

## NUOVE ACQUISIZIONI NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE INTRACRANICHE: GLI ASTROCITOMI. COSA RESTA DA FARE?

G. Pesce, D. Boscherini, V. Martin, A. Salatino,  
S. Mauri, A. Spitale, A. Bordoni, A. Richetti,  
S. Tschuor, R. Wyttenbach, L. Mazzucchelli,  
R. Renella

### Riassunto

I tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) sono relativamente rari, ma, soprattutto nel caso degli astrocitomi maligni costituiscono un problema clinico complesso, data la molteplicità delle alterazioni funzionali che causano. Le dirette conseguenze sono un'importante depauperazione della qualità della vita del paziente, un evento critico nel tessuto socio-familiare in cui egli vive e un fenomeno economico gravoso per il paziente e per la collettività.

I successi terapeutici degli ultimi anni hanno permesso un miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita dei pazienti, anche grazie alla scoperta di nuove combinazioni terapeutiche come l'aggiunta del temozolomide alla radioterapia nella fase adiuvante del trattamento del glioblastoma. Oltre al beneficio apportato dai progressi della neurochirurgia la radioterapia, anche grazie alle nuove tecniche ad alta conformazionalità ha assunto un ruolo centrale nell'armamentario terapeutico in neuro-oncologia. Inoltre, appare evidente che fattori biologico molecolari come la delezione 1p/19q e soprattutto l'iper-metilazione dell'MGMT permetteranno in futuro di selezionare meglio le terapie

e di garantire ai pazienti migliori risultati terapeutici.

Come si vedrà, per garantire un adeguato approccio nel processo decisionale diagnostico e terapeutico, in neuro-oncologia più che in altre branche della medicina, risulta determinante il coordinamento degli sforzi di diversi servizi specialistici.

Le tecnologie e gli specialisti operanti in Ticino, coadiuvati dalle relazioni con altri centri di ricerca a livello nazionale ed internazionale, permettono ai pazienti di questo Cantone l'accesso ai migliori standard terapeutici oggi esistenti.

### 1. Introduzione

Negli ultimi dieci anni l'interesse per la neuro-oncologia è andato crescendo, in parte perché le neoplasie cerebrali più frequenti, vale a dire i astrocitomi maligni sono ancora oggi un capitolo difficile per il medico che se ne occupa: i pazienti affetti da un tumore cerebrale sono confrontati, oltre che con i sintomi della malattia, con la disperazione legata alla prognosi spesso sfavorevole, ma anche con una grave compromissione neurologica che può in alcuni casi alterare in modo determinante la qualità della vita, che incide negativamente sull'indipendenza socio-economica, può alterare l'immagine corporea (si pensi alla sindrome di ipercorticismismo in persone trattate a lungo con steroidi, alle paresi dei nervi cranici, ed altro) e provocare importanti difficoltà di ordine psicologico, come calo dell'autostima, disordini affettivi, alterazioni cognitive, stati depressivi. Il secondo motivo per il quale le neoplasie intracraniche sono diventate un argomento importante in medicina, è che le ricerche sono andate approfondendosi negli ultimi dieci anni, portando a scoperte rilevanti in tutto l'ambito oncologico (aspetti biologico molecolari e correlazioni prognostiche, nuovi farmaci citostatici e combinazioni con antivascolari e farmaci recettoriali, utilizzo di terapie combi-

nate, individuazione di nuovi approcci metodologici in ricerca clinica). Ad esempio, nel caso del glioblastoma, grazie alla cooperazione internazionale nell'ambito del protocollo EORTC 22981, è stato possibile ottenere finalmente un miglioramento della prognosi, con una nuova combinazione di chemio-radioterapia, portando la sopravvivenza a 2 anni dal 10 al 27%. È stato inoltre dimostrato che la presenza di una peculiare alterazione genica porta la percentuale a oltre il 40%. Quindi, pur essendo rari, i tumori cerebrali sono una parte importantissima della attività clinica e della ricerca di punta nella medicina moderna.

Per un trattamento ottimale è necessaria la collaborazione di diversi specialisti, dal neurochirurgo, al patologo, al neurologo, all'oncologo al radio-oncologo, al radiologo e all'epidemiologo. Si è andata delineando, viste le peculiarità di questa materia, la figura ad alta specializzazione del neuro-oncologo, coordinatore di unità di trattamento e ricerca, in primo luogo per migliorare l'accesso del paziente a tutti i presidi terapeutici in tempo utile. Si deve considerare inoltre la partecipazione attiva a protocolli internazionali e nazionali, oggi sempre di più con l'allestimento di banche dati e banche tissutali, poiché i pazienti vengono assegnati a regimi terapeutici nell'ambito di protocolli di studio che prevedono ormai quasi immancabilmente una stratificazione basata su caratteristiche genetiche e bio-molecolari dei diversi tumori (ad esempio stato di metilazione del gene promotore per l'MGMT negli astrocitomi, delezione 1p/19q negli oligodendrogliomi).

In questa trattazione verrà illustrato lo standard attuale della ricerca e delle acquisizioni terapeutiche in ambito internazionale; verrà fatto inoltre riferimento a quella che è la dimensione del problema e l'accesso alle cure e alla gestione specialistica delle neopla-

sie del sistema nervoso, come pure le attività di ricerca in atto nel Canton Ticino.

In futuro sarà necessario sempre più personalizzare le opzioni terapeutiche, e sarà sempre più necessario basare le terapie sulle caratteristiche genetiche, oltre che isto-patologiche, il che comporterà a maggior ragione un adeguato coordinamento delle diverse figure professionali coinvolte.

**2. Generalità**

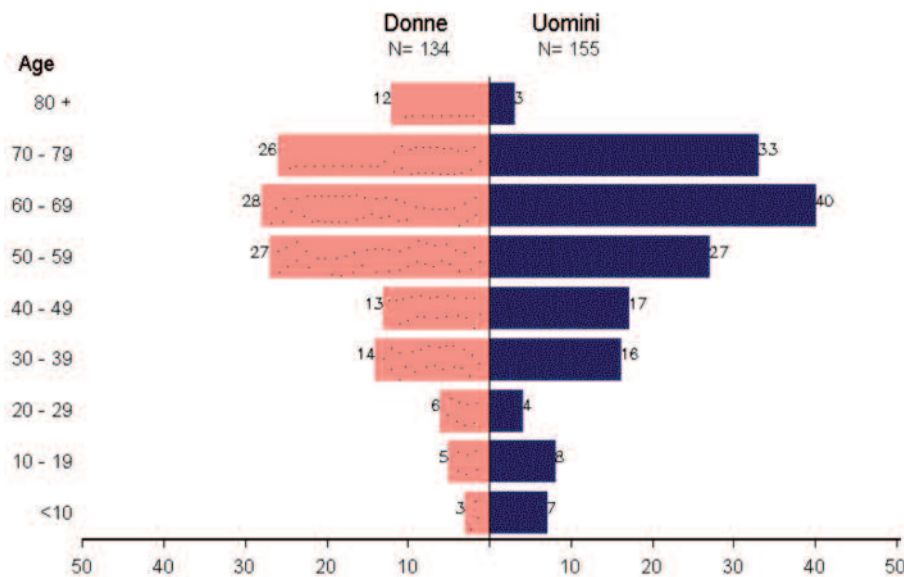
**2.1 Epidemiologia**

I tumori cerebrali primitivi rappresentano il 2-3% delle cause di morte per cancro. Tra gli istotipi più frequenti troviamo gli astrocitomi maligni, e, in particolare, il glioblastoma multiforme. Gli astrocitomi a basso grado di malignità (WHO grado II), il medulloblastoma ed i tumori primitivi neuroectodermici (PNET) sono più rari. I linfomi cerebrali sono anch'essi piuttosto rari e spesso sono correlati a stati di immunodepressione (AIDS, pazienti trapiantati).

I gliomi maligni e le metastasi cerebrali sono i tumori cerebrali più frequenti. In questa sede verranno trattati i primi, in quanto caratterizzati da un approccio multimodale che tenga conto delle peculiarità di questa patologia. Nella **Tabella 1** sono riassunte le principali caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti ticinesi con gliomi cerebrali osservati nel periodo 1996-2008. Nei tredici anni di osservazione sono insorti 289 gliomi, 54% nell'uomo e 46% nella donna. L'età mediana alla diagnosi è pari a 59 anni in ambo i sessi. Considerando la distribuzione per grado istologico WHO, il 55,7% dei tumori corrisponde ad un grado IV. L'istotipo più frequente è rappresentato dall'astrocitoma. La distribuzione per età è bimodale, con un picco nell'età pediatrica, e uno più ampio nella fascia d'età superiore ai 45 anni (**Figura 1**). In Ticino, la sopravvivenza causa-specifica a un anno dalla diagnosi di glioma è pari al 54% (IC95%:

Variabile	Uomini N = 155 (54%)	Donne N = 134 (46%)	Totale N = 289	P-value
Età media±dev.st (anni) mediana (min, max)	53.3±19.7 59 (2,85)	56.0±19.9 58.5 (3,88)	54.5±19.8 59 (2,88)	0.2360
Grado WHO, n (%)				0.2652
I	7 (4.5%)	2 (1.5%)	9 (3.1%)	
II	28 (18.1%)	19 (14.2%)	47 (16.3%)	
III	12 (7.7%)	14 (10.4%)	26 (9.0%)	
IV	88 (56.8%)	73 (54.5%)	161 (55.7%)	
indeterminato	20 (12.9%)	26 (19.4%)	46 (15.9%)	
Tipo istologico, n (%)				0.0573
Astrocitoma	132 (85.2%)	114 (85.1%)	246 (85.1%)	
Oligodendroglioma	5 (3.2%)	2 (1.5%)	7 (2.4%)	
Oligoastrocitoma	6 (3.9%)	0 (0%)	6 (2.1%)	
Ependimoma	3 (1.9%)	7 (5.2%)	10 (3.5%)	
Altro	9 (5.8%)	11 (8.2%)	20 (6.9%)	

**Tab. 1:** Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti con glioma cerebrale in Ticino. Periodo: 1996-2008.

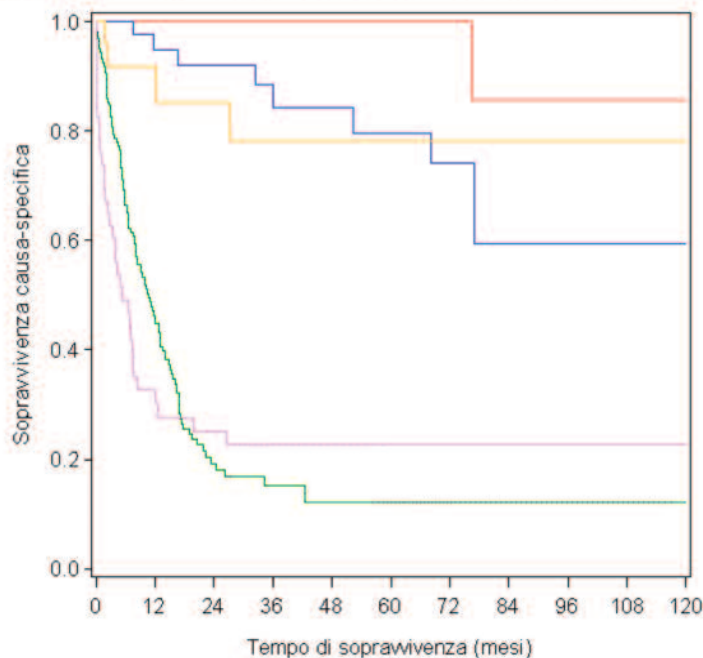


**Fig. 1:** Numero di casi di gliomi secondo la classe d'età e il sesso. Ticino, 1996-2008.

45%-63%) nelle donne e 59% (IC95%: 50%-66%) negli uomini; a cinque anni raggiunge il 36% (IC95%: 26%-46%) e 34% (IC95%: 26%-43%) rispettivamente nella don-

na e nell'uomo. Nella **Figura 2** sono, infine, rappresentate le curve di sopravvivenza dei pazienti ticinesi secondo il grado istologico WHO: tutti i pazienti con glioma di grado WHO I so-

Funzione di distribuzione della sopravvivenza causa-specifica



**Fig. 2:** Sopravvivenza causa-specifica fino a 10 anni dalla diagnosi di glioma (Metodo di Kaplan-Meier), secondo il grado WHO. Ticino: casi diagnosticati nel periodo 1996-2008 con follow-up al 31/12/2008

pravvivono a 5 anni dalla diagnosi, mentre quelli con una grado WHO IV mostrano una sopravvivenza a 5 anni solo pari al 12% (IC95%: 6%-21%). I risultati qui presentati sono consistenti con quanto riportato in altre regioni dell'Europa Occidentale.

**2.2 Fattori di rischio e cause**

I fattori di rischio e le cause dei gliomi non sono del tutto noti. Si ritiene probabile il ruolo congiunto di più concause, tra le quali una predisposizione genetica e agenti esterni siano essi fisici (radiazioni ionizzanti, micro-onde, agenti tossici) e infezioni (Toxoplasma, virus SV40, contaminazione del vaccino anti-polio). Sono peraltro noti alcuni fattori protettivi come viene suggerito dalla ridotta incidenza di neoplasie neuroepiteliali in pazienti sieropositivi per le IgG dirette verso il

Virus della Varicella (HVZ). Non è noto il ruolo di farmaci, alcool, tabacco, mentre appare possibile il ruolo protettivo di una dieta ricca in vitamina A e C e dell'ampio consumo di vegetali e frutta fresca<sup>1</sup>.

Il ruolo dei fattori ereditari è confermato da alcune osservazioni epidemiologiche (popolazioni ad elevata incidenza) e l'aumentata incidenza di tumori cerebrali in sindromi caratterizzate da alterazioni cromosomiche, come la sindrome di Coweden, quella di Li-fraumeni e le facomatosi, come la neurofibromatosi di Von Recklinghausen, le altre neurofibromatosi, la sindrome di Von Hippel-Lindau ed altre<sup>1,5</sup>.

**2.3 Definizione Istio-patologica**

Riportiamo di seguito la nomenclatura delle neoplasie intracraniche più frequenti. Rimandiamo il lettore al **Ri-**

**quadro 1** nel quale si fornisce la traduzione dalla più recente definizione data dalla IARC (International Agency for Research in Cancer) per astrocitomi e oligodendrogliomi<sup>2,3</sup>. Non saranno trattati PNETs, medulloblastomi e i linfomi cerebrali primitivi, neoplasie estremamente rare, globalmente attorno al 6% delle neoplasie intracraniche, e che difficilmente sono incontrate nell'ambito non specialistico. Anche i meningiomi saranno solo ricordati, benché rappresentino circa il 25% delle neoplasie intracraniche, poiché l'interesse è più ristretto all'ambito neurochirurgico e radio-oncologico. Per completezza tuttavia riportiamo nel **Riquadro 2** il sommario delle neoplasie intracraniche più frequenti in una libera traduzione dalla bella review pubblicata nel 2002 da Lisa De Angelis sul NEJM<sup>7</sup>.

**Astrocitomi diffusi**

Sono neoplasie neuroepiteliali che interessano il sistema nervoso centrale, prevalentemente a carico degli emisferi cerebrali (ICD-10 C70-2). Secondo il grado di differenziazione e in correlazione al comportamento clinico sono state identificate quattro classi, dette gradi di malignità secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (grado WHO I-IV)<sup>2</sup>. In più della metà dei casi si tratta di astrocitomi o gliomi maligni. Il più frequente istotipo è il glioblastoma (circa il 40% dei casi), la patologia più frequente nell'ambito della neuro-oncologia. L'espressione clinica è quella di una malattia rapidamente evolutiva e invalidante con prognosi severa, sia per la sopravvivenza, sia per la funzione neurologica. Secondo i dati più recenti la sopravvivenza a due anni in pazienti trattati con modalità combinate, è di circa il 27% (cortesia di R. O. Mirimanoff, 2007). Meno frequenti sono gli astrocitomi anaplastici, la cui prognosi è di solito migliore, pur rimanendo sfavorevole (mediana di sopravvivenza 3-4 anni). Vi sono poi gli astrocitomi diffusi a

**Tumori Astrocitari****Astrocitoma pilocitico (WHO grado I).**

Un astrocitoma relativamente circoscritto, a lenta crescita, spesso cistico, che si manifesta soprattutto nel bambino e nel giovane adulto. Istologicamente è caratterizzato da un pattern bifasico con proporzioni variabili tra cellule bipolari compattate associate alle fibre di Rosenthal e perdita della struttura citoplasmatica cellulare, nonché presenza di microcisti, corpi granulari eosinofili e goccioline ialine.

**Astrocitoma subependimale a cellule giganti (WHO grado I).**

Un astrocitoma benigno, a lenta crescita, tipicamente nella parete dei ventricoli laterali ed è composto di astrociti gangliodici di grandi dimensioni (presente soprattutto nel complesso della sclerosi tuberosa).

**Xantoastrocitoma pleomorfo (WHO grado II).**

Neoplasia astrocitaria con prognosi relativamente favorevole, tipicamente pediatrico e del giovane adulto, con localizzazione superficiale negli emisferi cerebrali e coinvolgimento delle meningi. Caratteristiche istologiche sono il pleomorfismo e i lipociti, che esprimono la GFAP e sono spesso circondati da reticolina e da corpi granulari eosinofili.

**Astrocitoma diffuso (WHO grado II).**

Astrocitoma diffusamente infiltrante che tipicamente colpisce i giovani adulti ed è caratterizzato da elevato grado di differenziazione cellulare e crescita lenta. Il tumore può manifestarsi in tutto il sistema nervoso centrale, ma preferenzialmente è localizzato a livello sopratentoriale e ha tendenza intrinseca alla trasformazione maligna, prima nell'astrocitoma anaplastico e infine nel glioblastoma.

**Astrocitoma anaplastico (WHO grado III).**

Astrocitoma diffusamente infiltrativo e maligno, primariamente colpisce gli adulti, preferenzialmente localizzato negli emisferi cerebrali e istologicamente caratterizzato d'atipia nucleare aumentata cellularità e significativa attività proliferativa. Il tumore può manifestarsi secondariamente nel contesto di un astrocitoma WHO II o de novo. Cioè può manifestarsi senza evidenza di un precursore di più basso grado istologico. Ha la tendenza a progredire nel senso di un glioblastoma.

**Glioblastoma (WHO grado IV).**

Il più frequente tumore primitivo cerebrale e il più maligno tumore con differenziazione prevalentemente astrocitaria. Le caratteristiche isto-patologiche includono l'atipia nucleare, il pleomorfismo, l'attività mitotica elevata, le trombose vascolari, la proliferazione microvascolare e la necrosi. Tipicamente colpisce gli adulti ed è preferenzialmente localizzato negli emisferi cerebrali. La maggior parte di glioblastomi si manifestano rapidamente de novo, senza riconoscibile precursore di minore grado istologico. I glioblastomi secondari si sviluppano lentamente da un astrocitoma diffuso di grado II o da un astrocitoma anaplastico di grado III. A causa della natura invasiva i glioblastomi non possono essere resecati completamente. A dispetto dei progressi nella radio e nella chemioterapia, meno di metà dei pazienti sopravvivono più di un anno. L'età avanzata è il fattore prognostico sfavorevole più significativo.

**Gliomatosi cerebrali**

Un glioma diffuso (di solito astrocitario), che cresce infiltrando estesamente una regione ampia del sistema nervoso centrale, coinvolgendo almeno tre lobi cerebrali, di solito con coinvolgimento bilaterale o degli emisferi cerebrali e/o della materia grigia profonda, frequentemente vi è estensione al tronco cerebrale, al cervelletto ed anche al midollo spinale. La gliomatosi cerebrale evidenzia più sovente un pattern astrocitico, anche se vi sono delle forme oligodendrogliali o miste.

**Tumori oligodendrogliali****Oligodendroglioma (WHO grado II).**

Tumore diffusamente infiltrativo, ben differenziato dell'adulto, tipicamente localizzato negli emisferi cerebrali, composto di cellule neoplastiche morfologicamente somiglianti l'oligodendrocita e spesso caratterizzato dalla perdita (delezione) delle braccia cromosomiche 1p e 19q.

**Oligodendroglioma anaplastico (WHO grado III).**

Oligodendroglioma con caratteristiche istologiche focali o diffuse e di malignità e con prognosi meno buona.

**Oligoastrocitoma (WHO grado II).**

Un glioma diffusamente infiltrativo composta di una cospicua mistura di due distinte neoplasie, morfologicamente somiglianti l'oligodendroglioma e l'astrocitoma diffuso di grado WHO II.

**Oligoastrocitoma anaplastico (WHO grado III).**

Un oligoastrocitoma con caratteristiche istologiche di malignità, come aumentata cellularità, atipia nucleare, pleomorfismo e aumento dell'indice mitotico.

**Riquadro 1:** Tumori Astrocitari. (Traduzione da Louis, et al. 2007)<sup>2</sup>.

basso grado di malignità (WHO II) la cui prognosi è nettamente più favorevole, con una mediana oltre i 7 anni. Gli astrocitomi pilocitici ed altre entità a basso tasso di crescita (grado WHO I) e con prognosi migliore, sono una patologia di raro riscontro (**Figura 3A-C**).

**Oligodendrogliomi**

Si tratta di neoplasie caratterizzate dalla presenza di elementi cellulari che ricordano gli oligodendrociti, di solito caratterizzati da una prognosi migliore rispetto la loro controparte astrocitaria. Anche secondo i dati più recenti la componente oligodendrogliale conferisce al tumore un comportamento meno maligno. È stata ipotizzata anche una migliore responsività alla chemioterapia e alla radioterapia. Rappresentano circa il 5% di tutte le neoplasie intracraniche (**Figura 3D**).

**2.4 Biologia molecolare**

Per una più ampia trattazione di questo argomento rimandiamo in questo stesso numero della TMT al lavoro di V. Martin e collaboratori. Si deve comunque ricordare il ruolo importante di alcuni marcatori che sono ampiamente stati studiati negli ultimi 15 anni, la cui espressione nel tessuto tumorale è correlata a un comportamento clinico significativamente differente. Di seguito discuteremo solo i due più rilevanti in campo clinico, vale a dire la delezione 1p/19q e l'ipermetilazione del gene promotore per della Metil-Guanina-Metiltransferasi (MGMT).

Anche se nella pratica clinica il ruolo di questi marcatori non è ancora definito in modo conclusivo e in particolare per l'MGMT non è ancora stato convalidato il metodo migliore per la determinazione, si preconizza nei prossimi anni il loro ruolo nella selezione delle terapie.

Per completezza si deve ricordare anche l'espressione del recettore per l'Epidermal Growth Factor (EGFR), già

**1 Tumori Neuroepiteliali**

- a. Astrocitomi
  - i. Astrocitomi a basso grado (grado WHO I e WHO II)
    - 1. Astrocitomi diffusi
    - 2. Astrocitomi pilocitici
    - 3. Xantoastrocitoma pleomorfo
    - 4. Astrocitoma a cellule giganti subependimale
  - ii. Astrocitoma anaplastico
  - iii. Glioblastoma multiforme e gliosarcoma
- b. Oligodendrogliomi
  - i. Oligodendrogliomi grado WHO II
  - ii. Oligodendroglioma anaplastico grado WHO III
  - iii. Oligoastrocitomi grado WHO II e III
- c. Tumori ependimali
  - i. Ependimoma
  - ii. Ependimoma anaplastico
  - iii. Ependimoma mixopapillare
  - iv. Subependimoma
- d. Tumori del plesso coroideo
  - i. Papilloma del plesso coroideo
  - ii. Carcinoma del plesso coroideo
- e. Tumori neuronali e tumori misti gliali-neuronali
  - i. Gangliocitoma
  - ii. Tumore disembrionoplastico neuroepiteliale
  - iii. Ganglioglioma
  - iv. Ganglioglioma anaplastico
  - v. Neurocitoma centrale
- f. Tumori parenchimali della ghiandola pineale
  - i. Pinealocitoma
  - ii. Pinealoblastoma
- g. Tumori embrionali
  - i. Medulloblastoma
  - ii. Tumori primitivi neuroectodermici (PNET)

**2 Tumori delle Meningi**

- a. Meningioma (WHO I)
- b. Meningiomi atipici (WHO II)
- c. Emangiopericitomi
- d. Tumori melanocitari
- e. Emangioblastoma

**3 Linfomi Cerebrali Primitivi**

**4 Tumori Germinali**

**5 Tumori Sellari**

**6 Tumori Metastatici**

**Riquadro 2:** Classificazione Isto-patologica dei più frequenti tumori cerebrali primitivi.

utilizzato come marcatore per l'uso di farmaci recettoriali in altre neoplasie, come i tumori polmonari e colo-rettali. Infine menzioniamo la continua scoperta di nuovi marcatori bio-molecolari, che sembrano essere alla base di meccanismi rilevanti dell'attività cellulare nei gliomi, come la proliferazione, l'apoptosi, la migrazione e la capacità di infiltrare.

Uno studio preliminare del Laboratorio di Diagnostica Molecolare dell'Istituto di patologia del Canton Ticino, insieme all'Unità di Neuro-Oncologia dello IOSI sta procedendo all'analisi di fattori biomolecolari con significato prognostico, come appunto i sopramenzionati ed altri come l'IDH-1, per il quale è recentemente stata pubblicata una importante analisi<sup>6</sup>.

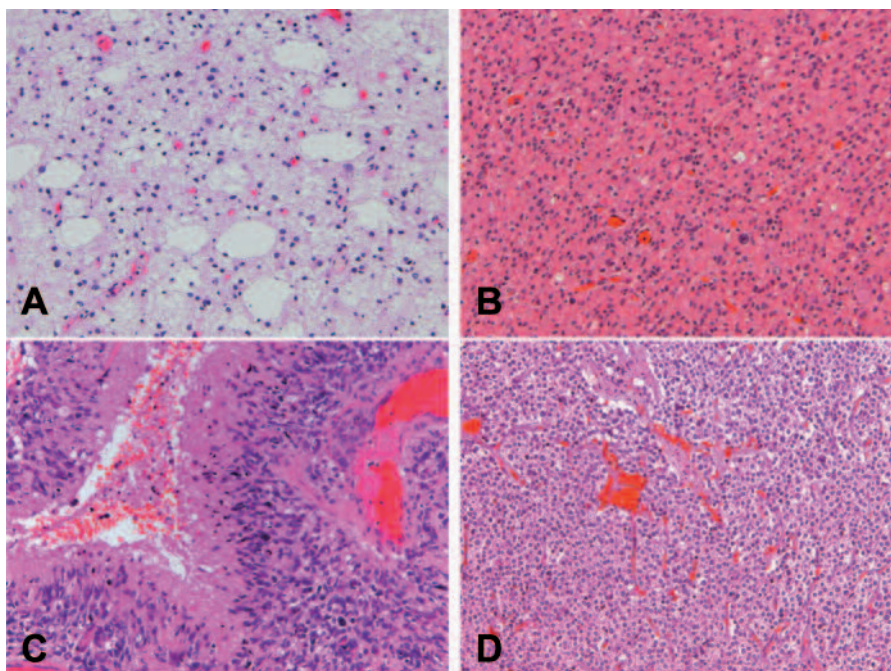
Vediamo ora alcuni dettagli relativi ai marcatori più rilevanti.

**Delezione 1p/19q**

Cairncross e collaboratori hanno studiato già nella seconda metà degli anni 90 la correlazione con una migliore prognosi di pazienti trattati per oligodendroglioma od oligoastrocitoma anaplastico il cui materiale istologico presentava perdita di eterozigosi (Loss of Heterozigosity – LOH) per i bracci cromosomici 1p e 19q<sup>10</sup>. La risposta favorevole alla chemioterapia (PCV) era evidenziata soprattutto nei pazienti con la codelezione combinata di 1p/19q. Lo stesso autore riporta nel 2006 il risultato dello studio RTOG 9402, nel quale i pazienti con la codelezione 1p/19q avevano una sopravvivenza mediana superiore a 7 anni in confronto ai 2,5 anni di quelli senza codelezione<sup>11</sup>. Se nei primi tempi questo effetto veniva attribuito a una migliore chemioresponsività oggi si pensa che la popolazione con l'alterazione genetica abbia per se una prognosi migliore.

**Metilazione del gene promotore per la Metil-Guanina-O-6-Metil-transferasi (MGMT)**

Si tratta probabilmente del più rilevante tra i marcatori dei gliomi. La correlazione tra l'ipermetilazione e una migliore sopravvivenza è stata dimostrata da numerosi autori. Particolarmente rilevante il dato riportato da Stupp e collaboratori nello studio EORTC 26981, studio EORTC 22981<sup>24</sup> e le analisi traslazionali correlate<sup>25</sup>. Anche i dati aggiornati del 2007 hanno messo in evidenza come l'alterazione genetica contribuisca in modo rilevante alla sopravvivenza. In pratica l'MGMT codifica per una proteina che ripara il danno di metilazione determinato dagli alchilanti, come appunto il temozolomide. L'ipermetilazione del gene promotore renderebbe la cellula tumorale incapace di riparare il danno causato dalla chemioterapia.



**Fig. 3:** A: Astrocitoma grado II con lieve aumento della cellularità e minime atipie. B: Astrocitoma Grado III con cellularità aumentata e evidenti atipie nucleari. C: Glioblastoma grado IV con evidente pleomorfia nucleare e necrosi. D: Oligodendroglioma grado II con nuclei rotondi, uniformi e citoplasma chiaro.

Il risultato è che mentre la sopravvivenza mediana a 2 anni nella popolazione globale è di 27% per i pazienti trattati con RT+TMZ, la percentuale sale a 44% nei pazienti che presentano l'ipermetilazione. Questa differenza si mantiene fino ad almeno 4 anni. Anche se il beneficio della combinazione RT+TMZ è presente anche per i pazienti che non hanno l'ipermetilazione, in assenza di questa alterazione il beneficio del TMZ sembra marginale a 4 anni (cortesia di R. O. Mirimanoff, 2007). Questo fatto sembra confermato anche per altri citostatici e trattamenti recettoriali (cfr. esperienza di Stupp e collaboratori con Cilengitide). Secondo alcuni dati il ruolo dell'MGMT sarebbe rilevante anche nei confronti della radioterapia. In questo caso il meccanismo non si spiega con la mancata riparazione del danno determinato dall'alchilante, ma probabilmente in una combinazione di altri fattori genetici correlati allo stato di

metilazione dell'MGMT, che determina un profilo prognostico più favorevole a questi pazienti.

Ancora rilevante è il dato dei pazienti a lunga sopravvivenza, i "long survivors". In uno studio tedesco pubblicato nel 2007 sono stati analizzati i fattori prognostici in 55 pazienti lungosopravvissuti trattati per glioblastoma. Sono stati identificati fattori prognosticamente favorevoli in modo significativo la giovane età, il buon performance status e, appunto, l'ipermetilazione del gene promotore per l'MGMT; tale alterazione era infatti presente nel 74% dei pazienti presi in esame<sup>12</sup>.

Lo stesso beneficio è stato identificato anche in pazienti trattati per astrocitoma anaplastico (NOA4)<sup>26</sup> e per astrocitomi a basso grado di malignità.

### 3. Fisiopatologia, diagnosi clinica e per immagini

#### 3.1 Fisiopatologia e sintomatologia

Le neoplasie intracraniche alterano la struttura del tessuto nervoso comprimendolo e, soprattutto nel caso dei gliomi maligni, infiltrandolo. Situate prevalentemente nella sostanza bianca si accrescono causando effetto di massa e determinando alterazioni della permeabilità vasale, che determina edema vasogenico. La compressione del tessuto nervoso porta a fenomeni ischemici e a lungo andare determinano la lesione funzionale delle aree colpite. L'effetto di massa può portare a fenomeni di erniazione transtentoriale con pericolo di morte del paziente. L'infiltrazione meningeale, di vasi e fibre nocicettive sono all'origine di cefalee precoci e intense. L'interessamento di seni venosi può favorire fenomeni trombotici e/o emorragici. A tale proposito si deve ricordare anche la trombophilia associata alla presenza di tumori cerebrali primitivi, non del tutto spiegata, ma spesso all'origine di complicanze gravi nel decorso della malattia<sup>1</sup>. Tenuto conto di questi meccanismi, le neoplasie intracraniche possono causare due tipi di sintomi. Quelli da ipertensione endocranica (nausea e vomito, cefalea, paralisi dei nervi cranici) e quelli da lesione focale (crisi epilettiche, emiparesi, alterazioni cognitive). I sintomi più frequenti dei gliomi sono riportati nella **Tabella 2**, liberamente tratta dalla review di Lisa De Angelis del 2001<sup>7</sup>. Si vede come la cefalea sia generalmente il sintomo più frequente, mentre l'epilessia predomina negli astrocitomi a basso grado di malignità e le alterazioni della personalità sono caratteristiche dei gliomi maligni. Vi è spesso una fase prodromica che può durare anche anni, con sintomi sfumati e talora travisati o sottovalutati. Quando i disturbi della personalità e il calo della performance cognitiva sono tra i sintomi d'esordio, questi pazienti possono essere a lungo trattati in modo sintomatico e il quadro clini-

Sintomo	Tipo di neoplasia			
	Gliomi a basso grado	Gliomi maligni	Meningioma	Linfomi cerebrali primitivi
	<b>Pazienti sintomatici (%)</b>			
Cefalea	40	50	36	35
Epilessia	65-95	15-25	40	17
Emiparesi	5-15	30-50	22	24
Disturbi cognitivi	10	40-60	21	61

**Tab. 2:** sintomi più frequenti in neoplasie cerebrali.

co può facilmente essere scambiato per uno stato depressivo.

La diagnostica clinica è fondata sull'attenta anamnesi (crisi epilettiche parziali, cefalee e iperemesi inspiegabili) e l'esame obiettivo generale e neurologico. Lo scenario più frequente per i gliomi a basso grado è quello di un giovane, peraltro senza rilevanti comorbidità, che viene ricoverato in urgenza per una crisi epilettica inaugurale oppure per una forte cefalea. Altre volte il paziente viene all'attenzione del medico per un calo del rendimento psico-cognitivo che indurrà il medico curante o il neurologo a disporre una TAC o una risonanza magnetica cerebrale. A volte si rendono

utili analisi di tipo elettrofisiologico, in primo luogo l'elettroencefalogramma. Nel caso dei gliomi ad alto grado di malignità appare più frequente il degrado psichico e la cefalea, spesso in persone di età intermedia o anziane<sup>7,8</sup>.

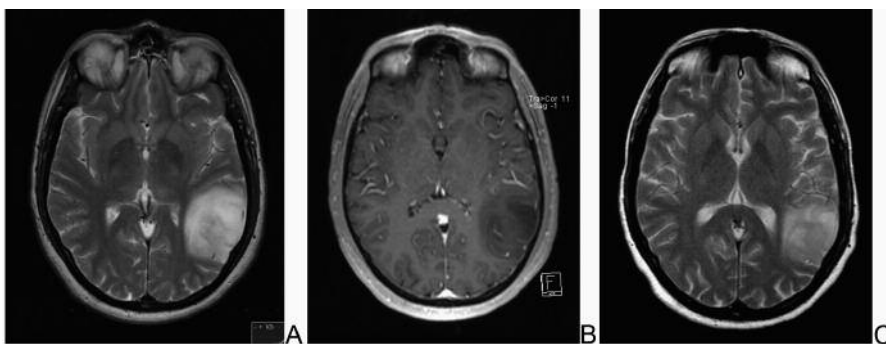
### 3.2 Diagnostica per immagini

La diagnostica per immagini è lo strumento principale su cui si fonda la diagnosi dei tumori cerebrali e che determina le principali scelte diagnostiche (biopsia!) e terapeutiche.

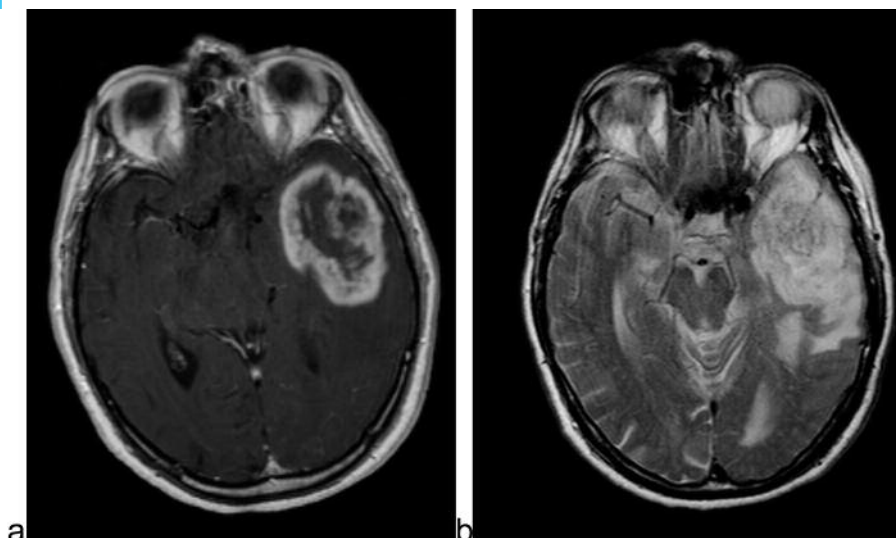
La TAC cerebrale con somministrazione di mezzo di contrasto iodato si rivela spesso insufficiente per lesioni di piccole dimensioni specialmente se localizzate in prossimità della base cranica e a livello della fossa posteriore. Inoltre

per lesioni come gli astrocitomi a basso grado di malignità, che non captano il mezzo di contrasto si rivela spesso di scarsa utilità<sup>7,8</sup>. Anche lesioni di rilevanti dimensioni, se non determinano sostanziale effetto di massa, con distorsione parenchimale e spostamento della linea mediana, o un edema, possono restare invisibili.

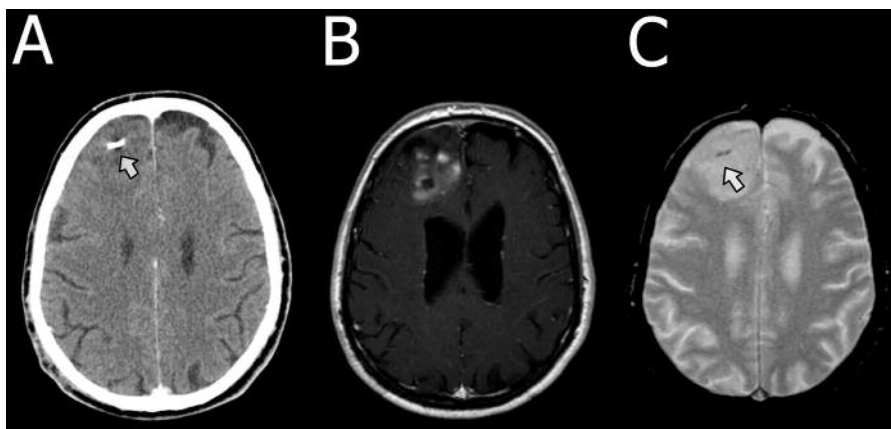
La Risonanza Magnetica risulta pertanto il principale ausilio diagnostico. Le aree tumorali nelle quali non vi è chiara distruzione della barriera emato-encefalica, pur non captando il mezzo di contrasto, sono identificabili soprattutto nelle immagini con ponderazione T2 e nelle sequenze FLAIR (fluid attenuation inversion-recovery) come iperintensità (liquido/edema= bianco su sfondo grigio). Queste acquisizioni sono particolarmente importanti per visualizzare le neoplasie a basso grado oppure in casi di astrocitoma WHO III che non captano il contrasto (**Figura 4**). Le neoplasie ad alto grado di malignità sono caratterizzate, oltre che per la presenza di aree di iper-intensità, dalla captazione di mezzo di contrasto (gadolinio) in ponderazione T1, spesso caratteristicamente a forma di coccarda (**Figure 5 e 6**). Se si dispone della spettroscopia è possibile affinare la diagnosi pre-biopsica con un migliore potere predittivo, in quanto si sa che il tessuto tumorale è associato in modo specifico ad un picco elevato di colina. La possibilità di osservare le immagini in diversi orientamenti (assiale, sagittale, coronale) contribuisce a definire con precisione i rapporti anatomici della lesione con strutture critiche e contribuisce a definire la resecabilità. Sempre nella fase preoperatoria vi sono tecniche di immagine, come il mapping funzionale, i tensori, ed altro, che permettono di definire più finemente il divaggo tra tessuto tumorale ed aree funzionalmente eloquenti vicine. Alcune particolari sequenze, come la diffusione, permettono ad esempio di differenziare meglio un tumore maligno da un ascesso cerebrale.



**Fig. 4:** Astrocitoma WHO II con parti anaplastiche WHO III in sede parietale sinistra. MRI: (A) Iperintensità in ponderazione T2, (B) assenza di captazione di gadolinio in ponderazione T1. (C) Riduzione dell'iperintensità in ponderazione T2 a 3 mesi dopo che mio-radioterapia come espressione di risposta parziale.



**Fig. 5:** Risonanza magnetica in paziente con glioblastoma multiforme temporale sin. Ponderazione T1 con gadolinio (A): Si noti la captazione di contrasto a coccarda e l'area di edema peritumorale. Ponderazione T2 (B); l'area tumorale è iperintensa (grigio chiaro) come l'edema.



**Fig. 6:** Oligodendroglioma anaplastico: A: TAC cerebrale: si noti la calcificazione (freccia). B: RM in ponderazione T1 con gadolinio: presa di contrasto in omogenea e iperintensità diffusa e sfumata. C: RM in ponderazione T2 ecogradiante: iperintensità diffusa; la calcificazione visibile alla TAC è qui evidenziata con una zona di ridotto segnale (freccia) di colore scuro.

Oltre che per la diagnosi iniziale, la risonanza magnetica si rivela preziosa nel controllo post-trattamento, cioè nella verifica della risposta alle terapie. Rammentiamo l'importanza dell'imaging post-operatorio precoce (entro 72 ore) che permette di verificare l'estensione della resezione. Infatti dopo 3 giorni e per i primi mesi la formazio-

ne di tessuto cicatriziale che capta il gadolinio, e i depositi di emosiderina, non permettono di differenziare uno stato post-operatorio normale da una persistenza tumorale.

Altra problematica peculiare è la diagnosi differenziale tra alterazione post-radioterapia e recidiva tumorale,

per la quale la risonanza magnetica viene in aiuto con sequenze particolari, come la perfusione e la spettroscopia. Queste ultime sono tuttavia disponibili in centri altamente specializzati e richiedono una formazione particolare.

La presenza di un neuroradiologo, con particolare formazione in neuro-oncologia è di importanza cardinale.

Il ruolo della tomografia ad emissione di positroni (PET) rimane al momento da definire. Soprattutto le indagini che fanno uso di traccianti basati sugli aminoacidi (Fluoro-etil-tirosina, Metionina) sono promettenti per la diagnosi differenziale tra radionecrosi e recidiva tumorale, per la definizione dell'area tumorale più attiva da biopsiare e per la definizione del volume di radioterapia<sup>1,7,9</sup>.

#### 4. Trattamento

Appare evidente ormai da anni l'importanza di combinare i diversi trattamenti, chirurgia, chemioterapia e radioterapia.

La chirurgia e la radioterapia hanno un impatto prevalente nella fase primaria, mentre diverse linee di chemioterapia possono essere applicate in fasi più avanzate (recidive). Tuttavia oggi, grazie ai progressi tecnici e scientifici, si pone sempre più spesso applicazione anche nei gliomi maligni, ma soprattutto per quelli a basso grado, per la ripetuta chirurgia e talora per la re-irradiazione.

##### 4.1 Chirurgia

In generale il primo atto terapeutico e diagnostico è quello del neurochirurgo.

La chirurgia dei tumori del SNC ha tre obiettivi fondamentali: 1. Diagnostico: stabilire la natura del tumore, cioè definire il tipo ed il grado istologico. 2. Decompressivo: L'effetto di massa insieme all'edema peritumorale, abbiamo visto, è la causa principale dei sintomi e delle complicazioni legate alla presenza di una neoplasia cerebrale.



La rimozione della massa tumorale restituisce il valore normale di pressione intracranica, sollevando rapidamente il paziente dai sintomi e determinando un netto miglioramento dello stato generale e della qualità di vita. 3. Citoriduttivo: è stato dimostrato che la rimozione di almeno 80% della massa tumorale ha un impatto significativo sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da gliomi. Quanto più radicale è la resezione tanto più si contribuisce al successo terapeutico. Nei gliomi a basso grado si tende a ottenere la resezione macroscopicamente radicale al fine di ottenere la migliore probabilità di guarigione. L'aggiunta di radioterapia o chemioterapia incide solo sul tempo di libertà da recidiva (time to progression), ma non sulla sopravvivenza globale che è invece chiaramente legata all'estensione della resezione.

Anche nei gliomi maligni è stata dimostrata una chiara correlazione della radicalità macroscopica con l'aumento della sopravvivenza. Nei casi in cui non è possibile la resezione radicale la chirurgia citoriduttiva ha maggior valore negli astrocitomi di grado III, negli oligodendrogliomi (ODG) e negli oligoastrocitomi (OA), ma poca influenza sulla sopravvivenza per il Glioblastoma Multiforme (GBM). In questi casi la chirurgia può avere talora un effetto palliativo. La chirurgia può venire in aiuto nelle recidive di astrocitomi anaplastici o di ODG maligni. Discussa invece nel caso del GBM, dove la sopravvivenza rimane limitata.

Le tecniche neurochirurgiche, coadiuvate dai progressi anestesiológicos, sono state oggetto di progressi rilevanti negli ultimi decenni. Di seguito prenderemo in esame alcuni aspetti salienti<sup>1,8</sup>.

### **Craniotomia**

La craniotomia è la procedura di apertura del cranio. In genere è realizzata in anestesia generale, ma in alcuni ca-

si si preferisce l'anestesia locale, ad esempio quando si lavora su lesioni in prossimità di aree funzionalmente eloquenti, come il lobo temporale e l'area precentrale; in questi casi è importante monitorizzare e localizzare le regioni funzionali cerebrali, per es. stimolando elettricamente la corteccia cerebrale a paziente sveglio. L'incisione, l'apertura ossea e l'apertura delle meningi tendono ad essere di dimensioni più ampie della lesione stessa. La localizzazione stereotassica e le tecniche di acquisizione di immagine preoperatorie ed intraoperatorie (neuronavigazione, ecografia, MRI intraoperatoria, fluorescenza) hanno ridotto in modo significativo il tasso di complicazioni funzionali delle procedure chirurgiche mantenendo e anzi spesso migliorando la radicalità<sup>13</sup>.

### **Stereotassia**

La chirurgia stereotassica è un metodo che permette di localizzare delle strutture normali o patologiche all'interno del cranio. Le coordinate tridimensionali, calcolate rispetto alla superficie esterna, sono utilizzate dal chirurgo per aggredire una lesione intracranica secondo una traiettoria precisa. Questi metodi furono riportati da Leksell e collaboratori in campo radio-oncologico, con la creazione della radioterapia stereotassica e della radiochirurgia.

### **Biopsia Stereotassica**

In questa procedura un ago bioptico è diretto grazie ad un anello metallico fissato alla testa del paziente prima della procedura. La misura alla TAC o MRI permette di individuare le coordinate tridimensionali dell'anello stereotassico e situare la lesione intracranica in uno spazio definito. Diversi siti del tumore possono essere analizzati, corrispondenti a diverse coordinate tridimensionali della lesione. La procedura viene realizzata in anestesia locale e si procede, di regola, ad un esame TAC di controllo post-operatorio per escludere un'emorragia nel tragitto o nella

lesione stessa e per verificare la sede del prelievo. Il tasso di complicazioni emorragiche è molto basso, situandosi attorno al 2% dei pazienti biopsiati. La maggior parte di queste complicanze si risolve spontaneamente. In rari casi è necessario procedere alla craniotomia per l'opportuna emostasi.

### **Neuronavigazione**

La neuronavigazione è una tecnica assistita dall'informatica che permette di localizzare lesioni intracraniche rispetto alla superficie cutanea e quindi al campo operatorio. Immagini TAC o MRI della lesione ottenute prima dell'intervento, vengono associate al riconoscimento di markers applicati sulla cute prima dell'esame. Il computer che assiste il chirurgo permette di definire con precisione la sicura via di approccio per poter estirpare la lesione intracranica. La neuronavigazione presenta dei vantaggi indiscutibili per il paziente: piccola incisione del cuoio capelluto, craniotomia e penetrazione cerebrale. Quindi, minimizza la retrazione del tessuto cerebrale sano e permette di definire con maggiore precisione i limiti del tessuto cerebrale patologico rispetto a quello sano, favorendo l'estensione della resezione tumorale.

### **Microscopia e fluorescenza**

Altro ausilio fondamentale per il neurochirurgo è la microscopia, che permette di procedere in modo estremamente fine, con tecnica microchirurgica, all'isolamento di vasi e strutture delicate, consentendo una resezione più ampia e nello stesso tempo meno traumatica e con emostasi più accurata. Alcune tecniche innovative sono volte a differenziare in modo più chiaro il tessuto patologico da quello sano. Ad esempio l'utilizzo del microscopio a fluorescenza nella resezione dei gliomi, permette di visualizzare meglio il tessuto tumorale, che capta selettivamente l'acido 5-aminolevulinico (5-ALA), colorandosi di rosso sotto una

luce incidente di frequenza prestabilita. La 5-ALA viene somministrata al paziente prima dell'intervento e di solito non ha alcuna rilevante tossicità. Ancora recentemente sono state descritte casistiche operatorie che tendono a dimostrare l'efficacia di questo mezzo per migliorare la reseccabilità di tumori localizzati in aree critiche, come ad esempio la più ampia casistica di resezione di tumori insulari (n=52) riportata da Duffeau, neurochirurgo dell'ospedale Pitié de la Salpêtrière<sup>14</sup>.

#### 4.2 Radioterapia

La radioterapia ha avuto sempre un'importanza cruciale nel trattamento dei tumori del SNC. Il suo ruolo è ben definito nella fase adiuvante post-operatoria, ma anche nell'intento curativo primario, o come terapia palliativa.

Nella fase postoperatoria il ruolo della radioterapia è quello di migliorare il controllo locale cioè di impedire la ricrescita del tumore nel volume della resezione, che è quello più a rischio di recidiva tumorale.

Le tecniche ad alta conformazionalità hanno recentemente ampliato le indicazioni della RT, che ha sempre visto limitare la propria efficacia per la necessità di ridurre la dose ai tessuti sani. Questo per le peculiarità biologiche del sistema nervoso, nell'ambito del quale spesso la lesione da trattare, come per il caso della neurochirurgia, viene a trovarsi in prossimità di organi critici (Organs at Risk – OAR), caratterizzati da limitata tolleranza all'irradiazione, come ad es. le vie ottiche e il tronco cerebrale.

Oltre alla RT esterna si devono riferire le tecniche di tipo interstiziale, come la brachiterapia e la terapia radiometabolica, per particolari indicazioni. Ricordiamo per finire tecniche complesse, ancora in fase sperimentale come l'adroterapia (RT con particelle, come i protoni) e la terapia per cattura neutronica (NCT, BNCT).

#### Effetti cellulari acuti, subacuti e tardivi dell'irradiazione

L'effetto biologico delle radiazioni a livello del tessuto nervoso dipende dalla combinazione di vari fattori, come il volume irradiato, la sede dell'irradiazione, la dose totale e il frazionamento adottato. Gli effetti acuti possono essere causati dalla necrosi cellulare rapida, ma anche dall'induzione di mediatori dell'infiammazione, come il tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'Interleuchina-1 (IL-1) e da molecole di adesione (ICAM-1), proteasi e antiproteasi, nonché il glutatione e proteine legate alla sintesi del glutatione. Queste citochine avrebbero un ruolo nell'interazione tra leucociti e vasi, con il risultato di promuovere l'edema da radiazione. Inoltre la presenza di queste citochine avrebbe un ruolo nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale, determinando sintomi sistemici come l'astenia e la febbre<sup>15</sup>. Ciò spiega l'efficacia degli anti-infiammatori, soprattutto i corticosteroidi.

Gli effetti tardivi della RT si manifestano da 6 mesi a 2 anni dopo l'irradiazione e sono osservati di solito per dosi totali superiori a 50 Gy. Comprendono edema, alterazioni della sostanza bianca (leucoencefalopatia), atrofia del tessuto nervoso e radio-necrosi. Le sperimentazioni animali e in vitro hanno permesso di identificare nel danno vascolare endoteliale il fenomeno cardine del danno tardivo da radiazione. Si è giunti a definire un'entità istopatologica patognomonica del danno tardivo da radiazione, la TIU (Tissue Injury Unit) astrocitaria/vascolare, che comprende quattro caratteristiche alterazioni istopatologiche: dilatazione vasale, ispessimento della parete vasale, ingrandimento dei nuclei delle cellule endoteliali e ipertrofia degli astrociti circostanti il vaso<sup>16</sup>. Anche nel danno tardivo il ruolo di mediatori dell'infiammazione sarebbe importante. Alcuni studi hanno evidenziato l'aumento della concentrazione di TNF- $\alpha$ , 6 mesi dopo l'irradiazione. Questa

molecola può avere un ruolo, se non nella genesi, nella espressione del danno tardivo. Sulla base di queste osservazioni è stato da alcuni invocato un ruolo protettivo o terapeutico degli anti-infiammatori e dell'anti-aggregazione per la radionecrosi e altri danni tardivi.

Gli effetti terapeutici, dipendono anch'essi dalla dose totale e dal frazionamento della RT. La relativa differenza di radio-sensibilità tra il tumore e il tessuto sano determinano l'ampiezza della finestra terapeutica. Altri fattori come l'ossigenazione e la radio-sensibilità intrinseca sono all'origine di ulteriori differenze nella risposta al trattamento e dell'insorgenza delle complicazioni. Per il potenziamento dell'effetto terapeutico la RT è stata associata con diverse sostanze radiosensibilizzanti (metronidazolo, cisplatino, bromo-desossiridina) o con sostanze in grado di potenziare l'ossigenazione dei tessuti (RSR1, Carbogen)<sup>17</sup>.

Il contributo del progresso tecnologico è stato imponente negli ultimi 20 anni in tutti i settori della radio-oncologia. Probabilmente questo avanzamento della tecnologia costituisce il fattore di maggior peso nel miglioramento dell'effetto terapeutico e nello stesso tempo della salvaguardia dell'integrità e della funzione dei tessuti sani. Le più significative conquiste sono state il passaggio dal cobalto all'acceleratore lineare ad alta energia, che consente maggiore stabilità e ridotta tossicità ai tessuti più superficiali (cute). Di pari rilievo è stato l'affinarsi delle tecniche di pianificazione che dalla centratura basata sulla radiologia convenzionale ha portato al diffondersi della pianificazione 3D e infine alla radioterapia a modulazione di intensità (IMRT) e alla radioterapia guidata dall'immagine (IGRT), con miglioramento della distribuzione della dose al volume desiderato. La moderna *facility* è oggi in grado di erogare fotoni (e talora elettroni) ad elevata energia (4-20 MeV), è dotata di un collimatore multi lame (*mul-*

*ti-leaf* e *micro-multi-leaf* collimator) controllato da un software sofisticato che, basandosi su sistemi avanzati di pianificazione, consente di conformare la dose alla esatta forma del tumore. Il software è inoltre in grado di sostenere modalità dinamiche di irradiazione come la tomoterapia e la terapia ad archi dinamici (*RapidArc®*). Ancora, le macchine delle ultime generazioni sono dotate di funzioni di immagine (*On Board Imager – OBI, Cone Beam CT*), che permettono di verificare in modo sempre più raffinato le modalità di irradiazione in tempo reale, di correggere errori di posizionamento o di movimento naturale degli organi irradiati, nonché di adattare il piano di terapia alle trasformazioni anatomiche dei tessuti irradiati (*adaptive radiotherapy*).

Le esperienze degli ultimi 5-10 anni hanno dimostrato come sia possibile ottenere oggi una dose elevata al tumore, riducendo al minimo la dose ai tessuti sani adiacenti.

Questi progressi tecnici e la conseguente riduzione della tossicità hanno permesso di estendere i benefici anche alla popolazione più anziana; rammentiamo che anni addietro per pazienti di età superiore ai 65 anni si proponeva spesso un approccio puramente sintomatico. Oggi, l'aumento dell'età media e il miglioramento delle tecniche chirurgiche, radioterapiche e la migliore tollerabilità della chemioterapia giustificano l'accesso anche in geriatria ad un trattamento multimodale più efficace<sup>17,18</sup>.

### **Astrocitomi a basso grado di malignità**

Per queste neoplasie la strategia terapeutica è a tutt'oggi controversa. Uno studio randomizzato dell'EORTC, pubblicato nel 1999 dimostrò che la RT immediata era in grado di influenzare il *time to progression*, ma non la sopravvivenza<sup>19</sup> di pazienti con astrocitomi a basso grado di malignità. Francesco Pignatti e collaboratori hanno

pubblicato nel 2002 una revisione dei trials condotti dall'EORTC sugli astrocitomi a basso grado di malignità definendo una sopravvivenza mediana tra 6 e 6.8 anni, e definendo i più importanti fattori prognostici. È oggi piuttosto accettato un atteggiamento di attesa nei casi asintomatici e che non presentano fattori di rischio di progressione, come: età superiore a 40 anni, dimensioni tumorali superiori a 6 cm, progressione radiologica con aumento di dimensioni e/o *enhancement* contrastografico, epilessia resistente al trattamento<sup>20</sup>.

La dose di RT erogata di solito è di 45-54 Gy al PTV (area iperintensa in T2 + margine) con un frazionamento di 1.8 – 2.0 Gy al giorno. Schemi di alterato frazionamento non hanno mostrato significative differenze di efficacia o tossicità. Discreti risultati sono stati ottenuti con la brachiterapia, cioè l'impianto di capsule contenenti Iodio radioattivo (o Iridio) nel centro della massa tumorale. In alcuni casi il metodo risulta di ottimo effetto, quali completo risparmio del tessuto nervoso sano. Nondimeno il metodo è gravato di una certa morbidità (rischio di emorragia e di radionecrosi) e richiede ripetuti interventi. Le tecniche stereotassiche non hanno applicazione al di fuori di studi clinici.

In Svizzera esiste presso il centro di terapia con Protoni al Paul Scherrer Institut di Villigen un programma di irradiazione ad alta conformazionalità per casi pediatrici di astrocitoma a basso grado.

### **Astrocitomi maligni**

Per questi tumori abbiamo visto la necessità di una chirurgia il più possibile radicale. La RT adiuvante pone le sue basi sugli studi pionieristici di Walker e dell'EORTC; tra il 1978 e il 1980 l'aggiunta della radioterapia alla chirurgia ha permesso di raddoppiare la sopravvivenza mediana e di aumentare significativamente la percentuale di pazienti sopravvissuti a 1 anno (dal 3%

al 24%). Successivi studi hanno cercato di indagare il ruolo di diversificare le dosi, i frazionamenti, la tecnica di irradiazione, l'associazione con la CT o con farmaci radiosensibilizzanti.

Il tasso di radionecrosi con una dose totale di 52 Gy in frazioni di 2 Gy al giorno risulta compreso tra 0.04 e 0.4%. La dose necessaria alla sterilizzazione tumorale è stimata tra 70 e 80 Gy. Da queste considerazioni deriva la pratica corrente di trattare i gliomi maligni con un regime corrispondente a circa 60 Gy in frazioni giornaliere di 2 Gy, comprendendo il volume tumorale più 2-3 cm oltre l'area che capta il contrasto in T1 (nuove linee guida EORTC). L'irradiazione dell'encefalo intero ha mostrato di ridurre la sopravvivenza e di aumentare la tossicità<sup>17</sup>.

Tsao et al. hanno pubblicato nel 2000 una meta-analisi che ha evidenziato il ruolo marginale della radiocirurgia nel trattamento dei gliomi<sup>21</sup>.

Nuove tecniche come la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT), permettono di aumentare la dose al volume tumorale riducendo allo stesso tempo l'irradiazione degli organi a rischio, il che, si spera, migliorerà la sopravvivenza e la qualità della vita di questi pazienti. Le tecniche ad alta conformazionalità permetteranno tra l'altro di considerare la re-irradiazione per recidive non resecabili in pazienti in buone condizioni generali e neurologiche. Per questa indicazione stanno assumendo importanza sempre maggiore nuove tecniche di immagine che permetteranno di identificare con migliore accuratezza il volume tumorale bersaglio e di meglio definire il volume di radioterapia.

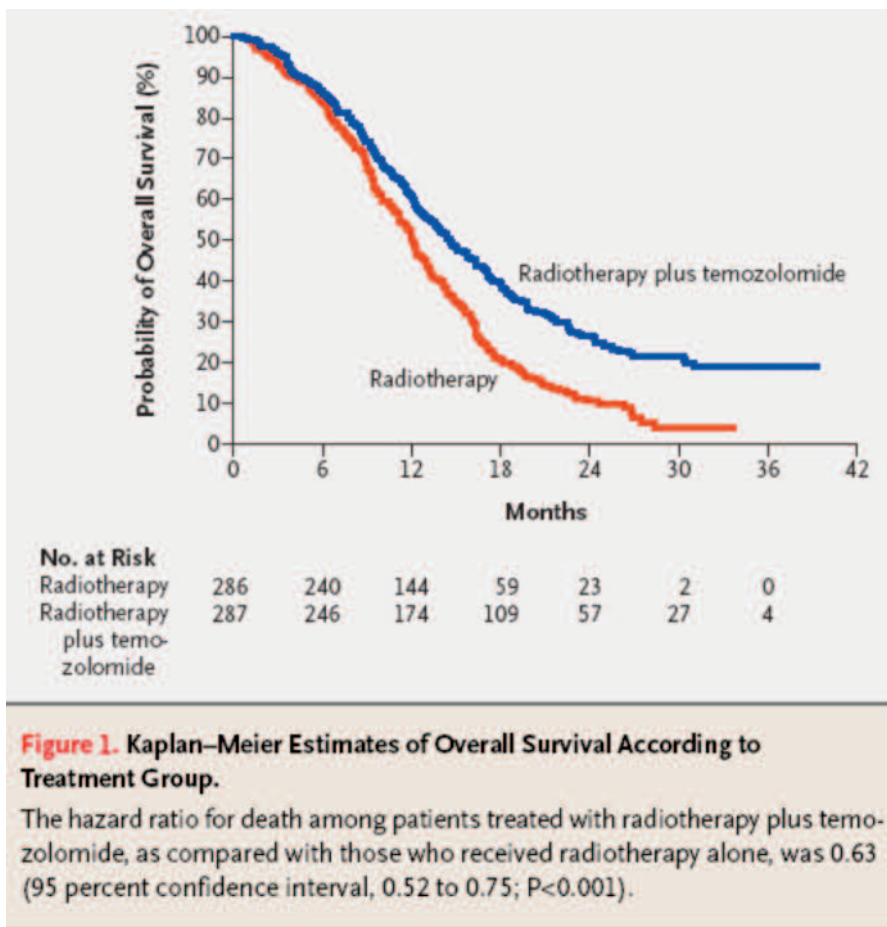
L'adroterapia e in particolare la BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) hanno prodotto in alcuni casi risposte sorprendenti, ma sono tuttora da considerare sperimentali e per il momento estremamente costose e di accesso limitato anche per la complessità delle strutture e per le misure di sicurezza necessarie.

### 4.3 Terapia sistemica

L'utilizzo della terapia sistemica ha permesso negli ultimi anni di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con gliomi maligni, e sembra promettente anche per i pazienti affetti da astrocitomi a basso grado di malignità. Nel glioblastoma e negli astrocitomi anaplastici, se nel primo anno il sito delle recidive corrisponde per lo più al volume precedentemente operato e/o irradiato, con il miglioramento della sopravvivenza si rendono più spesso manifeste recidive o nuove localizzazioni in altre sedi del SNC, a conferma della teoria per la quale i gliomi sono manifestazioni di una malattia neoplastica che interessa diffusamente tutto il sistema nervoso centrale. D'altro canto le esperienze con volumi estesi di radioterapia (encefalo intero e craniospinale) sono state fallimentari per l'eccesso di complicazioni e per la ridotta sopravvivenza in confronto all'irradiazione focale. È quindi evidente la necessità di trattare altrimenti la componente microscopica della malattia situata al di fuori del volume irradiato.

### Astrocitomi maligni

L'associazione con la CT nel trattamento dei gliomi maligni è stata oggetto di numerose ricerche. Una meta-analisi eseguita su 16 studi per un totale di 3000 pazienti (Fine *et al.*, 1993) ne ha suggerito l'utilità, prevalentemente per regimi basati sulle nitrosuree<sup>22</sup>. La combinazione americana più utilizzata dagli anni '90 è stata il PCV, descritto da Victor Levin. Basata su procarbazine, lomustina (CCNU) e vincristina utilizzata in uno studio randomizzato di fase III in pazienti operati per glioblastoma e astrocitoma anaplastico, ha mostrato di aumentare significativamente la sopravvivenza se combinata con la radioterapia post-operatoria. Tuttavia, se il beneficio nell'astrocitoma anaplastico era apprezzabile, nel glioblastoma l'aumento della mediana di sopravvivenza era marginale. La pubblicazione



**Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival According to Treatment Group.**

The hazard ratio for death among patients treated with radiotherapy plus temozolomide, as compared with those who received radiotherapy alone, was 0.63 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.75;  $P < 0.001$ ).

**Fig. 7:** Studio EORTC 22981 sul ruolo del temozolomide (TMZ) in aggiunta alla radioterapia (RT) vs solo RT in pazienti sottoposti a biopsia o resezione di glioblastoma (R. Stupp, et al. NEJM 2005): miglioramento significativo della sopravvivenza mediana dei pazienti trattati nel braccio sperimentale (RT+TMZ).

di un vasto studio del Medical Research Council di Londra<sup>23</sup> sul ruolo della CT (PCV) nei gliomi maligni, ha mostrato un beneficio pressoché nullo sia per il GBM, sia per gli astrocitomi WHO III. Nonostante alcune critiche metodologiche, questo studio e il concomitante avvento di un nuovo citostatico, il temozolomide (TMZ), ha condotto a ridurre l'utilizzo del PCV, tra l'altro gravato di un tasso di complicazioni particolarmente alto. Si stima che in almeno il 30% dei pazienti non si riesca a concludere il trattamento a causa della tossicità, prevalentemente ematologica. Successivamente sono stati pubblicati

numerosi studi sul TMZ, alchilante della classe delle imidazotetrazine, che hanno dimostrato l'attività di questo citostatico nei gliomi maligni sia in fase adiuvante, sia nelle recidive (e ora forse anche in quelli a basso grado). Inoltre anche il profilo di tossicità è risultato molto migliore rispetto alla CT classica, che infine è stata dai più abbandonata. In realtà i dati sulla chemioterapia nei gliomi maligni devono essere considerati con estrema prudenza, in quanto la maggior parte degli studi presentano problemi metodologici ed interpretativi non trascurabili. Non secondario tra l'altro il fatto che per molti anni gli studi sui tumori ce-

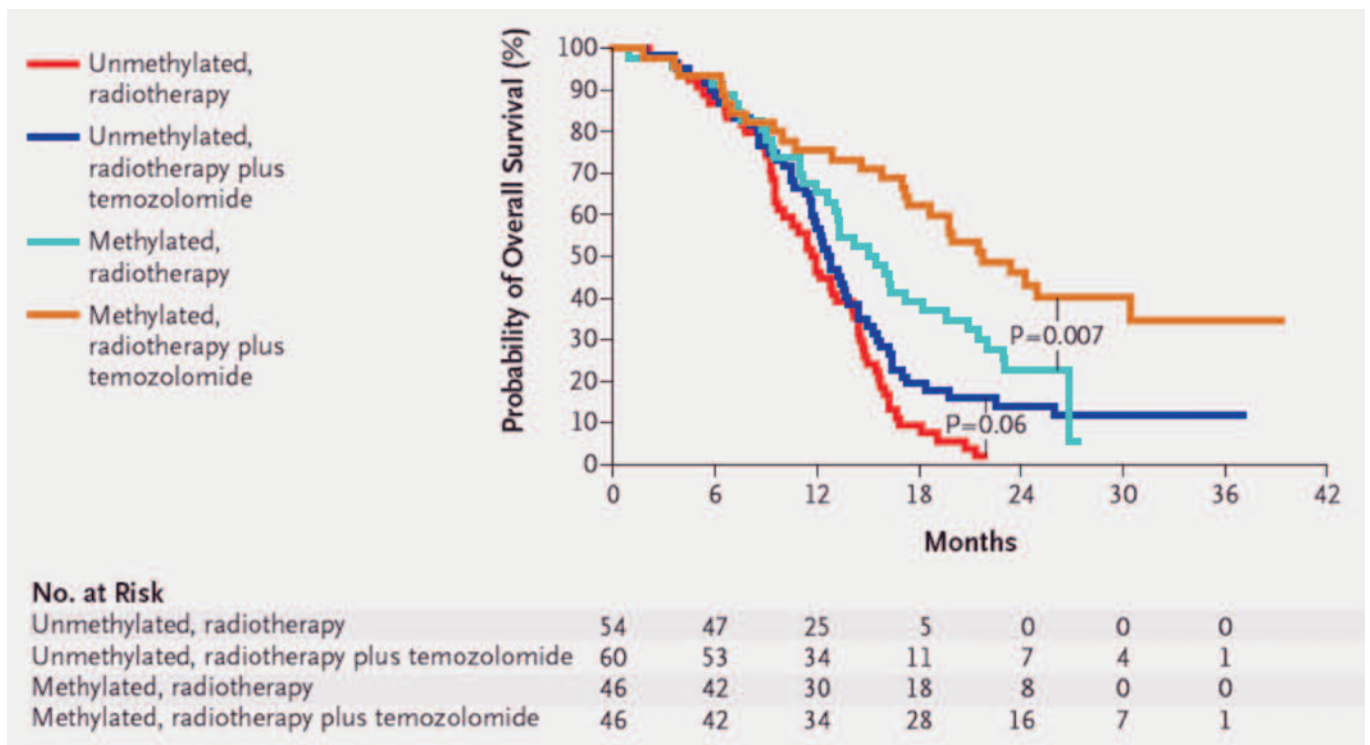


Fig. 8: Ruolo della metilazione del gene promotore della MGMT (Hegi, et al. NEJM 2005).

rebrali sono stati fatti con collettivi di pazienti non omogenei (astrocitomi WHO III e IV, ad es.).

Ancora all'inizio degli anni 2000 la mediana di sopravvivenza del GBM non andava oltre i 12 mesi e quella degli astrocitomi WHO III arrivava a 3-4 anni. Gli studi dell'RTOG hanno evidenziato solo per gli oligodendrogliomi e in misura minore per gli oligoastrocitomi una sopravvivenza mediana significativamente più lunga, fino a 10 anni<sup>11</sup>.

Dopo circa 25 anni di ricerche poco fruttuose, all'inizio degli anni 2000 Roger Stupp e collaboratori hanno pubblicato uno studio pilota condotto a Losanna e Ginevra, su un collettivo di 50 pazienti affetti da GBM, nel quale si dimostrò una sopravvivenza mediana di 19 mesi. Questo risultato convinse l'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Terapia del Cancro (EORTC) a iniziare uno studio randomizzato di fase III che, pubblicato nel

New England Journal of Medicine nel 2005, confermò l'aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da glioblastoma mediante la combinazione RT/TMZ (Sopravvivenza a 2 anni 27%) rispetto alla sola RT (10% a 2 anni) (Figura 7)<sup>24</sup>. L'aggiornamento dei dati nel 2007 ha confermato che il beneficio rimane fino almeno a 4 anni di follow-up (cortesia di R. Mirimanoff). Altro dato estremamente rilevante, come già in altri settori dell'oncologia, nell'ambito dello stesso studio EORTC 22981 è stato dimostrato il ruolo determinante delle caratteristiche molecolari del tumore nella risposta alle terapie e nella prognosi. La sopravvivenza a due anni dei pazienti per i quali si dimostrava l'ipermetilazione dell'enzima MGMT, coinvolto nella riparazione del danno da alchilanti, era del 46%, in confronto al 27% della popolazione globale. Il meccanismo riparativo del danno citotossico non spiega del tutto il beneficio, infatti, anche i pa-

zienti trattati con sola radioterapia hanno sopravvivenza migliore se è presente l'ipermetilazione dell'MGMT (Figura 8)<sup>25</sup>.

Un simile risultato è stato riportato nel 2008 da Wick e Weller con lo studio tedesco NOA4, che ha paragonato radioterapia a chemioterapia con TMZ o PCV in pazienti affetti da astrocitomi anaplastici<sup>26</sup>. Il fattore predittivo di migliore sopravvivenza di maggiore impatto è stato ancora una volta l'ipermetilazione dell'MGMT, seguito dalla codelezione 1p/19q e infine dalla presenza di una componente oligodendrogliale. Si ritiene oggi che la presenza di determinate alterazioni genetiche sia l'espressione di una più ampia differenza strutturale e biologica di tumori che, se morfologicamente appaiono identici, esprimono biologicamente e clinicamente un comportamento molto diverso.

Sono in fase di sperimentazione farmaci recettoriali, antivascolari, cioè che sono rivolti a specifici recettori con funzioni metaboliche determinanti per la sopravvivenza della cellula (proliferazione, apoptosi, formazione di neovasi).

L'espressione frequente sulla membrana del GBM di recettori dell'Epidermal Growth factor (EGFR) ha condotto a ricerche su inibitori delle tirosino-chinasi come il gefitinib (Iressa®) o l'erlotinib (Tarceva®). Tuttavia, per il momento, non vi sono dati a sostegno dell'uso clinico di questi farmaci al di fuori di studi clinici. Rammentiamo il risultato negativo dell'erlotinib in pazienti con recidive di GBM. Come riportato all'ASCO 2007 da Martin Van den Bent lo studio di fase II EORTC 26034 ha mostrato una *progression free survival* a 6 mesi (PFS-6) dell' 11.4%, cioè inferiore al risultato delle chemioterapie meno efficaci!

Più interessanti i dati relativi a farmaci con effetto antiangiogenico oppure sull'espressione di geni coinvolti nella sintesi di proteine chiave nel ciclo cellulare (es. il Cilengitide sulle integrine) con risultati apprezzabili in termini di proliferazione e promozione dell'apoptosi. Uno studio pilota, ancora una volta condotto da R. Stupp a Losanna, ha mostrato che il Cilengitide, aggiunto alla combinazione RT+TMZ, migliora ulteriormente la sopravvivenza. Sono vivi a 1 anno il 67% dei pazienti e la mediana non è stata raggiunta! Tuttavia l'effetto è evidente solo per i pazienti che esprimono la già citata ipermetilazione dell'MGMT. Lo studio cooperativo internazionale CENTRIC, coordinato da Roger Stupp per l'EORTC, e al quale prenderemo parte anche in Ticino, è volto a esplorare il ruolo del Cilengitide in aggiunta al regime oggi ritenuto standard (RT+TMZ) in pazienti operati per GBM che presentano ipermetilazione dell'MGMT, con la speranza di ottenere un ulteriore miglioramento della sopravvivenza.

Poiché i pazienti che presentano que-

sta alterazione dell'MGMT sono solo il 45% per la maggior parte degli altri casi si studieranno combinazioni differenti, anche se un minore beneficio è stato dimostrato con il TMZ anche per pazienti senza ipermetilazione MGMT. Il nostro centro IOSI prenderà parte come coordinatore, insieme a W. Wick, allo studio EORTC TORISEL, che è volto appunto al trattamento dei pazienti affetti da GBM che non presentano l'ipermetilazione dell'MGMT, con una combinazione di RT e un nuovo farmaco recettoriale.

Nonostante i successi citati la percentuale di pazienti che sviluppano recidive e che muoiono a causa della malattia rimane a tutt'oggi elevatissima.

Il trattamento delle recidive da risultati purtroppo estremamente deludenti. Nel caso del GBM anche il trattamento aggressivo delle recidive, con resezione e ripresa della chemioterapia, raramente conferisce sopravvivenze superiori a 6 mesi. I migliori standard di chemioterapia palliativa sono oggi considerati il re-challenge con il temozolomide (ripresa dopo sospensione di almeno 6-8 mesi) l'utilizzo di schemi intensificati ancora di temozolomide (*one week on/one week off* di W. Wick et al.) e la combinazione di nuovi farmaci, come l'associazione Irinotecan e Bevacizumab, descritto da Vredemburgh, et al<sup>27,28</sup>.

Con le menzionate combinazioni, la PFS-6 in pazienti con recidiva di GBM raggiunge il 44-46%. Questo risultato è da considerare un successo se si paragona con dati precedenti sulle nitrosuree e sulla procarbazine, nei quali la PFS-6 difficilmente superava il 25% dei pazienti. Si deve inoltre sottolineare la migliore tollerabilità delle nuove chemioterapie, rispetto ai precedenti standard<sup>28</sup>.

Uno studio del MRC presentato all'EANO 2008 da M. Brada ha tuttavia evidenziato nella recidiva l'equivalenza di PCV e TMZ nelle recidive di gliomi maligni (75% GBM). La sopravvivenza

mediana si aggirava tra 6 e 7 mesi e la tossicità di grado III e IV era simile per i tre tipi di terapia. Tuttavia si deve sottolineare il fatto che il PCV utilizzato nell'UK è leggermente meno intenso e quindi forse meno tossico di quello standard descritto da Levin.

Per i pazienti con astrocitomi anaplastici la risposta terapeutica delle recidive è migliore. Ad esempio nel già citato lavoro di Vredemburgh et al per i pazienti affetti da astrocitomi anaplastici trattati alla recidiva con Irinotecan e Bevacizumab la PFS6 è stata del 61% (43% per il GBM). Infine, sia l'esperienza clinica, sia gli studi, suggeriscono risultati nettamente migliori per pazienti con oligodendrogliomi anaplastici, nei quali spesso vediamo sopravvivenze che vanno oltre i 5 anni dopo la recidiva<sup>11</sup>.

Visto l'elevato tasso di recidive, nella comunità neuro-oncologica, si suggerisce la necessità di adottare terapie di mantenimento prolungate; facciamo a tale proposito riferimento allo studio in corso per il trattamento postoperatorio dell'astrocitoma anaplastico che prevede un braccio sperimentale di chemioterapia con TMZ intensificato e prolungato a un anno, contro lo standard di 6 mesi.

### **Astrocitomi a basso grado di malignità e oligodendrogliomi**

Nonostante la terapia standard sia oggi ritenuta la chirurgia, seguita dalla radioterapia (cfr sopra) la chemioterapia è stata esplorata anche per gli astrocitomi a basso grado di malignità, soprattutto con l'intento di rinviare la radioterapia, che comporta un certo rischio di neuro-tossicità. Risultati promettenti con il PCV e poi con il TMZ hanno portato all'esplorazione di strategie nuove, come ad esempio nello studio EORTC 22033, nel quale viene randomizzata la chemioterapia con TMZ vs RT. Tuttavia a tutt'oggi la chemioterapia per gli astrocitomi WHO II è da considerare sperimentale o da utilizzare in casi estremamente

selezionati al di fuori degli studi clinici. Gli oligodendrogliomi a basso grado di malignità hanno una prognosi migliore, in particolare se presentano la codelezione 1p/19q. Esperienze con la chemioterapia hanno dimostrato prolungate remissioni, per oltre 10 anni in caso di recidive o progressione di malattia residua post-operatoria. Tuttavia anche in questo caso è necessario studiare il reale ruolo della chemioterapia paragonata alla RT, preferibilmente nell'ambito di studi randomizzati.

#### **4.4 Trattamento multimodale e coordinamento degli interventi**

Tenendo conto della complessità di queste patologie è irrinunciabile il ricorso all'intervento di diversi specialisti. Il lavoro di un gruppo multidisciplinare con formazione specifica è essenziale e la disponibilità di strutture e apparecchiature idonee per la diagnostica, il trattamento chirurgico, radiante e citostatico, seguito dal momento riabilitativo e non di rado per una adeguata palliazione.

In questo senso è molto importante un adeguato coordinamento degli interventi diagnostici e terapeutici. La principale acquisizione terapeutica in neuro-oncologia negli ultimi 20 anni è stato il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti affetti da glioblastoma e il ruolo prognostico dell'ipermetilazione dell'MGMT. Il successo del trial clinico di Roger Stupp e collaboratori (EORTC 22981) nel quale la nuova combinazione è stata testata, che ha stabilito un nuovo standard terapeutico e posto le basi per le ricerche future, è stato possibile solo grazie al corretto coordinamento e all'impegno di centinaia di ricercatori in Europa e Canada<sup>24</sup>. A ciò si aggiunge inoltre l'impegno e la fiducia accordati da centinaia di pazienti e delle loro famiglie, che si sono affidati ai loro medici, nella speranza di maggiore efficacia della terapia, ma anche nella consapevolezza della necessità della ricerca clinica.

Vi è infine da menzionare l'aspetto della terapia di supporto e la necessità di una sufficiente conoscenza di aspetti farmacologici complessi, che tengano conto delle possibili interazioni tra anti-epilettici, steroidi e citostatici. Ad esempio il frequente uso oggi di farmaci recettoriali nei trials clinici, rende indispensabile abbandonare in pazienti neuro-oncologici l'uso di antiepilettici e altri farmaci che causano induzione enzimatica come la fenitoina e la carbamazepina. Sono preferibili i nuovi antiepilettici, come il levetiracetam, per il quale è anche recentemente stata introdotta la forma parenterale.

#### **5. Discussione e conclusioni**

Grazie alle acquisizioni degli ultimi 5 anni, è stato realizzato un miglioramento significativo della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti colpiti da neoplasie primitive del SNC. L'uso del Temozolomide in associazione a chirurgia e radioterapia ha permesso di prolungare la sopravvivenza media riducendo la tossicità. Nuove combinazioni con farmaci recettoriali (il Cilengitide ad esempio) sono promettenti. La conoscenza più approfondita dei meccanismi biologici alla base del comportamento clinico di queste neoplasie e dei loro marcatori diagnostici, come l'ipermetilazione MGMT la codelezione 1p/19q, promettono già oggi di ottenere un netto beneficio terapeutico in alcune sottopopolazioni. Saranno necessarie terapie differenti per i pazienti la cui malattia presenta un diverso assetto genetico, che secondo le stime più accreditate rappresentano circa il 55% dei casi.

Al fine di guadagnare tempo e salvare vite, i futuri progetti di ricerca dovranno tener conto di questi fattori nella selezione dei pazienti per i trials clinici. Ad esempio nei futuri protocolli, le più importanti associazioni soprannazionali come l'EORTC hanno previsto una stratificazione o addirittura trials clinici

paralleli per patologie simili, ma con differente assetto genetico.

Tutto ciò rende necessario anche a livello territoriale ristretto un opportuno coordinamento per poter garantire l'accesso della popolazione alle adeguate terapie e la partecipazione a protocolli di ricerca clinica, in modo da poter offrire ai pazienti nuovi e sempre più aggiornati standard terapeutici e di contribuire in modo concreto all'avanzamento della medicina in questo settore critico.

Anche in Ticino, grazie al contributo di vari specialisti, è presente una équipe multidisciplinare che opera nei diversi settori della neuro-oncologia (diagnostica molecolare e patologia, diagnostica per immagini, neurochirurgia, neurologia, oncologia medica, medicina palliativa, psico-oncologia, riabilitazione, radio-oncologia, registro tumori). I casi sono sottoposti all'attenzione del team neuro-oncologico per lo più nel corso del tumor-board di neuro-oncologia che si tiene all'Ospedale Regionale di Lugano tutti i martedì alle ore 16:30. Oltre allo standard terapeutico aggiornato, è garantita la connessione con organismi nazionali (SAKK) e internazionali (EORTC) per il trattamento dei pazienti nell'ambito di protocolli multicentrici, e una connessione con centri universitari di Losanna, Ginevra e Zurigo, e col centro Protoni di Villigen, per poter estendere la disponibilità di presidi terapeutici.

Un contributo alla ricerca fondamentale è garantito dall'accordo tra Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Neurochirurgia e Istituto Cantonale di Patologia.

In tutto questo è estremamente importante dare valore al contributo di chi offre il proprio servizio, oltre agli specialisti, i medici di base, le infermiere, i tecnici di radiologia e radioterapia e i fisioterapisti. Non ci stancheremo di ricordare come spesso i pazienti abbiano bisogno di essere ascoltati e necessitino anche di un sorriso

oltre alla competenza scientifica e tecnica.

Vorremmo infine ringraziare tutti i pazienti e le loro famiglie che hanno mostrato fiducia nei confronti di chi li cura e per il coraggio che dimostrano ogni giorno nella lotta contro queste difficili malattie. La loro fiducia contribuisce a dare forza e decisione per continuare a lavorare in un settore che chiede molte energie a chi vi opera.

Gianfranco Pesce, Duccio Boscherini, Vittoria Martin, Antonella Salatino, Simonetta Mauri, Alessandra Spitale, Andrea Bordini, Antonella Richetti, Silvia Tschuor, Rolf Wyttenbach, Luca Mazzucchelli and Rezio Renella

1. Radio-Oncologia Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, 6500 Bellinzona
2. Neurochirurgia, Ospedale Regionale 6900 Lugano
3. Istituto Cantonale di Patologia, 6600 Locarno
4. Registro Tumori Canton Ticino, Istituto Cantonale di Patologia, 6600 Locarno
5. Istituto di Radiologia Diagnostica, ORL 6900 Lugano
6. Istituto di Radiologia Diagnostica ed internistica, ORBV, 6500 Bellinzona

Si ringrazia la Signora Barbara Begni per il lavoro di battitura.

**Bibliografia selezionata**

1. Victor A Levin, ed. Cancer in the nervous system. Churchill Livingstone, 1995
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds.). WHO Classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon (2007)
3. David N. Louis, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol (2007) 114:97-109

4. Nader Senai, et al. Neural Stem Cells and the origin of gliomas. N Engl J Med 2005;353:811-22.
5. Peter D. Inskip, et al. Cellular Telephone use and Brain Tumor. N Engl J Med, Vol. 344, No. 2, January 11, 2001
6. Yan H, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med. 2009 Feb 19; 360(8):765-73
7. Lisa M De Angelis, Brain Tumors. N Engl J Med, Vol. 344, No. 2, January 11, 2001
8. Patrick Y. Wen, M.D., and Santosh Kesari, PhD: Malignant Gliomas in Adults. Medical Progress. N Engl J Med 359;492-507, July 31, 2008
9. Nicholas A. Butowski, et al., Diagnosis and Treatment of Recurrent High-Grade Astrocytoma, J Clin Oncol 24:1273-1280. © 2006
10. J. Gregory Cairncross, et al., Specific Genetic Predictors of Chemotherapeutic Response and Survival in Patients With Anaplastic Oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst 1998;90:1473-9
11. Gregory Cairncross, et al., Phase III Trial of Chemotherapy Plus Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone for Pure and Mixed Anaplastic Oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. J Clin Oncol 24:2707-2714. © 2006
12. Dietmar Krex, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. Brain (2007), 130, 2596-2606
13. Nader Senai, et al. Functional Outcome after Language Mapping for Glioma Resection N Engl J Med 2008;358:18-27
14. Duffeau H, et al. Resection of 52 insular WHO II gliomas. Proceedengs of European association of Neuro-Oncology, Barcellona, 2008
15. Petrovich Z., et al. Combined Modality Therapy of Central Nervous System Tumors. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2001
16. Calvo W, et al. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays. Br J Radiol. 1988 Nov;61(731):1043-52
17. Normand Laperriere, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults a systematic review Radiotherapy and Oncology September 2002, Vol. 64, Issue 3, Pages 259-273
18. Florence Keime-Guibert, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med 2007;356:1527-35.
19. Karim AB, et al. A Randomised Trial on dose-response in radiation therapy of low grade cerebral glioma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 36:549-556, 1999
20. Francesco Pignatti, et al. Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Cerebral Low-Grade Glioma J Clin Oncol 20:2076-2084. © 2002
21. M. Tsao, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 1, pp. 47-55, 2005
22. Fine HA, 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.
23. Medical Research Council Brain Tumour 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 19:509-518. © 2001
24. Roger Stupp, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:987-96.
25. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):997-1003.
26. Wick W, et al. NOA-04 Randomized Phase III Study of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With PCV or Temozolomide. Proceedings of American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, 2008
27. James J Vredembourgh, et al. Phase II Trial of Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma. Clin Cancer Res 2007;13(4) February 15, 2007
28. Roger Stupp, et al. Chemoradiotherapy in glioma. Standard of care and future directions. J Clin Oncol 25:4127-4136. © 2007