nella rete neuro-oncologica con tempestività ed appropriatezza e svolgano funzioni di collegamento tra ospedale-territorio.



RETE NEURO-ONCOLOGIA DEL LAZIO

A. Pace*, C. Carapella*, A. Fabi*, M. Salvati**,
U. De Paula°, L. Bove°, S. Andrea, G. Minniti,
A. Mirri°, S. Sherkat°, V. Donato#, A. Delitala#,
G. Callovini§, C. Anile^, R. Balducci^, R. Santoni¶

IRE*, Pol. Umberto I**, S. Giovanni°, S. Filippo Neri°,
S. Camillo#, S. Spirito§, Pol. Gemelli^, Pol. Tor Vergata¶

Esiste oggi un ampio consenso in neuro-oncologia sulla necessità di promuovere gruppi multidisciplinari in grado di erogare prestazioni di eccellenza basate su linee guida condivise e aderenti alle evidenze scientifiche.

La creazione di reti regionali e nazionali dedicate a patologie di particolare impatto consente di migliorare l'omogeneità e l'appropriatezza delle prestazioni offerte e di garantire a tutti i pazienti l'accesso a trattamenti che rappresentano il *gold standard* per la loro patologia.

La regione Lazio ha recentemente delineato i criteri di costituzione della rete oncologica regionale e al suo interno della rete-neurooncologica secondo il modello "*Hub and Spoke*". La rete neuro-oncologica del Lazio sta attualmente definendo le linee guida e i percorsi assistenziali.

Tra gli aspetti di maggiore interesse nell'esperienza laziale l'assistenza domiciliare neuro-oncologica, recentemente validata dall'IRE, è stata potenziata e verrà offerta a tutte le strutture ospedaliere romane (e in seguito regionali) afferenti alla Rete Neuro-Oncologica Romana. Il modello di continuità assistenziale erogherà a tutti i pazienti affetti da neoplasia cerebrale prestazioni domiciliari sanitarie, riabilitative, psicologiche, infermieristiche e socio-assistenziali. Il modello di cure domiciliari consente di rispondere ai complessi bisogni socio-sanitari nelle diverse fasi di malattia, di favorire il decesso a casa e di ridurre il ricorso a ricoveri ospedalieri nell'ultima fase di malattia. La presa in carico dei pazienti affetti da tumori cerebrali avverrà con la collaborazione delle strutture ospedaliere romane maggiormente coinvolte nella gestione dei malati neuro-oncologici.

MARCATORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI NEI GLIOMI

M. Sanson

Service de Neurologie 2 (Pr Delattre), Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, F

Grazie ai recenti progressi in biologia molecolare, la classificazione OMS dei gliomi è stata completata dall'identificazione marcatori molecolari a valenza diagnostica e prognostica. Inizialmente descritta come indicatore predittivo di chemiosensibilità, la codelezione dei cromosomi 1p19q caratterizza un sottogruppo di tumori oligodendrogliali a migliore prognosi. E' tuttora poco chiaro se la delezione 1p19q sia predittiva di una reale maggiore sensibilità alla terapia o, piuttosto, si associ ad una differente storia naturale di malattia. La codelezione 1p19q, presenta un'interessante correlazione con l'espressione di internexina alfa, un marcatore istologico facilmente rivelabile nella pratica clinica. L'enzima O6-metilguanina DNA metiltransferasi (MGMT) catalizza la rimozione di gruppi alchilici dalla posizione O6 della guanina, che rappresenta uno dei principali siti di alchilazione indotta dagli agenti chemioterapici. Il silenziamento del gene MGMT, attraverso la metilazione del suo promotore, rappresenta una caratteristica frequente nei gliomi e la metilazione del gene MGMT predice un maggiore beneficio dalla terapia adiuvante-concomitante con Temozolomide nel glioblastoma. Questo suggerisce che la metilazione del MGMT puo' rappresentare un marcatore predittivo di sensibilità alla chemioterapia alchilante. Tuttavia, molteplici questioni - incluse considerazioni tecniche- rimangono irrisolte e limitano il suo impiego nella pratica quotidiana.

La mutazione del gene IDH1 o, meno frequentemente, IDH2, colpisce il 40% dei gliomi (quasi il 70% per i grado II, 50% dei grado III e 5-10% dei glioblastomi primitivi). Essa è strettamente legata ad un profilo genomico: sorprendentemente tutti i gliomi con codelezione 1p19q presentano una mutazione a carico di IDH1/2. IDH1 costituisce un predittore di prognosi positiva indipendente, oltre ad essere legato ad un marcatore prognostico positivo. Analisi retrospettive possono suggerire che la mutazione IDH1/2 puo' rappresentare un marcatore di chemiosensibilità.

Data la localizzazione dei gliomi e la difficoltà ad accedere al tessuto tumorale, i liquidi biologici, come plasma e liquor, rappresentano una preziosa sorgente di potenziali biomarcatori, è tra queste la rivelazione delle specifiche mutazioni sul DNA tumorale circolante. La detezione della mutazione IDH1 appare particolarmente idonea per questo approccio.

La terapia anti-angiogenetica è recentemente emersa per il trattamento dei gliomi maligni, e sempre di più vengono ricercati trattamenti mirati. Numerose sono le osservazioni che indicano che il trattamento deve essere adattato al profilo molecolare del tumore. L'identificazione dei distinti sottotipi molecolari, attraverso studi mirati alla definizione dei profili di espressione genica, è il primo passo verso la comprensione della resistenza alla terapia da parte dei tumori e verso l'identificazione, in futuro, di marcatori "teragnostici".



AINO - Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

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

Fiuggi (FR), 3-6 ottobre 2010

POSTERS



UN CASO DI GLIOSARCOMA SECONDARIO DOPO LA DIAGNOSI DI GLIOBLASTOMA GIGANTO-CELLULARE

S. Balestrini*, R. Cerqua*, C. Perozzi*, S. Renzi*, B. Gobbi*, L. Provinciali*, M. Scerrati^o

*Clinica di Neurologia, Ospedali Riuniti Torrette di Ancona
^oClinica di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti Torrette di Ancona

Introduzione. Il gliosarcoma è una neoplasia primitiva del sistema nervoso centrale costituita da elementi cellulari maligni sia gliali sia mesenchimali. La classificazione WHO del 207 colloca il gliosarcoma primitivo (PGS) tra le neoplasie cerebrali di grado IV e lo considera una variante del glioblastoma multiforme (GBM). In letteratura sono riportati alcuni casi di gliosarcoma secondario (SGS), sviluppati dopo il trattamento convenzionale del GBM primitivo [1]. Noi descriviamo un caso di SGS verificatosi dopo la primitiva diagnosi di glioblastoma a cellule giganti (GC), un raro sottotipo di GBM, la cui epidemiologia e storia naturale sono scarsamente definite. Un recente studio ha evidenziato come tale infrequente neoplasia insorga in età più giovane rispetto al GBM ed abbia una prognosi più favorevole del GBM [2].

Presentazione clinica. Un uomo di 50 anni è giunto alla nostra osservazione per la comparsa acuta di una sintomatologia caratterizzata da cefalea e vomito, associata ad una ingravescente sindrome amnesica. Allo studio RM è stata riscontrata una lesione espansivo-proliferativa macronodulare fronto-polare destra con aree necrotiche e disomogeneo enhancement contrastografico associata ad esteso edema peritumorale. Il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione subtotale della lesione. L'esame istologico definitivo ha documentato diagnosi di GC. È stato quindi sottoposto a trattamento radiante (60 cGy in 30 frazioni) e chemioterapia concomitante con temozolomide (75 mg/m²/die). Successivamente è stato sottoposto a chemioterapia adiuvante con temozolomide "scheda standard" (9 cicli), mostrando una stabilità clinico-radiologica della malattia. Dopo 13 mesi dalla diagnosi iniziale di GC una RM di controllo ha mostrato una progressione di malattia. È stato pertanto sottoposto ad un secondo intervento neurochirurgico con successiva diagnosi istologica di gliosarcoma. Si è quindi proposto di intraprendere trattamento chemioterapico di seconda linea con temozolomide "scheda intensificata", data anche l'evidenza, al primo esame istologico, di stato di non metilazione del promotore del gene MGMT. Il paziente non ha mai effettuato tale trattamento a causa di piastrinopenia persistente. Il decesso è avvenuto a distanza di 21 mesi dalla prima diagnosi di GC (8 mesi dalla diagnosi di gliosarcoma).

Discussione. Una recente analisi ha mostrato una sopravvivenza media per il SGS dalla primitiva diagnosi di GBM di 12.6 mesi e dalla diagnosi di SGS di 4.4 mesi [3]. Viene qui supportata l'evidenza di una prognosi del GC lievemente migliore rispetto al GBM, anche in questo particolare caso con secondaria evoluzione in gliosarcoma. Casi di gliosarcoma secondario dopo una primitiva diagnosi di glioblastoma a cellule giganti non sono stati ad oggi descritti in letteratura, secondo la nostra conoscenza.

OLIGODENDROGLIOMA ANAPLASTICO CON DIFFERENZIAZIONE NEUROCITICA: DESCRIZIONE DI UN CASO E DISCUSSIONE SULLE IMPLICAZIONI CLINICHE

B. Gobbi, R. Cerqua, C. Perozzi, S. Balestrini, S. Renzi, M. Scarpelli, L. Provinciali, M. Scerrati

Dipartimento di Neuroscienze. Università Politecnica delle Marche

Introduzione. A partire dall'identificazione di un profilo genetico associato ad una prognosi più favorevole, così come ad una maggior chemiosensibilità, molti autori risultano attualmente impegnati nel tentativo di caratterizzare lo spettro biologico dell'oligodendroglioma. In contrapposizione alla tradizionale visione, recenti segnalazioni documentano la presenza di componenti neuronali nell'ambito di queste forme neoplastiche, sulla base di riscontri sia istologici che immunohistochimici, ultrastrutturali, molecolari. La prima segnalazione riguardante 4 casi di oligodendroglioma con differenziazione neurocitica da parte di Perry e collaboratori nel 202, ha richiamato quindi ulteriormente l'attenzione sulle neoplasie glioneuroni, che peraltro rappresentano attualmente il gruppo più dibattuto. Poche altre descrizioni di oligodendroglioma con differenziazione neurocitica, tuttavia, si sono finora aggiunte alle prime.

Obiettivi. Descrizione di un caso di oligodendroglioma anaplastico con differenziazione neurocitica, con discussione sulle opzioni terapeutiche alla luce delle evidenze attuali. La nostra diagnosi poggiava sulla localizzazione e presentazione clinica, oltre che sui dati anatomopatologici, compresi delle indagini di biologia molecolare. Pazienti e metodi. Di recente ci siamo trovati a definire il trattamento neuro-oncologico in un paziente dell'età di 46 anni sottoposto a resezione chirurgica di processo espansivo primitivo cerebrale noto da 13 anni. L'intervento veniva proposto in relazione alla comparsa di segni clinico-neuroradiologici di lesione gliale di alto grado.

Resultati. La neoplasia mostrava una componente gliale associata ad una componente neuronale che si caratterizzava anche per la formazione di rosette. L'indagine immunohistochimica ha documentato la positività per sinaptofisina e NeuN. La neoplasia è risultata codeletta per 1p e 19q all'indagine FISH come nella pressoché totalità dei casi in letteratura. L'indagine strutturale tuttavia non confermava la differenziazione neuronale suddetta. Al paziente è stato proposto ed appena iniziato un trattamento chemioterapico adiuvante con temozolomide standard al completamento della radioterapia conformazionale.

Conclusioni. Ulteriori approfondimenti nella caratterizzazione delle neoplasie oligodendrogliali, al di là del valore speculativo, potrebbero apportare chiarimenti sul reale significato clinico di questa entità recentemente proposta.



PARALISI PERIFERICA DEL NERVO FACIALE COME PRIMO SEGNO DI MENINGITE NEOPLASTICA TARDIVA DA MEDULLOBLASTOMA

E. Trevisan, E. Picco, L. Bertero, *I. Morra, R. Rudà,
L. Tarenzi, R. Soffietti

*U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria
"San Giovanni Battista - Molinette", Torino*

**Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Infantile "Regina
Margherita" (O.I.R.M.) - Ospedale "S. Anna", Torino*

Background. Il medulloblastoma è il tumore cerebrale maligno più frequente in età pediatrica. La sede più tipica di recidiva è la fossa cranica posteriore. Il trattamento standard prevede un'asportazione che deve essere la più ampia possibile, la radioterapia cranio-spinale con sovradosaggio in fossa posteriore e una polichemioterapia con derivati del platino.

Caso clinico. Esordio di malattia nel 20 all'età di 11 anni con un quadro clinico caratterizzato da cefalea, episodi di vomito e diplopia. Ad un controllo di RM encefalo con mdc si osservava la presenza di una lesione assumentemente mdc che interessava l'emisfero cerebellare sinistro. Il paziente è stato sottoposto ad asportazione ampia della lesione e al posizionamento di uno shunt ventricolo-peritoneale per la comparsa di idrocefalo nel post-operatorio. L'esame istologico deponesse per un medulloblastoma. Durante la stadiazione di malattia post-chirurgica era stata dimostrata la presenza di cellule neoplastiche nel liquor, senza evidenza radiologica di disseminazione. Il paziente è stato sottoposto ad un trattamento con methotrexate, vincristina, carboplatino ed etoposide ad alte dosi, seguito da radioterapia sull'asse cranio spinale (DFT 36 Gy + 18 Gy in fossa posteriore) e quindi da un ulteriore ciclo con thiotepa ed etoposide prima del trapianto autologo con cellule staminali. Il paziente è stato seguito regolarmente presso l'Oncologia Pediatrica senza evidenza di recidive per 10 anni. A gennaio 2010 ha sviluppato un deficit periferico del VII n.c. sinistro, senza altri deficit, né sintomi, che è stato trattato con beneficio parziale con steroidi. Due mesi dopo ha effettuato un controllo di RM encefalo e colonna in toto con mdc che evidenziava una diffusa impregnazione delle leptomeningi a livello del tronco, del V e del VIII paio di nervi cranici e lungo il midollo spinale, senza segni di recidiva nella sede del pregresso intervento. Il paziente presenta solo gli esiti del deficit del VII n.c. sinistro ed ha iniziato una chemioterapia di seconda linea con cisplatino e CCNU.

Discussione. La comparsa di un deficit isolato di un nervo cranico in un paziente con storia clinica di una pregressa neoplasia deve sempre porre il dubbio di una meningite neoplastica. E' indispensabile proseguire il follow up dei pazienti con diagnosi di medulloblastoma in età pediatrica anche a distanza di anni per diagnosticare tempestivamente possibili sfuggite tardive di malattia.

BEVACIZUMAB NEI GLIOMI SPINALI RECIDIVI: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

E. Trevisan, E. Picco, *I. Morra, S. Gribaudo**,
M. Naddeo***, C. Junemann***, R. Rudà, R. Soffietti

*U.O. di Neuro-Oncologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria
"San Giovanni Battista - Molinette", Torino*

**Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Infantile "Regina
Margherita" (O.I.R.M.) - Ospedale "S. Anna", Torino*

***U.O. di Radioterapia, Ospedale Infantile "Regina Margherita"
(O.I.R.M.) - Ospedale "S. Anna", Torino*

****U.O. di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera "Centro
Traumatologico Ortopedico" (C.T.O.) - "Maria Adelaide", Torino*

Background. I gliomi maligni del midollo spinale sono estremamente rari e la prognosi infausta. La migliore strategia di trattamento per i gliomi maligni midollari rimane controversa. L'asportazione chirurgica è raramente realizzabile date le caratteristiche infiltranti proprie di questi tumori. La radioterapia e il trattamento chemioterapico con temozolomide standard sono la terapia più utilizzata con un minimo impatto sulla sopravvivenza, senza significativi miglioramenti delle condizioni cliniche.

Caso clinico. Donna di 46 anni con quadro clinico caratterizzato da debolezza all'arto inferiore sinistro, dolore lombare e incontinenza urinaria ingravescenti. Ad una RM lombo-sacrale con mdc si osservava la presenza di una lesione assumentemente mdc estesa da T10 a L2. La paziente è stata sottoposta ad asportazione macroscopicamente radicale di tale lesione, che all'esame istologico risultava essere un ependimoma di grado II. Al completamento radiologico con RM encefalo e della colonna in toto con mdc non erano evidenti segni di disseminazione leptomeningea. Ad un successivo controllo di RM effettuato 3 mesi dopo l'intervento chirurgico si osservava una voluminosa recidiva di malattia, per cui la paziente è stata nuovamente sottoposta ad intervento chirurgico. Il secondo esame istologico deponesse per un glioma anaplastico con Ki67 di 40%. La paziente pertanto è stata sottoposta a trattamento radiante, senza beneficio clinico e con ulteriore progressione radiologica e pertanto si decideva di iniziare un trattamento combinato con temozolomide standard (20mg/m²/die per 5 giorni ogni 28) e bevacizumab (10mg/Kg ogni 3 settimane) con rapido controllo del dolore e miglioramento dei deficit motori e sensitivi agli arti inferiori e stabilizzazione delle disfunzioni sfinteriche.

Discussione. Attualmente in letteratura non sono ancora stati segnalati casi di glioma midollare recidivo sottoposti a trattamento con bevacizumab. Un trattamento multimodale (chirurgia più radicale possibile, radioterapia, chemioterapia standard e terapia antiangiogenetica) potrebbe essere la migliore strategia per controllare localmente la malattia e per aumentare la sopravvivenza nei pazienti affetti da glioma spinale di alto grado.



DISSEMINAZIONE LEPTOMENINGEA IN UN PAZIENTE CON MEDULLOBLASTOMA DELL'ADULTO RECIDIVO: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

E. Picco, L. Bertero, E. Trevisan, L. Tarenzi, C. Mantovani*, R. Soffietti, R. Rudà

U.O. Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale San Giovanni Battista, Università di Torino

*U.O. Radioterapia, Ospedale San Giovanni Battista e Università di Torino

Background. Il medulloblastoma è una rara neoplasia neuroepiteliale embrionale coinvolgente il sistema nervoso centrale. Si sviluppa prevalentemente nell'infanzia, tuttavia nel 20% dei casi si può presentare anche nell'età adulta.

Caso clinico. Uomo di 41 anni affetto da medulloblastoma a localizzazione cerebellare che veniva sottoposto a intervento neurochirurgico di exeresi radicale nel 1997. Successivamente il paziente effettuava trattamento radioterapico cranio-spinale (36 Gy), seguito da un boost sulla fossa posteriore (18 Gy) con una dose totale di 54 Gy. Nell'aprile 2011, dopo circa 4 anni dalla diagnosi, ad una RM encefalo di controllo si evidenziava la comparsa di una lesione "enhancing" a livello dell'area ipotalamo-ipofisaria, che si manteneva sempre stabile ai successivi controlli.

Nel 2011 il paziente sviluppava progressivamente una sintomatologia correlabile ad ipertensione endocranica e a diabete insipido con evidenza radiologica di incremento volumetrico della nota lesione ipotalamo-ipofisaria. Veniva quindi sottoposto ad intervento biotico per via endoscopica e l'esame istologico deponeva per medulloblastoma. Si intraprendeva trattamento chemioterapico con CCNU, cisplatino e vincristina, che veniva sospeso dopo il primo ciclo per insorgenza di severa nefrotossicità e lieve neurotossicità periferica. Si passava a chemioterapia di seconda linea con ciclofosfamide e adriblastina per 5 cicli, con stabilizzazione clinica e radiologica. Nel febbraio 2010 veniva sottoposto a RM encefalo di controllo e a rachicentesi con evidenza di disseminazione leptomeningea di malattia.

Intraprendeva chemioterapia con temozolomide (20 mg/m²) e il trattamento è attualmente in corso.

Discussione. Il trattamento standard del medulloblastoma risulta attualmente ben definito e consiste nella resezione chirurgica seguita dall'irradiazione cranio-spinale e dalla chemioterapia adiuvante (nei gruppi ad alto rischio), mentre la terapia delle recidive di malattia rimane ancora da definire.

INFILTRAZIONE LEPTOMENINGEA SINCRONA CON GLIOBLASTOMA INTRAPARENCHIMALE: PRESENTAZIONE DI UN CASO IN RELAZIONE AL PATTERN DI IMAGING, CLINICO E BIOLOGICO

E. Domina, C.M. Vincitorio, A. Zilioli, S. Sperber, S. Iurlaro, G. Colturani, E. Vitelli, R. Spagliardi, V. Badioni, G. Ganci*, M. Riva

SC di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi

*SC Neuroradiologia, Ospedale Niguarda Ca' Grandia, Milano

Introduzione. La diffusione dal parenchima verso la leptomeninge dei gliomi ad alto grado di malignità viene diagnosticata in vita nel 14% dei soggetti ed autopicamente nel 27%. I fattori di rischio per una gliomatosi leptomeningea secondaria sono la giovane età e la prossimità della neoplasia con il sistema ventricolare o con le strutture meninge.

Obiettivi. Descriviamo il caso di un paziente giunto presso la Neurologia dell'Ospedale di Lodi affetto da precoce infiltrazione leptomeningea di un glioblastoma intraparenchimale.

Case report Q.A., maschio di 61 anni, destrimane, senza precedenti patologici di rilievo, giunto alla nostra osservazione nel gennaio ca per l'insorgenza sub-acuta dai quattro giorni precedenti di: disturbi della memoria e del linguaggio, difficoltà nell'eseguire gli abituali compiti lavorativi, cefalea pulsante ad andamento ingravescente e localizzazione temporo-parietale sn. L'EON evidenziava afasia fluente, emiparesi facio-brachiale dx. La TC cerebrale senza mdc, in urgenza, evidenziava in sede temporo parietale di sn una lesione espansiva ipodensa con spianamento dei solchi dell'emisfero cerebrale e compressione del ventricolo laterale dallo stesso lato. Una successiva RMN confermava la presenza in regione temporale anteriore di sn di una lesione espansiva cistico-necrotica, edemigena e cercinata, che dopo somministrazione di gadolinio presentava enhancement disomogeneo esteso alla meninge adiacente che appariva ispessita ed infiltrata. L'arteria cerebrale media di sn risultava dislocata verso l'alto in relazione al processo espansivo intracerebrale. L'EEG documentava attività lenta theta temporale anteriore sn in assenza di grafoclementi di tipo irritativo. L'esame biotico tipizzava la neof ormazione come glioblastoma con estesa componente oligodendrogliale, cortico-sottocorticale, infiltrante la leptomeninge. Il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di exeresi della lesione espansiva e successivo protocollo di "Stupp". La RMN di follow-up a tre mesi documentava la normale evoluzione del focolaio chirurgico senza recidive. Allo stato attuale è autonomo nelle attività di vita quotidiana ed è stato reintegrato nella sua attività professionale precedente (KPS 10%).

Discussione. La gliomatosi leptomeningea primaria è una condizione estremamente rara e a prognosi infausta di cui sono riportati in letteratura solo 35 casi, prevalentemente soggetti di sesso maschile (rapporto maschi/femmine di 3:2), frequentemente giovani (età mediana 33 anni). La presentazione clinica all'esordio si manifesta tipicamente con segni neurologici non focali: sintomi e segni di ipertensione endocranica, deficit di nervi cranici, segni meningei e successivamente deficit motori. Più frequentemente, l'infiltrazione della leptomeninge è secondaria ad estensione di una lesione glioblastomatosa intraparenchimale in fase di progressione di malattia, in pazienti quindi già sottoposti a trattamenti chemio/radio-terapici e come ulteriore indice di resistenza agli stessi. Nel nostro caso, invece, l'interessamento leptomeningeo sembrerebbe particolarmente precoce essendo stato individuato alla RM contestualmente alla lesione intraparenchimale. Non può essere affermato con certezza se il coinvolgimento leptomeningeo sia stato primitivo o piuttosto secondario; quest'ultima evenienza sembra più probabile considerando sia l'età avanzata di esordio di malattia sia la modalità di presentazione clinica con segni neurologici focali. Inoltre il riscontro istopatologico di un'estesa



componente oligodendrogliale, ci induce ad ipotizzare che il coinvolgimento leptomeningeo possa essersi sviluppato come estensione per contiguità dalla lesione intraparenchimale ad iniziale lenta crescita e successiva evoluzione verso un più elevato grado di malignità; come nei glomi maligni da progressione. Discuteremo, in sede di presentazione del caso, il ruolo delle anomalie genetiche e biologico-molecolari anche in relazione al pattern clinico e di imaging neuroradiologico.

UN CASO DI GLIOSARCOMA TRATTATO CON TEMOZOLOMIDE (TMZ) E BEVACIZUMAB (BEV)

A.P. Sponghini, L. Masini, D. Rondonotti, A. Ritorna, M. Krenqli, O. Alabiso

SCDU Oncologia, SCDU Radioterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

Introduzione. Il gliosarcoma è una neoplasia maligna rara e riveste circa il 2% di tutti i glioblastomi. Ne è affetta di solito la popolazione adulta nella quarta – sesta decade di vita (età media 53 anni). Gli uomini sono più frequentemente colpiti delle donne (M:F ratio 1.8:1). In accordo con la nuova classificazione della World Health Organization (WHO), il gliosarcoma è definito come una variante del glioblastoma caratterizzata da un'alternanza di aree di displasia gliale e di differenziazione mesenchimale. Si è rilevato che i gliomi possono presentare una trasformazione sarcomatosa apportando elementi mesenchimali e l'irradiazione del sistema nervoso centrale può indurre una trasformazione maligna del parenchima cerebrale e delle meningi maggiormente in fibrosarcoma.

La diagnosi è basata sull'iniziale riscontro radiologico di tumore cerebrale maligno e sulle successive analisi anatomopatologiche del tessuto prelevato in sede neurochirurgica (aree di necrosi ed emorragia frammiste a cellule gliali atipiche e mesenchimali).

Il gliosarcoma ha la stessa prognosi del glioblastoma e dovrebbe essere trattato nello stesso modo: resezione macroscopica della lesione seguita da radioterapia (convenzionale, stereotassica,...) in associazione con chemioterapia (TMZ) o dalla sola chemioterapia (TMZ, nitrosuree,...).

Descrizione del caso. Nel marzo 2009 un paziente di 68 anni, in seguito a recente comparsa di disgeusia, nausea, vomito e alterazioni del carattere con tratti aggressivi effettua RMN encefalo con m.d.c. che evidenzia una formazione espansiva intraparenchimale temporale superiore destra di 3,5 cm con cospicuo edema perilesionale. Il paziente viene sottoposto a craniotomia temporale dx, asportazione microscopicamente totale; l'esame istologico definitivo orienta nel senso di una neoplasia gliosarcomatosa di grado 4 WHO con aspetti a cellule giganti. Effettua trattamento radioterapico conformazionale in sede temporo-parietale dx per una dose totale di 45 Gy (3 Gy/die). Successivamente il paziente inizia un trattamento chemioterapico con TMZ 20mg/mq G1-G5 q28 e BEV 7,5 mg/kg G1 q21.

Il trattamento viene proposto alla luce dell'evidenze di efficacia della prima linea standard con TMZ per questo tipo di patologie ed in considerazione delle recenti evidenze di attività di BEV nelle neoplasie di origine gliale.

Dal Giugno 2009 all'Agosto 2009 effettua 3 cicli, con buona tolleranza soggettiva. Agli ematocimici al Nadir del 3° ciclo presenta unicamente piastrinopenia G3, silente dal punto di vista clinico.

Il controllo RMN effettuato a Settembre 2009 rileva una sostanziale stabilità di malattia, pertanto si decide di proseguire il trattamento chemioterapico riducendo il dosaggio di TMZ al 65% in ragione della pregressa tossicità ematologica.

Da Ottobre 2009 a Dicembre 2009 il paziente effettua 3 ulteriori cicli senza collateralità ematologica prima di effettuare nuovo controllo radiologico con RMN encefalica nel mese di Gennaio 2010 con evidenza di una sospetta recidiva di malattia a livello meningeo.

Nel mese di Febbraio 2010 il paziente diviene soporoso, disorientato nello spazio e nel tempo, per cui viene ricoverato presso la nostra Degenza. Decesso nel Marzo 2010.

Conclusioni. Il trattamento del gliosarcoma con TMZ + BEVA è un trattamento ben tollerato senza l'aggravamento di effetti collaterali e può essere una possibile opzione terapeutica all'interno di protocolli sperimentali rispetto all'attuale monoterapia con TMZ.



TEMOZOLOMIDE "NEO-ADIUVANTE": UN CASE REPORT

F. Bertolini¹, A. Valentini², M. Malagoli³, E. Zunarelli⁴,
A. Falasca², R. Depenni¹, A. Fontana¹, P. Giacobazzi⁵,
F. Cavalleri³, S. Meletti⁶, G.P. Pinna², P.F. Conte¹

*Divisione di Oncologia Medica¹, Servizio di Anatomia Patologica⁴,
Servizio di Radioterapia³, Azienda Universitario-Ospedaliera
Policlinico di Modena*

*Divisione di Neurochirurgia², Divisione di Neuroradiologia³,
Neurologia⁶ Azienda USL Modena*

Esistono pochissime esperienze in letteratura inerenti il trattamento neo-adiuvante dei pazienti con glioma di alto grado utilizzando temozolomide.

A tal proposito presentiamo un case report che riguarda una donna di 42 anni arrivata all'attenzione dei sanitari nel maggio 209 per cefalea ingravescente non responsiva ai comuni FANS. In anamnesi: tiroidectomia per carcinoma papillare della tiroide; successivo trattamento radiometabolico con radioiodio (205).

La paziente è stata dapprima sottoposta ad una TC encefalo mdc ed ad una successiva RM encefalo con gadolinio con evidenza di 3 lesioni espansive, di cui 1 frontale destra e 2 frontali sinistre (1 posteriore ed 1 anteriore parasagittale).

Per tale motivo è stata sottoposta a biopsia stereotassica della lesione frontale destra, con diagnosi di glioblastoma. MGMT non metilato. Per un rapido deterioramento delle funzioni neurologiche causato da ipertensione endocranica maligna e caratterizzato da cefalea ingravescente e successivo stato di sopore la paziente è stata quindi sottoposta ad asportazione della lesione frontale destra. Il decorso post-operatorio è risultato regolare, in assenza di deficit neurologici. In considerazione della multifocalità della malattia e della persistenza delle lesioni a sx non si è ritenuto indicato procedere a trattamento radiante. La paziente ha quindi iniziato chemioterapia con finalità palliative con temozolomide schedula classica. Dopo i primi 3 cicli una RM encefalo mdc di controllo ha evidenziato una progressione di malattia a carico della lesione posteriore parasagittale sx, per cui abbiamo optato per l'intensificazione di dose utilizzando temozolomide 150 mg/mq 1 week on-1 week-off (dose-dense). Il trattamento è stato complessivamente ben tollerato salvo piastrinopenia di grado 2 che ha comportato una riduzione di dose della temozolomide a 20 mg totali/die. La successiva RM mdc a 3 mesi dall'inizio della nuova schedula ha mostrato lieve riduzione della lesione frontale sx, con contestuale riduzione dell'area di infiltrazione perilesionale. In considerazione della giovane età e delle buone condizioni generali (ECOG=0) la paziente è stata sottoposta ad asportazione delle 2 lesioni frontali residue. La diagnosi è stata quella di glioblastoma quiescente. MGMT negativo, dato concorde con il precedente. Il decorso post-operatorio è stato regolare, di nuovo in assenza di deficit neurologici. Escluso il trattamento radiante anche in questa fase di malattia. Vista la buona risposta con la chemioterapia la paziente ha ripreso temozolomide dose dense. La rivalutazione RM encefalo mdc a 3 mesi ha mostrato una recidiva della lesione frontale destra (4 cm), con intervallo libero da recidiva di 10 mesi. La paziente è quindi stata nuovamente rioperata con l'ottenimento di GTR sulla recidiva. Il decorso post-operatorio è stato regolare, in assenza di deficit neurologici. E' in programma trattamento radiante.

In questo caso il trattamento con temozolomide ha modificato la diagnosi del glioma ad alto grado da glioblastoma in fase attiva a glioblastoma quiescente indipendentemente dallo status di MGMT. Potrebbe quindi essere interessante utilizzare temozolomide dose-dense a scopo di controllo di malattia nel setting pre-operatorio, anche se tale dato necessita di ulteriori conferme.

LINFOMA NON HODGKIN DOPO TRATTAMENTO CON TEMOZOLOMIDE IN OLIGODENDROGLIOMA LOW GRADE. CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA

R. Campanella, S. Borsa, F. Motta, A. Ampollini,
R. Parisotto, M. Egidi

UOC Neurochirurgia, Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano

Il temozolomide (TMZ), agente alchilante assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, è ampiamente utilizzato come trattamento adiuvante nei pazienti affetti da glioma ad alto grado; in particolare nei glioblastomi è utilizzato come trattamento chemioterapico concomitante alla radioterapia e nei mesi successivi (protocollo di Stupp).

Il suo utilizzo negli oligodendrogliomi a basso grado è dibattuto in letteratura e le informazioni al riguardo sono ancora incomplete; il trattamento ottimale dell'oligodendroglioma è l'asportazione chirurgica, fondamentale per risolvere l'ipertensione endocranica, quando presente, e per il controllo delle crisi. Discusse ampiamente invece l'utilità della radioterapia e chemioterapia (PCV, TMZ); risultati promettenti sono stati ipotizzati e osservati in caso di progressione o recidiva dell'oligodendroglioma low grade; il razionale è che trattandosi di lesioni che permettono lunghe sopravvivenze un trattamento con TMZ può essere utile perché può rimandare nel tempo la necessità di radioterapia e scongiurare i relativi eventuali danni cognitivi secondari; soprattutto se è associata la metilazione dell'MGMT, correlata ad una migliore risposta. In letteratura sono proposte schemi di schedule a basso dosaggio con regimi di somministrazione continuativa (150 mg/m²/die a settimane alterne per 18 mesi). Tuttavia così come il trattamento radiante può riservare complicanze tardive, anche la somministrazione prolungata nel tempo di TMZ può riservare sequele, che variano dalla semplice ipostenia globale con affaticabilità, alla più frequente neutropenia, fino a complicanze gravi quali la fibrosi polmonare ed infine, rare, malattie mieloproliferative (linfoma, leucemia). Viene descritto il caso di una paziente di 64 anni, sottoposta all'età di 62 anni presso altra struttura ospedaliera ad asportazione subtotale di oligodendroglioma di basso grado motorio sinistro MGMT metilato e con delezione 1p 19q; l'asportazione subtotale e la permanenza delle crisi avevano portato alla scelta di somministrare TMZ a basse dosi prolungate (150 mg/die 5 giorni on /5 giorni off) per 12 mesi. NMR encefalo esenti da ripresa della patologia neoplastica e scomparsa delle crisi. Tuttavia il ciclo è stato sospeso dopo un anno perché la paziente ha sviluppato un linfoma non hodgkin sistemico, trattato con metotrexate. Remissione delle localizzazioni e benessere della paziente per 9 mesi; successiva comparsa di crisi comiziali, sviluppo di emiparesi e afasia: NMR encefalo evidenziante voluminosa lesione espansiva frontale posteriore sinistra, poco anteriore alla sede del pregresso intervento, iperintensa in T2, ipo-isointensa in T1 e captante omogeneamente il mdc. A fronte di una TC total body negativa, nell'ipotesi di una localizzazione intracranica del linfoma, la paziente è stata sottoposta ad adeguato trattamento steroideo; ripetuta a distanza di un mese la NMR encefalo, che ha evidenziato oltre alla imponente progressione accrescitiva della lesione, captazione del mdc dei nervi cranici quinto, settimo ed ottavo bilateralmente, della dura basale, come da infiltrato. La paziente, causa il rapido aggravamento delle condizioni neurologiche, nonostante terapia steroidea e diuretico-osmotica, è stata sottoposta ad intervento di asportazione della lesione, al fine di controllare lo stato di ipertensione endocranica e l'aggravamento dei deficit focali e per ottenere una diagnosi istologica, (localizzazione secondaria di linfoma non hodgkin versus evoluzione anaplastica e multicentrica del tumore gliale). Il referto istologico è stato di linfoma non hodgkin ad altissima malignità con Ki-67 pari a 90%; ad una settimana ricrescita di tessuto diffidente intra ed extracere-



rebrale dal lembo chirurgico, risultato positivo per linfoma non hodgkin. La paziente, trattata con mtx intratecale, è deceduta tre settimane dall'intervento senza aver mai recuperato condizioni neurologiche soddisfacenti e con comparsa di micro localizzazioni addominali-epatiche della malattia di base. Diversamente dai pochi casi della letteratura, quello qui descritto presenta non solo sviluppo di linfoma non Hodgkin addominale, successivo a prolungato trattamento con TMZ, ma anche una sua localizzazione secondaria cerebrale. Il presente caso sottolinea la necessità di ben valutare, nel progettare trattamenti prolungati con TMZ, soprattutto in pazienti affetti da lesioni gliali a lento accrescimento, le possibili sequele quoad vitam correlate allo sviluppo di altre forme tumorali; si osserva tuttavia come lo sviluppo del linfoma non sia sempre correlato alla durata del trattamento (1-25 cicli), essendo descritti in letteratura anche casi di insorgenza di linfoma dopo un solo ciclo.

TEMOZOLOMIDE NEL TRATTAMENTO DI PROLATTINOMA INVASIVO RESISTENTE ALLE TERAPIE CONVENZIONALI

M. Castiglione, A. Cardia, G. Felisati^o, A. Maccari^o, R. Attanasio, M. Dichiarà*, G.B. Lasio

*UO Neurochirurgia, IRCCS Istituto Galeazzi Milano; ^oDivisione di Otorinolaringoiatria, AO S. Paolo, Università degli Studi di Milano; *Divisione di Oncologia, Ospedale Maggiore, Università degli Studi di Parma*

Introduzione. Il Temodal risulta essere, ad oggi, l'agente chemioterapico maggiormente utilizzato nel trattamento dei gliomi maligni. Alcuni rari adenomi ipofisari, secernenti e non, pur rimanendo istologicamente benigni, si comportano biologicamente come tumori maligni ed i pazienti, in tempi variabili, soccombono alla malattia, nonostante ripetuti interventi chirurgici e trattamento radioterapico o radiochirurgico.

Obiettivi. Sulla scorta di modesti dati di letteratura, l'obiettivo del presente lavoro è quello di valutare la possibile efficacia del Temozolomide nel trattamento adiuvante di tali tumori.

Materiali e metodi. Gli autori hanno incontrato nell'arco di 10 anni tre adenomi ipofisari classificabili come biologicamente maligni. In tutti i casi si trattava di adenomi PRL secernenti. Due pazienti sono stati trattati con plurimi interventi sia per via transnasofenoidale che per via transcranica e successiva radiochirurgia; entrambi deceduti a distanza rispettivamente di 5 e 7 anni dalla diagnosi. L'oggetto del presente studio riguarda la terza paziente, donna di 45 anni, cui nel 1996 veniva diagnosticato un prolattinoma per cui iniziava terapia con bromocriptina. Dal 1997 veniva stata sottoposta a tre interventi per via transnasofenoidale, il terzo seguito da Gamma Knife per un residuo intracavernoso nel 20, con controllo della malattia per cinque anni. Nel 206 e nel 207 altri due interventi per via nasale in endoscopia. A seguito del riscontro di una recidiva sovra e sottotentoriale veniva sottoposta ad un primo intervento per via pterionale nel 208 e a un secondo intervento per via retro sigmoidea nel Febbraio del 209. Il controllo con Risonanza Magnetica documentava un piccolo residuo di tumore a livello del tentorio. A tal punto gli autori hanno deciso di intraprendere, a partire da marzo 209, il trattamento chemioterapico con Temozolomide alla dose di 250 mg per 5 giorni al mese per un totale di otto cicli a cui veniva associata Somatostatina in trattamento prolungato.

Risultati. Le RM di controllo, con un follow-up di 14 mesi dall'inizio del trattamento hanno mostrato diminuzione delle dimensioni del residuo lesionale.

Conclusioni. Il trattamento con Temozolamide si è dimostrato sicuramente efficace nel caso in questione, come in altri pochi casi riportati in letteratura. Data la rarità di questo tipo di lesioni, riteniamo proponibile uno studio multicentrico sull'efficacia del trattamento chemioterapico degli adenomi a comportamento biologicamente maligno. Sarebbe inoltre opportuno rivalutare e modificare i criteri che sottendono alla diagnosi di Carcinoma Pituitarico.



NEURINOMA DEL GANGLIO DI GASSER REGREDITO DOPO TRATTAMENTO DI RADIOTERAPIA STEREOTASSICA IPOFRAZIONATA

C. Fraioli^o, E. Catena*, G. Giovinazzo^o, M. Lecce*,
M.F. Fraioli*

^oDipartimento di Radioterapia, "Cirad Villa Benedetta", Roma
*Università degli studi di Roma "Tor Vergata", Dipartimento di
Neuroscienze-Neurochirurgia

Introduzione. La radioterapia stereotassica rappresenta un valido ed alternativo presidio terapeutico nel trattamento del neurinoma del ganglio di Gasser, permettendo di ottenere risultati molto soddisfacenti con ottima tollerabilità da parte del paziente.

Obiettivi. Viene presentato il caso di una paziente affetta da neurinoma del ganglio di Gasser: dopo essere stata sottoposta ad un trattamento di radioterapia stereotassica ipofrazionata, si è ottenuto il netto miglioramento della invalidante sintomatologia dolorosa, nonché la regressione del volume del neurinoma.

Materiali e metodi. Presentiamo il caso di una paziente di 72 anni affetta da neurinoma del ganglio di Gasser, diagnosticato in seguito a risonanza magnetica nucleare (RMN) con mezzo di contrasto, eseguita a causa di intensa cefalea e parestesie dolorose ed ipoestesia che la paziente presentava da alcuni mesi all'emivolto sinistro. La RMN mostrava la presenza di un neurinoma del ganglio di Gasser a prevalente componente cistica. La paziente era stata indirizzata dal neurologo al neurochirurgo, ma ella preferì soprassedere all'intervento chirurgico e scelse di essere trattata con radioterapia (RT).

Il centraggio fu eseguito mediante TC multistrato, RM 1,5 Tesla e sistema di fusione delle immagini; il sistema di immobilizzazione consistette in maschera termoplastica, morso e casco riposizionabile.

Utilizzando l'energia fotonica 6 MV di un Acceleratore Lineare, fu eseguito un trattamento di radioterapia stereotassica ipofrazionata: in 10 frazioni bisettimanali da 440 cGy ognuna, fu erogata una dose totale di 440 cGy.

Risultati e conclusioni. Il trattamento fu ottimamente tollerato e la paziente non presentò alcun deficit aggiuntivo rispetto alla diminuzione di sensibilità facciale già presentato prima del trattamento con le relative parestesie dolorose facciali.

Lo studio con RMN eseguito 6 mesi dopo la fine della radioterapia mostrava una netta riduzione del volume della neoplasia ed una regressione della stessa alle RMN di controllo eseguite rispettivamente dopo 1 e 2 anni.

MIOFIBROSARCOMA OCCIPITO CERVICALE EXTRA-INTRATECALE ED INTRARACHIDEO EXTRADURALE

L. Genovese, D. Martiniello, A. Punzo, M. Muto*,
G. De Dominicis^o

Neurochirurgia, Neuroradiologia*, Anatomia Patologica^o
AORN "A. Cardarelli" Napoli

Introduzione. Il Myofibrosarcoma, è una variante myxoide dell' Histiocytoma fibroso maligno (MFH) in primo luogo descritto da Weiss & da Enzinger (1). Il MFH si presenta raramente nel cranio, con soltanto 17 casi documentati in letteratura (2). Il tumore frequentemente erode il tavolato esterno del cranio estendendosi nello spazio extracranico. Riferiamo di un raro e/o unico caso del myofibrosarcoma che proviene dal tavolato esterno suboccipitale con estensione intrarachidea scavalcando l'arco posteriore dell'atlante e comprimendo la parete posteriore della giunzione midollo bulbo fino a C2.

Paziente e metodi. Gli autori presentano un caso di una paziente di anni 55, con sintomatologia caratterizzata da sindrome vertiginosa, resistente al trattamento. Le indagini neuroradiologiche praticate hanno evidenziato a sede retronucleare suboccipitale un'area di alterato segnale, isointensa in T1, ipointensa in T2 con potenziamento dopo contrasto e fenomeni colliquativi necrotici centrolesionali. Tale tessuto si estende in profondità, supera il forame occipitale, scavalca l'arco posteriore dell'atlante, raggiunge lo spazio epidurale ed impronta la faccia posteriore della giunzione bulbo midollare. L'osso occipitale adiacente presenta fenomeni di rimaneggiamento erosivo con potenziamento del segnale della spongiosa dopo contrasto. TC total Body, nella norma.

Trattamento. Si procede ad intervento chirurgico eseguito con approccio posteriore in posizione seduta. Asportazione quasi totale della lesione di consistenza duroelastica, minima decompressione sub occipitale del Forame Magno, asportazione dell'arco posteriore di C1 inglobato dal processo espansivo, laminectomia di C2 e parziale di C3, fino a liberare il sacco durale. Si lascia un "bottoncino tumorale residuo", ad esso adeso, a livello della giunzione bulbo-midollare delle dimensioni di cm 0,3 x 0,2 per l'insorgere di disritmie cardiache. A guarigione chirurgica avvenuta ha eseguito due cicli di chemioterapia stabiliti dallo Specialista oncologo, anche se non è universalmente riconosciuto un protocollo specifico.

Istopatologia. L'esame isto-patologico ha mostrato un reperto morfologico di Sarcoma a cellule prevalentemente fusate di basso grado con aspetti suggestivi di origine miofibroblastica (Miofibrosarcoma).

Follow-up. A distanza di quattro mesi circa dall'intervento la paziente ha avuto una Tetraparesi ingravescente con parestesie agli arti e Cefalea incoercibile. Il bilancio NRx con TC ed RM cranio cervicale ha evidenziato tessuto etero plastico che dal forame occipitale si estende nella regione posteriore del canale spinale fino a C2, disponendosi a "manicotto" ed occupando lo spazio epidurale posterolaterale con compressione sulla banda sub aracnoidea posteriore e sulla corda cervicale nel tratto C1 C2 con sofferenza parenchimale sottostante. E' stata sottoposta a nuovo intervento chirurgico con decompressione del sacco durale che questa volta appariva infiltrato dalla lesione. L'esame istopatologico ha mostrato tessuto fibromuscolo-adiposo sede di una fibromatosi di tipo reattivo ri-partivo.

Discussione. Quale può essere il rationale terapeutico oltre la chirurgia, che in futuro per la insufficienza dei muscoli nicali prevederà anche una stabilizzazione occipito cervicale, per questa lesione rarissima e con le specificate caratteristiche.

Conclusioni. La finalità della segnalazione di questo caso rarissimo di Miofibrosarcoma è la sua paucisintomaticità, la topografia, la notevole aggressività di recidiva locale e la variabilità istopatologica molto originale e bizzarra.



TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CONCOMITANTE DI ENCEFALO E METASTASI ENCEFALICHE MULTIPLE CON RISPARMIO DELL'IPPOCAMPO CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE: UN CASE-REPORT

F. Cammarota, I. Marrone, D. Toledo, D. Borrelli, P. Muto

Fondazione MUTO Onlus, Napoli

Aim. Le metastasi cerebrali rappresentano il più comune tumore intracranico nell'adulto. Circa il 30% dei pazienti oncologici sviluppano metastasi cerebrali durante il decorso della patologia. Nella nostra struttura una discreta percentuale dei trattamenti palliativi prevede l'irradiazione dell'intero parenchima encefalico. Recenti studi hanno dimostrato che le funzioni di apprendimento di informazioni, in particolare spaziali e di memoria, sono minacciate dall'irradiazione dell'ippocampo. La forma anatomica e la posizione centrale dell'ippocampo rendono impossibile un suo risparmio con radioterapia 3D-conformazionale. Questo studio si propone di sondare la fattibilità di un trattamento *whole-brain* con sovradosaggio integrato (Simultaneous Integrated Boost, SIB) sulle metastasi con Tomoterapia elicoidale (Helical Tomotherapy, HT) risparmiando l'area ippocampale per ridurre la gravità dei deficit neurocognitivi.

Materials and methods. Una paziente di 46 anni affetta da carcinoma mammario infiltrante, trattata nel 206 con quadrantelectomia, chemioterapia e radioterapia (50 Gy sulla ghiandola + 10 Gy su letto tumorale) al controllo di Marzo 209 presentava multiple metastasi a livello cerebrale. La paziente ha quindi ricevuto un trattamento radioterapico con HT con una prescrizione di 30 Gy a tutto l'encefalo in 10 frazioni con boost concomitante di 40 Gy sulle 5 lesioni individuate, per aumentare la probabilità di controllo locale della malattia. Il calcolo è stato effettuato impostando uno spessore di campo di 2.5 cm, un *Pitch* di 0.22 ed un *Modulation Factor* di 4. Per la individuazione delle lesioni secondarie e dell'ippocampo sono state utilizzate immagini di risonanza magnetica fuse mediante algoritmo *mutual information* con le immagini TC si simulazione. La paziente è stata immobilizzata con maschera termoplastica e poggiatesta personalizzato. Il posizionamento della paziente è stato verificato prima di ogni seduta di trattamento mediante TC al megavoltaggio con sistema Tomotherapy. Prima dell'impiego clinico il piano di cura è stato validato tramite procedura di QA personalizzata misurando la distribuzione di dose in fantoccio cilindrico "cheese phantom" in dotazione al sistema. Le misure puntuali di dose sono state effettuate con camera a ionizzazione *Exradin A1SL* con riferimento al protocollo dosimetrico *IAEA 20 (TSR-398)*. La distribuzione planare di dose è stata misurata su un piano coronale con pellicola a film sensibile *Gafchromic EBT*, analizzata con scanner *Vidar Dosimetry Pro*.

Results. Il trattamento con HT si è dimostrato molto efficace da un punto di vista dosimetrico. In particolare si è riscontrata una notevole uniformità della dose a livello del parenchima encefalico e una buona conformazione della dose ai PTV's. La dose all'ippocampo è stata relativamente bassa, con un massimo di 15 Gy ed una media di circa 10 Gy. Nonostante la complessità del trattamento, la durata dell'erogazione della dose è stata abbastanza contenuta (circa 11 minuti) rispetto alla media dei trattamenti con HT. Durante il trattamento la paziente non ha presentato tossicità acuta. Alla RM effettuata un anno dalla fine del trattamento le lesioni risultano di dimensione leggermente ridotta. Ad oggi la paziente non presenta deficit neuro-cognitivi e risulta integrata nel tempo e nello spazio.

Conclusions. la HT consente di ottenere una distribuzione di dose molto omogenea nel parenchima cerebrale ed altamente conformata con sovradosaggio concomitante delle metastasi e risparmio dell'ippocampo. Il trattamento descritto ha avuto esito positivo anche dal punto di vista clinico; pertanto verrà da noi utilizzato in futuro come standard di cura in modo da poter avere una casistica maggiore per trarre conclusioni statisticamente significative.

COMPLICANZE METASTATICHE AL SNC: ANALISI DELL'ICD-IX CM 198 NELL'AO DI LODI NEGLI ANNI 2007-2008

G. Colturani, V. Badioni, R. Palumbo, E. Domina, E. Vitelli, S. Iurlaro, R. Spagliardi, C.M. Vincitorio, S. Sperber, A. Zilioli, M. Riva

SC di Neurologia, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi

Introduzione. La rilevazione epidemiologica dell'ASL di Lodi sulla diffusione dei tumori nel lodigiano ha confermato che Lodi è la provincia italiana con la più alta mortalità per neoplasia. E' emerso che nel 206 la mortalità per tumore nella provincia di Lodi è stata pari a 336 persone/10.0 abitanti, mentre la media nazionale era pari a 266 morti/10.0 abitanti; tale dato era già noto nel 20, allorché il 36,1% dei morti totali nel lodigiano in quell'anno era attribuibile a neoplasia (754 su 2087). Analogamente dall'atlante dei ricoveri (consultato al sito http://www.dgsan.lombardia.it/pubblicazioni/varie/rapporto_ricoveri_207.pdf il 29 settembre 2009) si ricava un tasso di ospedalizzazione superiore rispetto ad altre province della Regione.

Tra le forme tumorali che presentano un maggiore scostamento dalla media nazionale, si segnalano in particolare il tumore al fegato (con un tasso di mortalità pari a 38,8 decessi ogni 10 mila abitanti), il tumore alla laringe (secondo posto in Italia, con 6,6/10.0 morti), il tumore a bronchi e polmoni (terzo posto in Italia, con un indice di 74,2 decessi); le forme tumorali maggiormente diffuse nel lodigiano sono i tumori all'apparato respiratorio (21,2% delle morti per cancro), delle neoplasie del colon-retto (11,1%), dei tumori allo stomaco (9,3%), alla mammella (7%) al pancreas (6,4%), alla prostata (4%). Ad essere colpiti da queste forme tumorali sono soprattutto gli anziani di età superiore ai 65 anni, ai quali corrisponde il 75,2% per cento delle morti per cancro. Dalla Banca Dati Assistiti (BDA) locale (anno 2009) si ricavano anche altri due elementi significativi, e cioè: una prevalenza per patologia oncologica del 3.1% e che l'aspettativa di vita sia per i maschi che per le femmine è inferiore alla media Regionale. Sono state ipotizzate cause legate a fattori ambientali (tutte le principali fonti di inquinamento del territorio radioattività, qualità dell'aria, emissioni della centrale elettrica, qualità dell'acqua e presenza di amianto, etc sono rappresentate), a comportamenti e stili di vita cosiddetti a rischio, cui si aggiungono anche fattori occupazionali.

Obiettivi. Lo scopo dello studio è analizzare la casistica relativa ai pazienti afferenti alla ASL della Provincia di Lodi ricoverati presso l'A.O. della Provincia o in altra sede, per neoplasia secondaria metastatica al SNC (codici ICD-IX CM 198.3/4: neoplasie secondarie dell'encefalo e midollo). Punti secondari di analisi erano la valutazione del carico assistenziale per le metastasi coinvolgenti il SNC e l'entità del tasso di migrazione sanitaria dei pazienti verso altre A.O. (in mancanza di un adeguato e strutturato servizio multidisciplinare integrato di neuro-oncologia).

Materiale e metodi. Il metodo utilizzato è stato la revisione del database fornito dal servizio CED (Centro Elaborazione Dati) dell'A.O. di Lodi che includeva i dati anagrafici, socio sanitari e diagnostici ricavati dalle schede di dimissione ospedaliera dei pazienti ricoverati con codice 198.3/4 come diagnosi principale o secondaria. Analogamente, dalla ASL della Provincia di Lodi, sono stati ottenuti i dati relativi ai pazienti che, per metastasi coinvolgenti il SNC, sono stati ricoverati in una sede diversa dalla A.O. di Lodi. E' stato considerato il periodo compreso tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2008. Sono state analizzate le caratteristiche demografiche, cliniche e di percorso assistenziale dai dati estrapolati nel periodo indicato.

Risultati. Nel 2007 sono state identificate globalmente 137 SDO e nel 2008 159 SDO con diagnosi principale o secondaria di neoplasia metastatica del SNC, per un totale di 296 casi in



tutta la ASL di Lodi. Di questi, 96 sono stati ricoverati con codice 198.3/4 come diagnosi principale, e 20 come diagnosi secondaria. I ricoveri nella Provincia di Lodi nel 207 con diagnosi principale 198.3/4 sono stati lo 0.21/10 abitanti, mentre nel 208 lo 0.23/10 abitanti. Questo dato è in linea con il riferimento ISTAT per la Regione Lombardia nel 205 di 0.24/10 abitanti, ma risulta chiaramente superiore rispetto al dato nazionale nello stesso anno (0.16/10).

Le 137 SDO del 207 di neoplasia secondaria del SNC riconoscevano come tumore primitivo: neoplasia polmonare (63,5%), carcinoma della mammella (7,4%), melanoma (5,6%), carcinoma del rene (4,6%), linfoma (6,5%), carcinoma prostatico (2,8%), LMA (1,8%), carcinoma dell'esofago (1,8%). Nello 0,9% dei casi era presente una neoplasia primitiva uterina, ovaio e pelvi, tracheale o un linfosarcoma.

Le 159 SDO del 208 di neoplasia secondaria del SNC riconoscevano come neoplasia primitiva: tumore polmonare (55,7%), carcinoma della mammella (21,3%), carcinoma ovario e pelvi (4,9%), melanoma (4,1%), carcinoma del rene (3,2%), carcinoma del retto (2,4%), sarcomi (1,6%), carcinoma vescicale (1,6%). Nello 0,9% dei casi era presente una neoplasia primitiva tiroidea, prostatica, oculare, dello stomaco o dell'esofago.

Dei 137 ricoveri nella Provincia di Lodi con diagnosi principale o secondaria di 198.3/4 nell'anno 207 solo il 27% afferiva alla nostra AO mentre nel 208 dei 159 ricoveri il 43% è avvenuto all'interno dell'AO.

Nel periodo considerato i pazienti ricoverati presso la A.O. lodigiana con codice di diagnosi principale 198.3/4 sono stati 29, i cui il 48% maschi ed il 52% femmine, con età mediana di 66 anni.

Analogamente, nello stesso periodo i pazienti che sono stati ricoverati in altra A.O. sono stati 67, di cui il 63% maschi ed il 37% femmine, con età mediana di 67 anni.

Per quanto riguarda la degenza media nel 207 nella A.O. di Lodi è stata pari a 10,8 giorni +/- 7,79 ed extra A.O. di Lodi 6,7 giorni +/- 8,27. Nel 208 la degenza media nella A.O. di Lodi è stata 13,44 giorni +/- 11,45 e extra A.O. di Lodi 7,8 giorni +/- 6,78.

Conclusioni. nel 207 solo il 27% dei ricoveri con diagnosi principale 198.3/4 afferiva all'AO della Provincia, a fronte di un 43% nell'anno successivo, indicativo di una minor dispersione. Un limite del nostro studio è che i dati a nostra disposizione, facendo riferimento all'analisi delle SDO 198.3/4, non ci consentono di valutare l'incidenza della patologia in esame nella nostra ASL. La costituzione di un gruppo multidisciplinare integrato strutturalmente e tecnologicamente adeguato per fronteggiare le necessità locali dei pazienti oncologici consentirà anche una analisi epidemiologica più attendibile.

VALUTAZIONE DI CINQUE DIVERSE SCHEDULE DI TRATTAMENTO RADIANTE E DEI FATTORI PROGNOSTICI NEL TRATTAMENTO DELLA COMPRESSIONE MIDOLLARE METASTATICA

M. Santoro*, C. Ceccotti#, G. Cicero°, G. Condemi°, A. Citrino*, C. Furina*, R. Mirabelli*, E. Greco**, S. Molica*, D. Pingitore*, M.G. Arena§

**Departimento di Onco-ematologia e #Unità Operativa (UO) di Neurochirurgia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, °UO di Oncologia Medica, Ospedale di Castrovillari, °°UO di Oncologia Medica, Ospedale di Siderno, **UO di Oncologia Medica, Ospedale di Lamezia Terme, § UO di Oncologia Medica, Ospedale di Tropea*

Introduzione e Obiettivi. Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare 5 diverse schedule di somministrazione della Radioopterapia (RT) e di valutare i potenziali fattori prognostici aventi influenza sulla funzionalità motoria nella compressione midollare metastatica (MSCC).

Pazienti e metodi. Cinquantacinque pazienti, affetti da compressione midollare da varie tipologie di tumore, irradiati dal gennaio 204 al dicembre 209, sono stati inclusi in questo studio retrospettivo. Le schedule della radioterapia, 1 x 8 Gy (seduta flash) (n = 4 pazienti), 4 x 5 Gy in 1 settimana (n=15 pazienti), 5 x 4 Gy in 1 settimana (n=10 pazienti), 10 x 3 Gy in 2 settimane (n = 10 pazienti), 15 x 2,5 Gy in 3 settimane (n = 12 pazienti) e 20 x 2 Gy in 4 settimane (n = 2 pazienti) sono state confrontate con riferimento alla funzione motoria, allo stato sfinteriale, e alle recidive nel campo d'irradiazione. Sono stati analizzati i seguenti potenziali fattori prognostici: età, sesso, performance status, istologia, numero di vertebre coinvolte, intervallo dalla diagnosi di tumore e insorgenza di MSCC, lo stato pre-trattamento, e il tempo intercorso dallo sviluppo di deficit motori prima della RT. E' stata effettuata un'analisi multivariata mediante il metodo di Cox.

Risultati e Conclusioni. Abbiamo ottenuto un miglioramento della funzione motoria nel 26% (1 x 8 Gy), nel 28% (5 x 4 Gy), nel 27% (10 x 3 Gy), nel 31% (15 x 2,5 Gy), e nel 28% (20 x 2 Gy) dei pazienti, rispettivamente. Nell'analisi multivariata, l'età, il performance status, il tumore primitivo, il coinvolgimento vertebrale, l'intervallo dalla diagnosi di cancro e MSCC, lo stato pre-trattamento, e il tempo intercorso prima di sviluppare deficit motori sono risultati significativamente associati con il risultato funzionale, mentre la schedule della RT non ha mostrato significatività. La tossicità acuta è stata lieve, mentre non è stata evidenziata nessuna tossicità tardiva. Le percentuali di recidive all'interno del campo d'irradiazione, a 2 anni, sono state del 21% (1 x 8 Gy), del 24% (5 x 4 Gy), del 12% (10 x 3 Gy), del 8% (15 x 2,5 Gy), e del 5% (20 x 2 Gy) (P<.01). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata tra le varie schedule di radioterapia utilizzate, per quanto attiene all'insorgenza di recidive *in-field*. In conclusione, nel trattamento radiante dei pazienti con compressione midollare, tutte le schedule di radioterapia utilizzate mostrano risultati funzionali similari. Le tre schedule che utilizzano un tempo maggiore di trattamento sembrano comportare un minor numero di recidive nel campo. Per ridurre al minimo il tempo di trattamento, si consiglia la schedule di 1 x 8 Gy nei pazienti con valutata scarsa sopravvivenza, mentre la schedule di 10 x 3 Gy negli altri pazienti. I risultati dovrebbero, comunque, essere confermati in uno studio prospettico randomizzato.



RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NELLE METASTASI CEREBRALI

M. Santoro*, C. Ceccotti#, G. Cicero°, G. Condemi°, T. Prantera###, A. Citrino*, C. Furina*, R. Mirabelli*, E. Greco**, S. Molica*, D. Pingitore*, M.G. Arena§

*Dipartimento di Onco-ematologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, #Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, °Unità Operativa di Oncologia Medica, Ospedale di Castrovillari, ##Unità Operativa di Oncologia Medica, Ospedale di Crotona, °°Unità Operativa di Oncologia Medica, Ospedale di Siderno, **Unità Operativa di Oncologia Medica, Ospedale di Lamezia Terme, § Unità Operativa di Oncologia Medica, Ospedale di Tropea

Introduzione. Le metastasi cerebrali sono una manifestazione molto frequente del cancro e rappresentano un'importante causa di disabilità neurologica. Essi riguardano il 20-40% di tutti i malati di cancro. Una gestione aggressiva delle metastasi cerebrali è efficace sia nell'intento di attuare un trattamento palliativo dei sintomi sia nell'intento di prolungare la vita. La radioterapia ha un ruolo importante nella gestione delle metastasi cerebrali.

Scopo. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il ruolo della radioterapia nelle metastasi cerebrali sintomatiche, in termini di miglioramento del performance status e della qualità di vita dei pazienti.

Materiali e Metodi. In questo studio abbiamo valutato retrospettivamente 63 pazienti con diagnosi di metastasi cerebrali, trattati con radioterapia palliativa "total brain", con una dose di 30 Gy in 10 frazioni nell'arco di due settimane tra giugno 2015 e dicembre 2019. La diagnosi è stata principalmente radiologica, fatta nella maggior parte dei casi con tomografia computerizzata e in pochi casi con l'utilizzo della risonanza magnetica. Il miglioramento dei sintomi è stato valutato utilizzando la scala ECOG.

Risultati. Cinquantaquattro pazienti hanno completato il trattamento previsto. Otto pazienti hanno ricevuto un trattamento associato a Temozolamide; L'88% dei pazienti ha avuto sollievo dai sintomi. In 39/54 pazienti il follow-up è stato di soli 1-3 mesi, pertanto non è stato possibile valutare la sopravvivenza.

Conclusioni. La radioterapia a fasci esterni, alla dose totale di 25-30 Gy ha permesso una efficace palliazione in termini di miglioramento del performance status nell'88% dei pazienti. L'aggiunta di terapie concomitanti come la Temozolamide può ulteriormente migliorare i risultati.

CHEMIOTERAPIA PREOPERATORIA PER I GLIOMI DI BASSO GRADO INFILTRANTI: UNA STRATEGIA UTILE PER MASSIMIZZARE LA RESEZIONE CHIRURGICA. REPORT DI TRE CASI

G. Spena°, L. Barletta*, A. Barbanera°, I. Acchiardi°, M. Vitali°, G. Longo°, P. Versari°

°Divisione di Neurochirurgia, Ospedale Civile, Alessandria
*Divisione di Neurologia, Ospedale Civile, Alessandria

Introduzione. I gliomi cerebrali di basso grado (WHO II) sono lesioni a lento accrescimento che evolvono in maniera variabile verso gradi di malignità superiori. Le strategie di trattamento includono la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia. E' ancora poco chiaro quale trattamento sia superiore per differenti tipi di pazienti. Una combinazione bilanciata di diversi trattamenti sembra produrre i risultati migliori in termini di prolungamento della progression-free survival. In casi di tumori diffusi la chirurgia offre dei benefici molto limitati. In questi pazienti, una volta che sia stata eseguita la biopsia, si procede a chemio o radioterapia. Alcuni reports dimostrano che la chemioterapia può ridurre il volume ed il grado di infiltrazione dei gliomi di basso grado e recentemente è stato descritto come questo evento possa essere usato per ottenere una resezione totale di un tumore inizialmente diffuso.

Pazienti e metodi. A seguito di crisi epilettiche focali, in tre pazienti (M 35, F 39, F 44) è stato formulata la diagnosi RM di verosimile glioma di basso grado. La caratteristica principale era il pattern di crescita diffuso e la localizzazione in area critica (premo torio sinistro, retro centrale destro in 2). Le biopsie dimostravano un oligodendroglioma II, un oligoastrocitoma II ed un astrocitoma diffuso II. Solo un paziente con oligodendroglioma presentava la LOH per 1p-19q. Sulla base della giovane età, dell'assenza di deficit neurologici, del volume, della diffusività e della localizzazione eloquente, né la chirurgia né la radioterapia furono prese in considerazione. Di conseguenza, fu intrapresa una chemioterapia con temozolamide per via orale per 5 giorni alla dose di inizio di 20 mg/m² ripetuta ogni 28 giorni. Non era somministrato cortisone.

Risultati. In tutti e tre i pazienti era possibile rilevare un marcato decremento volumetrico del tumore dopo un tempo medio di 9 cicli (range 7-12). Questa evidenza rendeva i tumori suscettibili di un intervento di resezione quindi i pazienti furono sottoposti ad una craniotomia in awake surgery con mapping elettrico diretto. In tutti i pazienti era ottenuta una resezione subtotale senza provocare deficit postoperatori permanenti e garantendo un ritorno all'attività lavorativa entro 4 mesi. In un paziente si assisteva alla scomparsa delle crisi epilettiche mentre negli altri due ad una drammatica riduzione della frequenza.

Conclusioni. La chirurgia è utile nei gliomi a lento accrescimento se l'obiettivo è quello di raggiungere una resezione più radicale possibile senza deficit neurologici permanenti. Questa regola è attuabile in caso di lesioni circoscritte in aree non eloquenti. In caso di tumore infiltrante in area critica la chirurgia ha uno scarso impatto. Sebbene non vi sia un attuale consenso sull'utilizzo routinario della chemioterapia in questo tipo di gliomi e specialmente negli astrocitomi, la sua efficacia è stata dimostrata da diversi autori. La combinazione di chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia è stata riportata in soli due casi della letteratura. In casi selezionati, la chemioterapia può ridurre l'infiltrazione favorendo una resezione chirurgica totale o subtotale. Questo approccio va considerato al fine di posporre la radioterapia e migliorare la qualità di vita. Sono comunque necessari ulteriori studi per identificare nuovi marker genetici in grado di determinare i pazienti che rispondono meglio alla chemioterapia.



QUALE STRATEGIA NELLA DIAGNOSI E NEL TRATTAMENTO DEI LINFOMI CEREBRALI PRIMARI: NOSTRA ESPERIENZA

G. Volpentesta*, C. Stroschio*, M. De Rose*, G. Guzzi*, A. Giaquinta*, M. Romano*, G. Donato+, M. Rossi**, K. Pardatscher***, A. Lavano*

*Cattedra e U.O. di Neurochirurgia-Centro Regionale di Riferimento di Neurochirurgia Funzionale e Stereotassica, Centro Oncologico d'Eccellenza-Facoltà di Medicina e Chirurgia di Catanzaro

**Cattedra e U.O. di Oncologia, Centro Oncologico d'Eccellenza-Facoltà di Medicina e Chirurgia di Catanzaro

***Cattedra e U.O. di Neuroradiologia-Centro Regionale di Riferimento di Neuroradiologia Terapeutica, Centro Oncologico d'Eccellenza-Facoltà di Medicina e Chirurgia di Catanzaro + Cattedra e U.O. di Anatomia Patologica, Centro Oncologico d'Eccellenza-Facoltà di Medicina e Chirurgia di Catanzaro

I linfomi cerebrali sono tumori rari del sistema nervoso centrale (0,5-2% di tutti i tumori cerebrali). A livello supratentoriale si localizzano in ordine di frequenza nei lobi frontali, nei nuclei della base e periventricolari, a livello sottotentoriale nel cervelletto. Nonostante l'evoluzione delle tecniche di "imaging" e delle analisi citologiche eseguite sul liquor, la certezza diagnostica è a tutt'oggi ottenibile solo mediante esame istologico eseguito dopo biopsia chirurgica che però per diverse ragioni non può essere sempre praticata. In effetti mentre l'approccio a lesioni superficiali potrebbe avvalersi sia dell'utilizzo di una biopsia stereotassica o in neuro navigazione sia della resezione chirurgica seguita da terapia adiuvante, il trattamento di lesioni profonde impone strategie diagnostiche e terapeutiche diverse. L'utilizzo della metodica TAC con mdc risulta non diagnostica nel 10% dei casi per assenza di enhancement, mentre la MRI non è dirimente per le lesioni subependimali. L'esame del liquor è eseguibile solo nei casi di assenza d'importante effetto massa e comunque anche se alterato non risulta diagnostico. Alla luce di questi dati la biopsia nelle lesioni profonde rimarrebbe il gold standard diagnostico per eliminare i falsi negativi. Ciò vale anche per il management terapeutico che dopo il dato isto-biologico potrebbe essere ottimamente mirato.

Nel 209 sono stati studiati presso il nostro centro 5 pazienti affetti da una neoformazione cerebrale profonda con caratteristiche radiologiche suggestive di linfoma primitivo sui quali è stato possibile eseguire una biopsia chirurgica in condizioni stereotassiche e in neuro-navigazione solamente in due casi. Nei rimanenti tre per ragioni non simili tra di loro il trattamento medico è stato iniziato senza alcun dato cito-istologico. Allo stato attuale la sopravvivenza dei pazienti trattati non sembra essere stata modificata dal dato certo istopatologico.

STORIA CLINICA E NEUROLOGICA DI 4 ANNI DI UN TUMORE PAPILLARE DELLA REGIONE PINEALE CASE REPORT

B. Fazzolari*, A. D'Elia*, F. Santoro§, M. Salvati¹, M. Antonelli^o, E. Passacantilli^o, J. Lenzi^o, D. Cannizzaro^o, L. Pescatori^o, F. Giangaspero^{1o}, A. Santoro^o

^oDepartment of Neurological Sciences – Neurosurgery, Policlinico Umberto I, University of Rome "Sapienza"

*Department of Neurological Sciences-Neuroradiology, University of Rome "Sapienza", Rome

§Department of Maxillofacial surgery, Policlinico Umberto I, University of Rome "Sapienza"

¹Neurosurgery department, INM Neuromed IRCCS, Pozzilli (Is)

Abstract. Il tumore papillare della regione pineale (PTPR) è una rara varietà di neoplasie del SNC. In primo luogo descritto come entità istopatologica nel 203 da Jouvett, in letteratura era stato descritto 61 casi al giorno d'oggi. PTPR è stato descritto come papillare neoplasie primarie morfologicamente caratterizzato da struttura papillare colorazione per la citocheratina, transtiretina, enolasi neurone specifico e proteina S-10. Presentiamo un rapporto di caso sulla storia clinica quattro anni e neuroradiologici follow-up del PTPR, si è verificato in un paziente di 47 anni, indiano, importante per aumentare la conoscenza della sua storia naturale. Descriviamo attraverso scansioni TC e RM naturale evoluzione di questa neoplasia, migliorando i cambiamenti morfologici e le strutture coinvolte. Il trattamento è stato peritoneale dello shunt ventricolare a prima volta e, infine, la rimozione chirurgica. Ora paziente parteciperà alla terapia di irradiazione.



PAZIENTI E CAREGIVERS: QUANTO LA MALATTIA TUMORALE CEREBRALE INCIDE SULLA CONDIZIONE PSICOLOGICA E LA QUALITÀ DI VITA?

Y. Finocchiaro, E. Lamperti, A. Petruzzi, A. Silvani, A. Botturi, P. Gaviani, A. Salmaggi

Fondazione IRCCS – Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Introduzione. La diagnosi di tumore cerebrale comporta un grosso impatto emotivo non solo per il paziente, ma anche per la sua famiglia. Il caregiver dei pazienti con tumore cerebrale si deve confrontare con una patologia a rapida evoluzione che può comportare un rilevante declino cognitivo, funzionale e fisico del proprio congiunto con conseguente necessità di un riassetto dell'intero nucleo familiare.

Obiettivi. In questo studio vengono indagate la qualità di vita, il grado di ansia e depressione e le specifiche reazioni dei caregivers di fronte all'esperienza di malattia del proprio familiare. E' stata valutata la possibile esistenza di una relazione tra la disabilità funzionale dei pazienti (KPS) e le suddette variabili psicologiche nei parenti. E' stata inoltre considerata la relazione tra variabili psicologiche dei caregiver e le diverse fasi di malattia dei pazienti, per verificare se il progredire della malattia influisca o meno negativamente sulla condizione psicologica dei caregivers. Partendo dall'ipotesi che esista una certa interdipendenza tra lo stato psichico dei pazienti e quello dei parenti è stata anche indagata la presenza di una relazione nelle variabili psicologiche tra pazienti e parenti.

Materiali e Metodi. Lo studio ha coinvolto 108 pazienti affetti da tumori del Sistema Nervoso Centrale in cura presso l'Istituto Neurologico C. Besta di Milano. L'età media del campione è di 48.6 anni (min 17- max 79), 79 maschi (73.1%) e 29 femmine (26.9%). L'80,6% dei pazienti testati sono affetti da neoplasia di III-IV grado; 54 dei 108 pazienti hanno un KPS \leq 80.

La batteria testale somministrata comprende le seguenti scale di valutazione: *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Psychological Distress Inventory* (PDI), *Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain* (FACT-Br).

Sono stati inoltre testati 81 parenti, 25 maschi (30.9%) e 56 femmine (69.1%), di età compresa tra 23 e 76 anni (media 49,65), cui è stata somministrata la seguente batteria testale: *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Questionario sullo Stato di Salute* (SF-36), *Caregiver Reaction Assessment Instrument* (CRAI).

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il pacchetto statistico SPSS

Risultati e Conclusioni. Dall'analisi dei dati si rileva la presenza nei caregivers di livelli significativamente più elevati di ansia (mean 10.80) e depressione (mean 7.17) rispetto ai pazienti. (mean ansia 5.12; mean depressione 4.18).

È, inoltre, presente una correlazione significativa tra ansia e depressione all'interno del gruppo dei pazienti ($r = 0.403$) e in quello dei nei parenti ($r = 0.696$). Tuttavia non emerge alcuna relazione significativa tra le variabili psicologiche ansia e depressione indagate nei parenti e nei pazienti.

Dalla valutazione dei dati emersi dalla scala SF-36 la qualità di vita dei parenti risulta compromessa soprattutto nelle sottoscale che riguardano la salute mentale rispetto a quelle inerenti la salute fisica. In particolare emergono difficoltà legate alla limitazioni nel ruolo emotivo (mean 47.51) e alla vitalità percepita (mean 50.31).

Un peggioramento della disabilità clinica nel corso della malattia (KPS), a differenza di quanto ci si potrebbe aspettare, non incide significativamente sulle modificazioni delle variabili psicologiche indagate nei parenti.

Studi futuri potrebbero aiutare a comprendere quali variabili possano maggiormente incidere sui livelli di ansia dei parenti rispetto ai pazienti con tumore cerebrale e quali possano essere le strategie per la riduzione di questi stati emotivi.

GLIOBLASTOMA MULTIFORME E TRATTAMENTO CON TEMOZOLOMIDE: DUE CASI A LUNGA SOPRAVVIVENZA PRIMA DEL PROTOCOLLO STUPP

D. Intraina, A. Cuoci, E. Bianchini, A. Scogna, R. Buonaguidi

U.O. Clinicizzata Ospedale Civile di Pescara; Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

Introduzione. Il glioblastoma multiforme (GBM) è la neoplasia cerebrale maligna primitiva più frequente ed aggressiva. Origina de novo o evolve secondariamente ad una neoplasia cerebrale con malignità minore. E' un tumore intraparenchimale tipico della sostanza bianca. E' caratterizzato da anaplasia, atipia nucleare, elevata mitosi, necrosi e neoproliferazione vascolare.

Obiettivi. Il nostro studio è volto a dimostrare che l'aggiunta di terapia con Temozolomide (TMZ) può contribuire, in concomitanza con un buon margine di resezione della lesione chirurgica, a migliorare sensibilmente la sopravvivenza di selezionati pazienti affetti da GBM.

Materiali e metodi. **Caso 1:** paziente uomo di 54 anni giungeva alla nostra osservazione nel Febbraio 202 per cefalea intensa, nausea e modesto livellamento al Mingazzini agli arti di sinistra. La TC encefalo senza e con contrasto mostrava una lesione espansiva rotondeggiante in sede temporo-occipitale destra. Il paziente veniva sottoposto ad asportazione della lesione e l'esame istopatologico deponeva per glioblastoma multiforme. Eseguiva quindi radioterapia whole brain (50Gy frazionata in 6 sett.) con boost sulla sede della lesione. Nel giugno del 202 iniziava trattamento con TMZ a dosaggio di 20mg/m²/die per 5 giorni consecutivi intervallati da 23 giorni liberi da terapia fino a dicembre del 205. Controlli trimestrali di RMN encefalo con contrasto mostravano un piccolo residuo della lesione stabile nel tempo. Nel Dicembre del 205 a seguito di peggioramento clinico eseguiva RMN dell'encefalo mostrava dilatazione del sistema ventricolare ed atrofia correlabile a danno tardivo da radiazioni ionizzanti. Iniziava terapia con Desametasone, continuata per 6 mesi, che consentiva un miglioramento delle condizioni cliniche neurologiche. Il decesso sopraggiungeva nell'Agosto del 208 per recidiva diffusa della malattia. La sopravvivenza dalla della diagnosi era di 78 mesi. **Caso 2:** paziente donna di 58 anni ricoverata nel Febbraio del 201 per ipoestesia e deficit stenico all'emilato di destra, eseguiva una TC ed una RMN dell'encefalo senza e con contrasto che mostravano una lesione in sede fronto-parietale sinistra. Sottoposta ad intervento neurochirurgico di asportazione della lesione l'esame istologico confermava il sospetto radiologico di glioblastoma multiforme. Iniziava pertanto radioterapia whole brain (50Gy frazionata in 6 sett.) con boost sulla sede della lesione, seguita da terapia con TMZ a dosaggio di 20mg/m²/die per 5 giorni consecutivi intervallati da 23 giorni liberi da terapia per 23 cicli (3 mesi ON ed uno OFF). Controlli trimestrali di RMN dell'encefalo mostravano un piccolo residuo di malattia che con regrediva fino alla scomparsa. Nel Marzo del 205 si assisteva ad un grave peggioramento clinico ed una RMN mostrava la ripresa della malattia con estensione verso le zone profonde dell'encefalo. Il decesso sopraggiungeva nel dicembre del 205. La sopravvivenza dalla diagnosi era di 58 mesi.

Risultati e conclusioni. la lunga sopravvivenza del glioblastoma dipende da fattori clinici, come l'età, il KPS, la grandezza e l'estensione della resezione chirurgica, istopatologici, quali una maggiore differenziazione cellulare ed elevati indici GFAP, che sono prognosticamente favorevoli ed infine fattori biomolecolari come la codelezione 1p 19q e la metilazione del gene MGMT. L'aggiunta di TMZ al protocollo del trattamento del GBM è in genere ben tollerata dal paziente senza particolari reazioni avverse, consentito un incremento della sopravvivenza media ed un netto miglioramento della qualità della vita con un KPS che rimane stabilmente elevato e può portare ad una più lunga sopravvivenza libera da malattia ed a uno stabile miglioramento del quadro neurologico.



RADIOTERAPIA 3D-CONFORMAZIONALE ASSOCIATA A TEMOZOLOMIDE NEL TRATTAMENTO DEI GLIOMI ANAPLASTICI: NOSTRA ESPERIENZA

A. Papaleo, *P. Cantisani, D. Russo, M. Rolli*,
F. Ricci, A. Leone, C.D. Gianfreda*, S. Goffredo,
G. Di Paola, E. Cavalera, M. Santantonio

*U.O. Radioterapia Oncologica; *U.O. Neurochirurgia, Ospedale V. Fazzi, Lecce*

Obiettivi. Il gold standard nel trattamento dei pazienti affetti da gliomi di alto grado di malignità è l'asportazione chirurgica, quando possibile, seguita da radioterapia adiuvante associata a temozolomide, somministrato durante e dopo la radioterapia.

Questo studio retrospettivo osservazionale è stato realizzato, per verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento radiochemioterapico concomitante.

Materiali e metodi. Da Gennaio 207 a Dicembre 209, 69 pazienti di età media 57 anni (range, 26-77), sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di craniotomia (56 pazienti) o biopsia stereotassica (13 pazienti) per neoplasia cerebrale. Dopo l'intervento, venivano valutati il Karnofsky Performance Score ed il Barthel Index per ciascun paziente. Dei 69 pazienti, 9 erano affetti da Oligodendroglioma anaplastico, 5 da Astrocitoma gr.4 WHO e i restanti 55 pazienti da Glioblastoma Multiforme.

Tutti i pazienti, con KPS medio pari a 70 (range, 60-90) e BI>10 venivano avviati a trattamento adiuvante concomitante, con radioterapia 3D conformazionale sulla lesione (per una dose totale di 60 Gy in 30 frazioni per 7 giorni a settimana per sei settimane) e Temozolomide (75 mg/m² al giorno per 6 settimane), somministrato per via orale.

Il Volume di trattamento veniva definito sulla base di immagini RM preoperatorie e comprendeva la lesione e l'edema perilesionale, con un margine radiale di 1,5-2 cm.

Alla fine della radiochemioterapia, la somministrazione di temozolomide continuava alla dose di 150-20 mg/m² giorni 1-5 con un intervallo di 28 giorni fino a ripresa di malattia o comparsa di tossicità grave.

Risultati. Abbiamo analizzato i dati a nostra disposizione mediante il metodo di Kaplan-Meier al fine di valutare la percentuale di sopravvivenza libera da malattia (progression-free survival o PFS) at 6, 12, 24, mesi, la sopravvivenza totale e la tossicità del trattamento.

Il tempo di progressione è noto per 64 pazienti, mentre per 5 pazienti il follow-up rimane muto.

La sopravvivenza libera da malattia a 6 mesi è stata del 65%, la PSF a 12 mesi del 44% e a 24 mesi del 6%.

Il tempo medio tra l'intervento e la ripresa o la progressione della malattia è stata di 23 settimane.

La sopravvivenza attuariale a 1 e 2 anni è stata rispettivamente del 64% e 20%.

La sopravvivenza totale media è di 16 mesi.

Rari e non gravi sono stati i casi di tossicità non ematologica (2%).

Durante il trattamento concomitante, nel 10% dei pazienti si sono verificati episodi di neutropenia e trombocitopenia di grado 3. Due pazienti hanno presentato trombocitopenia gr. 4 e 1 paziente ha riportato pancitopenia severa.

Durante il trattamento adiuvante con temozolomide il 10% dei pazienti ha riportato neutropenia e/o trombocitopenia di grado severo, il 25% di grado basso o moderato.

Conclusioni. I risultati emersi dalla nostra casistica sono in linea con quanto riportato nella letteratura internazionale. Il trattamento adiuvante combinato con radioterapia e temozolomide risulta efficace e ben tollerato. Questo regime terapeutico seguito da chemioterapia adiuvante è effettivamente in grado di prolungare la sopravvivenza totale dei pazienti affetti da glioblastoma multiforme.

Bibliografia

- 1) Soffietti R., Rudà R., Guarneri D., Laguzzi E., Trevisan E. Recurrent/Progressive Oligodendroglial tumors: A Phase II Study with TMZ as first line Chemotherapy. J Clin Oncol (ASCO 206 Meeting Abstract) 24(18S); 1561;
- 2) R. Stupp et al.: RT plus concomitant and adjuvant TMZ for glioblastoma. N Engl J Med 205 ; 352 : 987-96 ;
- 3) MacDonald DR, Cascino TL, Schold SC, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol. 1990;8:1277-1280. Manning MA, Cardinale RM, Benedict SH, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 20;47:603- 608.



PRESENTAZIONE ATIPICA DI METASTASI CERVICALE DA EPATOCARCINOMA

G. Petrella, G.M. Callovin, A. Bolognini, V. Gammone

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

Introduzione. L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta oltre il 90% di tutti i tumori epatici maligni.

La sua incidenza è più elevata in alcune aree del mondo come in Africa dove si registrano 103 nuovi casi /10.0 abitanti /anno e nel Sud-Est Asiatico; in Europa e nel Nordamerica è sicuramente più raro. Tuttavia negli ultimi anni la sua incidenza è aumentata. Il rapporto M:F è di 4:1 con un età di presentazione al di sopra dei 40 anni.

Le metastasi da HCC sono più frequenti a livello polmonare; tuttavia, grazie anche al progresso della diagnosi e del trattamento, sono in aumento anche le localizzazioni metastatiche a livello osseo. Più frequentemente le lesioni ossee sono a carico della colonna vertebrale, del femore, dell'omero o delle coste.

Tra le lesioni vertebrali la maggior localizzazione è a livello lombare e dorsale, solo pochi casi sono stati descritti a livello cervicale.

Caso clinico. Uomo di 66 anni con storia nota di epatocarcinoma e cirrosi epatica da circa 3 anni. Da circa 4 mesi, il paziente riferisce la comparsa di cervico-brachialgia destra. Con il passare del tempo tale sintomatologia peggiorava diventando refrattaria alla comune terapia medica e con irradiazione del dolore anche all'arto superiore sinistro. Per tale motivo il paziente eseguiva una TAC cervicale che documentava una grossolana area osteolitica che interessa i corpi vertebrali di C4-C5, con tessuto patologico che protrude nel canale spinale obliterando il grasso peridurale e comprimendo il sacco durale. Giunto a ricovero il paziente era in discrete condizioni generali. L'esame obiettivo documentava un grave deficit di forza all'arto superiore destro e in misura minore all'arto superiore sinistro accompagnato da un deficit della sensibilità, una difficoltà nella deambulazione, ROT ipoevocabili agli arti superiori, vivaci agli arti inferiori, Babinski positivo. Una TAC total body documentava la stazionarietà delle lesioni epatiche e confermava la presenza della lesione cervicale.

(Per la presenza di protesi dentarie è stato impossibile praticare una RMN cervicale)

Pertanto sulla base del quadro clinico e radiologico il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico di somatectomia cervicale di C4-C5, posizionamento di cage ad espansione C3-C6 per via anteriore. L'esame istologico ha confermato il sospetto diagnostico della lesione come metastasi da epatocarcinoma. Il decorso post-operatorio è stato caratterizzato da un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa e un parziale miglioramento della sintomatologia motoria.

Conclusioni. Benché la prognosi di pazienti affetti da HCC sia molto sfavorevole, la necessità di trattare questo paziente è nata dalla presenza di una compressione midollare cervicale e dalla necessità di evitare un crollo vertebrale acuto. Il trattamento chirurgico oltre ad avere avuto uno scopo preventivo ha permesso anche una risoluzione quasi completa della sintomatologia dolorosa, con un impiego minore di farmaci analgesici, ed un parziale recupero dell'attività motoria.

TUBERCOLOSI CEREBRALE ED EPILESSIA

A. Cividini, A. Rusconi, F. Pozzi, C. Zoia, G. Tomei

Università degli Studi dell'Insubria, Varese – Clinica Neurochirurgica, Ospedale di Circolo, Varese

Introduzione. La localizzazione polmonare è la forma più comune della malattia tubercolare, la più alta incidenza di complicanze si presenta in pazienti con interessamento del sistema nervoso centrale.

L'insorgenza di epilessia in pazienti affetti da meningite tubercolare è ben descritta in letteratura e si stima che circa il 53% dei pazienti affetti da questa forma presenti crisi epilettiche. Non è altrettanto ben nota l'insorgenza di crisi epilettiche in pazienti affetti da tubercoloma cerebrale non associato a meningite.

Materiali e Metodi. Presentiamo 2 casi di pazienti in età pediatrica affetti da tubercolosi cerebrale trattati presso il nostro Ospedale nel corso del 2008.

Il primo paziente è un bambino di 14 anni affetto da una forma diffusa di tubercolosi (polmonare, intestinale e cerebrale), inizialmente trattato con quattro farmaci antitubercolari; l'aumento paradossale delle dimensioni della lesione cerebrale osservato durante il trattamento, associato all'insorgenza di crisi epilettiche focali, ha portato alla decisione del trattamento chirurgico del tubercoloma.

Il secondo paziente è un bambino di 13 anni con una diagnosi di disturbo autoimmune non meglio precisato; l'insorgenza di una crisi epilettica focale ha portato al riscontro RM di una lesione espansiva cerebrale.

In entrambi i casi l'esame istologico definitivo ha deposto per encefalite granulomatosa necrotizzante tubercolare.

Entrambi i bambini sono ancora in terapia con topiramato e valproato, con un follow-up libero da crisi epilettiche di circa 16 mesi.

Conclusioni. Le nostre osservazioni hanno indicato che il trattamento chirurgico dei tubercolomi cerebrali rappresenta una valida alternativa sia in termini diagnostici che terapeutici, sia per la prognosi della malattia che per il trattamento delle crisi comiziali.



LACOSAMIDE COME ANTIEPILETTICO IN ADD-ON IN PAZIENTI AFFETTI DA EPILESSIA SECONDARIA A TUMORE CEREBRALE

M. Maschio*, L. Dinapoli*, M. Mingoia*, G. Petrerri*, F. Sperati^o, P. Muti[#]

*Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale ad indirizzo medico
Dipartimento di Neuroscienze e Patologia cervico-facciale
^oSC Epidemiologia, #Direzione Scientifica
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"

Introduzione. Le crisi epilettiche sono il sintomo di esordio nel 20-40% dei pazienti affetti da tumore cerebrale. Durante il decorso della malattia un ulteriore 20-45% svilupperà crisi. In questi pazienti uno scarso controllo delle crisi è in grado di peggiorare in modo significativo la loro qualità di vita incidendo su molti aspetti della vita quotidiana. La lacosamide (LCM) è un nuovo farmaco antiepilettico (AE) usato come terapia aggiuntiva nei pazienti con epilessia parziale con o senza secondaria generalizzazione. E' rapidamente e completamente assorbita dall'intestino con una eliminazione renale al 95%, ha una biodisponibilità orale di circa il 10% e non influenza le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina, fenitoina, levetiracetam, lamotrigina, topiramato o acido valproico. Pertanto potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica possibile per i pazienti con epilessia secondaria a tumore cerebrale.

Obiettivo. Verificare l'efficacia e la tollerabilità di LCM in add-on in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale.

Materiali e metodi. Da febbraio 2010 abbiamo reclutato 6 pazienti afferenti al Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale con le seguenti caratteristiche: 3 pazienti con crisi parziali semplici, 1 con crisi parziali semplici con secondaria generalizzazione e 2 con crisi parziali complesse con secondaria generalizzazione. I pazienti erano in politerapia con i seguenti farmaci antiepilettici: acido valproico, clobazam, clonazepam, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalin, topiramato.

Al controllo in basale tutti i pazienti avevano crisi incontrollate, e di questi due presentavano anche effetti collaterali dovuti alla terapia antiepilettica in atto. La frequenza media crisi era di: 14.7 crisi/mese. Cinque pazienti erano affetti da glioma di alto grado ed uno da glioma di basso grado. Cinque pazienti erano in chemioterapia. LCM è stata titolata come da scheda tecnica con una titolazione massima in 4 settimane, a partire da una dose iniziale di 10mg/die fino al raggiungimento di una dose variabile da 20 a 40mg/die in base alla risposta clinica (dose media 250mg/die).

Risultati e conclusioni. Il follow-up medio è stato di 1.7 mesi. Non sono stati rilevati effetti collaterali. All'ultimo follow-up disponibile 2 pazienti erano liberi da crisi e tre avevano una frequenza di crisi immutata. I nostri dati rappresentano la prima segnalazione sull'uso di LCM in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale. Pur essendo dati preliminari su un piccolo campione, sembrano indicare che LCM possa rappresentare una alternativa terapeutica con una possibile buona efficacia e tollerabilità in questa popolazione di pazienti.

LA DIFFUSIONE SUBEPENDIMALE NEI TUMORI MALIGNI CEREBRALI: DESCRIZIONE DI DUE CASI TRATTATI CON TECNICA ENDOSCOPICA

M. Gladi, N. Nocchi, M. Dobran, M. Iacoangeli, M. Scerrati

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

Introduzione. Circa il 10% dei glioblastomi recidivi si localizzano a distanza dalla sede di origine e la diffusione subependimale di quest'ultimi e delle localizzazioni cerebrali secondarie, rappresenta una rara complicanza che di solito risponde scarsamente al trattamento portando di conseguenza ad exitus. Riportiamo a proposito 2 casi di diffusione subependimale da glioblastoma e da tumore di origine gastroenterica.

Materiali e Metodi. Il primo caso riguardava un uomo di 69 anni che giungeva alla nostra osservazione nell'Aprile 2008 per cefalea e disorientamento temporo-spaziale, ed evidenza di lesione intra-assiale a carattere espansivo-infiltrativo assumente contrasto in maniera disomogenea in sede temporale dx. Tale lesione veniva sottoposta ad asportazione per via craniotomica con diagnosi istologica di glioblastoma multiforme ed il paziente veniva avviato a trattamento adiuvante con radio e chemioterapia. Dopo circa 1 anno di benessere il paziente presentava allo studio RM encefalo di controllo due lesioni nodulari a carico del III° ventricolo e del ventricolo laterale sx, suggestive per ripresa di malattia. Pertanto si procedeva ad asportazione delle lesioni mediante approccio endoscopico frontotemporale sx e posizionamento di reservoir di Ommaya, con diagnosi istologica che confermava trattarsi di glioblastoma multiforme. Il secondo caso invece trattava di una donna di 61 anni che veniva ricoverata nella nostra clinica nel Dicembre 2009 a causa della comparsa di disturbi mnemonici, vertigini e nausea con evidenza agli studi neuroradiologici di due formazioni espansive in rapporto con il plesso coroideo dx in prossimità del forame di Monro e del trigono ventricolare omolaterale, in assenza di positività all'anamnesi patologica remota per neoplasie primitive. Anche quest'ultima paziente è stata sottoposta a biopsia endoscopica intraventricolare, con diagnosi istologica compatibile con metastasi da adenocarcinoma dell'apparato gastroenterico.

Entrambi i pazienti non hanno riportato complicanze di ordine neurochirurgico. Il paziente con glioblastoma è deceduto a distanza di circa 1 anno dal secondo intervento chirurgico, mentre la seconda paziente è, al momento, in buone condizioni neurologiche e sta eseguendo trattamento radiochemioterapico sistemico ed a livello delle lesioni encefaliche.

Discussione e Conclusioni. Questa nostra esperienza oltre a voler evidenziare la relativa rarità dei due casi descritti, conferma l'ipotesi di Sherer che descrive il glioblastoma come una malattia diffusa dell'encefalo. La prognosi della diffusione subependimale è controversa anche se nel caso delle lesioni metastatiche la tendenza è verso una riduzione della sopravvivenza e resistenza ai trattamenti, mentre nel caso dei glioblastomi la letteratura dimostra che tale tipo di disseminazione alla progressione, a parità di KPS, non avrebbe una prognosi peggiore rispetto a lesioni che esibiscono solo una recidiva locale. Inoltre, per quanto concerne la modalità di trattamento chirurgico, la tecnica endoscopica si è mostrata nel nostro caso una efficace tecnica mini-invasiva, in quanto ha permesso di studiare appieno la diffusione subependimale della malattia evidenziando altri micronoduli non identificabili all'esame RM con e senza md.c. preoperatorio, ha reso possibile l'asportazione delle lesioni con l'esecuzione della diagnosi istologica e nello stesso tempo si è potuto trattare la problematica idrocefalica.



MARKER DI PROGRESSIONE DEI GLIOMI DI BASSO GRADO E IPOTESI DI CORRELAZIONE ANATOMO-MOLECOLARE CON L'INSULA: LA NOSTRA ESPERIENZA NEL TRATTAMENTO DI UN CASO DI OLIGOASTROCITOMA (LGOA) DELL'INSULA SENZA DELEZIONE CROMOSOMICA 1P 19Q

R. Cerqua, C. Perozzi, S. Balestrini, B. Gobbi, L. Provinciali, M. Scerrati

Dipartimento di Neuroscienze, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. I gliomi di basso grado cambiano sistematicamente la loro natura biologica ed evolvono in tumori di alto grado (tempo medio di progressione per l'oligoastrocitoma è intorno ai 28-60 mesi, per l'oligodendroglioma dai 50 ai 90 mesi). Un recente studio ha evidenziato una possibile correlazione anatomico-molecolare con l'insula, una specifica regione dell'encefalo, in cui frequentemente si localizzano i gliomi di basso grado. È stato ipotizzato che la localizzazione a livello dell'insula sia un marker di prognosi peggiore, dimostrando l'assenza di codelezione 1p 19q in 12 casi consecutivi di glioma di basso grado. Noi descriviamo la nostra esperienza nel trattamento di un caso di oligoastrocitoma localizzato a livello dell'insula, con perdita della codelezione 1p 19q. Questo paziente ha mostrato una rapida progressione in glioblastoma (WHO IV), con scarsa responsività al trattamento chemioterapico.

Presentazione clinica. Un uomo di 64 anni è giunto alla nostra osservazione per la comparsa di crisi parziali da circa tre mesi. Allo studio RMN encefalo è stata riscontrata una lesione espansiva intrassiale, cortico-sottocorticale fronto-insulare sinistra, con componente cistica e minimo edema periferico. Il paziente è stato sottoposto ad intervento neurochirurgico di asportazione della lesione, l'esame istologico definitivo ha documentato diagnosi di oligoastrocitoma (WHO II). L'analisi molecolare con tecnica FISH non mostrava delezione di 1p 19q. Veniva quindi sottoposto a trattamento radioterapico (54 cGy). A distanza di un anno dall'intervento chirurgico la RMN encefalo di controllo ha mostrato una recidiva della lesione in sede fronto insulare sinistra con irregolare e diffuso enhancement contrastografico. Il paziente è stato sottoposto ad un secondo intervento neurochirurgico di asportazione della lesione con successiva diagnosi istologica di glioblastoma. Veniva intrapreso trattamento chemioterapico con temozolomide "schedula standard" (2 cicli); una RMN encefalo di controllo a tre mesi mostrava una progressione di malattia, per cui si decideva di passare a chemioterapia di seconda linea con temozolomide "schedula intensificata" (3 cicli). Ad un nuovo controllo di RMN encefalo si evidenziava un'ulteriore progressione di malattia, è stata quindi proposta terza linea di chemioterapia con procarbazine-lomustina (PC).

Discussione. La nostra esperienza supporta l'ipotesi formulata recentemente, di una ridotta sensibilità dei gliomi localizzati a livello dell'insula alla chemioterapia. Inoltre ulteriori ricerche sui fattori associati alla degenerazione maligna dei gliomi di basso grado potrebbero migliorare le strategie terapeutiche.

GLIOMATOSI CEREBRALE ESORDITA CON QUADRO DI ENCEFALITE LIMBICA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO CON AUTO-ANTICORPI

C. Perozzi, R. Cerqua, S. Balestrini, B. Gobbi, L. Provinciali, M. Scerrati

Dipartimento di Neuroscienze, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. La gliomatosi cerebrale (GC) è caratterizzata da estesa infiltrazione cerebrale (almeno tre lobi), solitamente con coinvolgimento emisferico bilaterale e frequente estensione al tronco encefalo, cervelletto e anche al midollo spinale. La presentazione clinica della GC è aspecifica e lo spettro della diagnosi differenziale è ampio. Gli aspetti clinici e neuroradiologici possono mimare una encefalite limbica e la diagnosi differenziale tra le due entità può risultare difficile. A questo proposito pochi casi sono stati dettagliatamente descritti. Presentazione clinica e indagini diagnostiche: un uomo di 58 anni con diplopia fluttuante ed un progressivo deterioramento cognitivo diffuso interessante prevalentemente la memoria a lungo termine, le funzioni esecutive e le abilità visuo-percettive, è stato ricoverato presso la Clinica Neurologica di Ancona. Gli esami di laboratorio di routine, gli ormoni tiroidei, la sierologia per l'HIV, i markers immunologici e neoplastici, i test luetici di screening e l'analisi del liquido cefalorachidiano erano nella norma; gli anticorpi anti-GAD erano positivi, mentre gli anticorpi anti-VGKC ed anti-AChR nel siero erano assenti. Non erano state osservate crisi epilettiche. La RMN encefalo evidenziava, a livello delle regioni limbiche, una iperintensità bilaterale e asimmetrica alle sequenze T2 pesate ed alle sequenze FLAIR. Nonostante gli anticorpi antineuronali fossero risultati assenti e non fosse stata diagnosticata una neoplasia primitiva (TC torace, ecografia testicolare, PET) veniva formulata la diagnosi di encefalite limbica paraneoplastica. Il paziente pertanto veniva trattato con somministrazione endovenosa di steroidi ad alto dosaggio e successivamente con infusione di Ig ev senza un significativo miglioramento clinico. Quattro mesi dopo l'esordio il paziente aveva presentato un peggioramento clinico caratterizzato da diplopia persistente ed ulteriore deterioramento cognitivo. Una seconda RMN encefalo funzionale con studio spettroscopico mostrava a livello del tronco encefalo una nuova lesione iperintensa, con presa di contrasto, compatibile con lesione proliferativa. Una biopsia del lobo temporale con esame istopatologico riscontrava un astrocitoma anaplastico (WHO grado III). Il paziente veniva sottoposto a chemioterapia con temozolomide secondo la schedula intensificata.

Conclusioni. In pazienti con gliomatosi cerebrale l'associazione della chemioterapia al trattamento standard basato sulla radioterapia sembra determinare una risposta migliore. In quest'ottica il nostro caso sottolinea la necessità di considerare fortemente la possibilità di una gliomatosi infiltrativa in pazienti con aspetti clinici e neuroradiologici suggestivi di encefalite limbica. Recentemente gli anticorpi anti-GAD sono stati considerati implicati nell'encefalite limbica: riteniamo che si dovrebbe procedere con cautela nel formulare la diagnosi di encefalite limbica su base autoimmune in pazienti con auto-anticorpi, anche in presenza di evidenze neuroradiologiche tipiche della patologia.



DISSEMINAZIONE DI GLIOBLASTOMA DOPO BIOPSIA STEREOTASSICA: UNA RARA COMPLICANZA

C. Jünemann, E. Trevisan^o, R. Ruda, B. Massa Micon, M. Cacciacarne, M. Naddeo, A. Melcarne

Neurochirurgia CTO, Torino; ^oNeuro-oncologia Clinica, S. Giovanni Battista, Torino

Introduzione. La disseminazione lungo la traiettoria della biopsia è una rara complicanza descritta negli astrocitomi anaplastici e glioblastomi, nel craniofaringioma, nel pineoblastoma, nelle metastasi. La crescita del tumore lungo la traiettoria non è per continuità dal tumore primitivo ma per sviluppo delle cellule contaminanti. Si può presumere che le cellule vengano rilasciate nel momento in cui si retrae la camicia dell'agocannula utilizzata per la biopsia. La successiva crescita delle cellule tumorali disseminate lungo la traiettoria dipende dalle caratteristiche cinetiche delle cellule stesse, dalla loro adesività e potenziale di crescita, dalla fertilità del tessuto ospite; secondo alcuni autori la causa può dipendere anche dalla radioresistenza o dal ritardo nell'inizio del trattamento radiante.

Obiettivi. Portare all'attenzione del chirurgo il rischio di disseminazione tumorale lungo la traiettoria biopica.

Materiale e metodi. Maschio di 43 anni, con recente storia di cefalea gravativa, lacune mnestiche, afasia nominum e parafasia, crisi comiziale parziale semplice vegetativa con cacosmia e disgeusia. TAC e RM encefalo evidenziavano una neoplasia temporale sinistra profonda di circa 4 cm di diametro con impregnazione a cercine, parzialmente cistica e con componente irregolare nodulare. Il 17/4/08 il paziente venne sottoposto a biopsia stereotassica TAC guidata con sistema di Leksell. Utilizzando la stessa traiettoria della biopsia fu lasciato un catetere nella porzione cistica allo scopo di evacuare la raccolta liquida, nel caso si fosse riformata, per semplice puntura del serbatoio alloggiato sotto lo scalpo. La diagnosi istologica fu di glioblastoma: p53 positivo, MIB 50-60%, EGFR negativo; MGMT non metilato. 6 settimane dopo la biopsia venne sottoposto ad intervento di rimozione chirurgica macroscopicamente totale. Un mese dopo il secondo intervento iniziò la RT conformazionale con temozolamide concomitante secondo schema Stupp con buona tolleranza. La RMN encefalica eseguita a circa 3 mesi di distanza dall'intervento evidenziò una presa di contrasto attorno al catetere di drenaggio e in corrispondenza degli spazi leptomeningei adiacenti all'ingresso dello stesso mentre in corrispondenza della cavità chirurgica non si documentava nessuna ripresa di malattia. Venne iniziata chemioterapia con Fotemustina e Bevacizumab, ma in corso di trattamento il pz presentò un peggioramento neurologico con calo dell'udito e del visus, dolori lombari, ipoestesia a sella, disturbi sfinterici. La RMN encefalica evidenziava una progressione di malattia a livello frontale sx con disseminazione lungo la dura. La RM spinale evidenziava una diffusa impregnazione contrastografica intradurale e tra le radici della cauda, con un quadro di leptomeningite neoplastica. La rachicentesi era compatibile con disseminazione leptomeningea. Fu sottoposto a 2 cicli di Depocyt 50 mg e a RT ipofrazionata a scopo palliativo a livello L1-sacro (30 Gy in 10 sedute) con beneficio temporaneo sul dolore e miglioramento dell'esame del liquor. Morì il 31/12/08, a distanza di quasi 9 mesi dalla diagnosi di glioblastoma temporale sinistro.

Risultati e conclusioni. La sopravvivenza del pz è stata nettamente ridotta dalla disseminazione provocata dalla biopsia.

Il rischio di disseminazione tumorale lungo la traiettoria biopica è basso ma deve essere tenuto in considerazione quando si propone una biopsia stereotassica. Tale rischio si può probabilmente ridurre mediante alcuni accorgimenti tecnici (come per es. evitare di retrarre e reintrodurre più volte la cannula della pinza biopica, applicare una suzione durante la retrazione della controcannula, scegliere la via d'accesso più breve, nel caso specifico ortogonale temporale), e includendo nel campo di irradiazione anche la traiettoria della biopsia.

COMPRESSIONE MIDOLLARE DORSALE IN PAZIENTE AFFETTA DA GRANULOMATOSI DI WEGENER. DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON CARCINOMATOSI MENINGEA METASTATICA. CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA

R. Campanella, S. Borsa, F. Motta, A. Ampollini, R. Parisotto, M. Egidi

^oUOC Neurochirurgia, Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano

La sindrome di Wegener è una rara patologia infiammatoria caratterizzata da granulomi necrotizzanti che colpiscono fondamentalmente le alte e basse vie respiratorie, con rare localizzazioni vasculitiche sistemiche. La sintomatologia comprende febbre, perdita di peso, artralgie, insufficienza renale. Il coinvolgimento neurologico, caratterizzato da neuropatie periferiche o craniali si riscontra nel 22-54% dei casi; sono noti rari casi di coinvolgimento meningeo cranico (2-8%), ma ancor più raro l'infiltrato vasculitico a livello durale spinale (singoli case report).

Descriviamo il caso di una donna di 61 anni, giunta alla nostra osservazione per grave paraparesi rapidamente ingravescente nell'ultima settimana, cui era stata posta la diagnosi di Sindrome di Wegener due anni prima, per riscontro di lesione polmonare e trattata con steroidi.

La NMR del rachide in toto ha evidenziato la presenza di una spessa lesione della dura a livello D5-D10, ipointensa in T2, avvolgente a manicotto il midollo, che risultava compresso; ben visibile anche un esteso segnale centromidollare iperintenso in T2 localizzato da C2 fino al cono.

La paziente è stata sottoposta ad intervento urgente di decompressione midollare, con laminectomia D5-D10, prelievo del tessuto infiltrante la dura, che l'esame istologico ha confermato trattarsi di localizzazione granulomatosa tipica per S.di Wegener.

Il decorso è stato caratterizzato da paraplegia, con disturbi sfinterici completi.

Iniziato il trattamento con ciclofosfamide ed alte dosi di steroidi, è in corso follow-up clinico-strumentale (NMR).

Nel caso descritto la paziente presenta oltre alla compressione midollare da infiltrato meningeo, anche un coinvolgimento vasculite dei vasi midollari (segnale iperintenso lungo tutto il midollo) che può giustificare la gravità del quadro neurologico senza alcun miglioramento dopo la decompressione.

I pochi casi descritti in letteratura hanno ricevuto un trattamento a base di steroidi ad alte dosi associati a ciclofosfamide.

Nell'esperienza degli autori è stato trattato un solo altro caso di paziente con storia di paraplegia insorta acutamente e compressione dorsale monolivello da infiltrato vasculitico in Wegener; che fu sottoposta ad analogo trattamento (laminectomia e ciclofosfamide + steroidi); solo dopo alcuni mesi si osservò una progressiva riduzione della lesione alla NMR, con miglioramento del quadro neurologico.

Si discute sulla diagnosi differenziale con le lesioni carcinomatose metastatiche spinali, soprattutto quando non è nota la diagnosi di vasculite di Wegener e le sue possibili manifestazioni infiltrative durali.

Tra le conclusioni si ricorda che non vanno trascurati nei soggetti affetti da granulomatosi di Wegener segni e sintomi cranio-spinali anche se molto vaghi ed iniziali, per la possibilità, ancorché rara, di infiltrati durali, perché un precoce trattamento con ciclofosfamide e cortisone ad alte dosi può verosimilmente impedire l'evoluzione verso deficit neurologici irreversibili.



COMPLICANZE DELL'IMPIANTO DI GLIADEL NELLE RECIDIVE DEI GLIOBLASTOMI

A. Cividini, A. Rusconi, F. Pozzi, M. Furlanetto, S. Balbi, G. Tomei

Università degli Studi dell'Insubria, Varese – Clinica Neurochirurgica, Ospedale di Circolo, Varese

Introduzione. La maggior parte dei pazienti affetti da glioblastoma multiforme (GBM) decede entro i primi due anni dalla diagnosi, indipendentemente dall'approccio terapeutico. Inizialmente approvato dalla FDA nel 1996 per la terapia delle recidive di GBM, l'utilizzo del Gliadel è stato successivamente approvato anche per il trattamento in prima diagnosi di tutti i gliomi maligni ad alto grado.

Studi recenti hanno dimostrato che l'impianto di carmustina è consigliato per il trattamento dei gliomi ad alto grado in prima diagnosi associato al protocollo di Stupp.

L'utilizzo di Gliadel rimane comunque una opzione terapeutica.

Materiali e Metodi. Presentiamo 10 casi di pazienti affetti da recidiva di glioblastoma multiforme giunti presso la nostra Clinica nel corso degli ultimi due anni e trattati con asportazione (gross total removal GTR) e impianto di wafers di Carmustina (Gliadel).

Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad un primo intervento chirurgico e successivamente seguiti presso il nostro Ambulatorio Neuro-Oncologico: a distanza (minimo 6 mesi) la RM encefalo aveva dimostrato la presenza di recidiva di malattia. In 7 pazienti la procedura è stata ben tollerata, senza complicanze post-operatorie legate alla diffusione all'interno del parenchima cerebrale del Gliadel, in particolare non abbiamo osservato complicanze infettive.

In 3 pazienti si è assistito all'insorgenza di intensa cefalea associata a crisi epilettiche generalizzate, che hanno reso necessario l'introduzione di anticonvulsivi e cortisonici ad alte dosi; in entrambi i casi una TC encefalo aveva dimostrato la presenza di importante edema cerebrale a comparsa tardiva rispetto all'impianto (> 1 mese).

In 1 paziente si è assistito al rapido decadimento neurologico, sino allo stato di coma; una RM ha dimostrato un quadro di diffusa alterazione della sostanza bianca e grigia, riferibile a cerebriti con maggiore interessamento del sistema limbico e di entrambi i poli temporali. Il paziente si presenta attualmente in stato vegetativo.

Discussione. In accordo con la letteratura, la sopravvivenza dei pazienti con recidiva di glioblastoma operati e trattati con l'impianto di wafers di Gliadel sembra non essere significativamente aumentata rispetto ai pazienti operati e sottoposti ad altri schemi terapeutici. L'utilizzo della carmustina in caso di recidiva può costituire un'opzione terapeutica qualora le altre modalità terapeutiche non siano praticabili, tenendo comunque conto degli effetti avversi anche gravi che abbiamo descritto, la cui frequenza in letteratura può raggiungere il 25% dei casi.

RARA PRESENTAZIONE DI LINFOMA B DIFFUSO A GRANDI CELLULE CON COINVOLGIMENTO ESCLUSIVO DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO. DESCRIZIONE DEL CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

A. Ampollini^{§*}, L.V. Berra[§], P. Carassai[°], C. Musso[§], M. Egidi^{*}

§UF Neurochirurgia, Clinica Eporediese, Ivrea - Gruppo Policlinico di Monza;

°UO Anatomia Patologica, Ospedale Regionale U. Parini, Aosta;

**UOC Neurochirurgia, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano*

Introduzione. il linfoma primitivo del sistema nervoso centrale costituisce dall'1 al 3% di tutti i tumori primitivi cerebrali. Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico è in genere secondario e si manifesta o come diretta estensione della neoplasia da un sito contiguo o in un contesto di disseminazione sistemica. Le forme primitive del sistema nervoso periferico sono estremamente rare e solo pochi casi sono stati finora riportati in letteratura di tumore confinato esclusivamente al sistema nervoso periferico.

Caso clinico. Presentiamo qui un caso di una donna di 62 anni, affetta da linfoma B diffuso a grandi cellule del nervo ulnare, diagnosticato dopo intervento chirurgico di exeresi nel sospetto di neurinoma/neurofibroma. Da circa un anno la paziente aveva notato la comparsa di tumefazione a livello del gomito sinistro, associata unicamente a disturbi sensitivi in territorio ulnare sin. Il decorso post-operatorio è stato regolare, senza deficit neurologici aggiunti. L'insieme degli esami strumentali ha escluso altre localizzazioni al momento della diagnosi (stadio 1). La paziente ha seguito un ciclo di radioterapia locale e ad un follow-up di 12 mesi non presenta evidenze di ripresa di malattia.

Discussione. solamente pochi casi di linfoma primitivo sono stati descritti, in particolare uno solo di linfoma del nervo ulnare. Il quadro clinico con i dati neurofisiologici, la diagnosi differenziale, le opzioni terapeutiche e i possibili criteri prognostici vengono discussi e confrontati con i dati presenti in letteratura.



MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO CONTINUO IN BRAINSUITE: ASPETTI TECNICI

A. Angelini, G. D'Andrea, L. Lavorato, C. Freddi*, M. Freddi*, A. Bozzao*, L. Ferrante

UOC Neurochirurgia, Ospedale S.Andrea, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, La Sapienza, Roma

*UOC Neuroradiologia, Ospedale S.Andrea, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, La Sapienza, Roma

Introduzione. Lo scopo delle procedure di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio in neurochirurgia è essenzialmente quello di fornire una affidabile valutazione sulle modificazioni funzionali dei sistemi neuronali e delle fibre nervose che possono instaurarsi durante l'atto chirurgico.

In particolare è fondamentale riconoscere e preservare l'integrità delle strutture clinicamente sensibili, quali le vie cortico-spinali, durante la rimozione di neoplasie cerebrali coinvolgenti le aree motorie.

In una sala operatoria dotata di RMN da 1.5 Tesla sorgono tuttavia problematiche legate all'interazione tra campo magnetico ed elettrodi utilizzati nel monitoraggio, con possibili artefatti paramagnetici e distorsione dei risultati neurofisiologici.

Obiettivi. ottenere un monitoraggio intraoperatorio in continuo con elettrodi che, sottoposti al campo magnetico della RMN, non siano lesivi per il paziente e non creino artefatti che possano alterare i parametri neurofisiologici.

Materiali e metodi. Sono state eseguite prove tecniche con elettrodi ad ago monouso con lunghezza cavo di 1.5 e 2.5 metri e lunghezza ago di 12mm e larghezza 0,4mm sia in platino-iridio che acciaio in una sala operatoria dotata di RMN con campo magnetico di 1,5 Tesla (BrainSUITE). Il test è stato eseguito dapprima sui materiali organici, ed in seguito su pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

Risultati. Nella nostra esperienza con l'utilizzo di elettrodi platino-iridio ad ago monouso (lunghezza 12mm e larghezza 0,4mm) con cavo di lunghezza 1.5 e 2.5 metri, anche in sala operatoria dotata di RMN con campo magnetico di 1,5 Tesla, abbiamo ottenuto risultati ottimi che evidenziavano una scarsa interazione col campo elettromagnetico generato dalla risonanza. Con tale strumentario abbiamo eseguito su tutti i pazienti, sottoposti a chirurgia per lesioni cortico-sottocorticali dell'area motoria, un monitoraggio neurofisiologico includendo MEP corticali e sottocorticali, EEG, EcoG e Phase reversal. Tali MEP sono risultati attendibili e sovrapponibili a quelli ottenuti con gli stessi materiali al di fuori del campo magnetico.

Conclusioni. L'utilizzo di materiali quali elettrodi platino-iridio ha dimostrato una buona compatibilità con le radiofrequenze, evidenziando una scarsa o nulla interazione col campo magnetico generato dalla risonanza. Ciò ha permesso da un lato di ridurre i tempi operatori, dall'altro di applicare in sicurezza varie tecniche neurofisiologiche (MEP corticali e sottocorticali, EEG, EcoG e Phase reversal) che attualmente eseguiamo su tutti i pazienti sottoposti a chirurgia per lesioni cortico-sottocorticali.

CISTI OSSEA ANEURISMATICA OCCIPITO-MASTOIDEA. CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA

E. Bianchini, A. Cuoci, D. Intraina, A. Scogna, R. Buonaguidi

U.O. Clinicizzata Ospedale Civile di Pescara; Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

Introduzione. Le cisti ossee aneurismatiche sono una patologia che appartiene alla classe delle lesioni fibro-ossee tra le quali ricordiamo la displasia fibrosa, il fibroma ossificante e l'osteoblastoma benigno. Tra queste, le cisti ossee aneurismatiche rappresentano più un processo degenerativo che una lesione neoplastica. Più frequenti nelle donne che gli uomini, si presentano soprattutto tra la prima e la terza decade di vita. Il segmento osseo colpito, nel 70% dei casi le ossa lunghe o la colonna vertebrale, sviluppa al proprio interno una serie di cavità comunicanti piene di sangue. Molto raramente possono essere interessate le ossa piatte del cranio.

Obiettivi. Il nostro studio è volto a descrivere una patologia rara, evidenziandone le caratteristiche cliniche, morfologiche, anatomico-patologiche e radiologiche, mostrando come l'exeresi radicale permette la completa guarigione dalla malattia.

Materiali e metodi. Paziente femmina G.H.S. di 4 anni a seguito di comparsa di tumefazione dolente in sede retro auricolare destra veniva trasportata presso il Pronto Soccorso del nostro ospedale dove, dietro consulto pediatrico, eseguiva RMN del collo che mostrava in sede occipito-mastoidea destra lesione a carattere espansivo con improntazione cerebellare omolaterale e margini netti polilobulati, con contenuto fluido simil ematico e potenziamento di segnale parcellare dopo infusione di contrasto con evidenza di numerosi setti intraliesionali. Ricoverata presso la nostra Unità Operativa eseguiva angiografia cerebrale volta ad evidenziare eventuali vasi patologici. La piccola paziente veniva quindi sottoposta ad intervento chirurgico di asportazione della lesione espansiva segnalata; buono il decorso post-operatorio. La paziente è regolarmente seguita con controlli periodici clinici e radiologici, che mostrano l'assenza di residuo o recidiva accompagnato dal normale accrescimento osseo della sede trattata chirurgicamente.

Risultati e conclusioni. La cisti ossea aneurismatica è così definita per l'aspetto macroscopico di cavità cistiche multi-settate piene di sangue circondato da tessuto fibroso compresso piuttosto che dall'endotelio. La cisti ossea aneurismatica è una lesione espansiva benigna che crescendo erode il tessuto osseo circostante, mimando così una lesione maligna. Per quanto riguarda all'eziopatogenesi sono state prese in considerazione le anomalie vascolari dell'osso, le emorragie intramidollari, le lesioni neoplastiche primitive dell'osso o i traumi come primum movens della malattia. Dal 3 al 6% delle cisti ossee aneurismatiche sono localizzate a livello delle convessità del cranio, mentre la base cranica rimane una localizzazione molto rara. L'aspetto radiografico mostra in genere una lesione espansiva cistica, con immagine ad alveare o a bolla di sapone, la TAC evidenzia invece la struttura ossea della lesione, mentre la RMN mostra elevata intensità di segnale suggestiva di vecchi coaguli e la bassa intensità di segnale periferico della capsula ossea. L'angiografia cerebrale può essere utile per evidenziare eventuali afferenze arteriose, di solito assenti, o shunt artero-venosi o circolazioni patologiche all'interno della lesione. La semplice curettage chirurgica espone ad un elevato rischio di recidiva, circa il 59% dei casi, e per tale motivo dovrebbe essere seguita da radioterapia; la completa asportazione della lesione è associato invece ad una eccellente prognosi a lungo termine e, quando possibile, dovrebbe essere il trattamento d'elezione.



METASTASI DEL SETTO PELLUCIDO DA CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE: CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA

A. Cuoci, D. Intraina, E. Bianchini, A. Scogna, F. Bossi, R. Buonaguidi

U.O. Clinicizzata Ospedale Civile di Pescara; Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

Introduzione. Il setto pellucido è una struttura mediana dell'encefalo che, nonostante la piccola taglia, può andare incontro ad una serie di varianti anatomiche, anomalie congenite e lesioni acquisite. Le neoplasie del setto pellucido sono circa lo 0.5% dei tumori intracranici; di queste, le più frequenti sono il neurocitoma centrale, l'astrocitoma sub-ependimale a cellule giganti ed il subependimoma; rari sono gli astrocitomi, gli oligodendrogliomi e gli oligoastrocitomi, lo spongiblastoma unipolare, le lesioni a basso grado con aspetti istologici di tumore neuro epiteliale disembrionoplastico, lo schwannoma intracranico non associato a nervi cranici, i meningiomi, il teratoma cistico ed il coriocarcinoma; ancora più rare sono le lesioni tumorali metastatiche. D'altro canto il carcinoma renale è caratterizzato da varie e a volte ancora poco chiare manifestazioni, comprese le localizzazioni metastatiche che, dopo i polmoni, i linfonodi e lo scheletro colpiscono, nel 5-10% dei casi, il cervello, in sedi anche rare, forse in relazione alla vascolarizzazione del tumore e delle sue localizzazioni secondarie. **Obiettivi.** Il nostro studio si propone di individuare il miglior approccio terapeutico ad una lesione metastatica del setto pellucido, andando ad individuare nella letteratura scientifica internazionale eventuali precedenti e correlazioni alla singolare localizzazione.

Materiali e metodi. Paziente di 63 anni D.F.P. giungeva alla nostra osservazione per difficoltà nella stazione eretta e nella deambulazione; riferito nei due mesi precedenti deficit nella concentrazione. Eseguiva pertanto TC cranio ed RMN dell'encefalo senza e con contrasto che documentavano neoplasia intracerebrale a margini policiclici ad origine dal setto pellucido, dall'aspetto prevalentemente iperdenso alla TAC con intenso e disomogeneo potenziamento di segnale alla RMN dopo somministrazione di gadolinio, in quadro di idrocefalo ostruttivo sopratentoriale. Il paziente veniva pertanto sottoposto il giorno stesso ad intervento neurochirurgico di ventricolistomia destra con posizionamento di serbatoio di Ommaya; due giorni dopo, veniva quindi sottoposto ad asportazione chirurgica della neoplasia intraventricolare destra a partenza dal setto pellucido per via trans-callosa con rimozione del serbatoio di Ommaya e del catetere intraventricolare. La referatazione istologica deponiva per localizzazione secondaria da carcinoma renale a cellule chiare. Si proseguiva quindi con studio di scintigrafia ossea, che mostrava area di iperattività ossea in sede mascellare sinistra ed iliaca sinistra, TC del bacino che confermava area osteolitica dell'ileo a sinistra, TC torace-addome e pelvi che documentava neoformazione a carico del rene sinistro, metastasi surrenalica destra e metastasi nodulari multiple a carico del polmone bilateralmente. Il paziente veniva indirizzato presso l'Unità Operativa di Oncologia del nostro Ospedale per il proseguimento dell'iter terapeutico.

Risultati e conclusioni. In accordo con la letteratura internazionale la resezione chirurgica di una metastasi da carcinoma renale a cellule chiare migliora sensibilmente la sopravvivenza del paziente. Se l'esordio clinico della patologia di base è correlato alla metastasi cerebrale l'intervento chirurgico è indispensabile sia per la risoluzione della sintomatologia neurologica che per giungere ad una chiara diagnosi istopatologica finalizzata all'istituzione di un appropriato iter terapeutico. La letteratura scientifica suggerisce infine che non vi sarebbero localizzazioni preferenziali di tali metastasi nel cervello, salvo una prevalenza relativa all'encefalo sopratentoriale.

SOX2 E STAMINALITÀ NEI GLIOMI E LORO LINEE CELLULARI

L. Annovazzi*, V. Caldera*, M. Mellai*, E. Andreoli*, A. Comino^o, C. Mocellini^o, D. Schiffer*

*CNBO (Vercelli) - Fondazione Policlinico di Monza / Università di Torino;

^oOspedale Santa Croce e Carle, Divisione di Patologia, Cuneo

Introduzione. SOX2 è un gene a singolo esone, privo di introini, localizzato sul cromosoma 3q26.3 – q27, appartenente alla famiglia di fattori di trascrizione SOX. Durante lo sviluppo embrionale, SOX2 è altamente espresso a livello del sistema nervoso centrale nelle cellule staminali e nei progenitori neurali in proliferazione; viene regolato in basso e scompare quando la cellula neurale esce dal ciclo cellulare e si differenzia. La sua presenza sembra inibire la neurogenesi.

Obiettivi. obiettivo dello studio è stato valutare l'espressione e il ruolo di SOX2 nei gliomi in rapporto alla proliferazione cellulare e alla staminalità del fenotipo.

Materiali e Metodi. L'analisi di SOX2 è stata effettuata su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina derivati da 3 cervelli sani e da 162 gliomi operati (104 glioblastomi multiformi, 6 astrocitomi anaplastici e 5 diffusi, 9 oligodendrogliomi anaplastici e 16 oligodendrogliomi, 5 ependimomi, 4 medulloblastomi, 1 neurocitoma centrale e 12 meningiomi) e su 15 linee cellulari derivate da colture primarie di glioblastomi. Sono state utilizzate metodiche di immunistochimica, immunofluorescenza, Western blotting e Real Time PCR (Gene Copy Number) per valutare l'eventuale amplificazione del gene.

Risultati e Conclusioni. I dati dell'immunistochimica mostrano che SOX2 perlopiù non è espresso nel tessuto cerebrale sano, ad eccezione delle cellule di Purkinje del cervelletto e di alcuni nuclei di glia dell'ippocampo e del talamo. La sua espressione è risultata crescere con la malignità dei glomi, raggiungendo il massimo negli oligodendrogliomi anaplastici e nei glioblastomi. I risultati del Western blotting confermano tali dati. L'amplificazione del gene (>3 copie del gene) è stata riscontrata nell'11,1% degli oligodendrogliomi anaplastici e nel 14,4% dei glioblastomi. Mediante immunofluorescenza, le neurosfere (6 casi) hanno mostrato un'intensa positività nucleare e amplificazione del gene, mentre nelle cellule aderenti la positività è apparsa scarsa e irregolarmente citoplasmatica, confermata da una banda di debole intensità in Western blotting. Quasi tutti i tumori da cui si sono sviluppate le neurosfere hanno mostrato amplificazione genica di SOX2.

In conclusione, SOX2 marca gli elementi cellulari indifferenziati, controlla la proliferazione cellulare durante l'embriogenesi ed è amplificato negli elementi in stato di staminalità. Esso pertanto appare come un marker di staminalità.



SARCOMA GRANULOCITICO INTRACRANICO CON IMPIANTO DURALE: PRESENTAZIONE DI UN CASO

A. Barbanera^o, M. Vitali^o, G. Spena^o, G. Longo^o,
P.P. Versari^o

^oSOC Neurochirurgia, Ospedale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo,
Alessandria

Introduzione. Il sarcoma granulocitico (chloroma) è un raro tumore associato a leucemia mieloide. Quando si presenta come una lesione durale, entra in diagnosi differenziale con meningioma, metastasi o linfoma. Descrizione del caso. Un uomo con in anamnesi una leucemia mieloide acuta è giunto alla nostra attenzione per il riscontro di una lesione extra-assiale, con impianto durale occipitale, radiologicamente compatibile con meningioma. E' stato sottoposto a intervento di asportazione della suddetta lesione. La diagnosi istologica è stata: sarcoma granulocitico. E' stato successivamente inviato in Ematologia per terapia adiuvante.

Conclusione. La diagnosi di sarcoma granulocitico va tenuta in considerazione in caso di riscontro di lesioni extra-assiali in pazienti con anamnesi positiva per disturbi ematologici. La chirurgia sembra essere una buona soluzione in caso di lesioni uniche in quanto permette la rimozione della lesione e la diagnosi istologica. Deve essere seguita però da un nuovo inquadramento ematologico per ristadiatura della malattia ematologica ed eventuale terapia adiuvante in quanto spesso il riscontro di sarcoma granulocitico precede una imminente crisi leucemica. Da qui l'importanza di non sottovalutare in tali pazienti lesioni anche piccole e paucisintomatiche confondibili per meningiomi passibili di semplice osservazione clinico-radiologica.

REST/NRSF NEL TESSUTO NERVOSO NORMALE, TUMORALE E NELLE LINEE CELLULARI

V. Caldera¹, E. Cattaneo², L. Conti², L. Crisafulli²,
M. Mellai¹, L. Annovazzi¹, D. Schiffer¹

¹CNBO (Vercelli) – Fondazione Policlinico di Monza/Università di
Torino

²Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Centro per la Ricerca
sulle Cellule Staminali, Università di Milano

Introduzione. REST (Repressor element-1 transcription factor) è un fattore di silenziamento appartenente alle proteine "zinc-finger" ed è espresso durante lo sviluppo in tessuti non neurali. La sua attivazione o inattivazione promuove o inibisce la differenziazione neuronale. Non è espresso nei neuroni adulti, tranne per alcune eccezioni ed è altamente espresso nelle cellule staminali neurali.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è stato valutare l'espressione di REST in tumori cerebrali e nelle linee cellulari tumorali.

Materiali e Metodi. REST è stato studiato su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina. In particolare sono stati analizzati 3 cervelli normali, 81 gliomi (50 glioblastomi, 10 astrocitomi, 10 oligodendrogliomi, 5 medulloblastomi, 4 ependimomi, 12 meningiomi) e 12 linee cellulari di glioblastoma. Le tecniche utilizzate sono state: immunocistochemica, immunofluorescenza, Western blotting e Real Time PCR.

Risultati e conclusioni. Nel cervello normale REST è risultato essere espresso nei nuclei gliali e solo in alcuni neuroni di aree specifiche, tra cui le cellule di Purkinje. Nei tumori tutti i nuclei sono risultati essere positivi per REST, con una maggiore intensità nei glioblastomi in particolare nelle aree ipercellulari, proliferanti e contenenti addensamenti vasali, e negli oligodendrogliomi anaplastici. Le neurosfere sono risultate essere intensamente positive, mentre le cellule aderenti negative. I risultati del Western blotting correlano con quelli dell'immunocistochemica. Non è stata vista amplificazione nelle neurosfere, mentre è stata vista in due tumori primitivi che hanno generato neurosfere.

REST può essere considerato un marker di staminalità o di uno stato di staminalità, che corrisponde ai cloni dedifferenziati più maligni, per effetto dell'accumulo di mutazioni o di eventi epigenetici i quali riacquisiscono le proprietà di staminalità.



MIXED TRA GANGLIOGLIOMA E LESIONE VASCOLARE. ESPERIENZA DI DUE CASI

B. Carangelo, C. Miracco^o, L. Palma, F.V. Muzii,
A. Mariottini, A. Zalaffi

Istituto di Neurochirurgia (Dir. Prof. L. Palma), Università degli Studi di Siena

^oIstituto di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Siena

Nel presente lavoro gli autori riportano la loro esperienza relativa al trattamento di due lesioni espansive intracraniche. Una a localizzazione della regione chiasmatica, l'altro a livello della fossa cranica posteriore. Entrambe le lesioni hanno presentato caratteristiche istologiche compatibili con ganglioglioma associate a componente vascolare. Vengono discusse le caratteristiche, cliniche, neuroradiologiche, chirurgiche ed anatomopatologiche e confrontate con i dati riportati in letteratura

DISPLASIA FIBROSA DEI SENI PARANASALI IN ETÀ PEDIATRICA: FOLLOW-UP CLINICO E NEURORADIOLOGICO DI UN CASO

D. De Carlo*, C. Carollo, I. Toldo*, D. D'Avella*,
M. Gatta*, P.A. Battistella*

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

§Istituto di Neuroradiologia, Università degli Studi di Padova,

^oDipartimento di Neurochirurgia, Università degli Studi di Padova

Introduzione. La displasia fibrosa cranica è una lesione non ereditaria, molto rara (meno dell' 1% delle lesioni primitive del tessuto osseo) ed è costituita da lesioni amartomatose, localmente espanse. Le deformità fronto-orbito-facciali, il coinvolgimento dei vari seni paranasali (orbitale, sfenoidale, mascellare) e i deficit da compressione dei nervi cranici ne rappresentano i sintomi principali. La diagnosi è neuroradiologica (TC/RMN) con conferma istologica (biopsia). Il trattamento di elezione è tipo chirurgico con escissioni parziali o totali. **Caso clinico.** Ragazzo di 24 anni, maschio, è stato valutato all'età di 9 anni per epistassi e cefalea mattutina di modesta intensità, associate a rinite purulenta solo parzialmente responsiva alla terapia farmacologica. All'esame neurologico viene riscontrato lieve deficit del campo visivo. Gli esami strumentali (Rx seni paranasali, TAC cerebrale con e senza mdc, RMN cerebrale e del massiccio facciale con e senza mdc), documentano la presenza di una massa estesa a livello dei seni paranasali (seno sfenoidale, mascellare destro e etmoidale), entrambi i seni cavernosi e tutta la regione sellare. All'esame istologico (biopsia rinofaringea) la lesione presenta caratteri di una displasia fibrosa. Rifiutato l'intervento chirurgico da parte della famiglia, il bambino è stato sottoposto a stretto follow-up neuroradiologico annuale, tutt'ora in corso, con riscontro di una parziale involuzione spontanea della massa stessa e rimaneggiamento interno di tipo cistico della lesione nota.

Discussione e conclusioni. La displasia fibrosa costituisce una patologia idiopatica, benigna, lentamente progressiva, ad eziologia sconosciuta. Nel 70% dei casi le lesioni sono singole (forma monostotica) mentre nel 30% dei casi possono coinvolgere molteplici ossa craniche (forma poliostotica).

Nella quasi totalità dei casi la terapia chirurgica consente l'escissione della massa volta a correggere le deformità facciali, ridurre la compressione sui nervi cranici e prevenire eventuali complicanze, rappresentate dall'aumento progressivo della massa stessa o dal rischio di trasformazione maligna (0.5%). Non vi è, però, al momento un approccio terapeutico uniforme. Nel nostro caso si è adottato un approccio conservativo ("wait and see") ed è stato effettuato un monitoraggio clinico e neuroradiologico per individuare precocemente eventuali problemi funzionali o estetici o un incremento della massa. In genere l'approccio conservativo è applicato in caso di piccole lesioni asintomatiche, mentre le lesioni di maggiori dimensioni, quasi costantemente sintomatiche, richiedono l'exeresi chirurgica. Nel nostro caso, invece, nonostante la lesione si presentasse, sin dall'inizio, molto estesa, dopo 15 anni di follow-up non si è reso necessario alcun intervento chirurgico e il paziente si è mantenuto costantemente asintomatico con una sensibile involuzione spontanea della massa alle RMN seriate.



METASTASI CEREBRALI DA MELANOMA: OSSERVAZIONI CLINICO-PATOLOGICHE SU UNA SERIE DI 84 PAZIENTI

M. Salvati[°], L. Pescatori[°], M. Piccirilli[°],
D. Cannizzaro[°], A. D'Elia[°], A. Frati[°], A. Nardone[°],
J. Lenzi[°], E. Passacantilli[°], A. Santoro[°]

[°]Dipartimento di Neuroscienze – Neurochirurgia, Policlinico Umberto I, Università di Roma “Sapienza”

Introduzione. Il melanoma è il tumore più frequente quarta causa metastasi cerebrali dopo il polmone, della mammella e dei tumori di origine sconosciuta. L'incidenza di metastasi cerebrali in pazienti con melanoma varia 6-43% in serie clinica e 12-74% in studi autoptici, con un incremento annuo del 2%.

Obiettivi. Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di analizzare il ruolo dei aggressivo behaviour chirurgica e radioterapia postoperatoria e radiochirurgia nel trattamento di pazienti affetti da metastasi cerebrali da melanoma.

Materiali e metodi. 84 pazienti (46 maschi, 38 femmine, età media 44 anni) con metastasi cerebrale singola melanoma sottoposti a chirurgia a “Policlinico Umberto I” Hospital di Roma 1997-2007 sono stati studiati retrospettivamente. Follow-up è stato di almeno 2 anni. Dal gennaio 20, l'intervento chirurgico è stato eseguito con l'ausilio di neuronavigazione, il monitoraggio neurofisiologico e la mappatura corticale. Durante i primi anni della nostra serie (1997-2002), tutti i pazienti sono stati routinely prevista per radioterapia (WBRT), come trattamento adiuvante post-operatoria. Dal 201, WBRT è stato raramente eseguite durante la radiochirurgia è stata impiegata in caso di piccole lesioni residue o ricorrenti.

Risultati. Dei 84 pazienti, 52 hanno ricevuto terapia adiuvante post-operatoria: (36 WBRT, 9 radiochirurgia, 7 WBRT e radiochirurgia). 32 pazienti sono stati trattati con sola chirurgia. Brain recidive sono state osservate in 44 casi. In 9 di questi pazienti recidiva cervello era locale (7 ri-operato, 2 trattati con radiochirurgia). Nei restanti 35 casi, la ricorrenza del cervello si è verificato in una localizzazione diversa da quella metastasi prima. Di questi pazienti, 26 sono stati sottoposti una seconda operazione, 2 sono stati trattati radiosurgically e 7 hanno ricevuto alcun trattamento a tutti. medio di sopravvivenza nei pazienti della nostra serie è stata del 10,6 mesi dopo la metastasi cerebrale era stata scoperta. Nessuno dei pazienti in cui la rimozione è stata totale parziale è sopravvissuto per più di 6 mesi dopo il trattamento chirurgico. Ad 1 anno di follow-up, il tasso di sopravvivenza era del 52% (32 pazienti), mentre solo 12 pazienti erano ancora vivi dopo 2 anni. Tre anni dopo l'insorgenza della metastasi cerebrali, 5 pazienti (6%) erano ancora vivi.

Conclusione. Questo studio retrospettivo su pazienti con metastasi cerebrali melanoma conferma il ruolo importante del trattamento chirurgico aggressivo nella gestione di questa malattia. Il trattamento adiuvante è ancora oggetto di discussione. I pazienti trattati con radiochirurgia adiuvante ha dimostrato una migliore sopravvivenza e un migliore controllo locale della patologia mentre non siamo riusciti a prova qualsiasi rilevanti vantaggi nell'uso di WBRT postoperatorio. I nostri risultati dimostrano che la re-intervento di recidive locali ea distanza cervello è consigliabile perché migliora sia la sopravvivenza e la qualità della vita, sollevando sintomi neurologici.

GLIOBLASTOMA MULTIFORME CON INVASIONE TRANSDURALE E CRESCITA IN FOSSA NASALE REPORT DI UN CASO TRATTATO IN MANIERA MULTIMODALE

B. Fazzolari[°], A. D'Elia[°], M. Salvati^{°1}, S. Pandolfi[°],
F. Caramia*, F. Santoro*, M. Antonelli[°], J. Lenzi[°],
A. Nardone[°], C.P. Delfinis[°], V. Valentini§, A. Santoro[°]

[°]Department of Neurological Sciences – Neurosurgery, Policlinico Umberto I, University of Rome “Sapienza”

*Department of Neurological Sciences-Neuroradiology, University of Rome “Sapienza”, Rome

§Department of Maxillofacial surgery. Policlinico Umberto I, University of Rome “Sapienza”

INeurosurgery department, INM Neuromed IRCCS, Pozzilli (Is)

Introduzione. Il glioblastoma multiforme (GBM) è il tumore più aggressivo primario del sistema nervoso centrale negli adulti. La sua crescita è stata sempre descritta localmente invasive; di rado questo tumore pass dura madre e invadono le strutture extracraniche.

Case report. Presentiamo un caso di GBM, che si è verificato in un uomo di 39 anni, con il coinvolgimento finale della cavità nasale; Questo paziente è stato operato in neurochirurgia per l'unità di tre volte, e regime di chemioterapia personalizzata è stato somministrato, raggiungendo un controllo della malattia per più di tre anni.

Conclusioni. Ci sono solo 9 casi descritti in letteratura che mostra questo modello di crescita, uno di questi con le caratteristiche sarcomatosa. invasione dura madre si era verificato per la continuità. ultimo caso è stato descritto nel 1998.



CISTI NEUROENTERICA DELLA CISTERNA BULBO-PONTINA DALL'INSOLITO ASPETTO RADIOLOGICO: CASE REPORT

A. Della Puppa*, M. Rossetto*, R. Manara[^],
E. Orvieto[§], D. d'Avella*, R. Scienza*

*Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova
[^]Unità Operativa di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera
Università di Padova, Padova, [§]Unità Operativa di Anatomia
Patologica, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

Introduzione. Le cisti neuroenteriche sono lesioni di origine endotermica e dal comportamento biologico benigno. Sono formate da epitelio cubico o colonnare secernente e si localizzano più frequentemente a livello mediastinico, addominale e pelvico. All'interno del sistema nervoso centrale la localizzazione più frequente è il canale midollare, più raramente la fossa cranica posteriore. La diagnosi radiologica si basa sul caratteristico aspetto in risonanza magnetica di ipo-intensità in T1 ed iper-intensità in T2. La terapia di scelta è l'exeresi chirurgica senza necessità di terapie adiuvanti.

Obiettivi. Segnalare un insolito aspetto radiologico in un caso di cisti neuroenterica presentatasi con iper-intensità di segnale nelle sequenze T1 ed ipo-intensità di segnale nelle sequenze T2. Tale aspetto può rendere difficoltoso definire pre-operatoriamente la natura di questo tipo di lesione.

Materiali e Metodi. Riportiamo il caso di una giovane donna di 34 anni giunta alla nostra osservazione per episodi di cefalea associati a vomito in assenza di deficit neurologici. La RM cerebrale senza e con mezzo di contrasto evidenziava la presenza di una vasta lesione espansiva della cisterna bulbo-pontina, determinante compressione sul tronco cerebrale, iperintensa in T1 ed ipointensa in T2, senza variazione di segnale dopo somministrazione del mezzo di contrasto. L'angiografia cerebrale eseguita per completamento diagnostico non evidenziava anomalie vascolari. La paziente veniva quindi sottoposta ad intervento chirurgico mediante approccio retromastoideo, ed asportazione completa di una lesione capsulata: l'esame istologico deponeva per cisti neuroenterica contenente materiale amorfo proteinaceo.

Risultati e conclusioni. Le cisti neuroenteriche sono lesioni benigne di origine endotermica. Nel sistema nervoso centrale sono rare e si localizzano più frequentemente nel canale vertebrale. Radiologicamente presentano un caratteristico aspetto in RM: ipointensità nelle sequenze T1 ed iperintensità nelle sequenze T2. Tuttavia, nel caso riportato, la cisti si presentava iperintensa in T1 ed ipointensa in T2. In letteratura viene riportato un altro caso con le medesime caratteristiche radiologiche (1); sulla base delle considerazioni riportate dagli autori e del riscontro intraoperatorio del caso riportato, sembra che la variazione di segnale osservata si attribuisce ad un'elevata concentrazione proteica nel cavo cistico che, seppur raramente, si può verificare. Riportiamo questo caso per segnalare un inusuale aspetto radiologico che può rendere difficoltosa la diagnosi pre-operatoria delle cisti neuroenteriche.

Bibliografia

1. Shakudo M, Inoue Y, Ohata K, Tanaka S (201): Neuroenteric Cyst with alteration of signal intensity on Follow-up MR Images. AJNR 22:496-498.

CO-LOCALIZZAZIONE DI MENINGIOMA E CRANIOFARINGIOMA. UNA RARA EVENIENZA

A. Della Puppa*, G. Del Moro*, M. Rossetto*,
R. Manara[#], E. Orvieto[^], L. Tosatto*, D. d'Avella,
R. Scienza*

*Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova
[#]Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Università di
Padova, Padova
[^]Unità di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Università di
Padova, Padova

Introduzione. Il meningioma e il craniofaringioma rappresentano due entità patologiche ben definite e distinte tra loro accomunate tuttavia dalla possibilità di svilupparsi in regioni intracraniche comuni, quali quella parasellare. L'età del paziente alla diagnosi e le caratteristiche radiologiche costituiscono punti fondamentali ai fini di una corretta diagnosi pre-operatoria che è indispensabile per un corretto approccio terapeutico. Infatti sia il craniofaringioma che il meningioma, per quanto caratterizzati da un comportamento biologico benigno e quindi da una prognosi sostanzialmente buona, necessitano di specifiche strategie di trattamento. La possibile co-localizzazione delle due lesioni, tale da indurre ingannevolmente il clinico a considerarle come un'unica lesione a causa della stretta contiguità, è un evento estremamente raro. Ne descriviamo un caso recentemente giunto alla nostra osservazione per le importanti implicazioni diagnostiche e terapeutiche che ne conseguono.

Caso Clinico. Una donna di 81 anni riferiva da circa un mese cefalea bifrontale ingravescente, emianopsia bitemporale con progressiva perdita del visus dell'occhio sinistro. L'esame obiettivo, eccezione fatta per i disturbi visivi, era nella norma. I parametri bioumorali e l'assetto ormonale risultavano normali in relazione a sesso ed età. Alla RMN encefalica con gadolinio si osservava una lesione espansiva apparentemente unica del planum sfenoidale composta da una porzione anteriore solida che assumeva uniformemente il mezzo di contrasto, e da una parte posteriore soprasellare che risultava disomogenea e multicistica. Dato il rapido peggioramento della sintomatologia nonostante un tentativo terapeutico con corticosteroidi la paziente veniva sottoposta ad asportazione della lesione per via craniotomica con il duplice obiettivo di decompressione delle vie ottiche e di formulazione di una diagnosi istologica. Tuttavia, intra-operatoriamente la lesione appariva composta da due distinti tumori strettamente contigui, corrispondenti alle due componenti evidenziate radiologicamente, che all'analisi anatomopatologica risultavano essere un meningioma e un craniofaringioma. Vista la radicalità dell'asportazione e l'età della paziente non si procedeva ad ulteriori trattamenti.

Discussione e Conclusioni. Il riscontro di un meningioma e di un craniofaringioma nel medesimo paziente è un'evenienza rara, ed ancor di più la loro co-localizzazione, descritta ad oggi solamente in altri due casi (1,2). Nella paziente descritta la lesione presentava delle caratteristiche radiologiche atipiche, difficilmente inquadrabili negli istotipi delle lesioni solitamente insorgenti in quella sede. Inoltre, l'età costitutiva un ulteriore elemento ingannevole vista la rarità dell'insorgenza del craniofaringioma in soggetti al di sopra dei settant'anni. Il caso discusso presenta a nostro avviso interessanti implicazioni sia di carattere diagnostico che terapeutico. Infatti, in caso di lesioni parasellari dalle caratteristiche radiologiche inusuali l'ipotesi di una co-localizzazione di meningioma e craniofaringioma è un'ipotesi che seppur rara va tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale. Ciò potrebbe assumere un'importanza ancor maggiore dal punto di vista terapeutico. Infatti, non è infrequente che un paziente, soprattutto se anziano, affetto da neoplasia del basicranio venga sottoposto a trattamento radiante o di altro tipo senza una diagnosi istologica. In caso



di assenza di risposta al trattamento l'ipotesi di co-localizzazione di due diverse lesioni contigue dovrebbe essere presa in considerazione tra le possibili spiegazioni.

Bibliografia

1. Fox JL. (1991) Meningiomas and associated lesions. In: Al-Mefty O (ed) Meningiomas. Raven Press, New York, pp 129-36.
2. Maiuri F, Cappabianca P, Iaconetta G, Esposito F, Messina A (2005) Simultaneous presentation of meningiomas with other intracranial tumours. Br J Neurosurg. 19:368-75.

LIPONEUROCITOMA CEREBELLARE: UN TUMORE PRIMARIO CEREBRALE RARO CON PROGNOSI ETEROGENEA

M. Eoli*, E. Anghileri*, P. Ferroli[^], B. Pollo^o, G. Tringali[^], E. Zekaj[^], C.L. Solero[^], G. Finocchiaro*

*Unità Operativa di Neuro-oncologia Molecolare, [^]Divisione di Neurochirurgia, ^oDivisione di Neuropatologia, Fondazione IRCCS C. Besta, Milano

Introduzione. Il liponeurocitoma cerebellare (LPN) è un raro tumore del sistema nervoso centrale, recentemente riconosciuto come entità clinico-patologica distinta dal medulloblastoma: nel 20 venne descritto fra i tumori glioneuroni nella classificazione della World Health Organization (WHO). Il LPN tipicamente si sviluppa in età adulta e presenta una prognosi favorevole rispetto al medulloblastoma. Originariamente considerato come neoplasia di grado I, dal 2007 la WHO lo incluse fra i tumori di grado II, data la segnalazione di alcuni casi ricorrenti. Finora sono stati riportati 42 casi di LPN in letteratura, e 10 di questi recidivanti. Ad eccezione di uno (Jenkinson et al, 2003), non ci sono report riguardo l'uso di chemioterapia. **Obiettivi.** Individuare elementi anatomico-patologici, radiologici e clinici che orientino nella valutazione della prognosi del LPN ed eventuale chemioterapia mirata.

Materiali e metodi. Fra tutte le diagnosi istologiche di tumori primari cerebrali del nostro Istituto negli ultimi 30 anni sono stati individuati 3 casi di LPN. Si è rivalutata la storia clinica e la documentazione radiologica. Sono stati ulteriormente indagati i campioni istologici studiando eventuali pathway coinvolti.

Risultati e Conclusioni. I 3 casi comprendono: una donna di 40 anni, con lesione vermiana, sottoposta a resezione chirurgica subtotale e asintomatica fino a 9 anni dopo la diagnosi. Una giovane donna con una lesione ponto-cerebellare: trattata consecutivamente con chirurgia, radioterapia e chemioterapia con beneficio fino a 6 anni dopo, quando presentava una recidiva: veniva reimpostata terapia chemioterapica. Tuttavia la lesione progrediva e la paziente era sottoposta ad un secondo intervento chirurgico, con parziale resezione. Una donna con lesione cerebellare, sopravvissuta a 8 anni.

Le vie coinvolte nella tumorigenesi del LPN non sono state estesamente investigate. Una review anatomico-patologica di 20 casi riportava la mancanza delle alterazioni tipiche del medulloblastoma, quali l'isocromosoma 17q, la mutazione PTCH, e l'alterazione nei geni coinvolti della via di Wnt (APC, β -catenin). Inoltre, si riscontrarono mutazioni di TP53 (Horstmann et al, 2004). Il nostro interesse ci spinge a studiare ulteriormente i meccanismi intracellulari alterati che sostengono il LPN.

Bibliografia

1. Horstmann S, Perry A, Reifenberger G et al. Genetic and expression profiles of cerebellar liponeurocytomas. Brain Pathol. 2004 Jul; 14(3): 281-9.
2. Jenkinson MD, Bosma JJ, Du Plessis D et al. Cerebellar liponeurocytoma with an unusually aggressive clinical course: case report. Neurosurgery. 2003 Dec; 53(6):1425-7.



SCHWANNOMA MELANOTICO SPINALE RARA ENTITÀ

A.C. Gallo, G. Oliva, M. Natale, R. D'Avanzo,
M. Rotondo, A. Moraci

Dipartimento di Neurochirurgia, Seconda Università di Napoli

Introduzione. Lo schwannoma melanotico è una rara forma di tumore pigmentato, per la presenza di melanina allo interno delle cellule di schwann. Il picco di incidenza è nella IV decade di vita. La localizzazione più frequente è quella assiale (46% di casi), sono state descritte localizzazioni allo stomaco, ossa, cuore, polmoni, fegato, cute ed a livello spinale con manifestazioni neurologiche causate da compressione a carico dei nervi somatici e del sistema nervoso autonomo.

Obiettivi. Evidenziare l'importanza di un corretto inquadramento di questa patologie, sovente confuse con altri tipi di neoplasie, a causa di comportamenti biologici simili che determinano errori diagnostici.

Materiali e metodi. Donna di 47 anni si ricoverava presso il nostro Dipartimento per una sintomatologia clinica caratterizzata da paraparesi, parestesie e disestesie a carico della regione anteriore della coscia sinistra con algie agli arti inferiori durante la stazione eretta. La Rm lombosacrale con gadolinio evidenziava voluminosa neoformazione, di relativa intensità con netto enhancement dopo infusione di m.d.c., intradurale extramidollare a clessidra occupante il canale spinale a livello L2 e L3 con estrinsecazione intra ed extra foraminale sinistra. Si ipotizzava Neurinoma della radice L2. All'intervento chirurgico si repertava all'interno dell'astuccio durale grossa neoformazione di colore scuro, vascolarizzata di consistenza carnosa. La neoformazione comprimeva e dislocava il midollo presentando una quota laterale intra ed extraforaminale a livello L2-L3. Fu eseguita laminectomia ed arrectomia L2-L3 dal lato sinistro; incisa la capsula della neoplasia, si asportò la sua quota intra ed extraforaminale della voluminosa formazione intradurale. Il decorso postoperatorio fu regolare, con remissione della sintomatologia algica, sensitiva con miglioramento della paraparesi. L'esame istologico evidenziava proliferazione e densità medio-bassa di nidi cellulari ovulari talora fusati con accumulo intracitoplasmatico di pigmento melanotico. Quadro morfologico ed istochimico coerenti con Schwannoma melanotico.

Conclusioni. Lo schwannoma melanotico si caratterizza per il ricco pigmento presente all'interno delle cellule di schwann. L'ipotesi istogenica più accreditata, è che derivi da melanociti intradermici (origine delle cellule di schwann dai manicotti dermici) oppure si ipotizza una migrazione di elementi melanofori provenienti dal tessuto di impianto della neoplasia nella neoplasia stessa. Facilmente i tumori embrionali possono confondersi con altre neoplasie. Una diagnosi differenziale con gli schwannomi tipici può essere effettuata per la presenza di cellule epitelioidi e del pigmento; ambedue i tipi di lesione hanno lenta crescita, possono raggiungere grosse dimensioni e contraggono rapporti con strutture nervose. Il comportamento del tumore alla RM è legato alla quantità di melanina: l'abbondante presenza del pigmento, causa infatti accorciamento del tempo di rilassamento T1 e T2. Alla RM, infatti, appaiono iso-intensi in T1, spesso iper-intensi. Si distinguono dai meningiomi, che di solito sono iso-intensi, e dagli schwannomi tipici che quasi sempre appaiono ipo-intensi. In T2, sono ipo-intensi con poche eccezioni. Lo Schwannoma melanotico è un tumore istologicamente benigno, che ha potenzialità di trasformazione maligna è da considerarsi pertanto una neoplasia borderline che richiede un precoce trattamento chirurgico; la radioterapia è riservata ai casi di rimozione parziale.

METASTASI DEI PLESSI CORIOIDEI DEI VENTRICOLI LATERALI: DESCRIZIONE DI DUE CASI

G. Grimod, R. Merli, N. Quadri, A. Lanterna,
M. Sicignano, C. Brembilla, F. De Gonda, F. Biroli

UO Neurochirurgia Ospedali Riuniti Bergamo

Due casi di localizzazioni metastatiche dei plessi corioidei dei ventricoli laterali.

Nell'anno 2009-2010 sono stati operati presso la nostra UO 12 casi di lesioni ventricolari. 3 meningiomi, 3 cisti colloidali, 3 ependimomi 1 papilloma e 2 casi di lesioni metastatiche di plessi corioidei.

Inizialmente la diagnosi presunta era di lesione primitiva dei plessi mancando di fatto un'anamnesi positiva per lesione sistemica. Dall'indagine istologica sono risultati essere metastasi da carcinoma gastrico e tumore renale. Tale reperto è stato diagnostico in entrambi i casi dal momento che i pazienti presentavano un'anamnesi remota e prossima negativa per elementi di rilievo.

Sono riportati pochi casi in letteratura di metastasi dei plessi corioidei in tumore solitario. Solitamente tali localizzazioni sono specifiche del tumore renale.

Da un punto di vista prognostico tale reperto non modifica la storia naturale della patologia rimanendo di fatto una constatazione aneddotica e curiosa.



TRATTAMENTO CHIRURGICO DI UNA METASTASI SINGOLA DEL RACHIDE CERVICALE (SOSTITUZIONE DEL CORPO VERTEBRALE E FUSIONE). NOSTRA ESPERIENZA E REVISIONE DELLA LETTERATURA

F. Romeo, S. Toscano, M. Santangelo, V. Fumai, G. Settembrini, G. Maddalena, A. D'Agostino

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "A. Perrino", Brindisi

Introduzione. Le metastasi vertebrali rappresentano la più frequente sede di lesione ripetitiva ossea; il 10% dei casi interessa il rachide cervicale. Il trattamento chirurgico rimane tuttora controverso, ma la letteratura più recente sembra suggerire in pazienti selezionati interventi chirurgici più aggressivi (multidisciplinari e ricostruttivi) per ottenere la massima resezione della lesione metastatica con risultati migliori nell' "outcome" del paziente sia in termini di qualità di vita che, in alcuni casi, di sopravvivenza.

Presentazione dei casi clinici

Caso clinico 1. Donna di 36 anni. Storia nota di neoplasia etmoidale infiltrante la fossa cranica anteriore e la regione orbitaria sinistra (exeresi chirurgica, giugno '07; isto = carcinoma neuroendocrino). Nell'immediato post-operatorio ha eseguito radioterapia sul residuo di malattia (54 Gy in 30 sedute). Nel gennaio '09 nuovo intervento chirurgico per recidiva locale; in seguito terapia con Somatostatina. A distanza di otto mesi evidenza di progressione locale (trattamento radiante palliativo).

Nel dicembre '09 giunge alla nostra osservazione: quadro clinico caratterizzato da cervicalgia persistente ed iniziale tetraparesi. Uno studio TC + RM con m.d.c. documentava la presenza di una frattura patologica di C3 (alterazione strutturale completa di C3 con iniziale compressione midollare). Trattamento chirurgico di somatectomia di C3 e ricostruzione/fusione con protesi Ulrich ADD plus. Decorso post-operatorio regolare; rapido miglioramento della obiettività neurologica e riduzione della sintomatologia algica. La diagnosi istologica è stata: metastasi da carcinoma neuroendocrino.

Caso clinico 2. Uomo di 51 anni. Storia nota di neoplasia polmonare in assenza di indicazione chirurgica. In corso di chemio-radioterapia nel gennaio '10 giunge alla nostra osservazione con un quadro clinico caratterizzato da cervico-brachialgia. Uno studio TC + RM con m.d.c. documentava la presenza di una frattura patologica di C4 (alterazione strutturale neoplastica di C4 con iniziale compressione mielo-radicolare). Trattamento chirurgico di somatectomia di C4 e ricostruzione/fusione con protesi Ulrich ADD plus. Decorso post-operatorio regolare; risoluzione della sintomatologia algica e rapido miglioramento della obiettività neurologica. La diagnosi istologica è stata: metastasi da adenocarcinoma scarsamente differenziato.

Conclusioni. Il trattamento chirurgico delle metastasi vertebrali ha lo scopo di decomprimere il midollo e/o le strutture radicolari, di eseguire una escissione della lesione quanto più radicale possibile, di fare diagnosi di natura del tumore, di stabilizzare il segmento vertebrale eventualmente instabile. E' necessaria una accurata selezione del paziente attraverso i seguenti criteri di inclusione: condizioni generali del paziente (Karnofsky Performance Status), stabilizzazione della malattia oncologica ed aspettativa di vita superiore ai tre mesi (Tokuhashi Score), deficit neurologico parziale o completo con esordio da non più di 12-24 ore. Nei due casi riportati l'intervento chirurgico (che va sempre associato al trattamento sistemico del tumore primitivo) ha effettivamente migliorato la qualità di vita dei pazienti con il controllo della sintomatologia dolorosa e delle condizioni neurologiche attraverso un approccio radicale (sostituzione del corpo vertebrale + stabilizzazione) che anche la revisione della letteratura più recente associa ad un basso tasso di morbilità.

METASTASI CEREBELLARE DA CARCINOMA EPITELIALE OVARICO. PRESENTAZIONE DI DUE CASI CLINICI E REVISIONE DELLA LETTERATURA

F. Romeo, S. Toscano, V. Conserva, M.M. Fina, P. Proto, E. Alloro*, A. D'Agostino

U.O. di Neurochirurgia, Ospedale "A. Perrino", Brindisi
*Servizio di Radiologia, Ospedale "A. Perrino", Brindisi

Introduzione. Il carcinoma ovarico è una neoplasia frequente nelle donne, ma le metastasi cerebrali e/o cerebellari sono rare (0.5 - 1%). Gli Autori descrivono due casi di pazienti con storia nota di carcinoma ovarico e completa remissione loco-regionale della malattia giunti a distanza di alcuni anni alla nostra osservazione con una metastasi cerebellare singola.

Presentazione dei casi clinici

Caso clinico 1. Donna di 72 anni con storia nota di carcinoma ovarico (diagnosi nel 203, sottoposta a trattamento chirurgico e chemioterapia). A distanza di quattro anni giunge alla nostra osservazione con un quadro clinico lentamente ingravescente di paraipostenia e disturbi dell'equilibrio; recente esordio di cefalea e vomito. Un esame TC ed una RM encefalo senza e con mezzo di contrasto avevano documentato la presenza di una voluminosa lesione espansiva in sede emisferica cerebellare mediana-paramediana sinistra (diametro massimo di 4.5 x 2.7 cm, disomogeneo enhancement dopo somministrazione di m.d.c., edema perilesionale con discreto effetto massa sul quarto ventricolo). Condizioni generali buone (remissione della malattia oncologica, Karnofsky score 10). L'esame obiettivo neurologico aveva rilevato una lieve ipotonia a carico dell'arto inferiore di sinistra, dismetria con "frenage" alla prova indice-naso a sinistra. Intervento chirurgico di craniectomia suboccipitale mediana-paramediana sinistra ed exeresi in blocco della lesione. Diagnosi istologica = metastasi da carcinoma scarsamente indifferenziato compatibile con origine ovarica. Il decorso post-operatorio è stato regolare, con una rapida ripresa del quadro clinico-neurologico. La paziente è stata pertanto inviata ai colleghi della Oncologia e della Radioterapia per la prosecuzione dell'iter terapeutico.

Caso clinico 2. Donna di 67 anni con storia nota di carcinoma ovarico (diagnosi nel 206, sottoposta a trattamento chirurgico e chemioterapia). A distanza di tre anni giunge alla nostra osservazione con un quadro clinico lentamente ingravescente di ipertensione endocranica. Un esame TC ed una RM encefalo senza e con mezzo di contrasto avevano documentato la presenza di una voluminosa lesione espansiva in sede emisferica cerebellare destra (diametro massimo di 4.5 cm, disomogeneo enhancement dopo somministrazione di m.d.c., edema perilesionale con effetto massa sul quarto ventricolo). Condizioni generali buone (remissione della malattia oncologica, Karnofsky score 10). L'esame obiettivo neurologico aveva rilevato una dismetria con "frenage" alle prove cerebellari a destra. Intervento chirurgico di craniotomia suboccipitale paramediana destra ed exeresi in blocco della lesione. Diagnosi istologica = metastasi da carcinoma ovarico. Il decorso post-operatorio è stato regolare, con una rapida ripresa del quadro clinico-neurologico. La paziente è stata pertanto inviata ai colleghi della Oncologia e della Radioterapia per la prosecuzione dell'iter terapeutico.

Conclusioni. L'intervallo medio fra diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico ed insorgenza di metastasi cerebrale o cerebellare è di circa 28 mesi. Il trattamento multidisciplinare (chirurgia radicale, radioterapia, chemioterapia) è il trattamento di scelta. Una revisione della Letteratura ha confermato tale esperienza, e la particolare predilezione delle metastasi da carcinoma ovarico per la regione cerebellare. La sopravvivenza media è di circa 20 mesi dalla diagnosi della lesione ripetitiva.



LEPTOMENINGEAL CARCINOMATOSIS IN AGGRESSIVE GERM NON-SEMINOMA TESTICULAR TUMOR: A CASE REPORT

D. Pellegrini^o, T. Koudriavtseva^{*}, E. Onesti^{*}, B. Jandolo^{*}, G. Ferretti^o, A. Fabi^o

^oDepartment of Medical Oncology, National Cancer Institute Regina Elena

^{*}Department of Neurosciences, National Cancer Institute Regina Elena

Background. Germ cell tumors (GCTs) are the most common solid malignancies in young adult males. Approximately 28% of metastatic non-seminomatous GCTs have features that confer a poor prognosis, as defined by the International Germ Cell Consensus Classification. Leptomeningeal metastases (LM) are associated with a poor prognosis and data on outcome of patients are limited.

A case report. We present the case of a 25-year-old man who had diagnosis of testicular neoplasm on September 207. The total body CT showed metastasis on mediastinal and retroperitoneal nodes and multiple lung metastasis. The histology revealed non-seminomatous germ cell pT3 carcinoma. On October 207, patient underwent total orchiectomy followed by chemotherapy according to PEB schema (bleomycin, etoposide, and cisplatin) for a total of four cycles. At the end of chemotherapy patients was submitted by left inferior lobectomy. On July the total body CT showed other metastasis (brain, periaortic lymph node, pancreas). A new surgery on brain frontal right metastases was performed with subsequent chemotherapy from August to October 208 with VEIP scheme (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) for a total of three cycles, the dose of the last course was reduced because of hematologic toxicity. On October 208 patient was treated with leucapheresis, but diffuse leptomeningeal metastases (brain and spinal cord) were detected while he was waiting for transplantation of autologous hematopoietic progenitor cells. Whole neuraxis irradiation was performed with a significant improvement of cancer dissemination at MRI. Subsequent intrathecal chemotherapy was scheduled. After one month, a new neurological impairment appeared as a consequence of multiple cranial and peripheral nerve involvement which rapidly evolved to tetraplegia and comatose state. The patient died 60 days after the last irradiation.

Discussion. Brain metastases from testicular germ cell tumors can be managed with whole-brain radiotherapy and/or surgical resection in combination with high dose or salvage chemotherapy but the median survival from diagnosis of LM remains very short (about 2.5 months).

References

1. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, Boehlke I, Bokemeyer C. Cerebral metastases in non-seminomatous germ cell tumour patients undergoing primary high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer.* 208; 44(12): 1663-9
2. Nonomura N, Nagahara A, Oka D, Mukai M, Nakai Y, Nakayama M, Nishimura K, Kakimoto K, Nakamura T, Usami M, Okuyama A, Miki T. Brain metastases from testicular germ cell tumors: a retrospective analysis. *Int J Urol.* 209; 16(11): 887-93
3. Riese MJ, Vaughn DJ. Chemotherapy for patients with poor prognosis germ cell tumors. *World J Urol.* 209; 27(4): 471-6
4. Oechsle K, Lange-Brock V, Kruell A, Bokemeyer C, de Wit M. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010; Mar 4

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN DEMYELINATING SYNDROME AND GLIOMA: OUR CLINICAL CASE STUDY

T. Koudriavtseva^{*}, E. Onesti^{*}, A. Pace^{*}, C. Carapella^{*}, A. Vidiri^o, V. Anelli^o, B. Jandolo^{*}

^{*}Department of Neurosciences, National Cancer Institute Regina Elena, Rome

^oDepartment of Diagnostic Imaging, National Cancer Institute Regina Elena, Rome

Introduction. Atypical appearance of demyelinating, vascular and inflammatory lesions simulating a brain tumor is a possible well-known phenomenon. The innovative techniques such as Perfusion-Weighted MRI (PWI), proton Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) as well as Thallium-201 Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) and 18-FDG Positron Emission Tomography (PET) are required for proper differential diagnosis. In several cases, invasive procedures remain the methods used for confirmation of the diagnosis in order to initiate appropriate therapies.

Methods. We report seven cases in which the demyelinating diseases have been mistake with brain or cord glioma. The clinical, radiological and in more cases histological findings of these patients were suggestive of malignant brain tumor but subsequently new neurological symptoms and other brain lesions compatible with multiple sclerosis (MS) were manifested. In some cases a doubt of the correct diagnosis is still present.

Discussion. A review of literature reveals that many non-neoplastic neurological diseases including MS and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) have been mistaken in forms of cancer including glioblastoma, cystic astrocytoma, neurilemoma, primary cerebral lymphoma, metastasis, and also cavernous hemangioma. There is no specific laboratory test available and also histopathological findings occasionally can not be definitive considering that biopsy specimens of MS can simulate astrocytoma or other non-neoplastic diseases. If biopsy is performed in an area of marked gliosis with atypical astrocytes may favor the diagnosis of glioma, if it is done at the center of a plaque may lead to a diagnosis of infarct. An accurate and timely diagnosis is essential, but sometimes only a critical clinical re-evaluation and temporal follow-up can make clear the correct diagnosis.

References

1. Okamoto K, Furusawa T, Ishikawa K, et al. Mimics of brain tumor on neuroimaging: part I. *Radiat Med.* 204; 22(2): 63-76
2. Mujic A, Liddell J, Hunn A, et al. Non-neoplastic demyelinating process mimicking a disseminated malignant brain tumour. *J Clin Neurosci.* 202; 9(3): 313-7
3. Caroli E, Salvati M, Ferrante L. Tumor-like multiple sclerosis: report of four cases and literature review. *Tumori.* 206; 92(6):559-62



INDICE ALFABETICO DEGLI AUTORI

A

Abbadi S. 51, 52
 Acchiardi I. 60, 105
 Alabiso O. 99
 Albanese A. 25, 80
 Alloro E. 122
 Alvaro L. 19, 57, 61
 Ambrosio G. 18, 41
 Amodeo P. 53
 Ampollini A. 100, 112, 113
 Andrea S. 94
 Andreoli E. 115
 Anelli V. 72, 75, 123
 Angelini A. 61, 114
 Anghileri E. 28, 120
 Anichini G. 17, 89
 Anile C. 20, 25, 79, 80, 87, 94
 Annichiarico L. 18
 Annovazzi L. 54, 115, 116
 Anselmo P. 22
 Antenucci A. 27
 Antonelli M. 17, 58, 106, 118
 Antuzzi G. 85
 Api P. 56, 71
 Arcella A. 46, 78
 Arcovio E. 17, 59, 89
 Arena M.G. 22, 104, 105
 Arienta C. 16
 Arienti V. 26, 43
 Armosini V. 23, 78
 Arpa D. 24
 Artizzu S. 17, 89
 Attanasio R. 101
 Autorino R. 79, 87

B

Badioni V. 40, 98, 103
 Balbi S. 113
 Balducci M. 20, 25, 79, 80, 87
 Balducci R. 94
 Balestrini S. 96, 111
 Bangrazi C. 59
 Barbanera A. 60, 63, 105, 116
 Barbieri V. 81
 Barletta L. 60, 105
 Basso G. 51
 Basso U. 52
 Battaglia C. 22
 Battistella P.A. 117
 Bello L. 41, 42, 43, 73
 Benedetti E. 53

Bernardoni A. 71
 Berra L.V. 113
 Bertero L. 32, 34, 73, 74, 82, 97, 98
 Berti F. 34, 59
 Bertolini F. 28, 100
 Bianchi E. 78
 Bianchi L.C. 23
 Bianchi M. 56
 Bianchini E. 107, 114, 115
 Bianchini S. 16
 Biassoni V. 83
 Biroli F. 121
 Boffano C. 70
 Boisselier B. 48
 Bolognini A. 17, 109
 Bongetta D. 16
 Bonomo P. 85
 Borrelli D. 84, 103
 Borrelli M. 71
 Borsa S. 100, 112
 Bossi F. 115
 Botturi A. 35, 81, 90, 107
 Bove L. 94
 Bozzao A. 61, 114
 Bozzuto G. 53
 Bramerio M. 26, 43
 Bravi I. 22
 Brembilla C. 121
 Brogna C. 59, 89
 Brunetto G.M.F. 89
 Bruno M. 60
 Brunori A. 66
 Brunozzi D. 61
 Bruzzone M.G. 28
 Buffone E. 33
 Buonaguidi R. 107, 114, 115
 Buttarelli F. 78

C

Cacciaccarne M. 112
 Calatozzolo C. 46
 Caldera V. 54, 115, 116
 Calleri A. 28
 Callovin G.M. 17, 94, 109
 Cammarota F. 84, 88, 103
 Campanella R. 100, 112
 Canazza A. 46, 47, 49
 Cannizzaro D. 106, 118
 Cantisani P. 86, 108
 Cantore G.P. 79
 Caporale N. 72, 75

Caporello P. 23
 Capparella V. 84
 Caramia F. 118
 Carandente M. 18, 41
 Carangelo B. 117
 Carapella C.M. 14, 27, 33, 44, 57, 72, 75, 94, 123
 Carassai P. 113
 Carassiti M. 67
 Cardarelli G. 62
 Cardia A. 101
 Carletti S. 22
 Carluccio D. 47
 Caroli F. 57
 Caroli M. 21, 82, 93
 Carollo C. 117
 Carosi M.A. 72
 Carpinelli G. 46, 53
 Carrara G. 70
 Carrozza F. 85
 Cartei F. 71
 Caruso C. 25
 Casaceli G. 41, 42, 73
 Casale M. 67
 Casarotti A. 42
 Caserta C. 22
 Cassoni P. 54, 82
 Castaldo G. 81
 Castellano A. 73
 Castiglione M. 101
 Catena E. 102
 Cattaneo E. 116
 Cattaneo S. 32
 Cattani F. 33
 Cauda F. 60
 Cavallera E. 86, 108
 Cavalleri F. 100
 Cavallo M.A. 56, 71
 Cecalupo B. 89
 Cecchetti S. 53
 Ceccotti C. 22, 104, 105
 Cerasoli S. 56
 Cerqua R. 96, 111
 Ceruti S. 71
 Chiesa S. 25, 79, 80, 87
 Chiloiro G. 25
 Chiloiro V. 87
 Chirico F. 41
 Chiumento C. 81
 Ciabattoni A. 86
 Cianciulli M. 25
 Ciccarino P. 18, 44, 48, 59
 Ciccone V. 86



Cicero G. 22, 104, 105
Cigliano A. 64
Cilla S. 79, 85
Cimini A. 53
Citrino A. 22, 104, 105
Citterio A. 26, 43
Ciusani E. 46, 47, 49
Cividini A. 109, 113
Colasanti R. 64
Colicchio G. 25, 80
Collini P. 83
Colturani G. 40, 98, 103
Comi A. 42
Comino A. 115
Condemi G. 22, 104, 105
Conserva V. 122
Consorti R. 86
Conte P.F. 100
Conti A. 24
Conti L. 27, 116
Cordera S. 32
Cordone I. 31
Corinaldesi R. 62
Corriero G. 21
Corsini E. 35
Crecco M. 72, 75
Cremonini A.M. 56
Crisafulli L. 116
Cristiano L. 53
Croci D. 47
Cultrera F. 56
Cuoci A. 107, 114, 115
Cuppini L. 28

D

D'Agata F. 60
D'Agostino A. 88, 122
D'Agostino G.R. 25, 79, 80, 87
D'Aliberti G. 26, 43
Dall'Agata M. 78
D'Andrea G. 61, 114
D'Andrea M. 56
D'Angelo B. 53
D'Avanzo R. 121
d'Avella D. 18, 44, 48, 51, 52,
59, 117, 119
De Bari B. 25
De Bonis P. 20, 79, 80
De Carlo D. 117
De Dominicis G. 102
De Gonda F. 121
De Luca S. 53
De Nunzio G. 73
de Paula U. 15, 94
De Renzis C. 24
De Rose F. 21
De Rose M. 106
De Santis A. 21
De Santis G. 84

De Santis M.C. 79, 87
Dealis C. 33
Del Basso De Caro M. 49, 65
Del Moro G. 18, 44, 59, 119
Delattre J.Y. 48
Delfini R. 17, 58, 59, 89
Delfinis C.P. 89, 118
D'Elia A. 17, 59, 78, 89, 106, 118
Delitala A. 66, 94
Della Puppa A. 18, 34, 44, 51,
52, 59, 119
Denaro L. 18, 44, 51, 52, 59
Deodato F. 79, 85
Depenni R. 100
Di Gennaro G. 42
Di Gesù C. 79, 85
Di Lorenzo C. 44, 89
Di Lullo L. 85
Di Martino G. 65
Di Marzo A. 86
Di Paola G. 108
Di Pierro E. 46
Di Rienzo A. 61, 67
Di Somma L. 19, 61
Dichiara M. 101
Diletto B. 79, 87
DiMeco F. 46, 81
Dinapoli L. 110
Dobran M. 57, 64, 110
Domina E. 40, 98, 103
Domini P. 84
Donadio M. 32
Donativi M. 73
Donato G. 106
Donato V. 25, 94
Duca S. 60

E

Egidi M. 100, 112, 113
Eoli M. 28, 120
Esposito V. 42, 78, 79

F

Fabi A. 27, 72, 75, 94, 123
Fabretti F. 86
Fabrini A.M. 26
Faccani G. 70
Faedi M. 56, 78
Fainardi E. 56, 71
Falasca A. 100
Falini A. 73
Familiari P. 61
Fariselli L. 23, 49, 81
Fattarelli M. 56
Fava E. 41, 42, 43, 73
Fazzolari B. 106, 118
Felicello A. 46
Felisati G. 101

Ferrante L. 61, 114
Ferretti G. 123
Ferro M. 79, 85
Ferroli P. 120
Filippini G. 50, 92
Fina M.M. 122
Finocchiaro G. 28, 93, 120
Finocchiaro Y. 107
Fiorentino A. 80, 81
Fiorica F. 71
Fontana A. 100
Formica F. 19, 57
Fraiole B. 82
Fraiole C. 82, 102
Fraiole M.F. 62, 82, 102
Franceschi T. 33
Fraschino V. 79, 80, 87
Fрати A. 17, 59, 89, 118
Freddi C. 114
Freddi M. 114
Frigerio S. 46
Frosina P. 24
Fumai V. 122
Furina C. 104, 105
Furlanetto M. 113
Fusco F.M.R. 89
Fusco V. 81

G

Gaini S.M. 21, 41, 42, 43
Gallo A.C. 121
Galzio R. 53
Gammone V. 17, 109
Ganci G. 98
Gandola L. 83
Garbossa D. 26
Gardiman M.P. 34, 51, 59
Garofalo S. 49
Gatta M. 117
Gaviani P. 35, 81, 90, 107
Geda C. 32
Genovese L. 102
Gentili G. 78
Ghielmetti F. 49
Giacobazzi P. 100
Giammarino D. 25
Gianfreda C.D. 86, 108
Giangaspero F. 46, 58, 78,
83, 106
Giaquinta A. 106
Gigante N. 63, 65
Giglio G. 85
Giorgi C. 22
Giovinazzo G. 82, 102
Girlando A. 88
Giuseppe C. 43
Gladi M. 61, 67, 110
Gobbi B. 96, 111
Goffredo S. 108



Grammaldo L.G. 42
 Granata F. 24
 Greco Crasto S. 26, 70, 74
 Greco E. 22, 104, 105
 Greco F. 67
 Gribaudo S. 24, 97
 Grimod G. 121
 Grisanti S. 33
 Guariglia L. 44, 89
 Guarneri D. 26, 32
 Guiducci G. 56, 78
 Guzzi G. 106

H

Hoang-Xuan K. 48

I

Iacoangeli M. 19, 57, 61, 64, 67, 110
 Ianiri M. 79
 Idbaih A. 48
 Imbesi F. 26, 43, 93
 Innocenzi G. 79
 Intraina D. 107, 114, 115
 Iurlaro S. 40, 98, 103

J

Jandolo B. 123
 Jünemann C. 70, 97, 112

K

Koudriavtseva T. 27, 44, 75, 123
 Krengli M. 92, 99

L

La Camera A. 26, 43
 La Rosa I. 17
 Labussiere M. 48
 Lamperti A. 90
 Lamperti E. 35, 81, 107
 Landi A. 59
 Lanotte M. 54
 Lanterna A. 121
 Lanzetta G. 23, 78
 Lapadula G. 59
 Lapadula L. 81
 Lasio G.B. 101
 Lavano A. 106
 Lavorato L. 114
 Lecce M. 62, 102
 Lenzi J. 106, 118
 Leone A. 108
 Lignitto L. 46
 Lisciani D. 62
 Lolli I. 26

Longo G. 63, 105, 116
 Loreti F. 22
 Lucchiari C. 90
 Lugini A. 84
 Lunardi P. 62
 Lupo F.A. 86

M

Maccari A. 101
 Macchia G. 79, 85
 Maddalena G. 122
 Maderna E. 46, 50
 Madon E. 24
 Magrassi L. 16
 Maira G. 20, 79
 Maiuri F. 49, 65
 Malagoli M. 100
 Manara R. 18, 34, 44, 59, 119
 Mancuso E. 28
 Mandoj C. 27
 Manfrida S. 25, 79, 80, 87
 Mangiola A. 20, 79, 80
 Mantini G. 25, 80
 Mantovani C. 98
 Marangoni S. 33
 Marano A. 18
 Maranzano E. 22
 Marchetti M. 23
 Marchioni E. 93
 Marie Y. 48
 Mariniello G. 65
 Marino C. 88
 Mariottini A. 117
 Marrone I. 84, 103
 Martiniello D. 102
 Martorano P.P. 67
 Marzi S. 53, 72, 75
 Maschio M. 44, 72, 75, 110
 Masini L. 99
 Massa Micon B. 112
 Massaccesi M. 79, 85
 Massimino M. 83
 Mattei L. 21
 Maurizi Enrico R. 23, 78
 Melcarne A. 70, 112
 Meletti S. 100
 Mellai M. 48, 54, 115, 116
 Melone G. 89
 Menghetti C. 21
 Menniti A. 66
 Merli R. 93, 121
 Metro G. 27, 75
 Migliorati R. 84
 Mignogna S. 85
 Milanese I. 23, 81
 Mingoia M. 110
 Minguzzi N. 56
 Minniti G. 23, 78, 94
 Mirabelli R. 22, 104, 105

Miracco C. 117
 Mirri M.A. 86, 94
 Mocellini C. 32, 92, 115
 Molica S. 22, 104, 105
 Molinari A. 53
 Monaco A. 25
 Monetti U. 24
 Monzeglio O. 48
 Morace E. 33
 Morace R. 42
 Moraci A. 121
 Morganti A.G. 79, 85
 Moriconi E. 19, 57
 Moriconi M. 64
 Morra I. 70, 97
 Motta F. 100, 112
 Musacchio M. 85
 Mussano A. 24
 Musso A.M. 33
 Musso C. 113
 Muti P. 110
 Muto M. 102
 Muto P. 84, 88, 103
 Muzii F.V. 117

N

Naddeo M. 70, 97, 112
 Nardone A. 118
 Nasi D. 64
 Natale M. 121
 Natali G. 86
 Nava A. 60
 Nicoletti M. 25
 Nocchi N. 19, 110
 Nortilli R. 33

O

Oliva G. 121
 Oliva M.A. 46
 Onesti E. 123
 Oppido P.A. 33, 57
 Orrico D. 33
 Orvieto E. 18, 119
 Osti M. 23
 Ozzello F. 92

P

Pace A. 27, 33, 44, 72, 75, 89, 94, 123
 Pace R. 84
 Paladini A. 86
 Palloni T. 86
 Palma L. 117
 Palumbo R. 103
 Pandolfi S. 118
 Panelli G. 88



- Paolini S. 42
Papagno C. 42
Papaleo A. 86, 108
Pardatscher K. 106
Parini V. 49
Paris S. 48
Parisotto R. 100, 112
Passacantilli E. 106, 118
Passarin M.G. 33
Pastore G. 73
Peca C. 49, 65
Pedace F. 89
Pedersini R. 33
Pedicini P. 81
Pellegatta S. 28
Pellegrini D. 123
Pepoli A. 60
Perozzi C. 96, 111
Persano L. 51, 52
Pesantez H. 16
Pescatori L. 106, 118
Petrella G. 17, 109
Petreri G. 110
Petruzzi A. 107
Pettinato G. 49, 65
Piazzini A. 48
Picardi V. 85
Piccirilli M. 59, 118
Picco E. 26, 32, 34, 70, 82, 97, 98
Pichierri A. 58
Piccolo S. 70, 74
Pierangeli E. 63, 65
Piermattei A. 79, 85
Pingitore D. 22, 104, 105
Pinna G.P. 100
Pinzi V. 72, 75
Piparo M. 26, 43
Piscopo A. 79, 85
Pistollato F. 51, 52
Pizzoni C. 65
Podo F. 53
Pollo B. 35, 46, 50, 81, 83, 120
Pompili A. 44, 57
Pompucci A. 20, 25, 87
Pontoriero A. 24
Pontoriero D. 24
Porcari P. 53
Porrati P. 28
Portaluri F. 21, 41, 43
Portella L. 53
Pozzi F. 109, 113
Prantera T. 105
Prevost C. 32
Principi M. 22
Prodi E. 28
Proto P. 122
Provinciali L. 96, 111
Punzo A. 18, 41, 64, 102
- Q**
Quadri N. 121
Quaglietta P. 21
Quarato P.P. 42
- R**
Rampazzo E. 51, 52
Ramponi V. 56, 71
Raneri F. 41, 43
Rauco A.M. 84
Ravo V. 88
Raysi Dehcordi S. 53
Renzi S. 96
Ricci A. 53
Ricci F. 108
Richetto V. 24
Ricottone N. 88
Rinaldi M. 30
Ritorna A. 99
Riva Marco 41, 43, 73
Riva Maurizio 39, 40, 93, 98, 103
Rizzo A. 49
Rolli M. 86, 108
Romanelli P. 79
Romano M. 106
Romeo F. 122
Rondonotti D. 99
Rossetto M. 18, 34, 44, 59, 119
Rossi A. 24
Rossi M. 106
Rossi R. 84
Rotilio A. 18, 34, 44, 59
Rotondo M. 121
Rudà R. 26, 32, 34, 70, 73, 74, 82, 92, 97, 98, 112
Rusconi A. 109, 113
Russillo M. 27, 75
Russo A. 93
Russo D. 108
Russo N. 66
Rustemi O. 34
- S**
Sacco K. 60
Sala S. 24
Salce E. 47
Saletti A. 71
Salmaggi A. 14, 35, 46, 47, 49, 50, 81, 90, 93, 107
Salvati M. 17, 23, 58, 59, 78, 79, 89, 94, 106, 118
Salvinelli F. 67
Sanpaolo P. 81
Sanson M. 48, 94
Santangelo M. 122
Santantonio M. 86, 108
Santarelli M. 84
Santoni R. 94
Santoro A. 17, 59, 89, 106, 118
Santoro F. 59, 106, 118
Santoro M. 22, 104, 105
Sava T. 33
Scala S. 53
Scapati A. 25
Scarpelli M. 96
Scarpino S. 78
Scerrati M. 19, 38, 57, 61, 64, 67, 96, 110, 111
Schiavetto I. 26, 44
Schiffer D. 48, 54, 115, 116
Schinelli S. 46, 47
Schivalocchi R. 71
Sciacca V. 84
Scienza R. 18, 34, 44, 51, 52, 59, 119
Scogna A. 107, 114, 115
Scotti V. 26
Sessa G. 61
Settembrini G. 122
Sherkat S. 94
Sicignano M. 121
Silvani A. 30, 35, 81, 90, 93, 107
Simoncini E. 33
Siniscalchi A. 86
Soffietti R. 16, 26, 32, 34, 70, 73, 82, 92, 97, 98
Solero C.L. 81, 120
Spagliardi R. 40, 98, 103
Spagnolo F. 22
Spena G. 60, 63, 105, 116
Sperati F. 110
Sperber S. 40, 98, 103
Sperduti I. 27
Spongini A.P. 99
Sterzi R. 26, 44
Striano S. 38
Strigari L. 82
Stroscio C. 106
- T**
Tamarozzi R. 71
Tambaro R. 85
Tarenzi L. 32, 34, 97, 98
Tartara F. 82
Todaro A. 88
Toldo I. 117
Toledo D. 84, 103
Tomasello F. 24
Tomassini A. 56
Tomei G. 93, 109, 113
Tondo C. 89
Torsello M. 86
Tosatto L. 119
Toscano S. 122
Travaglini C. 85
Trevisan E. 26, 32, 34, 70, 74, 82, 97, 98, 112
Tringali G. 120
Trippa F. 22



U

Urbini B. 56, 71
Urgesi A. 24

V

Valente G. 48
Valentini A. 100
Valentini M.C. 70
Valentini V. 25, 118
Vangelista T. 42

Vecchione D. 49
Venditti M. 53
Ventilii G. 70, 74
Versari P.P. 60, 63, 92, 105, 116
Vidiri A. 31, 72, 75, 123
Vidiri F. 86
Vincitorio C.M. 40, 98, 103
Vitale G. 64
Vitale R.M. 53
Vitali M. 63, 105, 116
Vitelli E. 40, 98, 103
Volpentesta G. 106

Z

Zalaffi A. 117
Zekaj E. 120
Zella S. 21
Zilioli A. 40, 98, 103
Zoia C. 109
Zucchella C. 89
Zunarelli E. 100
Zustovich F. 34, 59

Segreteria Organizzativa



CSR Congressi Srl

Sede legale: Piazza de' Calderini, 2 - 40124 Bologna

Sede Operativa: Via G. Matteotti, 35 - 40057 Cadriano di Granarolo Emilia (BO)

Tel. 051 765357 - Fax 051 765195

info@csrcongressi.com - www.csrcongressi.com

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

Congressi Ecosostenibili



Finito di stampare nel mese di settembre 2010 – Cod. X23

Senza regolare autorizzazione di A.I.N.O

Associazione Italiana di Neuro-Oncologia

è vietato riprodurre questa pubblicazione anche parzialmente e con qualsiasi mezzo,
compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico.