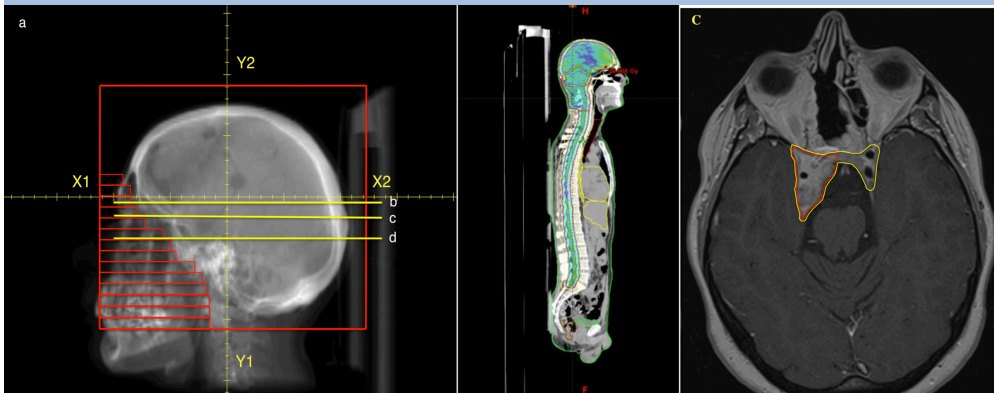




Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

Linee guida AIRO per il trattamento delle neoplasie primitive e secondarie del sistema nervoso centrale



**Gruppo di studio AIRO sulle neoplasie
SNC (2011-2013)
Coordinatore: Michela Buglione**

Adenomi ipofisari

Autore: Patrizia Giacobazzi (Radioterapia – Modena)

Revisore: Mario Balducci (Radioterapia – Università Cattolica S. Cuore , Roma)

Meningiomi e Neurinomi intracranici

Autore: Laura Masini (Radioterapia – Università Piemonte Orientale – Novara)

Revisore: Vincenzo Fusco (Radioterapia – Rionero in Vulture)

TUMORI RARI DELL'ETA' ADULTA

Ependimomi e Medulloblastomi

Autore: Piera Navarria (Radioterapia – Istituto Humanitas – Milano)

Revisore: Stefano M. Magrini (Radioterapia – Università di Brescia)

Cordomi e condrosarcomi della base cranica

Autore: Dante Amelio (Radioterapia – Trento)

Revisore: Riccardo Santoni (Radioterapia – Università Tor Vergata – Roma)

LOCALIZZAZIONI SECONDARIE AL SNC

Metastasi cerebrali

Autore: Dante Amelio (Radioterapia – Trento)

Revisore: Filippo Bertoni (Radioterapia – Modena)

Diffusioni meningee, leucemiche e di tumori solidi

Autore: Michela Buglione (Radioterapia – Università di Brescia)

Revisore: Laura Fariselli (Radioterapia – Istituto Neurologico Besta- Milano)

GLIOMI A BASSO GRADO

Gliomi I-II

Autore: Silvia Scoccianti (Radioterapia – Università di Firenze)

Revisore: Guido Sotti (Radioterapia – Università di Padova)

GLIOMI AD ALTO GRADO

Astrocitomi anaplastici (GIII)

Autore: Giuseppe Minniti (Radioterapia – Università LaSapienza 2 – Roma)

Revisore: Stefano M. Magrini (Radioterapia – Università di Brescia)

Glioblastoma (G IV)

Autore: Michela Buglione (Radioterapia – Università di Brescia)

Revisore: Marco Krengli (Radioterapia-Università Piemonte Orientale, Novara)

Linfomi primitivi del SNC

Autore: Silvia Chiesa (Radioterapia – Università Cattolica S. Cuore, Roma)

Revisore: Luigi Pirtoli (Radioterapia – Università di Siena)

Indice

Tumori extrassiali

Adenomi ipofisari _____	pag. 4
Meningiomi _____	pag. 12
Neurinomi _____	pag. 24

Tumori rari dell'età adulta

Ependimomi _____	pag. 30
Medulloblastomi dell'adulto _____	pag. 37
Cordomi/condrosarvomi della base cranica _____	pag. 48

Tumori secondari a livello del sistema nervoso centrale

Metastasi cerebrali _____	pag. 63
Localizzazione meningee _____	pag. 74

Gliomi a basso grado

Gliomi I e II grado _____	pag. 79
---------------------------	---------

Gliomi ad alto grado

Gliomi III grado _____	pag. 89
Gliomi IV grado _____	pag. 98

Linfomi cerebrali _____	pag. 112
-------------------------	----------

TUMORI – EXTRASSIALI

Adenomi ipofisari

Autore: Patrizia Giacobazzi

Revisore: Mario Balducci

I tumori ipofisari rappresentano il 10% delle neoplasie intracraniche; hanno una incidenza, pari al 70%, tra i 30-50 anni, senza differenze tra i due sessi.

Nel 22% dei casi costituiscono un reperto autoptico occasionale.

Sono generalmente benigni e si associano a differenti manifestazioni cliniche dovute a eccessiva o ridotta produzione di ormoni; nel 70% dei casi sono tumori secernenti. Il prolattinoma, più frequente nelle donne, è quello prevalente, seguito dall'adenoma secernente GH e ACTH

La gestione dei tumori ipofisari richiede un approccio multidisciplinare che coinvolge l'endocrinologo, il neurochirurgo, il neuroradiologo, l'oculista e il radioterapista.

Cenni di anatomia

L'ipofisi è localizzata nella sella turcica, appartenente all'osso sfenoide, ed è delimitata inferiormente e anteriormente dal seno sfenoidale.

Il chiasma ottico è situato sopra al diaframma della sella, nella cisterna sopra-sellare.

La parete laterale della fossa ipofisaria è formata dai seni cavernosi che contengono l'arteria carotide interna e il III, IV, V e VI nervo cranico

L'ipofisi è ricoperta dalla dura che forma, al di sopra, il diaframma della sella, contenente il chiasma ottico. L'ipofisi è connessa all'ipotalamo mediante l'infundibolo, peduncolo che collega la ghiandola con l'apice del terzo ventricolo.

L'ipofisi è composta da due lobi: quello anteriore ed il posteriore, di diversa derivazione embriologica.

Il LOBO ANTERIORE o adenoipofisi deriva dalla tasca di Rathke, di origine ectodermica, che si forma perdendo la sua connessione dal faringe. Questo lobo è deputato alla sintesi e rilascio di polipeptidi e ormoni, regolati da un meccanismo di feedback. Produce sei ormoni: PRL, ACTH, FSH, LH, GH, TSH.

E' da questo lobo che originano i tumori ipofisari (Asa et al. 1995).

Il LOBO POSTERIORE o neuroipofisi deriva dalla protrusione dell'ectoderma neurale del diencefalo e contiene assoni derivanti da neuroni dei nuclei supraottico e paraventricolare dell'ipotalamo. Produce ossitocina e vasopressina (ADH).

Tra i due lobi si trova il lobo intermedio noto come parte intermedia dell'ipofisi, sede di insorgenza delle cisti non funzionanti della tasca di Rathke. Produce l'MSH, l'ormone stimolante i melanociti.

L'ipofisi misura, mediamente, 3 - 8 mm di lunghezza ed è più larga nelle donne.

Diagnosi

L'esame neurologico dei nervi cranici, soprattutto del III, IV, V, VI e VI nervo cranico che attraversano il seno cavernoso, e' un elemento fondamentale del percorso diagnostico di questi tumori.

E' richiesta una valutazione oculistica con lo studio del campo visivo per individuarne eventuali deficit: il più frequente è una emianopsia bitemporale.

Fondamentale è la valutazione endocrinologica con test di laboratorio. Il profilo ormonale basale deve comprendere: ACTH, GH, FSH, LH, PRL, TSH, tiroxina, somatomedina C, cortisolo, insulina like-growth factor (IGF-1), testosterone, estradiolo.

Nei pazienti con prolattinoma si riscontra un elevato livello di prolattina nel sangue: valori >200 ng/ml sono diagnostici; nelle donne in premenopausa questo comporta galattorrea, oligomenorrea o amenorrea; mentre nei maschi determina quadri clinici di impotenza e riduzione della libido dovuti ai bassi livelli di testosterone.

I tumori che secernono ACTH possono provocare la malattia di Cushing con sintomi e segni tipici quali irsutismo, acne, dolori muscolari, facies lunare, irregolarità del ciclo mestruale, disfunzioni gonadiche, ipertensione, diabete mellito e osteoporosi. E' necessario determinare il cortisolo urinario nelle 24 ore ed eseguire il test di soppressione con desametasone, che nel caso d'ipersecrezione neoplastica di ACTH non risulterebbe soppresso.

L'ipersecrezione di GH può causare gigantismo nei bambini e acromegalia negli adulti. Il test di laboratorio rileva solitamente un valore di GH nel sangue >10ng/ml.

Imaging

La RM è l'esame di scelta (raccomandazione di grado B) caratterizzato da una elevata sensibilità.

La TC viene utilizzata quando non è possibile eseguire la RM, ed è comunque utile per valutare la pneumatizzazione del seno sfenoidale prima di eseguire l'intervento chirurgico per via transfenoidale.

Studi comparativi tra RM e TC per la diagnosi dei tumori ipofisari hanno rilevato che la RM è più sensibile per certi tipi di adenomi ipofisari come i tumori secernenti ACTH (livello III) (Escourrolle et al. 1993).

Staging

Gli adenomi ipofisari sono classificati, in base alle dimensioni, in: microadenomi quando la loro grandezza è inferiore o uguale a 10 mm e macroadenomi quando sono superate tali dimensioni.

La classificazione di Hardy (Fig. 1) utilizza la valutazione radiologica e la invasione sellare.

Classificazione di Hardy radiologica:

0: ipofisi normale

1: racchiuso all'interno della sella, microadenoma, < 10mm

2: racchiuso all'interno della sella, macroadenoma, > 10mm

3: invasivo, localizzato alla sella

4: invasivo, diffuso nella sella.

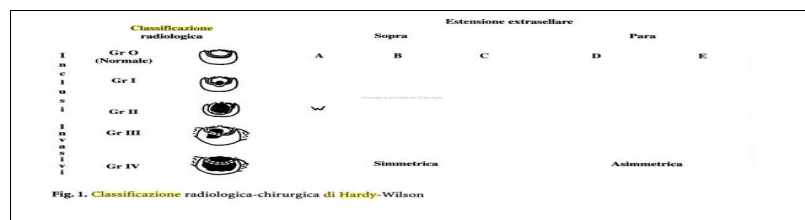
Grading di Hardy (Hardy)

A: 0-10 mm di estensione soprasellare occupante la cisterna soprasellare

B: 10-20 mm di estensione, con sollevamento del III ventricolo

C: 20-30 mm di estensione, occupa la parete anteriore del terzo ventricolo

D: maggiore di 30 mm, dietro al forame di Monroe, o grado C con estensione laterale



Trattamento

Il trattamento dei tumori ipofisari è multidisciplinare.

Le opzioni terapeutiche, condizionate dal carattere secernente o non secernente dell'adenoma, sono: chirurgia, terapia medica e radioterapia.

La riduzione dei sintomi causati dall'eccessiva produzione ormonale e dalla compressione sulle strutture vicine, il ripristino della funzione ipofisaria e la prevenzione delle recidive rappresentano gli obiettivi primari dell'approccio terapeutico. Gli adenomi ipofisari vengono classificati come secernenti e non secernenti

Tumori NON secernenti

Rappresentano un terzo degli adenomi ipofisari.

Solitamente si presentano come macroadenomi associati a sintomi neurologici per la compressione che provocano; talvolta sono reperti occasionali riscontrati a seguito di indagini diagnostiche effettuate per una sintomatologia non correlata all'ipofisi, come: cefalea, vertigine, ipoacusia.

La resezione chirurgica con approccio transfenoidale è il trattamento di scelta (Grado B).

Se è presente estensione sopra o para sellare, la chirurgia non sempre è radicale, per tale motivo è necessario un lungo follow up (livello IV) (Turner et al. 1999).

Circa il 20% dei pazienti con macroadenoma che ottengono una resezione completa, documentata dalla RM, possono presentare una recidiva mentre il rischio di progressione si attesta al 58% nei pazienti che presentano un residuo di malattia post-chirurgico (livello IV) (Ferrante et al. 2006).

Pazienti con adenoma residuo dopo la chirurgia sono da seguire con controllo radiologico oppure possono essere sottoposti ad eventuale reintervento o a radioterapia (grado B).

In uno studio prospettico, condotto su 122 pazienti affetti da adenoma non secernente, con residuo post-chirurgico, seguiti follow-up programmato, solo nel 11.4% (14/122) fu necessaria una radioterapia (livello III) (Greenman et al. 2003)

Studi retrospettivi mostrano che l'utilizzo di radioterapia frazionata (Brada 1993, Breen 1998, Park 2004) o radioterapia stereotassica (Feigl 2002, Petrovich 2003, Lisack 2007) consente di ottenere un controllo tumorale superiore al 90% (livello IV).

Tumori Secernenti

Prolattinoma

E' sicuramente il più frequente (Melmed 1995); si manifesta nelle donne, con galattorrea, amenorrea e sterilità mentre, nei maschi, determina riduzione della libido con impotenza.

Il trattamento medico è quello di prima scelta (Grado B).

La Bromocriptina è il farmaco di scelta, si utilizza dal 1970. E' indicata come trattamento di prima linea indipendentemente dalle dimensioni dell'adenoma e dal sesso del paziente. Tale farmaco consente una normalizzazione del livello di prolattina e della funzione sessuale, nel 80-90% dei casi di microadenoma. (Vance et al. 1984). Inoltre alcuni Autori riportano una riduzione del 50% delle dimensioni del tumore in più del 75% dei pazienti (livello III) (Liuzzi et al. 1985; Molitch 1985; Berezin 1995).

La farmacoresistenza alla Bromocriptina è rara, l'interruzione del trattamento o l'utilizzo discontinuo provoca una recidiva. (Livello III) (Johnstone 1984)

Si consiglia di utilizzare una terapia continuativa con l'eccezione per piccoli microadenomi dove il trattamento con il farmaco può essere procrastinato (livello III) (Johnstone 1984).

La Cabergolina è un farmaco che riduce i livelli di prolattina dopo 14 gg di somministrazione (Grado A). Uno studio, in doppio cieco, ha confrontato la bromocriptina e la cabergolina, dimostrando una maggior efficacia della cabergolina nella riduzione dei sintomi e dei livelli di prolattina rispetto alla bromocriptina (Livello I) (Webster 1994)

La chirurgia è indicata nei pazienti intolleranti o resistenti ai farmaci, nei pazienti con macroadenoma invasivo con compromissione del visus o che non hanno avuto una immediata risposta al trattamento medico (Grado B).

L'approccio chirurgico da solo può essere curativo nel 70% dei microadenomi e nel 30% dei macroadenomi (Melmed 1995).

La radioterapia viene riservata ai pazienti che non hanno risposto alla terapia medica e alla chirurgia o che non possono essere candidati al trattamento chirurgico (Grado B).

La riduzione dei livelli ormonali è più lenta da raggiungere; il trattamento può essere eseguito con radioterapia frazionata (livello IV) (Grigsby 1989; Tsagaraakis 1991) o con trattamento radiochirurgico stereotassico (Livello IV) (Pan 2000).

È comunque necessario proseguire il trattamento medico dopo la radioterapia.

Tumori secernenti ACTH

Rappresentano il 15% degli adenomi funzionanti e il 90% sono macroadenomi. Spesso si manifesta un ipopituitarismo associato a ipocortisolemia.

Nei microadenomi si ottiene un risultato nell'80-90% dei casi, mentre nei macroadenomi solo nel 50% (livello IV) (Mampalam 1988).

Il trattamento di scelta è la chirurgia (Grado B) (Melby 1988)

In caso di recidiva dopo la chirurgia è indicato un trattamento medico con Mitotane o Ketoconazolo in associazione alla radioterapia. Tale combinazione consente una remissione biochimica nel 80%-100% dei pazienti in 8-16 mesi.

La radioterapia viene proposta ai pazienti per i quali la chirurgia è controindicata o quando vi è una persistenza di elevati livelli di ACTH oppure nelle recidive non candidabili a chirurgia. (Grado B), Rispetto ad altri adenomi secernenti, questo risponde meglio alla radioterapia (livello IV) (Howlett 1989; Littley) (Devin 2004).

Tumori secernenti GH

Rappresentano circa il 20% di tutti gli adenomi ed nel 75% sono dei macroadenomi.

La diagnosi è tardiva, anche dopo 10 anni dalla loro insorgenza, perché i sintomi dell'acromegalia si sviluppano lentamente.

L'approccio chirurgico è il trattamento di scelta (Grado B) con un tasso di risposta del 70% nei microadenomi e del 50% nei macroadenomi (Fahlbusch 1992).

L'acromegalia può ripresentarsi anche diversi anni dopo la chirurgia nei 5-10% dei pazienti.

Il trattamento medico prevede l'utilizzo degli analoghi della Somatostatina. Il farmaco più utilizzato è l'Octreotide.

Pazienti resistenti alla terapia medica devono essere sottoposti a radioterapia o a reintervento.

La radioterapia trova indicazione nei pazienti che presentano residuo post chirurgico o recidiva di malattia (Grado B).

Tumori secernenti TSH

Sono molto rari, rappresentano l'1% di tutti gli adenomi e nel 70% sono macroadenomi.

Il trattamento di scelta è la chirurgia transfenoidale.

I pazienti che presentano ipersecrezione di TSH dopo chirurgia o sono inoperabili devono essere trattati con octreotide associata o meno a radioterapia (Grado B).

Come per gli altri adenomi secernenti la radioterapia è riservata ai pazienti con resezione incompleta o recidiva di malattia (grado B).

La radioterapia controlla la secrezione ormonale in circa i due terzi dei pazienti (livello IV) (Beck-Peccoz 1996).

Radioterapia

La radioterapia da sola o in associazione a terapia medica diventa il trattamento di scelta per i pazienti inoperabili o che rifiutano la chirurgia.

Non esistono studi randomizzati che confrontino le diverse tecniche di irradiazione per i tumori ipofisari, pertanto può essere attuata con tecnica conformata 3D, con tecnica stereotassica o con modulazione di dose.

Trattamenti 3D-CRT

Si raccomanda la posizione supina del paziente e l'immobilizzazione del capo mediante l'impiego di maschere termoplastiche.

La tecnica 2D, obsoleta, descritta in letteratura, prevede che il paziente venga trattato con tre campi, due laterali opposti e un campo anteriore/superiore. La pianificazione avviene con simulatore tradizionale e utilizza campi di 5x5 cm, centrati sulla sella turcica con acquisizione di radiogrammi in proiezione laterale e antero/posteriore.

Il gold standard, oggi, è rappresentato dai trattamenti 3D-CRT. Si raccomanda l'acquisizione delle scansioni TC mediante TC Simulatore con il paziente nelle medesime condizioni di terapia.

L'individuazione dei volumi deve essere effettuata direttamente sulle immagini TC, eseguita somministrazione di mdc, o utilizzando software di fusione di immagine utilizzando la RM cranio basale o post-chirurgica.

Tutti i fasci devono essere conformati con sistemi multilammellari. La tecnica deve essere quella a campi multipli o ad archi, complanari e non complanari. Trattamenti più avanzati, prevedono, anche, l'impiego della modulazione di dose (IMRT) al fine di consentire un maggior risparmio delle strutture sane circostanti e degli organi critici, diminuendo la morbilità senza compromettere il controllo locale (Heath et al 2007).

L'espansione da GTV a CTV non sempre è necessaria; per il trattamento convenzionale l'espansione di 0,5 cm a PTV è sufficiente.

Il planning deve riportare la dose assorbita al punto di riferimento e quindi la dose massima al PTV secondo le norme dell'ICRU 62. La variazione di dose assorbita all'interno del PTV dovrebbe essere contenuta tra +/- 5%. Metodiche di Image Guided Radiotherapy (IGRT) sono consigliate per i trattamenti IMRT.

Per gli adenomi non secernenti La dose giornaliera consigliata è pari a 1.8 Gy; la dose totale deve attestarsi a 45-50.4 Gy, per gli adenomi non secernenti, mentre per quelli secernenti si consiglia 50.4-54 Gy. (Grado B)

Dosi inferiori a 40-45 Gy non sono consigliate per alta incidenza di recidiva (Livello III) (Grigsby 1989; McCollough 1991, Zierhut 1995).

Radiochirurgia (SRS)

È un trattamento alternativo ai trattamenti 3D-CRT (Grado B)

La dose, riportata in letteratura, varia da 10-30 Gy; comunque la dose di 16 Gy si è dimostrata efficace (livello III) (Sheehan 2002).

I limiti di dose sono quelli consueti per i trattamenti della radiochirurgia. Il chiasma ottico non deve ricevere più di 8-12 Gy. (livello III) (Tishler 1993; Girkin 1997).

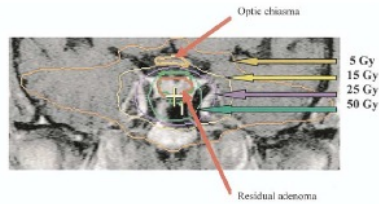
Se il chiasma ottico è strettamente vicino al tumore è consigliato utilizzare la radioterapia frazionata.

Radioterapia Stereotassica Frazionata (FSRT)

Utilizza le coordinate stereotassiche per erogare la dose con massima precisione e ridurre l'espansione al PTV riducendo la dose ai tessuti circostanti.

Utilizza sistemi d'immobilizzazione dedicati. La dose totale prescritta è quella dei trattamenti frazionati. (Fig. 2)

Questo trattamento viene prescritto quando il tumore è di grandi dimensioni e vicino al chiasma ottico.



Protoni

Vi sono studi che dimostrano che l'utilizzo dei Protoni può offrire vantaggi rispetto all'utilizzo dei fotoni, per l'alta conformazione della dose e maggior risparmio agli organi critici (Brian et al 2006) Le dosi utilizzate sono quelle standard 1.8-2 Gy /frazione fino a 50-54 Gy totali.

Effetti collaterali

Temporanea alopecia nella sede d'irradiazione, ipopituitarismo (fenomeno dose-correlato) La necrosi del lobo temporale, riduzione del visus e l'insorgenza di seconda neoplasia sono fenomeni rari.

Vengono riportati come tumori secondari più frequenti i gliomi, i meningiomi, e i sarcomi delle meningi con una latenza di 8-15 anni e un rischio cumulativo di 1.3% dopo 10 anni.

Follow-up

Test endocrinologici ogni 6 mesi -1 anno

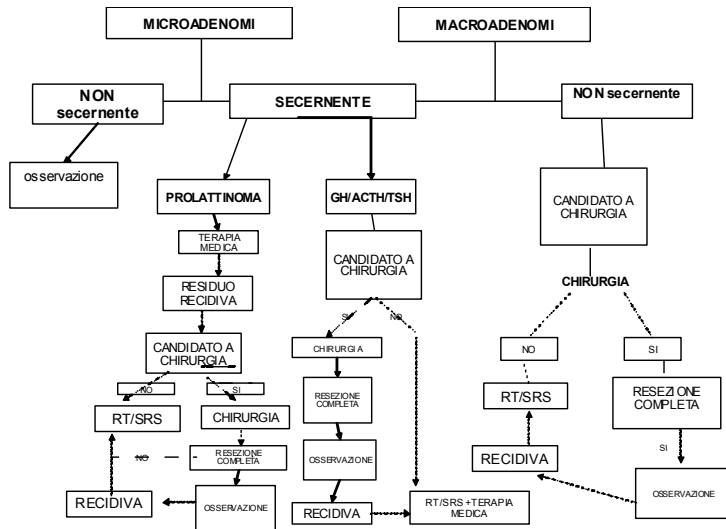
La RM postoperatoria è da eseguire dopo 6 settimane dall'intervento.

Dopo la radioterapia è raccomandata l'esecuzione di RM ogni 6 mesi, per il primo anno, e successivamente, annualmente.

E' consigliabile una visita oculistica con campo visivo prima della radioterapia, come baseline, poi i controlli possono essere annuali.

L'utilizzo della PET con Tirosina trova indicazione come valutazione della risposta ai trattamenti, chirurgici o radioterapici, in quanto gli adenomi ipofisari hanno un elevato metabolismo degli aminoacidi. (Alfons CM van den Bergh et al 2011).

Algoritmo Terapeutico degli Adenomi Ipofisari



BIBLIOGRAFIA

Alfons CM van den Bergh et al Tyrosin positron emission tomography and protein synthesis rate in pituitary adenoma: different effect of surgery and radiation therapy; Radiat Oncol 98 (2011) pg 213-216
 Asa SL, Kovacs K: The hypothalamic-pituitary axis, In Melded S (ed) The Pituitary Cambridge, Blackwell Scientific, 1995 p.3
 Beck-Peccoz P, Bruker-Davis F et al. (1996) Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev 17:610-638
 Berezin M, Shimon I et al (1995) Prolactinoma in 53 men: clinical characteristics and modes of treatment (male prolactinoma). J Endocrinol Invest 18:436-441.
 Brada M, Rajan B et al. (1993) The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 38:571-578.
 Breen P, Flickinger JC et al. (1998) Radiotherapy for non-functional pituitary adenomas: analysis of long-term tumor control. J Neurosurg 89:933-938.
 Brian B Ronson et al Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas; Int J Rad Onc Biol Phys Vol64 N 2 pg 425-424, 2006
 Devin JK, Allen GS et al (2004) The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease. Stereotact Funct Neurosurg 82:254-262
 Escourrolle H, Abecassis JP et al. (1993) Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 39: 307-313.
 Fahlbusch R, Honegger J et al (1992) Surgical management of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 21:669-692
 Feigl GC, Bonelli CM et al. (2002) Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function. J Neurosurg 97(5 supp): 415-421.
 Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T et al. (2006) Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. Eur J Endocrinol 155:823-829.
 Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I et al. (2003) Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: markers of tumor quiescence and regrowth. Clin Endocrinol (Oxf) 58:763-769.

Girkin CA, Comey Ch et al.(1997) Radiation optic neuropathy after stereotactic radiosurgery. *Ophthalmology* 104:1634-1643.

Grigsby PW, Simpson JR et al (1989) Prognostic factors and results of surgery and postoperative irradiation in the management of pituitary adenomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 16:1411-1417

Hardy J, Verzina JT (1987) Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. In Thompson RA, Green JR (eds): *Advances in Neurology*. New York Raven Press, 1976 (updated at in International Pituitary Conference, Zurich.) p.261.

Heath B Mackley et al: intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas: the preliminary report of the Cleveland clinic experience (2006) *Int J Rad Onc Biol Phys* Vol 67 N1 g 232-239

Howlett TA, Plowman PN et al. (1989) Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31:309-323.

Johnstone DG, Hall K et al. (1984) Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. Studies with high-definition computerised tomography. *Lancet* 2: 187-192.

Liscak R, Vladyka V, Marek J, Simonova G, Vymazal (2007) Gamma knife radiosurgery for endocrine-inactive pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 149:999-1006; discussion 1006.

Littley MD, Shalet SM et al. (1990) Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:445-455.

Liuzzi A, Dallabondanza D et al (1985) Lox dose of dopamine agonist in the long term treatment of macroprolactinomas. *N Engl J Med* 31:656-659

Mampalam TJ, Tyrrell JB et al. (1988) Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 109:487-493.

McCullough WM, Marcus RB jr et al. (1991) Long term follow up of radiotherapy for pituitary adenoma: the absence of late recurrence after greater than or equal to 4500cGy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 21:607-614.

Melby JC (1988) Therapy of Cushing disease: a consensus for pituitary microsurgery. *Ann Intern Med* 109:445-446

Melmed S (1995) *The pituitary*. Blackwell Science, Cambridge, Mass.

Molitch ME, Elton RL et al. (1985) Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 60:698-705

Pan L, Zhang N et al (2000) Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg* 93 (supp3):10-13

Park P, Chandler WF et al. (2004) The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 55:100-106; discussion 106-107.

Petrovich Z, Yu C et al. (2003) Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. *Neurosurgery* 53:51-59; discussion 59-61.

Sheehan JP, Kondziolka D et al. (2002) Radiosurgery for residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenoma. *J Neurosurg* 97 (5 supp): 408-414

Smith TJ, Somersfield MR (1997) The ASCO experience with evidence-based clinical practice guidelines. *Oncology (Williston Park)* 11:223-227.

Tishler RB, Loeffler JS et al. (1993) Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 27:215-212.

Tsagarakis S, Grossman A et al (1991) Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinomas: long-term follow up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34:399-406

Turner HE, Stratton JM et al. (1999) Audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenomas treated without irradiation - a follow up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:281-284.

Vance Mi, Evans WS et al (1984) Drugs five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 100:78-91.

Webster J, Piscitelli G et al (1994) A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 331: 904-909

Zierhut D, Flentje M et al. (1995) External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 33: 307-314.

Meningiomi

Autore: Laura Masini

Revisore: Vincenzo Fusco

I meningiomi rappresentano la più frequente neoplasia benigna intracranica (90-85%, Tabella 1), si localizzano a livello della convessità e della falce cerebrale, del tentorio cerebellare, angolo pontocerebellare e regione sfenoidale. La maggior parte dei meningiomi ha una buona prognosi con una sopravvivenza a 5 anni > dell'80%.

L'asportazione chirurgica è il trattamento di prima scelta e la decisione di intervenire chirurgicamente è guidata dalla storia clinica del paziente, dalla severità dei sintomi, dal grado istologico, dalla sede e dalla valutazione dei rischi-benefici (1, 2, 3).

Alcuni studi hanno dimostrato che i meningiomi asintomatici e di piccole dimensioni (< 30 mm) possono essere avviati a stretto follow up e rimandare l'intervento chirurgico e/o il trattamento radiante alla progressione radiologica o alla comparsa di sintomatologia neurologica (4-6).

La radioterapia è indicata in caso di resezione parziale, controindicazioni chirurgiche, meningiomi atipici o maligni (7, 8).

La sede della lesione, la radicalità chirurgica (grado I Simpson, Tabella 2), il grado istologico (benigno-maligno) sono gli aspetti prognostici più importanti.

In particolare per i meningiomi atipici o maligni, l'età, l'indice mitotico e la radioterapia conformazionale a dosi > 66 Gy migliorano il controllo locale (9-12).

Per i meningiomi localizzati a livello della base cranica, dell'angolo pontocerebellare o del seno cavernoso l'intervento chirurgico subtotale conservativo seguito da radioterapia postoperatoria permette un buon controllo locale di malattia con minore tossicità. Nello studio di Debus sono stati ottenuti risultati eccellenti associando la radioterapia alla resezione parziale del meningioma con overall survival del 97% a 5 anni e del 96% a 10 anni (13). In un grande studio di 972 pazienti con 1045 meningiomi intracranici trattati con radiochirurgia in prima linea o alla recidiva ha permesso di ottenere un controllo locale del 97% nei meningiomi WHO di grado I, del 50% in quelli di grado II e del 17% in quelli di grado III (14-18).

Radiochirurgia

La radiochirurgia è caratterizzata dalla possibilità di definire precisamente la posizione del target e dalla rapida caduta di dose attorno ad esso; può essere somministrata in poche sedute oppure in una singola frazione mediante acceleratore lineare dedicato, Gamma Knife o Cyber Knife. La dose radiochirurgica è 12-14 Gy all'isodose del 50% con Gamma Knife e all'isodose 70% per l'acceleratore lineare.

In un confronto retrospettivo su 198 pazienti adulti affetti da meningioma, sottoposti o a chirurgia o a radiochirurgia come trattamento di prima linea, gli autori hanno osservato che la radiochirurgia era in grado di ottenere un controllo della neoplasia equivalente ad una resezione di grado I di Simpson e migliore rispetto ad una resezione di grado 2 o maggiore (19).

Il gruppo di Pittsburgh ha riportato risultati su 168 pazienti con meningioma petroclicali trattati con radiochirurgia con dose marginale di 13 Gy. Con un follow-up di 72 mesi la sopravvivenza libera da progressione a 5 e 10 anni è stata del 91 e 86% rispettivamente (20).

Dalla letteratura emerge che il controllo locale diminuisce con la sede superficiale, il grado istologico e con l'aumentare del volume tumorale. Dosi inferiori a 12 Gy sono associati ad aumento del volume del tumore dopo radioterapia, mentre dosi superiori a 16 Gy sono associati ad un aumento della edema e di deficit neurologici permanenti senza alcun beneficio sul controllo locale (19, 21-23).

I meningiomi della convessità e para-sagittali trattati con radiochirurgia hanno un maggior rischio di complicanze rispetto a quelli della base cranica (19, 24, 25).

Tra gli effetti collaterali riportati in letteratura, si devono ricordare la cefalea e l'epilessia nel 2%, i deficit neurologici nel 1% e l'idrocefalo nel 0,4% dei casi (19, 27-33).

SRT Frazionata e IMRT

Queste tecniche di radioterapia sono preferibili alla radiocirurgia per i meningiomi di grandi dimensioni (>3,5 cm) o che sono in stretta prossimità di strutture critiche (come l'apparato ottico o del tronco cerebrale), e in tutti i casi di meningioma del nervo ottico.

L'IMRT viene utilizzata per meningiomi di forma irregolare in quanto permette una migliore distribuzione della dose al target risparmiando gli organi a rischio (OAR), rispetto alla radioterapia 3D conformazionale (3D-CRT). Uno studio che ha messo a confronto la 3D-CRT, l'IMRT e la radioterapia con archi dinamici per il trattamento dei meningiomi della base cranica, ha evidenziato che l'IMRT dovrebbe essere considerata per il trattamento di meningiomi con PTV superiori a 25 cm³, in quanto permette una maggiore conformazione della dose e risparmio dei tessuti sani, in particolare per i meningiomi prossimi al tronco e ai lobi temporali (34).

La FSRT è stata utilizzata per il trattamento di 317 meningiomi intracranici con un volume medio di 33,6 cm³ con una dose media di 57,6 Gy. Con un follow-up mediano di 5,7 anni, la sopravvivenza libera da recidiva è stata del 98% a 3 anni, del 90% a 5 anni, e dell'89% a 10 anni. Dall'analisi dei fattori prognostici è emerso che volumi superiori a 60 cm³ e dosi inferiori a 55 Gy hanno comportato un minor controllo locale (13, 35).

I meningiomi della guaina dei nervi ottici costituiscono un sottoinsieme di tumori per i quali FSRT trova l'indicazione principale. Dagli studi pubblicati in letteratura con l'utilizzo di dosi variabili tra i 45-54 Gy con frazionamento di 1,8 Gy, emerge un controllo locale tra il 95 e 100% a cinque e dieci anni, con una stabilità dei deficit visivi e campi metrici nel 33% dei casi. La tossicità più comunemente riscontrata è stata la retinopatia o le disfunzioni endocrine nel 5-6% dei casi (24, 36-41).

Protonterapia

La radioterapia con i protoni permette una migliore conformazione di dose al target rispetto alla 3D-CRT e IMRT e una riduzione della dose integrale ai tessuti sani. Dovrebbe essere considerata per meningiomi di grandi volume e/o forma complessa e per i pazienti giovani nell'ottica di ridurre gli effetti collaterali tardivi.

Noël ha riportato una serie di 51 pazienti con un meningioma della base cranica di grado I e trattati con una combinazione di fotoni e protoni. Con una mediana di follow-up di 25,4 mesi, il controllo locale a 4 anni e la sopravvivenza sono state del 98% e 100%, rispettivamente (42).

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio del MGH di Boston su 51 casi di meningiomi benigni trattati con radiocirurgia con protoni a una dose media di 13 Gy (REB) all'isodose del 90%. Il controllo locale a 3 anni è stato del 94% con tossicità del 6%. (43, 44)

Per migliorare il controllo locale e la sopravvivenza nei pazienti affetti da meningiomi maligni, è stato valutato l'utilizzo di protocolli di dose escalation con protoni (45, 46). Nel protocollo in corso presso l'Harvard Medical School di Boston, è stata somministrata una dose totale al GTV di 68,4 GyE per i meningiomi di grado II e 72 GyE per i meningiomi di grado III; nello studio di Heidelberg, è stato somministrato un boost di 10 GyE dopo 50 Gy di radioterapia con fotoni.

Da questi dati preliminari emerge un ottimo controllo locale di malattia con tossicità limitata. Sono necessari studi clinici prospettici per confermare questi dati preliminari.

Definizione volumi

Dalla letteratura emerge che le recidive locali nei meningiomi WHO I si riscontrano più frequentemente alla periferia del campo d'irradiazione, mentre nei meningiomi di grado WHO II-III spesso le recidive compaiono all'interno del campo (1, 26, 47-49). Viene pertanto sottolineata l'importanza di un'accurata definizione del volume e una migliore omogeneità di dose al target per i

meningiomi WHO I, mentre per i meningiomi WHO II-III sembrano necessarie dosi più elevate con però un alto rischio di complicanze.

Per la definizione del volume del meningioma è necessario eseguire TC con mdc con slice di spessore ≤3 mm, e RM con sequenze T1 pesate con mdc con slice di 1-3 mm.

Le cellule del meningioma esprimono i recettori per la somatostatina tipo 2, l'utilizzo della PET con con il ligando del recettore della somatostatina [68Ga]-DOTA-D-Phe1 Tyr3-octreotide (DOTATOC) permette una migliore definizione del volume nei meningiomi di forma complessa della base cranica per i trattamenti IMRT. La DOTATOC-PET permette una migliore delineazione del volume rispetto alla RM in particolare in rapporto a una migliore definizione dell'estensione ossea di malattia. (50, 51).

Per i pazienti non sottoposti a chirurgia il GTV comprende l'intero volume tumorale che si impregna di mdc alla TC e RM, la sua inserzione sulla dura fino ai primi 3 mm e tutte le anomalie ossee visibili alla TC con finestra ossea.

Per i pazienti operati o recidivati il CTV viene definito valutando il residuo tumorale evidenziato alle immagini RM T1 pesate con mdc, includendo aree microscopiche di malattia in base alla descrizione dell'intervento chirurgico. Il GTV nella RT adiuvante di un meningioma WHO I, deve solitamente includere solo il residuo di malattia. Nel caso dei meningiomi di grado 2 e 3 è consigliabile un margine di sicurezza che può arrivare sino a 2 cm per i meningiomi di grado 3. Per i meningiomi benigni il CTV è sostanzialmente equivalente al GTV e non include aree di edema.

Il PTV dipende dalla tecnica utilizzata: 1 mm per la radiocirurgia, da 2 a 3 mm per radioterapia stereotassica frazionata in funzione della precisione di riposizionamento utilizzato nel centro di radioterapia.

L'inserimento della coda durale nel volume bersaglio rappresenta un punto di discussione nella pianificazione del trattamento del meningioma, in quanto l'inserimento di ampie porzioni della stessa potrebbe portare a una eccessiva irradiazione di tessuto sano. L'invasione microscopica della coda durale è tipicamente limitata ad una distanza di 1-3 mm oltre il volume tumorale, quindi sembra che l'inclusione nei target dei primi millimetri di dura adiacente al meningioma è probabilmente sufficiente per garantire un buon controllo di malattia (52).

Alcuni autori sostengono che l'aggiunta al CTV/PTV di un margine di 1-2 mm verso il parenchima cerebrale, 3 mm verso le strutture ossee adiacenti e 5 mm verso la dura madre possa essere adeguato nel caso di un trattamento IMRT con sistema di riposizionamento stereotassico. (3, 47, 50, 51, 53-58)

La tabella 3 riassume i dati della letteratura sui volumi e le dosi di trattamento.

Terapia medica

Dai dati di letteratura ottenibili da studi con bassa numerosità di pazienti trattati con dacarbazina, adriamicina, ifofosfamide, mesna, emerge che la chemioterapia non riesce a ottenere un controllo locale di malattia. L'idrossiurea (HU), alla dose di 20 mg/Kg/die, è in grado di inibire in vitro la crescita delle cellule di meningioma e di indurre l'apoptosi, e sembra costituire un'opzione terapeutica attiva nel trattamento dei meningiomi recidivati.

Numerose evidenze in vitro sostengono l'ipotesi che l'interferone sia attivo nell'inibire la proliferazione di cellule di meningioma. L'effetto antitumorale dell'interferone si verifica prevalentemente tramite l'inibizione dell'angiogenesi. Recentemente Chamberlain ha riportato una PFS a 12 mesi del 30% dei pazienti trattati con interferone a una dose di 10mU/m²/die; ma senza un gruppo di controllo non è possibile stabilire il ruolo dell'interferone nel trattamento del meningioma recidivo.

Recettori per estrogeni sono espressi nel 10% dei meningiomi e quelli per i progestinici nel 67%. Lo studio SWOG, su meningiomi recidivi trattati con mifepristone, non ha dimostrato alcun beneficio sul controllo locale e sulla sopravvivenza. In particolare risulta inefficace nei meningiomi di lato grado ed elevato indice mitotico.

Dagli studi condotti sull'utilizzo della somatostatina, espressa nel 90% dei meningiomi, emerge come questa sia ben tollerata con una PFS a 6 mesi del 44%. C'è un interesse crescente sull'utilizzo delle target therapy: gli inibitori delle PDGF (platelet-derived growth factor) ed EGF (epidermal growth factor) sembrano avere poca efficacia ma i risultati sull'utilizzo dei farmaci inibenti VEGF (vascular growth factor) sembrano più incoraggianti (59).

Follow-up

Non esistono linee guida sul follow up dei meningiomi. Per i meningiomi di grado I è consigliabile la RM ogni 3 mesi (primo anno) e poi ogni 6 – 12 mesi per i 5 anni successivi. Oltre i 5 anni è richiesto un imaging meno frequente. Per i meningiomi maligni o recidivi si consiglia un più stretto follow up clinico-strumentale rispetto ai meningiomi di basso grado.

Alla recidiva clinica e/o strumentale, tutti i casi dovrebbero essere discussi collegialmente. La prima opzione terapeutica resta la resezione chirurgica eventualmente seguita da radioterapia. Il trattamento chemioterapico è riservato ai pazienti non operabili e radioresistenti (3, 4, 10).

BIBLIOGRAFIA

1. **Stafford SL**, Perry A, Suman VJ, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998;73:936–42.
2. **Condra KS**, Buatti JM, Mendenhall WM, et al. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:427–36
3. **Noël G**, Renard A, Vaéry C, et al. Role de la radiothérapie dans le traitement des méningiomes cérébraux. *Cancer/Radiother* 2001; 5 : 217-37
4. **Combs SE**, Adeberg S, Dittmar JO, et al: Skull base meningiomas: long term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiat Oncol* 2013;106:186-91
5. **Nakamura M**, Roser F, Michel J, et al: The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003 53(1):62-70
6. **Picherri A**, Santoro A, Raco A, et al: Cavernous Sinus meningiomas: retrospective Analysis and proposal of a treatment algorithm. *Neurosurgery* 64:1090–1101, 2009
7. **Aghi MK**, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 2009;64:56–60.
8. **Pourel N**, Auque J, Bracard S, et al. Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience. *Radiother Oncol* 2001;61:65–70.
9. **Yang SY**, Park CK, Park SH, et al. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:574–80.
10. **Hug EB**, Devries A, Thornton AF, et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol* 2000;48:151–60.
11. **Pasquier D**, Bijmolt S., Veninga T, et al. Atypical and Malignant meningioma: out come and prognostic factor in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 71, No. 5, pp. 1388–1393, 2008
12. **Combs SE**, Schulz-Ertner D, Debus J, et al. Improved correlation of the neuropathologic classification according to adapted world health organization classification and outcome after radiotherapy in patients with atypical and anaplastic meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1415–21.
13. **Debus J**, Wuendrich M, Pirzkall A, et al: High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 19:3547–3553, 2001

14. **Kondziolka D**, Mathieu D, Lunsford LD, et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *eurosurgey* 2008;62:53–8.
15. **Rogers L**, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007;23:E4.
16. **Minniti G**, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2009;4:42.
17. **Weber DC**, Lovblad KO, Rogers L: New pathology classification, imagery techniques and prospective trials for meningiomas: the future looks bright. *Curr Opin Neurol* 2010, 23:563–570
18. **Miralbell R**, Linggood RM, de la Monte S, et al: The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neurooncol* 13:157–164, 1992
19. **Pollock BE**, Stafford SL, Utter A, et al: Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade I resection for patients with small- to medium size- meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1000–1005, 2003
20. **Flannery TJ**, Kano H, Lunsford LD, et al: Long-term control of petroclival meningiomas through radiosurgery. *J Neurosurg* 2010, 112:957–964.
21. **Starke RM**, Nguyen JH, Rainey J, et al: Gamma Knife surgery of meningiomas located in the posterior fossa: factors predictive of outcome and remission. *J Neurosurg* 2011, 114:1399–1409
22. **Sheehan JP**, Williams BJ, Yen CP: Stereotactic radiosurgery for WHO grade I meningiomas. *J Neurooncol* 2010
23. **Iwai Y**, Yamanaka K, Ikeda H. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. *J Neurosurg* 2008;109:804–10 Gy
24. **Askoxylakis V**, Zabel-du Bois A, Schlegel W, et al: Patterns of failure after stereotactic radiotherapy of intracranial meningioma. *J Neurooncol.* 2010;98(3):367-72.
25. **Pollock BE**, Stafford SL, Link MJ, et al: Stereotactic Radiosurgery of World Health Organization Grade II and III intracranial Meningiomas Treatment Results on the Basis of a 22-Year Experience. *Cancer* 2012;118:1048-54
26. **Delannes M**, Maireb JP, Sabatierc J, et al: Radiothérapie stéréotaxique des méningiomes intracrâniens. *Cancer/Radiothérapie* 16S (2012) S79–S89
27. **Hamm KD**, Henzel M, Gross M, et al. Stereotactic radiotherapy of meningiomas compressing optical pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:S7–13
28. **Henzel M**, Gross MW, et al. Stereotactic radiotherapy of meningiomas. Symptomatology, acute and late toxicity. *Strahlenther Onkol* 2006;7:382–8.
29. **Leber KA**, Bergloff J, Pendl G: Dose–response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998, 88:43–50.
30. **Morita A**, Coffey RJ, Foote RL et al.: Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 1999, 90:42–49
31. **Mayo C**, Martel MK, Marks LB, et al.: Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 76:S28–S35.
32. **Kollová A**, Liscák R, Novotný J Jr, et al: Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg* 10:325–336, 2007
33. **Lee JY**, Niranjan A, McInerney J, et al. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002;97:65–72.
34. **Clark BG**, Candish C, Vollans E, et al. Optimization of stereotactic radiotherapy treatment delivery technique for base-of-skull meningiomas. *Med Dosim* 2008;33:239–47
35. **Miller-Zabel S**, Zabel A, Schulz-Ertner D, et al: Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: longterm experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:809–816, 2005
36. **Andrews DW**, Faroozan R, Yang BP, Hudes RS, Werner-Wasik M, Sergot RC, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without prior surgery. *Neurosurgery* 2002;51:890–904.

37. **Milker-Zabel S**, Huber P, Schlegel W, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary optic nerve sheath meningiomas. *J Neurooncol* 2009;94:419–24

38. **Arvold ND**, Lessell S, Bussiere M, et al. Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1166–72.

39. **Lesser RL**, Knisely JP, Wang SL, et al. Long-term response to fractionated radiotherapy of presumed optic nerve sheath meningioma. *Br J Ophthalmol* 2010;94:559–63.

40. **Saeed P**, Blank L, Selva D, et al. Primary radiotherapy in progressive optic nerve sheath meningiomas: a long-term follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2010;94:564–8

41. **Baumert BG**, Villa S, Studer G, et al: Early improvements in vision after fractionated stereotactic radiotherapy for primary optic nerve sheath meningioma. *Radiother Oncol* 72:169–174, 2004

42. **Noël G**, Bollet MA, Calugaru V, et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1412–22.

43. **Amichetti M**, Amelio D, Minniti G. Radiosurgery with photon or proton for benign and malignant tumors of the skull base: a review. *Radiation Oncology* 2012; 7:210.

44. **Wenkel E**, Thornton AF, Finkelstein D, et al: Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48:1363-1370.

45. **Chan AW**, Bernstein KD, Adams JA, et al: Dose escalation with proton radiation therapy for high grade meningiomas. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11(6):607-14

46. **Rieken S**, Habermehl D, Haberer T, et al: Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors delivered with active raster-scanning at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): early treatment results and study concepts. *Radiation Oncol* 2012,7:41

47. **Milker-Zabel S**, Zabel-du Bois A, Henze M, et al: Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 65(1):222-227

48. **Coskun M**, Straube W, Hurkmans CW, et al. Quality assurance of radiotherapy in the ongoing EORTC 22042–26042 trial for atypical and malignant meningioma: results from the dummy runs and prospective individual case Reviews *Radiation Oncology* 2013, 8:23

49. **Pollock BE**: Stereotactic radiosurgery of benign intracranial tumors. *J Neurooncol* 2009, 92:337–343

50. **Gehler B**, Paulsen F, Öksüz M, et al: [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiation Oncology* 2009, 4:56

51. **Graf R**, Nyuyki F, Steffen IG et al: Contribution of 68Ga-DOTATOC PET/CT to Target Volume Delineation of Skull Base Meningiomas Treated With Stereotactic Radiation Therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2012, 85 (1): 68-73

52. **DiBiase SJ**, Kwok Y, Yovino S, et al: Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1515–1519, 2004

53. **Wuendrich M**, Pirzkall A, Hoess A, et al: High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001, 19:3547-3553.

54. **Khoo VS**, Adams EJ, Saran F, et al. A comparison of clinical target volumes determined by CT and MRI for the radiotherapy planning of base of skull meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1309–17.

55. **Elia AE**, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007;23:E5.

56. **Mattozo CA**, De Salles AA, Klement IA, et al. Stereotactic radiation treatment for recurrent nonbenign meningiomas. *J Neurosurg* 2007;106:846–54.

57. **Milker-Zabel S**, Zabel-du Bois A, Huber P, et al. Intensitymodulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:858–63.

58. **Chung HT**, Kim DG, Sun HA, et al: Development of dose-volume relation model for GammaKnife surgery of non-skull base intracranial meningiomas *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009, 74 (4): 1027–1032

59. **Wen PY**, Quant E, Drappatz J, et al : Medical therapies for meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99 :365-378

FIGURE TABELLE

Tabella 1: Varianti Istologiche di Meningioma

	WHO grade
Meningiomi con scarsa tendenza alla recidiva e con basso indice di crescita	
- meningoteliale	I
- fibroso (fibroblastico)	I
- transazionale (misto)	I
- psammomatoso	I
- angiomaso	I
- microcistico	I
- secernente	I
- ricco in linfociti	I
- metaplastico	I
Meningiomi con maggior tendenza alla recidiva locale	
- atipico	II
- a cellule chiare (intracranico)	II
- cordoide	II
- rabdoide	III
- papillare	III
- anaplastico	III
Meningiomi di ogni tipologia o grado con altra probabilità di recidiva locale	

Tabella 2 Classificazione chirurgica di Simpson

Grado I	Exeresi macroscopicamente completa della dura madre e dell'osso
Grado II	Exeresi macroscopicamente completa, coagulazione della dura madre
Grado III	Exeresi tumorale completa, dura madre non coagulata
Grado IV	Exeresi parziale
Grado V	Semplice decompressione

Tabella 3 Volumi e dosi

Volumi Target:
- GTV residuo
- CTV = GTV o cavità chirurgica
- CTV meningiomi atipici = GTV +1 – 2 cm di margine
- CTV meningioma anaplastico = GTV + 2 – 3 cm di margine
- PTV 1 – 5 mm in relazione alla tecnica RT usata

Tecnica Radioterapica (in relazione alla disponibilità e alla sede della neoplasia)	
-	Radioterapia 3D-conformazionale
-	Radioterapia stereotassica frazionata (FSRT)
-	Radioterapia a intensità modulata (IMRT)
-	Terapia con particelle : protoni e ioni carbonio
Dose	
-	≥ 60 Gy atipici
-	≥ 66 Gy maligni
-	54 Gy fraz 2 Gy, meningiomi benigni, 12-14 Gy radiochirurgia

Fig. 1 FRST (8 Gy x 3 frazioni)

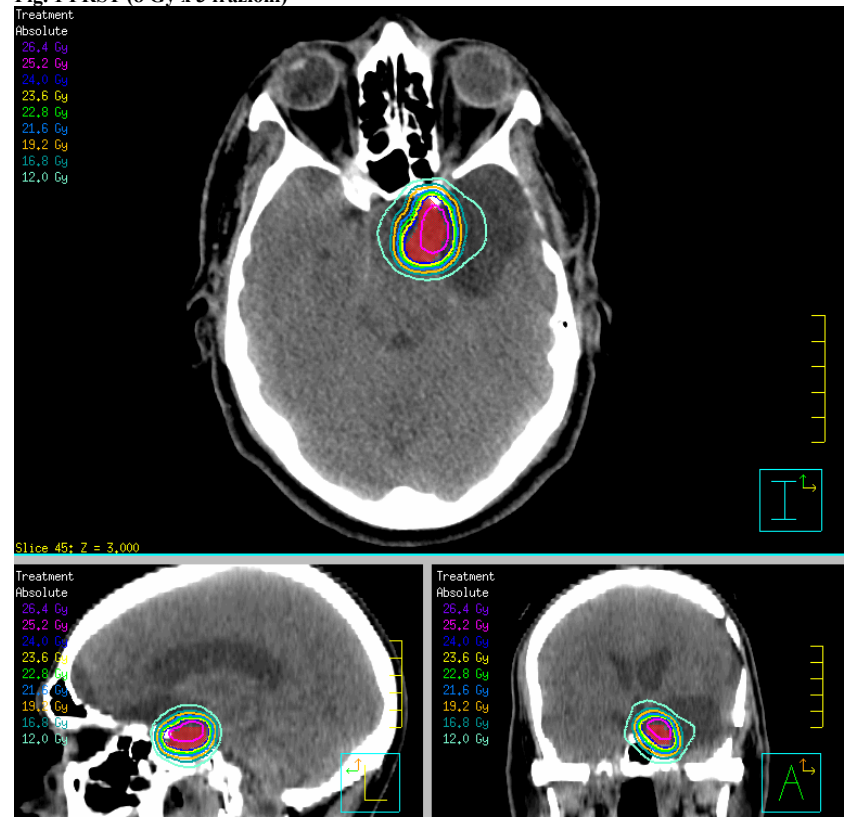


Fig.2 SRT (24 Gy)

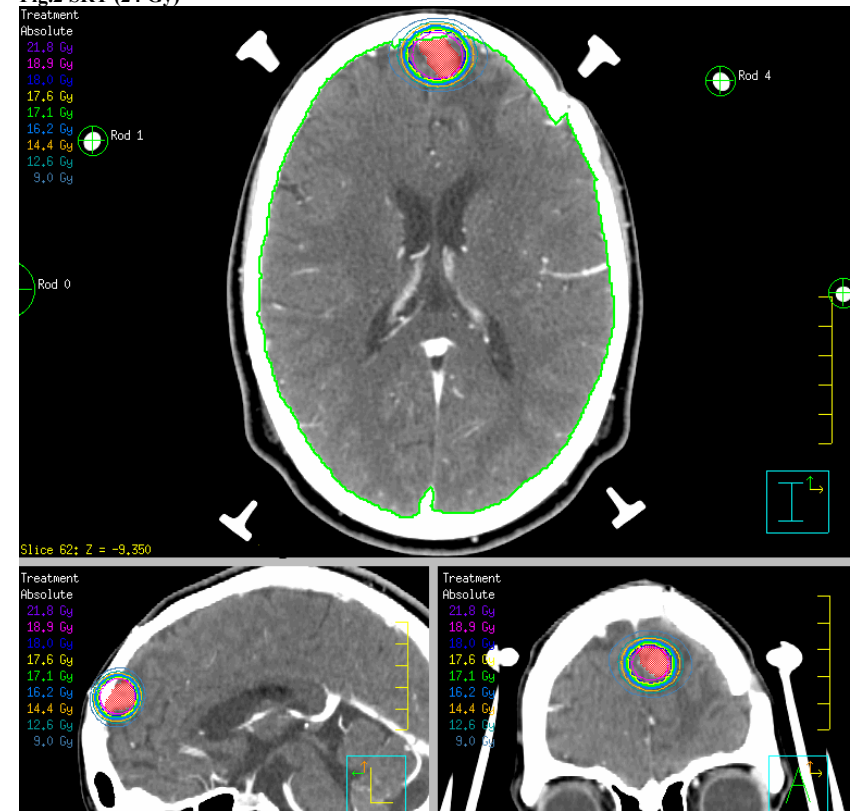
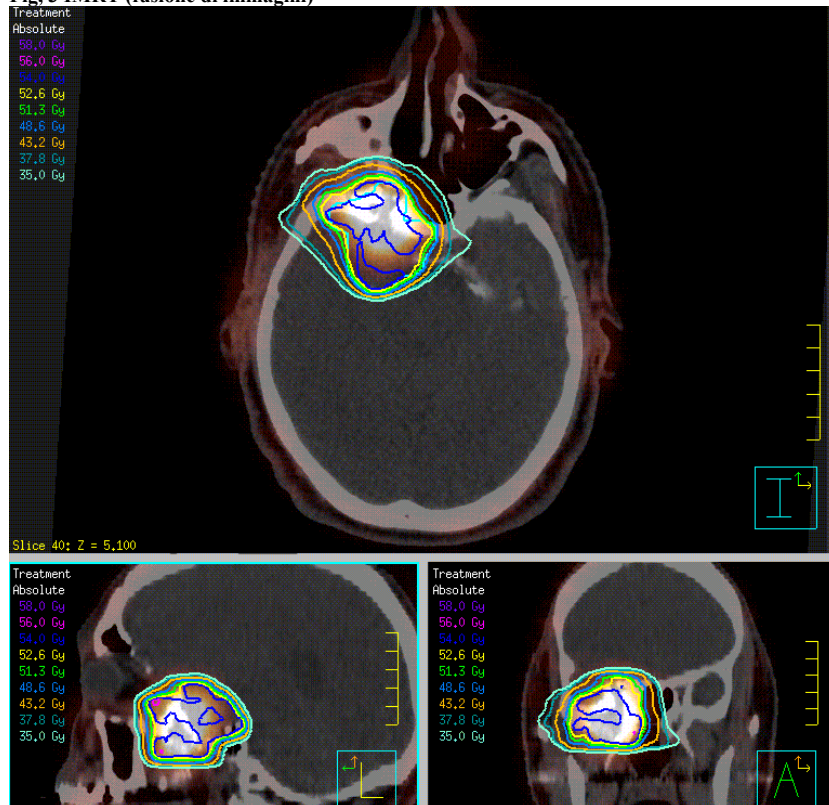


Fig. 3 IMRT (fusione di immagini)

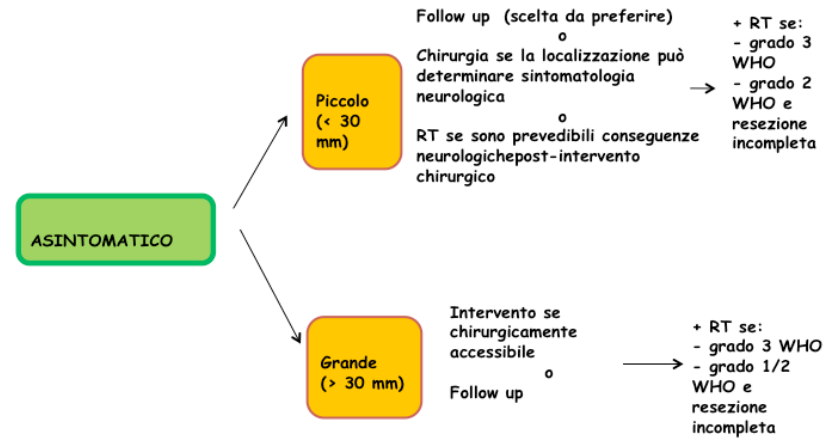


Diagnosi radiologica:
 - massa di origine durale ± peduncolo durale;
 - presa di contrasto omogenea;
 - netta demarcazione dal liquor

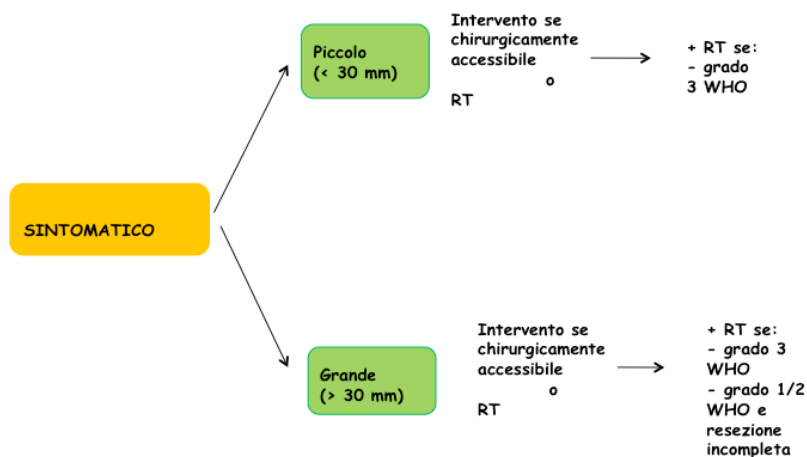
Diagnosi certa con criteri radiologici
 o
 Possibile diagnosi di meningioma:
 - considerare biopsia/resezione;
 - considerare oncotreatide-scan se esistono dei dubbi diagnostici

ASINTOMATICO

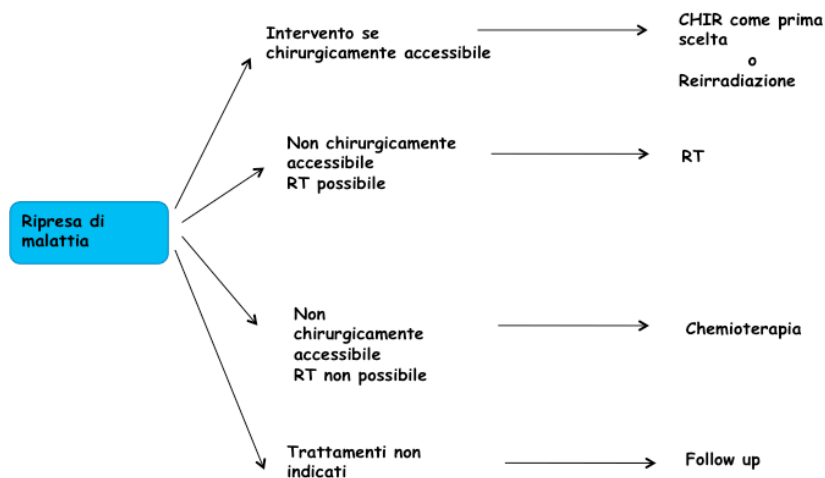
SINTOMATICO



Tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A



Tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A



Tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A

Neurinomi intracranici

Autore: Laura Masini
Revisore: Vincenzo Fusco

I **neurinomi** o **schwannomi** rappresentano il 6-8% delle neoplasie intracraniche. Sono tumori benigni che originano dalle cellule di Schwann delle guaine mieliniche nervose.

La maggior parte origina dall'VIII paio di nervi cranici (branca vestibolare) a livello del canale uditivo interno. In questo caso si parla comunemente di **schwannomi vestibolari** o **neurinomi acustici**, i quali possono essere sporadici nel 90 % dei casi (unilaterali, con insorgenza nella IV e V decade di vita) o associati alla NF2 nel restante 10 % dei casi (bilaterali, con insorgenza nella II e III decade di vita). Raramente i neurinomi originano dagli **altri nervi cranici** (0,5% delle neoplasie intracraniche). Il principale sito alternativo è rappresentato dal nervo trigemino, a livello del ganglio di Gasser.

Gli schwannomi vestibolari sono caratterizzati da una **crescita lenta, tipicamente espansiva e ben circoscritta**, che comporta spostamento dei nervi adiacenti piuttosto che una loro invasione. Peculiarmente si manifestano con un progressivo **deficit uditivo sensoriale unilaterale**, al quale possono associarsi sintomi e segni di coinvolgimento trigeminale e del nervo facciale. Tumori voluminosi possono affacciarsi su cervelletto e tronco encefalico, portando atassia, e segni di coinvolgimento di IX, X, XI e XII nervo cranico.

L'esame di **imaging** diagnostico ritenuto gold-standard è la risonanza magnetica con mdc con slice di 1-3 mm. Nei pazienti in cui vi siano controindicazioni assolute all'esecuzione di tale esame la TC con mdc con slice di spessore non superiore a 3 mm rappresenta un'accettabile alternativa.

Nei pazienti con sospetto di NF2 devono completare la diagnosi con imaging di tutto l'asse craniospinale nel sospetto vi siano altri neurinomi, neurofibromi o meningiomi.

I neurinomi crescono lentamente con un aumento dimensionale mediano di circa 1.2-1.9 mm all'anno (7). Per le lesioni asintomatiche di piccole e medie dimensioni è giustificato un **approccio osservazionale** con RM periodiche e autovalutazione dell'udito, soprattutto nei pazienti anziani con significative comorbidità mediche e con aspettativa di vita stimata inferiore all'ipotetico tempo di progressione sintomatica della neoplasia. Gli studi che hanno confrontato l'approccio osservazionale con l'approccio radioterapico hanno dimostrato come, anche in assenza di evidenza radiologica di progressione tumorale, l'osservazione può comportare un tasso di preservazione funzionale dell'udito peggiore, inoltre la progressione tumorale può precludere futuri approcci terapeutici chirurgici che consentano la preservazione dell'udito.

Opzioni terapeutiche

Le opzioni di trattamento comprendono la microchirurgia, la radiocirurgia (SRS) e la radioterapia stereotassica. Il trattamento del neurinoma acustico dovrebbe offrire un'alta percentuale di controllo locale con preservazione della funzionalità dei nervi cranici. La preservazione della funzionalità uditiva dovrebbe essere garantita nei pazienti con "buon udito" prima del trattamento.

Nel corso degli ultimi decenni, la **resezione microchirurgica** ha rappresentato il gold standard terapeutico, con tassi di controllo locale di circa il 94%. I possibili approcci di microchirurgia sono 3: trans labirintico, suboccipitale, attraverso la fossa media. La preservazione della funzione uditiva è riportata nel 30-50% dei casi. La preservazione anatomica del VII nervo cranico può essere ottenuta nel 90 % dei casi, con preservazione funzionale in più dei 2/3 dei pazienti. Le dimensioni del neurinoma sono predittive per il rischio di danno ai nervi cranici. Studi retrospettivi e prospettici riportano un significativo incremento della paralisi del facciale nel postoperatorio all'aumentare delle dimensioni del neurinoma. Sampath riporta il 61% di preservazione della funzionalità del facciale per neurinomi di dimensioni < a 2,5 cm, e il 37,5% per neurinomi > 4 cm (9-10).

Analogamente c'è una stretta relazione tra le dimensioni del tumore e la preservazione dell'udito dopo radioterapia. Flickinger nelle sua analisi sugli effetti dose/volume dell'irradiazione dei nervi

cranici, ha evidenziato che per dosi tra 12-14 Gy e volumi tumorali tra 2-4 cm³, si verifica un danno del 28% al V, 21% al VII e 61% all'VIII nervo cranico (40).

La **SRS** è ormai una consolidata alternativa alla microchirurgia. Le attuali evidenze di letteratura indicano l'utilizzo della SRS nel trattamento di neurinomi di piccole dimensioni o recidivati, o in pazienti con controindicazioni chirurgiche. (1-14).

Con dosi marginali di 12-13 Gy e dimensioni tumorali ≤ 1.5 cm³, il controllo locale a 5 anni risulta del 92-100% con una preservazione dell'udito e del facciale del 96%. Risultati, quindi, analoghi a quelli ottenuti con la chirurgia, ma associati ad un miglior outcome funzionale del V e VII nervo cranico e a un maggior tasso di preservazione della funzione uditiva. (16-21, 31).

Una recente metanalisi su 3677 neurinomi trattati con SRS ha riportato il 91% di controllo locale a 5 anni, il 7,1% di neuropatia facciale e il 59% di preservazione uditiva (31).

In un confronto prospettico su 82 pazienti adulti affetti da neurinoma <3 cm, sottoposti a chirurgia (n=36) o a radiocirurgia (n=46), con un follow-up medio di 42 mesi, non sono state riscontrate differenze in termini di controllo tumorale. I pazienti trattati con SRS non hanno presentato deficit dei nervi cranici, hanno preservato la funzionalità uditiva, e rapida ripresa della attività lavorativa. (13).

Williams ha riportato i risultati di 249 neurinomi di medie e piccole dimensioni, trattati con FSRT a dosi di 25 Gy/5 Gy/fr (<3 cm) o 30 Gy/3 Gy/fr (> 3 cm). Nessun paziente ha presentato una progressione di malattia a 20 mesi o danno al facciale, in 2 pazienti si è verificato un transitorio deficit del trigemino (35).

La **radioterapia stereotassica frazionata** (FSRT) combina la precisione di un approccio stereotassico con il vantaggio radiobiologico del frazionamento, e può essere un'alternativa alla SRS quando ci si trovi di fronte a volumi tumorali ampi, di forma complessa, cistici, o in prossimità di strutture critiche. A oggi l'esatto ruolo del frazionamento rimane controverso. I risultati in termini di controllo locale sono simili. Recentemente sono stati riportati i risultati di 158 neurinomi trattati con FSRT alla dose di 50,4 Gy alla periferia della lesione con un PTV di 1-2 mm (30). Gli autori riportano un controllo locale del 99,3%, 97,5% e del 95,2% a 3, 5 e 7 anni rispettivamente, una buona preservazione della funzionalità uditiva, con minima tossicità ai nervi cranici (3,6%), e un miglioramento degli acufeni (70%). Gli autori concludono suggerendo la FSRT per il trattamento dei neurinomi con acufeni come sintomatologia predominante.

Il recente studio di Combs ha confrontato il trattamento SRS con quello FSRT nel trattamento di 248 neurinomi, riportando identico controllo locale a 10 anni (93%), in linea con altri studi presenti in letteratura (33). Dai dati dello studio su 45 neurinomi trattati con FSRT, con più di 20 anni di follow-up, emerge un controllo locale dell'86% a 10 e 15 anni. (34)

In letteratura sono riportati studi con differenti tipi di frazionamento (18 Gy/3fraz; 21 Gy/ 3fraz; 25 Gy/ 5fraz; 50 Gy/25 fraz) con controllo locale a 5 anni è del 94-100%. In un recente studio 383 pazienti con neurinomi di 1.1 cm³ (range, 0.02-19.8 cm³) sono stati trattati con FSRT 18 Gy in 3 frazioni. Il controllo locale a 3 e 5 anni è stato del 99% e 96%, rispettivamente con preservazione dell'udito nel 76%.(42)

La SRS a dosi di 12 Gy è associata all'1-5% di rischio di neuropatia trigeminale e/o facciale radio indotta e il rischio è direttamente proporzionale al volume tumorale. Il rischio di neuropatia dopo FSRT è più basso (1-3%) e tende a essere transitoria. Il rischio di idrocefalo, dovuto al temporaneo aumento di volume del neurinoma da mesi a 3 anni dopo la radioterapia, varia dal 1-2% fino al 10%. In una casistica di settantadue pazienti (38) trattati con FSRT (45-50 Gy in 25-30 frazioni), l'11% ha sviluppato idrocefalo ad un follow-up mediano di 49 mesi. All'analisi univariata, i fattori predittivi pre-trattamento dell'idrocefalo sono risultati essere: il diametro massimo del neurinoma, la vicinanza al tronco cerebrale. Gli autori suggeriscono di trattare i neurinomi in progressione, prima che superino i 2 cm di diametro, cioè prima che si instauri la distorsione del IV ventricolo. (27, 40-46).

Il rischio di secondi tumori o di trasformazione maligna del neurinoma non è definito in quanto gli studi presenti in letteratura hanno un follow-up inferiore ai 20 anni. In considerazione dell'analogia

del neurinoma con l'adenoma ipofisario si può presumere un rischio dell'ordine dell'1% a 20 anni (29, 46).

La **radioterapia con protoni** per il trattamento dei neurinomi è stata utilizzata con singola seduta di 12 CGy per neurinomi di 1,4 cm³ ottenendo un controllo locale a 5 anni del 95%. Bush riporta un eccellente controllo, 100% a 5 anni, per neurinomi di 4,3 cm³, ma una bassa preservazione uditiva (31%). L'utilizzo dei protoni in ipofrazionamento 26 GyE, in 3 frazioni, ha riportato un controllo a 5 anni del 98% con preservazione dell'udito nel 42% e preservazione del facciale e trigemino nel 90.5% e 93%, rispettivamente (48-50). La radioterapia con protoni dovrebbe essere considerata soprattutto per lesioni di ampio volume non suscettibili di altre forme terapeutiche (29, 47-49)

Trattamento stereotassico: dosi e volumi

La tecnica maggiormente utilizzata per il trattamento dei neurinomi è la SRS e la FSRT, sia eseguita con acceleratori dedicati che non dedicati. Con tecnica SRS, mentre inizialmente le dosi erano di 16-20 Gy, dopo l'evidenza di una significativa tossicità ai nervi cranici, la dose è scesa a 12-13 Gy (36).

Per la FSRT sono preferibili tecniche IMRT o VMAT/RapidArc e la dose viene generalmente prescritta secondo criteri ICRU all'isodose dell'80-90%. Le dosi variano da 45 a 56 Gy con frazionamento 1,8 Gy. Sono inoltre riportati schemi di ipofrazionamento come 25 Gy/5 Gy/fraz, 30 Gy/3Gy/fraz.

Il target volume viene delineato mediante fusione immagini TC/RM di spessore ≤ 3 mm con mdc.

Il GTV= CTV viene definito come area tumorale di presa di contrasto.

Il PTV = CTV + 1-3 mm a seconda della tecnica utilizzata.

Follow up

Non esistono attualmente linee guida sul follow up dei neurinomi. Studi recentemente pubblicati consigliano l'esecuzione di RM seriate per un periodo superiore ai 5 anni o addirittura per sempre in considerazione dell'elevato rischio di ripresa locale di malattia. L'esecuzione di RM deve però essere associato ad un attento monitoraggio clinico dei sintomi tenendo conto che spesso l'aumento delle vertigini o degli acufeni può precedere la progressione radiologica di malattia (50, 51).

Recentemente sono stati definiti i criteri di risposta al trattamento radioterapico:

- risposta al trattamento: volume tumorale post RT ridotto del 10% o riduzione di 2 mm delle dimensioni tumorali lungo un asse;
- stabilità di malattia: riduzione del volume tumorale inferiore al 10% o riduzione inferiore ai 2 mm delle dimensioni tumorali lungo un asse;
- progressione di malattia: volume tumorale incrementato del 10% o incremento > ai 2 mm delle dimensioni lungo un asse (50)

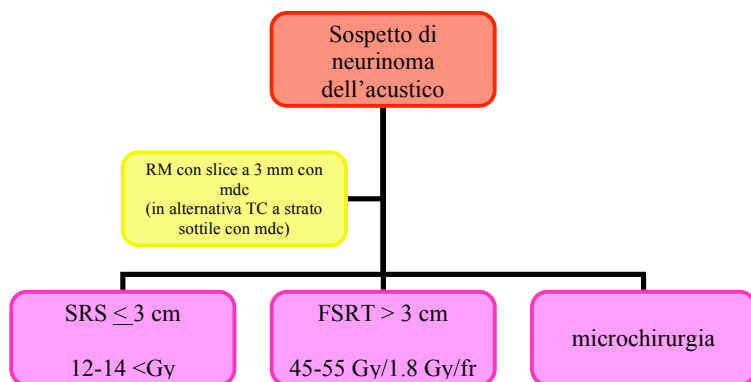
BIBLIOGRAFIA

1. **Kondziolka D**, Lunsford LD, Flickinger JC. Acoustic tumors: Operation versus radiation-making sense of opposing viewpoints. Part II. Acoustic neuromas: Sorting out management options. Clin Neurosurg 2003, 50:313-328
2. **Pollock BE**, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: A comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 1995, 36:215-224
3. **Shin YJ**, Frayssé B, Cognard C, et al. Effectiveness of conservative management of acoustic neuromas. 2000, Am J Otol 21:857-862
4. **Sughrue ME**, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, et al: The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. Clinical article. J Neurosurg 112:163-167, 2010

5. **Lin VY**, Stewart C, Grebenyuk J, et al. Unilateral acoustic neuromas: Long-term hearing results in patients managed with fractionated stereotactic radiotherapy, hearing preservation surgery, and expectantly. *Laryngoscope* 2005, 115:292–296,
6. **Pennings RJ**, Morris DP, Clarke L, Allen S, Walling S, Bance ML: Natural history of hearing deterioration in intracanalicular vestibular schwannoma. *Neurosurgery* 2011, 68:68–77
7. **Battaglia A**, Mastrodimos B, Cueva R. Comparison of growth patterns of acoustic neuromas with and without radiosurgery. *Otol Neurotol* 2006;27:705–12.
8. **Wiet RJ**, Mamikoglu B, Odom L, et al. Long-term results of the first 500 cases of acoustic neuroma surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:645–651.
9. **Sampath P**, Holliday MJ, Brem H, et al. Facial nerve injury in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery: Etiology and prevention. *J Neurosurg* 1997;87:60–66.
10. **Karpinos M**, Teh BS, Zeck O, et al: Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs. microsurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 54: 1410–1421,
11. **Régis J**, Pellet W, Delsanti C, Dufour H, Roche PH, Thomassin JM, et al: Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2002, 97: 1091–1100
12. **Myrseth E**, Møller P, Pedersen PH, Lund-Johansen M: Vestibular schwannoma: surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery* 2009, 64:654–663
13. **Pollock BE**, Driscoll CLW, Foote RL et al: Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2006, 59:77–85
14. **Petit JH**, Hudes RS, Chen TT, Eisenberg HM, Simard JM, Chin LS: Reduced-dose radiosurgery for vestibular schwannomas. *Neurosurgery* 2001, 49:1299–1307
15. **Varughese JK**, Breivik CN, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M: Growth of untreated vestibular schwannoma: a prospective study. *Clinical article. J Neurosurg* 2012, 116:706–712
16. **Kondziolka D**, Lunsford LD, McLaughlin MR, Flickinger JC: Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 1998, 339:1426–1433
17. **Kondziolka D**, Nathoo N, Flickinger JC, Niranjan A, Maitz AH, Lunsford LD: Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery* 53:815–822, 2003
18. **Niranjan A**, Mathieu D, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD: Hearing preservation after intracanalicular vestibular schwannoma radiosurgery. *Neurosurgery* 2008, 63:1054–1063
19. **Chopra R**, Kondziolka D, et al: Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:845–851
20. **Friedman WA**, Bradshaw P, Myers A et al: Linear accelerator radiosurgery for vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 2006, 105:657–661
21. **Roos DE**, Potter AE, Brophy BP: Stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: what happens long term? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 82: 1352–1355
22. **Chan AW**, Black P, Ojemann RG, et al. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: favorable outcome with minimal toxicity. *Neurosurgery* 2005, 57:60–70,
23. **Shirato H**, Sakamoto T, Takeichi N, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma (VS): Comparison between cystic-type and solid-type VS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48:1395–1401
24. **Combs SE**, Volk S, Schulz-Ertner D, et al: Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): Long-term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63:75–81
25. **Koh ES**, Millar BA, Menard C, et al: Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: Single-institution experience at the Princess Margaret Hospital. *Cancer* 2007, 109: 1203–1210
26. **Thomas C**, Di Maio S, Ma R, et al. Hearing preservation following fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: prognostic implications of cochlear dose. *J Neurosurg* 2007, 107:917–926
27. **Powell C**, Micalef C, Gonsalves A, et al: Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of vestibular schwannoma (acoustic neuroma): predicting the risk of hydrocephalus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 80: 1143–1150
28. **Pannullo SC**, Fraser JF, Moliterno J, et al: Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic application in neuro-oncologic disease. *J Neurooncol* 2010; 103: 1-17
29. **Brada M**. Radiotherapy for benign brain tumours coming of age; example of vestibular schwannoma. *Radiotherapy and Oncology* 2013, 106: 157-160.
30. **Litre F**, Rousseaux P, Jovenin N, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: a prospective monocenter study of about 158 cases. *Radiother Oncol* 2013, 106: 169-174
31. **Murphy ES**, Suh JH. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:985–97
32. **Combs SE**, Adeberg S, Dittmar JO, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, et al. Skull base meningiomas: long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol* 2013;106(2): 186–91.
33. **Combs SE**, Welzel T, Kessel K, et al. Hearing preservation after radiotherapy for vestibular schwannomas is comparable to hearing deterioration in healthy adults and is accompanied by local tumor control and a highly preserved quality of life (QOL) as patients' self-reported outcome. *Radiother Oncol* 2013;106(2):175–80.
34. **Maire JP**, Huchet A, Milbeo Y, Darrouzet V, Causse N, Celerier D, et al. Twenty years' experience in the treatment of acoustic neuromas with fractionated radiotherapy: a review of 45 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:170–8.
35. **Williams JA**. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:500–4.
36. **Weil RS**, Cohen JM, Portarena I, Brada M. Optimal dose of stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: a systematic review. *Br J Neurosurg* 2006;20:195–202.
37. **Cozzi L**, Clivio A, Bauman G, Cora S, et al. Comparison of advanced irradiation techniques with photons for benign intracranial tumours. *Radiother Oncol* 2006;80:268–73.
38. **Iwai Y**, Yamanaka K, Shiotani M, et al. Radiosurgery for acoustic neuromas: Results of low-dose treatment. *Neurosurgery* 2003;53:282–287
39. **Flickinger JC**, Kondziolka D, Niranjan A. Acoustic neuromas radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:225–30.
40. **Flickinger JC**, Kondziolka D, et al. Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following acoustic neuroma radiosurgery. *Radiother Oncol* 1996;41:215–9.
41. **Hasegawa T**, Fujitani S, Katsumata S, Kida Y, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: analysis of 317 patients followed more than 5 years. *Neurosurgery* 2005;57:257–65.
42. **Hansasuta A**, Clara Y, Choi H, et al. Multisession stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas : single-institution experience with 383 cases. *Neurosurgery* 2011; 69:1200-9.
43. **Kapoor S**, Batra S, Carson K, Shuck J, Kharkar S, Gandhi R, et al. Long-term outcomes of vestibular schwannomas treated with fractionated stereotactic radiotherapy: an institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:647–53.
44. **Rutten I**, Baumert BG, Seidel L, et al. Long-term follow-up reveals low toxicity of radiosurgery for vestibular schwannoma. *Radiother Oncol* 2007;82:83–9.
45. **Aoyama H**, Onodera S, Takeichi N, et al. Symptomatic outcomes in relation to tumor expansion after fractionated stereotactic radiation therapy for vestibular schwannomas: single-institution long-term experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:329–34.
46. **Minniti G**, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:800–4.
47. **Weber DC**, Chan AW, Bussiere MR, et al. Proton beam radiosurgery for vestibular schwannoma: tumor control and cranial nerve toxicity. *Neurosurgery* 2003;53:577–88.

48. **Bush DA**, McAllister CJ, Loredò LN, et al. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 2002;50:270–3.
49. **Vernimmen FJ**, Mohamed Z, Slabbert JP, Wilson J. Long-term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. *Radiother Oncol* 2009;90:208–12
50. **Sun S**, Liu A. Long term follow-up studies of gamma knife surgery with a low margin dose for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2012;117:57-62
51. **Van Gompel JJ**, Patel J, Danner C, et al. Acoustic neuroma observation associated with an increase in symptomatic tinnitus: results of the 2007-2007 acoustic neuroma association survey. *J Neurosurg* 2013; Jun 21 [ahead of print]

Tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A



TUMORI RARI DELL'ETA' ADULTA

Ependimomi

Autore: Piera Navarria

Revisore: Stefano M. Magrini

GENERALITÀ

I tumori ependimali sono tumori rari di origine neuroectodermica derivanti dalle cellule ependimali che rivestono i ventricoli, il plesso corioideo, il filum terminale e il canale centrale del midollo spinale. Cellule ependimali sono anche presenti nel parenchima cerebrale quale risultato di migrazione da aree periventricolari alla corteccia cerebrale, durante lo stadio embrionale (1). Nell'adulto rappresentano circa il 4% di tutti i tumori del SNC; la prevalente sede d'insorgenza, a differenza dell'età pediatrica, è il canale spinale e secondariamente originano a livello intracranico dove nei due terzi dei casi sono localizzati a livello infratentoriale (2,3). Non hanno una spiccata tendenza alla disseminazione per via liquorale, ma metastasi in sedi distanti del SNC possono manifestarsi in circa il 10-15% dei casi.

La classificazione secondo la **WHO** prevede:

Ependimoma di Grado I

- subependimoma endoventricolare a lenta crescita e prognosi favorevole
- mixopapillare localizzato quasi esclusivamente a livello della porzione terminale del cono midollare e della cauda

Ependimoma di Grado II

- ependimoma cellulare
 - ependimoma a cellule chiare
 - ependimoma tanocitico
 - ependimoma papillare
- localizzati sia a livello intracranico che a livello della porzione superiore del midollo spinale

Ependimoma di Grado III o ependimoma anaplastico localizzato prevalentemente a livello intracranico

La presentazione clinica è aspecifica, e dipende da dimensione, localizzazione e malignità del tumore. Gli ependimomi anaplastici provocano una più rapida insorgenza di segni e sintomi.

TRATTAMENTO

Sebbene diversi progressi siano stati fatti soprattutto grazie agli studi multicentrici sugli ependimomi dell'età pediatrica, il livello di evidenza riguardo la strategia terapeutica più adeguata è ancora scarso e mancano linee guida accettate a livello internazionale, per vari motivi: studi con numero di pazienti limitato e per lo più retrospettivi; casistiche eterogenee per età dei pazienti, sede di insorgenza e tipo istologico; pazienti arruolati nell'arco di decenni con i conseguenti cambiamenti nelle modalità diagnostiche e terapeutiche; mancanza di consenso sui criteri patologici di definizione di anaplasia.

Chirurgia

La chirurgia rappresenta il trattamento standard per gli ependimomi; essa consente di acquisire il tessuto per la diagnosi istologica, di ripristinare il normale flusso del liquido cefalorachidiano e permette una riduzione della massa tumorale o la resezione totale del tumore. L'asportazione chirurgica massimale può essere di fondamentale importanza e dovrebbe essere perseguita

ogniquale sia possibile, senza correre il rischio di compromettere le funzioni neurologiche, poiché sembra esistere una relazione tra l'estensione della resezione chirurgica e la prognosi (4). Purtroppo, la resezione incompleta è piuttosto frequente. Il tasso di resezione macroscopicamente completa nei tumori sottotentoriali dipende dalla loro localizzazione, essendo fino al 100% per le lesioni del tetto del IV ventricolo, 86% nei tumori della porzione mediana del pavimento e 54% nei recessi laterali (5).

I tumori del midollo spinale, che nella maggioranza dei casi sono lesioni a basso grado di malignità, possono spesso essere rimossi senza danni funzionali. L'intervento è macroscopicamente radicale nel 27-45% dei casi (6,7).

Radioterapia

L'impiego della radioterapia in generale è ancora molto dibattuto probabilmente a causa della mancanza di dati statisticamente significativi a supporto di un chiaro impatto della radioterapia sulla prognosi in tutte le categorie di pazienti. Nonostante queste considerazioni, dato che il mancato controllo locale di malattia rimane il fattore che più significativamente influenza le ricadute a distanza e la scarsa sopravvivenza, c'è un accordo generale sulla necessità di considerare la radioterapia come uno standard terapeutico per la maggior parte dei pazienti. Un dato consolidato, come riportato da Rodriguez et al dopo revisione del database del SEER su più di 2400 casi di ependimoma, è il beneficio dell'utilizzo della RT adiuvante in pazienti con ependimoma anaplastico o in pazienti con ependimoma di grado II sottoposti a chirurgia non radicale (3). La scelta di effettuare un trattamento radiante postoperatorio dovrebbe tenere conto dei seguenti fattori: estensione della resezione chirurgica, grado istologico del tumore e presenza o meno di localizzazioni a distanza.

Pertanto la radioterapia allo stato attuale è consigliata nei seguenti casi:

- come trattamento **Esclusivo** dopo accertamento istologico, nei casi in cui, per diversi motivi, una resezione chirurgica non è fattibile, nelle forme localizzate o diffuse a tutto il SNC, qualsiasi sia il grado di malignità e qualunque sia la sede di insorgenza della malattia.
- Come trattamento **Adiuvante** in tutti i casi di ependimoma anaplastico localizzato sottoposti a resezione chirurgica completa o subtotale e nei casi di ependimoma di grado I-II localizzato sottoposti a resezione chirurgica subtotale.

Volume di trattamento radiante

Se nel passato la radioterapia standard consisteva nell'irradiazione dell'intero asse cranio spinale, i dati riportati in diversi studi, alcuni più datati ed altri più recenti, hanno evidenziato che nella malattia localizzata, l'irradiazione profilattica del nevrasso "in toto" non ha portato a un miglioramento della sopravvivenza rispetto ad un trattamento radiante locale (8-11). Ulteriori dati a supporto di questa affermazione sono forniti dall'evidenza che la recidiva locale rappresenta la principale modalità di fallimento terapeutico nei tumori ependimali sia a basso che ad alto grado di malignità (12,13) e il mancato controllo locale rappresenta il maggior fattore di rischio per la disseminazione subaracnoidea, che aumenta dal 3.3-5% all'8.5-10% in relazione all'assenza o presenza di recidive locali (4,11). Inoltre, l'irradiazione profilattica del midollo spinale non è stata in grado di modificare la modalità di ricaduta per le lesioni ad alto grado che disseminano nel midollo spinale nell'8-9.4% e 6.6-10% dei pazienti trattati con o senza radioterapia craniospinale rispettivamente (14,15).

La radioterapia craniospinale dovrebbe essere riservata solo a quei pazienti con evidenza di disseminazione craniospinale di malattia (12,16).

Il volume di trattamento dovrà essere definito utilizzando la TC di simulazione (eventualmente con mdc), la RM postoperatoria con mdc e la RM preoperatoria coregistrate fra loro.

Per gli ependimomi localizzati il volume di trattamento (Gross Tumor Volume/ GTV) sarà definito dal volume tumorale preoperatorio (comprendente la cavità chirurgica) più le aree di segnale alterato alla RM postoperatoria. Il "clinical target volume" (CTV) sarà definito dal GTV più 1-2 cm di margine e il "planning target volume" (PTV) dal CTV + 5-10 mm di margine a seconda della tecnica utilizzata e della disponibilità di sistemi di verifica del corretto posizionamento del paziente.

Tecnica di trattamento radiante

Mandatorio è l'utilizzo della miglior tecnica conformazionale 3D.

Dosi di Radioterapia

Riguardo alle dosi ottimali di radioterapia da utilizzare i dati disponibili sono limitati. La dose al nevrasso dovrebbe essere di 36 Gy con frazionamento standard di 1.8-2 Gy frazione con sovra dose sulla malattia macroscopica fino ad almeno 45-50 Gy e preferibilmente 54-60 Gy a seconda della sede di localizzazione di malattia (encefalo, sede cervicale-dorsale- lombosacrale).

Le dosi limite agli organi a rischio da rispettare dovrebbero essere le seguenti:

- tronco encefalico: ≤ 59 Gy 1-10 cc ; per dosi > 64 Gy il rischio di danno tardivo aumenta considerevolmente
- chiasma e nervi ottici: per $D_{max} \leq 55$ Gy il rischio di perdita del visus, riduzione dell'acuità visiva e deficit del campo visivo è dell'1% a 5 anni, per $D_{max} 55-60$ Gy il rischio è del 3-7% a 5a e per $D_{max} > 60$ Gy il rischio è del 7-20% a 5 anni (fino al 50% per dosi di 65 Gy)
- cristallino dosi ≤ 10 Gy
- midollo spinale dosi $> 50-54$ Gy sono sconsigliate

Chemioterapia

Le informazioni relative all'attività della chemioterapia nei tumori ependimali sono molto limitate. Il ruolo della chemioterapia post-operatoria è stato valutato in uno studio randomizzato di fase III su bambini affetti da ependimoma sottotentoriale, senza evidenza di un beneficio sulla sopravvivenza (17). Attualmente non è dimostrato che l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia migliori la prognosi e la chemioterapia dovrebbe essere considerata come "non raccomandata" e confinata agli studi clinici controllati investigazionali.

Trattamento della ricaduta di malattia

Non è stata identificata una terapia di salvataggio standard per gli ependimomi recidivati. Un secondo intervento chirurgico e la re-irradiazione rappresentano opzioni terapeutiche appropriate per uso clinico individualizzato per pazienti selezionati. I pazienti con una ricaduta di ependimoma costituiscono i soggetti ideali da includere in studi prospettici su farmaci potenzialmente efficaci, e il loro inserimento in studi clinici prospettici multicentrici investigazionali dovrebbe essere fortemente incoraggiato.

FOLLOW-UP

Il FU dipende dall'estensione e dalla localizzazione di malattia alla diagnosi. Per la malattia localizzata RM encefalo e spinale con mdc devono essere effettuate ogni 3-4 mesi per il primo

anno, ogni 4-6 mesi il secondo anno e successivamente ogni 6-12 mesi in relazione all'estensione della resezione e al tipo istologico.

BIBLIOGRAFIA

- Centeno RS, Lee AA, Winter J, Barba D . Supratentorial ependymomas. Neuroimaging and clinicopathological correlation. J Neurosurg. 1986 Feb;64(2):209-15.
- Gilbert MR, Ruda R, Soffietti R. Ependymomas in adults. Curr Neurol Neurosci Rep 2010; 10(3):240-247.
- SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Edited by Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, et al. Bethesda, MD; 2006.
- Healey EA, Barnes PD, Kupsky WJ, Scott RM, Sallan SE, Black PM, et al. The prognostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. Neurosurgery 1991; 28: 666-671
- Spagnoli D, Tomei G, Ceccarelli G, Grimoldi N, Lanterna A, Bello L, et al. Combined treatment of fourth ventricle ependymomas: report of 26 cases. Surg Neurol 2000; 54: 19-26
- Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, Wong WW, Lyons MK, Schomberg PJ, et al. The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 953-958
- Schwartz TH, McCormick PC. Intramedullary ependymomas: clinical presentation, surgical treatment strategies and prognosis. J Neurooncol 2000; 47: 211-218
- Shaw EG, Evans RG, Scheithauer BW, Ilstrup DM, Earle JD. Postoperative radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 1457-1462
- Paulino AC. The local field in infratentorial ependymoma: does the entire posterior fossa need to be treated? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 757-761
- Ernestus RI, Wilcke O. Spinal metastases of intracranial ependymomas. Four case reports and review of the literature. Neurosurg Rev 1990; 13: 147-154
- Marks JE, Adler SJ. A comparative study of ependymomas by site of origin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 37-43
- McLaughlin MP, Marcus RBJ, Buatti JM, McCollough WM, Mickle JP, Kedar A, et al. Ependymoma: results, prognostic factors and treatment recommendations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 845-850
- Salazar OM. A better understanding of CNS seeding and a brighter outlook for postoperatively irradiated patients with ependymomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983a; 9: 1231-1234
- Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 825-830
- Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, Bloom HJ, Brada M. Intracranial ependymoma: long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 313-319
- Merchant TE, Haida T, Wang MH, Finlay JL, Leibel SA. Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. J Neurosurg 1997; 86: 943-949
- Evans AE, Anderson JR, I.B., Finlay JL. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranio-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Childrens Cancer Group study. Med Pediatr Oncol 1996; 27: 8-14

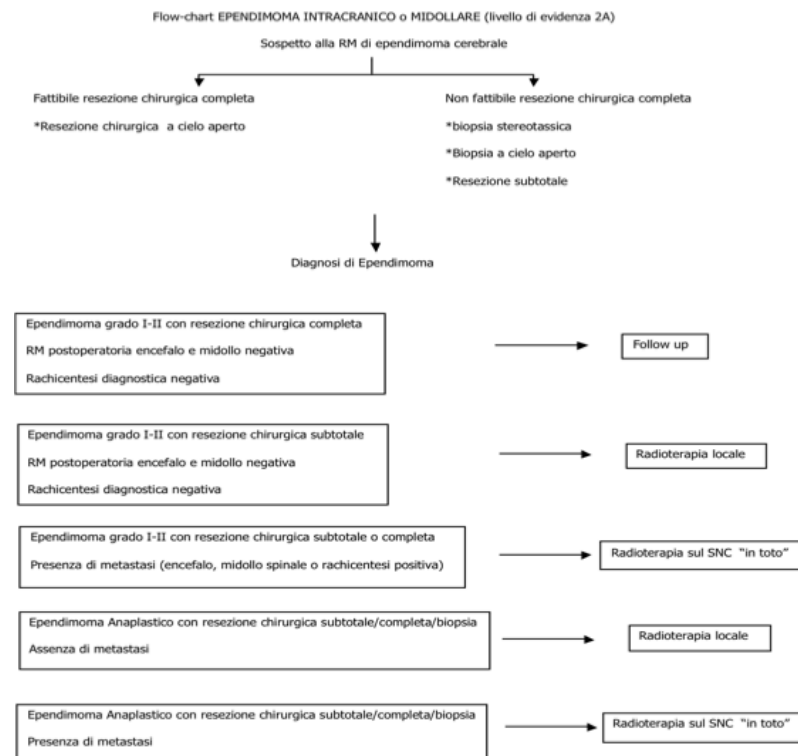
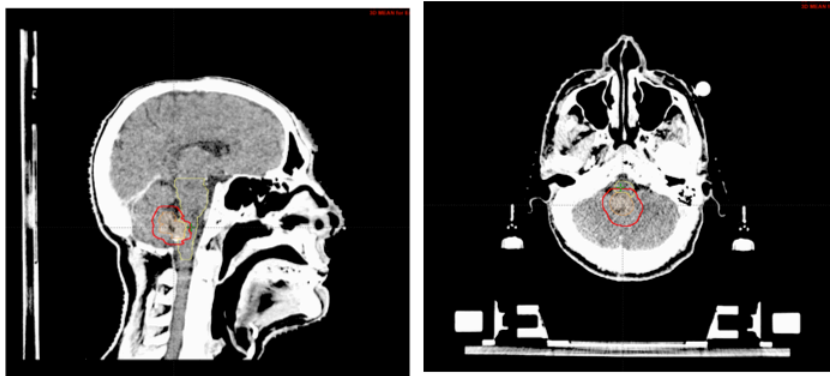
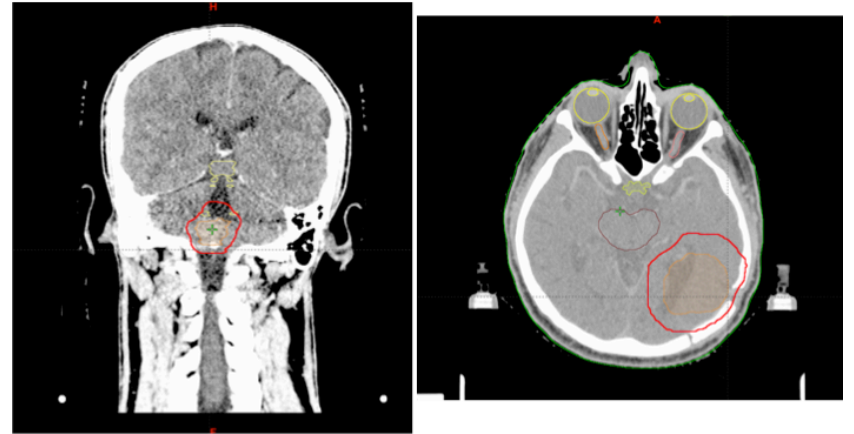
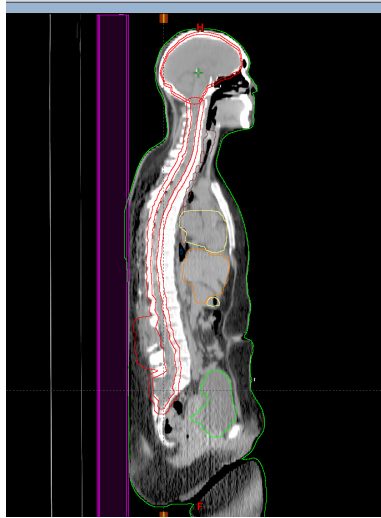


FIGURE DEFINIZIONE DEL VOLUME DI TRATTAMENTO e DEGLI ORGANI CRITICI
Per gli ependimomi diffusi tutto il SNC dovrà essere irradiato.



Medulloblastomi

Autore: Piera Navarria

Revisore: Stefano M. Magrini

GENERALITÀ

Il medulloblastoma è una neoplasia embrionale maligna ad elevata cellularità. (1). Nella popolazione adulta è un tumore raro, rappresentando solo l'uno per cento di tutti i tumori cerebrali, con un'incidenza approssimativa di 0.5 casi per milione. (2-3). Origina con maggior frequenza a livello della fossa cranica posteriore e ha tendenza a disseminare attraverso il liquido cefalorachidiano a livello meningeo. Alcune analisi retrospettive riportano, in pazienti adulti, una sopravvivenza a 10 anni tra il 48 e il 55% con recidive relativamente frequenti, più comunemente "locali" (4-5).

La classificazione WHO del 2007 (4^a edizione) divide i tumori embrionali in:

Medulloblastoma

- Classico
- Medulloblastoma desmoplastico/nodulare
- Medulloblastoma ad estesa modularità: è molto frequente nell'infanzia ed è strettamente correlata alla variante desmoplastica/nodulare da cui differisce per la presenza di una marcata architettura lobulare. In seguito a radioterapia e/o chemioterapia questa variante può occasionalmente subire mutazioni dominate dalla presenza di cellule gangliari. Entrambe le varianti hanno prognosi migliore rispetto alla variante classica.
- Medulloblastoma anaplastico: viene considerato mitologicamente sovrapponibile alla variante a grandi cellule, ha prognosi peggiore rispetto alla variante classica
- Medulloblastoma a grandi cellule (6)

Tumori primitivi neuro ectodermici del sistema nervoso centrale (SNC)

- Neuroblastoma del SNC
- Ganglioneuroblastoma del SNC
- Medulloepitelioma
- Ependimoblastoma

Tumori teratoidi/rabdoidi atipici

Tutti i medulloblastomi e i tumori primitivi neuroectodermici (PNET) del sistema nervoso centrale sono classificati come grado IV WHO, in quanto invasivi e a rapida crescita.

Recentemente il medulloblastoma è stato sottoclassificato sulla base delle differenze di tipo trascrizionale/molecolare in 4 principali sottogruppi:

- Sottogruppo WNT: presenta mutazioni della via WNT inibitore di APC che predispone alla Sindrome di Turcot, e mutazioni somatiche del gene CTNNB1 che codifica per la β catenina., è il sottogruppo con la miglior prognosi a lungo termine.
- Sottogruppo SHH: che prende il nome dalla via di segnale Sonic Hedgehog. Presenta mutazioni nel recettore PTCH per SHH che si associano alla Sindrome di Gorlin (che prevede una predisposizione allo sviluppo del medulloblastoma). Possono essere presenti mutazioni dell'inibitore di SHH: SUFU oppure mutazioni somatiche di PTCH, SMO e SUFU. Questo sottogruppo è più frequente negli adulti (> 16 anni) e negli infanti (0-3 anni). Ha una prognosi simile al gruppo 4, intermedia tra il sottogruppo WNT (a buona prognosi) e il gruppo 3 (a cattiva prognosi).

- Gruppo 3: Presenta un'alta espressione del gene MYC, ma non un'amplificazione del gene MYCN. Presenta un'elevata incidenza dell'istotipo a grandi cellule, e dà frequentemente metastasi. Viene sviluppato negli infanti e nei bambini, ma non è mai stato osservato negli adulti. Ha prognosi infausta.
- Gruppo 4: presenta comunemente isocromosoma 17q e isolata delezione del 17p, nell'80% delle donne si può osservare una perdita del cromosoma X, 'più frequente negli uomini con un rapporto M:F=2:1 e ha prognosi intermedia. (7)

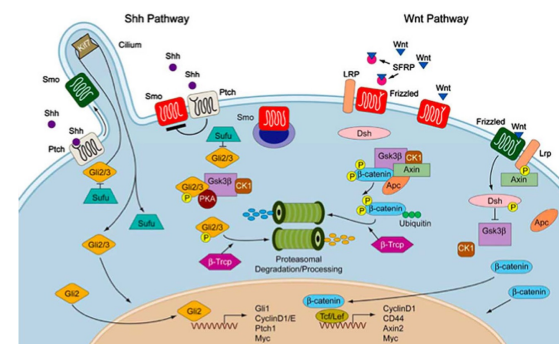


Figura 1. Le vie di SHH e WNT. (9)

Figura 2. Confronto tra i diversi sottogruppi di medulloblastoma (7-8)

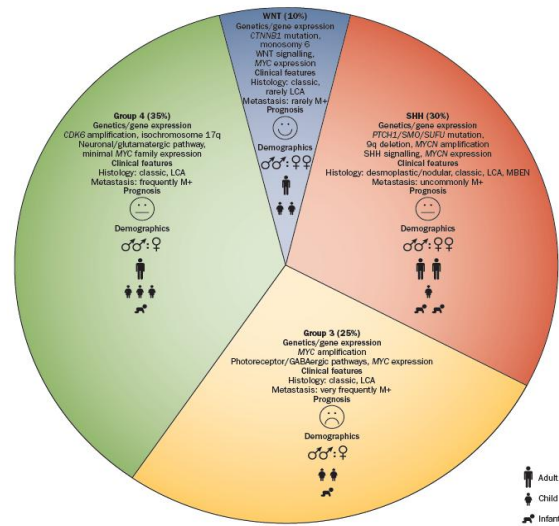


Figure 3 | Features of the four medulloblastoma subgroups. Pie chart illustrating the frequency, genetics, gene expression, clinical features, and demographics of the four subgroups of medulloblastoma. Abbreviations: LCA, large-cell anaplastic; MBEN, medulloblastoma with extensive nodularity; M+, positive for metastasis at diagnosis; SHH, sonic hedgehog.

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C', D	E, A	A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:				
Gender: ♀ ♂	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀	♂♂ : ♀
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic LCA	classic LCA	classic LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
GENE EXPRESSION	WNT signaling MYC +	SHH signaling MYCN +	Photoreceptor/GABAergic MYC +++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC/MYCN

TRATTAMENTO

L'esame standard per la diagnosi è la RM encefalo con mdc. L'asportazione ampia della lesione è raccomandata dove possibile. A seguire deve essere effettuata una nuova RMN encefalo con mdc dopo 24-72 ore dall'intervento, e una RMN del midollo spinale dopo circa 2-3 settimane. Inoltre per una adeguata stadiazione è necessaria una valutazione del liquido cefalo-rachidiano.

Il medulloblastoma deve essere stadiao secondo il sistema di Chang modificato utilizzando sia le informazioni derivanti dall'imaging che quelle derivanti dalla chirurgia. (10-11-12-24).

Figura 3: Stadiazione dei medulloblastomi (24)

TABLE 2 Staging system of medulloblastoma

T1 Tumour <3 cm in greatest dimension	M0 No evidence of gross subarachnoid or hematogenous metastasis
T2 Tumour >3 cm in greatest dimension	M1 Microscopic tumour cells found in cerebrospinal fluid
T3a Tumour >3 cm with extension into the aqueduct of Sylvius and/or into foramen of Luschka	M2 Gross nodular seeding demonstrated in the cerebellar or cerebral subarachnoid space, or in the third or lateral ventricles
T3b Tumour >3 cm with unequivocal extension into the brainstem	M3 Gross nodular seeding in spinal subarachnoid space
T4 Tumour >3 cm with extension up past the aqueduct of Sylvius and/or down past the foramen magnum	M4 Metastasis outside the cerebrospinal axis

T3b: surgical staging may be used in the absence of involvement by imaging

Chirurgia

Nonostante il livello di evidenza riguardo la strategia terapeutica dei pazienti adulti sia ancora insoddisfacente, in considerazione della rarità della malattia e dell'assenza di studi randomizzati, attualmente la chirurgia rappresenta il trattamento standard per medulloblastomi in quanto consente di acquisire il tessuto per la diagnosi istologica, alleviare la sintomatologia e massimizzare il controllo locale di malattia. L'asportazione chirurgica completa può essere effettuata nella metà dei pazienti (13-14-15) ed è associata ad un miglioramento della sopravvivenza. (14-16). Inoltre, in caso di idrocefalo, può essere posizionata una derivazione ventricolo-peritoneale.

Radioterapia

Attualmente l'impiego della radioterapia adiuvante successiva al trattamento chirurgico è considerato lo standard, anche se molti studi sono basati sulla popolazione pediatrica. Nel corso degli ultimi 40 anni ci sono stati progressivi miglioramenti nei risultati terapeutici che hanno permesso di ottenere gli attuali tassi di sopravvivenza a lungo termine del 60-70% nei bambini e negli adulti.

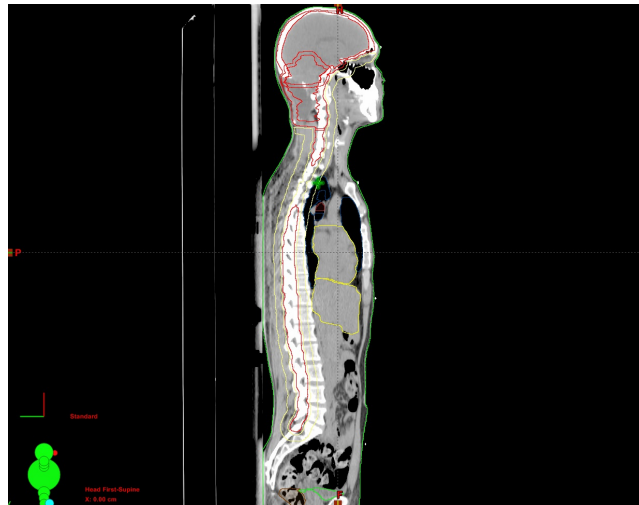
Volumi di trattamento radiante

Attualmente la radioterapia standard consiste nell'irradiazione dell'intero asse cranio spinale seguita da una sovraddose sulla fossa posteriore, che viene eseguita utilizzando i moderni sistemi di pianificazione tridimensionale in modo da risparmiare il tessuto sano. I dati riportati in diversi studi, alcuni più datati ed altri più recenti, hanno evidenziato che negli adulti, la chirurgia da sola è associata ad un alto tasso di recidive ed è perciò necessaria una radioterapia adiuvante. Riduzioni di dose nelle aree del nevrasso trattate profilatticamente sembrano essere critiche. In base all'esperienza CCSG (Children's Cancer Study Group) riduzioni di dose da 36 a 23.4 Gy erano associate ad un rischio significativamente aumentato di recidiva al di fuori della fossa posteriore (17, 18). In combinazione con la chemioterapia tuttavia, la riduzione della dose sembra possibile per i pazienti a medio rischio (19). In questo contesto si è ottenuto un tasso di sopravvivenza libero

da progressione a 5 anni del 79%. Per gli adulti, è stato osservato un aumentato tasso di recidive dopo riduzioni di dose da 32-35 Gy fino a 15-25 Gy, (20) Poche sono le evidenze a supporto di una sovra dose sul residuo di malattia mediante tecnica stereotassica. (23)

Il volume di trattamento dovrà essere definito utilizzando la TC con mdc di simulazione, la RM con mdc di simulazione e la RM preoperatoria coregistrate fra loro. Per i medulloblastomi il volume di trattamento sarà definito dall'asse cranio-spinale (CTV1) e fossa cranica posteriore (CTV2). Il PTV viene definito come CTV + 5 mm di margine. Poiché devono essere trattati gli spazi liquorali e poiché sono frequenti localizzazioni a distanza dalla sede del primitivo, è opportuna la copertura delle meningi anche a livello delle radici spinali e fino a livello sacrale.

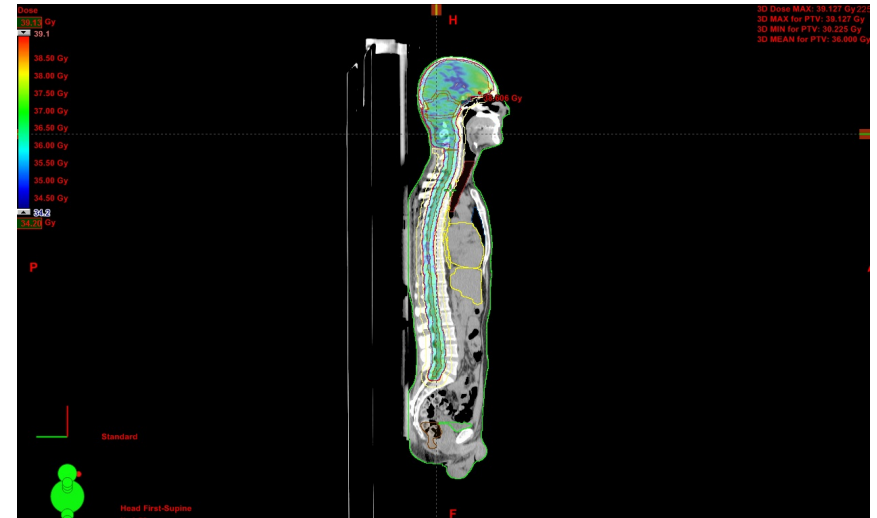
Figura 4 :



DEFINIZIONE DEL VOLUME DI TRATTAMENTO e DEGLI ORGANI CRITICI

Tecnica di trattamento radiante

Mandatorio è l'utilizzo della miglior tecnica conformazionale 3D.



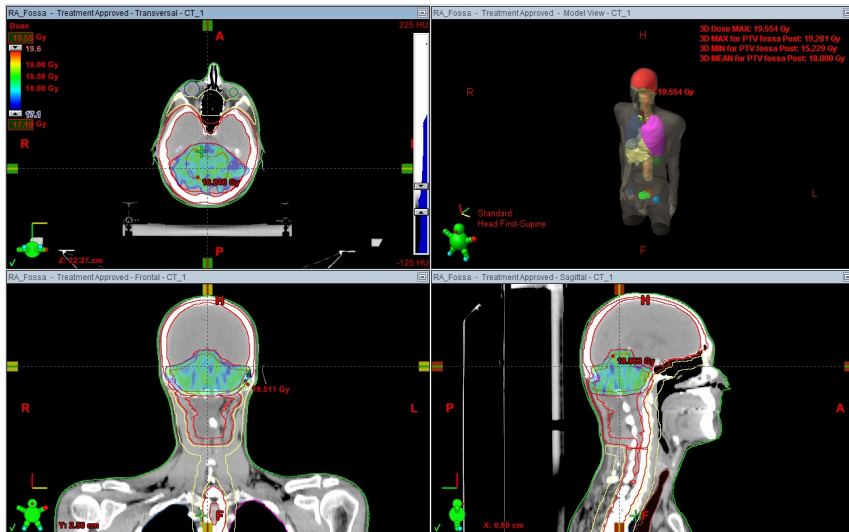


Figura 5: Distribuzione di dose (A) irradiazione cranio-spinale, (B) boost sulla fossa cranica posteriore.

Dosi di Radioterapia

La dose standard da somministrare sul letto tumorale dovrebbe essere di 36 Gy con frazionamento standard sull'asse cranio-spinale con sovra dose sulla sede primaria di malattia (fossa cranica posteriore) fino a 54-56 Gy (14-16) E' possibile una sovra dose per le metastasi spinali fino a 45-50 Gy e sulle metastasi intracraniche fino a 50-54 Gy (21)

Le dosi limite da rispettare dovrebbero essere le seguenti:

- tronco encefalico: ≤ 59 Gy 1-10 cc ; per dosi > 64 Gy il rischio di danno tardivo aumenta considerevolmente
- chiasma e nervi ottici: per $D_{max} \leq 55$ Gy il rischio di perdita del visus, riduzione dell'acuità visiva e deficit del campo visivo è dell'1% a 5 anni, per $D_{max} 55-60$ Gy il rischio è del 3-7% a 5 aa e per $D_{max} > 60$ Gy il rischio è del 7-20% a 5 anni (fino al 50% per dosi di 65 Gy)
- cristallino dosi ≤ 10 Gy
- midollo spinale dosi $> 50-54$ Gy sono sconsigliate

Chemioterapia

Il ruolo della chemioterapia adiuvante resta poco chiaro nei pazienti adulti. In uno studio randomizzato di fase III su 400 pazienti tra i 3 e 21 anni affetti da medulloblastoma, è stata riportata una sopravvivenza dell'86% a 5 anni nei pazienti che cui è stata somministrata chemioterapia adiuvante includente derivati del platino. (22).

Poiché questo tumore è molto raro negli adulti, non esistono dati riguardanti il trattamento ottimale. Sono necessarie ulteriori ricerche relativamente al controllo locale di malattia, all'uso della chemioterapia ed alla necessità dell'irradiazione craniospinale. Inoltre sono necessarie ricerche genetiche biologiche e molecolari per far luce sul comportamento patobiologico di queste neoplasie rispetto ai tumori infantili ed ai medulloblastomi sia degli adulti che dei bambini. L'impiego dell'iperfrazionamento e l'associazione con la chemioterapia non sono da considerarsi standard nelle forme a rischio "standard".

Trattamento della ricaduta di malattia

Per le recidive di medulloblastoma a livello cerebrale, un secondo intervento chirurgico e la rirradiazione rappresentano delle opzioni terapeutiche appropriate per uso clinico individualizzato per pazienti selezionati. La chemioterapia ad alte dose seguita dal trapianto autologo di cellule staminali è inoltre fattibile in pazienti senza evidenza di malattia dopo re intervento o reirradiazione. Alla progressione di malattia le opzioni terapeutiche possono prevedere la sola chemioterapia, la sola radioterapia o il trattamento combinato radio-chemioterapico. In pazienti con metastasi può essere presa in considerazione sia la chemioterapia o la terapia di supporto che la radioterapia a scopo palliativo. (9)

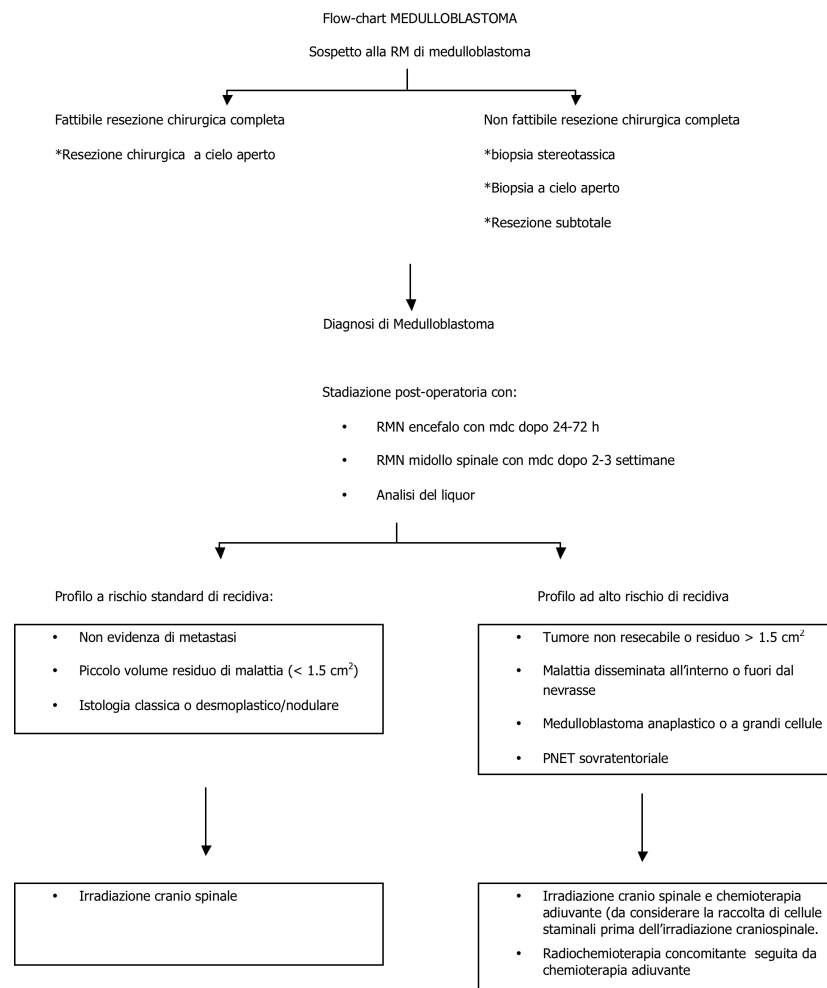
FOLLOW-UP

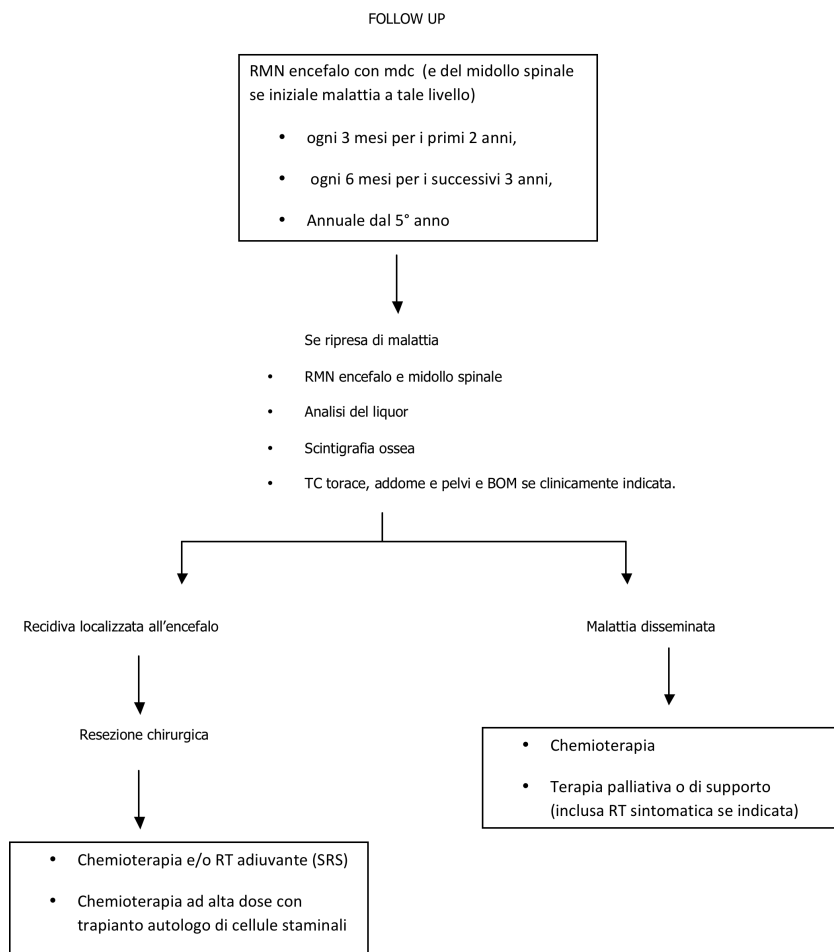
Il FU prevede la RMN encefalo con mdc ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi per i successivi 3 anni e poi annuale. Inoltre deve essere prevista concomitantemente una RMN del midollo spinale nei pazienti con malattia iniziale a tale livello. Se evidenza di ripresa di malattia è inoltre richiesto l'esame del liquido cefalorachidiano. (9)

BIBLIOGRAFIA

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumors of the central nervous system. WHO International Histological Classification of Tumors. 2nd ed. New York, Tokyo: Springer. 1993
2. Giordana MT, Schiffer P, Lanotte M, Girardi P, Chio A . Epidemiology of adult medulloblastoma. Int J Cancer 80:689-692. 1999
3. Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Milosevic MF, Simpson WJ, Pintilie. Medulloblastoma in adults. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:951-957. 1995
4. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:433-440. 2007
5. Carrie C, Lasset C, Alapetite C, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Retrospective study of 156 patients. Cancer 74:2352-2360. 1994
6. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 114:97-109. 2007

7. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123: 465-472. 2012
8. Northcott P, A. et al. *Nat. Rev. Neurol.* 8, 340–351 (2012); published online 8 May 2012
9. Sadighi Z, Vats T, Khatua S. Childhood Medulloblastoma: The paradigm shift in molecular stratification and treatment profile. *J Child Neurol* 27:1302. 2012
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 2.2013. NCCN.org.
11. Cohen ME, Duffner P, eds. *Brain tumors in children* (ed. 2). New York: McGraw-Hill; 1994.
12. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma. *Radiology* 93:1351–1359. 1969
13. Kunschner LJ, Kuttesch J, Hess K, Yung WK. Survival and recurrence factors in adult medulloblastoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience from 1978 to 1998. *Neuro Oncol.* Jul;3(3):167-73. 2001
14. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, Louis DN, Frosch MP, Ancukiewicz M, Chapman P, Loeffler JS. Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery.* 2 Sep;47(3):623-31; discussion 631-632. 2000
15. Frost PJ, Laperriere NJ, Wong CS, Milosevic MF, Simpson WJ, Pintilie M. Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jul 15;32(4):951-957.1995
16. Chargari C, Feuvert L, Levy A, Lamproglou I, Assouline A, Hemery C, Ghorbal L, Lopez S, Tep B, G GB, Lang P, Laigle-Donadey F, Cornu P, Mazeron JJ, Simon JM. Reappraisal of clinical outcome in adult medulloblastomas with emphasis on patterns of relapse. *Br J Neurosurg.* Aug;24(4):460-467. 2010
17. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 18: 3004-3011. 2000
18. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, Boyett JM, Albright L, Aronin P, Langston J, Allen JC, Packer RJ, Linggood R, Mulhern R, Stanley P, Stehbins JA, Duffner P, Kun L, Rorke L, Cherlow J, Freidman H, Finlay JL, Vietti T. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A Combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Neurosurg.* 1996;24(4):167-176; discussion 176-177.
19. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17: 2127-2136. 1999
20. Bloom HJ, Bessell EM. Medulloblastoma in adults: a review of 47 patients treated between 1952 and 1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 763-772. 1990
21. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Pagina 741
22. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24: 4202-4208. 2006
23. Germanwala AV, Mai JC, Tomycz ND, Niranjan A, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Boost Gamma Knife surgery during multimodality management of adult medulloblastoma. *J Neurosurg.* Feb;108(2):204-209. 2008
24. A. A. Brandes, V. Palmisano, S. Monfardini. Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment. *Cancer Treatment Review* 25:3-12. 1999





Cordomi e condrosarcomi della base cranica

Autore: Dante Amelio

Revisore: Riccardo Santoni

INTRODUZIONE

Cordoma e condrosarcoma sono due neoplasie rare (incidenza di 1-2 casi per milione di abitanti all'anno per entrambe) che possono interessare varie sedi anatomiche tra le quali la base cranica. Sebbene talvolta possa essere difficile differenziare i cordomi dai condrosarcomi, questi tipi di tumore rappresentano due entità ben diverse per origine, caratterizzazione anatomico-patologica, localizzazione, prognosi (Tabella 1) [1].

Tumore	Origine	Caratteristiche immuno-istochimiche	Localizzazione	Comportamento/Prognosi
Cordoma	Residui della notocorda	Proteina S-100 + Citocheratina + EMA + Antigene Brachury +	Base cranica centrale: basi occipite, basisfenoide	Localmente aggressivo/Insoddisfacente
Condrosarcoma	Cellule primitive mesenchimali/residui embrionali della matrice cartilaginea	Proteina S-100 + Citocheratina - EMA - Antigene Brachury -	Base cranica laterale: giunzioni sfeno-occipitale, sfeno-temporale, e temporo-occipitale	Indolente/Ottima

Tabella 1. Principali differenze tra cordoma e condrosarcoma della base cranica. EMA: epithelial membrane antigen

Patologicamente il cordoma è classificato in tre entità: convenzionale, condroide e dedifferenziato. Quest'ultima variante è caratterizzata da un comportamento più aggressivo e una maggiore capacità di disseminazione sistemica.

Per quanto riguarda il condrosarcoma è classificato in vari sottotipi: convenzionale (o classico) che è il più frequente a livello della base cranica (80% circa), a cellule chiare, mesenchimale, e dedifferenziato. La forma convenzionale è a sua volta distinta in 3 gradi (I-III) in base alla cellularità, alle atipie citologiche e all'attività mitotica. Le forme a basso grado hanno solitamente un comportamento indolente e una minore aggressività; le forme ad alto grado, mesenchimale e dedifferenziata sono invece caratterizzate da un comportamento più aggressivo. La maggior parte dei condrosarcomi insorgono *de novo* mentre una piccola percentuale di casi (2.5%) si può sviluppare nel contesto di sindromi sistemiche quali la malattia di Ollier e la sindrome di Maffucci. Entrambe le neoplasie sono caratterizzate da un basso potenziale metastatico che tuttavia, soprattutto nei cordomi, può raggiungere percentuali elevate (fino al 40%) nei lungo sopravvissuti [2]. Le principali sedi di metastatizzazione sono rappresentate dai polmoni, il fegato, le ossa e i muscoli. La disseminazione per via linfatica è rara mentre non vanno sottovalutate altre vie di diffusione quali quella liquorale e/o attraverso il plesso venoso epidurale.

Il trattamento di entrambi i tipi di tumore si basa sull'utilizzo della chirurgia e della radioterapia con risultati nettamente migliori per i condrosarcomi [3,4].

Questi dati enfatizzano l'importanza del raggiungimento di un'accurata diagnosi differenziale tra le due neoplasie. Per lo stesso motivo, e anche in ragione di alcune diversità riguardanti soprattutto il

trattamento radiante, il presente documento distingue sempre, ove possibile, le peculiarità riguardanti ciascun tipo di tumore.

In letteratura sono presenti diversi articoli riportanti revisioni sistematiche sul trattamento di questi tumori [3-8].

Questo documento riassume i dati della letteratura medica e le attuali evidenze riguardanti l'utilizzo della radioterapia al fine di definire percorsi terapeutici riconosciuti e condivisi con cui rispondere ai quesiti clinici della pratica quotidiana.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Gli studi disponibili in letteratura, relativi sia alla chirurgia sia alla radioterapia, sono costituiti da serie mono-istituzionali, perlopiù retrospettive e concernenti un esiguo numero di pazienti trattati nel corso di lunghi periodi di tempo. Non esistono studi randomizzati controllati di fase III o studi prospettici osservazionali o caso-controllo. Ci sono solo pochi studi prospettici di fase I-II.

Chirurgia

Per entrambe le patologie, la chirurgia è stata ed è tuttora considerata il caposaldo del processo terapeutico. Obiettivi della chirurgia sono fornire materiale per un'adeguata caratterizzazione istopatologica e raggiungere una diagnosi definitiva, come anche l'ottenimento di una resezione massimale. Da questo punto di vista, infatti, è stato dimostrato che la resezione massimale migliora sia il controllo locale che la sopravvivenza assoluta [7]. Tuttavia anche con le tecniche più moderne, resezioni massimali, totali o sub-totali, hanno un'alta percentuale di ripresa/progressione a medio-lungo termine [10] suggerendo che anche questo tipo di chirurgia non è comunque curativo. Allo stesso tempo non va dimenticato che ogni sforzo volto al raggiungimento di una resezione massimale è accompagnato da un rilevante incremento delle possibili sequele chirurgiche [9]. Tali esiti possono incidere notevolmente sulla qualità di vita di questi pazienti che possono avere una lunga aspettativa di vita. La strategia chirurgica deve quindi essere programmata caso per caso, tenendo conto delle caratteristiche del tumore come delle aspettative e della qualità di vita del paziente. Qualora infatti l'estensione di malattia sia tale che il raggiungimento di una resezione massimale abbia una probabilità elevata di produrre una significatività morbilità deve essere considerata e discussa con il paziente la possibilità di salvaguardare lo stato neurologico anche a rischio di lasciare un residuo tumorale. Bisogna tuttavia sottolineare che l'introduzione e la diffusione di tecniche chirurgiche endoscopiche e mini-invasive da un lato ha prodotto un miglioramento assoluto in termini di morbilità chirurgica, dall'altro, in congiunzione con tecniche convenzionali, ha permesso di eseguire interventi in più fasi con ulteriore miglioramento della possibilità di resezione tumorale [9]. Per questi motivi è necessario che i pazienti affetti da queste neoplasie siano indirizzati a centri di riferimento e di provata esperienza.

Radioterapia

In ragione dell'alta percentuale di recidive a lungo termine (maggiormente per i cordomi) anche dopo resezioni totali/sub-totali la radioterapia è utilizzata nel trattamento dei cordomi e condrosarcomi della base cranica in maniera adiuvante al fine di aumentare il controllo locale e prolungare la sopravvivenza. Il trattamento radiante può essere utilizzato anche alla progressione/recidiva dopo solo trattamento chirurgico parziale/radicale o come unico intervento terapeutico in caso di malattia non reseccabile o in caso di non operabilità. In casi selezionati, può essere un'opzione terapeutica in caso di progressione/recidiva dopo un precedente trattamento radiante.

Grazie al susseguirsi dei miglioramenti tecnologici in campo radioterapico, la possibilità di trattare sempre più adeguatamente queste neoplasie è progressivamente aumentata. A oggi quindi, sia per i cordomi sia per i condrosarcomi, esistono studi riportanti i risultati raggiunti con le singole

tecniche: radioterapia convenzionale (2D/3D), radioterapia stereotassica, radiochirurgia, terapia con particelle (protoni/ioni). Non esistono studi che abbiano riportato risultati riguardanti l'uso della radioterapia a intensità modulata in un numero significativo di pazienti (> 10). Di seguito sono riassunti i risultati raggiunti mediante l'uso delle diverse tecniche. Sono citati solo studi in lingua inglese riportanti i risultati dell'irradiazione di almeno 10 pazienti. Come detto in precedenza, alla luce della diversa prognosi caratterizzante le due patologie, quest'argomento è affrontato separatamente per ciascun tipo di tumore.

Cordoma

I risultati riguardanti la *radioterapia convenzionale* emergono da dieci studi [11-20]. A un'analisi pesata dei dati la dose prescritta mediana è stata in media di 53 Gy; il follow-up mediano è stato in media di 65 mesi. Il trattamento ha prodotto una percentuale di complicazioni gravi tra 0 e 5%; la sopravvivenza assoluta e il controllo locale medi a 5 anni sono risultati essere del 53% e 36%, rispettivamente [3].

I risultati riguardanti la *radioterapia stereotassica* e la *radiochirurgia* emergono da 2 [21,22] e 9 studi [23-31], rispettivamente.

Per la *radioterapia stereotassica* la dose prescritta mediana è stata di 67 Gy in entrambe gli studi; per il follow-up sono stati riportati un valore medio di 27 mesi nel primo studio [21] e un valore mediano di 42 mesi nel secondo [22]. La percentuale di complicazioni gravi è riportata in un solo studio ed è risultata del 3% [21]; la sopravvivenza assoluta e il controllo locale a 5 anni sono risultati essere del 82% e 50% [21], e del 76% e 24% [22], rispettivamente.

Per la *radiochirurgia*, a un'analisi pesata dei dati, la dose prescritta mediana è stata in media di 18 Gy e il follow-up mediano è stato in media di 59 mesi. Il trattamento ha prodotto una percentuale di complicazioni gravi tra 0 e 18%; la sopravvivenza assoluta e il controllo locale medi a 5 anni sono risultati essere del 72% e 49%, rispettivamente.

I risultati riguardanti la *radioterapia con particelle (protoni/ioni)* emergono da 8 studi: 5 hanno utilizzato i protoni [32-36] e 3 gli ioni [37-39].

Per la *terapia con protoni*, a un'analisi pesata dei dati, la dose prescritta mediana è stata in media di 71 Gy RBE (efficacia biologica relativa); il follow-up mediano è stato in media di 44 mesi. Il trattamento ha prodotto una percentuale di complicazioni gravi tra 3 e 16%; la sopravvivenza assoluta e il controllo locale medi a 5 anni sono risultati essere del 78% e 63%, rispettivamente.

Per la *terapia con ioni*, a un'analisi pesata dei dati, la dose prescritta mediana è stata di 60 Gy RBE; il follow-up mediano è stato in media di 41 mesi. Il trattamento ha prodotto una percentuale di complicazioni gravi tra 0 e 8%; la sopravvivenza assoluta e il controllo locale medi a 5 anni sono risultati essere del 84% e 73%, rispettivamente.

Per quanto riguarda il ruolo della radioterapia è stato dimostrato che essa garantisce un miglior controllo locale rispetto al solo trattamento chirurgico [5] mentre non sembra prolungare la sopravvivenza assoluta [8]. Per quanto riguarda il valore comparativo di ciascuna tecnica i dati non sono univoci. Una revisione sistematica ha messo in evidenza risultati migliori in favore della terapia con particelle sia in termini di controllo locale che di sopravvivenza assoluta [3]. Una metanalisi tuttavia, non ha dimostrato sostanziali differenze in sopravvivenza tra le diverse tecniche fatta eccezione per una minore sopravvivenza libera da malattia per la Gamma Knife rispetto alla terapia con ioni [7].

Gli studi citati hanno inoltre evidenziato diversi fattori capaci di influenzare la prognosi dei pazienti e allo stesso tempo guidare nella scelta della migliore strategia terapeutica.

Il volume tumorale [25,29,32,34-36], il trattamento radiante eseguito alla progressione/recidiva [29,30], l'aver subito multipli interventi chirurgici [30], una bassa dose erogata [28,38], il sesso

femminile [33], e la compressione del tronco dell'encefalo da parte del tumore al momento della radioterapia [32,36] influenzano negativamente il controllo locale.

Sulla base di questi dati sarebbe preferibile eseguire il trattamento radiante:

- in maniera adiuvante dopo il primo intervento e non alla recidiva/progressione dopo multipli interventi chirurgici;

- agevolare il trattamento radiante riducendo al massimo il volume da irradiare e/o decomprimendo le strutture limitrofe al fine di permettere l'erogazione di una dose radiante adeguata. Se quindi ritenuto utile, è auspicabile eseguire un nuovo intervento chirurgico prima della radioterapia.

Condrosarcoma

I risultati riguardanti la *radioterapia convenzionale* emergono da pochi studi [39-42]. A un'analisi pesata dei dati la sopravvivenza assoluta e il controllo locale medi a 5 anni sono risultati essere del 89% e 76%, rispettivamente.

Gli studi riguardanti la *radioterapia stereotassica* sono sottodimensionati: nessuno di essi ha riportato almeno 10 pazienti irradiati. I risultati riguardanti la *radiochirurgia* emergono da 3 studi [24,44,45]. A un'analisi pesata dei dati, la dose prescritta mediana è stata in media di 15 Gy; il follow-up mediano è stato in media di 46 mesi. Il trattamento ha prodotto una percentuale di complicazioni gravi tra 0 e 14%; la sopravvivenza assoluta e il controllo locale medi a 5 anni sono risultati essere del 70% e 76%, rispettivamente.

I risultati riguardanti la *radioterapia con particelle (protoni/ioni)* emergono da 6 studi: 4 hanno utilizzato i protoni [32,36,46,47] e 2 gli ioni [39,48].

Per la *terapia con protoni*, a un'analisi pesata dei dati, la dose prescritta mediana è stata in media di 69 Gy RBE; il follow-up mediano è stato in media di 42 mesi. Il trattamento ha prodotto una percentuale di complicazioni gravi tra 7 e 17%; la sopravvivenza assoluta e il controllo locale medi a 5 anni sono risultati essere del 97% e 89%, rispettivamente.

Per la *terapia con ioni*, a un'analisi pesata dei dati, la dose prescritta mediana è stata di 60 Gy RBE e il follow-up mediano è stato in media di 42 mesi. Il trattamento ha prodotto una percentuale di complicazioni gravi tra 2% e 20%; la sopravvivenza assoluta e il controllo locale a 5 anni sono risultati essere del 83% e 78%, rispettivamente.

Per quanto riguarda il ruolo della radioterapia, gli studi a disposizione indicano che essa garantisce sia un miglior controllo locale [4] che un prolungamento della sopravvivenza assoluta rispetto al solo trattamento chirurgico [4,63]. Per quanto riguarda il valore comparativo di ciascuna tecnica i dati non sono di univoca interpretazione a causa di diversi aspetti: esiguo numero di pazienti, lunghi periodi di arruolamento, follow-up non sufficientemente lungo, volumi tumorali trattati molto diversi a seconda delle tecniche impiegate. Una revisione sistematica ha messo in evidenza risultati migliori in favore della terapia con particelle sia in termini di controllo locale che di sopravvivenza assoluta [4]. Tuttavia, le tecniche stereotassiche devono essere considerata una valida possibilità in caso di lesioni di piccole dimensioni.

Gli studi citati hanno inoltre evidenziato diversi fattori capaci di influenzare la prognosi dei pazienti e allo stesso tempo guidare la scelta della migliore strategia terapeutica.

Il volume tumorale [32,36], la compressione del tronco dell'encefalo da parte del tumore al momento della radioterapia [32,36], e una bassa dose erogata [47] influenzano negativamente il controllo locale. Inoltre, l'aver subito multipli interventi chirurgici e il tempo intercorso tra l'intervento chirurgico e il trattamento radiante influenzano negativamente la sopravvivenza assoluta [45].

Sulla base di questi dati sarebbe preferibile eseguire il trattamento radiante:

- in maniera adiuvante dopo il primo intervento e non alla recidiva/progressione dopo multipli interventi chirurgici;

- agevolare il trattamento radiante riducendo al massimo il volume da irradiare e/o decomprimendo le strutture limitrofe al fine di permettere l'erogazione di una dose radiante adeguata. Se quindi ritenuto utile, è auspicabile eseguire un nuovo intervento chirurgico prima della radioterapia.

I dati della letteratura citati sia per i cordomi che per i condrosarcomi devono essere interpretati tenendo conto che si tratta di due patologie con una storia naturale molto lunga che solitamente va ben oltre 5 anni. Quest'aspetto è di fondamentale importanza per l'interpretazione di studi che nella maggior parte dei casi riportano risultati a 3 o 5 anni.

A conclusione di questo paragrafo è importante rilevare che alla luce della rarità di questi tumori e della complessità nella pianificazione ed erogazione dei corrispondenti trattamenti radianti, è necessario che i pazienti affetti da queste neoplasie siano indirizzati a centri di riferimento, dotati di adeguate risorse tecnologiche e provata esperienza.

Ruolo della chemioterapia

Come la maggior parte delle neoplasie a basso grado di malignità, cordomi e condrosarcomi sono ritenuti insensibili alla chemioterapia. Una modesta attività antitumorale può essere attesa solo nelle forme più aggressive. Gli studi riguardanti la chemioterapia sono pochi e la maggior parte non riporta dettagli relativi all'istologia, agli agenti e agli schemi utilizzati. Molti altri inoltre descrivono le risposte al trattamento in maniera non standardizzata. Tra gli agenti più usati ricordiamo antimetaboliti, agenti alchilanti, inibitori delle topoisomerasi e inibitori del fuso mitotico. Nella maggior parte degli studi la chemioterapia è stata somministrata alla recidiva/progressione o per la malattia in fase metastatica. Nella maggior parte dei casi essa si è dimostrata inefficace [11,15,49-51] e isolate risposte positive sono riportate in pochi studi [11,52-62]. Questi aspetti rendono impossibile la definizione di un regime chemioterapico standard.

Alla luce di questa generale inefficacia e grazie a una crescente comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nella carcinogenesi di questi tumori [63,64] diversi farmaci molecolari sono stati già testati dimostrando un'efficacia parziale [54,65-72].

NOTE DI TECNICA

Posizionamento del paziente ed acquisizione delle immagini

Per il trattamento radiante, sia esso con fotoni o con particelle, il paziente dovrebbe essere posto in posizione supina, e immobilizzato tramite un sistema ad elevata accuratezza. Nel caso di un trattamento con particelle o con fotoni a intensità modulata esso può essere rappresentato da un supporto collo e maschera termoplastica oppure da un supporto collo e un sistema "bite-block". Per il trattamento radiochirurgico, in caso di tecnica "frame-based", un frame stereotassico dovrebbe essere applicato con la collaborazione di un neurochirurgo. In caso di tecnica "frameless" o trattamento stereotassico frazionato, il paziente dovrebbe essere immobilizzato tramite un sistema stereotassico (supporto collo e maschera termoplastica stereotassica con/senza sistema "bite" o solo sistema "bite-block").

Le immagini TC possono essere acquisite con o senza somministrazione di mezzo di contrasto ma con spessore ridotto (1-1.5 mm). E' assolutamente necessaria l'acquisizione di una RM di pianificazione possibilmente con tecnica volumetrica (spessore 1 mm) o comunque a strato sottile. Tale RM deve includere sequenze T1 (prima e dopo somministrazione di mezzo contrasto), T2 e FLAIR. Opzionali ma utili ai fini del contornamento possono essere sequenze T2 spin eco (SE), turbo spin eco (TSE), e con soppressione del grasso (Fat Sat). Il contornamento deve avvenire dopo

co-registrazione della TC-RM. Con alcuni sistemi come quelli per radiocirurgia con unità al cobalto (Gamma Knife) la pianificazione può essere eseguita direttamente sull'esame RM senza acquisizione della TC.

Contornamento

Tecnica frazionata

GTV

Il gross tumor volume (GTV) è rappresentato dal tumore visibile e può essere identificato con l'area di enhancement all'esame RM dopo somministrazione di mezzo di contrasto e con l'area di iperintensità T2.

CTV

Il clinical target volume (CTV) è rappresentato dal GTV con un'espansione tridimensionale di 3-5 mm; deve essere quindi modificato per tenere conto delle barriere anatomiche come anche dell'estensione preoperatoria di malattia e delle aree a rischio di estensione tumorale microscopica. A questo proposito va ricordato che soprattutto i cordomi sono caratterizzati da vie di diffusione particolari quali quella liquorale (spazi subaracnoidei) e/o venosa (seni cavernosi e plesso venoso epidurale). L'area a rischio di estensione tumorale microscopica può essere trattata a un livello di dose inferiore rispetto alla malattia visibile.

PTV

L'espansione CTV-PTV è strettamente dipendente dalle modalità di lavoro di ogni singolo centro. Le indicazioni riportate di seguito si basano su quanto più frequentemente riportato in letteratura. Possono, se necessario, essere individuati due planning target volume (PTV): il primo (PTV1) è rappresentato dal CTV con un'espansione tridimensionale di 1-3 mm; il secondo (PTVboost) è rappresentato dal GTV con un'espansione tridimensionale di 1-3 mm.

Un caso esemplificativo è riportato in Figura 1.

- Tecnica radiocirurgica

GTV

Il GTV è rappresentato dal tumore visibile e può essere identificato con l'area di enhancement all'esame RM dopo somministrazione di mezzo di contrasto e con l'area di iperintensità T2.

CTV

Il CTV è rappresentato dal GTV con un'espansione tridimensionale di 1-3 mm. Deve essere quindi eventualmente modificato per tenere conto delle barriere anatomiche come anche delle aree a rischio di estensione tumorale microscopica.

PTV

L'espansione CTV-PTV è strettamente dipendente dalle modalità di lavoro di ogni singolo centro. Le indicazioni riportate di seguito si basano su quanto più frequentemente riportato in letteratura. In caso di tecnica "frame-based" possono non essere aggiunti margini al CTV per la creazione del PTV. In caso di tecnica "frameless" il PTV è rappresentato dal CTV con un'espansione tridimensionale di 1-3 mm

Un caso esemplificativo è riportato in Figura 2.

Nel portare a termine la definizione dei suddetti volumi è necessario tener presenti diversi aspetti che possono variare da centro a centro portando alla necessità di modificare le indicazioni proposte. Tra questi aspetti ricordiamo: le incertezze derivanti da immagini non acquisite a spessore ridotto, da eventuali deformazioni delle immagini RM, dalla co-registrazione TC-RM, dalle diverse matrici di calcolo della dose.

Prescrizione di dose

Per il *trattamento frazionato* la dose di prescrizione per il target dovrebbe essere secondo quanto segue:

- Cordoma
Se unico PTV: 70-74 Gy
Se doppio PTV: 54 Gy per PTV1
70-74 Gy per PTVboost

- Condrosarcoma
Se unico PTV: 66-70 Gy
Se doppio PTV: 54 Gy per PTV1
66-70 Gy per PTVboost

Per il *trattamento radiocirurgico* la scelta della dose di prescrizione per il target è determinata in base alle dimensioni della lesione secondo quanto segue [73]:

- Cordoma e Condrosarcoma
diametro della lesione ≤ 20 mm, dose fino a 24 Gy;
diametro di 21-30 mm, dose fino a 18 Gy.

La dose è solitamente prescritta all'isodose del 50% per i sistemi di radiocirurgia con unità al cobalto (Gamma Knife) e all'isodose del 80-95% per la radiocirurgia con acceleratori lineari.

Particolare attenzione va dedicata alla scelta e al rispetto dei limiti di tolleranza per le strutture sane circostanti. La dose di tolleranza per gli organi a rischio (OAR) deve essere scelta tenendo conto della necessità di erogare una dose sufficientemente elevata da poter garantire un controllo locale a lungo termine. E' quindi necessario considerare di dover accettare limiti di dose che espongono a un maggiore, se pur accettabile, rischio di effetti collaterali gravi. Per queste neoplasie tale rischio è bilanciato dal potenziale beneficio clinico.

Per il *trattamento frazionato*:

vie ottiche (nervi ottici e chiasma), dose massima 55 Gy [74]; se necessario, può essere discussa col paziente e accettata una dose massima di 60 Gy [74];
tronco encefalico, V60Gy < 1cc + V55Gy < 2.7cc + V50Gy < 5.9cc [75]; se necessario, può essere discussa col paziente e accettata una dose massima di 64 Gy [75];
midollo spinale, dose massima < 60 Gy [76];
lobi temporali, dose massima < 68.8 Gy o D2cm³ < 68 Gy [77-79].

Per il *trattamento radiocirurgico*:

vie ottiche (nervi ottici e chiasma), dose massima 10 Gy [74]; se necessario, può essere discussa col paziente e accettata una dose massima di 12 Gy [74];
tronco encefalico, dose massima 14 Gy [75]; se necessario, può essere discussa col paziente e accettata una dose massima di 16 Gy [75];

midollo spinale, dose massima di 13 Gy [76];
 tessuto cerebrale sano, volume che riceve 10-12 Gy (V10-V12) dovrebbe essere limitato a circa 10 cm³ [80].

ALGORITMI

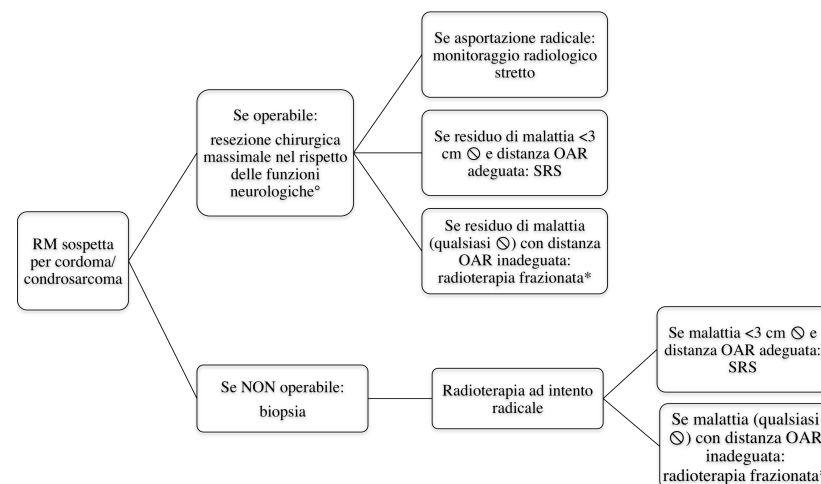
Livelli di evidenza e raccomandazioni

L'evidenza scientifica degli articoli raccolti è stata valutata e graduata secondo i livelli stabiliti dalla European Federation of Neurological Societies (EFNS) [81].

Livello di evidenza	Tipo di studi
I	Studi clinici prospettici randomizzati controllati
II	Studi clinici prospettici, inclusi studi osservazionali, studi per coorte e studi caso-controllo
III	Studi retrospettivi
IV	Studi non controllati (serie di casi), case-reports, ed opinione di esperti

Le raccomandazioni sono state formulate seguendo le medesime linee guida [81].

Livello di raccomandazione	Tipo di studi
A	Almeno uno studio di classe I (vedi tabella precedente) o due studi di classe II con risultati concordanti.
B	Almeno uno studio di classe II (vedi tabella precedente) o incontrovertibile evidenza di classe III.
C	Almeno due studi di classe III (vedi tabella precedente) con risultati concordanti.



° Se necessario, la resezione massimale dovrebbe essere raggiunta anche attraverso più fasi chirurgiche. La medesima strategia deve essere applicata per agevolare la geometria di trattamento radiante.

* La radioterapia frazionata deve essere eseguita con tecniche altamente conformate (particelle, radioterapia stereotassica frazionata, radioterapia ad intensità modulata).

Ø: diametro
 SRS: radiochirurgia
 OAR: organi a rischio

Tutte le opzioni terapeutiche riportate hanno Livello di Raccomandazione C perché supportate da un Livello di Evidenza III.

FIGURE

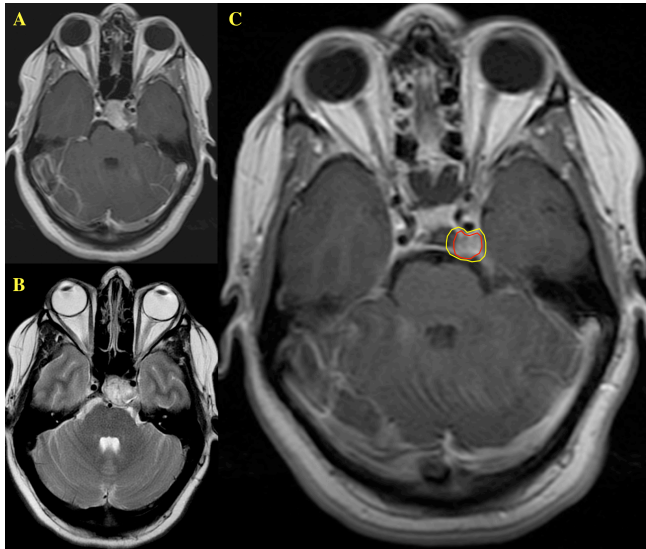


Figura 1. Caso rappresentativo di un cordoma della base cranica. Dopo la diagnosi radiologica (A - sequenza RM T1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto, e B - sequenza RM T2) il paziente è stato sottoposto ad intervento endoscopico trans-sfenoidale. Esame istologico: cordoma convenzionale. La rivalutazione post-operatoria (C) ha dimostrato un piccolo residuo di malattia (in rosso). Le dimensioni e l'estensione di malattia pre-operatoria e le dimensioni del residuo tumorale rendono possibile il trattamento adiuvante con tecnica radiochirurgica. Il gross tumor volume (GTV) è evidenziato in rosso; il clinical target volume (CTV) è riportato in giallo.

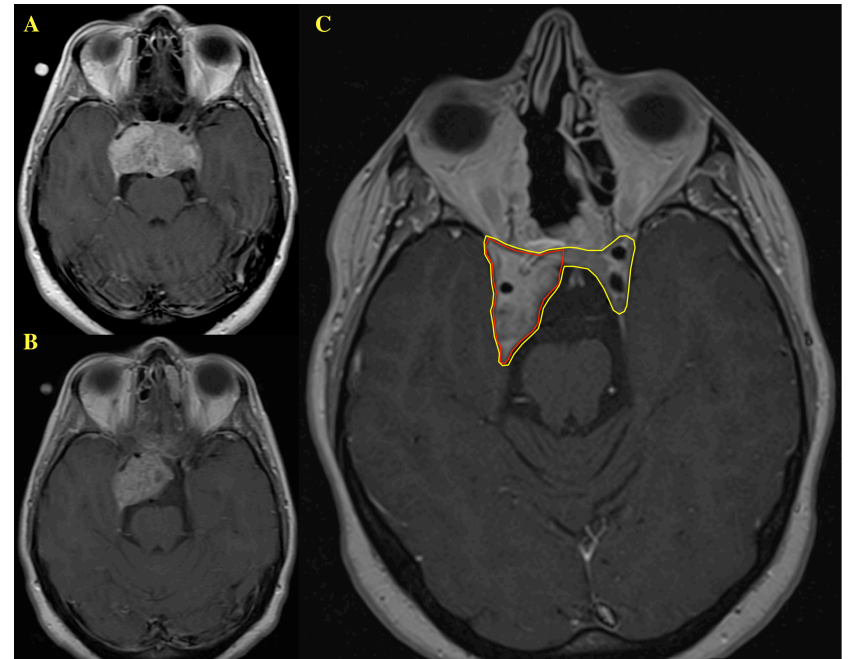


Figura 2. Caso rappresentativo di un cordoma della base cranica. Dopo la diagnosi radiologica (A - sequenza RM T1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto) il paziente è stato sottoposto ad intervento endoscopico trans-sfenoidale. Esame istologico: cordoma convenzionale. La rivalutazione post-operatoria ha dimostrato un voluminoso residuo di malattia (B) che avrebbe ostacolato l'erogazione di un trattamento radiante adeguato. Il paziente è stato sottoposto ad un nuovo intervento. La rivalutazione post-operatoria (C) ha dimostrato un residuo di malattia più contenuto (in rosso) tale da favorire il successivo trattamento radiante. Le dimensioni e l'estensione di malattia pre-operatoria e le dimensioni del residuo tumorale rendono possibile il trattamento adiuvante con sola tecnica frazionata. Il gross tumor volume (GTV) è evidenziato in rosso; il clinical target volume (CTV) rappresentante l'area a rischio d'interessamento microscopico è riportato in giallo. In ragione di ciò il piano deve essere elaborato con doppio planning target volume (PTV): PTV1 e PTVboost.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosenberg AE. Pathology of chordoma and chondrosarcoma of the axial skeleton. Chapter 2. In: Chordomas and chondrosarcomas of the skull base and spine. Thieme Medical Publisher, New York 2003.
2. Ebersold MJ, Schindler JJ, Unni KK. Demographics. Chapter 3. In: Chordomas and chondrosarcomas of the skull base and spine. Thieme Medical Publisher, New York 2003.
3. Amichetti M, Cianchetti M, Amelio D et al. Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2009; 32:403-416.
4. Amichetti M, Amelio D, Cianchetti M et al. A systematic review of proton therapy in the treatment of chondrosarcoma of the skull base. *Neurosurg Rev* 2010; 33:155-165.
5. Jian BJ, Bloch OG, Yang I et al. Adjuvant radiation therapy and chondroid chordoma subtype are associated with a lower tumor recurrence rate of cranial chordoma. *J Neurooncol* 2010; 98:101-108.
6. Jawad MU, Scully SP. Surgery significantly improves survival in patients with chordoma. *Spine* 2010; 35:117-123.
7. Di Maio S, Temkin N, Ramanathan D et al. Current comprehensive management of cranial base chordomas: 10-year meta-analysis of observational studies. *J Neurosurg* 2011; 115:1094-1105.
8. Jian BJ, Bloch OG, Yang I et al. A comprehensive analyses of intracranial chordoma and serviva: a systematic review. *Br J Neurosurg* 2011; 25:446-453.
9. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A et al. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol* 2012; 13:e69-76.
10. Tzortzidis F, Elahi F, Wright D et al. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery* 2006; 59:230-7.
11. Cummings BJ, Hodson DI, Bush RS et al. Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:633-642.
12. Chetiyawardana AD. Chordoma: results of treatment. *Clin Radiol* 1984; 35:159-161.
13. Raffel C, Wright DC, Gutin PH et al. Cranial chordomas: clinical presentation and results of operative and radiation therapy in twenty-six patients. *Neurosurgery* 1985; 17:703-710.
14. Amendola BE, Amendola MA, Oliver E et al. Chordoma: role of radiation therapy. *Radiology* 1986; 158:839-843.
15. Fuller DB, Bloom JG. Radiotherapy for chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:331-339.
16. Forsyth PA, Cascino TL, Shaw EG et al. Intracranial chordomas: a clinicopathological and prognostic study of 51 cases. *J Neurosurg* 1993; 78:741-747.
17. Watkins L, Khudados ES, Kaleoglu m et al. Skull base chordomas: a review of 38 patients. *Br J Neurosurg* 1993; 7:241-248.
18. Catton C, O'Sullivan B, Bell R et al. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol* 1996; 41:67-72.
19. Zorlu F, Gürkaynak M, Yildiz F et al. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci* 2000; 21:203-207.
20. Cho YH, Kim JH, Khang SK et al. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base: comparative analysis of clinical results in 30 patients. *Neurosurg Rev* 2008; 31:35-43.
21. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:591-596.
22. Bugoci DM, Girvigian MR, Chen JC et al. Photon-based fractionated stereotactic radiotherapy for postoperative treatment of skull base chordomas. *Am J Clin Oncol* 2013; 36:404-410.
23. Krishnan S, Foote RL, Brown PD et al. Radiosurgery for cranial base chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2005; 56:777-784.
24. Martin JJ, Niranjana A, Kondziolka D et al. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 2007; 107:758-764.
25. Hasegawa T, Ishii D, Kida Y et al. GammaKnife surgery for skull base chordomas and chondrosarcomas. *J Neurosurg* 2007; 107:752-757.
26. Liu AL, Wang ZC, Sun SB et al. Gamma knife radiosurgery for residual skull base chordomas. *Neurol Res* 2008; 30:557-561.
27. Dassoulas K, Schlesinger D, Yen CP et al. The role of Gamma Knife surgery in the treatment of skull base chordomas. *J Neurooncol* 2009; 94:243-248.
28. Koga T, Shin M, Saito N et al. Treatment with high marginal dose is mandatory to achieve long-term control of skull base chordomas and chondrosarcomas by means of stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2010; 98:233-238.
29. Kano H, Iqbal FO, Sheehan J et al. Stereotactic radiosurgery for chordomas: a report from the North American Gamma Knife Consortium. *Neurosurgery* 2011; 68:379-389.
30. Jiang B, Veeravagu A, Lee M et al. Management of intracranial and extracranial chordomas with CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J Clin Neurosci* 2012; 19:1101-1106.
31. Zorlu F, Gultekin M, Cengiz M et al. Fractionated Stereotactic Radiosurgery Treatment Results for Skull Base Chordomas. *Technol Cancer Res Treat*. 2013. [Epub ahead of print]
32. Hug EB, Loreda LN, Slater JD et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999; 91:432-439.
33. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 - Supplement II:57-63.
34. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1120-1126.
35. Noel G, Feuvret L, Calugaru V et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol* 2005; 44:700-708.
36. Ares C, Hug EB, Lomax AJ et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1111-1118.
37. Mizoe JE, Asegawa A, Takagi R et al. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull Base* 2009; 19:219-224.
38. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A. et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:449-457.
39. Castro JR, Linstadt DE, Bahari JP et al. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:647-655.
40. Oghalai JS, Buxbaum JL, Jackler RK et al. Skull base chondrosarcoma originating from the petroclival junction. *Otol Neurol* 2005; 26:1052-1060.
41. Tzortzidis F, Elahi F, Wright DC et al. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2006; 58:1090-1098.
42. Wanebo JE, Bristol RE, Porter RR et al. Management of cranial base chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2006; 58:249-255.
43. Almeyti K, Pravdenkova S, Colli BO et al. Chordoma and chondrosarcoma: similar but quite different, skull base tumors. *Cancer* 2007; 110:2457-2467.
44. Feigl GC, Bundschuh O, Gharabaghi A et al. Evaluation of a new concept for the management of skull base chordomas and chondrosarcomas. *J Neurosurg* 2005; 102(Suppl):165-170.
45. Iyer A, Kano H, Kondziolka D et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial chondrosarcoma. *J Neurooncol* 2012; 108:535-542.
46. Rosenberg AE, Nielsen JP, Keel SB et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1370-1378.
47. Noel G, Feuvret L, Ferrand R et al. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 2004; 55:1252-1260.

48. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H et al. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:171-177.
49. Sundaresan N, Galicich J, Chu F et al. Spinal chordomas. *J Neurosurg* 1979; 50:312-319.
50. York JE, Kaczaraj A, Abi-Said D et al. Sacral chordoma: 40-year experience at a major cancer center. *Neurosurgery* 1999; 44:74-79.
51. O'Neill P, Bell BA, Miller JD et al. Fifty years of experience with chordomas in southeast Scotland. *Neurosurgery* 1985; 16:166-170.
52. Azzarelli A, Quagliuolo V, Cerasoli S et al. Chordoma: natural history and treatment results in 33 cases. *J Surg Oncol* 1988; 37:185-191.
53. Fleming GF, Heimann PS, Stephens JK et al. Dedifferentiated chordoma. Response to aggressive chemotherapy in two cases. *Cancer* 1993; 72:714-718.
54. McPherson CM, Suki D, McCutcheon IE et al. Metastatic disease from spinal chordoma: a 10 years experience. *J Neurosurg Spine* 2006; 5:277-280.
55. Schonegger K, Gelpi E, Prayer D et al. Recurrent and metastatic clivus chordoma: systemic palliative therapy retards disease progression. *Anticancer Drugs* 2005; 16:1139-1143.
56. Harwick RD, Miller AS. Craniocervical chordomas. *Am J Surg* 1979; 138:512-516.
57. Meis JM, Raymond AK, Evans HL et al. A clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:516-525.
58. Chug R, Dunn R, Zalupsky MM et al. Phase II study of 9-nitrocamptothecin in patients with advanced chordoma or soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3597-3604.
59. Ariel IM, Verdu C. Chordoma: an analysis of twenty cases treated over a twenty-year span. *J Surg Oncol* 1975; 7:27-44.
60. Razis DW, Tsatsaronis A, Kyriazides I et al. Chordoma of the cervical spine treated with vincristine sulfate. *J Med* 1974; 5:274-277.
61. Ashwood N, Hoskin PJ, Saunders MI et al. Metastatic chordoma: pattern of spread and response to chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994; 6:341-342.
62. Skull base chondrosarcoma: evidence-based treatments paradigms. *Neurosurg Clin N Am* 2013; 24:89-96.
63. Bloch OG, Jian BJ, Yang I et al. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J Clin Neurosci* 2009; 16:1547-1551.
64. Barry JJ, Jian BJ, Sughrue ME et al. The next step: innovative molecular target therapies for treatment of intracranial chordoma patients. *Neurosurgery* 2011; 68:231-240.
65. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 2004; 101:2086-2097.
66. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:914-920.
67. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E et al. Response to imatinib plus sirolimus in advance chordoma. *Ann Oncol* 2009; 20:1886-1894.
68. Hof H, Welzel T, Debus J et al. Effectiveness of cetuximab/ gefitinib in the therapy of a sacral chordoma. *Onkologie* 2006; 29:572-574.
69. Linden O, Stenberg L, Kjellen E et al. Regression of cervical spinal cord compression in a patient with chordoma following treatment with cetuximab and gefitinib. *Acta Oncol* 2009; 48:158-159.
70. George S, Merriam P, Maki RG et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of non-gastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27:3154-3160.
71. Singhal N, Kotasek D, Parnis FX. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. *Anti-Cancer Drugs* 2009; 20:953-955.
72. Launay SG, Chetaille B, Medina F et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor targeting in advanced chordoma: case report and literature review. *Cancer* 2011; 11:423-426.
73. Shaw E, Scott C, Souhami L et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291-298.
74. Mayo C, Martel MK, Marks LB et al. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl):S28-35.
75. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl):S36-41.
76. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss T. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl):S42-49.
77. Schlamp I, Karger CP, Jäkel O et al. Temporal lobe reactions after radiotherapy with carbon ions: incidence and estimation of the relative biological effectiveness by the local effect model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:815-823.
78. Pehlivan B, Ares C, Lomax AJ et al. Temporal lobe toxicity analysis after proton radiation therapy for skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:1432-1440.
79. Santoni R, Liebsch NJ, Finkelstein DM et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Apr 1;41(1):59-68.
80. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl):S20-27.
81. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 577-581.

LOCALIZZAZIONI SECONDARIE AL SNC

Metastasi cerebrali

Autore: Dante Amelio.

Revisore: Filippo Bertoni.

Introduzione

Le metastasi cerebrali rappresentano il più frequente tumore maligno del sistema nervoso centrale. E' stimato possano svilupparsi nel 20-40% dei pazienti affetti da cancro [1]. Le neoplasie primitive che più frequentemente metastatizzano all'encefalo sono, in ordine di frequenza: polmone (> 50%), mammella (15-25%), melanoma (15-20%) e, meno frequentemente, colon-retto e rene; in una percentuale variabile di casi la sede primitiva resta sconosciuta anche dopo indagini approfondite [1]. Le aree cerebrali maggiormente colpite sono gli emisferi (circa 80%), il cervelletto (circa 15%) e i nuclei della base (circa 5-10%) [2].

Il trattamento si basa sull'utilizzo della chirurgia, della radioterapia, e delle terapie di supporto. Le raccomandazioni terapeutiche dipendono dalle caratteristiche del paziente (età, performance status) e della neoplasia (istologia, situazione patologica extracranica, numero delle metastasi cerebrali) [3]. Vanno inoltre presi in considerazione altri aspetti quali l'eventuale necessità di raggiungere una caratterizzazione istopatologica o quella di dover ottenere un beneficio sintomatologico quanto più possibile immediato.

In letteratura sono presenti numerosi articoli riportanti revisioni sistematiche e linee guida basate sull'evidenza per le diverse modalità terapeutiche [1, 3-12].

Questo documento riassume i dati della letteratura medica derivanti da studi randomizzati e le attuali evidenze riguardanti l'utilizzo della radioterapia al fine di definire percorsi terapeutici riconosciuti e condivisi con cui rispondere ai quesiti clinici della pratica quotidiana.

Fattori prognostici

L'individuazione di sottogruppi di pazienti basata su fattori prognostici ben riconosciuti è essenziale per ottimizzare la scelta della strategia terapeutica in base alle caratteristiche di ciascun paziente. E', infatti, fondamentale riservare un trattamento intensivo volto a migliorarne la sopravvivenza e la qualità di vita a sottogruppi di pazienti con fattori prognostici favorevoli. Allo stesso tempo è doveroso limitarsi a stabilizzare le condizioni generali, controllare i sintomi e limitare la potenziale tossicità legata al trattamento stesso nei casi con caratteristiche più sfavorevoli (malattia più avanzata, comorbidità limitanti la tollerabilità dei trattamenti).

In base ad un'analisi eseguita su 1200 pazienti trattati tra il 1979 e il 1993 in studi clinici prospettici, il Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ha individuato diversi fattori prognostici (performance status, età, status della neoplasia primitiva, presenza di altre localizzazioni sistemiche), e definito 3 corrispondenti classi prognostiche [13, 14] (Tabella 1).

Tabella 1. Prima classificazione prognostica RTOG.

Classi	Fattori Prognostici	Sopravvivenza mediana (mesi)
I	KPS ³ 70, tumore primitivo controllato, assenza di metastasi extracraniche, età < 65 anni	7.1
II	Tutte le rimanenti possibilità	4.2
III	KPS < 70	2.3

KPS: Karnofsky Performance Status

Una nuova analisi eseguita al fine di identificare fattori prognostici ancora più specifici per diagnosi, e condotta su 1960 pazienti trattati tra il 1985 e il 2007 in studi clinici prospettici ha permesso lo sviluppo di un nuovo indice prognostico basato su 4 variabili: età, Karnofsky Performance Status (KPS), numero di metastasi cerebrali, presenza/assenza di metastasi extracraniche [15]. Ogni variabile può assumere un punteggio pari a 0, 0.5, o 1 (Tabella 2). La somma dei punteggi fornisce un valore finale cui corrisponde una specifica stima della sopravvivenza.

Tabella 2. Variabili e corrispondenti punteggi della nuova classificazione RTOG.

Variabile	Punteggio pari a 0	Punteggio pari a 0.5	Punteggio pari a 1
Età (anni)	> 60	50-59	< 50
Performance status (KPS)	< 70	70-80	90-100
N. metastasi cerebrali	> 3	2-3	1
Metastasi extra-craniche	Presenti	Non applicabile	Assenti

KPS: Karnofsky Performance Status; N.:numero

Tale classificazione è stata poi perfezionata analizzando due altre popolazioni di 4259 e 400 pazienti, rispettivamente [16, 17]. Secondo quest'aggiornamento, con punteggio di 0-1 la sopravvivenza è stimata essere 3.1 mesi, con punteggio di 1.5-2 è stimata essere 5.4 mesi, con punteggio di 2.5-3 è stimata essere 9.6 mesi, con punteggio di 3.5-4 è stimata essere 16.7 mesi [3].

Principi di trattamento

Metastasi Singola

1. Radioterapia panencefalica vs Resezione chirurgica e Radioterapia panencefalica

Tre studi randomizzati hanno confrontato la sola radioterapia panencefalica con la chirurgia seguita dalla irradiazione panencefalica [18-21]. Due su tre hanno dimostrato che la chirurgia produce un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia, tale beneficio può annullarsi in caso di malattia extracranica non controllata [18, 19, 21].

2. Resezione chirurgica e Radioterapia panencefalica vs Resezione chirurgica

Due studi randomizzati hanno comparato la sola resezione chirurgica con la chirurgia seguita dalla irradiazione panencefalica [22, 23]. Entrambi hanno rilevato che l'irradiazione post-operatoria riduce significativamente la probabilità di recidiva sia a livello della sede pregressa di malattia che a livello cerebrale in altre sedi [22,23]. Le caratteristiche di tali studi non consentono di trarre conclusioni circa l'eventuale beneficio in sopravvivenza derivante dall'aggiunta della radioterapia post-operatoria.

A oggi, non ci sono studi randomizzati valutanti l'eventuale beneficio derivante dalla sola chirurgia seguita da un boost sulla cavità chirurgica con o senza radioterapia panencefalica.

3. Resezione chirurgica e Radioterapia panencefalica vs Radiochirurgia

Uno studio randomizzato è stato iniziato e chiuso per scarso arruolamento dei pazienti. Un report sui pazienti arruolati è stato pubblicato [24] ma le caratteristiche dello studio non consentono di trarre alcuna conclusione.

1. Resezione chirurgica e Radioterapia panencefalica vs Radiochirurgia e Radioterapia panencefalica

Tale confronto è stato oggetto di uno studio randomizzato chiuso prematuramente per lo scarso arruolamento dei pazienti. Un report sui pazienti arruolati è stato pubblicato [25], ma le caratteristiche dello studio non consentono di trarre alcuna conclusione definitiva.

4. Radioterapia panencefalica vs Radioterapia panencefalica e boost con radiochirurgia

I risultati relativi a tali strategie terapeutiche emergono da un'analisi per sottogruppi di uno studio randomizzato condotto su pazienti con 1-3 lesioni [26]. In tale studio l'aggiunta di un boost con radiochirurgia conferisce una sopravvivenza significativamente migliore rispetto alla sola radioterapia panencefalica (differenza mediana di soli 1.6 mesi) [26].

Metastasi multiple*

1. Radioterapia panencefalica vs Radioterapia panencefalica e boost con radiochirurgia

Due studi randomizzati hanno confrontato la sola radioterapia panencefalica con la radioterapia panencefalica seguita da boost [26, 27]. Entrambi gli studi hanno dimostrato che l'aggiunta del boost radiochirurgico migliora significativamente il controllo locale sia della lesione trattata sia dell'encefalo in toto [26, 27]. Lo studio RTOG 9508 ha dimostrato che la sopravvivenza risulta invece significativamente migliore in pazienti con metastasi singola (differenza mediana di soli 1.6 mesi) ma non in quelli con metastasi multiple [26]. Nei pazienti trattati con boost inoltre, è emersa una maggiore probabilità di miglioramento del KPS e un minore uso di steroidi a 6 mesi [26].

2. Radiochirurgia vs Radiochirurgia e Radioterapia panencefalica

Questo argomento è stato affrontato in due studi randomizzati [28, 29]. Nel primo la sopravvivenza è risultata sovrapponibile nei due gruppi di pazienti [28]. Nel gruppo trattato con radioterapia panencefalica si è avuto invece un significativo miglioramento del controllo tumorale a livello cerebrale a 12 mesi [28]. Anche il deterioramento nel Mini Mental Score Examination (MMSE) è risultato sovrapponibile nei due gruppi di pazienti [30]. Anche il secondo studio ha dimostrato un miglior controllo cerebrale sia delle lesioni trattate sia del rischio di sviluppare di nuove localizzazioni nell'encefalo in toto nei pazienti trattati con radioterapia panencefalica [29]. Tuttavia, secondo quanto pianificato, l'arruolamento si è concluso alla dimostrazione di un significativo peggioramento nell'apprendimento e nella memoria a 4 mesi dal trattamento per i pazienti trattati con irradiazione panencefalica [29]. Il gruppo trattato con sola radiochirurgia ha registrato anche un significativo miglioramento della sopravvivenza [29] attribuibile verosimilmente ad uno sbilanciamento tra i due gruppi in termini di fattori prognostici [3].

3. Radiochirurgia o Chirurgia vs Radiochirurgia o Chirurgia e Radioterapia panencefalica

Queste strategie terapeutiche sono state confrontate in uno studio randomizzato [23]. La sopravvivenza assoluta è risultata comparabile, mentre l'irradiazione panencefalica ha dimostrato ridurre significativamente la probabilità di recidiva sia a livello della sede di malattia che a livello cerebrale in altre sedi a 2 anni.

4. Radioterapia panencefalica vs terapia di supporto

Questo argomento è stato affrontato in un solo studio randomizzato [31]. La sopravvivenza è risultata maggiore per i pazienti trattati con radioterapia anche se non è stata condotta un'analisi sulla significatività statistica di questo dato [31].

* Alcuni degli studi menzionati hanno arruolato pazienti con metastasi singole.

Frazionamenti per l'irradiazione panencefalica

Diversi studi randomizzati hanno testato l'uso di differenti frazionamenti di dose per l'irradiazione panencefalica [32-41]. Nonostante l'estrema eterogeneità dei frazionamenti utilizzati nessuno di questi studi ha raggiunto un significativo miglioramento né della sopravvivenza né del controllo sintomatologico. Solo due studi hanno riportato un miglioramento del controllo di malattia intracranico attraverso l'uso di schemi accelerati [40,41]. Gli schemi più utilizzati sono rappresentati da 30 Gy in 10 frazioni giornaliere e 20 Gy in 5 frazioni giornaliere.

Ruolo della chemioterapia

Diversi studi randomizzati hanno testato l'uso combinato di differenti agenti chemioterapici con l'irradiazione panencefalica [42-49]. Tra i farmaci utilizzati teniposide, fotemustina, temozolomide, talidomide, e topotecano. Sebbene tali studi abbiano dimostrato che l'aggiunta della chemioterapia ha determinato un incremento del controllo locale di malattia, non si è raggiunto invece un miglioramento della sopravvivenza assoluta. Non vi è quindi un elevato livello di evidenza che supporti l'uso routinario della chemioterapia nel trattamento delle metastasi cerebrali.

Note di tecnica

Posizionamento del paziente ed acquisizione delle immagini

Per il *trattamento panencefalico* il paziente dovrebbe essere posto in posizione supina, ed immobilizzato tramite supporto collo e maschera termoplastica.

Il trattamento può essere pianificato in 2D o in 3D. In entrambi i casi, la tipica tecnica di trattamento consiste in due campi opposti latero-laterali (Figura 1). Particolare attenzione va posta per garantire un'adeguata copertura del piatto cribriforme (Figura 1a e 1c) e dei lobi temporali (Figura 1a e 1d). Per evitare la divergenza dei fasci verso i cristallini è auspicabile una leggera inclinazione dei campi stessi (Figura 1a e 1c). In 2D lo stesso risultato può essere raggiunto tramite l'uso di due emicampi latero-laterali (Figura 2).

In caso di pianificazione 3D le immagini TC possono essere acquisite con spessore di 3-5 mm e senza somministrazione di mezzo di contrasto. Le immagini dovrebbero essere acquisite dal vertice fino ai primi metameri cervicali.

Per il *trattamento radiochirurgico* il paziente dovrebbe essere posto in posizione supina. In caso di tecnica "frame-based" un frame stereotassico dovrebbe essere applicato con la collaborazione di un neurochirurgo. In caso di tecnica "frameless" il paziente dovrebbe essere immobilizzato tramite un sistema stereotassico (supporto collo e maschera termoplastica stereotassica con/senza sistema "bite" o solo sistema "bite-block"). Le immagini TC possono essere acquisite senza somministrazione di mezzo di contrasto ma con spessore ridotto (1 mm) (Figura 3a). Il contornamento dovrebbe avvenire dopo co-registrazione della TC con RM volumetrica (spessore 1 mm) acquisita dopo somministrazione di mezzo di contrasto (Figura 3c) o in alternativa dopo co-registrazione della TC con altra TC ma acquisita dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Con alcuni sistemi come quelli per radiochirurgia con unità al cobalto (Gamma Knife) la pianificazione può essere eseguita direttamente sull'esame RM senza acquisizione della TC. In questo caso è bene tener presente la presenza d'incertezze dosimetriche introdotte da sistemi di calcolo della dose di questo tipo.

Contornamento

Il gross tumor volume (GTV) può essere identificato con l'area di enhancement all'esame RM o TC dopo somministrazione di mezzo di contrasto (Figura 3b). In caso di tecnica "frame-based" possono non essere aggiunti margini per la creazione del clinical target volume (CTV) e del planning target volume (PTV). In caso di tecnica "frameless" il PTV è rappresentato dal GTV con un'espansione tridimensionale di 1-2 mm. Nel portare a termine la definizione dei suddetti volumi è necessario tener presenti diversi aspetti che possono variare da centro a centro portando alla necessità di modificare le indicazioni proposte. Tra questi aspetti ricordiamo: le incertezze derivanti da

immagini non acquisite a spessore ridotto, da eventuali deformazioni delle immagini RM, dalla co-registrazione TC-RM, dalle diverse matrici di calcolo della dose.

Prescrizione di dose

Per il *trattamento radiochirurgico* la scelta della dose di prescrizione per il target è determinata in base alle dimensioni della lesione secondo quanto segue: diametro della lesione \leq 20 mm, dose fino a 24 Gy; diametro di 21-30 mm, dose fino a 18 Gy; diametro di 31-40 mm, dose fino a 15 Gy [50]. La dose è solitamente prescritta all'isodose del 50% per i sistemi di radiochirurgia con unità al cobalto (Gamma Knife) e all'isodose del 80-95% per la radiochirurgia con acceleratori lineari.

Particolare attenzione va dedicata al rispetto dei limiti di tolleranza delle strutture sane circostanti secondo quanto segue: vie ottiche (nervi ottici e chiasma), dose massima 8 Gy [51]; tronco encefalico, dose massima 12 Gy [52]; tessuto cerebrale sano, volume che riceve 10-12 Gy (V10-V12) dovrebbe essere limitato a circa 10 cm³ [53].

Per quanto riguarda l'*irradiazione panencefalica* la dose indicata è un frazionamento giornaliero di 30 Gy in 10 sedute. Regimi ipofrazionati più concentrati (es. 20 Gy in 4-5 sedute) possono essere riservati a pazienti con prognosi peggiore.

Per quanto concerne la prescrizione e la registrazione della dose si rimanda a quanto raccomandato dalla International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) [54-56].

Algoritmo

Livelli di evidenza e raccomandazioni

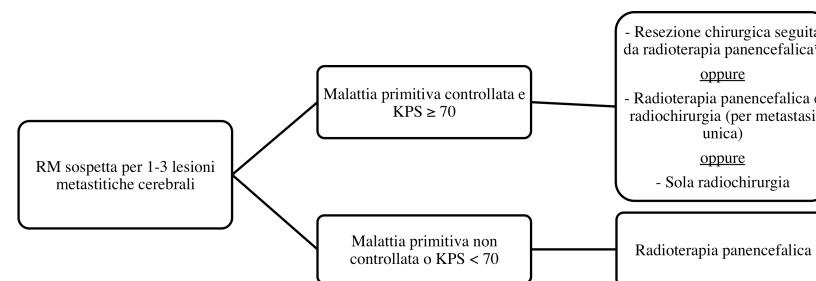
L'evidenza scientifica degli articoli raccolti è stata valutata e graduata secondo i livelli stabiliti dalla European Federation of Neurological Societies (EFNS) [57].

Livello di evidenza	Tipo di studi
I	Studi clinici prospettici randomizzati controllati
II	Studi clinici prospettici, inclusi studi osservazionali, studi per coorte e studi caso-controllo
III	Studi retrospettivi
IV	Studi non controllati (serie di casi), case-reports, ed opinione di esperti

Le raccomandazioni sono state formulate seguendo le medesime linee guida [57].

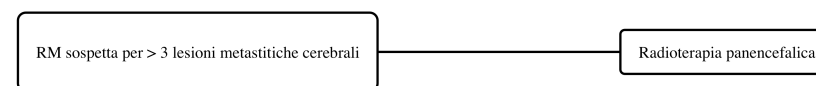
Livello di raccomandazione	Tipo di studi
A	Almeno uno studio di classe I (vedi tabella precedente) o due studi di classe II con risultati concordanti.
B	Almeno uno studio di classe II (vedi tabella precedente) o incontrovertibile evidenza di classe III.
C	Almeno due studi di classe III (vedi tabella precedente) con risultati concordanti.

Trattamento della malattia metastatica cerebrale limitata (1-3 metastasi)



* Questa strategia è da prediligere in caso siano necessarie una caratterizzazione istopatologica o un miglioramento sintomatologico quanto più possibile immediato.

Trattamento della malattia metastatica cerebrale estesa (> 3 metastasi)



Tutte le opzioni terapeutiche riportate hanno Livello di Raccomandazione A perché supportate da un Livello di Evidenza I.

Legenda figure

Figura 1.

Arrangiamento di campi convenzionale per irradiazione panencefalica con tecnica 3D. Vengono utilizzati due campi opposti laterali. Particolare attenzione va posta per garantire un'adeguata copertura del piatto cribriforme (1a e 1c) e dei lobi temporali (1a e 1d). Per evitare la divergenza dei fasci verso i cristallini è auspicabile una leggera inclinazione dei campi stessi (1b, 1c e 1d).

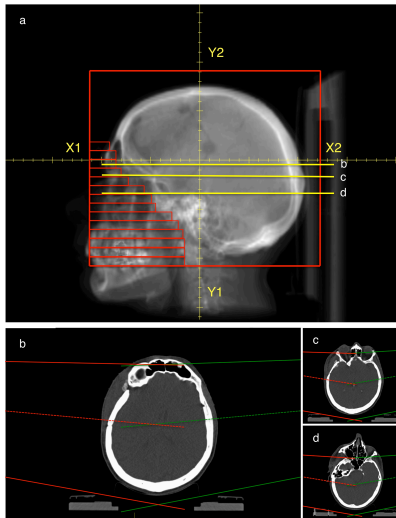


Figura 2.
 Arrangiamento di campi alternativo per irradiazione panencefalica con tecnica 2D.
 La divergenza dei fasci verso i cristallini può essere raggiunta tramite l'uso di due emicampi latero-laterali.

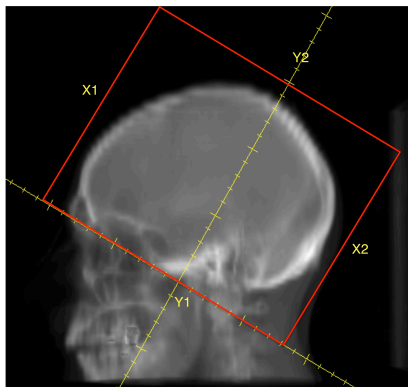
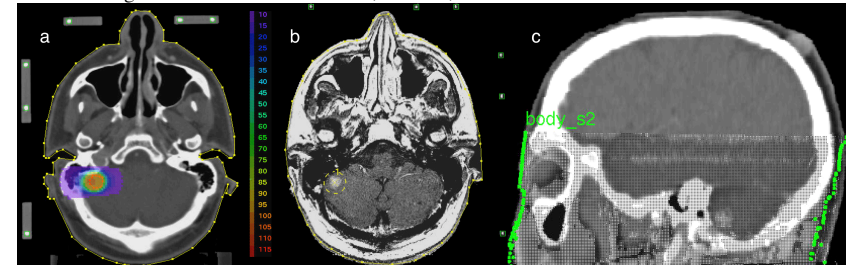


Figura 3.
 Trattamento radiochirurgico di una metastasi cerebrale (18 Gy/1 frazione; dose prescritta all'isodose dell'80%).

Le immagini TC di pianificazione possono essere acquisite senza somministrazione di mezzo di contrasto ma con spessore ridotto (1 mm) (3a). Il contornamento dovrebbe avvenire dopo co-registrazione della TC con RM volumetrica (spessore 1 mm) acquisita dopo somministrazione di

mezzo di contrasto (3b e 3c). Il gross tumor volume (GTV) può essere identificato con l'area di enhancement all'esame RM dopo somministrazione di mezzo di contrasto (3b). La scala in figura 3a indica la dose relativa; in rosso, PTV.



BIBLIOGRAFIA

82. Soffietti R. et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13:674-681.
83. Eichler AF et al. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12:884-898.
84. Tsao MN et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2012; 2:210-225.
85. Mehta MP et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:37-46.
86. Tsao MN et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases–Full review. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003869.
87. Tsao MN et al. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC Cancer* 2005; 5:34.
88. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:17-32.
89. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:33-43.
90. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:71-83.
91. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:45-68.
92. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:103-114.
93. Scoccianti S, Ricardi U. Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 2012; 102:168-179.

94. Gaspar LE, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:745-751.
95. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47: 1001-1006.
96. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:510-514.
97. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77: 655-661.
98. Sperduto PW, Xu Z, Sneed P, et al. The graded prognostic assessment for women with brain metastases from breast cancer (GPA-Breast): a Diagnosis-Specific Prognostic Index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(suppl):S6-S7.
99. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extra-cranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 29:711-717.
100. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33:583-590.
101. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with single brain metastasis. *Cancer.* 1996;78:1470-1476.
102. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastasis to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.
103. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastasis to the brain. *JAMA.* 1998;280: 1485-1489.
104. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29:134-141.
105. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastasis to brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol.* 2008;87:299-307.
106. Roos DE, Smith JG, Stephens SW, et al. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomized controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23:646-651.
107. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with and without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet.* 2004;363:1665-1672.
108. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:427-434.
109. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483-2491.
110. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-1044.
111. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1388-1395.
112. Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1971;111:334-336.
113. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, et al. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol.* 1993;26: 111-116.
114. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980;6:1-9.
115. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7: 1633-1638.
116. Chatani M, Teshima T, Hata K, Inoue T, Suzuki T. Whole brain irradiation for metastases from lung carcinoma. A clinical investigation. *Acta Radiol Oncol.* 1985;24:311-314.
117. Harwood AR, Simson WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977;2:1091-1094.
118. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favourable patient population: A randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:891-895.
119. Murray KJ, Scott C, Greenberg H, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresectable brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:571-574.
120. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, et al. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1996;8:308-315.
121. Davey P, Hoegler D, Ennis M, Smith J. A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision. *Radiother Oncol.* 2008;88:173-176.
122. Graham PH, Bucci J, Browne L. Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in 4 daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:648-654.
123. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole brain radiotherapy- a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:3400-3408.
124. Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurg.* 1991;28:201-205.
125. Antonadou D, Paraskevaidis M, Saris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2002;20:3644-3650.
126. Mornex F, Thomas L, Mohr P, et al. Randomized phase III trial of fotemustine versus fotemustine plus whole brain irradiation in cerebral metastases of melanoma. [Article in French] *Cancer Radiother.* 2003;7:1-8.
127. Knisely JPS, Berkey B, Chakravarti A, et al. A phase III study of conventional radiation therapy plus thalidomide versus conventional radiation therapy for multiple brain metastases (RTOG 0118). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:79-86.
128. Neuhaus T, Ko Y, Muller RP, et al. A phase III trial of topotecan and whole brain radiation therapy for patients with CNS-metastases due to lung cancer. *Br J Cancer.* 2009;100:291-297.
129. Robinet G, Thomas P, Breton JL, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol.* 2001;12:59-67.

130. Lee DH, Han J-Y, Kim HT, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed NSCLC with synchronous brain metastases compared with WBRT administered first. Result of a randomized pilot study. *Cancer*. 2008;113:143-149.
131. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47: 291-298.
132. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S28-35.
133. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S36-41.
134. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S20-27.
135. International Commission on Radiation Units and Measurements 1993. ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy.
136. International Commission on Radiation Units and Measurements 1999. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50).
137. International Commission on Radiation Units and Measurements . ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT).
138. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 577–581.

Diffusioni meningee, leucemiche e di tumori solidi

Autore: Michela Buglione

Revisore: Laura Fariselli

Epidemiologia

Le meningiti neoplastiche sono il risultato della colonizzazione delle meningi da parte delle cellule neoplastiche.

Le meningiti neoplastiche metastatiche si manifestano in circa il 5% di tutti i pazienti con tumori solidi, ma il riscontro post-mortem può arrivare fino al 20%. Le neoplasie primitive solide che più frequentemente danno localizzazione meningeale di malattia sono in ordine di frequenza il tumore della mammella (12-35%) il tumore del polmone (10-26%), il melanoma (5-25%), neoplasie gastrintestinali (4-14%), neoplasie a sede primitiva ignota (1-7%). (1). In particolare nel tumore della mammella, i principali fattori di rischio correlati alla malattia sono istologia (lobulare infiltrante), malattia con recettori per estrogeni e progestinici negativi, HER 2 negativi; tra i fattori correlati al trattamento vi è invece l'utilizzo di farmaci che prolungano la sopravvivenza globale anche in pazienti metastatiche, ma che difficilmente superano la barriera ematoencefalica facendo dell'encefalo in generale e delle meningi in particolare, una sorta di santuario terapeutico. (1)

Nei tumori solidi, le carcinomi meningee sono spesso associate a lesioni cerebrali parenchimali e/o a malattia metastatica; solo il 20% dei pazienti ha carcinomatosi meningea isolata (4). Nei Linfoma Non Hodgkin diffuso ad alto grado le meningiti neoplastiche sono riportate nel 5–15% dei pazienti. (4, 5, 6).

Le carcinomatosi meningee primitive sono rare e rapidamente fatali e sono caratterizzate da infiltrazione diffusa delle meningi da cellule neoplastiche giganti senza evidenza di malattia cerebrale intraparenchimale primitiva(1).

La sopravvivenza mediana dei pazienti con carcinomatosi meningea è breve nonostante la terapia e varia da 1.8 a 5.8 mesi a seconda delle casistiche e della neoplasia primitiva. (21-22-23-24-25).

L'approccio multidisciplinare al trattamento può portare a una buona palliazione dei sintomi neurologici (2,3).

Segni e sintomi

La carcinomatosi meningea è una malattia dell'intero neurasse. Dopo aver raggiunto lo spazio subaracnoideo e le leptomeningi, le cellule tumorali sono trasportate dal liquido cefalo rachidiano a tutte le regioni del SNC e coinvolgono l'intero neurasse.

Le carcinomatosi meningee, all'esordio, devono essere differenziate dalle meningiti infiammatorie croniche (es: tubercolosi, infezioni fungine o sarcoidosi) così come dalle encefalopatie metaboliche e tossiche, soprattutto in particolari casi (3,5,6,8).

Le manifestazioni cliniche delle metastasi leptomeningee comprendono sintomi correlabili ai tre principali compartimenti anatomici interessati: nervi cranici, midollo ed encefalo. La cefalea, l'alterazione del carattere e l'ataxia sono i principali segni cerebrali e sono presenti nel 50% dei pazienti.

Sintomi a livello dei nervi cranici, possono manifestarsi (in ordine decrescente) a livello dei nervi oculomotori (diplopia 20-36%), del nervo faciale (8-10%), del nervo cocleare (perdita o riduzione dell'udito 5-14%; acufeni 3%) e dei nervi ottici (perdita della vista 9-10%); ipogeusia (4%), disfonia/disfagia (2-7%). (1)

Sintomi a livello spinale, riportati in >50% dei pazienti, possono includere parestesie (33-42%), mal di schiena (31-37%) sindrome della cauda (34-46%) e radiculopatie (26-37%) (1, 7,8). Altri segni o sintomi neurologici possono rappresentare un'evoluzione della carcinomatosi meningea ma devono essere differenziati da sintomi di malattia intracerebrale (30-40% dei pazienti hanno metastasi cerebrali concomitanti) o dagli effetti collaterali di precedenti trattamenti (chemioterapia e/o radioterapia). Anche le sindromi paraneoplastiche devono essere prese in considerazione.

Diagnosi

Anche per eseguire diagnosi di metastasi lepto-meningee è fondamentale l'approccio multidisciplinare.

L'esame del liquido cefalo-rachidiano è fondamentale per identificare cellule neoplastiche. Il prelievo di liquor dovrebbe essere eseguito (se possibile) in prossimità della sede di malattia clinicamente o radiologicamente evidente ed esaminato immediatamente dopo il prelievo. Un prelievo di almeno 10 mL aumenta l'accuratezza della citologia sul liquor. Circa la metà dei pazienti con un liquor poi positivo risulta negativa al primo esame. La probabilità di una citologia positiva aumenta fino all'80% con un secondo prelievo. (5,9,10).

La risonanza magnetica (RMN) con gadolinio (RMN-Gd) è la metodica di radiologica d'elezione per confermare il sospetto di metastasi leptomeningee e per dimostrare la presenza di malattia intradurale (11,12).

In casi molto selezionati, potrebbe essere necessaria una biopsia meningeale per confermare la diagnosi. (13).

Trattamento

Il trattamento della carcinomatosi meningea ha l'obiettivo di produrre una remissione dai sintomi duratura e possibilmente di aumentare la sopravvivenza dei pazienti. Una diagnosi precoce è molto importante perché una migliore risposta al trattamento e un aumento della sopravvivenza possono essere ottenute in pazienti senza deficit neurologici o con deficit neurologici minimi (19,20)

Il trattamento può richiedere l'integrazione di chirurgia, radioterapia e chemioterapia e può essere più o meno aggressivo a seconda della prognosi della malattia sistemica intesa nel suo insieme.

(Tab 1) (14).

Tab 1- Modalità di trattamento

Chirurgia	Diversione liquorale "reservoir" di liquido cefalo-rachidiano e posizionamento di catetere intra-ventricolare
	Regionale: intra-liquorale Antimetaboliti: Methotrexate, ara-C Alchilanti: thio-TEPA, ACNU, Mafosfamide, 4-HC, AZQ
Chemioterapia	Sistemica Ad alte dosi ev: Methotrexate, ara-C, thio-TEPA
	Immunoterapia Regionale Interferone Anticorpo Monoclonale antibody con o senza ligandi radioattivi Interleukina-2 Terapia genica
Radioterapia	Campi limitati
	Irradiazione cranio-spinale

Radioterapia

La radioterapia (RT) può essere utile in diversi casi di meningite neoplastica (primitiva o secondaria)

I maggiori obiettivi della RT sono (3):

Palliazione dei sintomi, come nel caso di "sindrome della cauda";

Controllo di malattia "bulky", come nel caso di secondarismi cerebrali concomitanti;

Correzione di alterazioni di flusso del liquido cefalo-rachidiano dimostrate dalla ventricolografia.

Per ottenere i migliori risultati è fondamentale la selezione dei pazienti da trattare. Le linee guida "CNS-NCCN" suggeriscono di identificare due categorie di pazienti, quelli per i quali è auspicabile un trattamento più aggressivo e quelli per i quali una terapia di supporto non specifica può essere la scelta migliore. (Tab 2) (4,5,13,16,17,18).

Table 2- stratificazione dei pazienti

Pazienti a prognosi peggiore	Pazienti a prognosi migliore
Basso KPS	Buon KPS
Deficit neurologici maggiori e/o multipli	Assenza di deficit neurologici maggiori
Malattia sistemica estesa e <i>non controllata</i> , con poche ulteriori opzioni terapeutiche	Malattia sistemica minima e <i>ben controllata</i>
Malattia "bulky" a livello del sistema nervoso centrale	Altre opzioni terapeutiche sistemiche
Encefalopatia correlata a meningite neoplastica	
Blocco di flusso del liquor	Non blocco di flusso del liquor

Da: *in corsivo mod* da linee guida CNS-NCCN;

Radioterapia sulla sede di malattia

Per radioterapia sulla sede di malattia si intende il trattamento radioterapico della malattia macroscopica sintomatica, indifferentemente dalla sede anatomica di localizzazione.

Indicazioni:

Le indicazioni a radioterapia sulla sede di malattia sono differenti e dipendono dalla sede, dai sintomi presenti e dall'obiettivo del trattamento.

- Pazienti con sintomi ma senza evidenza macroscopica di malattia possono giovare molto di irradiazione limitata; per esempio pazienti con dolore rachideo e debolezza delle gambe potrebbero essere considerati per l'irradiazione selettiva della cauda equina, e quelli con sintomatologia correlate all'infiltrazione dei nervi cranici potrebbero ottenere un beneficio dall'irradiazione dell'encefalo e della base cranica. (15,16).
- Nei pazienti con metastasi cerebrali intraparenchimali e malattia macroscopica meningea può essere indicata la radioterapia pan-encefalica (30 Gy in 10 frazioni). Questo frazionamento è spesso ben tollerato ed efficace in termini di palliazione dei sintomi.
- Pazienti con blocco del flusso di liquor: la radioterapia è efficace nel 50% dei pazienti con ostruzione intracranica del flusso e nel 35% dei pazienti con ostruzione sub-aracnoidea del flusso. Le anomalie del flusso che persistono dopo la radioterapia sono indice di cattiva prognosi.
- Pazienti con localizzazioni sintomatiche a livello del neurasse, visibili alla RMN, occasionalmente asintomatiche, possono beneficiare della radioterapia localizzata (3,4,5,6,7) (es. RT lombo-sacrale per pazienti con sindrome della cauda).

La radioterapia sulle sedi di malattia normalmente anche se non aumenta la sopravvivenza né induce un recupero dei sintomi neurologici induce invece spesso un rapido miglioramento dei sintomi, quali ad esempio il dolore radicolare, e una stabilizzazione dei sintomi neurologici.

Un'eccezione possibile a questa regola sono le meningiti leucemiche o linfomatose e, meno probabilmente, quelle causate da carcinoma della mammella. Queste neoplasie sono infatti molto radiosensibili e una radioterapia palliativa può essere molto più efficace che in altre neoplasie.

Radioterapia cranio-spinale

La radioterapia sull'intero neurasse è raramente indicata nel trattamento della carcinosi meningea poiché può essere associata ad importante tossicità sistemica (mielodepressione, mucosite etc) senza

essere comunque curativa. La sola indicazione a questo tipo di trattamento può essere la localizzazione asintomatica a livello del liquor cefalo-rachidiano di malattie ematologiche proprio in considerazione della loro elevata radiosensibilità.

Dose di RT

Non è possibile definire la dose ottimale di radioterapia; la scelta dovrebbe essere guidata dall'obiettivo del trattamento in modo tale da ottenere il miglior risultato in termini di risoluzione della sintomatologia e di risposta obiettiva con la minore comparsa possibile di effetti collaterali acuti-subacuti.

La dose di 30 Gy in 10 frazioni è essere suggerita nella maggior parte dei pazienti, indipendentemente dal volume da trattare (encefalo in toto o sedi di malattia).

Localizzazioni asintomatiche di malattie ematologiche a livello del liquido cefalo-rachidiano possono essere considerate un'eccezione. In questi casi selezionati dovrebbero essere somministrate dose maggiori (40-46 Gy), erogate con dosi frazione minore, sulla sede macroscopica di localizzazione di malattia; le aree non macroscopicamente coinvolte dovrebbero ricevere 30-36 Gy (campi estesi)(2).

Il rischio di encefalopatia dopo RT sull'encefalo in toto (più frequentemente riscontrabile alla RMN e molto meno frequentemente sintomatico) è molto basso, anche in considerazione della limitata sopravvivenza mediana di questi pazienti.

Tecniche di RT

Anche se la radioterapia per queste malattie è per lo più palliativa, dovrebbe comunque essere posta attenzione agli organi e ai tessuti irradiati soprattutto con lo scopo di limitare il più possibile la tossicità acuta e sub-acuta.

Pertanto, anche un trattamento come questo dovrebbe essere eseguito con tecniche adeguate. La radioterapia 2D potrebbe essere adeguata in alcuni casi, ma tecniche più sofisticate e complesse potrebbero essere comunque considerate in alcuni casi (3D CRT, IMRT e anche Tomoterapia)

La terapia di supporto dovrebbe comunque essere offerta a tutti i pazienti, anche se riceveranno una terapia specifica per la carcinosi meningea:

Terapia anticonvulsiva per il controllo dell'epilessia (10%–15% of pazienti con carcinosi meningea);

Adeguata terapia antalgica anche con farmaci oppioidi se necessario, così come con antidepressivi e ansiolitici;

La terapia steroidea ha un'utilità limitata nella sintomatologia neurologica correlata alla carcinosi meningea, ma può essere utile per trattare l'edema vasogenico associate alla presenza di metastasi intraparenchimali o epidurali, per il trattamento della nausea e del vomito associate ai normali antiemetici, o per controllare i sintomi acuti correlate alla radioterapia.

Deficit di concentrazione e di attenzione, nonché la sonnolenza secondaria alla radioterapia sull'encefalo possono essere trattate con psicostimolanti (15).

Conclusioni

La sopravvivenza mediana di pazienti con metastasi leptomeningee non trattate è di 4-6 settimane, e la morte spesso avviene per la progressione dei sintomi neurologici. Il trattamento ha lo scopo di migliorare o stabilizzare performance status neurologico, mantenere una buona qualità della vita e prolungare la sopravvivenza. I deficit neurologici già presenti difficilmente migliorano con il trattamento ma la progressione della sintomatologia, in alcuni pazienti, può essere rallentata.

Nonostante la terapia, la maggior parte dei pazienti muore per la progressione della malattia neurologica; nel caso le metastasi leptomeningee rispondano al trattamento, è possibile che i pazienti muoiano per progressione di malattia in altra sede.

La risposta al trattamento specifico (radioterapia e chemioterapia) è fondamentale al fine di predire la sopravvivenza.

Tutti i dati riportati hanno livello di evidenza IIB-III

Bibliografia

- 1) Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int* 2013; 4: S265-88.
- 2) Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A et al. Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol* 1990;9:225–229.
- 3) Siegal T, Lossos A, Pfeffer MR. Leptomeningeal metastases: Analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994;44:1463–1469.
- 4) Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis. *Arch Neurol* 1997; 54: 16–17.
- 5) Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 443–52
- 6) Chamberlain BC. Leptomeningeal metastasis. *Current Opinion in Neurology* 2009; 22: 665–74
- 7) Chamberlain BC. Neoplastic Meningitis. *The Oncologist* 2008; 13:967–77
- 8) Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3605–13.
- 9) Chamberlain MC, Glantz J. Cerebrospinal fluid-disseminated meningioma. *Cancer* 2005; 103: 1427–30.
- 10) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759–772.
- 11) Chamberlain MC, Kormanik PR. Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: Predictors of response to combined modality therapy. *J Neurooncol* 1997;35:55–64.
- 12) Rodesch G, Van Bogaert P, Mavroudakos N, Parizel PM, Martin J-J, Segebarth C, Van Vyve M, Baleriaux D, Hildebrand J. Neuroimaging findings in leptomeningeal carcinomatosis: the value interest of gadolinium-enhanced MRI. *Neuroradiology* 1990; 32: 26–32.
- 13) Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM: Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1999; 38: 51–57,
- 14) DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1998; 38:245–252.
- 15) Chamberlain BC. Leptomeningeal metastases: A review of evaluation and treatment. *J Neurooncol*, 1998; 37: 271-284
- 16) Bokstein F, Siegal T, Lossos A. Leptomeningeal metastases from solid tumors, a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998;82:1756–1763
- 17) Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, van der Sande JJ, Aaronson NK, Hart AAM, Benraad J, Vecht CJ (2004) The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastases in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 40:2726–2733
- 18) Oechsle K, Lange-Brock V, Krull A. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis *J Cancer Res Clin Oncol* 2010, 136: 1729–35
- 19) Jaeckle KA. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis, and treatment. *Semin Oncol* 2006; 33:312–323
- 20) Pace P, Fabi A. Chemotherapy in neoplastic meningitis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60:528–534.
- 21) Chamberlain MC, Johnston SK, Glantz MJ. Neoplastic meningitis-related prognostic significance of the Karnofsky performance status. *Arch Neurol* 2009; 66:74–78.
- 22) De Angeles LM, Boutros D. Leptomeningeal metastases. *Cancer Invest* 2005; 23:145–154

- 23) Pentheroudakis G, Pavlides N. Management of leptomeningeal malignancy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:1115–1125
- 24) Herrlinger U, Förschler H, Küker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, Weller M. Leptomeningeal metastasis: survival, prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci* 2004; 223:167–178
- 25) Taillibert S, Jerzy H. Treatment of central nervous system metastases: parenchymal, epidural, and leptomeningeal. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:637–643

GLIOMI A BASSO GRADO

Gliomi I-II

Autore: Silvia Scoccianti

Revisore: Guido Sotti

Introduzione

I gliomi a basso grado sono neoplasie primitive del sistema nervoso centrale di grado I e II, secondo la classificazione dei tumori cerebrali WHO 2007 [1]. I gliomi a basso grado includono astrocitomi [pilocitico (grado I), gigante a cellule subependimali (grado I), pilomixoidi (grado II), diffuso (grado II), xantastrocitoma pleomorfo (grado II)], oligodendrogliomi (grado II) e oligoastrocitomi (grado II).

I **gliomi di I grado**, rappresentati principalmente dagli astrocitomi pilocitici, sono forme quasi esclusivamente dell'età pediatrica [2,3], caratterizzate da un basso indice di proliferazione e sono trattabili con sola chirurgia e follow-up [4,5,6]. Per questo motivo, nel presente documento, il termine di “glioma a basso grado” verrà utilizzato per descrivere le forme astrocitarie, oligodendrogliali e miste di grado II.

I **gliomi di II grado** sono generalmente di natura infiltrante e, nonostante un basso indice di proliferazione, frequentemente tendono a recidivare [7]. Inoltre i gliomi di II grado possono potenzialmente progredire verso forme a più alto grado di malignità, fino a trasformarsi in glioblastoma [7].

I gliomi a basso grado si manifestano più frequentemente nei soggetti di sesso maschile, nella II-IV decade di vita e la sintomatologia più tipica all'esordio è rappresentata da crisi comiziali [6].

CHIRURGIA

La resezione chirurgica è necessaria innanzitutto per la diagnosi istologica, per stabilire il grado della neoplasia e per ricercare eventuali mutazioni genetiche, importanti fattori predittivi e prognostici.

Non esistono al momento studi clinici randomizzati in grado di definire il corretto timing della chirurgia o i vantaggi di una chirurgia radicale: i dati disponibili si basano quindi soprattutto su studi retrospettivi.

In pazienti con epilessia ben controllata come unico sintomo, sembra possibile deferire la chirurgia fino a progressione clinica o radiologica [8].

Il trattamento chirurgico è indicato nei casi in cui la riduzione del volume tumorale può portare un beneficio clinico (lesioni che provocano ipertensione endocranica o effetto massa con sintomi neurologici associati oppure nel caso di epilessia non farmacologicamente controllabile) [9].

Quando possibile, una resezione macroscopicamente radicale deve essere raggiunta poiché essa correla con miglior outcome [10,11].

Nei casi in cui i LGG si presentino come lesioni infiltranti con margini poco definiti o localizzati in sedi critiche non è ben definito quale sia il beneficio clinico dell'asportazione chirurgica parziale e il suo impatto sulla prognosi. Evidenze retrospettive mostrano un esito più favorevole nei pazienti sottoposti a resezione estesa piuttosto che a semplice debulking [10,11].

Nei pazienti con tumori giudicati non operabili perché in sede critica o perché estesamente infiltranti è comunque consigliabile una biopsia stereotassica per la conferma diagnostica.

La resezione totale migliora il controllo dei sintomi epilettici, in particolare nei pazienti con una lunga storia di epilessia e con tumori insulari (evidenza di classe II) [12-20].

RADIOTERAPIA

Radioterapia postoperatoria

Esiste un solo trial di fase III (EORTC 22845) che ha valutato il ruolo della radioterapia postoperatoria nei gliomi a basso grado dell'adulto (astrocitomi o oligodendroglioma o forme

miste), confrontando pazienti sottoposti a sola chirurgia (S) (n=157) con pazienti trattati con radioterapia (RT) postoperatoria (54 Gy in frazioni da 1.8 Gy) (n=157). Erano inclusi pazienti sottoposti sia a sola biopsia che a chirurgia parziale o macroscopicamente radicale.

Tale trial ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo nella Progression Free Survival (PFS) ma non nella Overall Survival (OS) nei pazienti trattati con radioterapia adiuvante dopo resezione chirurgica con un follow-up mediano di 7.8 anni.

Infatti, la PFS mediana è stata pari a 5.3 anni nel gruppo che aveva ricevuto radioterapia postoperatoria, mentre nel gruppo di pazienti sottoposti a sola chirurgia era pari a 3.4 anni (p<0.0001); la PFS attuariale a 5 anni era pari a 55% nei pazienti trattati con S+RT e a 34.6% nel gruppo sottoposto a chirurgia esclusiva. La OS mediana è risultata invece simile nei due gruppi (7.4 anni nei pazienti trattati con radioterapia vs 7.2 anni nel gruppo di controllo, p=0.872); analogamente, la OS attuariale a 5 anni era pari a 68.4% nel gruppo trattato con RT postoperatoria e a 65.7% nei pazienti trattati con sola S.

Da segnalare inoltre che, nei pazienti trattati con radioterapia adiuvante è stato osservato un miglior controllo delle crisi epilettiche: infatti, nonostante che non ci fossero differenze nei due gruppi per quanto riguarda il controllo delle crisi epilettiche al momento dell'arruolamento, ad un anno, il 75% dei pazienti sottoposti a radioterapia postoperatoria aveva un buon controllo dell'epilessia, mentre solo il 59% dei pazienti inclusi nel gruppo di chirurgia esclusiva risultava con epilessia controllata (p=0.03) [21].

Alterazioni neurocognitive nei pazienti affetti da LGG

Sebbene siano stati descritti deficit neurocognitivi basali nei pazienti affetti da LGG [22], si deve porre attenzione al rischio di effetti cognitivi correlati al trattamento oncologico, soprattutto in considerazione della giovane età dei pazienti alla diagnosi e della possibile lunga sopravvivenza.

Il rischio di tossicità neurocognitiva è connesso a fattori correlati al paziente (età [23], comorbidità [24]), a fattori correlati alla malattia (sede [25] e presenza di epilessia [26]) ma, ovviamente, anche a fattori correlati al trattamento chirurgico [27], radioterapico o farmacologico (chemioterapia [28, 29] e farmaci antiepilettici [23, 26]).

Per quanto riguarda la tossicità da radioterapia, diversi studi hanno rivelato la possibilità di alterazioni della funzione cognitiva in seguito a radioterapia [23,30-33]. Ovviamente questi dati hanno sollevato molta preoccupazione ma da un'analisi approfondita della letteratura, emergono dati confortanti: innanzitutto, tutti gli studi che hanno riportato rischio di alterazioni neurocognitive correlate alla radioterapia hanno spesso incluso un numero limitato di pazienti ma soprattutto sono tutti retrospettivi (e di conseguenza gravati dai ben noti bias delle analisi retrospettive); si deve inoltre aggiungere che spesso sono state usate dosi totali [23,30-33] o per frazione [23,32] elevate e volumi target molto estesi [31,32]. Al contrario, sono stati pubblicati molti studi che non hanno confermato la correlazione tra radioterapia ed alterazioni neurocognitive [34,25,35-38]: la maggior parte di questi lavori sono prospettici [34,35-38], due di essi hanno incluso più di 100 pazienti [25,37] e il volume di trattamento nella maggior parte dei casi trattati era limitato [34,35-38]. Per di più, molti di questi studi hanno previsto una valutazione con batterie di test standardizzati [25, 34-36,38]. Tutte queste considerazioni portano alla conclusione che, in assenza di studi randomizzati di fase III che valutino la performance cognitiva dei pazienti, i dati ad oggi presenti in letteratura supportano più solidamente l'ipotesi che i deficit neurocognitivi siano dovuti ad una genesi multifattoriale e che la radioterapia, quando effettuata con tecniche moderne, su volumi limitati e con dosi non particolarmente elevate, comporti un rischio limitato di danni cognitivi.

Selezione dei pazienti

In attesa di risultati di studi di fase III con valutazione delle capacità neuro cognitive basate su batterie di test standardizzati ed in considerazione dei mancati benefici in termini di OS per pazienti sottoposti a trattamento RT postoperatorio, si può pensare di selezionare i pazienti in base ai fattori prognostici e di avviare alla radioterapia postoperatoria i pazienti con fattori sfavorevoli.

Fattori correlati al paziente e alla patologia, così come caratteristiche cliniche e patologiche della malattia e l'estensione della chirurgia possono essere utili per definire diversi profili di rischio dei pazienti.

Pignatti et al. [39] hanno pubblicato un indice prognostico derivato dall'analisi dei due trials dell'EORTC sui LGG [40,41]. Sono stati identificati cinque fattori prognostici avversi: età >40 anni, diametro tumorale > 6 cm, tumore che oltrepassa la linea mediana, istotipo astrocitario puro e presenza di deficit neurologici preoperatori. La presenza di ≥3 fattori identifica secondo gli autori pazienti ad alto rischio con sopravvivenza mediana di 3.2 anni rispetto ai 7.7 anni del gruppo a basso rischio. Questo indice prognostico è stato convalidato nei pazienti trattati nel North American Intergroup 86-72-51 trial [42]: il gruppo a basso rischio aveva infatti OS e PFS significativamente migliori rispetto al gruppo ad alto rischio (median OS 10.8 vs. 3.9 anni, p<0.0001; medianPFS 6.2 vs. 1.9 anni, p<0.0001). Gli autori anche hanno riscontrato che la codelezione di 1p19q era un fattore prognostico favorevole per la sopravvivenza (median OS, 12.6 vs. 7.2 anni, p = 0.03).

Nel braccio osservazionale del trial RTOG 98-02, il diametro tumorale preoperatorio >4 cm, l'istotipo astrocitario o oligoastrocitario e la presenza di residuo tumorale ≥1 cm alla RM postoperatoria sono risultati correlati a peggiori outcome in termini di PFS in un gruppo di 111 pazienti adulti affetti da LGG, di età inferiore a 40 anni che non avevano ricevuto nessun trattamento postoperatorio dopo chirurgia macroscopicamente radicale [43].

Bauman et al [44] hanno analizzato 401 pz trattati con chirurgia seguita da RT immediata o alla progressione; all'analisi multivariata l'età inferiore a 40 anni, la presenza di epilessia come unico sintomo alla diagnosi, Karnofsky Performance Status (KPS) > o = a 70, e l'assenza di contrast-enhancement della lesione sono risultati essere fattori associati a un aumento dell'OS.

Dunque, sembra ragionevole che pazienti con fattori prognostici negativi (correlati al paziente: età >40 anni; KPS<70; sintomi neurologici alla diagnosi ad esclusione di sole crisi epilettiche; correlati alla lesione: dimensioni della lesione >4-6 cm; lesione che oltrepassa la linea mediana; correlati all'intervento: chirurgia parziale; correlati all'anatomia patologica della malattia: istotipo astrocitario o misto; assenza di codelezione 1p19q) vengano avviati a radioterapia postoperatoria; al contrario, pazienti con profilo prognostico favorevole, possono essere seguiti con stretto follow-up, riservando la RT alla ripresa, in quanto ci si può aspettare che la malattia abbia un comportamento meno aggressivo.

Volumi e dosi

GTV= letto operatorio + malattia macroscopicamente visibile come iperintensità nelle sequenze T2-pesate o flair della RM + eventuali aree con presa di contrasto nelle sequenze T1 [45].

CTV= GTV+1-1.5 cm eccetto per presenza di barriere anatomiche (ventricoli, tentorio, meningi e linea mediana tranne quando c'è evidenza di coinvolgimento di una struttura mediana quale il corpo calloso) dove 0,5 cm sono considerati sufficienti [45].

Due studi randomizzati controllati sono stati ideati per definire la dose ottimale da somministrare ai gliomi di basso grado [46, 47]: entrambi hanno riscontrato che l'outcome in termini di OS e di PFS dei pazienti inclusi nel braccio low-dose (45 Gy [46] o 50.4 Gy [47] in frazioni da 1.8 Gy) non differiva dai risultati ottenuti nel braccio high-dose (59.4 Gy [46] o 64.8 Gy [47]).

Gli studi prospettici randomizzati attualmente in corso prevedono generalmente dosi di prescrizione compresa tra 50.4 e 54 Gy con frazionamento convenzionale.

In considerazione della giovane età di incidenza e della possibilità di lunghe sopravvivenze, si suggerisce di utilizzare, se e quando possibile, tecniche di irradiazione che consentano di somministrare al cuoio capelluto dosi ≤20 Gy al fine di minimizzare il rischio di alopecia permanente [48,49].

Sappiamo che il follicolo pilifero è molto radiosensibile. I follicoli sono localizzati ad una profondità di 4-5mm al di sotto della cute. Utilizzando tecniche di irradiazione "s sofisticate" risulta molto spesso possibile evitare in quella sede, dosi superiori a 20 Gy che permettono di evitare la complicità nella maggior parte dei casi.

CHEMIOTERAPIA

A causa del pattern di crescita lento, i LGG sono stati a lungo considerati scarsamente responsivi alla chemioterapia; tuttavia vari studi, retrospettivi e di fase II, condotti a partire da fine anni '90 hanno dimostrato che i LGG possono presentare chemiosensibilità [50].

I farmaci utilizzati sono il temozolomide o, solo per forme oligodendrogliali o miste, procarbazina + vincristina + lomustina (schema PCV).

Poco numerosi sono gli studi di fase II esistenti di chemioterapia esclusiva su pazienti di nuova diagnosi [51-53]; la maggior parte degli studi esistenti, pur essendo condotti su un limitato numero di pazienti, include casi di progressione o recidiva e/o pazienti trattati precedentemente con RT o con altra chemioterapia. [54-56]. Per tale motivo la chemioterapia postoperatoria deve essere considerata in ambito investigazionale.

Le risposte complete al trattamento chemioterapico sono molto rare, con prevalenza di risposte parziali, minori o stabilizzazioni di malattia (globalmente 53% [57]), con durata media di risposta tra i 24 e i 48 mesi [50]. La possibilità di risposta è più alta in pazienti con tumori oligodendrogliali e in pazienti con perdita di eterozigotità 1p19q.

E' in corso uno studio di fase III (EORTC protocol 22033-26033) che compara chemioterapia postoperatoria (temozolomide 75mg/m2/die per 3 settimane ogni 28 giorni per 12 cicli o fino a progressione) con RT postoperatoria (50.4 Gy) in pazienti con LGG con età maggiore di 40 anni o con sintomatologia neurologica, stratificati a seconda dello status 1p. L'outcome primario è la PFS, sono outcomes secondari la OS, la qualità di vita, lo stato neurocognitivo e la tossicità.

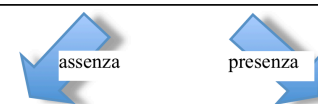
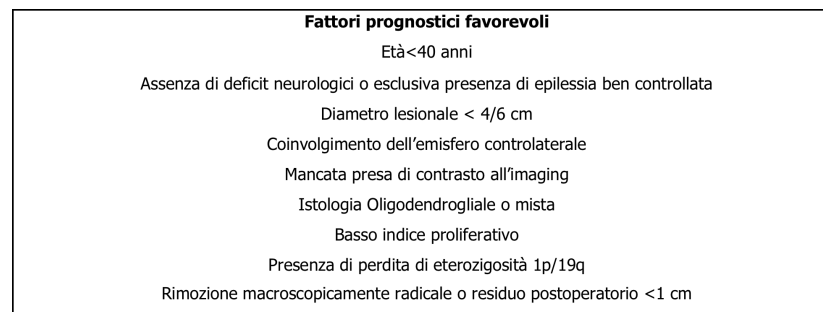
Alcuni studi hanno valutato la possibilità di aggiungere la chemioterapia alla radioterapia postoperatoria per migliorare l'outcome dei pazienti con fattori prognostici negativi.

Lo studio di fase III 98-02 condotto dall'RTOG ha infatti confrontato la RT vs RT seguita da sei cicli di chemioterapia secondo schema PCV in pazienti affetti da LGG (con età inferiore a 40 anni e resezione incompleta o con età superiore ai 40 anni a prescindere dalla radicalità dell'intervento) [58].

I risultati iniziali a 5.9 anni di follow-up mediano, pubblicati nel 2012, suggeriscono che la CHT adiuvante aumenta significativamente la PFS (5-year PFS 63% vs 46%). All'analisi post-hoc, per i pazienti sopravvissuti più di due anni, l'aggiunta di PCV alla radioterapia assicura un vantaggio anche nell'OS, suggerendo quindi un beneficio ritardato della chemioterapia, che andrà confermato con i risultati definitivi del trial basati su lungo follow-up.

Lo studio è stato criticato per l'inclusione di pazienti anche a basso rischio [59], per la pubblicazione di dati non definitivi giudicati immaturi [59,60] e per la mancanza di dati di biologia molecolare (perdita di eterozigotità 1p19q e mutazioni IDH1 e IDH2) [60].

Un'altra potenziale strategia investigazionale per aumentare l'OS nei pazienti con LGG ad alto rischio è quella di associare alla RT la somministrazione concomitante di TMZ; questa opzione è stata testata in uno studio di fase II condotto dall'RTOG (protocollo 04-24, risultati non ancora disponibili) e in un trial di fase III dell'Eastern Cooperative Oncology Group (protocollo E3F05, risultati non ancora disponibili).

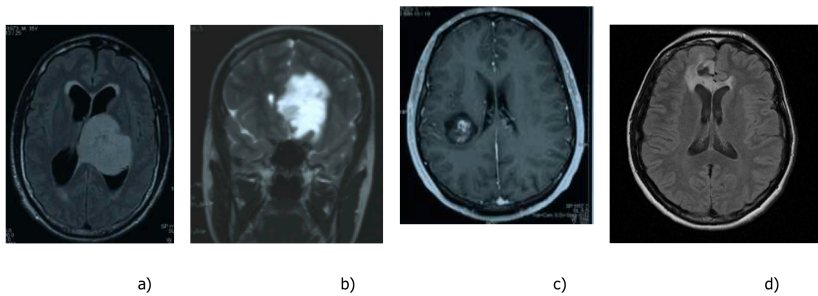


Chirurgia + Radioterapia postoperatoria

Aumento PFS (livello di evidenza 1)
Miglior controllo dell'epilessia (livello di evidenza 1)

Chirurgia esclusiva

Minor rischio di alterazioni neurocognitive
(livello di evidenza 3)



Esempi di casi clinici con fattori prognostici negativi, da avviare a radioterapia postoperatoria. a) dimensioni superiori a 4 cm; b) infiltrazione dell'emisfero contro laterale; c) presa di contrasto nelle sequenze T1-pesate; d) residuo postoperatorio e infiltrazione dell'emisfero controlaterale

Bibliografia

- [1] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 114(2):97-109
- [2] Terashima K, Chow K, Jones J et al (2013) Long-term outcome of centrally located low-grade glioma in children. *Cancer*.
- [3] Crocetti E, Trama A, Stiller C et al (2012) Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 48(10):1532-42.
- [4] Klimo P Jr, Pai Panandiker AS, Thompson CJ et al (2013) Management and outcome of focal low-grade brainstem tumors in pediatric patients: the St. Jude experience. *J Neurosurg Pediatr* 11(3):274-81. doi: 10.3171/2012.11.PEDS12317
- [5] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013, www.nccn.com
- [6] Ruiz J, Lesser GJ (2009) Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 10(3-4):231-42.
- [7] Kortmann RD, Jeremic B, Weller M, et al. Immediate postoperative radiotherapy or "watch and wait" in the management of adult low-grade glioma? *Strahlenther Onkol.* 2004 Jul;180(7):408-18. Review.
- [8] van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM et al (1998) Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 64(5):581-587.
- [9] Sanai N, Chang S, Berger MS (2011) Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 115(5):948-65.
- [10] Keles GE, Lamborn KR, Berger MS (2001) Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* ; 95(5):735-745.
- [11] Duran I, Raizer JJ (2007) Low-grade gliomas: management issues. *Expert Rev Anticancer Ther* ; 7(12 Suppl):S15-21.
- [12] Rudà R, Bello L, Duffau H et al (2012) Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol.*;14 Suppl 4:iv55-64.
- [13] Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al (2008) Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008;108:227-235.
- [14] Berger MS, Ghatan S, Haglund MM et al (1993) Low-grade gliomas associated with intractable epilepsy: seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection. *J Neurosurg* ;79:62-69.
- [15] Fried I, Kim JH, Spencer DD (1994) Limbic and neocortical gliomas associated with intractable seizures: a distinct clinicopathological group. *Neurosurgery* ;34:815-823.
- [16] Zaatreh MM, Firlik KS, Spencer DD, et al (2003) Temporal lobe tumoral epilepsy: characteristics and predictors of surgical outcome. *Neurology*; 61:636-641.
- [17] Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al (2003) The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* ;44:822-830.
- [18] Choi JY, Chang JW, Park YG et al (2004) A retrospective study of the clinical outcomes and significant variables in the surgical treatment of temporal lobe tumor associated with intractable seizures. *Stereotact Funct Neurosurg*;82:35-42.
- [19] Bauer R, Dobesberger J, Unterhofer C, et al (2007) Outcome of adult patients with temporal lobe tumours and medically refractory focal epilepsy. *Acta Neurochir* ;149:1211-1216.
- [20] Phi JH, Kim SK, Cho BK, et al (2009) Long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with low-grade brain tumors. *Cancer* ;115:5771-5779.
- [21] Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council (2005) Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 17-23;366(9490):985-90.
- [22] Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ et al (2005) Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1175-1183
- [23] Douw L, Klein M, Fagel SS et al (2002) Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8:810-818
- [24] Taphoorn MJ (2009) Neurocognitive effects of radiotherapy. *American Society Clinical Oncology Annual Meeting, Educational book manuscript*, 90-93
- [25] Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK et al (2002) Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 360:1361-1368
- [26] Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM et al (2003) Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol* 54:514-520
- [27] Reijneveld JC, Stitskoorn MM, Klein M et al (2001) Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas. *Neurology* 56:618-623
- [28] Brown PD, Buckner JC, Uhm JH et al (2003) The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients. *Neuro Oncol* 5:161-167
- [29] Lesser GJ (2001) Chemotherapy of low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 11:138-144
- [30] Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM (2000) Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 54:1442-1448
- [31] Surma-aho O, Niemela M, Vilkkii J et al (2001) Adverse longterm effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 56:1285-1290
- [32] Postma TJ, Klein M, Verstappen CC et al (2002) Radiotherapy induced cerebral abnormalities in patients with low-grade glioma. *Neurology* 59:121-123
- [33] Correa DD, Shi W, Thaler HT et al (2008) Longitudinal cognitive follow-up in low grade gliomas. *J Neurooncol* 86:321-327
- [34] Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ et al (2005) Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1175-1183
- [35] Vigliani MC, Sichez N, Poisson M et al (1996) A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:527-533

- [36] Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE et al (2002) Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology* 59:40–48
- [37] Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR et al (2003) Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol* 21:2519–2524
- [38] Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ et al (2003) A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. *Neurology* 60:1113–1118
- [39] Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al (2002) Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*; 20(8):2076-84.
- [40] Karim ABMF, Maat B, Hatlevoll R, et al (1996) A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 549-556, 1996
- [41] Karim ABMF, Afra D, Cornu, et al (2002) Randomized trial of the efficacy of radiotherapy for low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BR04: An interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 316-324
- [42] Daniels TB, Brown PD, Felten SJ et al (2011) Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):218-24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.003
- [43] Shaw EG, Berkey B, Coons SW et al (2008) Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 109:835–841
- [44] Bauman G, Lote K, Larson D et al (1999) Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;45(4):923-9.
- [45] Fairchild A, Weber DC, Bar-Deroma R, et al. Quality assurance in the EORTC 22033-26033/CE5 phase III randomized trial for low grade glioma: the digital individual case review. *Radiother Oncol*. 2012 Jun;103(3):287-92.
- [46] Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al (1996) A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:549–556
- [47] Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al (2002) Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 20:2267–2276
- [48] Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: Dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:879-887
- [49] Rogers S, Donachie P, Sugden E, et al. Comparison of permanent hair loss in children with standard risk PNETS of the posterior fossa following radiotherapy alone or chemotherapy and radiotherapy after surgical resection. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:1074-6.
- [50] Viacoz A, Lekoubou A, Ducray F (2012) Chemotherapy in low-grade gliomas. *Curr Opin Oncol*;24(6):694-701. doi: 10.1097/CCO.0b013e328357f503.
- [51] Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM (1996) Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology*; 46(1):203-7.
- [52] Lebrun C, Fontaine D, Bourg V et al (2007) Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. *Eur J Neurol*;14(4):391-8.
- [53] Bigner DD, Herndon JE 2nd, Avgeropoulos N et al (2003) Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol*; 21(4):646-51.
- [54] Brada M, Viviers L, Abson C, et al. (2003) Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003; 14:1715–1721.
- [55] Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al (2009) Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res*; 15:330–337.
- [56] Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003; 21:2525–2528
- [57] Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *Eur J Neurol*; 17:1124–1133.
- [58]. Shaw EG, Wang M, Coons SW et al (2012) Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* ;30(25):3065-70.
- [59] Chamberlain MC. (2013) Does RTOG 9802 change practice with respect to newly diagnosed low-grade glioma? *J Clin Oncol*;31(5):652-3.
- [60] Van den Bent (2013) RTOG 9802. good wines need aging. *J Clin Oncol*;31(5):653-4.

GLIOMI AD ALTO GRADO

Astrocitomi anaplastici (GIII)

Autore: Giuseppe Minniti

Revisore: Stefano M. Magrini

Revisione della letteratura

I gliomi rappresentano approssimativamente il 30% di tutti i tumori cerebrali. Di questi, approssimativamente il 54% è rappresentato da glioblastomi ed il 10% da gliomi anaplastici, che includono gli astrocitomi anaplastici, gli oligoastrocitomi e gli oligodendrogliomi (1). Gli astrocitomi anaplastici rappresentano il 70% circa dei gliomi anaplastici; la chirurgia e la radioterapia sono considerate il trattamento standard con una mediana di sopravvivenza significativamente migliore dei glioblastomi nell'ordine di 24-36 mesi. Al pari dei glioblastomi, l'esordio clinico dei pazienti con astrocitomi anaplastici si associa a sintomi di ipertensione endocranica, epilessia, o sintomi neurologici focali in relazione alla sede ed alle dimensioni del tumore. L'età ed il performance status rappresentano classicamente i fattori prognostici più importanti. In relazione alla classificazione del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), i pazienti < 50 anni, sottoposti a chirurgia e senza deficits neurologici (Classe I) hanno una sopravvivenza mediana di 58.6 mesi, laddove in pazienti con età > 50 anni e/o deficits neurologici (Classi II-IV) la sopravvivenza si riduce significativamente (11-37 mesi) (2). Recentemente le mutazioni nel gene che codifica per isocitrato deidrogenasi (IDH1 e IDH2) e la metilazione del promoter del gene che codifica per l'enzima riparatore del DNA metil-guanil-metil-transferasi (MGMT) sono emersi come importanti fattori prognostici associati con una migliore sopravvivenza globale ed intervallo libero da progressione di malattia (3,4). Gli oligodendrogliomi anaplastici sono relativamente rari ed hanno una prognosi migliore rispetto agli astrocitomi anaplastici, con una mediana di sopravvivenza intorno ai 5 anni. La caratteristica istologica di questi tumori è la codelezione dei cromosomi 1p e 19q, che è presente nel 50-70% dei casi e si associa ad una marcata sensibilità alla chemioterapia. La presenza della mutazione dell'IDH1 è anch'esso un fattore prognostico favorevole sulla sopravvivenza ed è significativamente correlato alla presenza della codelezione 1p/19q, mentre la metilazione del gene MGMT non impatta sulla sopravvivenza (5,6). Gli oligoastrocitomi presentano entrambe le componenti astrocitaria ed oligodendrogliale. La prognosi è intermedia tra quella degli oligodendrogliomi anaplastici e degli astrocitomi anaplastici, dipendendo dalla presenza o meno della codelezione dell'1p/19q e mutazione dell'IDH1 (4).

Chirurgia

Il goal della chirurgia è quello di ottenere una diagnosi istologica, alleviare i sintomi causati dalla crescita tumorale, e migliorare la sopravvivenza. In uno studio di 565 pazienti sottoposti a chirurgia per gliomi di alto grado, la resezione chirurgica si è associata a una sopravvivenza globale più lunga rispetto alla sola biopsia, ed il valore prognostico della chirurgia si è mantenuto indipendentemente dall'età e dal performance status dei pazienti (evidenza di classe II) (7). In una review che ha analizzato 28 articoli sul ruolo della chirurgia nei gliomi di alto grado, la resezione chirurgica più estesa possibile si è associata ad una migliore aspettativa di vita (8).

Radioterapia

La radioterapia (RT) frazionata a fasci esterni dopo chirurgia è il trattamento adiuvante standard per gli astrocitomi anaplastici. Il vantaggio della RT postoperatoria è stata valutata in due studi randomizzati pubblicati alla fine degli anni 70 che includevano gliomi di grado 3 e 4 (9-11). Walker et al (10) hanno riportato una sopravvivenza mediana di 36 settimane in 68 pazienti trattati con RT postoperatoria e di 14 settimane in 31 pazienti trattati con chirurgia da sola, rispettivamente. In un successivo trial clinico gli stessi autori hanno osservato una sopravvivenza globale di 37 settimane per i pazienti trattati con RT postoperatoria e di 31 settimane per i quelli trattati con BCNU

(carmustina) (P = 0.003) (11). In uno studio randomizzato di 108 pazienti con gliomi di alto grado trattati con RT postoperatoria o chirurgia da sola, Andersen et al. (9) hanno osservato una sopravvivenza significativamente migliore nel gruppo trattato con la RT (23 vs 15 settimane; P < 0.005). In un altro studio di 118 pazienti, Kristiansen et al. (12) hanno riportato una sopravvivenza globale di 47 settimane nei pazienti trattati con RT associata a meno con chemioterapia verso 23 settimane in quelli trattati con sola chirurgia.

La dose tipica del trattamento radiante è di 59.4-60 Gy in 33-30 frazioni da iniziare entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico. In uno studio del Medical Research Council Brain Tumour Working Party (UK) 443 pazienti sono stati randomizzati per ricevere 60 Gy in 30 frazioni o 45 Gy in 20 frazioni (13). La sopravvivenza è stata significativamente migliore nel gruppo trattato con 60 Gy rispetto a quello trattato con 45 Gy. I tassi di sopravvivenza a 12 e 18 mesi sono stati del 29% ed 11% nel gruppo trattato con una dose totale di 45 Gy e del 37% e 18% in quello trattato con una dose di 60 Gy, rispettivamente (P = 0.04). Nelson et al. (14) hanno riportato i risultati di uno studio randomizzato di 626 pazienti congiunto dell' RTOG-ECOG. I trattamenti, che prevedevano 1) la RT frazionata alla dose totale di 60 Gy a tutto l'encefalo; 2) RT alla dose di 60 Gy a tutto l'encefalo più un boost di 10 Gy alla sola lesione/residuo chirurgico; 3) RT alla dose di 60 Gy più carmustina; e 4) RT alla dose di 60 Gy più semustina e dacarbazide, non hanno trovato differenze significative nella sopravvivenza tra i vari gruppi. La sopravvivenza mediana è stata di 9.3 mesi nel gruppo trattato con RT e 8.2 mesi nel gruppo trattato con RT più boost.

Il volume target macroscopicamente visibile (Gross Target Volume; GTV) è costituito dal cavo chirurgico e dall'eventuale residuo di malattia. Il GTV è quindi espanso geometricamente per ottenere il volume target clinico (CTV) che deve includere la potenziale infiltrazione tumorale microscopica. La definizione dei volumi di trattamento viene generalmente fatta sulla base della risonanza magnetica cerebrale (RMN) con mezzo di contrasto. Il CTV viene creato aggiungendo un margine di 1-2 cm al volume identificato sulle sequenze T1 dopo contrasto e/o T2 pesate/fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Un margine ulteriore di 5-7 mm viene aggiunto al CTV per generare il planning target volume (PTV) che tiene conto delle incertezze del riposizionamento durante il trattamento radiante. L'intento del trattamento è di assicurare una distribuzione omogenea della dose ai volumi da trattare, minimizzandola nel tessuto cerebrale circostante. A tale scopo le tecniche più frequentemente utilizzate sono la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) e la radioterapia ad intensità modulata (IMRT).

In passato diversi studi hanno valutato l'efficacia della RT iperfrazionata (15), dell'uso di agenti radiosensibilizzanti (16,17), della brachiterapia (18,19), della dose escalation tramite boost radiochirurgico (20), tuttavia senza vantaggi significativi rispetto al trattamento radioterapico standard.

Alcuni studi retrospettivi hanno valutato la reirradiazione per i gliomi anaplastici ricorrenti (21-24). L'uso di tecniche radianti stereotassiche con dosi di 12-16 Gy in singola frazione (radiochirurgia) o 25-36 Gy in 5-18 frazioni (radioterapia stereotassica frazionata) sono state utilizzate in pazienti selezionati con recidive inferiori a 4 cm e buon performance status riportando una sopravvivenza mediana di 6-12 mesi.

Chemioterapia

La chemioterapia adiuvante è frequentemente usata nel trattamento dei gliomi anaplastici. Recentemente, l'associazione di chemioterapia con procarbazine, CCNU e vincristina (PCV) con la RT è emersa come il trattamento standard negli oligodendrogliomi ed oligoastrocitomi anaplastici che presentano la codelezione dei cromosomi 1p/19q.

L'efficacia della chemioterapia adiuvante a base di nitrosouree nei gliomi di alto grado (BCNU, PCV) è stata oggetto di due meta-analisi (25,26). Fine et al. (25) in un'analisi di 16 studi randomizzati che includevano gliomi di alto grado (sia gliomi anaplastici che glioblastomi) hanno trovato un aumento della sopravvivenza del 10% e 9% ad 1 e 2 anni in pazienti trattati con RT e chemioterapia adiuvante a base di nitrosouree rispetto a quelli trattati con la sola RT. In un'altra meta-analisi del 2001 il Glioma Meta-Analysis Trialist Group ha analizzato i risultati di 12 studi comprendenti circa 3000 pazienti (26). L'aggiunta della chemioterapia adiuvante alla RT comportava un incremento della sopravvivenza ad 1 anno dal 40% al 46% ($P < 0.0001$).

Più recentemente, alcuni studi randomizzati hanno valutato l'azione della temozolomide (TMZ) nei pazienti con gliomi anaplastici (4,27). Wick et al. (4) hanno riportato i risultati di uno studio di fase 3 sulla radiochemioterapia sequenziale in 318 pazienti con gliomi anaplastici randomizzati a ricevere 1) RT; 2) PCV; 3) TMZ. Alla progressione, i pazienti trattati con RT ricevevano chemioterapia con PCV oppure TMZ, laddove i pazienti trattati inizialmente con chemioterapia effettuavano RT. L'intervallo libero da progressione è stato di 10.8 mesi nel braccio della RT e 18.2 mesi in quello della chemioterapia, senza differenze significative tra PCV e TMZ. In un altro studio tedesco di fase III, 373 pazienti anziani (> 65 anni) con GBM o astrocitoma anaplastico sono stati randomizzati a ricevere RT standard (60 Gy in 30 frazioni) o TMZ (100 mg/m²/1-7 q/14 giorni) (27). La sopravvivenza mediana è stata di 8.6 mesi nel gruppo trattato con TMZ e 9.6 mesi nel gruppo trattato con RT standard, senza differenze significative tra GBM e astrocitomi anaplastici, ed indicando la non inferiorità della TMZ rispetto alla RT. In entrambi i trials la metilazione del promoter dell'MGMT si associava ad una sopravvivenza ed intervallo libero da progressione significativamente migliori. In uno studio di fase II Gan et al. (28) hanno riportato una sopravvivenza mediana di 43 mesi in 40 pazienti con oligodendroglioma o oligoastrocitoma anaplastico neodiagnosticati trattati con temozolomide come terapia primaria. In uno studio retrospettivo di 44 pazienti con età superiore ai 70 anni trattati con temozolomide alle dosi convenzionali fino alla progressione, la sopravvivenza globale e l'intervallo libero da progression sono stati 6.4 e 12.9 mesi, rispettivamente (29). Attualmente non ci sono studi che hanno confrontato i benefici della chemioterapia adiuvante postoperatoria con TMZ rispetto a PCV negli astrocitomi anaplastici.

Per i pazienti con gliomi anaplastici in progressione o ricorrenti, i trattamenti di seconda linea utilizzati più frequentemente sono le chemioterapie a base di nitrosouree da sole (fotemustina, carmustina, BCNU) o in associazione (PCV), TMZ, e chemioterapie a base di platino. Il trattamento con bevacizumab, un agente anti-angiogenico, da solo o in associazione con l'irinotecano, ha ricevuto un'approvazione accelerata dalla Food and Drug Administration (FDA) americana nel 2009 per il trattamento dei glioblastomi ricorrenti o in progressione dopo terapia standard (30,31). La sua efficacia è stata dimostrata anche in pazienti con glioma anaplastico (32), tuttavia al momento il bevacizumab non è autorizzato per il trattamento dei gliomi ricorrenti dalla European Medicines Agency (EMA) nella Comunità Europea.

Trattamento radiochemioterapico combinato

Due recenti studi randomizzati hanno mostrato che la combinazione della chemioterapia a base di PCV con la RT si associa ad un aumento significativo della sopravvivenza in pazienti con oligodendrogliomi ed oligoastrocitomi anaplastici con la codelezione 1p/19q, e che tale regime terapeutico debba essere considerato il nuovo trattamento standard di questi tumori (5,33). Nello studio dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 26951, 358 pazienti sono stati randomizzati a ricevere RT da sola o RT seguita da PCV (5). Ad un follow-up mediano di 140 mesi, la sopravvivenza globale è stata di 42.3 mesi nel gruppo trattato con RT e PCV e 30.6 mesi in quello trattato con RT da sola. Negli 80 pazienti con il tumore codeleto la mediana di sopravvivenza dopo trattamento RT/PVC non è stata raggiunta in confronto ai 112 mesi

dei pazienti trattati con sola RT. Al contrario, la sopravvivenza non è stata significativamente differente nei pazienti senza codelezione 1p/19q. Nello studio randomizzato RTOG 9402, 291 pazienti hanno ricevuto PCV seguita da RT o RT da sola (33). I pazienti con tumore codeleto hanno avuto una sopravvivenza di 14.7 anni rispetto ai 2.6 anni dei pazienti con tumore non codeleto ($P = 0.03$). La sopravvivenza è stata doppia nei pazienti con tumore codeleto trattati con PCV/RT rispetto a quelli trattati con RT, tuttavia non sono state osservate differenze nella sopravvivenza mediana tra i pazienti con tumori non codeleti.

Due studi internazionali randomizzati di fase III stanno rispettivamente valutando l'efficacia del trattamento con RT più PVC o TMZ nei tumori che presentano la co-delezione 1p/19q (Studio EORTC CODEL), e del trattamento RT più TMZ versus RT da sola nei gliomi anaplastici senza co-delezione 1p/19q (Studio CATNON). Al momento non ci sono studi di confronto tra TMZ e PVC in associazione alla RT nei pazienti con oligodendroglioma ed oligoastrocitoma anaplastico. In uno studio retrospettivo di più di 1000 pazienti con oligodendroglioma anaplastico la sopravvivenza è stata di 8.5 anni nei tumori codeleti e 3.7 anni nei tumori non codeleti, senza tuttavia differenze significative tra i pazienti trattati con RT più PCV o con RT più TMZ (34). Analogamente, non ci sono studi prospettici che hanno valutato la potenziale efficacia del trattamento combinato della RT con TMZ concomitante ed adiuvante negli astrocitomi anaplastici, che rappresenta il trattamento standard nei glioblastomi. In uno studio retrospettivo di 163 pazienti con astrocitoma anaplastico, una sopravvivenza simile di 5.7 anni è stata riportata dopo trattamento con RT/TMZ o radioterapia da sola (35).

Raccomandazioni

Nei pazienti con immagini radiologiche suggestive di glioma di alto grado la resezione chirurgica rappresenta la prima opzione terapeutica (**raccomandazione A**). In relazione alla sede ed alle condizioni cliniche del paziente, la resezione dovrà essere la più ampia e sicura possibile. La biopsia cerebrale stereotassica o a cielo aperto viene riservata ai casi in cui la resezione del tumore è considerata troppo rischiosa. Il posizionamento nella cavità chirurgica dei wafers di carmustina (Gliadel) non ha mostrato sicuri vantaggi sulla sopravvivenza nei glioblastomi e nei gliomi anaplastici (36,37) ed attualmente non è raccomandata nella pratica clinica nei gliomi di nuova diagnosi. L'estensione della resezione chirurgica dovrebbe essere documentata con una risonanza magnetica postoperatoria, con e senza contrasto, entro 72 ore dalla chirurgia.

Terapia adiuvante

Il trattamento adiuvante in forma di RT e/o chemioterapia dipende dall'istologia, dalla presenza della codelezione 1p/19q e dalle condizioni cliniche del paziente.

Tumori non codeleti

Nei pazienti con astrocitomi anaplastici, oligodendrogliomi ed oligoastrocitomi anaplastici senza co-delezione 1p/19q, la RT adiuvante focale con tecnica conformazionale rimane il trattamento standard (**raccomandazione A**). La RT frazionata più TMZ concomitante ed adiuvante è un'opzione, ma non uno standard, soprattutto in pazienti con IDH1 non mutato ed in presenza di un quadro radiologico suggestivo di glioblastoma (**raccomandazione C**). La terapia primaria con TMZ o PVC è un'opzione, ma non uno standard, considerando la RT a progressione (**raccomandazione C**). Nei pazienti anziani (>70 anni), con performance status basso (<70), o larghi volumi di trattamento (gliomatosis cerebri) il trattamento radiante (preferibilmente ipofrazionato) o la chemioterapia con TMZ rappresentano un'opzione (**raccomandazione B**).

Tumori codeleti

Nei pazienti con oligodendrogliomi ed oligoastrocitomi anaplastici con la codelezione 1p/19q, la radioterapia con frazionamento standard in associazione a PCV è una **raccomandazione di grado**

A. La RT in associazione a TMZ concomitante ed adiuvante in luogo della chemioterapia con PCV è un'opzione (**raccomandazione B**). Nel caso di tumori molto estesi il trattamento primario con PCV o TMZ rappresenta un'opzione (**raccomandazione C**).

Durante e dopo il trattamento radiante e/o chemioterapico i pazienti dovrebbero essere seguiti con risonanze magnetiche seriali ogni 2-4 mesi per i primi due anni, ed ogni 4-6 mesi successivamente. In caso di trattamenti combinati radiochemioterapici l'incremento del volume del tumore e della presa di contrasto nelle immagini T1 pesate post-contrasto, e dell'iperintensità nelle sequenze FLAIR/T2 entro 2-4 mesi dalla fine della RT potrebbe essere espressione di necrosi radio-indotta (pseudoprogressione) e non di reale progressione tumorale. Le indagini di perfusione alla RMN e la PET possono contribuire alla corretta diagnosi differenziale. La stabilità/risoluzione del quadro radiologico nelle successive RMN è indicativa di pseudoprogressione.

Tumori recidivi/ricorrenti

Nei pazienti con un buon performance status ed estensione limitata della recidiva locale possono essere prese in considerazione il reintervento chirurgico (**raccomandazione B**), la reirradiazione nel caso di lesioni piccole (< 4 cm) o distanti dal precedente campo di irradiazione con tecniche stereotassiche (radiocirurgia o trattamento stereotassico ipofrazionato) (**raccomandazione B**), e la chemioterapia a base di nitrosuree da sole (fotemustina, CCNU, BCNU) o in associazione (PCV), temozolomide, e chemioterapie a base di platino (**raccomandazione B**).

Nel caso di lesioni estese o multiple o basso performance status le possibili opzioni sono la chemioterapia (**raccomandazione B**) o la chirurgia per alleviare i sintomi (**raccomandazione C**).

Le terapie di supporto in associazione agli altri trattamenti, o da sole quando sono esclusi altri interventi terapeutici, sono indicate in tutti i pazienti.

Bibliografia

1. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C (2012) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 14 Suppl 5:v1-49.
2. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE, et al. (1993) Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85:704-710.
3. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A (2010) Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 120:707-718.
4. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, Sabel MC, Koeppen S, Ketter R, Meyermann R, Rapp M, Meisner C, Kortmann RD, Pietsch T, Wiestler OD, Ernemann U, Bamberg M, Reifenberger G, von Deimling A, Weller M (2009) NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 27:5874-5880.
5. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN,

Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K (2013) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31:344-350.

6. Brandes AA, Tosoni A, Vastola F, Pasetto LM, Coria B, Danieli D, Iuzzolino P, Gardiman M, Talacchi A, Ermani M (2004) Efficacy and feasibility of standard procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy. A Phase II study. *Cancer* 101:2079-2085.
7. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan A, Berger MS, Chang S; Glioma Outcomes Investigators (2003). Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 99:467-473.
8. Sanai N, Berger MS (2008) Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 62:753-764.
9. Andersen AP (1978) Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17:475-484.
10. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA (1978) Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49:333-343.
11. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303:1323-1329.
12. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, Hatlevoll R, Lindgren M, Brun A, Lindgren S, Notter G, Andersen AP, Elgen K (1981) Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 47:649-652.
13. Bleehen NM, Stenning SP (1991) A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 64:769-774.
14. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS (1988) Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr* 6:279-284.
15. Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF, Gaspar LE, Murray KJ, Fischbach JA, Nelson JS, Weinstein AS, Curran WJ Jr (1996) Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. *Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02. Cancer* 77:1535-1543.
16. Hatlevoll R, Lindegaard KF, Hagen S, Kristiansen K, Nesbakken R, Torvik A, Ganz JC, Mella

- O, Rosengren B, Ringkjøb R, et al (1985) Combined modality treatment of operated astrocytomas grade 3 and 4. A prospective and randomized study of misonidazole and radiotherapy with two different radiation schedules and subsequent CCNU chemotherapy. Stage II of a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 56:41-47.
17. Prados MD, Wara WM, Sneed PK, McDermott M, Chang SM, Rabbitt J, Page M, Malec M, Davis RL, Gutin PH, Lamborn K, Wilson CB, Phillips TL, Larson DA (2001) Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:71-77.
 18. Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, Wara WM, Larson DA, Leibel SA, Sneed PK, Levin VA, Weaver KA, Silver P, et al (1991) External irradiation followed by an interstitial high activity iodine-125 implant "boost" in the initial treatment of malignant gliomas: NCOG study 6G-82-2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:601-606.
 19. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, Malkin MG, Mealey JJ Jr, Neal JH, Olson J, Robertson JT, Barnett GH, Bloomfield S, Albright R, Hochberg FH, Hiesiger E, Green S; Brain Tumor Cooperative Group.i (2002) The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 51:343-355.
 20. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L (2005) The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:47-55.
 21. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D (2005) Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term result in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 23:8863-8869.
 22. Combs SE, Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D (2005) Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer* 104:2168-2173.
 23. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, Evans JJ, Hyslop T, Pequignot E, Downes B, Comber E, Maltenfort M, Dicker AP, Werner-Wasik M (2010) Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 28:3048-3053
 24. Minniti G, Scaringi C, De Sanctis V, Lanzetta G, Falco T, Di Stefano D, Esposito V, Enrici RM (2013) Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. *J Neurooncol* 111:187-194.
 25. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP (1993) Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71:2585-2597.
 26. Stewart LA (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359:1011-1018.
 27. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society (2012) Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:707-715.
 28. Gan HK, Rosenthal MA, Dowling A, Kalnins R, Algar E, Wong N, Benson A, Woods AM, Cher L (2010) A phase II trial of primary temozolomide in patients with grade III oligodendroglial brain tumors. *Neuro Oncol* 12:500-507.
 29. Ducray F, del Rio MS, Carpentier C, Psimaras D, Idbaih A, Dehais C, Kaloshi G, Mokhtari K, Taillibert S, Laigle-Donadey F, Omuro A, Sanson M, Delattre JY, Hoang-Xuan K (2011) Up-front temozolomide in elderly patients with anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neurooncol* 101:457-462.
 30. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS (2007) Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25:4722-4729.
 31. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T (2009). Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:4733-4740.
 32. Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE 2nd, Marcello J, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS, Vredenburgh JJ (2008) Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 14:7068-7073.
 33. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M (2013) Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31:337-343.
 34. Lassman AB, Iwamoto FM, Cloughesy TF, Aldape KD, Rivera AL, Eichler AF, Louis DN, Paleologos NA, Fisher BJ, Ashby LS, Cairncross JG, Roldán GB, Wen PY, Ligon KL, Schiff D, Robins HI, Rocque BG, Chamberlain MC, Mason WP, Weaver SA, Green RM, Kamar FG, Abrey LE, DeAngelis LM, Jhanwar SC, Rosenblum MK, Panageas KS (2011) International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro Oncol* 13:649-659.
 35. Shonka NA, Theeler B, Cahill D, Yung A, Smith L, Lei X, Gilbert MR (2013) Outcomes for patients with anaplastic astrocytoma treated with chemoradiation, radiation therapy alone or radiation therapy followed by chemotherapy: a retrospective review within the era of temozolomide. *J Neurooncol* 113:305-311
 36. Garside R, Pitt M, Anderson R, Rogers G, Dyer M, Mealing S, Somerville M, Price A, Stein K (2007) The effectiveness and cost-effectiveness of carmustine implants and temozolomide for

the treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 11(45):iii-iv, ix-221.

37. Noël G, Schott R, Froelich S, Gaub MP, Boyer P, Fischer-Lokou D, Dufour P, Kehrl P, Maitrot D (2012) Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:749-755.

Glioblastoma (G IV)

Autore: Michela Buglione

Revisore: Marco Krengli

Incidenza

I Glioblastomi sono i tumori primitivi del sistema nervoso centrale più frequenti nell'adulto (54% di tutti i gliomi) e che presentano la maggiore mortalità: solo 1/3 dei pazienti sopravvive ad un anno e meno del 5% a 5 anni^[1].

Fattori prognostici

La definizione di 5 classi prognostiche RPA (Recursive Partitioning Analysis sec Curran) e le successive rielaborazioni identificano, come fattori fondamentali nel predire la sopravvivenza, l'età del paziente, la radicalità dell'intervento chirurgico e il performance status generale e neurologico (tab1-2) ^[2,3,4] [livello di evidenza Ia].

Tab 1. Classi RPA sec Curran

Classe RPA	Definizione	Sopravvivenza media (mesi)
III	Età <50, Glioblastoma multiforme and KPS 90–100.	18
IV	Età <50, Glioblastoma, KPS <90. Età >50, Glioblastoma, resezione chirurgica, e buona funzione neurologica	11
V	Età >=50, KPS 70–100, glioblastoma, o resezione chirurgica e deficit neurologici che impediscono di lavorare o solo biopsia seguita da RT con dosi di almeno 54 Gy. Età >=50, KPS <70, stato mentale normale.	9
VI	Age >=50, KPS <70, stato mentale anormale. Age >=50, KPS 70–100, glioblastoma, solo biopsia seguita da RT con dose minore di 54.4 Gy.	5

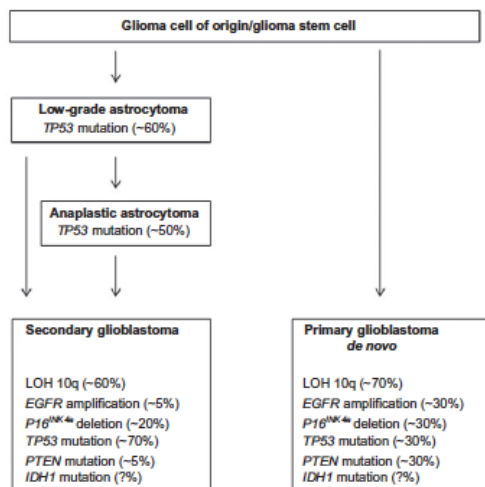
Tab 2. Classi RPA rielaborate sec Li

Classe RPA	Definizione	Sopravvivenza media (mesi)
I	Età <50, Glioblastoma multiforme and KPS 90–100.	18
IV	Età <50, Glioblastoma, KPS <90. Età >50, Glioblastoma, resezione chirurgica, e buona funzione neurologica	11
V (V+VI)	Età >=50, KPS 70–100, glioblastoma, o resezione chirurgica e deficit neurologici che impediscono di lavorare o solo biopsia seguita da RT con dosi di almeno 54 Gy. Età >=50, KPS <70, stato mentale normale.	7

Lo stato di metilazione del promotore MGMT valutato sul tumore primitivo è considerato un fattore prognostico positivo e predittivo di maggiore responsività al trattamento combinato ^[5]. Vi sono, inoltre, altri fattori biologici e molecolari utili, soprattutto, nel predire la prognosi dei pazienti affetti da neoplasia gliale ad alto grado quali la mutazione/amplificazione di EGFR, la mutazione di p53 e la mutazione di IDH1 e IDH2.

L'amplificazione di EGFR è spesso associata a sue alterazioni strutturali quali, nel 20-50% dei casi, la variante III (EGFR vIII). L'associazione della mutazione di p53 e dell'amplificazione di EGFR

identificano delle sottoclassi specifiche di glioblastoma (glioblastomi secondari cioè esito di trasformazione da un glioma a basso grado) caratterizzati da una prognosi migliore rispetto ai GBM primitivi (caratterizzati da mutazione *de novo* di EGFR) (fig.1). [6]
 Anche la mutazione di IDH1, presente in una percentuale minore di glioblastomi, sembra essere associata ai glioblastomi secondari e quindi sembra essere associata con una migliore prognosi.[7]
 Nessuno dei dati riportati ha peraltro ancora un rilievo, nella pratica clinica e nella scelta del trattamento adiuvante.
 Il crescente ricorso alla valutazione dei fattori biologici, genetici nell'inquadramento diagnostico anche di queste neoplasie, sta rendendo necessaria la creazione di nuove classificazioni da associare a quella semplicemente morfologica utilizzata nella WHO. [8]



Esami strumentali di diagnosi.

L'indagine strumentale di primo livello, eseguita spesso in urgenza per la comparsa di sintomi neurologici acuti, è la TC senza ed, eventualmente, con mezzo di contrasto iodato, che consente di indirizzare il successivo iter terapeutico.

La **RM** con e senza mezzo di contrasto (gadolinio) è considerata l'esame strumentale di elezione sia per la diagnosi di presumibile natura che per l'indirizzo della chirurgia [livello di evidenza Ia] [9].

La RMN standard include varie sequenze:

- **T1** pesate senza gadolinio per la valutazione di eventuali emorragie intratumorali;
- **T1 con gadolinio** per evidenziare aree di alterazione della barriera ematoencefalica in corrispondenza delle quali è presente captazione di mdc, tipica delle lesioni neoplastiche ad alto grado in generale e del glioblastoma in particolare;
- **T2** pesate (FLAIR) per la valutazione della porzione di tumore che non capta il contrasto e dell'edema intratumorale. [livello di evidenza Ia].
- Le **sequenze funzionali**, attualmente considerate standard, sono quelle con valutazione della diffusione (**DWI**), con restrizione della diffusione in aree di alta cellularità o in aree di ischemia, e

quelle con valutazione della perfusione (**CBV**) (cioè del volume sanguigno all'interno del tumore) con un netto aumento della perfusione nelle lesioni gliali maligne ad alto grado.

- **L'analisi spettroscopica in RM (MRS)** produce uno spettro tale da correlare i picchi della colina (Cho) con quelli di N-acetylaspartato (NAA): l'aumento della Cho e la riduzione di NAA, che condizionano quindi un aumento del rapporto Cho/NAA, possono indicare la presenza di tumore [livello di evidenza Ia].

L'uso combinato delle diverse metodiche contribuisce ad una definizione accurata della natura della malattia, alla guida del trattamento in termini di potenzialità chirurgiche e alla valutazione della risposta al trattamento.

Valutazione della risposta ai trattamenti.

La RMN rimane l'esame di elezione per la definizione della risposta ai trattamenti. I criteri utilizzati fino al 2011 erano i criteri di McDonald [10] (Tab.3). Dal 2010 sono stati introdotti ed utilizzati, anche all'interno di studi clinici osservazionali e soprattutto in pazienti trattati con farmaci anti-angiogenetici, i criteri RANO [11], che considerano il tempo intercorso dal termine del trattamento (possibilità di pseudo-progressione) e le modalità di valutazione della risposta di malattie non captanti contrasto per terapia antiangiogenetica. (Tab.4)

Tab. 3 Criteri di McDonald

Risposta	Criteri
Risposta completa	Richiede tutti i seguenti criteri: - Scomparsa completa di malattia captante contrasto per almeno 4 settimane - No nuove lesioni - No terapia steroidea - Condizioni generali stabili o migliorate
Risposta parziale	Richiede tutti i seguenti criteri: - Riduzione $\geq 50\%$ rispetto al controllo basale nella somma del prodotto dei diametri perpendicolari di tutte le lesioni captanti contrasto per almeno 4 settimane - Non nuove lesioni - Terapia steroidea stabile o ridotta - Condizioni generali stabili o migliorate
Malattia Stabile	Paziente clinicamente stabile con malattia non quantificabile come risposta completa risposta parziale o progressione
Progressione	Definibile da uno dei seguenti criteri: - Incremento di $\geq 25\%$ della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari delle lesioni che captano contrasto - Comparsa di nuove lesioni - Peggioramento delle condizioni cliniche generali

Tab.4 criteri RANO

Prima progressione	Criteri
Progressione in pazienti che hanno concluso radio-chemioterapia da <12 settimane	La progressione può essere definita utilizzando l'imaging radiologico solo se è localizzata all'esterno del campo di terapia (al di fuori dell'isodose di trattamento 80%) o se c'è evidenza inequivocabile di tumore comprovata da una biopsia
Progressione in pazienti che hanno concluso radio-chemioterapia da ≥12 settimane	<ul style="list-style-type: none"> - Nuova lesione captante contrasto al di fuori del campo di trattamento in paziente con terapia steroidea in riduzione, stabile o in aumento; - Incremento di ≥ 25% della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari delle lesioni che captano contrasto tra la prima RMN post-radioterapia o una RMN seguente con dimensioni minori della malattia e la RMN a 12 settimane o successiva con dose di steroidi stabile o in aumento; - Peggioramento delle condizioni cliniche non attribuibile alla terapia o a patologie concomitanti; - Per pazienti in trattamento con anti-angiogenetici e significativo aumento dimensionale in T2/Flair delle lesioni non captanti contrasto può essere considerato progressione di malattia. L'aumento della T2/flair deve essersi realizzato in paziente con dose di steroide stabile o in aumento confrontata con l'indagine basale o con quella con la migliore risposta in corso di terapia e non deve essere il risultato di comorbidità (effetto della RT, demielinizzazione, ischemia, infezione, epilessia, alterazioni post-operatorie o effetto di altri trattamenti)

Opzioni terapeutiche di prima linea

Chirurgia

L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere la diagnosi istologica, di alleviare i sintomi correlati ad un aumento della pressione intracranica o a compressione, nonché di aumentare la sopravvivenza e di ridurre il trattamento steroideo. Studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato che una chirurgia il più radicale possibile è un fattore prognostico se confrontata con la sola biopsia^[12-13-14]. Le caratteristiche infiltrative tipiche dei glioblastomi rendono la chirurgia molto spesso subtotale; talora la sede e l'estensione della malattia condizionano l'impossibilità di una chirurgia anche solo parziale. Fin dove è possibile senza grave pregiudizio per il paziente, l'ottenimento di una biopsia è comunque importante per la definizione della diagnosi di certezza e dei fattori prognostici biomolecolari.

Radioterapia

La radioterapia post-operatoria ha un ruolo fondamentale nei pazienti affetti da neoplasie gliali ad alto grado. I primi dati che documentano un aumento della sopravvivenza sono riportati in due studi prospettici, con un aumento della sopravvivenza mediana da 14-22 settimane a 36-47 settimane^[15-16].

Una revisione sistematica e una metanalisi di cinque studi clinici randomizzati (con l'aggiunta di un trial con arruolamento tramite data di nascita) hanno messo a confronto la radioterapia post-operatoria (PORT) con la non irradiazione, mostrando un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza nel gruppo sottoposto a radioterapia. (RR 0,81; 95% CI, 0,74-0,88)^[17] [\[livello di evidenza Ia\]](#).

Paziente con età ≤ 70 anni

La dose di radioterapia considerata standard è 60 Gy con frazionamento giornaliero di 2 Gy [\[livello di evidenza Ia\]](#) sulla sede iniziale di malattia con margine. In alcuni casi questa dose è erogata in due tempi: 46 Gy su un volume più ampio e i successivi 14 Gy sulla sede iniziale di malattia con margine^[15]; in altri casi è invece erogata in un tempo unico^[19].

Basandosi su un trial clinico randomizzato, che ha messo a confronto l'erogazione di 60 Gy (in 30 frazioni in 6 settimane) con i 45 Gy (in 25 frazioni in 4 settimane), evidenziando un aumento della sopravvivenza nel primo gruppo (12 mesi vs 9 mesi come sopravvivenza mediana; HR: 0,8195% CI, 0,66-0,99), la dose di 60 Gy con radioterapia transcutanea è considerato lo standard per i gliomi maligni^[20]. Un trial RTOG che ha messo a confronto l'utilizzo o meno di una sovraddose con radiocirurgia dopo radioterapia convenzionale (60 Gy), non ha mostrato alcun beneficio dell'utilizzo della radiocirurgia sequenziale sia in termini di controllo locale sia di sopravvivenza^[21].

Pazienti con età >70 anni o paziente che per condizioni generali e patologie associate non si ritiene possa essere sottoposto a trattamento normofrazionato

Nel paziente anziano >70 anni con PS ≥70 la radioterapia (50 Gy/25F) associata alla terapia di supporto ha determinato, in un unico studio randomizzato, un aumento significativo della sopravvivenza rispetto al solo trattamento di supporto (29.1 vs 16.9 settimane, p=0.002)^[22].

Uno studio randomizzato condotto su 100 pazienti anziani (≥ 60 anni) affetti da glioblastoma non ha dimostrato differenze significative nella sopravvivenza dopo trattamento con radioterapia standard (60Gy/30F) o ipofrazionata (40Gy/15F), dimostrando una sopravvivenza mediana di 5 mesi^[23]. Pertanto nel paziente anziano, considerata l'eguale efficacia, è possibile scegliere un programma di radioterapia ipofrazionata.

Tale dato è stato confermato anche in un recente studio randomizzato di confronto, in pazienti anziani, tra radioterapia ipofrazionata, radioterapia normofrazionata e chemioterapia esclusiva dimostrando un vantaggio in termini di sopravvivenza della radioterapia ipofrazionata rispetto a quella normofrazionata^[24].

Chemioterapia

I primi studi prospettici di associazione della chemioterapia alla radioterapia avevano risultati contrastanti: alcuni con risultati sfavorevoli^[25], altri con risultati favorevoli in termini di intervallo libero da malattia e sopravvivenza globale^[26-27].

Tutti questi studi valutavano però l'associazione di radioterapia a regimi polichemioterapici, quali ad esempio PCV (prednisone, carmustina, vincristina), che incrementavano sensibilmente anche l'incidenza di tossicità acuta associata al trattamento.

Pazienti con età ≤70 anni

La chemioterapia con Temozolomide è diventata lo standard in associazione alla radioterapia ad alte dosi in pazienti giovani e con buon performance status, in seguito alla dimostrazione in uno studio randomizzato che in pazienti trattati con radioterapia e temozolomide concomitante e sequenziale si otteneva un miglioramento statisticamente significativo del tempo alla progressione (5 mesi vs 6.9 mesi p<0.001), della sopravvivenza mediana (12.1 mesi vs 14.6 mesi p<0.001) e della sopravvivenza a 2 anni (10.4% vs 26.5%). La modalità di somministrazione prevede temozolomide (75 mg/m²/die) per tutta la durata della radioterapia (60 Gy/30 frazioni) seguita da 6 cicli di temozolomide adiuvante (150-200 mg/m² x 5 giorni, ogni 28 giorni) associata a profilassi contro la polmonite da Pneumocystis Carini, correlabile alla possibile leucopenia^[19] [livello di evidenza Ia].

Una recente rianalisi dei dati, dopo un più lungo follow-up mediano (45.9 mesi), ha confermato come l'aggiunta di temozolomide alla radioterapia sia in grado di produrre un vantaggio significativo, con una sopravvivenza a 2, 3 e 4 anni pari al 11.2, 4.3 e 3.8% nel braccio della sola radioterapia rispetto al 27.3%, 16.7% e 12.9% nel braccio del trattamento concomitante (p>0.0001)^[28].

Nel caso di malattia in atto e responsiva ai trattamenti, al termine dei 6 cicli di temozolomide adiuvante, può essere preso in considerazione un prolungamento della chemioterapia di mantenimento con temozolomide fino a 12 cicli^[29].

Sono state esplorate in studi di fase II altre modalità di somministrazione di temozolomide sequenziale^[30], i risultati dell'unico studio randomizzato di confronto tra la modalità tradizionale di somministrazione (150-200 mg/mq per 5 gg ogni 28) e la modalità 75-100 mg/mq/die per 21 gg ogni 28 (RTOG 0525), presentato all'ASCO 2011 in forma di abstract, non hanno dimostrato un vantaggio di sopravvivenza della modalità di somministrazione sperimentale a fronte di un aumento della tossicità di grado 3 (leucopenia e astenia). Tale studio ha altresì confermato la prognosi migliore dei pazienti con metilazione di MGMT indifferentemente rispetto alla modalità di somministrazione del farmaco^[31].

Pazienti con età >70 anni o paziente che per condizioni generali e patologie associate non si ritiene possa essere sottoposto a trattamento radioterapico esclusivo o integrato.

La chemioterapia come trattamento esclusivo è un'opzione possibile in pazienti con età >70 anni con un vantaggio di sopravvivenza rispetto al trattamento combinato^[28].

Lo studio NOA-08 ha inoltre evidenziato che nel paziente anziano lo stato di metilazione di MGMT rappresenta un fattore prognostico favorevole, con un effetto predittivo nei pazienti sottoposti a chemioterapia (ma non in quelli sottoposti a radioterapia)^[32].

Wafer di Carmustina

Sono stati pubblicati due studi clinici randomizzati, entrambi dimostranti un aumento della sopravvivenza globale associata al posizionamento di wafer di carmustina. Entrambi gli studi ponevano come limite di età massima di arruolamento i 65 anni.

Il primo era un piccolo studio chiuso anticipatamente per la mancanza di disponibilità dei wafer di carmustina dopo aver arruolato 32 pazienti^[33]. Sebbene la sopravvivenza globale fosse maggiore nel gruppo con impianto di wafer di carmustina (sopravvivenza media di 58.1 sett vs 39.9 sett; p=0.012), c'era uno sbilanciamento nella distribuzione dei pazienti nei due bracci di studio (solo 11 dei 16 pazienti del gruppo carmustina rispetto a tutti i 16 del gruppo placebo era affetto da glioblastoma cerebrale di grado IV).

Il secondo era invece uno studio multicentrico su 240 pazienti con diagnosi di neoplasia gliale primitiva, 207 dei quali affetti da glioblastoma. Dopo chirurgia iniziale i pazienti venivano randomizzati in due gruppi (wafer di carmustina vs wafer di placebo) e a seguire radioterapia (55-

60 Gy). A differenza del primo trial la distribuzione dei pazienti nei due gruppi risultava essere bilanciata. La sopravvivenza media era rispettivamente di 13,8 mesi vs 11,6 mesi (p 0,017) (HR = 0,73; 95% CI, 0,56-0,96)^[34-35].

Una revisione sistematica, che ha preso in considerazione entrambi gli studi, ha stimato un HR per la mortalità per qualunque causa di 0,65 (95% CI, 0-48-0,86; p 0,003)^[36].

Non sono però presenti dati da studi randomizzati che confrontino in termini di sopravvivenza globale, tempo alla progressione e tossicità locale il trattamento convenzionale radioterapia + temozolomide concomitante e sequenziale (Protocollo Stupp) con lo stesso trattamento associato al posizionamento di Wafer di Carmustina. Solo una recente revisione di 19 studi retrospettivi e prospettici non randomizzati, nei quali sono stati utilizzati i Wafer di Carmustina associati a temozolomide, ha dimostrato un lieve vantaggio di sopravvivenza dell'associazione dei trattamenti^[37].

Farmaci biologici

Le recenti acquisizioni nell'ambito della biologia molecolare delle neoplasie primitive, anche ad alto grado, del sistema nervoso centrale stanno aprendo la strada alla sperimentazione di nuovi farmaci, anche con meccanismo "target" da utilizzare come trattamento esclusivo o in associazione al trattamento adiuvante standard in prima linea (radio-chemioterapia concomitante e sequenziale). I dati preliminari però relativi all'applicazione clinica in studi prospettici randomizzati di inibitori dell'angiogenesi (bevacizumab) o di inibitori delle integrine (cilengitide) non hanno dimostrato, in associazione al trattamento standard adiuvante, un vantaggio di sopravvivenza libera da malattia o di sopravvivenza globale. [38-39]

I dati, peraltro ancora preliminari, riguardo l'associazione di nuovi farmaci mirati sui differenti target molecolari identificati non hanno ancora dato i risultati sperati.

Opzioni terapeutiche di seconda linea

Le opzioni terapeutiche alla recidiva sono molto condizionate dalla dimensione della recidiva, dal tempo intercorso dal primo trattamento e dal performance status del paziente. Tali parametri sono anche da considerare come i principali fattori predittivi di risposta al trattamento.

Il range di sopravvivenza per pazienti sottoposti a terapia di seconda linea (chemioterapia, radioterapia, trattamento combinato o terapia biologica) sono sostanzialmente sovrapponibili tra i diversi trattamenti e variano dai 5 agli 11 mesi a seconda delle casistiche riportate.

La chemioterapia considerata lo standard in seconda linea è la Fotemustina^[40].

I risultati migliori per la terapia target sono stati ottenuti con la somministrazione di Bevacizumab e Irinotecan^[41-42]: tale farmaco non è però autorizzato in Europa per il trattamento dei glioblastomi in nuova diagnosi o in recidiva.

Per quel che riguarda la radioterapia sono stati molteplici i frazionamenti (ipofrazionamento o stereotassi) per il ritrattamento, con risultati sostanzialmente analoghi in termini di sopravvivenza globale (4,5-8 mesi di sopravvivenza mediana). Vi è un generale accordo sull'opportunità di utilizzare dosi maggiori di 30-35 Gy, ma non superiori a 40-45 Gy per aumento del rischio di necrosi^[43]. Per ridurre il rischio di radionecrosi associato alla re-irradiazione non dovrebbe essere superata la dose biologica cumulativa (1°+ 2° trattamento) di 100 Gy, normalizzata a 2Gy/frazione (NTD).^[44]

Non vi sono dati oggettivi e di confronto tra le singole opzioni terapeutiche specifiche e/o tra le terapie specifiche e la sola terapia di supporto, opzione comunque da considerare adeguatamente.

Note di tecnica radioterapica

Volumi

La definizione dei **volumi di trattamento**, con i margini da dare al GTV, sono determinati dal fatto che numerosi studi clinici hanno dimostrato nel 78% dei casi la malattia recidivi entro 2 cm dal margine chirurgico e nel 56% entro 1 cm e che cellule di glioblastoma possono essere presenti anche all'interno dell'area di edema perilesionale^[45-46].

Tali margini sono quelli attualmente ritenuti standard e quindi utilizzati anche all'interno di studi randomizzati controllati:

Lo studio **EORTC**^[16] prevedeva un unico tempo terapeutico e definiva:

- **GTV**: la lesione captante mezzo di contrasto nella sequenza RMN pre-operatoria T1 flair
- **CTV**: il GTV + 2-3 cm
- **PTV**: il CTV + 0.5 cm.

Lo studio **RTOG**^[15] prevedeva due tempi terapeutici sequenziali e definiva:

- I tempo: lesione captante mezzo di contrasto + edema peri-tumorale + 2 cm di margine (a PTV) fino ad una dose totale di 46 Gy con frazioni giornaliere di 2 Gy
- II tempo: lesione captante mezzo di contrasto RMN pre-operatoria T1 con mdc + 2.5 cm di margine (a PTV) fino ad una dose totale di ulteriori 14 Gy con frazioni giornaliere di 2Gy.

Definizione di GTV: Inclusione vs non inclusione dell'edema peri-tumorale

Recenti studi di confronto tra volume includente la sede di malattia ampliata alla cavità chirurgica e un teorico volume includente nel GTV l'edema peri-lesionale mostrano come l'inclusione dell'edema all'interno dei campi di trattamento non modifichi il pattern di recidiva, che persiste compreso all'interno dei 2 cm dalla malattia captante contrasto, a fronte di un evidente aumento di encefalo sano, che riceve alte dosi di trattamento^[47-48].

Recenti segnalazioni hanno dimostrato differenza nella definizione della sede di malattia grazie all'utilizzo di imaging funzionale FET-PET e PET con Metionina. Per entrambe le metodiche non è ancora chiarito l'impatto clinico dell'eventuale differenza dei volumi identificati^[49-50].

Ulteriore via di sviluppo futuro, nell'identificazione non solo della sede primitiva macroscopica della malattia, ma anche delle vie di diffusione "microscopica" lungo le fibre bianche, potrebbe essere anche l'utilizzo di tecniche RMN, quali RMN di diffusione e DTI, che per questo preciso scopo sono utilizzate^[51]. Esistono peraltro dati preliminari sul loro utilizzo nella definizione dei volumi di trattamento radioterapici allo scopo di dare al GTV dei margini non omogenei ma personalizzati proprio sulla base dell'identificazione delle vie di diffusione della malattia^[52].

In considerazione dell'evoluzione degli attuali software di pianificazione appare consigliabile l'utilizzo di sistemi di fusione (rigida ed elastica) tra RM diagnostiche e TC di pianificazione, al fine di migliorare al massimo l'esatta definizione del volume di trattamento.

Margine GTV-CTV

Il margine attualmente considerato standard è 2 cm.

Esistono però segnalazioni che mostrano come sia possibile ridurre questo margine: il margine <1cm non sembra aumentare il rischio di recidive marginali o a distanza, rispetto all'espansione standard di 2.5 cm in un'analisi di 62 pazienti trattati presso l'Indiana University School of Medicine, Indianapolis^[53].

Tale dato pare essere confermato da uno studio più recente, che non dimostra alcuna differenza statisticamente significativa in termini di tipo di recidiva di malattia (in campo di terapia o marginale) a seconda del margine GTV-CTV utilizzato, da 5 a 20 mm^[54].

Questi dati devono però essere confermati con ulteriori studi.

Non vi sono dati pubblicati riguardo la modifica del CTV per le barriere anatomiche ma tale problematica può essere affrontata, come per le altre patologie, modificando il CTV secondo le barriere anatomiche ed eventualmente espandendolo in base alla previsione della diffusione locale di malattia

Margine CTV-PTV

Il margine CTV-PTV deve essere dato considerando i sistemi di immobilizzazione e di verifica della posizione del trattamento presente nei singoli centri e può variare dai 5 ai 2-3 mm.

Per la radioterapia a fasci esterni è consigliabile usare dei sistemi di immobilizzazione per la testa (maschera termoplastica) che consenta l'adeguato posizionamento del paziente nel corso del trattamento.

Ove disponibile, ma non obbligatoria, la verifica giornaliera della posizione di trattamento con metodiche di IGR T.

Imaging per la definizione del target

I dati di imaging attualmente disponibili e le informazioni riguardo alle dimensioni e agli aspetti funzionali che si ottengono con le differenti metodiche di RMN dell'encefalo portano a concludere che l'imaging di riferimento, per una ottimale definizione del bersaglio terapeutico, è la RMN. Il contornamento andrebbe eseguito dopo fusione con la RMN encefalica con mdc (T1-Flair) preoperatoria. La definizione del volume terapeutico su scansioni TC con mdc confrontato con quella eseguita su scansioni RMN, appare decisamente subottimale^[55].

La maggior parte dei dati pubblicati in letteratura si riferiscono, per la definizione del GTV e del CTV, all'utilizzo della RMN T1 flair eseguita prima della chirurgia. Recenti studi di confronto hanno evidenziato come le differenze anatomiche post intervento, possano modificare in modo anche rilevante la definizione dei volumi, non tanto in termini di GTV quanto piuttosto in termini di PTV e organi a rischio^[56]. Sarebbe opportuno, ove possibile, avere a disposizione entrambe gli esami (pre- e post-chirurgico) per definire il GTV, ma ancora meglio il CTV, in maniera adeguata e soprattutto più rispondente alle variazioni anatomiche post-chirurgiche.

In caso sia necessario comunque utilizzare un imaging meno sofisticato (in pazienti portatori di pace-maker o claustrofobici) appare utile aumentare l'entità del margine GTV-CTV in modo da essere certi di includere nel volume di trattamento tutta l'area di interesse. In tali casi è opportuno eseguire anche una TC con mdc per l'individuazione del GTV.

Tecniche da utilizzare

Come per l'intervento chirurgico lo scopo del trattamento deve essere quello di preservare la normale funzione cerebrale del tessuto sano circostante, utilizzando tecniche in grado di somministrare una dose terapeutica con un ripido gradiente di dose in modo da minimizzare l'irradiazione dell'encefalo sano (per esempio radioterapia 3D conformazionale o IMRT o stereotassi). Comunque non è ancora chiaro quale di queste tecniche effettivamente determini un miglioramento della sopravvivenza globale o una riduzione degli effetti collaterali rispetto alla radioterapia standard. Non ci sono infatti studi clinici randomizzati che mettano a confronto direttamente gli effetti delle varie tecniche sulla sopravvivenza e sulla tossicità^[57].

Per tale motivo lo standard di trattamento rimane la 3D-CRT, anche se in casi selezionati di particolare vicinanza del target agli organi a rischio, di volume e di condizioni cliniche del paziente (età, performance status, grado della malattia) può essere opportuno l'utilizzo di tecniche più sofisticate come la IMRT.

Problematiche tecniche del ritrattamento con RT

Identificazione del volume

I dati disponibili in letteratura sui ritrattamenti considerano come GTV la sede macroscopica di malattia identificata su RMN con mdc e con studi perfusionali.

Margine GTV-CVT-PTV

Il margine GTV-CTV è un margine minimo che varia a seconda dei casi da 5 a 3 mm.

Il margine CTV-PTV dipende dai sistemi di immobilizzazione e dalle modalità di verifica del set-up.

Tecniche

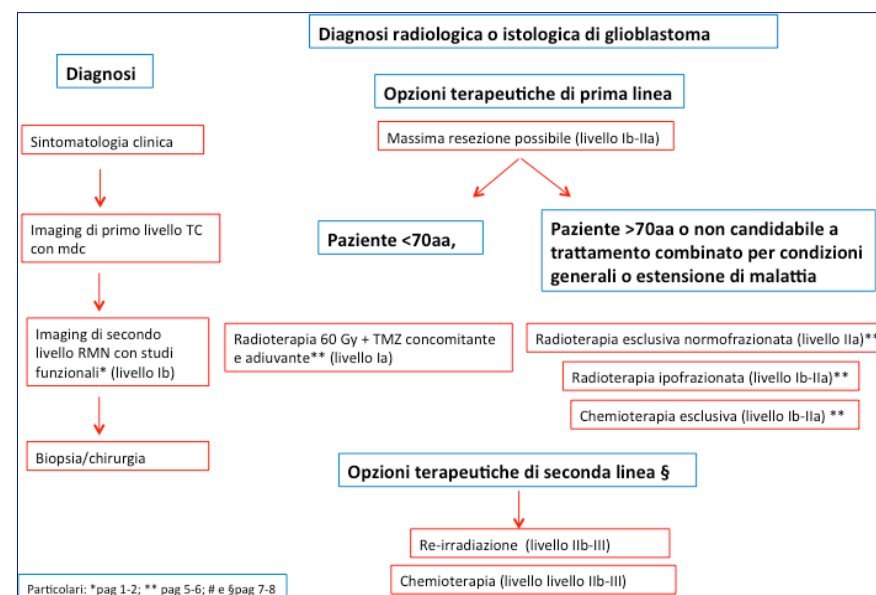
Le tecniche utilizzate sono normalmente tecniche che consentono una alta conformazione della dose al target e un ottimale risparmio degli organi a rischio limitrofi.

Note sul follow-up

Il follow-up dovrebbe essere eseguito con RMN con studi funzionali (perfusione- diffusione) in modo da poter distinguere in maniera adeguata la recidiva tumorale da eventuali altri eventi possibili (es: radio necrosi, pseudo-progressione). Non vi sono dati certi che l'utilizzo di altre metodiche di imaging funzionale possa aiutare nella diagnosi differenziale di questi eventi.

Il follow-up nel corso del trattamento dovrebbe essere eseguito ogni 2-3 mesi e la sospensione del trattamento in corso, anche in considerazione della scarsità di opzioni terapeutiche disponibili, dovrebbe avvenire dopo la diagnosi di certa progressione secondo i recenti criteri di definizione della risposta.

Flow-chart con livelli di evidenza



Bibliografia:

1. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 2007;25:867-90.
2. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993 5;85(9):704-10.
3. Li J, Wang M, Won M et al. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 1;81(3):623-30.
4. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1):29-38.
5. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med.* 2000 Nov 9;343(19):1350-4.
6. J Li, E Sulman, K Aldape. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 104 (3rd series) Neuro-oncology*. 2012 Elsevier B.V. Chapter 2 Molecular biology of brain tumors
7. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic

astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 707–18.

8. M Weller, SM Pfister, W Wick et al. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol* 2013; 14: e370–79
9. Jenkinson MD, Du Plessis DG, Walker C et al. Advanced MRI in the management of adult gliomas. *Br J Neurosurg*. 2007 Dec;21(6):550-61.
10. Macdonald DDR, Cascino TTL, Schold SSC, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990; 8: 1277–1280
11. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1963–1972
12. Laws ER, Parney IF, Huang W et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg*. 2003 Sep;99(3):467-73
13. Simpson JR, Horton J, Scott C et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastomamultiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 May 20;26(2):239-44.
14. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001 Aug;95(2):190-8.
15. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978 Sep;49(3):333-43.
16. Walker MD, Green SB, Byar DP et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*. 1980 Dec 4;303(23):1323-9.
17. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981 Feb 15;47(4):649-52.
18. Colman H, Berkey BA, Maor MH, et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferonbeta for supratentorial glioblastoma: results of rtog 9710. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:818–24
19. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96
20. Bleeche NM, Stening SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer*. 1991 Oct;64(4):769-74.
21. Nelson DF, Diener-West M, Horton J et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr*. 1988;(6):279-84.
22. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al, Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1527-35.
23. Roa W, Brasher PM, Bauman G et al, Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial, *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1583-8
24. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C et al, Temozolomide versus standard 6-week

radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):916-26.

25. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):509-18.
26. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):1011-8.
27. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*. 1993 Apr 15;71(8):2585-97.
28. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):459-66.
29. Mason WP, Del Maestro R, Eisenstat D et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol*. 14(3):110-7, 2007.
30. Clarke JL, Iwamoto FM, Sul J et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3861-7.
31. M. R. Gilbert, M. Wang, K. D. Aldape et al. RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM). *Journal of Clinical Oncology*, 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 2006
32. Wick W, Platten M, Meisner C et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):707-15
33. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery* 41 (1): 44-8.
34. 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* 5 (2): 79-88, 2003.
35. Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 148 (3): 269-75.
36. Hart MG, Grant R, Garside R, et al. Chemotherapeutic wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD007294, 2008
37. Gutenberg A, Lumenta CB, Braunsdorf WE et al. The combination of carmustine wafers and temozolomide for the treatment of malignant gliomas. A comprehensive review of the rationale and clinical experience. *J Neurooncol*. 2013 Mar 28.
38. Eisele G, Wick A, Eisele ACC, et al Cilengitide treatment of newly diagnosed glioblastoma patients does not alter patterns of progression. *J Neurooncol*. 2014;117(1):141-5.
39. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al. Fotemustine as second line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:769–75.
40. Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, et al. Bevacizumab plus irinotecan in the

treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol* 2009;48:52–8

41. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon 2nd JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253–9.

42. D'Amelio M, Amichetti. Radiation Therapy for the Treatment of Recurrent Glioblastoma: An Overview. *Cancer* 2012, 4(1), 257-280.

43. R. Mayer and P Sminia Reirradiation tolerance of the human brain *IJROBP*, 2008, 70:1350-60

44. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1405–9;

45. Oppitz U, Maessen D, Zunterer H, et al. 3-D-recurrence-patterns of glioblastomas after ct-planned postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 1999;53:53–7.

46. Chang EL, Akyurek S, Avalos T et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 68, No. 1, pp. 144–150, 2007

47. Minniti G, Amelio D., Amichetti M et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide, *Radiotherapy and Oncology* 97 (2010) 377–381

48. Niyazi M, Geisler J, Siefert A et al, FET-PET for malignant glioma treatment planning, *Radiother Oncol.* 2011 Apr;99(1):44-8]

49. Arbizu J, Tejada S, Marti-Climent JM et al, Quantitative volumetric analysis of gliomas with sequential MRI and ¹¹C-methionine PET assessment: patterns of integration in therapy planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 May;39(5):771-81

50. SJ Prince, JH Gillard Imaging biomarkers of brain tumour margin and tumour invasion *The British Journal of Radiology*, 84 (2011), S159–S167

51. R Jena, Prince SJ, Baker C et al Diffusion tensor imaging: possible implications for radiotherapy treatment planning of patients with high-grade glioma *Clin Oncol* 2005 17(8) : 581-90

52. McDonald MW, Shu HG, Curran WJ et al. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, No. 1, pp. 130–136, 2011

53. Anna K., Paulsson BS, Kevin P. et al. Limited Margins Using Modern Radiotherapy Techniques Does Not Increase Marginal Failure Rate of Glioblastoma *Am J Clin Oncol.* 2012 Dec 1.

54. Fiorentino A, Caivano R, Pedicini P Fusco V, Clinical target volume definition for glioblastoma radiotherapy planning: magnetic resonance imaging and computed tomography, *Clin Transl Oncol.* 2013 Jan 29

55. Farace P, Giri MG, Melià G et al. Clinical target volume delineation in glioblastomas: pre-operative versus post-operative/pre-radiotherapy MRI. *British J Radiol* 2011, 84:271–278].

56. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, et al The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 (1): 47-55, 2005

Linfomi primitivi del SNC

Autore: Silvia Chiesa

Revisore: Luigi Pirtoli

Il linfoma cerebrale primitivo (PCNSL) è una neoplasia in rapido incremento per incidenza, estremamente aggressiva e rappresenta il 4 % di tutti i tumori cerebrali (ⁱ).

Si distingue una forma che interessa pazienti immunodepressi sottoposti a trapianto o AIDS correlata, generalmente associata ad infezione da EBV, ed una più comune che si presenta in pazienti immunocompetenti. In ogni caso nel 90-95% dei casi è riconducibile alle forme diffuse a grandi cellule B (2), di cui un 15% circa può presentare un interessamento oculare.

La prognosi è sfavorevole con tassi di sopravvivenza a 5 anni del 20-30% e sopravvivenza mediana tra i 10 ed i 20 mesi (2).

L'IELSG score, determinato dalla combinazione di parametri quali l'età (<60 anni vs >60 anni), il Performance Status (ECOG 0-1 vs >2), il livello sierico di LDH (normale od elevato), la proteinorachia (normale o elevata) ed il coinvolgimento o meno di strutture profonde consente di distinguere 3 gruppi di rischio crescente (0-1, 2-3, 4-5) (ⁱⁱⁱ).

La radioterapia e la chemioterapia rappresentano le principali terapie mentre la chirurgia, come riportato in una meta-analisi, riveste un ruolo puramente diagnostico, sia per la crescita infiltrativa che per la multifocalità e la localizzazione profonda delle lesioni (^v)

Radioterapia esclusiva

Fino agli inizi degli anni Novanta il trattamento radioterapico esclusivo ha rappresentato la terapia standard. Il primo studio multicentrico non randomizzato sull'impiego della radioterapia esclusiva nei PCNSL ha mostrato percentuali di risposta superiori all'80% con una sopravvivenza mediana di 12,2 mesi ed una sopravvivenza a 2 anni del 28%. Tuttavia, pur utilizzando livelli di dose pari a 60 Gy, l'88% delle recidive era locale (^v).

Shibamoto in uno studio pubblicato nel 2005 ha confermato che la radioterapia esclusiva consente un elevato tasso di remissione clinica senza tuttavia un miglioramento significativo della sopravvivenza (OS a 5aa 30%) (^{vi}).

I risultati deludenti della radioterapia esclusiva hanno così stimolato l'impiego della chemioterapia.

Chemioterapia esclusiva

Alcuni autori in studi prospettici di fase II hanno considerato la sola chemioterapia dilazionando il trattamento radiante all'eventuale comparsa di recidiva di malattia allo scopo di ridurre l'incidenza dei deficit neurocognitivi. Sono stati così testati sia gli schemi polichemioterapici che la monochemioterapia con Metotrexate (MTX), risultato il farmaco più efficace nei PCNSL (^{vii}).

In polichemioterapia l'associazione del MTX con farmaci quali la vincristina, l'ifosfosfamide, la ciclofosfamide, la cytarabina, la vendesina (^{viii}), la lomustina, la procarbazine (^{ix}), il rituximab (^x), ha registrato tassi di risposta compresi tra il 40 ed il 70%, una sopravvivenza mediana dai 14 ai 50 mesi, con un 9% di mortalità tossicità correlata (8).

In monochemioterapia, il MTX ad alte dosi (8g/m²) risulta meglio tollerato, ma comporta tassi di risposta inferiori di circa il 50% e tempi di comparsa di recidiva pari a 12-13 mesi (^{xi, xii, xiii, xiv, xv})

Approcci multimodali: CT+RT

I migliori risultati sono stati ottenuti con approcci multimodali, pur mancando di studi di fase III che consentano di trarre delle conclusioni definitive. Tale approccio, che prevede l'impiego della chemioterapia seguita da una radioterapia di consolidamento, consente un incremento della mediana di sopravvivenza (36-60 mesi), mentre la recidiva o la progressione di malattia rimangono la causa

maggiore di fallimento e la neurotossicità tardiva, compresa tra il 5% e il 32%, rappresenta il principale fattore limitante (12-13, ^{xvi-xviii}), soprattutto nei pazienti di età > 60 anni (^{xviii-xx-xxi}). L'ampia variabilità dei dati della neurotossicità, ha portato alcuni autori, ad identificare dei test neuropsicologici in grado di quantificare e monitorare il deterioramento neurocognitivo di questi pazienti (^{xxii-xxiii}).

Per quanto riguarda la chemioterapia, nel primo studio randomizzato di fase II, denominato IELSG#20, l'aggiunta di 4 somministrazioni di araC (2g/m²) al MTX (3,5g/m²) ha comportato un significativo aumento di remissioni complete e della risposta globale rispetto al solo MTX (46% vs 18% e 69% vs 40%), rappresentando al momento l'approccio chemioterapico standard nei pazienti con età inferiore a 75 anni ed adeguata funzionalità epato-renale, sebbene correlato ad una tossicità ematologica non trascurabile (^{xxiv-xxv}).

Non esistono invece studi randomizzati che, in modo definitivo, chiariscano il ruolo della radioterapia soprattutto in presenza di una risposta completa alla chemioterapia; comunque alcuni studi prospettici di fase II ed alcune considerazioni di ordine radiobiologico supportano l'utilizzo della radioterapia di consolidamento (22-23-24, ^{xxvi, xxvii}).

Lo studio RTOG 93-10 (24) condotto su pazienti sottoposti a chemioterapia di induzione a base di MTX-HD seguita da radioterapia su encefalo in toto (WBRT) a 45 Gy ha mostrato un tasso di risposta pari al 91%, una sopravvivenza mediana libera da malattia di 24 mesi e una sopravvivenza a 2 anni pari al 64%. In questo studio l'età, superiore a 60 anni, risulta un fattore prognosticamente negativo e la neurotossicità severa, registrata nel 15% dei casi trattati, rappresenta un fattore condizionante negativamente i risultati.

Gavriliovic(19), analizzando i pazienti del MSKCC con un follow-up superiore a 10 anni sottoposti a trattamenti integrati, riporta una sopravvivenza mediana di 51 mesi con una tossicità globale tardiva pari al 30%, più evidente nei pazienti anziani.

Reni et al.(23), in una review che prendeva in considerazione 19 studi prospettici, riporta che, nei pazienti con risposta completa alla chemioterapia, la radioterapia di consolidamento ed una dose maggiore di 40 Gy, non determinano alcun vantaggio in termini di sopravvivenza; gli stessi autori, comunque, concludono che tale dato necessita di una conferma mediante studi randomizzati. A tale riguardo, l'unico studio randomizzato (^{xxviii}), finora pubblicato, conclude che l'unico vantaggio del WBRT di consolidamento è nel tempo di comparsa della recidiva, ma per i numerosi e non trascurabili limiti dello studio da molti condivisi (tempo di reclutamento, terapie di salvataggio impiegate, drop-out dei pazienti, etc) non è da considerarsi conclusivo (^{xxix-xxx}).

Ciò che invece rimane indiscussa è la necessità di irradiare l'intero encefalo per il carattere multifocale ed infiltrativo delle lesioni. Le recidive a livello cerebrale aumentano infatti quando il volume di trattamento si riduce (^{xxxi}).

Per quanto riguarda la dose di radioterapia, analisi retrospettive hanno permesso di definire che nei pazienti con risposta completa, la dose che garantisce un buon controllo di malattia senza impattare in termini di sopravvivenza e neurotossicità sia di 36 Gy all'encefalo in toto e di 45 per un eventuale sovradosaggio (^{xxxii-xxxiii}).

Shah (^{xxxiv}), somministrando 23.4 Gy in caso di risposta completa o 45 Gy in caso di risposta parziale, riporta una OS e PFS a 2 anni pari all'89 e 79% con nessun caso di neurotossicità. La neurotossicità invece, che rappresenta il maggior fattore limitante ad un impegno della radioterapia di principio, sembra ridursi in modo significativo per dosi totali inferiori a 50 Gy (69% verso 14%) (20, ^{xxxv}) e nei pazienti giovani (19, 26). Alcuni autori hanno testato la modulazione del frazionamento (36 Gy a 1.2Gy/die per 2vv/die o 1.5 Gy/die) osservando una buona tolleranza soprattutto nei pazienti giovani, senza compromissione dei risultati in termini di outcome (21, ^{xxxvi}).

Terapie di salvataggio

Le strategie terapeutiche in caso di recidiva o progressione di malattia, dopo un trattamento multimodale, prevedono l'impiego della chemioterapia, dell'autotrapianto e della radioterapia qualora non fosse stata impiegata di principio consolidamento nel trattamento primario.

Il metotrexate in associazione o meno ad altri farmaci potrebbe essere riutilizzato nei casi in cui la recidiva di malattia compaia a distanza di 6-12 mesi dalla risposta completa al metotrexate utilizzato in prima linea.

Linfomi cerebrali primitivi AIDS correlati

L'avvento e la sempre maggiore efficacia delle terapie antiretrovirali (HAART- highly active antiretroviral therapy) ha significativamente ridotto l'incidenza dei linfomi cerebrali AIDS correlati. La prognosi è migliorata sia per la loro efficacia, sia per la loro verosimile attività antitumorale indiretta, sia per la possibilità di impiegare anche in questi pazienti strategie terapeutiche oncologiche più innovative e aggressive.

Pertanto il trattamento dei linfomi cerebrali AIDS correlati nell'era HAART, in assenza di studi randomizzati dedicati, è sovrapponibile a quello impiegato nella popolazione immunocompetente: si raccomanda l'impiego di schemi chemioterapici a base di MTX ad alte dosi ± WBRT in associazione alla terapia antiretrovirale con particolare attenzione alla tolleranza sistemica e neurocognitiva di questi pazienti (^{xxxvii}).

Linfomi primitivi intraoculari

I linfomi primitivi intraoculari sono una forma rara di linfoma diffuso a grandi cellule B che interessa prevalentemente la popolazione anziana. Rappresentano circa il 15% dei linfomi cerebrali primitivi, mentre il 65-90% delle forme intraoculari interessano successivamente anche il parenchima cerebrale. Non esistono studi conclusivi sulla strategia terapeutica da adottare in questi pazienti, tuttavia le opzioni terapeutiche sono rappresentate da terapie locali (CT intraoculare e RT oculare) e sistemiche (CT) da modulare in funzione della lateralità della malattia, del coinvolgimento o meno del SNC e della compliance del paziente. Le raccomandazioni da seguire per pazienti non arruolati in trials specifici sono le seguenti (^{xxxviii}):

In assenza di un coinvolgimento del SNC o sistemico:

- a) interessamento monolaterale: terapia locale. Questa può essere di tipo chemioterapico mediante iniezione intraoculare di MTX e/o Rituximab (la combinazione dei due sembra avere il vantaggio di evitare ripetute somministrazioni di MTX) o di tipo radiante (^{xxxix}).
- b) interessamento bilaterale: si raccomanda ancora la terapia locale, sebbene la terapia sistemica ± CT intraoculare sia da considerare.

In presenza di coinvolgimento del SNC:

- a) MTX ad alte dosi ± Rituximab in associazione a terapia locale per la ridotta capacità di penetrazione a livello oculare dei farmaci;
- b) WBRT con RT intraoculare in caso di fallimento della terapia sistemica o perché non suscettibili di ulteriori strategie terapeutiche.

In caso di coinvolgimento oculare asintomatico una possibile strategia è quella di ritardare l'impiego della radioterapia riservandolo in caso di mancata risposta alla chemioterapia con MTX (^{xl}).

Quando indicata, la RT prevede la somministrazione di 30-35 Gy a frazionamento standard a coinvolgere entrambi i globi oculari mediante un assetto di fasci latero-laterali. Con questa tecnica risulta contenibile il tasso di recidiva e di retinopatia (^{xli-xliii}).

La RT rappresenta comunque l'opzione da preferire in caso di bilateralità, mentre la CT intraoculare in caso di monolateralità, di precedente irradiazione o di probabile interessamento del SNC che potrebbe richiedere l'irradiazione dell'intero encefalo.

Algoritmo terapeutico

Alla luce di questi risultati non si può parlare di un approccio standard nella gestione del PCNLS di nuova diagnosi. La prima raccomandazione sarebbe pertanto quella di trattare i pazienti all'interno di trials clinici.

In presenza di un sospetto di PCNSL, alla luce dei dati clinici e neuroradiologici, la conferma può essere ottenuta mediante una biopsia stereotassica che non deve essere preceduta dalla somministrazione di terapia steroidea.

La strategia terapeutica può essere modulata in funzione dell'età, del performance status e del rischio prognostico (2,40).

Se dopo un iniziale ciclo di terapia steroidea il paziente presenta un KPS > 40 e una buona funzionalità epato-renale, può essere avviato a schemi chemioterapici a base di MTX. Lo standard è rappresentato da MTX ad alte dosi (3.5g/m²) in associazione ad alte dosi di ara-C (Livelli di evidenza I) (24).

In alternativa, possono essere impiegati altri farmaci in associazione al MTX quali la vincristina, la procarbina, la citarabina +/- il rituximab (19, 21, 34). Nei pazienti anziani si potrebbe optare per una radioterapia dilazionata al momento della recidiva; in questi casi è previsto l'impiego del MTX ad alte dosi (8g/m²) (12), eventualmente associato a rituximab (10) o a Rituximab + temozolomide (^{xliii}) (livello evidenza IIa).

L'approccio multimodale, che prevede l'impiego della radioterapia come terapia di consolidamento dopo chemioterapia, rimane al momento quello con i migliori risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia, sebbene i dati non siano supportati da studi randomizzati conclusivi. Anche nei pazienti anziani l'approccio multimodale risulta migliore in termini di risposta (90 vs 48%) e di sopravvivenza (22-32 vs 14 mesi) (20, 21, ^{xliiv}) rispetto alla sola chemioterapia (9, 19).

Comunque la radioterapia potrebbe essere modulata in funzione della risposta e dell'età del paziente.

Rimane indiscussa la necessità di irradiare l'intero encefalo (31); la dose totale potrebbe essere modulata in funzione della risposta alla chemioterapia: 23-36 Gy somministrati a 1.8-2 Gy/die in caso di risposta completa (21, 32, 34) seguita da un sovradosaggio fino a 45 Gy nel caso di persistenza di malattia (32, 34).

In alternativa alla radioterapia sono in corso studi randomizzati (NCT01011920 e NCT00863460) che stanno testando come terapia di consolidamento l'impiego di chemioterapia ad alte dosi seguita dall'autotrapianto. Tuttavia non sono ancora disponibili dati definitivi al riguardo (^{xli}, ^{xlii}, ^{xliii}, ^{xliiii}).

Pazienti che presentano invece un KPS<40, nonostante il trattamento con farmaci steroidei, se sono unfit per la chemioterapia, possono essere avviati alla radioterapia per una dose di 45 Gy sull'encefalo in toto seguita da una terapia steroidea di mantenimento, oppure a chemioterapia con schemi alternativi a quelli contenenti il MTX, se presentano alterata funzionalità epato-renale o a Best supportive care (Fig 8)

In caso di progressione o recidiva di malattia, la strategia terapeutica viene modulata in funzione dei trattamenti ricevuti in prima linea, della risposta e del tempo trascorso tra la risposta e la comparsa di recidiva.

Le opzioni prevedono l'impiego di farmaci chemioterapici in grado di superare la barriera ematoencefalica da soli o in associazione, quali la Temozolomide (22, ^{xlix}), il rituximab (^l) o la loro associazione (^{li}), il Topotecano (^{lii}), alte dosi di cytarabina +/- desametasone e cisplatino. Da evitare in pazienti precedentemente irradiati il MTX-HD per il rischio di leucoencefalopatia necrotizzante o le basse dosi di MTX intratecale per il rischio di meningite chimica (^{liii}). Nei pazienti in cui il tempo trascorso tra la risposta alla chemioterapia di prima linea a base di MTX e la comparsa di recidiva è superiore a 12 mesi potrebbe essere riproposto il MTX. Mentre in caso di mancata risposta o comparsa precoce di recidiva la radioterapia, quando non somministrata di principio dopo la chemioterapia, rappresenta una valida alternativa (36) (Fig 9).

NOTE DI TECNICA

Radioterapia

1) Set up

Si raccomanda la posizione supina del paziente con l'immobilizzazione del capo mediante l'impiego di maschere termoplastiche. Nel caso in cui il trattamento preveda la somministrazione di un sovradosaggio mediante tecnica stereotassica conformata, è raccomandabile l'utilizzo di sistemi stereotassici riposizionabili compatibilmente con la compliance del paziente.

2) L'individuazione dei volumi di interesse

- L'individuazione dei volumi di interesse può essere effettuata seguendo due differenti procedure:
- Simulazione virtuale 3D che rappresenta il gold standard e prevede l'individuazione dei volumi radioterapici direttamente sulle scansioni TC;
 - Simulazione standard 2D: che prevede l'impiego del Simulatore per definire i limiti geometrici dei campi di irradiazione.

2.1 Simulazione Virtuale 3D:

Acquisizione TC.

Si raccomanda l'acquisizione delle scansioni TC mediante TC/TC Simulatore con il paziente nelle medesime condizioni descritte per il Set up.

E' raccomandabile eseguire una acquisizione TC oltre il limite craniale della teca cranica al limite caudale delle spalle con intervallo di 0.25 cm.

2.2 Simulazione Tradizionale 2D

Nella posizione descritta nel set up vengono scattate le immagini a 90° ed a 270° per l'impiego di campi contrapposti, di dimensioni sufficientemente ampie da comprendere la teca cranica ed inferiormente fino a C2.

Attraverso l'utilizzo di MLC o di protezioni personalizzate si conforma il campo.

I limiti geometrici devono tener conto del CTV (Fig.6-7).

2.3 Definizione dei volumi radioterapici

Il CTV2 è rappresentato dall'encefalo in toto, dalle leptomeningi fino a C2 con estensione al terzo posteriore della cavità orbitaria.

Questo deriva dal carattere multifocale ed infiltrativo delle lesioni, dalla possibile localizzazione a livello orbitario (5-20%), leptomeningeo (16%) e del midollo spinale (1%) (2).

Nel caso della somministrazione di un sovradosaggio il CTV1 è rappresentato dalla sede iniziale di malattia +/- residuo di malattia.

PTV2 = CTV2

PTV1: CTV1 + margine per compensare l'errore di set up (0.5 cm), da modulare nel caso in cui si decida di somministrarlo mediante tecnica stereotassica.

Gli organi critici da contornare sono: l'occhio per la retina ed il cristallino, la coclea, l'ippocampo e la ghiandola pituitaria (Fig. 1-5).

Per poter identificare la lesione residua e gli organi a rischio è raccomandata la fusione delle immagini della TC di simulazione con quelle della RM cranio in cui la lesione appare ipointensa in T1, iso o iperintensa in T2, con ridotto indice di diffusione, edema variabile e presa di contrasto.

Prescrizione della dose radioterapica

In presenza di una risposta completa alla chemioterapia: 23-36 (1.8-2 Gy/die) sull'encefalo in toto con tecnica a fasci contrapposti.

In assenza di una risposta completa alla chemioterapia: 23.4-36 (1.8-2 Gy/die) sull'encefalo in toto seguiti da un sovradosaggio a livello della sede di malattia fino ad una dose di 45 Gy (34) con tecnica a fasci multipli.

Nel caso di una radioterapia esclusiva: 36-45 Gy (1.8 Gy/die) sull'encefalo in toto oppure 36 +/- 10 Gy (1.8 Gy/die) con tecnica a fasci multipli o 12-16Gy mediante tecnica stereotassica in relazione al performance status del paziente ed alle dimensioni della lesione target (36).

3) *Planning radioterapico*

Si raccomanda un trattamento 3D-conformato. Il planning deve riportare la dose assorbita al punto di riferimento e la dose massima al PTV secondo le normative ICRU 62 (14). La variazione di dose assorbita all'interno del PTV dovrebbe essere contenuta tra +/- 5%. La radioterapia stereotassica e la radioterapia ad intensità modulata mediante tecnica volumetrica possono essere prese in considerazione per la somministrazione del sovradosaggio qualora il performance status, la compliance del paziente e le dimensioni della lesione (< 3 cm) lo consentano.

Si consiglia l'impiego di due fasci contrapposti per l'irradiazione dell'encefalo in toto e di fasci multipli per l'eventuale sovradosaggio.

L'unità di trattamento consigliata è un Acceleratore lineare (LINAC) con fascio di fotoni con energia nominale uguale a 6 MV. I trattamenti con tecnica stereotassica o ad intensità modulata devono essere sempre supportati da metodiche di Image Guided Radiotherapy (IGRT).

La tab. 1 mostra i constraints di dose consigliati per gli OARs

Tab.1

Cristallino (16)	Dmax ≤ 5 Gy Dmax ≤ 10 Gy Dmax ≥ 15 Gy	Cataratta	0 5% 50%
Coclea (55)	Mean dose <45 Gy	Ipoacusia	<30%
Ippocampo (16)	D40%bil >7.3Gy2	Disturbi della memoria a lungo termine	11.1%
Ghiandola pituitaria (17ii-17iii)	Dmax<30 Gy 30<D>50	Deficit endocrino	33% 50%

IMMAGINI per il Planning: WBRT (Fig.6-7)

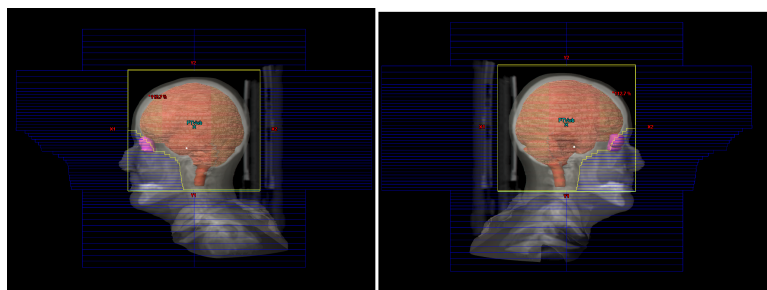


Fig.

Flow-chart con livelli di evidenza (1 pag)

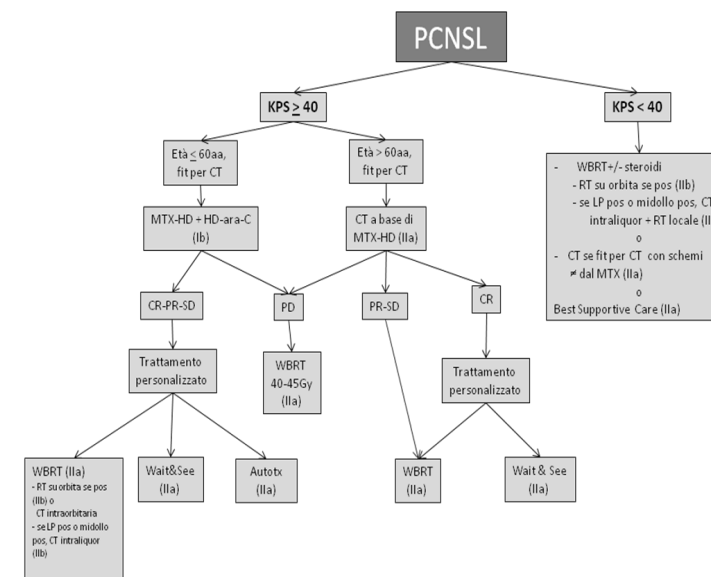


Fig. 8: Algoritmo terapeutico dei PCNSL di nuova diagnosi. MTX-HD= Metotrexate ad alte dosi; HD-ara-C= citarabina ad alte dosi; CR= risposta completa; PR= risposta parziale; SD= malattia stabile; PD= progressione di malattia; WBRT= radioterapia su encefalo in toto; Autotx= autotrapianto; LP= leptomeningi. Modificato da Ferreri A.J.M. et al. Best Pract Res Clin Haematol, 2012 e da NCCN Guidelines NCCN Guidelines Version 1.2013 Primary CNS Lymphoma

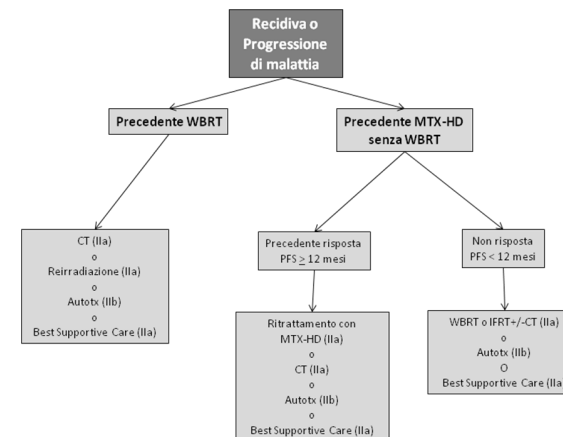


Fig. 9: Algoritmo terapeutico dei PCNSL alla recidiva o progressione di malattia. MTX-HD= Metotrexate ad alte dosi; WBRT= radioterapia su encefalo in toto; PFS= Progression free survival; Autotx= autotrapianto; IFRT= radioterapia involved field. Modificato da NCCN Guidelines Version 1.2013 Primary CNS Lymphoma.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- ⁱ CBTRUS: Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 1992-1997. Chicago, IL, Central Brain Tumor Registry of the United States, 2000
- ⁱⁱ Ferreri A.J.M., Marturano E., Primary CNS lymphoma, Best Practice & Research Clinical Haematology 2012; 25: 119-130.
- ⁱⁱⁱ Ferreri A.J.M., Blay JY, Reni M., et al. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience Journal of Clinical Oncology 2003; Vol 21, No 2: 266-272.
- ^{iv} M. Reni, I A. J. M. Ferreri, I M. P. Garancini² & E. Villa¹ Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: Results of a critical review of the literature Annals of Oncology 1997; Vol 8:227-234.
- ^v Nelson DF, Martz KL, Bonner H: Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:9-17.
- ^{vi} Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, Suzuki K, Nishio M, Fujii T, Kato E, Ishihara S, Sougawa M, Kenjo M, Kawamura T, Hayabuchi N. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 1;62(3):809-13.
- ^{vii} Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. J Clin Oncol 2003; 21: 2407-14.
- ^{viii} Pels H, Schmidt-Wolf IGH, Glasmacher A, et al: Primary central nervous system lymphoma: Results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. J Clin Oncol 2003; 21:4489-4495.
- ^{ix} Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. J Clin Oncol 2003; 21:2726-2731.
- ^x Chamberlain M.C. and Johnston S.K. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma Neuro-Oncology 2010; 12(7):736-744.
- ^{xi} Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al: Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: A report of NABTT 96-07. J Clin Oncol 2003; 21:1044-1049,
- ^{xii} Batchelor T, Grossman SA, Carson K Updated results of from NABTT CNS consortium studies in primary CNS lymphoma. Ann Oncol 2005; 16 (Suppl5): v15.

- ^{xiii} Herrlinger U, Kuker W, Platten M, et al: First-line therapy with temozolomide induces regression of primary CNS lymphoma. Neurology 2002; 58:1573-1574.
- ^{xiv} Gerstner E.R., Batchelor T.T. Primary Central Nervous System Lymphoma ARCH NEUROL/VOL 67 (NO. 3), MAR 2010
- ^{xv} Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, Hochberg FH. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. J Neurooncol 1999; 43: 259-68.
- ^{xvi} Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM: Long Term survival in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). J Clin Oncol 1998; 16:859-863.
- ^{xvii} Neuwelt EA, Guastadisegni PE, Vallyay P, et al.: Imaging changes and cognitive outcome in primary CNS lymphomas after enhanced chemotherapy delivery. Am J Neuroradiol 2005; 26: 258-265.
- ^{xviii} Harder H, Holtel H, Bromberg JE, Poortmans P, Haaxma-Reiche H, Kluin-Nelemans HC, Menten J, van den Bent MJ. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. Neurology. 2004; (4):544-7.
- ^{xix} Gavrilovic I.T., Hormigo A., Yahalom J., et al. Long -Term follow-up of high-dose methotrexate- based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24:28:4570-4574.
- ^{xx} Abrey et al.: Treatment for Primary CNS Lymphoma: The Next Step. J Clin Oncol 2000; 18: 3144-3150.
- ^{xxi} DeAngelis LM et al. : Combination Chemotherapy and Radiotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. J Clin Oncol 2002; 20:4643-4648.
- ^{xxii} Michele Reni and Andrés J.M. Ferreri Is Withdrawal of Consolidation Radiotherapy an Evidence-Based Strategy in Primary Central Nervous System Lymphomas? [J Clin Oncol](#). 2004; 22(6):1165-7; author reply 1167-8.
- ^{xxiii} Correa D, Maron L, Harder H, et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. Ann Oncol 2007; 18(7):1145-51.
- ^{xxiv} Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. Lancet 2009; 374(9700):1512-20.
- ^{xxv} Ferreri AJ, Licata G, Foppoli M, et al. Clinical relevance of the dose of cytarabine in the upfront treatment of primary CNS lymphomas with methotrexate-cytarabine combination. Oncologist 2011; 16(3):336-41.

^{xxvi} Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2):419–25.

^{xxvii} De Vita VT: The relationship between tumor mass and resistance treatment of cancer. *Cancer* 1983; 51: 1209-1220.

^{xxviii} Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(11):1036–47.

^{xxix} Cabanillas F. How important is whole brain radiotherapy for treatment of primary CNS lymphoma? *Lancet Oncol* 2010; 11(11):1011–2.

^{xxx} Ferreri AJ, Deangelis L, Illerhaus G, et al. Whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 118–9.

^{xxxi} Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka J, Tokumaru S, Shirato H, Sougawa M, Oya N, Uematsu Y, Hiraoka M. Is whole-brain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? Patterns of recurrence after partial brain irradiation. *Cancer* 2003; 1;97(1):128-33.

^{xxxii} Ferreri AJ, Verona C, Politi L, et al. Consolidation radiotherapy in primary CNS lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80(1):169–75.

^{xxxiii} Correa DD, Rocco-Donovan M, DeAngelis LM, et al. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol* 2009;91:315–321.

^{xxxiv} Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 4730–4735

^{xxxv} Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, Bouabdallah R, Coiffier B, Wagner JP, Le Mevel A, Dramais-Marcel D, Baumelou E, Chauvin F, Biron P. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):864-71

^{xxxvi} Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1507–13.

^{xxxvii} **González-Aguilar A, Soto-Hernández JL.** The management of **primary central nervous system lymphoma** related to **AIDS** in the HAART era. *Curr Opin Oncol*. 2011 Nov;23(6):648-53.

^{xxxviii} Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589-99.

^{xxxix} Giuliari GP, Hinkle DM, Foster CS. Local treatment for lymphoid malignancies of the eye. *Anticancer Agents Med Chem* 2009;9:1123–1128.

^{xl} NCCN Guidelines Version 1.2013 Primary CNS Lymphoma

^{xli} Berenbom A, Davila RM, Lin HS et al. Treatment outcomes for primary intraocular lymphoma: Implications for external beam radiotherapy. *Eye* 2007;21:1198 – 1201.

^{xlii} Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH et al. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: Diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2004;126:202–208.

^{xliii} Wieduwilt MJ, Valles F., Issa S., et al. Immunochemotherapy with Intensive Consolidation for Primary Central Nervous System Lymphoma: a Pilot Study and Prognostic Assessment by Diffusion- Weighted MRI. *bClin Cancer Res* 2012 Jan6 [Epub ahead of print]

^{xliv} Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: An analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002;20: 231–236.

^{xlv} Schorb E, Kasenda B, Atta J, Kaun S, Morgner A, Hess G, Elter T, von Bubnoff N, Dreyling M, Ringhoffer M, Krause S, Derigs G, Klimm B, Niemann D, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2013 Jan 8. [Epub ahead of print]

^{xlvi} Brevet M, Garidi R, Gruson B, et al. First-line autologous stem cell transplantation in primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol* 2005;75:288–92.

^{xlvii} Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:417–20.

^{xlviii} Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008;93:147–8.

^{xliv} Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 2007;96(6): 864–7.

ⁱ Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Fields J, Murray K, Fisher B, Abrams R, Meis-Kindblom J. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):556-64.

ⁱⁱ Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology.* 2004 Sep 14;63(5):901-3.

ⁱⁱⁱ Voloschin AD, Betensky R, Wen PY, Hochberg F, Batchelor T. Topotecan as salvage therapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2008 Jan;86(2):211-5. Epub 2007 Sep 21

ⁱⁱⁱⁱ Linee Guida Neoplasie Cerebrali Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM)

^v ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Report 62: Prescribing, Recording and Reporting photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) 1999

^{vi} Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S10–S19.

^{vii} Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):e487-93.

^{viii} Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Okumra M, Uchiyama T, Akai F, Nishimura Y Feasibility study of the simultaneous integrated boost (SIB) method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Jpn J Clin Oncol.* 2003 Jun;33(6):271-7.

^{ix} Haberer S, Assouline A, Mazon JJ. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: brain and hypophysis]. *Cancer Radiother.* 2010 Jul;14(4-5):263-8.