



Regione Piemonte
Assessorato alla Sanità
COR
Commissione Oncologica Regionale



Rete Oncologica del Piemonte e
Valle d'Aosta

TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

LINEE DI INDIRIZZO SUI PROFILI DIAGNOSTICO- TERAPEUTICI

Dicembre 2008

COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

- R. Soffietti – Neuro-Oncologia, AOU San Giovanni Battista, Torino (Coordinatore)
- R. Rudà – Neuro-Oncologia, AOU San Giovanni Battista, Torino (Segretario)
- O. Alabiso – Oncologia Medica, Ospedale Maggiore/Università, Novara
- P. Cassoni – Anatomia Patologica, AOU San Giovanni Battista, Torino
- A. Ducati – Neurochirurgia, AOU San Giovanni Battista, Torino
- G. Faccani – Neurochirurgia, Ospedale CTO, Torino
- C. Fillini – Radioterapia, Ospedale S. Croce, Cuneo
- C. Geda – Neurologia, Ospedale di Ivrea e di Chivasso
- M. Krengli – Radioterapia, Ospedale Maggiore/Università, Novara
- M. Lanotte – Neurochirurgia, AOU San Giovanni Battista, Torino
- I. Morra – Anatomia Patologica, Ospedale Regina Margherita, Torino
- U. Ricardi – Radioterapia, AOU San Giovanni Battista, Torino
- C. Valentini – Neuroradiologia, Ospedale CTO, Torino
- P. Versari – Neurochirurgia, Ospedale S. Biagio, Alessandria

HANNO CONTRIBUITO ALLA ELABORAZIONE DI PARTI SPECIFICHE E/O ALLA
REVISIONE FINALE DEL DOCUMENTO:

M. Airoidi – Oncologia Medica, AOU San Giovanni Battista, Torino

C. Bernucci – Neurochirurgia, Ospedale S. Croce, Cuneo

R. Boldorini – Anatomia Patologica, Ospedale Maggiore/Università, Novara

G. B. Bradac – Neuroradiologia, AOU San Giovanni Battista, Torino

S. Bretti – Oncologia Medica, Ospedale di Ivrea / Chivasso

L. Ciuffreda – Oncologia Medica, AOU San Giovanni Battista, Torino

A. Comino – Anatomia Patologica, Ospedale S. Croce, Cuneo

S. Gribaudo – Radioterapia, Ospedale S. Anna, Torino

S. Grottoli – Endocrinologia, AOU San Giovanni Battista, Torino

G. Malinverni – Radioterapia, IRCC Candiolo / Ospedale Mauriziano, Torino

M. Merlano – Oncologia Medica, Ospedale S. Croce, Cuneo

C. Mocellini – Neurologia, Ospedale S. Croce, Cuneo

C. Scamoni – Neurochirurgia, Ospedale Maggiore, Novara

P. Sciacero – Radioterapia, Ospedale di Ivrea

SI RINGRAZIA IL CPO PER L'ELABORAZIONE DEI DATI EPIDEMIOLOGICI REGIONALI

INDICE

1. PROCESSO DI REVISIONE E ELABORAZIONE	6
2. METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI	7
3. PRINCIPI GENERALI DI DIAGNOSI	9
3.1. DIAGNOSI CLINICO-RADIOLOGICA	9
3.2. DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA E FATTORI MOLECOLARI PROGNOSTICO-PREDITTIVI	12
4. PRINCIPI GENERALI DI TRATTAMENTO	14
4.1. CHIRURGIA	14
4.2. RADIOTERAPIA	18
4.3. CHEMIOTERAPIA E TERAPIE TARGET	24
5. OPZIONI TERAPEUTICHE SPECIFICHE	26
5.1.A. GLIOBLASTOMA MULTIFORME (grado IV WHO)	27
5.1.B. ASTROCITOMA ANAPLASTICO (grado III WHO)	31
5.1.C. ASTROCITOMA (grado II WHO)	32
5.1.D. GLIOMATOSI (grado III WHO)	34
5.1.E. OLIGODENDROGLIOMA E OLIGOASTROCITOMA ANAPLASTICO (grado III WHO)	35
5.1.F. OLIGODENDROGLIOMA E OLIGOASTROCITOMA (grado II WHO)	36
5.1.G. GLIOMI DEL TRONCO	37
5.1.H. EPENDIMOMA (grado II WHO) E EPENDIMOMA ANAPLASTICO (grado III WHO)	38
5.1.I. TUMORI MIDOLLARI	40
5.1.L. MEDULLOBLASTOMA	41
5.1.M. TUMORI DEL PARENCHIMA PINEALE	43
5.1.N. NEOPLASIE A CELLULE GERMINALI	44
5.1.O. LINFOMA CEREBRALE PRIMITIVO	45
5.1.P. MENINGIOMA	48
5.1.R. NEURINOMA (SCHWANNOMA)	49
5.1.S. CORDOMA	50

5.1.T. TUMORI DELLA REGIONE SELLARE	51
5.1.U. METASTASI CEREBRALI	52
5.1.V. MENINGITE NEOPLASTICA	57
5.1.Z. COMPRESSIONE MIDOLLARE METASTATICA	59
6. TERAPIA ANTIEDEMIGENA	61
7. TERAPIA ANTIEPILETTICA	62
ALLEGATO 1	63
ALLEGATO 2	67
ALLEGATO 3	68
ALLEGATO 4	69
ALLEGATO 5	72
ALLEGATO 6	77

1. PROCESSO DI REVISIONE E ELABORAZIONE

Il presente documento ha come base di partenza il documento elaborato nel 2000, modificato e ampliato per esigenze di aggiornamento scientifico e adeguamento al contesto organizzativo della Rete Oncologica Regionale.

Sono state prese in considerazione Linee Guida da organismi/società nazionali e internazionali e gruppi cooperativi nazionali e internazionali, in particolare: NCCN Guidelines; Nice Guidelines; EFNS (European Federation Neurological Societies) Guidelines; ESMO (European Society for Medical Oncology) Recommendations; Low Grade Glioma Network; Linee Guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica); Linee Guida AINO (Associazione Italiana di Neuro-Oncologia).

Sono stati inoltre analizzati i seguenti database: Cochrane Library; Medline Ovid; Medline Proquest; Medline EIFL; Embase Ovid; Cancer Net; Science Citation Index.

Il documento finale è articolato in due parti. La prima parte è relativa ai Principi Generali di Diagnosi e Trattamento e il termine di Centro d'Eccellenza indica un centro che impiega metodiche innovative diagnostiche e/o terapeutiche, non considerabili routinarie perché in corso di validazione oppure applicabili a specifici sottogruppi di pazienti. La seconda parte descrive le Opzioni Terapeutiche per i principali tipi di tumore, con relativi livelli di prova di efficacia e grado di raccomandazione.

Seguono n°6 allegati.

2. METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

Per la classificazione delle evidenze e del grado delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo elaborato dal CeVEAS (Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria) ed adottato dal Piano Nazionale Linee Guida.

La qualità delle prove è classificata secondo uno schema in 6 livelli, in base alla qualità metodologica del disegno di studio utilizzato.

Livello delle Prove di Efficacia	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Il grado delle raccomandazioni tiene conto di due fattori principali:

- il livello delle prove scientifiche disponibili;
- la rilevanza che viene attribuita dagli operatori a quella determinata decisione nell'ambito delle scelte possibili.

Il grado delle raccomandazioni è classificato secondo uno schema in 5 livelli che va da "A" a "E", dove "A" indica una raccomandazione positiva, che di norma deve essere applicata ("si deve utilizzare sempre una determinata procedura/intervento") ed "E" una raccomandazione negativa ("non si deve mai utilizzare una determinata procedura/intervento").

Grado delle Raccomandazioni	
A	Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerato.

-
- C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
-
- D La procedura o l'intervento non è raccomandato.
-
- E Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento.
-

La logica di questo schema è che la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura/intervento dipenda da diversi fattori. La qualità delle prove scientifiche a favore o contro è certo una dimensione fondamentale, ma non è l'unica che deve essere considerata, soprattutto in situazioni dove la disponibilità di studi randomizzati e controllati è limitata (per rarità della condizione o per scarsa fattibilità di studi sperimentali). Vanno infatti considerati altri fattori come, per esempio il peso assistenziale di uno specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento, le preferenze ed i valori sociali e culturali percepiti.

Alcune parti del documento sono state evidenziate come "Norme di buona pratica clinica". Esse comprendono suggerimenti, basati sull'esperienza degli esperti che hanno elaborato il documento, per il miglioramento di tecniche specifiche.

3. PRINCIPI GENERALI DI DIAGNOSI

3.1. DIAGNOSI CLINICO-RADIOLOGICA

La presentazione clinica delle neoplasie cerebrali non differisce da quella di qualsiasi processo occupante spazio, anche non neoplastico. Si distinguono una sintomatologia da ipertensione endocranica (cefalea, vomito a getto, papilledema, alterazione dello stato di coscienza, paresi bilaterale del nervo abducente) e una sintomatologia focale. I sintomi/segni neurologici focali sono in funzione della sede del tumore e della sua velocità di crescita, e sono dovuti alla combinazione di un meccanismo irritativo e distruttivo.

Per quanto riguarda i tumori degli emisferi cerebrali le crisi epilettiche prevalgono nei tumori a lenta crescita (es. astrocitomi, oligodendrogliomi) mentre i deficit neurologici sono più frequenti nei tumori a rapida crescita (maligni). In una minoranza di casi (es. glioblastomi, oligodendrogliomi, metastasi da melanoma o da carcinoma renale) l'esordio della sintomatologia può essere improvviso (ictale), legato ad una emorragia intratumorale. I tumori della regione pineale-lamina quadrigemina realizzano la sindrome di Parinaud (paralisi dello sguardo coniugato di verticalità); i tumori della regione ipofisaria causano soprattutto sintomi endocrini (es. iperprolattinemia, ipopituitarismo) e, quando extrasellari, deficit del campo visivo; i tumori del tronco encefalico realizzano sindromi alterne e quelli del cervelletto disturbi dell'equilibrio e della coordinazione dei movimenti; i tumori del basicranio e quelli dell'angolo ponto-cerebellare determinano deficit di nervi cranici.

Gli esami neuroradiologici di routine per la diagnosi sono la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM), sia basali che dopo somministrazione di mezzo di contrasto (Taveras, 1996; Newton and Jolesz, 2008). La TC evidenzia meglio le erosioni ossee ed eventuali allargamenti dei forami della base cranica. La RM è più sensibile della TC nell'evidenziare lesioni piccole, in particolare se localizzate vicino alla teca cranica, in fossa posteriore, nel tronco, nel midollo spinale e localizzazioni leptomeningee (particolarmente utili a questo scopo le sezioni coronali). L'angiografia cerebrale viene usata molto meno frequentemente che in passato per documentare sia la presenza di circoli patologici (neofornati) nel tumore sia lo spostamento dei vasi normali: le sue informazioni possono essere utili comunque al neurochirurgo nella valutazione di fattibilità e nella programmazione dell'intervento (asportativo o biotico). L'angio-RM può sostituire l'angiografia tradizionale.

In generale nessuna lesione occupante spazio, neoplastica o non neoplastica (es. ascessi, ematomi in fase di organizzazione, lesioni infiammatorie, granulomatose, ecc) ha aspetti neuroradiologici specifici, per quanto alcuni di questi possono essere suggestivi, soprattutto in associazione ai dati clinici (es. età, tipo di sintomi). Le diagnosi differenziali più comuni nella pratica clinica sono quella tra glioblastoma, metastasi e ascesso nel caso di lesioni singole con "enhancement" ad anello

oppure tra glioblastoma multicentrico, linfoma, metastasi e lesioni infiammatorie nel caso di lesioni multiple. La diagnosi definitiva rimane sempre quella istologica, da ottenersi con la procedura ritenuta più sicura (resezione o biopsia).

Nel follow-up dopo terapia le indagini neuroradiologiche (TC e RM) possono essere impiegate per vari scopi: la valutazione del residuo dopo chirurgia; la valutazione della risposta alla radioterapia e/o alla chemioterapia; la diagnosi differenziale tra recidiva (progressione) tumorale e radionecrosi. La valutazione del residuo tumorale dopo chirurgia (in altre parole la valutazione dell'estensione dell'asportazione chirurgica) viene effettuata con TC o RM con contrasto entro 72 ore dall'intervento (cioè prima che si evidenzi il danno alla barriera ematoencefalica che può comportare un "enhancement" che simula un residuo tumorale); per motivi organizzativi la RM in questo setting è ancora relativamente poco usata.

La valutazione del residuo tumorale dopo radioterapia adiuvante, soprattutto se associata a temozolomide, risente nei primi tre mesi del rischio (in circa il 30% dei pazienti) di interpretare come progressione del tumore un quadro legato all'importante danno vasale/parenchimale indotto sul tumore dalle terapie che è invece destinato nel tempo a regredire ("pseudoprogressione") (Brandsma et al, 2008; Brandes et al, 2008).

La valutazione della risposta alla chemioterapia con agenti citotossici convenzionali, sia come salvataggio nelle recidive dopo terapia standard che neoadiuvante (pre-radioterapia) nei tumori non operabili, si basa non solo su criteri clinici, vista la limitata capacità di recupero del tessuto nervoso da un pregresso insulto, ma soprattutto su parametri obiettivamente misurabili, quali l'area o il volume tumorale assumente il contrasto alla TC e/o RM, considerando come "parziale" una risposta caratterizzata da una riduzione del tumore uguale o superiore al 50% (criteri di McDonald et al, 1990). Gli steroidi possono ridurre, oltre che l'edema e l'effetto massa, l'assunzione del mezzo di contrasto alla TC e alla RM, simulando una risposta ai chemioterapici: quest'ultima deve quindi essere valutata quando la dose steroidea è stabile o ridotta. Questi criteri tradizionali di valutazione della risposta non sono applicabili quando si impiegano agenti citostatici, come le terapie target, che possono essere efficaci senza ridurre macroscopicamente la massa tumorale (Chang et al, 2008).

La diagnosi differenziale tra recidiva/progressione e radionecrosi, sia dopo radioterapia standard che dopo radioterapia stereotassica, può essere difficoltosa, in quanto in ambedue le situazioni l'area lesionale può assumere intensamente il mezzo di contrasto, presentare "aree di necrosi" ed essere circondata da importante edema.

Il clinico ha oggi a disposizione diverse tecniche avanzate di Risonanza Magnetica (neuroimmagine funzionale) in grado di aggiungere all'imaging tradizionale informazioni metaboliche, microstrutturali e funzionali dei tessuti in esame. Esse possono permettere un miglioramento della diagnosi differenziale tra lesioni neoplastiche e non neoplastiche alla diagnosi, una più precisa caratterizzazione preoperatoria in termini di tipo istologico, grado di malignità e margini rispetto al

tessuto cerebrale sano, e una più adeguata valutazione della risposta/tossicità (inclusa radionecrosi) dopo le terapie (Cao et al, 2006).

La Spettroscopia (MRS) è una tecnica che permette di registrare i diversi pattern spettrali di un tessuto in base alla diversa distribuzione di vari metaboliti, quali N-acetilaspato e creatina (elevati nel tessuto cerebrale sano) e colina e lattato (elevati nei tessuti tumorali).

La RM diffusione valuta l'entità e la direzione del movimento delle molecole di H₂O all'interno dei tessuti. Tutti i tessuti hanno un coefficiente di diffusione (ADC) che dipende dalla viscosità e dalla temperatura e varia nelle differenti condizioni patologiche. Tale metodica è particolarmente utile nella pratica clinica per la diagnosi differenziale delle lesioni "ad anello" (nei glioblastomi e nelle metastasi il centro necrotico è ipointenso con aumentati valori di ADC, mentre negli ascessi piogenici il centro è iperintenso e i livelli di ADC sono ridotti). Permette inoltre di distinguere l'edema citotossico da quello vasogenico.

La RM perfusione valuta il volume ematico cerebrale relativo (rCBV) ed è il correlato di immagine della densità microvascolare: quindi è un marker indiretto della neoangiogenesi tumorale.

Tra le metodiche di Medicina Nucleare, la PET con FDG è particolarmente utile per la diagnostica differenziale tra recidiva ("calda") e radionecrosi ("fredda") e la valutazione seriata degli astrocitomi di basso grado ("freddi") in rapporto alla trasformazione maligna (comparsa di aree "calde"). Negli ultimi anni vi è un interesse crescente per la metionina quale tracciante per la valutazione metabolica dei gliomi, soprattutto di basso grado; tale metodica è per ora riservata a Centri di Eccellenza.

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la trattografia (DTI) sono utili per il planning neurochirurgico in quanto permettono di valutare i rapporti anatomici tra le lesioni tumorali e le aree corticali eloquenti (motoria, linguaggio, visiva) e i fasci di fibre sottocorticali rispettivamente.

3.2. DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA E FATTORI MOLECOLARI PROGNOSTICO-PREDITTIVI

La diagnosi anatomico-patologica delle neoplasie cerebrali deve prevedere, accanto all'inquadramento nosografico delle lesioni, l'attribuzione del grado di malignità, poiché esso influenza la prognosi e le scelte terapeutiche. Ogni tipo tumorale possiede inoltre caratteristiche topografiche proprie, che entro certi limiti possono influenzare la prognosi condizionando la maggiore o minore aggredibilità chirurgica (es. tumori situati sulla linea mediana, tumori dell'area pineale, tumori intraventricolari).

Dal punto di vista della significatività della diagnosi istologica e del grado di malignità si possono distinguere due gruppi di tumori:

- A. tumori disomogenei, in cui possono coesistere aree a differente grado di anaplasia-malignità, per cui la diagnosi istologica effettuata su una parte non necessariamente vale per tutta la neoplasia (es. astrocitomi e oligodendrogliomi con loro varianti anaplastiche, glioblastomi "secondari").
- B. tumori omogenei, in cui la diagnosi istologica effettuata su una parte vale per tutta la neoplasia (germinomi, linfomi, gran parte dei medulloblastomi).

Il problema di fondo è rappresentato dal fatto che il campione proveniente dalla sala operatoria può non avere un'estensione tale da garantire la diagnosi di tipo e grado di malignità, specie per i tumori del gruppo A, poiché alcuni di questi tumori (es. astrocitomi ed oligodendrogliomi) possono subire una trasformazione maligna nel corso del tempo, che necessariamente non si manifesta in tutta la neoplasia contemporaneamente. Nel caso in cui il prelievo operatorio sia di scarsa estensione, vi sono due problematiche importanti:

- a) che non siano comprese nel materiale prelevato aree di tumore maligno presenti in altre parti della neoplasia;
- b) più raramente, che venga erroneamente diagnosticato come maligno un tumore in cui alcune delle poche cellule disponibili abbiano nuclei atipici (si ricorda che questi sono frequenti in astrocitomi completamente benigni).

Per cercare di ovviare a questi inconvenienti e formulare una diagnosi anatomopatologica attendibile, è estremamente importante l'integrazione dei dati istopatologici con i dati clinici e neuroradiologici.

E' da ricordare che i preparati estemporanei intraoperatori hanno una validità per la diagnosi di "tipo" non superiore all'80%; quella di malignità è ancora inferiore.

In conclusione, i prelievi chirurgici (tradizionali o stereotassici) se sono di dimensioni molto limitate e/o non sono multipli (in modo da "mappare" la neoplasia) oppure se non forniscono il massimo grado di malignità (nei tumori potenzialmente disomogenei), non consentono una diagnosi di certezza.

In generale è consigliabile che la diagnosi di tipo tumorale e di grado di malignità venga effettuata sulla base delle indicazioni fornite dalla classificazione della WHO, 2007 (Allegato 1). Per alcuni tipi tumorali (es. tumori oligodendrogliali, tumori ependimali) la diagnosi di malignità può essere problematica, in quanto i criteri istologici per il suo riconoscimento non sono univoci.

Per una migliore precisazione dell'aggressività del tumore sono utili tecniche immunohistochimiche per l'evidenziazione di markers di proliferazione, quale il Ki 67 clone MIB.1 in quanto l'indice di marcatura tende a correlare con la malignità. Tuttavia, l'uso dell'indice nel caso singolo non è sempre predittivo, perché può esistere una sovrapposizione parziale dei valori dell'indice fra le varianti non anaplastiche e quelle anaplastiche. La soglia del Ki67 è comunemente stabilita nel 3-5%, con valore predittivo diverso nei vari istotipi (maggiore negli astrocitomi di basso grado e nei meningiomi).

Nel caso di metastasi cerebrali da tumore ignoto la morfologia tradizionale non è dirimente per identificare la sede del tumore primitivo. L'uso di alcuni markers immunohistochimici (ad es. TTF1 per i tumori del polmone e HMB45 per i melanomi) può comunque orientare verso una ricerca preferenziale della sede di origine del tumore.

Alcune alterazioni molecolari possono essere usate come complemento diagnostico e/o come fattore prognostico e/o come fattore predittivo della risposta alle terapie. L'esempio più tipico è la perdita di eterozigotà ("delezione") sul cromosoma 1p e 19q, che si associa più spesso al fenotipo oligodendrogliale e predice sia una migliore prognosi che una maggiore risposta alla chemioterapia con agenti alchilanti (Reifenberger and Louis, 2003; Cairncross et al, 1998-2006; Van den Bent et al, 2006; Kaloshi et al, 2007; Weller et al 2007). L'analisi dello stato 1p/19q sta ormai entrando nella pratica routinaria dei Laboratori di Patologia e/o Biologia Molecolare delle Istituzioni con importante attività neurochirurgica. Un altro esempio è rappresentato dallo stato di metilazione del promoter del gene per MGMT (metilguanina–metiltransferasi), una proteina implicata nella riparazione del danno da alchilanti al DNA: è dimostrato che tra i pazienti con glioblastoma, quelli con metilazione del promoter hanno una più lunga sopravvivenza ed una miglior risposta alla chemioterapia con agenti alchilanti (Hegi et al, 2005). A tutt'ora la determinazione dello stato MGMT non è richiesta nella pratica ordinaria (Stupp et al, 2008), ad eccezione di situazioni particolari (v. Opzioni Terapeutiche nel Glioblastoma).

Negli allegati 2 e 3 sono riportate in dettaglio le metodiche di esecuzione delle diagnosi morfologiche e le tecniche di biologia molecolare.

4. PRINCIPI GENERALI DI TRATTAMENTO

4.1. CHIRURGIA

L'asportazione chirurgica è da considerare l'opzione terapeutica di prima scelta per la maggior parte degli oncotipi con l'obiettivo di essere il più radicale possibile e, nello stesso tempo, di preservare le funzioni neurologiche (Kaye and Laws, 2001). Solo negli ultimi decenni tale concetto risulta più largamente applicabile grazie all'enorme sviluppo delle tecniche neuroradiologiche, neuroanestesiologiche e neurochirurgiche.

La diffusione di esami diagnostici pre-operatori che permettono una visualizzazione diretta del parenchima cerebrale e delle lesioni neoplastiche, quali la TC e la RM, ha permesso di ridurre in modo significativo la morbidità dell'approccio chirurgico grazie a una migliore valutazione anatomica della lesione e ad una più attendibile previsione della sua natura istologica.

Grazie allo sviluppo della Neuroanimazione è oggi possibile minimizzare i rischi intra- e post-operatori di lesioni situate in aree critiche, un tempo ritenute inoperabili.

Il miglioramento delle tecniche di Anestesia ha contribuito a rendere più sicure le procedure chirurgiche con monitoraggi, anche invasivi, che consentono di realizzare una vera "neuroprotezione" e una prevenzione del danno secondario al trauma chirurgico.

L'affinamento delle tecniche neurochirurgiche con l'uso routinario del microscopio operatorio, della coagulazione bipolare, dell'aspiratore ultrasonico, dell'endoscopio operatorio, dei monitoraggi neurofisiologici intraoperatori e dei sistemi di Neuronavigazione ha consentito la diffusione della chirurgia dei tumori cerebrali come pratica corrente in tutti i Centri neurochirurgici.

Il Neuronavigatore si basa sull'uso delle moderne tecniche di neuroimaging del cervello e del midollo spinale (TC, RM, angiografia) per guidare in modo preciso e sicuro il neurochirurgo, dapprima nella pianificazione e simulazione dell'intervento, e, successivamente, nell'esecuzione dello stesso. Il sistema si basa sull'acquisizione dei dati neuroradiologici su una work-station in grado di fornire ricostruzioni tridimensionali delle strutture anatomiche normali e della lesione da asportare. Questo consente al chirurgo di pianificare l'intervento scegliendo la via di aggressione ideale e meno traumatica per il paziente. Successivamente, durante la procedura chirurgica, grazie ad un sistema a guida ottica con telecamere, vengono fornite al chirurgo continue informazioni in tempo reale dell'esatta posizione degli strumenti chirurgici rispetto alle strutture anatomiche e alle lesioni da trattare e dell'entità dell'asportazione chirurgica. Tutto ciò consente di ottenere una chirurgia mini-invasiva con notevole beneficio in termini di risultati e morbidità per il paziente e una riduzione dei tempi di degenza e quindi dei costi.

Il Neuronavigatore trova elettiva indicazione nell'aggressione chirurgica di lesioni del basicranio e di lesioni profonde o sottocorticali, anche se localizzate in zone critiche.

I più recenti progressi delle tecniche neurochirurgiche nel settore oncologico sono l'awake surgery, l'uso dell'acido 5-amino levulinico (5-ALA), della video-angiografia con indocianina verde, dell'imaging intraoperatorio (TC, RM). Si tratta di tecniche utilizzate al momento attuale in Centri di Eccellenza, ma in via di più ampia implementazione nelle strutture neurochirurgiche.

L'awake surgery è una tecnica che, utilizzando i principi della Monitored Anaesthesia Care (MAC) e i monitoraggi neurofisiologici intraoperatori, consente di mantenere il paziente cosciente durante alcune fasi dell'intervento chirurgico e di poter quindi controllare determinate funzioni cerebrali (ad es. linguaggio, movimento) (Duffau, 2007). Essa si basa sul fatto che il cervello non è un organo sensibile. La tecnica consente l'aggressione chirurgica di lesioni situate in aree cerebrali eloquenti con una maggiore radicalità e minor morbidità post-operatoria.

L'acido 5-aminolevulinico è utilizzato intraoperatoriamente per identificare eventuali persistenze di residui della lesione tumorale al fine di ottimizzarne la rimozione. Dopo la somministrazione il 5-ALA si accumula nelle cellule dei gliomi maligni e viene convertito in porfirine. Utilizzando un microscopio operatorio con specifico software e luce blu-violetta, l'operatore è in grado di visualizzare i residui neoplastici e completare l'asportazione della lesione in modo più radicale (Stummer et al, 2006).

L'indocianina verde è un colorante iniettabile usato per indagini del flusso ematico a livello di diversi organi (cuore, cervello, fegato, occhio). La video-angiografia permette la visualizzazione della pervietà dei vasi, dopo somministrazione e.v. del colorante, grazie all'utilizzo di microscopio operatorio con opportuno software e telecamera all'infrarosso. L'applicazione è particolarmente importante per la visualizzazione dei vasi arteriosi e venosi nella chirurgia dei meningiomi.

L'imaging intraoperatorio (TC, RM) consente al neurochirurgo di eseguire una vera chirurgia computer-guidata real-time, poiché i dati di Neuronavigazione possono essere "attualizzati" in tempo reale e non sulle immagini del pre-operatorio.

Gli obiettivi principali del trattamento chirurgico dei tumori cerebrali sono: ottenere una corretta diagnosi istologica; controllare la sintomatologia ingravescente legata all'aumento della pressione endocranica ripristinando una normale circolazione liquorale, ove compromessa; ridurre l'edema perilesionale; migliorare la qualità di vita controllando i sintomi e segni neurologici focali determinati dalla neoplasia; ottenere la completa asportazione delle cellule neoplastiche nelle lesioni benigne o la massima riduzione possibile del loro numero nelle forme maligne, onde favorire l'efficacia delle successive terapie adiuvanti. Nelle forme maligne solo una citoreduzione

superiore al 95% è in grado di migliorare la prognosi e assicurare un significativo miglioramento della qualità di vita.

CORRETTA DIAGNOSI ISTOLOGICA

E' un obiettivo fondamentale della terapia chirurgica in quanto l'esatta diagnosi istologica consente di formulare una prognosi attendibile e di indirizzare adeguatamente le terapie multidisciplinari successive.

Nei casi di neoplasie non suscettibili di una asportazione chirurgica tradizionale si ricorre alla biopsia stereotassica. Il principio è quello di raggiungere una lesione endocranica determinandone l'esatta posizione nello spazio con le 3 coordinate cartesiane. Il valore numerico delle 3 coordinate viene trasposto sull'arco del casco stereotassico consentendo all'operatore di raggiungere con una tolleranza di circa 1 mm il bersaglio prescelto.

La tecnica viene utilizzata per l'esecuzione di biopsie di neoplasie situate generalmente in posizione profonda e difficilmente trattabili con aggressione diretta (gangli della base, regione talamo-ipotalamica, tronco encefalico). L'accuratezza di questa metodica nel riconoscimento del tipo istologico è elevata (dall'80 al 90%); l'accuratezza nel riconoscimento del grado di malignità è minore per il rischio di errori di campionatura. La collaborazione intraoperatoria tra neurochirurgo, neuroradiologo e neuropatologo è di basilare importanza per ridurre al minimo i casi di mancata diagnosi. La possibilità di un immediato riscontro istologico permette di identificare i casi in cui è opportuno procedere a un più esteso campionamento (ad esempio lesioni di basso grado) per evitare di sottostimare la eventuale malignità della lesione e quelli nei quali sono già sufficienti 2 o 3 prelievi per ottenere una diagnosi certa di natura e di grading.

Di recente vengono eseguite di routine biopsie frameless, eseguite con il Neuronavigatore e senza l'uso di caschi meccanici. La tecnica offre una accuratezza quasi del tutto sovrapponibile a quella offerta dalle procedure con casco stereotassico, ma con il vantaggio di una migliore compliance del paziente. Le lesioni endoventricolari o paraventricolari non suscettibili di exeresi radicale possono essere biopsiate con chirurgia endoscopica.

CONTROLLO DELL'IPERTENSIONE ENDOCRANICA

L'aumento della pressione endocranica viene controllato con interventi chirurgici di derivazione liquorale, con l'uso dell'iperventilazione e con l'impiego di farmaci quali soluzioni ipertoniche, corticosteroidi e diuretici.

Gli interventi di derivazione liquorale consistono nella creazione artificiale di uno shunt mediante il quale il liquor viene fatto defluire, tramite l'applicazione di cateteri di drenaggio, dai ventricoli cerebrali al torrente circolatorio (derivazione ventricolo-atriale) oppure a un viscere cavo o a una sierosa (derivazione ventricolo-peritoneale). Il deflusso del liquor viene regolato da appositi sistemi valvolari che impediscono che una eccessiva quantità di liquido defluisca troppo rapidamente dal sistema ventricolare causando complicazioni quali ipotensione endocranica o ematomi ex-vacuo.

Una recente moderna alternativa è costituita dall'intervento di ventricolocisternostomia endoscopica, mediante il quale si mette in comunicazione il terzo ventricolo con le cisterne della base, evitando quindi l'impianto di un sistema di derivazione, potenziale fonte di complicanze o malfunzionamenti. La ventricolocisternostomia richiede la pervietà delle cisterne.

MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DI VITA

L'asportazione di neoplasie encefaliche può determinare un miglioramento dei sintomi e segni neurologici focali dovuto alla rapida riduzione della compressione meccanica esercitata dalla neoplasia sulle aree cerebrali circostanti, con conseguente miglioramento della qualità di vita del paziente.

MASSIMA RIDUZIONE DELLA MASSA TUMORALE

La chirurgia delle neoplasie benigne a localizzazione extrassiale è spesso curativa, poiché la presenza di un piano di clivaggio può consentire solitamente al chirurgo un'asportazione radicale.

Le neoplasie intrassiali ad accrescimento infiltrante sono suscettibili di un'asportazione microchirurgica che può definirsi macroscopicamente radicale, ma tale concetto non coincide con la radicalità biologica. In questi casi l'obiettivo principale della chirurgia è quello di ottenere la massima riduzione possibile della massa tumorale poiché quanto minore è il numero di cellule neoplastiche residue tanto maggiore è la possibilità di successo delle terapie adiuvanti. Per quanto spesso non quantificabile, e comunque in assenza di dati provenienti da studi controllati, si ritiene che nei tumori emisferici cerebrali ed in quelli cerebellari, asportazioni subtotali o totali garantiscano una probabilità di più lunga sopravvivenza rispetto ad asportazioni largamente parziali o biotiche. Questo vale sia per i principali istotipi a comportamento aggressivo, quali gliomi maligni, medulloblastomi, metastasi solitarie, purchè adeguatamente trattati con terapie adiuvanti, che per istotipi meno aggressivi, quali gli astrocitomi ben differenziati, di cui più spesso la chirurgia è l'unica modalità terapeutica iniziale.

4.2. RADIOTERAPIA

BASI RADIOBIOLOGICHE

La radioterapia è un trattamento oncologico che prevede l'impiego di radiazioni ionizzanti, ossia di onde elettromagnetiche ad alta energia in grado di indurre un danno a livello del sistema biologico sul quale impattano (Bradley and Mehta, 2005).

Si definiscono radiazioni ionizzanti le radiazioni elettromagnetiche o corpuscolari quali i raggi X, i raggi γ , gli elettroni, gli adroni (protoni, pioni, alcuni ioni leggeri) e i neutroni. In base alla capacità di cedere energia alle strutture che incontrano e quindi di ionizzare, si distinguono radiazioni ad alto o basso LET (= trasferimento lineare di energia): fotoni X e gamma sono radiazioni a basso LET, mentre neutroni e adroni sono particelle ad alto LET. Ne deriva che la diversa capacità ionizzante determina un differente effetto biologico. Al fine di poter paragonare l'effetto di radiazioni differenti è stato definito un parametro di confronto, l' EBR (= Efficacia Biologica Relativa), ottenuto dal rapporto tra una dose di riferimento e la dose della radiazione in studio. Per convenzione i raggi X e gamma hanno EBR uguale ad 1, per cui sono le radiazioni alle quale le altre vengono rapportate.

L'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti è il risultato finale di una serie di fenomeni che si compiono in una successione di tempo più o meno rapida, e che si compongono essenzialmente di tre fasi: fisico, chimico e biologica, con processi di ionizzazione e formazione di radicali liberi ad alta reattività che danneggiano la struttura biologica più importante a livello cellulare, il DNA, generandone rottura della doppia elica o formazione di nuovi legami che compromettono la capacità riproduttiva della cellula stessa. Lo scopo principale delle radiazioni ionizzanti è infatti quello di determinare la morte della cellula bersaglio inducendone l'apoptosi attraverso la distruzione delle sue strutture, o la morte mitotica con blocco definitivo della sua capacità proliferativa.

Il tipo di effetto indotto e la latenza di manifestazione dipendono dalle caratteristiche intrinseche del tessuto irradiato e dalla sua organizzazione proliferativa e strutturale.

Ogni tessuto è contraddistinto da un proprio valore α/β , dove i coefficienti α e β esprimono due diverse modalità di morte cellulare, lineare e quadratica rispettivamente. Tale rapporto influisce in modo determinante sulla sensibilità al frazionamento della dose.

I tessuti con α/β alto (8-10) sono sensibili alla dose totale e meno alla dose per frazione: sono tessuti cosiddetti a risposta rapida, espressione dell'elevata attività proliferativa.

I tessuti con un basso valore α/β (1.5-3) si caratterizzano per una maggiore sensibilità alla dose per frazione, e sono definiti tessuti a risposta tardiva.

Il rapporto α/β , esprimendo la diversa sensibilità al frazionamento, condiziona il tipo di risposta indotta, ed è alla base dei principali modelli matematici di predizione del danno indotto dalle radiazioni, primo fra tutti il Modello lineare quadratico.

Da un punto di vista strutturale, invece si differenziano tessuti ad organizzazione seriale, parallela o mista: in tale organizzazione si inserisce come parametro fondamentale il concetto di “volume”, ossia l’entità di tessuto irradiato. La differente struttura organizzativa spiega quindi le diverse curve di sopravvivenza cellulare, la diversa sensibilità al frazionamento, e la differente tolleranza all’irradiazione dei diversi tessuti.

Il concetto di tolleranza è di grande importanza in radioterapia in quanto la possibilità di erogare una dose ritenuta idonea a provocare la morte delle cellule neoplastiche in un particolare distretto corporeo è limitata dalla tolleranza dei tessuti sani circostanti.

La dose di tolleranza è valutata sempre rispetto ad un determinato tipo di rischio e alla probabilità dello stesso di svilupparsi. Per dose di tolleranza minima (TD5/5) si intende la dose che espone ad un rischio di gravi complicanze non superiore al 5% entro i 5 anni dal trattamento, e per dose di tolleranza massima (TD50/5) la dose per la quale il rischio di gravi complicazioni dopo 5 anni è del 50%.

Si definisce indice terapeutico il rapporto tra la dose di tolleranza dei tessuti sani e la dose letale al tumore: la radiocurabilità di un tumore è tanto maggiore quanto più è elevato l’indice terapeutico.

Le curve dose-risposta sono la modalità più diffusa di rappresentare l’indice terapeutico. Esempio di tali curve sono il TCP (tumour control probability) e NTCP (normal tissue complication probability).

Il sistema nervoso centrale (SNC) è un tessuto a risposta tardiva ad organizzazione strutturale mista, caratterizzato da un rapporto α/β basso ($\alpha/\beta = 2$) e pertanto è sensibile alla dose per frazione.

Studi in vitro hanno dimostrato che le linee cellulari gliomatose sono radioresistenti se paragonate con linee cellulari derivate da tumori radioguaribili. Una dose singola di 2 Gy produce la morte mitotica di meno del 50% delle cellule gliomatose irradiate, mentre uccide il 70-80% delle cellule derivate da un linfoma o da un tumore embrionale, istotipi radiosensibili e considerati guaribili. Tuttavia non ci sono differenze sistematiche tra la radiosensibilità di colture di cellule gliomatose e quelle di cellule derivate da tumori di moderata radioguaribilità, come ad esempio i carcinomi. Questo suggerisce come i risultati ottenuti in vitro non correlino in maniera diretta con la risposta tumorale in vivo, cioè con la risposta clinica.

Come precedentemente descritto la tolleranza alle radiazioni dipende da molteplici fattori: dose totale, dose per frazione, tempo totale di trattamento, volumi irradiati, fattori legati alle caratteristiche del bersaglio, alla qualità delle radiazioni utilizzate e alla presenza di trattamenti aggiuntivi.

Le dosi di tolleranza del tessuto nervoso sano e degli organi a rischio eventualmente compresi nel contesto di un trattamento encefalico, derivano da modelli matematici basati su sperimentazioni cliniche. Si definiscono le dosi di tolleranza nei seguenti limiti di dose:

	TD 5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)	EFFETTO
ENCEFALO			
- 1/3	60	75	Necrosi
- 2/3	50	65	
- in toto	40	60	
TRONCO ENCEFALICO			
- 1/3	60	-	
- 2/3	53	-	
- in toto	50	65	
	TD 5/5 (Gy)	TD 50/5 (Gy)	EFFETTO
RETINA	45	65	Cecità
CRISTALLINO	10	18	Cataratta
NERVO OTTICO – CHIASMA	50	65	Cecità

Tali dosi si riferiscono a trattamenti con frazionamento convenzionale con dosi per frazione di 1.8–2 Gy/die. La dose per frazione assume una rilevanza notevole nell'induzione del danno nel contesto del sistema nervoso centrale, avendo il tessuto cerebrale un valore α/β basso. Nel trattamento di tumori primitivi cerebrali ad intento curativo il frazionamento giornaliero non dovrebbe superare 1.8–2 Gy/die.

Il danno radioindotto è quindi ben caratterizzato sia in termini radiobiologici che istologici. Essendo il tessuto cerebrale un tessuto a risposta tardiva, la morbilità clinica indotta dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti si manifesta in genere dopo mesi o anni dal trattamento, anche se in corso di terapia radiante si possono verificare effetti collaterali quali astenia, perdita dei capelli ed eritema della cute e del cuoio capelluto.

Nei primi 3-6 mesi può comparire sonnolenza marcata, irritabilità, perdita dell'appetito e talvolta un'esacerbazione dei sintomi tumore-correlati: tale quadro clinico è definito "somnolence syndrome", ed è transitorio; viceversa i danni tardivi (latenza generalmente >6 mesi) sono irreversibili (leucoencefalopatia, radionecrosi).

Da un punto di vista istopatologico il danno provocato a livello del tessuto nervoso sano deriva dall'interessamento di diversi tipi cellulari: cellule endoteliali, oligodendrociti, astrociti, microglia e neuroni.

La tabella mostra i criteri di tossicità di riferimento a carico del tessuto nervoso centrale nei protocolli in uso dal gruppo RTOG/EORTC.

Tossicità	Tossicità di grado I	Tossicità di Grado II	Tossicità di Grado III	Tossicità di Grado IV
Acuta	Deficit neurologici minimi che non richiedono terapia medica	Deficit neurologici che richiedono terapia medica	Deficit neurologici che richiedono l'ospedalizzazione	Deficit neurologici severi, che comprendono la paralisi, coma o crisi epilettiche
Cronica	Cefalea minima, lieve letargia	Cefalea moderata, letargia significativa	Cefalea grave, deficit neurologici severi	Crisi epilettiche o paralisi, coma

PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO

La pianificazione del trattamento radioterapico ha lo scopo di selezionare, in ogni singolo caso, la tecnica radioterapica migliore per garantire un'omogenea distribuzione della dose di radiazione nel volume bersaglio tumorale, minimizzando la dose assorbita dai tessuti sani circostanti.

La tecnica radioterapica più comunemente utilizzata nel trattamento dei tumori cerebrali primitivi è la radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT), che consente di riprodurre in modo preciso l'estensione e la forma del volume bersaglio, con una contemporanea riduzione della dose assorbita dagli organi critici, ottenendo in tal modo una maggiore efficacia terapeutica.

Sebbene la radioterapia conformazionale transcutanea frazionata sia l'approccio più comune, esistono altre metodiche radioterapiche che possono avere, in condizioni particolari, un'indicazione elettiva:

- Radioterapia a modulazione d'intensità (IMRT):

tecnica di irradiazione conformazionale avanzata che prevede durante l'irradiazione una modulazione della fluensa dei fotoni nel tempo e/o nello spazio, creando delle distribuzioni di dose non uniformi nelle diverse porzioni dei singoli campi di trattamento.

Il vantaggio teorico è rappresentato dalla possibilità di conseguire un grado di conformità al target e/o di risparmio del tessuto sano molto superiore rispetto alla maggior parte delle altre tecniche di trattamento, in particolare per volumi bersaglio e/o organi a rischio dalla forma particolarmente complessa.

- Radiochirurgia e Radioterapia Stereotassica

tecnica ad alta precisione che consente di somministrare dosi elevate di radiazioni ionizzanti ad un volume bersaglio ben definito e circoscritto, di cui si conoscono le coordinate spaziali attraverso una guida stereotassica, con rapida caduta della dose immediatamente oltre i margini della lesione e conseguente riduzione della dose alle strutture critiche circostanti.

Si distinguono due differenti tipi di trattamenti, la cui scelta dipende dalle indicazioni cliniche:

- ✓ la radiochirurgia, che prevede un'unica seduta di trattamento

✓ la radioterapia stereotassica frazionata (FSRT), metodica sviluppatasi più recentemente in alternativa alla radiocirurgia in alcune situazioni cliniche selezionate. Prevede la possibilità di somministrare un trattamento radiante in frazioni multiple (ipofrazionamento).

- Brachiterapia:

tecnica che si basa sull'impiego di sorgenti radioattive sigillate introdotte o poste a contatto del volume bersaglio. In tale tecnica la distribuzione della dose è soprattutto condizionata dalla legge dell'inverso del quadrato della distanza: la dose cioè decresce con l'aumento della distanza dall'impianto radioattivo.

- Adroterapia:

metodica che si basa sull'impiego di particelle ad alto LET (adroni), il cui impiego è limitato a Centri di Eccellenza "dedicati".

Il primo passo nella pianificazione del trattamento radiante è rappresentato dalla scelta della posizione che il paziente dovrà assumere durante il trattamento. Nel trattamento dei tumori cerebrali la posizione supina è quella più frequentemente adottata.

Una volta posizionato, il paziente deve essere immobilizzato mediante presidi specifici, al fine di limitare i movimenti del capo e permettere la riproducibilità quotidiana del trattamento. Se l'irradiazione prevede l'adozione di una tecnica conformazionale transcutanea il presidio di immobilizzazione è rappresentato da una maschera di materiale termoplastico modellata sul viso del paziente; se invece la tecnica utilizzata è la radiocirurgia, un particolare dispositivo meccanico o casco localizzatore stereotassico viene fissato al cranio del paziente, creando un sistema di riferimento spaziale che consente di localizzare in maniera accurata e precisa un qualunque bersaglio situato all'interno di esso tramite una terna di coordinate cartesiane. Nella radioterapia stereotassica frazionata il casco è fissato in maniera removibile al cranio con modalità non invasiva. La fase successiva è rappresentata dall'acquisizione delle immagini del volume di interesse per l'esecuzione del piano di cura. A questo scopo vengono in genere utilizzate immagini TC, le cui informazioni possono essere completate da acquisizioni RM, mediante software di fusione di immagini.

Le immagini TC ottenute con il paziente in posizione di trattamento, vengono utilizzate per la definizione dei volumi di interesse radioterapico: il GTV (volume tumorale macroscopico), il CTV (volume bersaglio clinico) e il PTV (volume bersaglio pianificato), le cui delimitazioni variano a seconda della patologia in esame. Nella definizione dei volumi di interesse sono inoltre compresi gli eventuali organi a rischio presenti nel volume di irradiazione.

Il piano di trattamento radioterapico deve essere elaborato in modo da calcolare la migliore distribuzione di dose, sia a livello del bersaglio tumorale che degli organi critici, Ciò si ottiene

utilizzando un determinato numero di fasci con una precisa geometria: generalmente per le neoplasie intracraniche il planning prevede l'impiego di fasci multipli talvolta non coplanari. Il piano di cura elaborato viene quindi validato sulla base del grado di copertura del target dalla dose di prescrizione desiderata, nel rispetto dei constraints di dose agli organi a rischio.

4.3. CHEMIOTERAPIA E TERAPIE TARGET

Un chemioterapico è efficace contro un tumore cerebrale se le cellule neoplastiche sono sensibili e se il sito di azione è raggiunto in concentrazione adeguata (“citotossica”) per un sufficiente periodo di tempo.

La concentrazione nel tessuto nervoso e nei tumori cerebrali di un farmaco somministrato per via sistemica dipende dal livello plasmatico della sua frazione libera (in particolare dal picco di concentrazione e dalla sua durata), dal flusso ematico locale e, soprattutto, dalla permeabilità della barriera ematoencefalica (BEE) e di quella ematotumorale (BET) (Greig, 1987; Parney and Prados, 2005).

La BEE, in virtù della presenza delle giunzioni serrate tra le cellule endoteliali dei capillari cerebrali, ostacola la diffusione di farmaci idrosolubili, ionizzati e con peso molecolare maggiore di 180. Essendo quindi la liposolubilità il maggiore fattore condizionante il drug delivery e avendo la maggior parte dei chemioterapici un peso molecolare tra 200 e 1200, è comprensibile come solo pochi farmaci (temozolomide, nitrosouree, procarbazine) attraversino con relativa facilità una BEE intatta, presente sia nel tessuto nervoso normale che nelle zone periferiche di infiltrazione tumorale (brain adjacent to tumor, BAT), dove si verifica la ricrescita dopo le terapie locali. La BET ha una permeabilità maggiore della BEE, ma è variabile a seconda del tipo di tumore e delle diverse regioni di uno stesso tumore, ed è normale nei tumori piccoli (<1 cm). Per i farmaci che non sono in grado di attraversare una BEE e una BET intatte la sola possibilità di accesso alle cellule neoplastiche è la diffusione passiva dalle aree in cui le barriere sono danneggiate, con distanze intercapillari variabili e spesso aumentate rispetto al normale, per cui è difficile ottenere una distribuzione ottimale. Inoltre alcuni farmaci citotossici (ad esempio adriamicina, taxani, alcaloidi della vinca, epipodofillotossine) e agenti molecolari (es. imatinib) possono essere bloccati, attraverso un legame specifico, da una P-glicoproteina di membrana (codificata da geni MDR), di cui sono ricche le cellule endoteliali dei capillari cerebrali, la quale rimpulsa attivamente i farmaci nel circolo ematico.

Diverse sono le metodiche, sia sistemiche che locali, sperimentate per migliorare il drug delivery ai tumori cerebrali. Metodiche quali la chemioterapia ad alte dosi, la chemioterapia con infusione continua e la chemioterapia loco-regionale (intraarteriosa) permettono semplicemente di aumentare la concentrazione plasmatica di farmaci con conseguente aumento di concentrazione nelle zone dove la BEE e la BET sono alterate (“breakdown”) (Lesser and Grossman, 1994). Finora nessuna di queste metodiche si è dimostrata più efficace della chemioterapia sistemica convenzionale. Altre metodiche si prefiggono di aumentare transitoriamente ed in maniera reversibile la permeabilità della BEE e/o della BET, utilizzando composti ad azione osmotica (Kroll and Neuwelt, 1998). L’apertura osmotica della barriera consiste in brevi infusioni (15-30 secondi) per via intraarteriosa

(soprattutto intracarotidea) di mannitolo iperosmolare, che determinano un raggrinzimento (“shrinkage”) delle cellule endoteliali (dovuto allo stress osmotico) con conseguente separazione delle giunzioni serrate con maggiore effetto dopo circa 15 minuti. Il potenziale vantaggio dell’apertura osmotica consiste nel permettere un’apertura estensiva sia della BET che della BEE, con un aumento del drug delivery che può arrivare al 100%: rimane da valutare più compiutamente nell’uomo il rischio di neurotossicità dovuta ad una così marcata esposizione del tessuto nervoso normale ai chemioterapici. La chemioterapia interstiziale può consistere nella somministrazione diretta di farmaci (es. mitoxantrone) mediante cateteri (Boiardi et al, 2008) o nel posizionamento di polimeri a rilascio controllato di farmaci (wafers di BCNU) (Attenello et al, 2008) nella cavità residua dopo resezione chirurgica. Una più moderna modalità di somministrazione locale, tuttora in fase di sperimentazione, è la “convection-enhanced delivery”, che consiste in una infusione continuativa (fino a 72 ore) intratumorale per via stereotassica di farmaci convenzionali o, più spesso, macromolecole biologiche (Vogelbaum, 2007). La chemioterapia intratecale consiste nella somministrazione di farmaci direttamente nel liquor attraverso la via lombare o, meno frequentemente, ventricolare (mediante cateteri di Ommaya) con raggiungimento di elevate concentrazioni non ottenibili con somministrazioni sistemiche. Tale metodica non è scevra da rischi, quali un’erronea iniezione nello spazio subdurale o extradurale, infezioni, neurotossicità (soprattutto con la via ventricolare). È quindi usata solo in caso di diffusione neoplastica leptomeningea.

L’esistenza di un’eterogeneità nella sensibilità a vari chemioterapici (BCNU, cisplatino, procarbazine, vincristina, temozolomide, ecc) per cloni derivanti sia da gliomi maligni umani sia da tumori cerebrali sperimentali è ben dimostrata in vitro. Differenze di chemiosensibilità sono rilevanti non solo tra tumori diversi ma anche tra aree diverse di uno stesso tumore. Negli ultimi anni sono stati identificati alcuni dei meccanismi che sono alla base della chemioresistenza dei gliomi maligni astrocitari (Soffietti et al, 2007). Per quanto riguarda i gliomi, la resistenza agli agenti alchilanti, in particolare BCNU e temozolomide, dipende in parte da una elevata attività dell’enzima O6-metilguanina-DNA-metiltransferasi (MGMT), che interviene nel riparare il danno da alchilazione al DNA rimuovendo il gruppo metilico formatosi nella posizione O6 della guanina. La metilazione del promoter del gene per MGMT induce un suo “silenzamento” con conseguente basso livello di attività della proteina nel tessuto (Esteller et al, 2000).

Le terapie target nelle neoplasie cerebrali sono tutt’ora impiegate in trials clinici (Sathornsumetee et al, 2007) o come “off label” (v. Opzioni Terapeutiche specifiche) ed è limitata a Centri di Eccellenza.

Varie tecniche innovative di immunoterapia e terapia genica sono in corso di sperimentazione.

5. OPZIONI TERAPEUTICHE SPECIFICHE

Le opzioni terapeutiche che vengono riportate di seguito sono relative ai tipi tumorali e alle sedi più frequenti nell'adulto, suddivise in una revisione e classificazione dell'evidenza, e in raccomandazioni. L'età e il performance status (comunemente misurato con la scala di Karnofsky) sono i principali fattori prognostici relativi al paziente (Curran et al, 1993; Pignatti et al, 2002). Va sottolineato che, ai fini delle indicazioni di trattamento, il valore soglia di Karnofsky è variabile in virtù dell'aspettativa di radio e/o chemioresponsività.

Per quanto riguarda i tipi istologici molto rari, i livelli delle Prove di Efficacia sono V e VI, e per quanto riguarda il trattamento vengono riportate solo alcune regole generali. I tumori di grado I sono trattati con sola chirurgia; i tumori di grado II, dopo asportazione incompleta, possono ricevere o meno radioterapia in rapporto alle dimensioni e/o sintomaticità e/o preferenze del medico e/o del paziente; i tumori di grado III o IV sono trattati con chirurgia seguita da radioterapia adiuvante e talora chemioterapia.

5.1.A. GLIOBLASTOMA MULTIFORME (grado IV WHO)

Revisione.

I glioblastomi rappresentano più del 50% di tutti i gliomi, e sono tumori diffusamente infiltranti con tendenza ad attraversare la linea mediana e ad invadere l'emisfero controlaterale. Dopo terapia multimodale la mediana di sopravvivenza è 12-14 mesi, e la recidiva è locale o marginale nel 80% dei casi, multicentrica/diffusa nel rimanente 20% (Hochberg and Pruitt, 1980; Wick et al, 2008).

La maggior parte degli studi moderni suggerisce che l'estensione della asportazione chirurgica influenza positivamente la sopravvivenza (Lacroix et al, 2001; Laws et al, 2003) (livello III), specie in caso di resezione pari o superiore al 95%-98%.

Il ruolo della radioterapia adiuvante nei gliomi maligni è ben consolidato (livello I e II). Il trial condotto dal Brain Tumor Study Group (BTSG) negli anni '70 (Walker et al, 1978) aveva dimostrato un vantaggio significativo sulla sopravvivenza globale con l'impiego della radioterapia dopo chirurgia rispetto alla sola terapia di supporto o chemioterapia con nitrosouree (BCNU). Storicamente la radioterapia prevedeva un'irradiazione panencefalica, mediante tecnica a campi contrapposti, con dosi pari a 50-60 Gy; l'introduzione di moderne tecniche di imaging quali la TC e la RM hanno consentito di migliorare la definizione del target neoplastico. Uno studio di fase II del BTSG (Shapiro et al, 1989) ha dimostrato come l'impiego di campi di irradiazione limitata non determini alcuna differenza in termini di sopravvivenza rispetto all'irradiazione panencefalica, con una riduzione della tossicità attinica (livello II). Per quanto riguarda la definizione della dose totale ottimale, l'analisi di tre studi randomizzati condotti dal BTSG (Walker et al, 1979) ha riportato una correlazione dose-risposta, incrementando le dosi da 45 Gy a 60 Gy (livello II). Numerosi studi in letteratura hanno dimostrato la fattibilità di programmi di "intensificazione della dose" fino a dosi di 70 Gy, ma nessun trial randomizzato ha evidenziato un beneficio clinico nell'impiego delle alte dosi (Chang et al, 1983; Lee et al, 1999) (livello II). L'impiego di frazionamenti non convenzionali non ha dimostrato alcun beneficio clinico. L'introduzione della radiochirurgia e della brachiterapia nei programmi di intensificazione della dose non ha migliorato l'efficacia terapeutica della radioterapia convenzionale (Laperrière et al, 1998; Souhami et al, 2004) (livello II).

Uno studio EORTC di fase III (Stupp et al, 2005) ha dimostrato che l'associazione della radioterapia con la temozolomide concomitante/adiuvante (6 cicli) è significativamente superiore alla radioterapia da sola sia in termini di mediana di sopravvivenza che di sopravvivenza a 2 anni (livello II). Il vantaggio è assente o molto limitato nei pazienti con basso performance status e/o solo biopsiati. Non è noto se il prolungamento della durata della temozolomide adiuvante (oltre 6 cicli) migliori i risultati, ma è diventata pratica consigliata in varie Linee Guida (Mason et al, 2007). Uno studio traslazionale (Hegi et al, 2005) ha riportato che il vantaggio della associazione radioterapia/temozolomide è massimo nei pazienti con metilazione del promoter del gene per la proteina MGMT.

La somministrazione locale di BCNU, posizionando polimeri biodegradabili (“wafers” di Gliadel) nella cavità chirurgica dopo resezione ampia, ha dimostrato (studio fase III) un vantaggio modesto ma significativo nei pazienti con glioma maligno di nuova diagnosi in combinazione con la radioterapia (Westphal et al, 2003-2006) (livello II). Non esistono studi pubblicati relativi all’efficacia dei wafers di Gliadel in associazione a radioterapia + temozolomide, mentre dati preliminari non hanno evidenziato a medio termine tossicità additive (Mc Girt et al, 2008).

Gli studi relativi al trattamento radiochemioterapico dei pazienti anziani con glioblastoma di nuova diagnosi sono scarsi e in genere disomogenei per soglia di età. Uno studio francese di fase III in pazienti ≥ 70 anni ha dimostrato che, dopo resezione chirurgica, la radioterapia adiuvante frazionata (50 Gy/25 f) migliora significativamente la sopravvivenza, a parità di qualità della vita, rispetto al solo trattamento di supporto (Keime-Guibert et al, 2007) (livello II). Un altro studio di fase III in pazienti ≥ 60 anni ha riportato che, dopo resezione chirurgica, uno schema ipofrazionato di radioterapia (45 Gy/15 f) è sovrapponibile a quello standard (60 Gy/30 f) (Roa et al, 2004) (livello II). Non esistono dati pubblicati relativi all’impiego della temozolomide concomitante/adiuvante nei pazienti con ≥ 70 anni (esclusi dal trial EORTC di Stupp). La temozolomide, adiuvante (Brandes et al, 2003) o esclusiva (Glantz et al, 2003), ha dimostrato una certa attività (livello IV).

Alla recidiva/progressione, se circoscritta, sono stati variamente impiegati il reintervento chirurgico (con o senza posizionamento di wafers di Gliadel) e la radioterapia stereotassica (livello III, IV). La chemioterapia sistemica di seconda linea è la modalità più frequentemente impiegata, con regimi basati sulle nitrosouree, da sole (BCNU, CCNU, fotemustina) o in associazione (PCV) (livello III). Recentemente è stato riportato in studi di fase II una potenziale utilità del bevacizumab (anticorpo monoclonale anti-VEGF) in associazione a irinotecan (Vredenburgh et al, 2007a-b) (livello III).

Raccomandazioni.

L’asportazione chirurgica la più ampia possibile è il trattamento di prima scelta nei pazienti con tumori in sedi accessibili (raccomandazione A). Nei pazienti con tumori giudicati inoperabili, poiché in sede critica e/o estremamente infiltranti o multicentrici, è consigliabile una biopsia per la conferma istologica (raccomandazione B). Nel caso di lesioni estremamente vascolarizzate, come documentato da esame angiografico o angio-RM, in cui il rischio di sanguinamento alla biopsia e quindi di importante morbidità postoperatoria sia elevato, specialmente nel paziente anziano ($\geq 65-70$ anni), può essere opportuno astenersi dalla biopsia (raccomandazione B). La valutazione del residuo post-chirurgico è consigliata in tutti i pazienti mediante TC o RM (preferibile) senza e con mezzo di contrasto entro 72 h dall’intervento (raccomandazione B).

La radioterapia conformazionale con dosi di 60 Gy, associata a temozolomide concomitante (75 mg/m²/die) e adiuvante (150-200 mg/m²/die per 5 giorni ogni 4 settimane per 6 cicli), è il

trattamento postchirurgico standard per i pazienti con elevato performance status (Karnofsky ≥ 70) e una età fino a 70 anni (raccomandazione A). Il trattamento radiante dovrebbe iniziare entro 4-6 settimane dall'intervento (raccomandazione B).

I volumi di trattamento radioterapico vengono definiti sulla base dell'imaging RM pre e post-operatorio. Il volume bersaglio clinico (CTV) comprende le alterazioni visibili nelle sequenze T2-FLAIR, con un margine di 2-3 cm.; la malattia tumorale macroscopica (GTV o Gross Tumor Volume) è invece definita dal volume che assume contrasto nelle sequenze RM T1.

Nella pratica clinica il trattamento radioterapico prevede la somministrazione di una dose di 45-50 Gy sul CTV, seguita da un sovradosaggio di 10 Gy sulla malattia tumorale macroscopica (GTV) mediante tecnica conformazionale tridimensionale.

Durante il trattamento concomitante radioterapia + temozolomide è indicata una profilassi delle infezioni da *Pneumocystis Carinii* con sulfametoxazolo e trimetoprim (raccomandazione A).

La temozolomide adiuvante può essere prolungata a 12 cicli (raccomandazione B) o anche fino a progressione nel caso in cui persista un residuo tumorale alla RM (che è la regola nella quasi totalità dei pazienti) (norma di buona pratica clinica).

Il posizionamento di wafers di Gliadel (in presenza di una diagnosi istologica estemporanea) può essere indicato nel caso di resezione "macroscopicamente" radicale di tumori non in contatto con i ventricoli (raccomandazione B), e non controindica il successivo trattamento combinato radioterapia + temozolomide.

Nel caso di aumento alla RM dell'assunzione di contrasto e/o dell'edema e/o della necrosi all'interno del volume trattato entro i primi 3 mesi dal termine del trattamento combinato (RT+TMZ), bisogna tener presente la possibilità di una pseudoprogressione anziché di una franca recidiva neoplastica (raccomandazione A). È consigliabile in queste circostanze un aggiustamento della dose di steroidi se il paziente è clinicamente sintomatico e una prosecuzione della TMZ adiuvante, con controlli ravvicinati (ogni 1-2 mesi) della RM (raccomandazione B). La RM spettroscopica, la RM perfusionale e la PET con FDG possono essere prese in considerazione per escludere una franca radionecrosi (norma di buona pratica clinica).

Nei pazienti con basso performance status dopo la chirurgia (Karnofsky <70), opzioni possibili sono la sola terapia di supporto oppure, specie per i pazienti più giovani e/o con metilazione del promotore per la MGMT, la radioterapia ipofrazionata esclusiva o temozolomide esclusiva (raccomandazione B).

Nei pazienti con età ≥ 70 anni, sottoposti ad ampia asportazione chirurgica e con elevato performance status (Karnofsky ≥ 70), è consigliabile una radioterapia conformazionale

(raccomandazione A), seguita da temozolomide “standard” (raccomandazione B). Nei pazienti con Karnofsky 90-100 può essere preso in considerazione la radioterapia con temozolomide concomitante (raccomandazione B). Nei pazienti con età ≥ 70 anni, solo biopsiati e con elevato performance status (Karnofsky ≥ 70), le opzioni possibili sono rappresentate da radioterapia ipofrazionata esclusiva, temozolomide esclusiva o sola terapia di supporto (raccomandazione B). Nei pazienti con età ≥ 70 anni e basso performance status (Karnofsky < 70) è consigliabile sola terapia di supporto (raccomandazione B).

Nei pazienti con elevato sospetto clinico radiologico di glioma maligno (tipo glioblastoma) in cui non si è potuto ottenere, per motivi di rischio elevato di morbidità, una conferma bioptica, ma il performance status sia elevato (Karnofsky ≥ 70), opzioni possibili sono la radioterapia ipofrazionata esclusiva o la temozolomide esclusiva (raccomandazione B).

Alla recidiva/progressione non esiste uno standard di trattamento e le opzioni possibili dipendono dall'età del paziente, dal performance status, dall'intervallo libero da progressione e dal tipo di recidiva (locale o diffusa/multicentrica).

La chemioterapia sistemica di seconda linea è consigliata in tutti i pazienti con elevato performance status (Karnofsky ≥ 70), indipendentemente da sede ed estensione della recidiva (raccomandazione A). Le possibili scelte sono: fotemustina 75 mg/m² giorni 1, 8, 15 (fase di induzione) seguiti dopo 4-5 settimane da 100 mg/m² ogni 3 settimane (mantenimento); PC (CCNU 110 mg/m² giorno 1 + procarbazine 60 mg/m²/die dal giorno 7 al 21) ogni 6-8 settimane; temozolomide “dose dense” (“off label”); arruolamento in trials sperimentali (nuovi chemioterapici, terapie target).

Nei pazienti con recidiva locale in una sede chirurgicamente accessibile, intervallo libero da progressione > 6 mesi e elevato performance status (Karnofsky ≥ 70), il reintervento chirurgico (con o senza wafers di Gliadel) è raccomandabile (raccomandazione B).

Nei pazienti con recidiva/residuo post-chirurgico compatibile come dimensioni e geometria, la radioterapia con tecniche altamente conformazionali (ad es. stereotassica) può essere presa in considerazione (raccomandazione C).

Nei pazienti con basso performance status (Karnofsky < 70) (raccomandazione B) è consigliabile sola terapia di supporto

Tutte le opzioni terapeutiche sopra descritte valgono anche per le varianti rare di glioblastoma, quali il gliosarcoma, il glioblastoma a cellule giganti e il glioblastoma di origine oligodendrogliale.

5.1.B. ASTROCITOMA ANAPLASTICO (grado III WHO)

Revisione

Sono scarsi i dati in letteratura relativi ai soli astrocitomi anaplastici poichè, in virtù della loro rarità, sono stati a lungo considerati insieme ai glioblastomi; gli studi più recenti li tengono separati in virtù di una prognosi significativamente migliore (mediana di sopravvivenza di 24-36 mesi). In generale i livelli di prove di efficacia sono II e III. L'asportazione chirurgica e la radioterapia sono considerati i cardini del trattamento. La chemioterapia adiuvante a base di nitrosouree (BCNU, PCV) è stata suggerita efficace in due metanalisi relative ai gliomi maligni (Fine et al, 1993; Stewart, 2002). Per quanto riguarda la temozolomide, sono in corso studi di fase III internazionali per valutare la potenziale utilità del trattamento combinato radioterapia/temozolomide concomitante ed adiuvante (cioè di quello che è il trattamento standard del glioblastoma). Circa l'impiego dei wafers di Gliadel nei pazienti di nuova diagnosi valgono le considerazioni fatte per il glioblastoma.

Alla recidiva/progressione gli astrocitomi anaplastici sono sempre considerati unitamente ai glioblastomi, ma in genere presentano una maggior percentuale di risposte e più lunghi tempi alla progressione dopo le stesse opzioni terapeutiche.

Raccomandazioni

L'asportazione chirurgica la più ampia possibile e la radioterapia adiuvante con tecnica conformazionale (54 Gy –60 Gy) sono il trattamento standard (raccomandazione A) con tutte le considerazioni tecniche espresse per i glioblastomi.

Una chemioterapia post-radioterapia con temozolomide (fino a 12 mesi), specialmente in presenza di un residuo dopo radioterapia, è consigliabile (raccomandazione B).

Nel caso di diagnosi istologica di astrocitoma anaplastico in presenza di un quadro radiologico altamente suggestivo per glioblastoma, specialmente in pazienti con età ≥ 60 e < 70 anni, può essere ipotizzato un trattamento combinato di radioterapia e temozolomide concomitante ed adiuvante nella presunzione di un "sampling error" (errore di campionatura) (raccomandazione B).

Per quanto riguarda i pazienti con performance status < 70 e/o età > 70 anni, valgono le stesse considerazioni fatte per i glioblastomi. Il posizionamento in cavità chirurgica di wafers di Gliadel ha le stesse indicazioni del glioblastoma, ma in considerazione della più lunga aspettativa di vita e scarsità dei dati sul follow-up a lungo termine, si consiglia cautela (raccomandazione C).

Alla recidiva/progressione si applicano le stesse raccomandazioni relative al glioblastoma.

5.1.C. ASTROCITOMA (grado II WHO)

Revisione

Gli astrocitomi a basso grado rappresentano un gruppo relativamente eterogeneo di neoplasie che, nella maggioranza dei casi, tende variabilmente nel tempo ad una trasformazione maligna (verso l'astrocitoma anaplastico o il glioblastoma). La sopravvivenza a 5 anni è intorno al 37%-40% (Surawicz et al, 1998). Il ruolo dell'entità dell'asportazione chirurgica rimane incerto, per quanto la maggior parte delle serie retrospettive e prospettiche recenti suggeriscano un vantaggio in termini di sopravvivenza, riduzione del rischio di trasformazione maligna e controllo dell'epilessia a favore di asportazioni più ampie (livello III, IV) (Keles et al, 2001; Smith et al, 2008). Uno studio di fase III dell'EORTC (Karim et al, 2002; Van den Bent et al, 2006) ha dimostrato che la radioterapia adiuvante prolunga significativamente il tempo libero da progressione ma non la sopravvivenza globale (livello II). Studi di fase III dell'EORTC e del NCCTG hanno dimostrato come dosi dell'ordine di 50-54 Gy siano di pari efficacia e con minor rischio di radionecrosi che non dosi maggiori (Karim et al, 1996; Shaw et al, 2002) (livello I). La chemioterapia è crescentemente impiegata, ma il ruolo preciso rimane da definire (Kaloshi et al, 2007; Schiff et al, 2007, Soffietti e Rudà, 2008) (livello III, IV).

Raccomandazioni

L'asportazione chirurgica la più ampia possibile è il trattamento di prima scelta nei pazienti con tumori in sedi accessibili (raccomandazione A), mentre nei pazienti con tumori in sede critica e/o estremamente infiltranti, è consigliabile comunque una verifica biptica per la conferma istologica (raccomandazione B).

Nel caso di pazienti asintomatici (salvo crisi epilettiche sporadiche controllate dalla terapia medica) e con tumore di piccole dimensioni, non assumente mezzo di contrasto e in area critica, una iniziale osservazione con RM, posponendo la chirurgia per i rischi di morbidità, può essere presa in considerazione (raccomandazione B). **Dopo asportazione “macroscopicamente” totale (verificata con RM entro 3 mesi di distanza dalla chirurgia) non è indicata alcuna terapia adiuvante, ed è consigliabile una attenta osservazione clinica e radiologica con RM (ogni 3-6 mesi) (raccomandazione A).**

La radioterapia conformazionale (50-54 Gy) è il trattamento di scelta nei pazienti sottoposti a sola biopsia, asportazione parziale (residuo tumorale > 50%) o asportazione subtotale con persistenza di sintomi (più spesso crisi epilettiche) e/o con tendenza evolutiva alla RM (raccomandazione A). Nel caso di pazienti con astrocitoma gemistocitico e/o con età > 45 anni, sottoposti ad asportazione subtotale, in virtù del rischio di un comportamento più aggressivo, la radioterapia adiuvante è consigliata (raccomandazione B).

I volumi di interesse radioterapico vengono definiti sulla base dell'imaging RM preoperatorio. Il volume bersaglio clinico (CTV o Clinical Target Volume) comprende le alterazioni visibili nelle sequenze RM T2-FLAIR, con un margine di 2-3 cm.

La chemioterapia (temozolomide), come trattamento iniziale dopo una chirurgia largamente parziale, può essere presa in considerazione, in alternativa alla radioterapia, nel caso di tumori diffusi in cui sia ipotizzabile un rischio considerevole di danni cognitivi tardivi legati ad ampi volumi di trattamento (raccomandazione B).

Alla recidiva/progressione vanno prese in considerazione, nella stessa sequenza, tutte le opzioni terapeutiche relative ai pazienti di nuova diagnosi (raccomandazione B): asportazione chirurgica; radioterapia (se non effettuata in precedenza); chemioterapia (temozolomide, PCV). La radioterapia stereotassica può essere presa in considerazione nel caso di lesioni piccole (<3-4 cm) e geometricamente favorevoli (raccomandazione B).

5.1.D. GLIOMATOSI (grado III WHO)

Revisione.

La gliomatosi cerebrale è una neoplasia gliale diffusa, che coinvolge almeno 3 lobi, spesso bilaterale, per cui il ruolo della chirurgia è limitata alla biopsia per la tipizzazione istologica. La panirradiazione encefalica è stata il trattamento standard nel passato, con percentuali di risposte fino al 50-60% dei pazienti, mentre negli anni più recenti la chemioterapia con agenti alchilanti (PCV, temozolomide) è stata crescentemente impiegata come trattamento iniziale al fine di ritardare la panirradiazione ed il conseguente rischio di danni cognitivi nei pazienti lungo-sopravvivenuti (Sansone et al, 2004) (livello III, IV).

Raccomandazioni

Nel sospetto clinico-radiologico di gliomatosi cerebrale, un accertamento biptico è consigliabile, soprattutto per escludere patologie non neoplastiche quali leucoencefalopatie o malattie demielinizzanti (raccomandazione B). Nei casi in cui la biopsia sia giudicata rischiosa (o il campionamento chirurgico non sia risultato informativo) è consigliabile un'ulteriore conferma del sospetto diagnostico con RM spettroscopica prima di procedere ai trattamenti (raccomandazione B).

Un trattamento con chemioterapia (temozolomide) o radioterapia è indicato nei pazienti con elevato performance status (Karnofsky ≥ 70) (raccomandazione A). La radioterapia o la chemioterapia possono ugualmente rappresentare il trattamento iniziale e la scelta del tipo di trattamento deve essere discussa e condivisa con il paziente (norma di buona pratica clinica).

5.1.E. OLIGODENDROGLIOMA E OLIGOASTROCITOMA ANAPLASTICO (grado III WHO)

Revisione.

I tumori oligodendrogliali puri hanno una prognosi migliore rispetto agli oligoastrocitomi, con una mediana di sopravvivenza intorno ai 5 e 4 anni rispettivamente (Surawicz et al, 1998). La codelezione 1 p/19q si associa ad una sopravvivenza significativamente più lunga (Dehais et al, 2006) e ad una maggior probabilità di risposta alla chemioterapia con agenti alchilanti (PCV, temozolomide) (Cairncross et al, 1998 - 2006; van den Bent et al, 2006).

Non esistono dati sull'importanza dell'asportazione chirurgica, ma spesso l'asportazione totale è perseguibile in quanto questi tumori sono spesso più circoscritti rispetto ai gliomi maligni astrocitari. L'efficacia della radioterapia emerge da studi retrospettivi (livello IV), mentre 2 studi di fase III hanno evidenziato che l'aggiunta della chemioterapia con PCV alla radioterapia non migliora la sopravvivenza globale (Cairncross et al, 2006; van den Bent et al, 2006) (livello I). Da questi studi sembra emergere che il sottogruppo di pazienti con codelezione 1p/19q potrebbe beneficiarsi, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che globale, della chemioterapia adiuvante. E' in corso uno studio di fase III internazionale per valutare l'efficacia dell'associazione radioterapia e temozolomide concomitante/adiuvante.

Alla recidiva/progressione dopo radioterapia, la chemioterapia con temozolomide o PCV induce risposte fino al 90% dei pazienti (livello III).

Raccomandazioni

L'asportazione chirurgica la più ampia possibile è il trattamento di prima scelta (raccomandazione A), mentre nei pazienti con tumori giudicati inoperabili è consigliabile una biopsia per la conferma istologica (raccomandazione B).

La radioterapia conformazionale (54 Gy – 60 Gy) è il trattamento adiuvante standard (raccomandazione A) con tutte le considerazioni espresse per gli astrocitomi anaplastici. Una chemioterapia post-radioterapia con temozolomide (fino a 12 mesi), specialmente in presenza di un residuo dopo radioterapia, è consigliabile (raccomandazione B).

Nel caso di tumori estesi, che richiedono un volume di trattamento ampio, soprattutto in presenza di codelezione 1p/19q, si può considerare l'opzione di una chemioterapia iniziale, ritardando la radioterapia (raccomandazione B).

Il posizionamento in cavità chirurgica di wafers di Gliadel ha le stesse indicazioni del glioblastoma ma, in considerazione della più lunga aspettativa di vita e scarsità dei dati sul follow-up a lungo termine, si consiglia cautela (raccomandazione C).

Alla recidiva/progressione si applicano le stesse raccomandazioni dei gliomi maligni astrocitari.

5.1.F. OLIGODENDROGLIOMA E OLIGOASTROCITOMA (grado II WHO)

Revisione.

I gliomi oligodendrogliali puri hanno una prognosi migliore rispetto agli oligoastrocitomi, con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 70% e 56% rispettivamente (Surawicz et al, 1998). La delezione 1p, associata o meno a quella del 19q, si associa ad una sopravvivenza significativamente più lunga e ad una maggior probabilità di risposta alla chemioterapia (PCV, temozolomide) (Hoang-Xuan et al, 2004). Per quanto riguarda gli studi prospettici più recenti relativi alla chirurgia e alla radioterapia adiuvante i tumori oligodendrogliali sono stati considerati unitamente agli astrocitomi. La chemioterapia (temozolomide, PCV), sia come trattamento iniziale dopo una chirurgia largamente parziale (Kaloshi et al, 2007) che alla recidiva/progressione dopo radioterapia (Soffietti et al, 1998) è crescentemente impiegata (livello III).

Raccomandazioni

Le raccomandazioni relative ai pazienti, sia di nuova diagnosi che in recidiva/progressione, sono sovrapponibili a quelle riportate per gli astrocitomi di grado II.

5.1.G. GLIOMI DEL TRONCO

Revisione.

I tumori del tronco sono rari nell'adulto, e consistono di entità diverse dal punto di vista clinico-patologico: gliomi intrinseci diffusi, gliomi maligni, gliomi focali del tetto del mesencefalo e gliomi a livello del pavimento del IV ventricolo e cervico-midollari.

Le strategie di trattamento sono quindi diverse, e i livelli delle prove di efficacia sono di grado IV e V (Guillamo et al, 2001; Salmaggi et al, 2008).

Raccomandazioni

Nel caso di un sospetto glioma intrinseco diffuso alle RM (lesione che “gonfia” il ponte, non assumente mezzo di contrasto), non si consiglia la biopsia per il rischio di morbidità (raccomandazione D). Può avere una utilità diagnostica aggiuntiva la RM spettroscopica (norma di buona pratica clinica). **La radioterapia conformazionale rappresenta il trattamento di prima scelta con dosi di 50-55 Gy (raccomandazione A).**

Nel caso di un sospetto glioma maligno alla RM (lesione focale assumente mezzo di contrasto con aspetto a cercine) la biopsia è consigliabile nell'eventualità di una diagnosi differenziale con patologie non-neoplastiche (sarcooidosi, tubercolosi, Behcet) (raccomandazione B). **Il trattamento di scelta è la radioterapia conformazionale (raccomandazione A)** che può essere seguita da chemioterapia con temozolomide (raccomandazione B).

Nel caso di un sospetto glioma focale del tetto del mesencefalo, in cui coesista idrocefalo, è indicata una derivazione liquorale, con successiva osservazione con RM (raccomandazione A).

Nel caso di un sospetto glioma con componente esofitica a livello del IV ventricolo o della giunzione cervico-midollare, è indicata una resezione chirurgica (raccomandazione B) e, in caso di diagnosi istologica di astrocitoma pilocitico, è indicata solo osservazione con RM (raccomandazione A).

5.1.H. EPENDIMOMA (grado II WHO) E EPENDIMOMA ANAPLASTICO (grado III WHO)

Revisione.

Gli ependimomi dell'adulto sono molto rari e, per quanto riguarda la storia naturale e il trattamento, molto di quello che è noto per i tumori pediatrici vale anche per quelli dell'adulto (Rudà et al, 2008) con livelli IV e V. Gli ependimomi intracranici possono svilupparsi sia a livello sopra- che sottotentoriale, e circa il 30% sono anaplastici. La disseminazione liquorale si verifica in non più del 15% dei casi ed è rara al momento della diagnosi. La maggioranza delle recidive è locale. L'asportazione chirurgica totale si associa significativamente a una più lunga sopravvivenza (Metellus et al, 2007) e in alcune serie anche a un ridotto rischio di disseminazione liquorale (Kawabata et al, 2005). La radioterapia è ampiamente impiegata nel trattamento degli ependimomi intracranici, nonostante la mancanza di studi randomizzati e l'opinione generale che tali tumori siano relativamente radioresistenti (Reni et al, 2004; Merchant e Fouladi, 2005). Vi è un generale consenso che la radioterapia postoperatoria è il trattamento standard per i pazienti con ependimoma anaplastico, indipendentemente dall'asportazione chirurgica, e l'irradiazione cranio-spinale è stata progressivamente abbandonata perchè non ha fornito risultati migliori rispetto all'irradiazione focale salvo i casi con disseminazione leptomeningea (Vanuytsel e Brada, 1991; Combs et al, 2008). La radioterapia postoperatoria migliora il controllo locale e la sopravvivenza negli ependimomi di grado II dopo asportazione incompleta (Shaw et al, 1987).

Alla recidiva/progressione, il reintervento e la reirradiazione (con metodica stereotassica) sono crescentemente impiegati, e sono riportate risposte alla chemioterapia di salvataggio (Malkin, 2006), impiegando composti a base di platino e, più recentemente, temozolomide.

Raccomandazioni

L'asportazione totale, quando possibile, è sempre raccomandata (raccomandazione A).

L'algoritmo postchirurgico degli ependimomi dall'adulto tiene conto dell'istologia, dell'entità della resezione chirurgica e dell'estensione della malattia all'asse cranio-spinale. **La stadiazione della malattia deve comprendere, in ordine di tempo, una RM encefalica e spinale con contrasto non prima di 3 settimane dalla chirurgia per evitare artefatti post-chirurgici (raccomandazione A).**

Per i pazienti con ependimoma grado II, sottoposti a resezione totale e con RM spinale ed esame del liquor negativi, è proponibile una semplice osservazione (raccomandazione B). Per i pazienti con ependimoma grado II, sottoposti ad asportazione incompleta e con RM spinale ed esame del liquor negativi, è indicata una radioterapia conformazionale con dosi di 50.4-54 Gy (raccomandazione B). **Per i pazienti con ependimoma grado II, in cui la RM spinale e/o l'esame del liquor rivelino la presenza di malattia, è raccomandata una irradiazione cranio-spinale (raccomandazione A).**

Per i pazienti con ependimoma anaplastico e RM spinale ed esame del liquor negativi, si raccomanda una radioterapia conformazionale con 54-59.4 Gy (raccomandazione A). Per i pazienti con ependimoma anaplastico, in cui la RM spinale e/o l'esame del liquor rivelino presenza di malattia, è raccomandata una irradiazione cranio-spinale (raccomandazione A).

Nell'irradiazione cranio-spinale si somministra una dose pari a 30-36 Gy sull'intero neurasse, con sovradosaggio sino a 50.4-54 Gy sulla lesione primitiva e sovradosaggi condizionati dalla dose di tolleranza dei tessuti sani su eventuali "seedings" macroscopici (raccomandazione B).

Si consiglia un follow-up con RM encefalica e spinale con contrasto ogni 4 mesi il primo anno e ogni 6 mesi il secondo anno, e successivamente ogni 6-12 mesi a discrezione del curante (raccomandazione B).

In caso di recidiva, un reintervento, quando esiste una aspettativa di radicalità, è raccomandabile (raccomandazione A). Reirradiazione (anche con tecnica stereotassica) e/o chemioterapia possono essere variabilmente impiegate in associazione o in alternativa alla chirurgia (raccomandazione B). La chemioterapia intratecale (citarabina liposomiale, thiotepa) è un'ulteriore opzione per le disseminazioni sintomatiche (raccomandazione B).

5.1.I. TUMORI MIDOLLARI

Revisione.

I tumori intramidollari più frequenti sono, in ordine di frequenza, gli ependimomi e gli astrocitomi. Gli ependimomi midollari appartengono a due categorie: l'ependimoma classico (a livello cervicale o toracico) e l'ependimoma mixopapillare (a livello della cauda equina). A differenza degli astrocitomi, la maggior parte degli ependimomi tende a comprimere piuttosto che a infiltrare il parenchima normale adiacente. I livelli delle prove di efficacia riguardo il trattamento sono IV e V (Roonprapunt and Houten, 2006; Chamberlain, 2008; Rudà et al, 2008).

Raccomandazioni

Nell'ependimoma la resezione totale è lo standard di trattamento (raccomandazione A) mentre la radioterapia (40-50 Gy) va riservata ai rari casi anaplastici (raccomandazione A) o dopo asportazione subtotale (raccomandazione B).

Nella variante mixopapillare dopo asportazione subtotale, in alternativa alla radioterapia, può raccomandarsi la sola osservazione con RM (raccomandazione B).

Nell'astrocitoma, l'asportazione (sempre incompleta) o la biopsia sono raccomandabili (raccomandazione B). Dopo ampia asportazione l'osservazione può essere un'opzione (raccomandazione B), mentre **nel caso di asportazione parziale è raccomandata radioterapia conformazionale (45-50 Gy) (raccomandazione A).**

5.1.L. MEDULLOBLASTOMA

Revisione.

I medulloblastomi dell'adulto sono molto rari. Rispetto a quelli pediatrici sono più spesso localizzati sugli emisferi cerebellari che non sul verme, hanno una istologia desmoplastica e quindi sono più facilmente sottoponibili ad asportazione totale. Analogamente all'età pediatrica, anche nell'adulto si identificano due classi di rischio in base all'entità del residuo post-chirurgico e alla presenza o meno di metastasi (per via liquorale o, raramente, extracraniche):

- alto rischio: presenza di residuo postchirurgico (legato all'invasione del pavimento del IV ventricolo e/o dell'acquedotto di Silvio e/o del III ventricolo e/o del mesencefalo e/o del midollo cervicale) e/o di metastasi;
- rischio standard: tutti gli altri pazienti.

Sono in corso di elaborazione ulteriori stratificazione di rischio (basso, medio, alto), inserendo anche nuovi parametri molecolari, ma per ora non esiste nessuna validazione, soprattutto nell'adulto.

In mancanza di studi randomizzati e prospettici, il trattamento del medulloblastoma dell'adulto si basa essenzialmente sull'esperienza pediatrica e su piccoli studi retrospettivi (Livelli di prova IV, V) (Brandes et al, 2003; Padovani et al, 2007).

Raccomandazioni

L'asportazione la più ampia possibile è il trattamento di prima scelta (raccomandazione A), con eventuale correzione dell'idrocefalo mediante derivazione liquorale.

La stadiazione postoperatoria si deve avvalere della RM encefalica e spinale con e senza contrasto e della puntura lombare per l'esame del liquor (raccomandazione A) con la sequenza e la tempistica già descritte per l'ependimoma.

Il trattamento postoperatorio del medulloblastoma a rischio standard consiste nella radioterapia craniospinale (30-36 Gy seguita da sovradosaggio sulla fossa cranica posteriore fino a 55 Gy) (raccomandazione A).

Il trattamento postoperatorio del medulloblastoma ad alto rischio consiste nella combinazione della radioterapia craniospinale (36 Gy con sovradosaggio sulla fossa posteriore fino a 55 Gy) e della chemioterapia sistemica (raccomandazione A).

La chemioterapia può essere eseguita prima o dopo la radioterapia e si basa su composti a base di platino, più spesso associati a nitrosouree, vincristina e ciclofosfamide.

I pazienti con liquor positivo per cellule neoplastiche o localizzazioni macroscopiche spinali richiedono dosi superiori di radioterapia (raccomandazione A).

La chemioterapia intratecale (citarabina liposomiale, thiotepa) è una opzione nel caso di disseminazioni liquorali "sintomatiche" (raccomandazione B).

Nel caso del medulloblastoma a rischio standard si consiglia un follow-up con RM encefalica e spinale con contrasto ogni 4 mesi per il 1° anno, ogni sei mesi per il 2°, 3°, 4° e 5° anno, e annuale successivamente (raccomandazione B). Nel caso del medulloblastoma ad alto rischio i controlli clinici RM vanno cadenzati con i cicli di chemioterapia (raccomandazione B).

Nel caso di recidiva/progressione, è indispensabile una ristadiatione della malattia, incluso un esame del liquor (raccomandazione A). Molto raramente sono possibili un reintervento o una reirradiazione (soprattutto in fossa posteriore). La chemioterapia di salvataggio (impiegando farmaci non usati in precedenza) ha sempre un ruolo (raccomandazione B). L'impiego della chemioterapia ad alte dosi può essere discussa (raccomandazione C).

5.1.M. TUMORI DEL PARENCHIMA PINEALE

Revisione.

Si tratta di tumori molto rari nell'adulto, il cui trattamento si basa su studi prevalentemente retrospettivi (Blakeley and Grossman, 2006) (livello di evidenza IV, V).

Raccomandazioni

Nel caso del pineocitoma e del pineoblastoma il trattamento di elezione è rappresentato dall'asportazione chirurgica (sempre incompleta), seguita da radioterapia conformazionale con dosi di 50-55 Gy (raccomandazione A). L'irradiazione cranio-spinale (30-36 Gy) è sempre indicata nel pineoblastoma (raccomandazione A), mentre nel pineocitoma si riserva ai casi con dimostrato interessamento leptomeningeo (citologico liquorale e alla RM con contrasto) (raccomandazione A).

Alla recidiva-progression sono proponibili i composti a base di platino.

La stadiazione e il follow-up si effettuano con le stesse modalità degli ependimomi e dei medulloblastomi.

5.1.N. NEOPLASIE A CELLULE GERMINALI

Revisione.

Le neoplasie a cellule germinali sono poco frequenti nell'adulto e le sedi tipiche sono quella pineale e soprasellare. La loro suddivisione istologica in germinomi puri, non-germinomi e forme miste ricalca quella delle analoghe neoplasie testicolari e ovariche.

La RM cerebrale e spinale con contrasto, l'esame citologico del liquor, la ricerca dei marcatori (beta-HCG, alfa-fetoproteina, fosfatasi alcalina placentare, LDH), sia nel siero che nel liquor, l'ecografia testicolare e pelvica rappresentano gli esami diagnostici essenziali.

Istologia germinomatosa e assenza di disseminazione liquorale rappresentano i principali fattori prognostici favorevoli.

Il trattamento è diverso nei diversi istotipi con un livello di prove di efficacia III, IV, V (Buckner et al, 1999; Maity et al, 2004; Hadziahmetovic et al, 2008).

Raccomandazioni

Per i teratomi ben differenziati, in considerazione della loro lenta crescita ed elevata radio e chemioresistenza, **una chirurgia quanto più possibile estesa è il trattamento standard (raccomandazione A)** e consente un ottimo controllo di malattia a lunga distanza.

Per i germinomi puri il trattamento consiste generalmente in una biopsia stereotassica seguita da radioterapia cranio-spinale (30-36 Gy) con eventuale sovradosaggio sulla lesione primitiva (50 Gy totali) (raccomandazione A).

Per i tumori che affiorano nel III ventricolo si può impiegare la biopsia endoscopica.

Una eventuale chemioterapia neoadiuvante (es. cisplatino + etoposide) consente di ridurre il dosaggio della radioterapia encefalica (25-30 Gy in caso di risposta completa) a parità di controllo a lunga distanza della malattia (raccomandazione B).

Per le neoplasie non-germinomatose, che generalmente non rispondono in modo completo alla chemioterapia neoadiuvante a base di platino, **è indicato un trattamento radioterapico più aggressivo con dosi di 59,4 Gy sulla lesione in caso di risposta parziale + 30/36 Gy sull'asse cranio spinale in caso di disseminazione liquorale (raccomandazione A).**

5.1.O. LINFOMA CEREBRALE PRIMITIVO

Revisione.

Il linfoma cerebrale primitivo rappresenta una forma aggressiva (comunemente a cellule B) di linfoma non-Hodgkin, che può coinvolgere il cervello, il midollo spinale, l'occhio e le leptomeningi senza evidenza di interessamento sistemico. Il linfoma cerebrale primitivo può interessare sia pazienti immunocompetenti (oggetto di questa revisione e delle relative raccomandazioni) che pazienti immunodepressi (es. pazienti con AIDS o sottoposti a trapianto d'organo).

Il linfoma cerebrale primitivo presenta diverse peculiarità alla diagnosi (Abrey et al, 2005). L'aspetto alla TC/RM è spesso suggestivo, essendo caratterizzato da lesioni con intenso ed omogeneo "enhancement" dopo mezzo di contrasto, sede profonda e/o distribuzione periventricolare, multiple in > 50% dei casi e relativamente scarso edema perilesionale. Tuttavia, l'uso di corticosteroidi può indurre una riduzione o scomparsa dell'enhancement e/o del volume tumorale (risposte parziali o complete), rendendo problematica sia l'esecuzione della biopsia che la valutazione istologica (che può non essere dirimente per la presenza di aspetti regressivi e/o aspecifici). La positività liquorale per cellule neoplastiche alla diagnosi è piuttosto rara, mentre più frequente è il riscontro di pleiocitosi linfocitaria. Un interessamento oculare (coroide e/o retina) è presente fino al 30% dei casi, talora inizialmente isolato. Il work-up sistemico evidenzia nel 3%-5% dei casi un coesistente interessamento extracranico. Sono limitati, per quanto promettenti, i dati relativi all'impiego della PET con FDG nello staging sistemico (Mohile et al, 2008).

Il ruolo della chirurgia è in genere limitato a una biopsia per fornire materiale per la tipizzazione istologica.

La radioterapia mediante panirradiazione dell'encefalo induce risposte fino all'80%-90% dei pazienti, ma tali risposte sono spesso di breve durata (livello III). L'intensificazione della dose fino a 60 Gy non ha migliorato i risultati (Nelson et al, 1992 studio di fase III RTOG) (livello II). L'irradiazione profilattica dell'asse spinale è stata abbandonata.

La chemioterapia è stata crescentemente impiegata come trattamento iniziale (livello III). Essendo la malattia linfomatosa diffusa e presente in aree a barriera ematoencefalica (BEE) integra e/o nel liquor, i protocolli standard di chemioterapia dei linfomi sistemici, quali CHOP, CHOD, MACOP-B, hanno una efficacia limitata in quanto inducono risposte di breve durata per la limitata capacità di attraversare la BEE intatta da parte dei farmaci impiegati. Il methotrexate ad alte dosi sistemiche ($\geq 3.5 \text{ gm/m}^2$), da solo o in associazione (Ara-C ad alte dosi, nitrosouree, procarbazine, vincristina, ciclofosfamide), si è rivelato il farmaco più attivo, con risposte (spesso complete) fino al 50-60% dei pazienti, relativamente lunghe. Si ritiene che il rischio di neurotossicità da methotrexate sia minore quando impiegato prima della radioterapia. La chemioterapia intratecale nel paziente di nuova diagnosi (methotrexate, ara-C) è sempre meno impiegata.

La maggiore controversia di trattamento riguarda il “timing” della radioterapia: deve sempre essere parte del trattamento di prima linea in associazione alla chemioterapia o può essere ritardata alla progressione in pazienti selezionati? La maggior parte degli autori consiglia una radioterapia di consolidamento dopo chemioterapia (De Angelis et al, 1990-2002; Gavrilovic et al, 2006). Essendo il rischio di neurotossicità tardiva (fino alla demenza) a seguito di panirradiazione più elevato nei pazienti anziani (> 60 anni), vari studi, pregressi o in corso, ritardano la radioterapia in questo sottogruppo di pazienti (Batchelor et al, 2003).

Alla recidiva/progressione, a parte la radioterapia nei pazienti non precedentemente irradiati, vari farmaci si sono dimostrati attivi in piccoli studi prospettici (temozolomide, rituximab, topotecano) (livello IV), mentre la chemioterapia ad alte dosi non ha fornito risultati migliori di quella standard a prezzo di una maggiore tossicità (livello IV).

Raccomandazioni

Nei pazienti con sospetto linfoma cerebrale alla TC/RM si consiglia di astenersi dall'intraprendere una terapia corticosteroidica “empirica” prima di qualunque procedura diagnostica per tipizzare la lesione (raccomandazione A), con eccezione dei pazienti con ipertensione endocranica severa e rischio di ernie cerebrali. La puntura lombare può essere utile per la ricerca di cellule neoplastiche nel liquor (raccomandazione B), a meno che non sia controindicata dal rischio di erniazioni cerebrali. Gli accertamenti oftalmologici, incluso l'esame con lampada a fessura, può essere utile in presenza di sintomi suggestivi di “uveite” (raccomandazione B), e la vitrectomia con conseguente esame citologico può confermare la diagnosi. **Nella maggior parte dei casi è comunque necessaria la biopsia (generalmente stereotassica) per la diagnosi definitiva (raccomandazione A)**. L'uso di tecniche immunoistochimiche e di biologia molecolare è utile per la differenziazione tra cellule linfomatose e cellule infiammatorie (norma di buona pratica clinica). In assenza di sintomi/segni e/o alterazioni ematologiche suggestive per malattia sistemica, non è consigliato procedere ad un workup sistemico prima della biopsia cerebrale (raccomandazione C).

Nell'eventualità di una biopsia non significativa, specialmente dopo pregresso trattamento steroideo, si raccomanda una graduale sospensione degli steroidi, uno stretto monitoraggio clinico-radiologico e, in caso di recidiva, un rapido procedere ad una seconda biopsia prima di riintraprendere gli steroidi (raccomandazione B).

Quando la diagnosi istologica di linfoma a livello cerebrale è stata ottenuta, i pazienti devono essere sottoposti ad un attento workup per una stadiazione della malattia. **La stadiazione a livello del SNC deve includere la puntura lombare e l'esame con lampada a fessura (se non eseguiti in precedenza) e la RM spinale con contrasto (raccomandazione A). Lo staging sistemico deve includere (raccomandazione A): esame clinico accurato; TC del torace, addome e pelvi;**

ecografia testicolare nell'uomo; biopsia ossea midollare. La PET con FDG può sostituire tutti gli accertamenti sistemici (raccomandazione B). Il test per l'HIV (se non già eseguito) è consigliabile, in quanto la prognosi e il trattamento dei linfomi nel paziente immunodepresso è differente (norma di buona pratica clinica).

Il methotrexate ad alte dosi ($\geq 3.5 \text{ g/m}^2$) per via sistemica rappresenta il trattamento iniziale di prima scelta per tutti i pazienti con Karnofsky ≥ 40 e con clearance della creatinina $\geq 50 \text{ mL/min}$ (raccomandazione A). Il trattamento va ripetuto a intervalli di 2-3 settimane, con RM seriate per valutare la risposta.

La radioterapia di consolidamento (panirradiazione con dosi di 24-36 Gy) **è consigliata in tutti i pazienti con età ≤ 60 anni**, indipendentemente dal tipo di risposta ottenuto con la chemioterapia (raccomandazione A). **La radioterapia può essere ritardata alla progressione nei pazienti con età >60 anni, specialmente con comorbidità vascolari (es. ipertensione, diabete, etc), in virtù dell'elevato rischio di danni cognitivi tardivi (raccomandazione A).** La radioterapia è raccomandata come trattamento iniziale di prima scelta nei pazienti con Karnofsky <40 (che necessitano l'induzione di una rapida risposta) e/o con disfunzioni renali (clearance creatinina $<50 \text{ mL/min}$), che non possono tollerare il methotrexate (raccomandazione B).

La chemioterapia intratecale (ara-C liposomiale, methotrexate) è consigliabile in caso di positività liquorale per cellule neoplastiche (raccomandazione B).

In caso di meningite neoplastica sintomatica è consigliata chemioterapia intratecale (ara-C liposomiale, methotrexate) (raccomandazione A), mentre la radioterapia va presa in considerazione sulla eventuale malattia bulky (raccomandazione B).

In caso di "uveite" neoplastica sintomatica è consigliata radioterapia al globo oculare (raccomandazione A), ma l'iniezione intraoculare di methotrexate può essere un'alternativa (raccomandazione B). In caso di uveite neoplastica asintomatica, può essere ragionevole ritardare la radioterapia, e i rischi di danni retinici tardivi, in attesa di vedere se il methotrexate ad alte dosi è efficace (raccomandazione B).

Alla recidiva/progressione dopo solo methotrexate, la decisione se impiegare la radioterapia o nuovamente la chemioterapia dipende dalla durata della risposta al trattamento iniziale. La radioterapia è consigliabile in tutti i pazienti con ricaduta relativamente a breve termine (<1 anno) (raccomandazione B), mentre la ripresa del methotrexate ad alte dosi, da solo o in associazione, può essere un'opzione nelle ricadute più tardive (raccomandazione B).

Il trattamento chemioterapico di 2° linea (alla progressione dopo MTX + RT) può essere rappresentato, in ordine decrescente, dalla temozolomide e/o rituximab o topotecano, a condizione che il paziente abbia un Karnofsky ≥ 60 (raccomandazione B).

5.1.P. MENINGIOMA

Revisione

I meningiomi sono il tipo più frequente di tumore intracranico extraassiale e hanno sempre rappresentato una patologia tipicamente neurochirurgica, essendo l'asportazione radicale potenzialmente curativa (De Monte et al, 2001). Il rischio di recidiva è correlato al tipo di asportazione valutato secondo scala di Simpson. Gli avanzamenti tecnologici in campo radioterapico hanno aumentato negli anni le indicazioni a tale trattamento (Modha and Gutin, 2005), ma a fronte della frequenza di questi tumori, mancano studi randomizzati, per cui il livello di efficacia degli studi è III e IV. I dati relativi alla chemioterapia hanno un livello V e VI.

Raccomandazioni

L'asportazione chirurgica totale è il trattamento di prima scelta (raccomandazione A).

Nel caso di resezione incompleta di meningiomi di grado I o II (atipici), specialmente in caso di persistenza di sintomi e/o valori elevati di Ki67 (>5), una radioterapia postoperatoria conformazionale con dosi di 50-55 Gy è consigliabile (raccomandazione B).

Nel caso di resezione incompleta di meningiomi di grado I o II, asintomatici e con valori bassi di Ki67 (<5%), una semplice osservazione con RM periodiche (ogni 4-6 mesi nei primi 3 anni) può essere un'opzione (raccomandazione B). Le dimensioni e la sede del residuo sono fattori che possono far propendere tra una osservazione e la radioterapia precoce.

Nei residui con dimensioni e geometria "adeguati", la radioterapia stereotassica è un'opzione (raccomandazione B).

Nel caso di meningiomi di grado III (anaplastici) è indicata una radioterapia conformazionale postoperatoria con dosi più elevate (60 Gy), indipendentemente dall'asportazione chirurgica (raccomandazione A).

Alla recidiva, reintervento e reirradiazione sono sempre opzioni (raccomandazione A).

La chemioterapia (idrossiurea) deve essere riservata ai casi non più operabili o radiotrattabili e alle meningiomatosi (raccomandazione B).

In casi selezionati di tumori molto vascolarizzati può essere indicata una devascularizzazione per via endovascolare dopo cateterismo selettivo dei vasi afferenti preliminare all'intervento chirurgico ove indicato.

5.1.R. NEURINOMA (SCHWANNOMA)

Revisione

Il neurinoma origina comunemente dalle radici sensitive. Il più comune a livello intracranico è il neurinoma del nervo acustico, seguito da quello trigeminale. Il neurinoma spinale è altrettanto frequente. Il livello di efficacia dei trattamenti è III, IV.

Raccomandazioni

L'asportazione chirurgica completa è il trattamento di scelta nei neurinomi >2 cm (raccomandazione A). Le forme maligne vengono trattate con radioterapia conformazionale adiuvante (raccomandazione A). La radioterapia stereotassica può essere impiegata in alternativa alla chirurgia su lesioni piccole (<2 cm) ma in accrescimento o su residui dopo chirurgia (raccomandazione B).

5.1.S. CORDOMA

Revisione

Le sedi più frequenti sono il clivus (50%) e la regione sacrale (30%). La radioterapia convenzionale con fotoni nei cordomi consente di ottenere percentuali di controllo locale a 5 anni comprese fra 17-33%. Recenti serie di pazienti affetti da cordomi del clivus trattati con radioterapia frazionata stereotassica con fotoni mostrano tassi di controllo locale a 5 anni intorno al 50% (Debus et al, 2000). Per i cordomi è stata osservata una correlazione dose-risposta, ma la radioterapia con fotoni è limitata nella dose dalla presenza di strutture radiosensibili site in prossimità della base cranica fra cui soprattutto le vie ottiche e il tronco cerebrale. Per tali motivi le dosi impiegate con radioterapia convenzionale di solito variano fra 50 e 60 Gy.

Esperienze cliniche con livelli di dose più elevati sono quelle che hanno visto l'impiego di particelle cariche, in particolare protoni e ioni, che, grazie alla particolare distribuzione di dose legata alla modulazione del picco di Bragg, consentono di risparmiare le strutture critiche circostanti in modo migliore rispetto alla radioterapia con raggi X. I risultati suggeriscono un miglioramento del controllo locale rispetto ai fotoni (Hug and Slater, 2000). L'imatinib, inibitore del PDGFR, si è dimostrato attivo in cordomi in progressione dopo terapia standard (Casali et al, 2007) (livello IV).

Raccomandazioni

L'asportazione chirurgica è la terapia di elezione (raccomandazione A). A causa della sede la resezione è raramente completa e la radioterapia postoperatoria deve essere quindi raccomandata (raccomandazione A). La dose da erogare dovrebbe essere superiore a 75 Gy. Tale livello di dose è difficilmente raggiungibile con radioterapia con fotoni se non in casi particolari e quindi dovrebbe essere presa in considerazione la radioterapia con protoni o, in alternativa, con ioni carbonio (raccomandazione B). La terapia medica di salvataggio consigliata è l'imatinib (raccomandazione B).

5.1.T. TUMORI DELLA REGIONE SELLARE

Revisione

I livelli di efficacia sono III e IV (Thapar e Laws, 2001)

1. ADENOMA

L'indicazione ad un intervento chirurgico immediato è riservata alle sole forme che determinano compressione acuta sulle vie ottiche (apoplessia ipofisaria) (raccomandazione A).

In tutti gli altri casi è indispensabile una valutazione multidisciplinare (neurochirurgica, endocrinologica, radioterapica) per programmare la strategia terapeutica.

Gli adenomi prolattino-secernenti sono controllabili con terapia medica (D2 agonisti, quali bromocriptina, cabergolina, lisuride) (raccomandazione B), riservando la chirurgia ai pazienti resistenti o che non tollerano la terapia medica.

L'indicazione alla chirurgia come prima terapia esiste per gli adenomi ACTH e gonadotropina-secernenti, che determinano specifica sindrome clinica, e per gli adenomi non funzionanti compressivi (raccomandazione A).

L'asportazione chirurgica può essere effettuata per via transnasosfenoidale o transcranica. L'exeresi funzionale del microadenoma (<10 mm di diametro) "incluso" con risparmio del parenchima ipofisario sano è lo scopo della moderna neurochirurgia. Solo nel Cushing ipofisario e nel riscontro di ghiandola "tumorale", cioè di tumore infiltrante e non capsulato, si giustifica una ipofisectomia radicale al di sotto del peduncolo ipofisario. La via transcranica è di solito riservata come secondo intervento su residui solidi che comprimono le vie ottiche anteriori.

La radioterapia conformazionale (50-55 Gy sul volume tumorale) o stereotassica è indicata nei pazienti con tumore incompletamente asportato, specialmente se invasivo e/o con comportamento aggressivo, in caso di persistenza di ipersecrezione ormonale resistente alla terapia medica, ed alle recidive (non preirradiate) o in caso di controindicazione chirurgica (raccomandazione A). In generale, per quanto riguarda le forme secernenti, la radioterapia è in grado di controllare l'ipersecrezione in circa l'80% dei pazienti con acromegalia o godanotropinomi, nel 50-80% dei pazienti affetti da morbo di Cushing ed in circa un terzo dei pazienti con prolattinomi non responsivi al trattamento farmacologico. Nelle forme non secernenti la radioterapia può essere efficace nel controllo dell'effetto massa dei tumori più voluminosi (preferibile sempre una preliminare decompressione chirurgica).

2. CRANIOFARINGIOMA.

Il trattamento standard consiste nella resezione (più spesso subtotale) che può essere seguita da radioterapia conformazionale (da valutarsi comunque paziente per paziente a seconda dell'entità del residuo e delle sue caratteristiche di crescita) (raccomandazione A).

5.1.U. METASTASI CEREBRALI

Revisione

Le metastasi cerebrali rappresentano i più frequenti tumori intracranici nell'adulto, e sono attualmente circa 7-10 volte più frequenti dei tumori cerebrali primitivi. L'aumento di frequenza delle metastasi cerebrali è attribuibile all'invecchiamento della popolazione, alle migliorate capacità diagnostiche (uso sempre più routinario della RM) e al prolungamento della sopravvivenza di molti tipi di tumori sistemici a seguito dei progressi delle terapie. I tumori del polmone (sia a piccole cellule che non a piccole cellule), i tumori della mammella e i melanomi sono la causa più frequente di metastasi cerebrali (circa il 75%). Più rari sono i tumori del colon-retto, renali, ovarici e i sarcomi; sono state comunque descritte metastasi cerebrali in ogni tipo di neoplasia maligna (comprese quelle emolinfoproliferative). La sede del tumore primitivo può rimanere ignota in circa il 15% dei pazienti (Rudà et al, 2001).

Il trattamento dei pazienti con metastasi cerebrali è migliorata nel tempo come conseguenza sia dei progressi tecnologici sia soprattutto di una migliore conoscenza dei fattori prognostici, che hanno consentito una più accurata selezione dei pazienti (Soffietti et al, 2006). Alcuni fattori influenzano positivamente la prognosi: un performance status elevato (Karnofsky ≥ 70 o grado 0-1 secondo la WHO), un tumore primitivo assente o sotto controllo, l'assenza di metastasi extracerebrali (metastasi cerebrali solitarie) e l'età inferiore a 60-65 anni (Gaspar et al. 1997).

La resezione chirurgica di metastasi cerebrali singole in sedi accessibili, compatibilmente con l'età e le condizioni neurologiche, è praticata in primo luogo per controllare la sintomatologia da ipertensione endocranica e/o deficitaria focale. L'aspettativa, nella maggioranza dei casi, è quella di una asportazione totale.

Due studi di fase III hanno confrontato la resezione chirurgica seguita da radioterapia panencefalica con la sola radioterapia (Patchell et al. 1990; Vecht et al. 1993) in pazienti con fattori prognostici favorevoli. Ambedue gli studi hanno riportato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza per i pazienti che avevano ricevuto il trattamento combinato, con mediane di sopravvivenza di 9-10 mesi verso 3-6 mesi per i pazienti che avevano ricevuto la sola radioterapia (livello I). Nello studio nordamericano (Patchell et al. 1990) i pazienti sottoposti a chirurgia avevano anche una minore percentuale di recidive locali ed un più lungo periodo di indipendenza funzionale. Viceversa la chirurgia seguita da radioterapia non si è dimostrata di vantaggio in uno studio di fase III canadese in cui la maggioranza dei pazienti presentava una malattia sistemica attiva e/o un basso performance status (livello II) (Mintz et al. 1996). Una situazione clinica relativamente favorevole è rappresentata dalla coesistenza di una metastasi cerebrale solitaria ed un tumore polmonare non a piccole cellule che siano ambedue reseccabili: la mediana di sopravvivenza è di almeno 12 mesi con una percentuale di sopravvissuti a 5 anni del 10-30% (Kelly and Bunn, 1998). In presenza di lesioni multiple (in genere fino a 3), chirurgicamente accessibili, la loro

resezione, seguita da radioterapia esterna, dà risultati simili a quelli riportati per le metastasi singole, purchè i pazienti siano giovani, in buone condizioni neurologiche e con malattia sistemica assente o sotto controllo (livello IV, V) (Bindal et al, 1993; Nussbaum et al, 1996). Anche la resezione della lesione più sintomatica, associata al trattamento radiante delle rimanenti, può fornire buoni risultati (Rudà et al. 2001).

Negli ultimi anni è stata crescentemente impiegata la radiochirurgia, con gamma knife o con acceleratore lineare (Linac), che ha il vantaggio di non essere invasiva, di non richiedere l'ospedalizzazione e l'anestesia generale, di essere meno costosa della chirurgia e più largamente applicabile (es. a pazienti anziani o affetti da patologie cardiovascolari o con metastasi non operabili). Non è chiaro, in quanto non vi sono studi randomizzati in proposito, se la radiochirurgia sia preferibile o meno alla resezione chirurgica nel caso di lesioni anche aggredibili chirurgicamente. In generale i risultati dopo radiochirurgia, in termini di sopravvivenza (mediana 6-11 mesi), sembrano sovrapponibili a quelli della resezione chirurgica (livello III, IV) (Auchter et al. 1996; Muacevic et al. 1999).

La panirradiazione encefalica rimane il trattamento più comunemente impiegato, con una mediana di sopravvivenza da 3 a 6 mesi. Circa due terzi dei pazienti presentano un miglioramento neurologico, maggiore in quelli con tumori radioresponsivi (t. della mammella, t. del polmone a piccole cellule, linfomi, t. germinali), minore nei pazienti con tumori più radioresistenti (t. del polmone non a piccole cellule, t. del colon-retto, t. renali, melanomi). Non è dimostrata una dose-dipendenza della risposta: il trattamento più comunemente impiegato è 30 Gy in 10 frazioni. Uno studio di fase III americano (RTOG 95-08) ha dimostrato che l'aggiunta di un sovradosaggio stereotassico alla panirradiazione migliora la sopravvivenza solo nei pazienti con lesioni singole ma non in quelli con lesioni multiple (livello II) (Andrews et al, 2004).

Il ruolo della panirradiazione "profilattica" dopo resezione completa o in associazione a radiochirurgia, è tutt'ora controverso. Il rischio di neurotossicità tardiva nei pazienti lungosopravvissuti e la disponibilità di trattamenti di salvataggio efficaci (la stessa panirradiazione, la radiochirurgia, ecc) sono argomenti contro la panirradiazione adiuvante, mentre l'impatto negativo della progressione cerebrale sulle funzioni neurologiche, quando si omette la panirradiazione, e l'incertezza sul reale valore delle terapie di salvataggio, sono argomenti a favore (Regine et al, 2002). Uno studio americano di fase III (Patchell et al. 1998) ha riportato come la radioterapia panencefalica dopo chirurgia riduca significativamente le recidive cerebrali (18% con chirurgia + radioterapia versus 70% con chirurgia da sola), ma non influenzi la sopravvivenza globale e la durata della "indipendenza funzionale" (livello II). Analogamente, uno studio giapponese di fase III (Aoyama et al, 2006) ha riportato come la radioterapia panencefalica in associazione alla radiochirurgia riduca le ricadute locali e a distanza, ma non migliori la sopravvivenza globale (livello II). La radioterapia panencefalica può causare disturbi cognitivi tardivi (deficit mnesici,

demenza) fino al 11% dei lungo-sopravvissenti quando si impiegano dosi per frazione >3 Gy (De Angelis et al. 1999) (livello IV).

Per quanto riguarda la chemioterapia alcuni autori ritengono che in neoplasie chemiosensibili come il tumore del polmone a piccole cellule e quello della mammella l'efficacia della chemioterapia sulle metastasi cerebrali sia sovrapponibile o solo lievemente inferiore a quello della radioterapia panencefalica (Colleoni et al. 1997; Postmus e Smit. 1999), mentre per quanto riguarda gli altri tipi di tumore (es. il tumore del polmone non a piccole cellule) i dati disponibili in letteratura sono scarsi. Nelle metastasi cerebrali sintomatiche e visibili alla TC/RM, la barriera emato-encefalica è alterata, per cui i farmaci antineoplastici hanno accesso alle cellule tumorali e sarebbero in grado di agire se attivi (Soffietti et al, 2005); viceversa il cervello normale è un santuario protetto dalla maggior parte dei farmaci antineoplastici o dagli anticorpi monoclonali (es. trastuzumab nel carcinoma mammario), che, essendo idrosolubili o troppo grandi, non sono in grado di attraversare una barriera ematoencefalica integra: quindi le micrometastasi sarebbero protette da questi farmaci quando usati nella terapia adiuvante. È stato ipotizzata l'utilità dei wafers di Gliadel dopo resezione di una metastasi solitaria (livello IV) (Ewend et al, 2007).

L'impiego delle terapie target nelle metastasi cerebrali è agli albori (Soffietti et al, 2008). Un recente studio di fase II suggerisce una potenziale efficacia del lapatinib nelle metastasi cerebrali da Ca mammario HER-2 + (Lin et al, 2008) (livello III).

Raccomandazioni

Diagnosi

Nei pazienti con tumore extracranico noto, che sviluppano sintomi/segni neurologici, si raccomanda una RM encefalo con contrasto nel sospetto di metastasi cerebrali (raccomandazione A). In caso di positività alla RM, una verifica istologica della natura delle lesioni (mediante biopsia o resezione) è consigliabile nel caso che la malattia sistemica sia assente o sotto controllo, il paziente sia un lungo-sopravvissente e l'aspetto radiologico sia atipico (raccomandazione B).

Nei pazienti con lesione/i suggestive per metastasi cerebrali ma assenza di tumore extracranico noto, si raccomanda un workup sistemico, consistente in TC torace, addome e pelvi (raccomandazione A). L'esecuzione di altre procedure (es. esami endoscopici, ecografici, ecc) non è consigliata (raccomandazione D), a meno che esistano sintomi/segni specifici suggestivi. L'esecuzione di una PET con FDG è raccomandabile (raccomandazione B). **Se il workup sistemico non evidenzia lesioni che siano biopsiabili per stabilire la diagnosi di natura, si raccomanda una verifica istologica sulle lesioni cerebrali (mediante biopsia o resezione) (raccomandazione A).** In tutti questi pazienti è sconsigliata fortemente l'adozione di radioterapia e/o

chemioterapia in assenza di una diagnosi istologica di tumore (a livello sistemico o cerebrale) (raccomandazione E).

Trattamento delle metastasi singole o di numero limitato (fino a 3)

L'asportazione chirurgica è raccomandata nei pazienti con metastasi cerebrale singola in una sede accessibile e di dimensioni superiori a 3-3.5 cm, specialmente in presenza di effetto massa e/o idrocefalo (raccomandazione A). L'asportazione chirurgica può essere presa in considerazione in alternativa alla radiocirurgia nelle lesioni >1 cm e <3-3.5 cm (raccomandazione B). Tali raccomandazioni possono estendersi ai pazienti con 2-3 lesioni metastatiche (raccomandazione B).

L'asportazione chirurgica è raccomandata quando la malattia sistemica è assente / sotto controllo (prognosi attesa >6 mesi) e il performance status è elevato (Karnofsky ≥ 70) (raccomandazione A).

Nel caso sia ipotizzabile una asportazione combinata di una metastasi cerebrale solitaria e di un tumore polmonare non a piccole cellule sincro, la chirurgia per la lesione cerebrale deve precedere quella toracica con un intervallo che non deve eccedere le 4 settimane (raccomandazione B).

Pazienti con malattia sistemica attiva ma controllabile con la terapia (es. tumori della mammella o della prostata) possono beneficiare della chirurgia (raccomandazione C).

Nei pazienti lungo sopravvissuti con recidiva locale di metastasi solitaria, un reintervento può essere preso in considerazione (raccomandazione B).

La radiocirurgia stereotassica è raccomandata nei pazienti con lesioni di diametro ≤ 1 cm e nei pazienti con lesioni >1 cm e <3-3.5 cm se localizzate in aree eloquenti, nei gangli della base o nel tronco e/o se coesistono comorbidità che controindicano la chirurgia (raccomandazione A). La radiocirurgia può essere presa in considerazione nelle lesioni >1 cm e <3.5 cm in alternativa alla chirurgia (raccomandazione B), soprattutto in caso di malattia sistemica attiva. La radiocirurgia può essere presa in considerazione come sovradosaggio di una panirradiazione e nelle lesioni precedentemente irradiate (raccomandazione B). La dose di radiocirurgia può variare indicativamente fra 15-24 Gy a seconda della dimensione della lesione.

La panirradiazione encefalica è da considerarsi, in alternativa alla radiocirurgia, in tutti i pazienti con malattia sistemica attiva e sintomatici e con Karnofsky ≥ 70 , impiegando trattamenti ipofrazionati (es 30 Gy in 10 frazioni) (raccomandazione B). Nei pazienti con Karnofsky <70 la panirradiazione encefalica, sempre con trattamenti ipofrazionati, va presa in considerazione in alternativa alla sola terapia di supporto (raccomandazione B).

Per quanto riguarda il trattamento dopo chirurgia o in associazione a radiochirurgia per metastasi singola, nei pazienti con malattia sistemica assente / sotto controllo e Karnofsky ≥ 70 , si può ipotizzare una panirradiazione “precoce” con frazioni di 1.8-2 Gy fino a dosi totali di 40-55 Gy nel caso di lesioni relativamente radiosensibili (es. ca mammella o polmone) (raccomandazione B) o una osservazione con RM (ogni 3-4 mesi), ritardando la panirradiazione, nel caso di lesioni relativamente radioresistenti (t. renali, t. colon-retto, melanomi, sarcomi) (raccomandazione B).

Un follow-up clinico-radiologico dopo terapia è consigliabile ogni 3-4 mesi (raccomandazione B).

La chemioterapia va presa in considerazione come salvataggio dopo chirurgia e/o radiochirurgia e/o panirradiazione; nel caso di metastasi da tumore polmonare a piccole cellule, linfomi e t. germinali può essere presa in considerazione come trattamento iniziale (raccomandazione B). Tra i vari farmaci impiegabili si ricordano i composti a base di platino, topotecano e inibitori dell'EGFR (erlotinib) per i tumori polmonari, capecitabina e lapatinib per i tumori della mammella e fotemustina o temozolomide per i melanomi.

Trattamento della metastasi multiple (>3)

La panirradiazione encefalica, con schemi ipofrazionati, è lo standard per i pazienti con Karnofsky ≥ 70 (raccomandazione A). Per i pazienti con Karnofsky < 70 si consiglia sola terapia di supporto (raccomandazione A).

La chemioterapia può essere presa in considerazione in pazienti responsivi alla panirradiazione, con Karnofsky ≥ 70 , con le stesse indicazioni delle metastasi singole o di numero limitato (raccomandazione B).

5.1.V. MENINGITE NEOPLASTICA

Revisione

La meningite neoplastica è caratterizzata da una invasione delle leptomeningi da parte di cellule neoplastiche, che possono provenire da un tumore solido (meningite carcinomatosa o carcinomatosi meningeae), emolinfoproliferativo (meningite linfomatosa) o primitivo del SNC. Questa revisione e le relative raccomandazioni valgono prevalentemente per la meningite carcinomatosa, che colpisce circa il 5% dei pazienti con cancro.

Le cellule neoplastiche raggiungono le leptomeningi per via ematogena o per invasione diretta, e vengono disseminate lungo tutto il nevrasso per via liquorale. I tumori primitivi più frequentemente coinvolti sono quelli della mammella, del polmone e i melanomi. La prognosi naturale è rapidamente infausta, con sopravvivenza mediana di 4-6 settimane, che passa a 3-6 mesi con le terapie. Queste consistono nella radioterapia sulla malattia “bulky”, nella chemioterapia intratecale e, più raramente, chemioterapia sistemica (Glantz et al, 1999; Gleissner and Chamberlain, 2006). I livelli delle prove di efficacia sono II, III, IV.

Una diagnosi precoce e il conseguente trattamento “aggressivo” sono critici per preservare le funzioni neurologiche, al di là del tentativo di migliorare la sopravvivenza.

Raccomandazioni

Diagnosi

Nei pazienti con tumore extracranico noto, che sviluppano sintomi/segni neurologici, sia isolati ma altamente sospetti (es. paralisi di nervi cranici, dolori radicolari, disturbi sfinterici) sia multipli è raccomandata una RM encefalo-spinale con contrasto, seguita da una puntura lombare per un esame completo del liquor (raccomandazione A). La presenza di cellule neoplastiche nel liquor conferma la diagnosi; nel caso di negatività iniziale si consiglia una seconda e, eventualmente, una terza puntura lombare a distanza rispettivamente di 1-2 giorni l’una dall’altra (raccomandazione B). Nel caso di persistente negatività citologica l’associazione di alterazioni liquorali, quali proteine elevate e/o glucosio ridotto, un quadro neurologico multifocale e alterazioni alla RM “suggestive” (lesioni leptomeningee/subaracnoidee nodulari o lineari, idrocefalo diffuso in assenza di masse focali) comporta un sospetto di meningite neoplastica così elevato da autorizzare l’inizio di un trattamento specifico in assenza di conferma citologica (raccomandazione B).

Nei pazienti con quadro definito o altamente suggestivo per meningite neoplastica, in assenza di un tumore extracranico noto (evenienza molto rara), una PET con FDG può essere una opzione (raccomandazione B).

Trattamento

Ai fini del tipo di trattamento i pazienti vengono suddivisi sulla base dei fattori prognostici in due gruppi: gruppo sfavorevole e gruppo favorevole. Il gruppo prognosticamente sfavorevole comprende i pazienti con basso performance status (Karnofsky <70), importanti e gravi sintomi

neurologici non recuperabili (es. paraplegia, encefalopatia), coesistenza di una malattia sistemica attiva con scarse opzioni terapeutiche e coesistenza di metastasi cerebrali. Il gruppo prognosticamente favorevole comprende i pazienti con elevato performance status (Karnofsky ≥ 70), moderati sintomi neurologici e malattia sistemica minima / sotto controllo con possibili opzioni terapeutiche.

Per i pazienti del gruppo sfavorevole si raccomanda terapia di supporto (raccomandazione A). Può essere presa in considerazione, a scopo sintomatico palliativo, specificamente in neoplasie potenzialmente radiosensibili (es. neoplasie della mammella), una radioterapia mirata su sedi sintomatiche (es. sulla colonna lombo-sacrale in caso di sindrome della cauda equina o sull'encefalo in caso di ipertensione endocranica) (raccomandazione B).

Per i pazienti del gruppo favorevole si consiglia chemioterapia intratecale (raccomandazione A), eventualmente associata a radioterapia mirata sulle sedi sintomatiche o con malattia "bulky" radiologica (raccomandazione A). Nel caso di sospetti blocchi liquorali alla RM spinale, la radioterapia sui blocchi deve precedere la chemioterapia intratecale (per via lombare) (raccomandazione B).

I farmaci comunemente usati per via intratecale sono methotrexate, citarabina e thiotepa, con un trattamento di induzione che prevede 2 somministrazioni settimanali per 4 settimane; in caso di miglioramento clinico e/o liquorale si continua con una somministrazione settimanale per altre 4 settimane, e, successivamente, con una somministrazione mensile di mantenimento. Più recentemente è stato introdotto nell'uso clinico la forma "depot" della citarabina, che consente una somministrazione lombare ogni 2 settimane nella fase di induzione e ogni 4 settimane nel mantenimento. Tale trattamento è consigliabile in quanto migliora la tollerabilità della chemioterapia intratecale (raccomandazione B).

Nei pazienti con idrocefalo sintomatico può essere presa in considerazione una derivazione liquorale (raccomandazione C).

Nei pazienti con malattia compartimentalizzata a livello sopratentoriale, una chemioterapia intraventricolare (con gli stessi farmaci usati per via lombare ma regimi di somministrazione diversi), dopo posizionamento nel ventricolo di un catetere collegato a un reservoir di Ommaya, può essere una opzione (raccomandazione B).

La chemioterapia sistemica, qualora siano ancora disponibili regimi efficaci sulla malattia di base, è sempre un'opzione, sia da sola che associata alla chemioterapia intratecale (raccomandazione B).

Il follow-up deve essere clinico e liquorale; con le tecniche attuali la RM encefalo-spinale con contrasto non è utile per il monitoraggio della risposta o progressione della malattia leptomenigea.

5.1.Z. COMPRESSIONE MIDOLLARE METASTATICA

Revisione

La compressione midollare metastatica colpisce il 5-14% di tutti i pazienti con cancro. I tumori primitivi più frequentemente implicati sono quelli della mammella, del polmone e della prostata. La compressione midollare metastatica può rappresentare il sintomo d'esordio di un tumore ignoto. I dati relativi all'efficacia degli steroidi, della chirurgia e della radioterapia sono di livello II e III (Sorensen et al, 1994; Loblaw et al, 2005; Patchell et al, 2005; Rades et al, 2007).

Raccomandazioni

Nei pazienti con tumore extracranico noto o senza precedenti per tumore, che sviluppano sintomi/segni suggestivi per una compressione midollare (debolezza motoria agli arti, parestesie o deficit di sensibilità, disturbi sfinterici), specialmente se ingravescenti, è raccomandata una RM spinale con contrasto urgente (raccomandazione A). Il quadro radiologico tipico consiste in una deviazione/deformazione del midollo a causa della compressione da parte di tessuto tumorale extradurale o frammento osseo o da parte di ambedue. Il tumore può in parte occupare il canale spinale con obliterazione o meno della circolazione liquorale. Può coesistere o meno una instabilità vertebrale, e la compressione spinale può essere a molteplici livelli. **Nel caso la RM spinale confermi la compressione midollare, la puntura lombare è controindicata per il rischio di peggiorare il quadro clinico (raccomandazione E).**

Nell'eventualità che la RM spinale non evidenzi un tumore che comprima il midollo, sono consigliati altri accertamenti aggiuntivi (quali una puntura lombare per diagnosticare una eventuale meningite neoplastica o una elettromiografia con studio della conduzione nervosa per diagnosticare una eventuale patologia paraneoplastica).

Nel caso in cui il paziente non possa effettuare una RM, è raccomandata una mielo-TC (raccomandazione A).

I pazienti con quadro clinico suggestivo per compressione midollare devono intraprendere un trattamento steroideo parenterale, con una dose minima di desametasone di 4 mg ogni 6 ore (raccomandazione A).

Per i pazienti con accertata compressione midollare, è raccomandata la chirurgia se il tumore primitivo è ignoto e/o esiste una instabilità vertebrale e/o il tumore primitivo è radioresistente (tumore renale, melanoma, sarcoma) e/o il deterioramento neurologico è molto rapido e/o la compressione è unica e/o in caso di precedente radioterapia (raccomandazione A). La resezione chirurgica può essere accompagnata o meno da una stabilizzazione vertebrale.

Per i pazienti con accertata compressione midollare, è raccomandata la radioterapia se non esiste instabilità vertebrale e/o il tumore primitivo è radiosensibile e/o il quadro neurologico

relativamente stabile (raccomandazione A). Sono consigliabili schemi di radioterapia ipofrazionata quali 30 Gy in 10 sedute (raccomandazione B).

L'associazione chirurgia seguita da radioterapia può essere un'opzione (raccomandazione C).

Per i pazienti con compressione midollare da mieloma multiplo o linfoma si può considerare la chemioterapia invece della radioterapia (raccomandazione C).

La vertebroplastica o l'impianto di una pompa subaracnoidea per infusione di oppiacei trovano indicazione nel caso di dolori intrattabili (raccomandazione B).

6. TERAPIA ANTIEDEMIGENA

La terapia antiedemigena ha come obiettivo il controllo dell'edema (vasogenetico) e dell'ipertensione endocranica.

I diuretici osmotici (mannitolo) determinano, tramite un gradiente osmotico, un passaggio di acqua dal tessuto cerebrale "edematoso" al compartimento vascolare: la loro azione è tanto maggiore e più rapida quanto più rapida è la velocità di infusione. **L'utilità dei diuretici osmotici è quindi massima nelle situazioni in cui sia richiesta una rapida decompressione dell'effetto massa (es. nelle ernie cerebrali) (raccomandazione A).**

I corticosteroidi (soprattutto il desametasone per via parenterale) sono i farmaci più utili e consigliabili nella terapia antiedemigena a lungo termine (raccomandazione A). Agiscono riducendo l'abnorme permeabilità capillare nel tumore, ma soprattutto nel tessuto nervoso peritumorale. I dosaggi di desametasone variano da 4 mg a 24 mg/die a seconda del fabbisogno clinico (raccomandazione B). È opportuno cercare di ridurre il più possibile la dose di steroidi, a parità di compenso clinico, per ridurre il rischio di effetti collaterali da somministrazione cronica di steroidi (in particolare la miopatia, che può impattare in maniera importante la qualità della vita del paziente con tumore cerebrale e deficit motorio) (raccomandazione B). A questo proposito nella fase di progressiva riduzione degli steroidi si possono usare le formulazioni orali (norma di buona pratica clinica).

7. TERAPIA ANTIEPILETTICA

Profilassi

Studi clinici controllati e randomizzati hanno documentato che la profilassi antiepilettica non è efficace nel prevenire la prima crisi; d'altro canto i farmaci antiepilettici possono provocare effetti collaterali più severi nei pazienti con neoplasia cerebrale e interferire con le terapie antineoplastiche (Glantz et al, 2000). Pertanto, **la terapia profilattica in pazienti con neoplasia cerebrale che non abbiano presentato crisi epilettiche non è indicata (raccomandazione A).**

Nei pazienti che non hanno mai presentato crisi epilettiche, i farmaci antiepilettici usati nel periodo perioperatorio devono essere sospesi dopo la prima settimana dall'intervento neurochirurgico (raccomandazione B), in particolar modo nei soggetti che sono clinicamente stabili e che presentano effetti collaterali della terapia antiepilettica stessa.

Resta da definire in studi "ad hoc" se la profilassi sia utile in alcuni sottogruppi di pazienti a maggior rischio di crisi (es. metastasi da melanoma, metastasi emorragiche) (raccomandazione C).

Terapia

I farmaci antiepilettici di vecchia generazione (fenobarbital, difenilidantoina, carbamazepina, primidone) sono potenti induttori degli isoenzimi del citocromo P450 e possono quindi accelerare il metabolismo di molti farmaci antineoplastici* (tra i principali irinotecano, nitrosouree, procarbazine, taxani, thiotepa, methotrexate, erlotinib, ecc) e del cortisone. Per contro, i chemioterapici possono accelerare il metabolismo dei farmaci antiepilettici riducendone il livello plasmatico e quindi l'efficacia. L'acido valproico è viceversa un inibitore enzimatico e quindi può indurre un aumento della tossicità ematologica da chemioterapici.

Alla luce di questi dati, **nel paziente con tumore cerebrale e crisi epilettiche, che necessiti trattamenti chemioterapici, si raccomanda di utilizzare farmaci non induttori enzimatici (raccomandazione A).**

I barbiturici sono sconsigliati per la lentezza della titolazione e l'importanza / frequenza di eventi avversi (disturbi cognitivi in primis, periartriti, modificazione della cinetica di alcuni chemioterapici) (raccomandazione B).

Nell'allegato 4 sono riportate le flow charts, che illustrano le possibilità di scelta dei farmaci antiepilettici nei gliomi e nelle metastasi cerebrali tenendo conto della terapia antineoplastica concomitante.

* Tra i chemioterapici antineoplastici, temozolomide non è soggetta a interazione con gli AEDs induttori e inibitori.

ALLEGATO 1

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO

secondo la WHO (2007).

TUMORI NEUROEPITELIALI

Tumori astrocitari

Astrocitoma diffuso (II)

a. fibrillare

a. protoplasmatico

a. gemistocitico

Astrocitoma anaplastico (III)

Glioblastoma (IV)

Glioblastoma a cellule giganti

Gliosarcoma

Astrocitoma pilocitico (I)

Astrocitoma pilomixoide (II)

Xantoastrocitoma pleomorfo (II)

Astrocitoma subependimale a cellule giganti (I)

Gliomatosi cerebrali (III)

Tumori oligodendrogliali

Oligodendroglioma (II)

Oligodendroglioma anaplastico (III)

Gliomi misti

Oligoastrocitoma (II)

Oligoastrocitoma anaplastico (III)

Tumori ependimali

Ependimoma (II)

cellulare

papillare

a cellule chiare

tanicitico

Ependimoma anaplastico (III)

Ependimoma mixopapillare (I)

Subependimoma (I)

Tumori dei plessi corioidei

Papilloma dei plessi corioidei (I)

Papilloma atipico dei plessi corioidei (II)

Carcinoma dei plessi corioidei (III)

Altri tumori neuroepiteliali

Astroblastoma

Glioma angiocentrico (I)

Glioma cordoide del 3° ventricolo

Tumori neuronali e misti neurono-gliali

Gangliocitoma (I)

Gangliocitoma displastico del cervelletto (Lhermitte-Duclos) (I)

Ganglioglioma-astrocitoma desmoplastico infantile (I)

Tumore neuronale disembrionoplastico (DNT) (I)
Ganglioglioma (I o II)
Ganglioglioma anaplastico (III)
Tumore papillare glioneurale (I)
Neurocitoma extraventricolare
Neurocitoma centrale (I)
Liponeurocitoma cerebellare (I)
Tumore glioneuronale con rosette del IV ventricolo (I)
Paraganglioma (I)

Tumori del parenchima pineale

Pineocitoma (II)
Pineoblastoma (IV)
Tumore papillare della regione pineale (II-III)
Tumore pineale a differenziazione intermedia

Tumori embrionali

Medulloepitelioma (IV)
Ependimoblastoma (IV)
Medulloblastoma (IV)
 Desmoplastico/nodulare
 a larghe cellule
 anaplastico
 con estesa nodularità
Tumore neuroectodermico primitivo sopratentoriale (PNET) (IV)
 neuroblastoma
 ganglioneuroblastoma
Tumore teratoide-rabdoide atipico

TUMORI DEI NERVI PERIFERICI

Schwannoma (I)

(Neurilemmoma, neurinoma)
 cellulare
 plessiforme
 melanotico

Neurofibroma

Plessiforme

Perineurioma

Intraneurale
Perineurioma maligno

Tumore maligno della guaina dei nervi periferici (MPNST)(III o IV)

(Sarcoma neurogenico, neurofibrosarcoma, neurofibroma anaplastico, schwannoma maligno)
 epitelioide
 MPNST con differenziazione mesenchimale e/o epiteliale
 melanotico
 con differenziazione ghiandolare

TUMORI DELLE MENINGI

Tumori a cellule meningoteliali

Meningioma
 Meningoteliale (I)

Fibroso (fibroblastico) (I)
Transizionale (misto) (I)
Psammomatoso (I)
Angiomatoso (I)
Microcistico (I)
Secretorio (I)
Linfoplasmodocellulare (I)
Metaplastico (I)
A cellule chiare (I)
Cordoide (I)
Rabdoide (I)
Atipico (II)
Papillare (II)
Anaplastico (III)

Tumori mesenchimali non meningoteliali

Lipoma
Angiolipoma
Ibernoma
Liposarcoma (intracranico)
Tumore fibroso solitario
Fibrosarcoma
Fibroistiocitoma maligno
Leiomioma
Leiomiosarcoma
Rabdomioma
Rabdomiosarcoma
Condroma
Condrosarcoma
Osteoma
Osteosarcoma
Osteocondroma
Emangioma
Emangioendotelioma epitelioido
Emangiopericitoma (II o III)
Angiosarcoma
Sarcoma di Kaposi
Sarcoma di Ewing – PNET

Lesioni primarie melanocitiche

Melanocitosi diffusa
Melanocitoma
Melanoma maligno
Melanomatosi meningea

Altri tumori relativi alle meningi

Emangioblastoma

LINFOMI E TUMORI EMPOIETICI

Linfoma maligno
Plasmocitoma
Sarcoma granulocitico

TUMORI A CELLULE GERMINALI

Germinoma
Carcinoma embrionale
Tumore del sacco vitellino
Coriocarcinoma
Teratoma
 Maturo
 Immaturo
 Con trasformazione maligna
Tumori a cellule germinali misti

TUMORI DELLA REGIONE SELLARE

Tumore a cellule granulari
Pituicitoma
Craniofaringioma
 adamantinomatoso
 papillare
Oncocitoma a cellule fusate dell'adenoipofisi

TUMORI METASTATICI

ALLEGATO 2

1. MODALITÀ' PER L'ESECUZIONE DELLA DIAGNOSI ISTOLOGICA

1. Fissazione dell'intero prelievo operatorio.

Questo deve essere esaminato mediante campionatura la più ampia possibile. Il campione può anche essere ampio, ma lo spessore non deve superare 1 cm. Fissazione in Carnoy per 24 h. con passaggi successivi in alcool assoluto, xilene, paraffina. Fissazione anche in formalina tamponata al 10%. Un prelievo sarebbe utile venisse conservato in freezer per eventuali esami di genetica molecolare.

2. Sezioni di 3-4 μ di spessore.

Colorazione con Ematossilina-Eosina e Ki 67 MIB 1. Altre colorazioni comuni sono il metodo per il reticolo e l'uso di anticorpi verso antigeni vari. Il Ki 67 MIB.1 va eseguito con opportuno smascheramento.

2. INDAGINI IMMUNOISTOCHEMICHE SPECIFICHE

Per la diagnosi istologica dei tumori primitivi si consigliano indagini immunocistochemiche impiegando anticorpi anti- : GFAP, Sinaptofisina, Neurofilamenti, HUC/HUD (o altri marcatori neuronali), EMA, Citocheratine, p53. Per i tumori secondari si consiglia l'uso di anticorpi anti- : EMA, Citocheratine (AE1/AE3 o similari), Citocheratina 7, Citocheratina 20, Ca 125, Ca19.9 o CDX2, S100, HMB45, TTF1, recettori per gli Estrogeni, c-erbB2, eventualmente Vimentina, a seconda delle notizie cliniche relative a ciascun paziente e del quadro morfologico. Per i sospetti linfomi o mielomi anticorpi anti- : CD45, CD3, CD20, CD138, catene kappa o lambda.

3. MODALITÀ' PER L'ESECUZIONE DELL'ESAME CITOLOGICO DEL LIQUOR

1. Raccolta di 2-3 ml di liquor al momento del prelievo tramite puntura lombare o da reservoir di Ommaya. Il liquor va raccolto in una provetta priva di additivi per essere poi trattato in tempi brevi:ottimale il trattamento nel giro di 10-20 minuti. In alternativa il liquor può essere conservato in frigo per alcune ore, ma non va comunque mai congelato.
2. Esecuzione del conteggio degli elementi nucleati tramite camera di Fuchs-Rosenthal o similari.
3. Citocentrifugazione su vetrino di una quantità pari a 0.2 ml di liquor. In seguito fissazione in alcool 95° (dei vetrini da utilizzarsi per le colorazioni standard) ed in vapori di formalina (dei preparati da utilizzarsi per l'immunocistochemica) per 5 minuti.
4. Colorazione standard con May Grunwald-Giemsa.

Eventuale applicazione di metodiche di immunocistochemica con anticorpi primari tipo gli anti-citocheratine (per le cellule di origine epiteliale), l'anti-Commune Leucocyte Antigene (CLA) e successiva eventuale tipizzazione linfocitaria con anticorpi anti-B ed anti-T (per i sospetti linfomi), anti-HMB45 (per il riconoscimento dei melanomi).

ALLEGATO 3

MODALITÀ DI ESECUZIONE DELLE INDAGINI DI BIOLOGIA MOLECOLARE

A. Valutazione della delezione 1p/19q: si può effettuare sia con metodica FISH che con analisi dei marcatori interni alla regione 1p/19q (LOH), nello specifico 7 markers per ciascun cromosoma, e sottoporre ad analisi mediante sequenziatore.

- Analisi dei marcatori interni alla regione 1p/19q (LOH) mediante sequenziatore.

Fissare parte della neoplasia cerebrale in formalina neutra tamponata (o carnoy), eseguire una E-E e su di essa selezionare l'area in modo che almeno l'80% rappresenti la componente neoplastica.

Procedere alla dissezione manuale. Tagliare E-E iniziale e dopo aver raccolto le sezioni per l'estrazione del DNA, tagliare una ulteriore E-E di conferma. Procedere ad estrazione del DNA, amplificazione e caricamento al sequenziatore.

N.B. La perdita dell'eterozigosi (LOH) di 1p/19q viene valutata comparando il risultato ottenuto al sequenziatore su pezzo istologico con il risultato ottenuto su campione di sangue periferico dello stesso paziente.

- FISH

Fissare parte della neoplasia cerebrale in formalina neutra tamponata (o carnoy), eseguire una E-E e su di essa selezionare l'area in modo che almeno l'80% rappresenti la componente neoplastica.

Procedere alla dissezione manuale. Allestimento metodica FISH (preferibilmente sonde ad uso diagnostico). Valutare almeno 100 cellule, e il rapporto tra locus e controllo (<0.9 19q13/19p13; <0.85 1p36/1q24). *Smith et al Journal of Clinical Oncology, 2000.*

B. Valutazione dello status MGMT:

Fissare parte della neoplasia cerebrale in formalina neutra tamponata (o carnoy), eseguire una E-E e su di essa selezionare l'area in modo che almeno l'80% rappresenti la componente neoplastica.

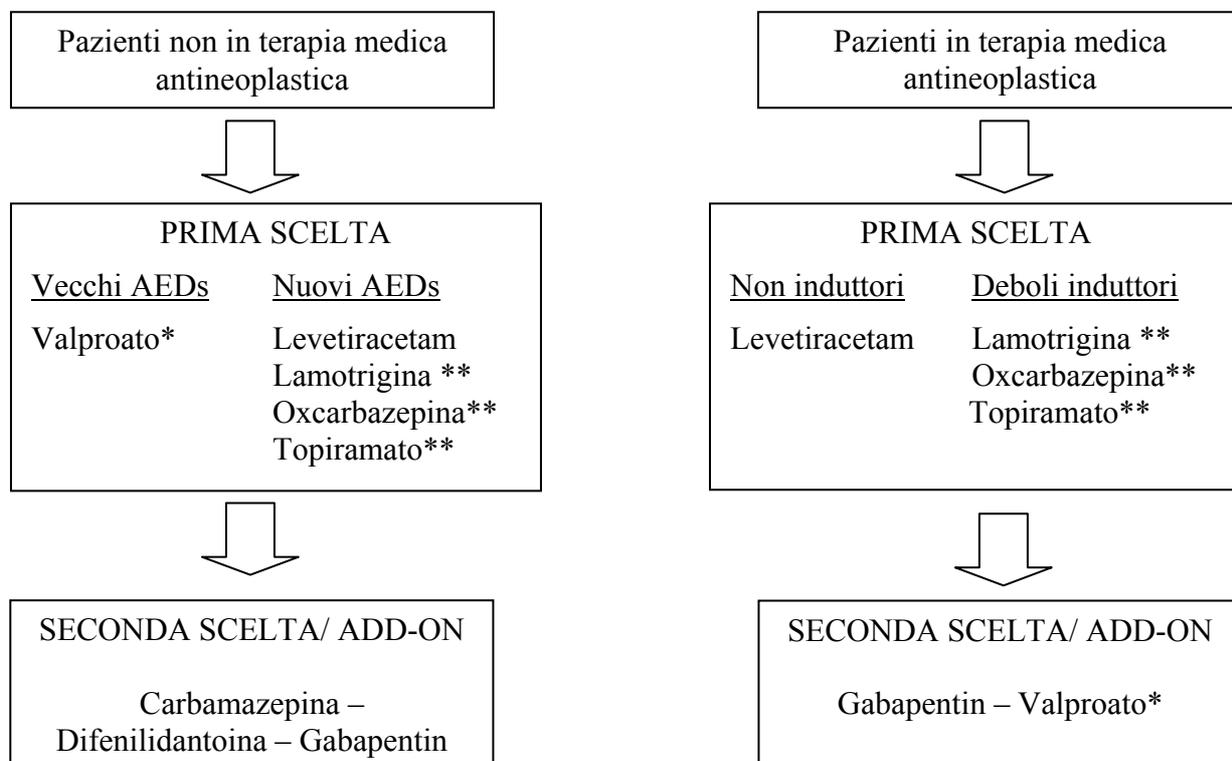
Procedere alla dissezione manuale. Procedere ad estrazione del DNA, trattamento del DNA con bisolfito e amplificazione del gene MGMT e infine valutazione dello status del gene.

La valutazione dello status MGMT può essere effettuata su prelievi congelati (preferibile).

ALLEGATO 4

SCELTA DEI FARMACI ANTIEPILETTICI (AEDs)

GLIOMI DI BASSO GRADO



* Modesto inibitore enzimatico

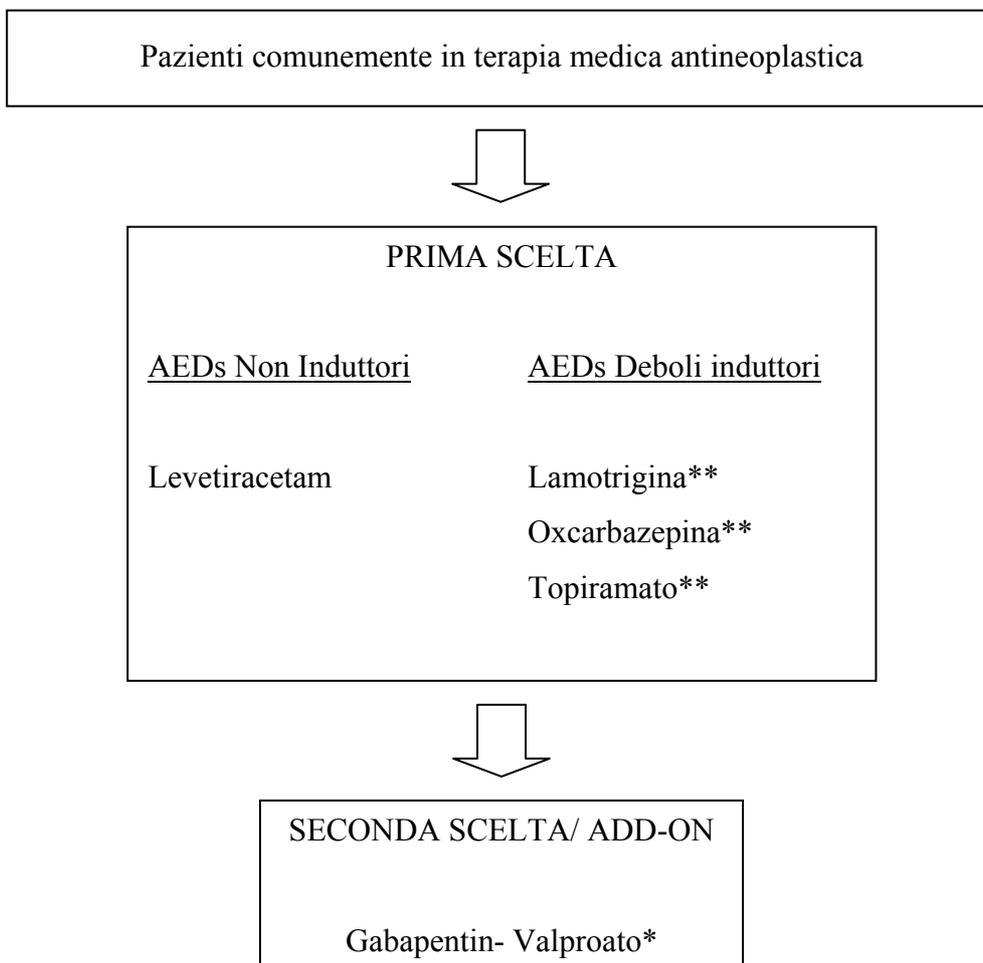
** Debole induttore enzimatico

Flow charts modificate da Linee Guida AINO, 2008

ALLEGATO 4

SCELTA DEI FARMACI ANTIEPILETTICI (AEDs)

GLIOMI DI ALTO GRADO



* Modesto inibitore enzimatico

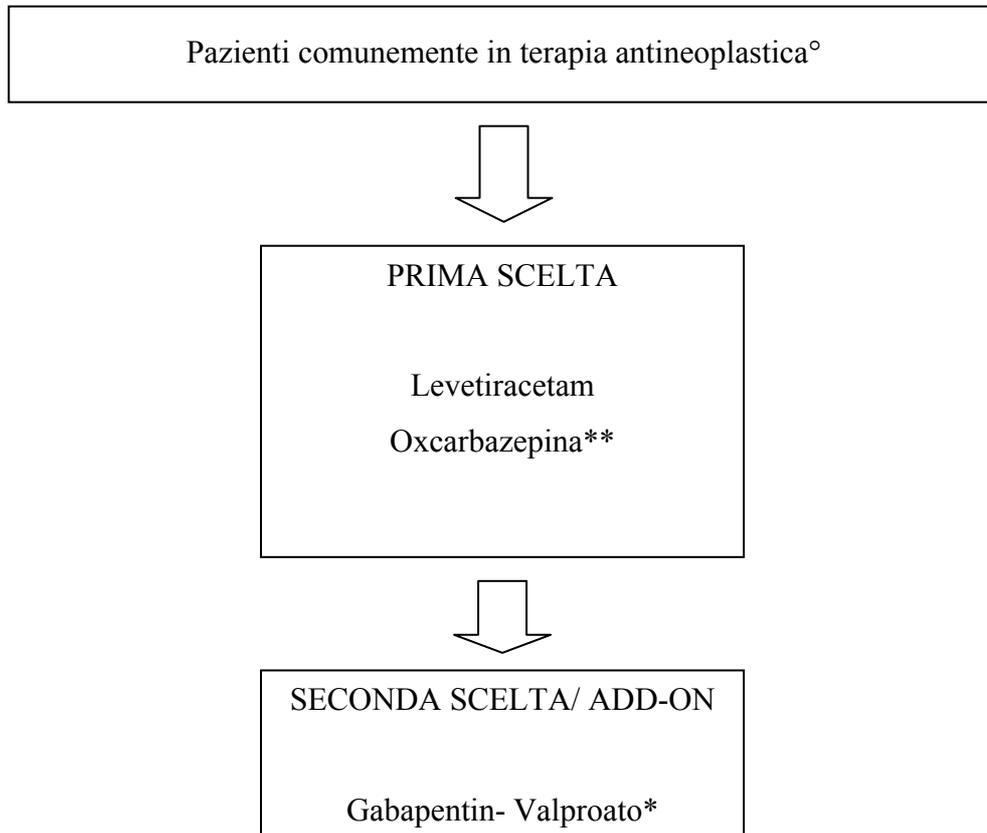
** Debole induttore enzimatico

Flow charts modificate da Linee Guida AINO, 2008

ALLEGATO 4

SCELTA DEI FARMACI ANTIEPILETTICI (AEDs)

METASTASI



* Modesto inibitore enzimatico

** Debole induttore enzimatico

[°] Nelle metastasi preferibile AED con rapidità di titolazione, vista la breve aspettativa di vita

Flow charts modificate da Linee Guida AINO, 2008

ALLEGATO 5

DATI EPIDEMIOLOGICI REGIONALI

TABELLA 1a. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI PER TIPO DI TUMORE E REGIME DI RICOVERO
RICOVERI IN PIEMONTE, 2007

TIPO DI TUMORE (ICD9-CM)	REGIME DI RICOVERO						TOTALE	
	DAY HOSPITAL			ORDINARIO				
	N	%R	TOT.GG.DEG	N	%R	TOT.GG.DEG	N	% COL.
T.M.ENCEFALO (ICD9-CM 191.x)	343	22,9	1710	1158	77,1	17929	1501	26,7
T.M. MENINGI CER. (ICD9-CM 192.1)	5	5,7	23	82	94,3	1658	87	1,5
ALTRI T.M.SNC (ICD9-CM 192.2,192.3,192.8,192.9)	11	19,6	84	45	80,4	691	56	1,0
T. DI COMP.INCERTO SNC(ICD9-CM 237.5.237.6,239.6)	4	1,6	10	240	98,4	3161	244	4,3
T.BENIGNI SNC(ICD9-CM 225.0,225.2,225.3,225.4)	31	3,5	670	847	96,5	13628	878	15,6
T.SECONDARI SNC(ICD9-CM 198.3,198.4)	757	28,2	6759	1923	71,8	28176	2680	47,7
ANAMNESI T.SNC(ICD9-CM V1085,V1086)	54	30,5	210	123	69,5	1863	177	3,1
TOTALE	1205	21,4	9466	4418	78,6	67106	5623	100,0

TABELLA 1b. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI PER TIPO DI TUMORE E TIPO DI TRATTAMENTO
RICOVERI IN PIEMONTE, 2007

TIPO DI TUMORE (ICD9-CM)	TIPO DI TRATTAMENTO								TOTALE	
	CHIRURGIA		CT/CT+R		RT		ALTRI RIC. MEDICI			
	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% COL.
T.M.ENCEFALO (ICD9-CM 191.x)	325	21,7	283	18,9	26	1,7	867	57,8	1501	26,7
T.M. MENINGI CER. (ICD9-CM 192.1)	10	11,5	2	2,3	1	1,1	74	85,1	87	1,5
ALTRI T.M.SNC (ICD9-CM 192.2,192.3,192.8,192.9)	17	30,4	12	21,4	1	1,8	26	46,4	56	1,0
T. DI COMP.INCERTO SNC (ICD9-CM 237.5.237.6,239.6)	64	26,2	1	0,4	.	.	179	73,4	244	4,3
T.BENIGNI SNC (ICD9-CM 225.0,225.2,225.3,225.4)	411	46,8	2	0,2	.	.	465	53,0	878	15,6
T.SECONDARI SNC (ICD9-CM 198.3,198.4)	299	11,2	737	27,5	194	7,2	1450	54,1	2680	47,7
ANAMNESI T.SNC (ICD9-CM V1085,V1086)	31	17,5	19	10,7	5	2,8	122	68,9	177	3,1
TOTALE	1157	20,6	1056	18,8	227	4,0	3183	56,6	5623	100,0

TABELLA 2a. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI PER TIPO DI TUMORE E REGIME DI RICOVERO
RICOVERI IN PIEMONTE DI RESIDENTI FUORI PIEMONTE, 2007

TIPO DI TUMORE (ICD9-CM)	REGIME DI RICOVERO						TOTALE	
	DAY HOSPITAL			ORDINARIO				
	N	%R	TOT.GG.DEG	N	%R	TOT.GG.DEG	N	% COL.
T.M.ENCEFALO (ICD9-CM 191.x)	30	27,8	71	78	72,2	1252	108	33,1
T.M. MENINGI CER. (ICD9-CM 192.1)	.	.	.	5	100,0	94	5	1,5
ALTRI T.M.SNC (ICD9-CM 192.2,192.3,192.8,192.9)	.	.	.	3	100,0	26	3	0,9
T. DI COMP.INCERTO SNC(ICD9-CM 237.5.237.6,239.6)	.	.	.	27	100,0	515	27	8,3
T.BENIGNI SNC(ICD9-CM 225.0,225.2,225.3,225.4)	2	2,8	93	69	97,2	1055	71	21,8
T.SECONDARI SNC(ICD9-CM 198.3,198.4)	28	27,5	179	74	72,5	852	102	31,3
ANAMNESI T.SNC(ICD9-CM V1085,V1086)	2	20,0	2	8	80,0	59	10	3,1
TOTALE	62	19,0	345	264	81,0	3853	326	100,0

TABELLA 2b. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI PER TIPO DI TUMORE E TIPO DI TRATTAMENTO
RICOVERI IN PIEMONTE DI RESIDENTI FUORI PIEMONTE, 2007

TIPO DI TUMORE (ICD9-CM)	TIPO DI TRATTAMENTO								TOTALE	
	CHIRURGIA		CT/CT+RT		RT		ALTRI RIC. MEDICI			
	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% RIG	N	% COL.
T.M.ENCEFALO (ICD9-CM 191.x)	29	26,9	28	25,9	.	.	51	47,2	108	33,1
T.M. MENINGI CER. (ICD9-CM 192.1)	1	20,0	4	80,0	5	1,5
ALTRI T.M.SNC (ICD9-CM 192.2,192.3,192.8,192.9)	2	66,7	.	.	1	33,3	.	.	3	0,9
T. DI COMP.INCERTO SNC (ICD9-CM 237.5.237.6,239.6)	10	37,0	17	63,0	27	8,3
T.BENIGNI SNC (ICD9-CM 225.0,225.2,225.3,225.4)	39	54,9	32	45,1	71	21,8
T.SECONDARI SNC (ICD9-CM 198.3,198.4)	24	23,5	41	40,2	5	4,9	32	31,4	102	31,3
ANAMNESI T.SNC (ICD9-CM V1085,V1086)	1	10,0	1	10,0	.	.	8	80,0	10	3,1
TOTALE	106	32,5	70	21,5	6	1,8	144	44,2	326	100,0

TABELLA 3a. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI PER TIPO DI TUMORE E REGIME DI RICOVERO
RESIDENTI IN PIEMONTE, 2007

TIPO DI TUMORE (ICD9-CM)	REGIME DI RICOVERO						TOTALE	
	DAY HOSPITAL			ORDINARIO				
	N	%R	TOT.GG.DEG	N	%R	TOT.GG.DEG	N	% COL.
T.M.ENCEFALO (ICD9-CM 191.x)	341	21,6	1770	1237	78,4	18108	1578	27,0
T.M. MENINGI CER. (ICD9-CM 192.1)	5	5,8	23	81	94,2	1658	86	1,5
ALTRI T.M.SNC (ICD9-CM 192.2,192.3,192.8,192.9)	14	23,0	88	47	77,0	733	61	1,0
T. DI COMP.INCERTO SNC(ICD9-CM 237.5.237.6,239.6)	18	6,8	29	248	93,2	3015	266	4,5
T.BENIGNI SNC(ICD9-CM 225.0,225.2,225.3,225.4)	33	3,6	583	879	96,4	13665	912	15,6
T.SECONDARI SNC(ICD9-CM 198.3,198.4)	762	27,6	6785	1998	72,4	28805	2760	47,2
ANAMNESI T.SNC(ICD9-CM V1085,V1086)	62	33,7	224	122	66,3	1848	184	3,1
TOTALE	1235	21,1	9502	4612	78,9	67832	5847	100,0

TABELLA 3b. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI PER TIPO DI TUMORE E TIPO DI TRATTAMENTO
RESIDENTI IN PIEMONTE, 2007

TIPO DI TUMORE (ICD9-CM)	TIPO DI TRATTAMENTO								TOTALE	
	CHIRURGIA		CT/CT+RT		RT		ALTRI RIC. MEDICI			
	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% RIG	N	% COL.
T.M.ENCEFALO (ICD9-CM 191.x)	365	23,1	306	19,4	28	1,8	879	55,7	1578	27,0
T.M. MENINGI CER. (ICD9-CM 192.1)	10	11,6	2	2,3	1	1,2	73	84,9	86	1,5
ALTRI T.M.SNC (ICD9-CM 192.2,192.3,192.8,192.9)	18	29,5	13	21,3	.	.	30	49,2	61	1,0
T. DI COMP.INCERTO SNC (ICD9-CM 237.5.237.6,239.6)	67	25,2	1	0,4	.	.	198	74,4	266	4,5
T.BENIGNI SNC (ICD9-CM 225.0,225.2,225.3,225.4)	450	49,3	2	0,2	.	.	460	50,4	912	15,6
T.SECONDARI SNC (ICD9-CM 198.3,198.4)	340	12,3	737	26,7	206	7,5	1477	53,5	2760	47,2
ANAMNESI T.SNC (ICD9-CM V1085,V1086)	33	17,9	18	9,8	5	2,7	128	69,6	184	3,1
TOTALE	1283	21,9	1079	18,5	240	4,1	3245	55,5	5847	100,0

TABELLA 4a. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI PER TIPO DI TUMORE E REGIME DI RICOVERO
RICOVERI FUORI PIEMONTE DI RESIDENTI IN PIEMONTE, 2007

TIPO DI TUMORE (ICD9-CM)	REGIME DI RICOVERO						TOTALE	
	DAY HOSPITAL			ORDINARIO				
	N	%R	TOT.GG.DEG	N	%R	TOT.GG.DEG	N	% COL.
T.M.ENCEFALO (ICD9-CM 191.x)	28	15,1	131	157	84,9	1431	185	33,6
T.M. MENINGI CER. (ICD9-CM 192.1)	.	.	.	4	100,0	94	4	0,7
ALTRI T.M.SNC (ICD9-CM 192.2,192.3,192.8,192.9)	3	37,5	4	5	62,5	68	8	1,5
T. DI COMP.INCERTO SNC(ICD9-CM 237.5.237.6,239.6)	14	28,6	19	35	71,4	369	49	8,9
T.BENIGNI SNC(ICD9-CM 225.0,225.2,225.3,225.4)	4	3,8	6	101	96,2	1092	105	19,1
T.SECONDARI SNC(ICD9-CM 198.3,198.4)	33	18,1	205	149	81,9	1481	182	33,1
ANAMNESI T.SNC(ICD9-CM V1085,V1086)	10	58,8	16	7	41,2	44	17	3,1
TOTALE	92	16,7	381	458	83,3	4579	550	100,0

TABELLA 4b. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI PER TIPO DI TUMORE E TIPO DI TRATTAMENTO
RICOVERI FUORI PIEMONTE DI RESIDENTI IN PIEMONTE, 2007

TIPO DI TUMORE (ICD9-CM)	TIPO DI TRATTAMENTO								TOTALE	
	CHIRURGIA		CT/CT+RT		RT		ALTRI RIC. MEDICI			
	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% RIGA	N	% COL.
T.M.ENCEFALO (ICD9-CM 191.x)	69	37,3	51	27,6	2	1,1	63	34,1	185	33,6
T.M. MENINGI CER. (ICD9-CM 192.1)	1	25,0	3	75,0	4	0,7
ALTRI T.M.SNC (ICD9-CM 192.2,192.3,192.8,192.9)	3	37,5	1	12,5	.	.	4	50,0	8	1,5
T. DI COMP.INCERTO SNC (ICD9-CM 237.5.237.6,239.6)	13	26,5	36	73,5	49	8,9
T.BENIGNI SNC (ICD9-CM 225.0,225.2,225.3,225.4)	78	74,3	27	25,7	105	19,1
T.SECONDARI SNC (ICD9-CM 198.3,198.4)	65	35,7	41	22,5	17	9,3	59	32,4	182	33,1
ANAMNESI T.SNC (ICD9-CM V1085,V1086)	3	17,6	14	82,4	17	3,1
TOTALE	232	42,2	93	16,9	19	3,5	206	37,5	550	100,0

Piedmont Cancer Registry
City of Turin (899.806 residents at the 2001 census)

C.N.S. - ICD-10: C 70-72

COMMENTS:
Both incidence and mortality seem to be stable.
Survival remains poor and does not increase over the observed period.

INCIDENCE Last Update: 2002-2004		
	MEN	WOMEN
N° (average/annual)	46	43
RATES		
Crude	10,7	9,1
Age adj (ITA81)	7,8	6,8
Age adj (WORLD)	6,4	4,9

MORTALITY Last Update: 2003-2005		
	MEN	WOMEN
N° (average/annual)	28	27
RATES		
Crude	6,4	5,8
Age adj (ITA81)	4,5	4,0
Age adj (WORLD)	3,7	2,7

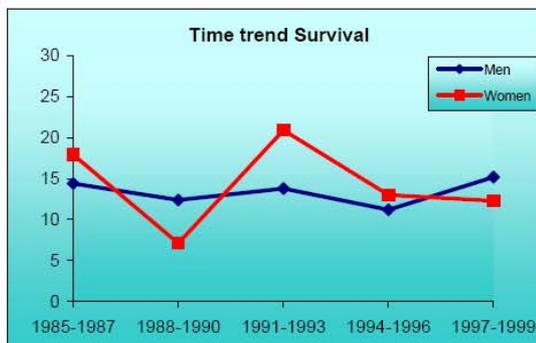
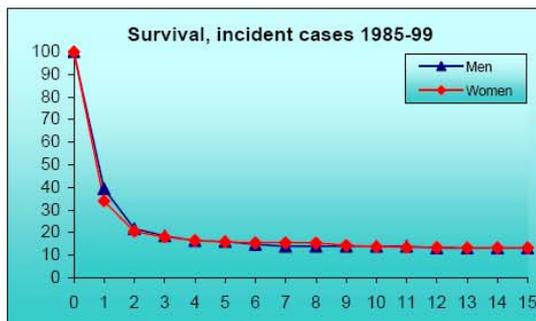
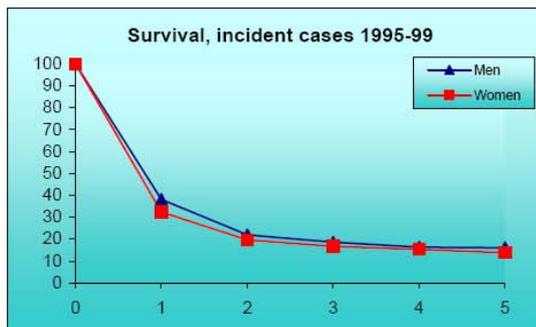
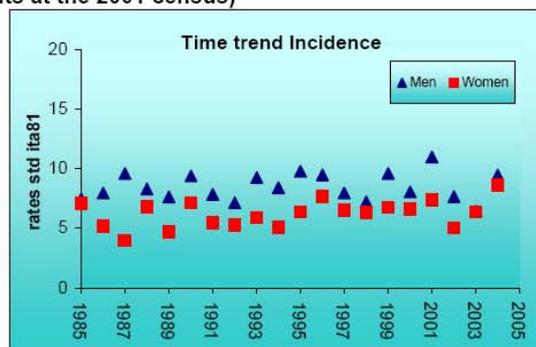
SURVIVAL Last Update: 1995-1999 (f.u. 2004)		
	MEN	WOMEN
N° of cases	195	188
1 year observed	37,4	31,7
1 year relative	38,2	32,4
5 year observed	14,3	12,3
5 year relative	16,1	13,8
5 year standardized	20,0	18,0

SURVIVAL Complete data: 1985-1999 (f.u. 2004)		
	MEN	WOMEN
N° of cases	658	559
10 year observed	11,0	10,8
10 year relative	13,8	13,7
15 year observed	9,2	9,1
15 year relative	13,1	13,3

5 year Relative Survival TRENDS (f.u. 2004)		
	MEN	WOMEN
1985-1987	14,4	17,9
1988-1990	12,4	7,1
1991-1993	13,8	20,9
1994-1996	11,2	13,0
1997-1999	15,2	12,3

PREVALENCE 31/12/2004		
N° of cases x 100.000		
	MEN	WOMEN
observed (since 1985)	37,3	27,2
overall (estimated)	50,1	33,7

INDICATORS / METHODS
INCIDENCE - MORTALITY - NUMBER OF CASES
AGE SPECIFIC RATES - CRUDE RATES - STANDARDIZED RATES -
SURVIVAL - OBSERVED SURVIVAL
RELATIVE SURVIVAL AND AGE-STANDARDIZED RELATIVE SURVIVAL -
PREVALENCE - NOTES



ALLEGATO 6

BIBLIOGRAFIA

1. A.H. Kaye, E.R. Laws Jr (eds). Brain Tumors. Churchill Livingstone, 2001.
2. Abrey LE. Controversies in primary CNS lymphoma. *Expert Rev Neurother.* 2005;5(4):459-64.
3. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665-72.
4. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(21):2483-91.
5. Attenello FJ, Mukherjee D, Datto G, McGirt MJ, Bohan E, Weingart JD, Olivi A, Quinones-Hinojosa A, Brem H. Use of Gliadel (BCNU) wafer in the surgical treatment of malignant glioma: a 10-year institutional experience. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2887-93.
6. Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MP. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(1):27-35.
7. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, Hochberg F, Priet R. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1044-9.
8. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79(2):210-6.
9. Blakeley JO, Grossman SA. Management of pineal region tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(6):505-16.
10. Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Lamperti E, Salmaggi A, Gaviani P, Fiumani A, Botturi A, Falcone C, Solari A, Filippini G, Di Meo F, Broggi G. Treatment of recurrent glioblastoma: can local delivery of mitoxantrone improve survival? *J Neurooncol* 2008;88(1):105-13.
11. Bradley K, Mehta M. Basic concepts underlying radiation therapy. In "Textbook of Neuro-Oncology" (Berger M and Prados M eds), pp 70-74, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
12. Brandes AA, Ermani M, Amista P, Basso U, Vastola F, Gardiman M, Iuzzolino P, Turazzi S, Rotilio A, Volpin L, Mazza C, Sainati L, Ammannati F, Berti F. The treatment of adults with medulloblastoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):755-61.

13. Brandes AA, Vastola F, Basso U, Berti F, Pinna G, Rotilio A, Gardiman M, Scienza R, Monfardini S, Ermani M. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 2003;97(3):657-62.
14. Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, Frezza G, Leonardi M, Calbucci F, Franceschi E. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro-Oncology* 2008;10(3):361-7.
15. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453-61.
16. Buckner JC, Peethambaram PP, Smithson WA, Groover RV, Schomberg PJ, Kimmel DW, Raffel C, O'Fallon JR, Neglia J, Shaw EG. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17(3):933-40.
17. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(19):1473-9.
18. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W. 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* 2006;24(18):2707-14.
19. Cao Y, Sundgren PC, Tsien CI, Chenevert TT, Junck L. Physiologic and metabolic magnetic resonance imaging in gliomas. *J Clin Oncol* 2006;24(8):1228-35.
20. Casali PG, Stacchiotti S, Sangalli C, Olmi P, Gronchi A. Chordoma. *Curr Opin Oncol* 2007;19(4):367-70.
21. Chamberlain MC. Temozolomide for recurrent low-grade spinal cord gliomas in adults. *Cancer* 2008;113(5):1019-24.
22. Chang CH, Horton J, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52: 997-1007.
23. Chang SM, Lamborn KR, Kuhn JG, Yung WK, Gilbert MR, Wen PY, Fine HA, Mehta MP, DeAngelis LM, Lieberman FS, Cloughesy TF, Robins HI, Abrey LE, Prados MD. Neurooncology clinical trial design for targeted therapies: lessons learned from the North American Brain Tumor Consortium. *Neuro-Oncology* 2008;10(4):631-42.
24. Colleoni M, Graiff C, Nelli P, Vicario G, Sgarbossa G, Pancheri F, Manente P. Activity of combination chemotherapy in brain metastases from breast and lung adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997;20(3):303-7.

25. Combs SE, Kelter V, Welzel T, Behnisch W, Kulozik AE, Bischof M, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D. Influence of radiotherapy treatment concept on the outcome of patients with localized ependymomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):972-8.
26. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(9):704-10.
27. De Monte F, Marmor E and Al-Mefty O: Meningiomas. In *Brain Tumors* (Eds A Kaye, E Laws), Churchill Livingstone (London) 2001, 719-750.
28. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39(6):789-96.
29. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4643-8.
30. DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, Cirrincione C, Thaler HT, Krol G. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990;40(1):80-6.
31. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, Wannemacher M. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):591-6.
32. Dehais C, Laigle-Donadey F, Marie Y, Kujas M, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, Pedretti M, Polivka M, Xuan KH, Thillet J, Delattre JY, Sanson M. Prognostic stratification of patients with anaplastic gliomas according to genetic profile. *Cancer* 2006;107(8):1891-7.
33. Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin* 2007;37(6):373-82.
34. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;343(19):1350-4.
35. Ewend MG, Brem S, Gilbert M, Goodkin R, Penar PL, Varia M, Cush S, Carey LA. Treatment of single brain metastasis with resection, intracavity carmustine polymer wafers, and radiation therapy is safe and provides excellent local control. *Clin Cancer Res* 2007;13(12):3637-41.
36. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71(8):2585-97.

37. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. 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(4):745-51.
38. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. 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):4570-4.
39. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3394-402.
40. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54(10):1886-93.
41. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003;97(9):2262-6.
42. Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006 ;5(5):443-52.
43. Greig N. Optimizing drug delivery to brain tumors. *Cancer Treat Rev* 14: 1-28, 1987.
44. Guillamo JS, Monjour A, Taillandier L, Devaux B, Varlet P, Haie-Meder C, Defer GL, Maison P, Mazon JJ, Cornu P, Delattre JY; Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain* 2001;124(Pt 12):2528-39.
45. Hadzi Ahmetovic M, Clarke JW, Cavaliere R, Mayr NA, Montebello JF, Grecula JC, Newton HB, Chang EL, Lo SS. CNS germinomas: what is the best treatment strategy? *Expert Rev Neurother* 2008;8(10):1527-36.
46. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
47. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Crinière E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broët P, Sanson M, Delattre JY. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3133-8.

48. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 30: 907-911.
49. Hug EB, Slater JD. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11(4):627-38.
50. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, Renard MA, Iraqi W, Idhah A, Paris S, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Simon JM, Mokhtari K, Polivka M, Omuro A, Carpentier A, Sanson M, Delattre JY, Hoang-Xuan K. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007;68(21):1831-6.
51. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):316-24.
52. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, van Reijn M, Jager JJ, Fabrini MG, van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, van Glabbeke M. 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* 1996;36(3):549-56.
53. Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Hashimoto N. Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *J Neurosurg* 2005;103(1):31-7.
54. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillamo JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Menei P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrié M, Mokhtari K, Mazon JJ, Bissery A, Delattre JY; Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356(15):1527-35.
55. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001;95(5):735-45.
56. Kelly K, Bunn PA Jr. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 1998;20(2):85-91.
57. Kroll RA, Neuwelt EA. Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: osmotic opening and other means. *Neurosurgery* 42: 1083-1100, 1998.
58. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95(2):190-8.

59. Laperrière NJ, Leung PM, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, Pintilie M, Bernstein M. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(5):1005-11.
60. 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. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003;99(3):467-73.
61. Lee SW, Fraass BA, et al. Patterns of failure following high-dose 3D conformal radiotherapy for high grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 79-88.
62. Lesser GJ, Grossman S. The chemotherapy of high-grade astrocytomas. *Semin Oncol* 21: 220-235, 1994.
63. Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, Harris GJ, Bullitt E, Van den Abbeele AD, Henson JW, Li X, Gelman R, Burstein HJ, Kasparian E, Kirsch DG, Crawford A, Hochberg F, Winer EP. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1993-9.
64. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):202837.
65. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8:1277-1280.
66. Maity A, Shu HK, Janss A, Belasco JB, Rorke L, Phillips PC, Sutton LN, Goldwein JW. Craniospinal radiation in the treatment of biopsy-proven intracranial germinomas: twenty-five years' experience in a single center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1165-70.
67. Malkin MG. Chemotherapy of ependymoma. In: Newton HB, *Handbook of Brain Tumor Chemotherapy*, pp 426-31, Elsevier, 2006.
68. Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperrière N, Macdonald D, Perry J, Thiessen B; for the Canadian GBM Recommendations Committee. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol* 2007;14(3):110-7.
69. McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, Attenello FJ, Olivi A, Lattera J, Kleinberg LR, Grossman SA, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2008. [Epub ahead of print]
70. Merchant TE, Fouladi M. Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 2005;75(3):287-99.

71. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, Chinot O, Giorgi R, Gouvernet J, Jouvet A, Guyotat J. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain* 2007;130(Pt 5):1338-49.
72. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78(7):1470-6.
73. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery* 2005;57(3):538-50.
74. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-Oncology* 2008;10(2):223-8.
75. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, Reulen HJ. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 1999;91(1):35-43.
76. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, Thomson JW, Murray KJ. 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(1):9-17.
77. Newton and Jolesz. *Handbook of Neuro-Oncology / Neuroimaging*. Elsevier, New York, 2008.
78. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78(8):1781-8.
79. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, Mercier C, Alapetite C, Haie-Meder C, Hoffstetter S, Muracciole X, Kerr C, Wagner JP, Lagrange JL, Maire JP, Cowen D, Frappaz D, Carrie C. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):433-40.
80. Parney J, Prados M, 2005. Chemotherapy principles. In "Textbook of Neuro-Oncology" (Berger M and Prados M eds), pp 75-79, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
81. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
82. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-9.
83. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9486):643-8.

84. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2076-84
85. Postmus PE, Smit EF. Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review. *Ann Oncol* 1999;10(7):753-9.
86. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Rudat V, Karstens JH, Dunst J, Schild SE. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol* 2007;25(1):50-6.
87. Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, St Clair WH, Strottmann J, Meigooni A, Sanders M, Young AB. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):333-8.
88. Reifenberger G, Louis DN. Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62(2):111-26.
89. Reni M, Brandes AA, Vavassori V, Cavallo G, Casagrande F, Vastola F, Magli A, Franzin A, Basso U, Villa E. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer* 2004;100(6):1221-9.
90. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, Fisher B, Fulton D, Gulavita S, Hao C, Husain S, Murtha A, Petruk K, Stewart D, Tai P, Urtasun R, Cairncross JG, Forsyth P. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1583-8.
91. Roonprapunt C, Houten JK. Spinal cord astrocytomas: presentation, management, and outcome. *Neurosurg Clin N Am* 2006;17(1):29-36.
92. Rudà R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumour: a prospective study. *J Neurol* 2001;248(5):394-8.
93. Rudà R, Gilbert M, Soffietti R. Ependymomas of the adult: molecular biology and treatment. *Curr Opin Neurol* 2008;21(6):754-61.
94. Salmaggi A, Fariselli L, Milanese I, Lamperti E, Silvani A, Bizzi A, Maccagnano E, Trevisan E, Laguzzi E, Rudà R, Boiardi A, Soffietti R; Associazione Italiana di Neuro-Oncologia. Natural history and management of brainstem gliomas in adults. A retrospective Italian Study. *J Neurol* 2008;255(2):171-7.
95. Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, Napolitano M, Djafari L, Cougnard J, Gervais H, Laigle F, Carpentier A, Mokhtari K, Taillandier L, Chinot O, Duffau H, Honnorat J, Hoang-

- Xuan K, Delattre JY; ANOCEF group. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004;63(2):270-5.
96. Sathornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, Quinn JA, Vredenburgh JJ, Rich JN. Molecularly targeted therapy for malignant glioma. *Cancer* 2007;110(1):13-24.
97. Schiff D. Temozolomide and radiation in low-grade and anaplastic gliomas: temoradiation. *Cancer Invest* 2007;25(8):776-84.
98. Shapiro WR, Green SB, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg* 1989; 71:1-9.
99. 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(10):1457-62.
100. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2267-76.
101. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1338-45.
102. Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmell D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000;18(3):636-45.
103. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998;43(5):1066-73.
104. Soffietti R, Costanza A, Laguzzi E, Nobile M, Rudà R. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases. *J Neurooncol* 2005;75(1):31-42.
105. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, Heimans J, Hildebrand J, Hoskin P, Kalljo M, Krauseneck P, Marosi C, Siegal T, Vecht C. EFNS (European Federation of Neurological Societies) Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13(7):674-81.
106. Soffietti R, Leoncini B, Rudà R. New developments in the treatment of malignant gliomas. *Expert Rev Neurother* 2007;7(10):1313-26.

107. Soffiatti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 2008;20(6):676-84.
108. Soffiatti R, Rudà R. Neuro-oncology: new insights and advances in treatment. *Lancet Neurol* 2008;7(1):14-6.
109. Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A(1):22-7.
110. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, Schultz CJ, Sause W, Okunieff P, Buckner J, Zamorano L, Mehta MP, Curran WJ Jr. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):853-60.
111. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359(9311):1011-8.
112. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7(5):392-401.
113. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
114. Stupp R, Hottinger AF, van den Bent MJ, Dietrich PY, Brandes AA. Frequently asked questions in the medical management of high-grade glioma: a short guide with practical answers. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 7:vii209-16.
115. Surawicz TS, Davis F, Freels S, Laws ER Jr, Menck HR. Brain tumor survival: results from the National Cancer Data Base. *J Neurooncol* 1998;40(2):151-60.
116. Taveras JH. *Neuroradiology*. William Wilkins, Baltimore, 1996.
117. Thapar K, Laws ER: Pituitary tumors. In *Brain Tumors* (Eds A Kaye, E Laws), Churchill Livingstone (London) 2001, 803-856.
118. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB; EORTC Radiotherapy and

- Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366(9490):985-90.
119. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipsos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2715-22.
 120. Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(3):825-30.
 121. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583-90.
 122. Vogelbaum MA. Convection-enhanced delivery for treating brain tumors and selected neurological disorders: symposium review. *J Neurooncol* 2007;83(1):97-109.
 123. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Wagner M, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1253-9.
 124. 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. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4722-9.
 125. Walker MD, Alexander E.J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49: 333-343.
 126. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys* 1979; 5: 1725-1731.
 127. Weller M, Berger H, Hartmann C, Schramm J, Westphal M, Simon M, Goldbrunner R, Krex D, Steinbach JP, Ostertag CB, Loeffler M, Pietsch T, von Deimling A; German Glioma Network. Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker? *Clin Cancer Res* 2007;13(23):6933-7.
 128. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine

- (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology* 2003;5(2):79-88.
129. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E; Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148(3):269-75.
130. Wick W, Stupp R, Beule AC, Bromberg J, Wick A, Ernemann U, Platten M, Marosi C, Mason WP, van den Bent M, Weller M, Rorden C, Karnath HO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro-Oncology* 2008;10(6):1019-24.