

INDICE

1	INTRODUZIONE	2
2	GLIOBLASTOMA	3
2.1	EPIDEMIOLOGIA	3
2.2	FATTORI DI RISCHIO	4
2.2.1	<i>Fattori di rischio ambientali</i>	4
2.2.2	<i>Fattori di rischio genetici</i>	6
2.3	LOCALIZZAZIONE.....	7
2.4	CLASSIFICAZIONE	7
2.5	ANATOMIA PATOLOGICA	10
2.5.1	<i>Aspetto macroscopico</i>	10
2.5.2	<i>Aspetto microscopico</i>	10
2.5.3	<i>Varianti istologiche</i>	11
2.6	IMAGING	14
2.6.1	<i>Tomografia computerizzata (TC)</i>	14
2.6.2	<i>Risonanza magnetica (RM)</i>	15
2.6.3	<i>Tomografia ad emissione di positroni (PET)</i>	18
2.7	SINTOMI E PRESENTAZIONE CLINICA.....	18
2.8	TERAPIA.....	20
2.8.1	<i>Chirurgia</i>	20
2.8.2	<i>Terapia medica</i>	21
2.8.3	<i>Ricerche attuali e prospettive</i>	23
2.9	STORIA NATURALE E PROGNOSI	26
3	EPILESSIA	28
3.1	DEFINIZIONI	28
3.2	EZIOLOGIA	29
3.3	CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE	29
3.4	CLINICA.....	30
3.4.1	<i>Crisi ad esordio focale</i>	30
3.4.2	<i>Crisi ad esordio generalizzato</i>	31
4	OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO	32
5	MATERIALI E METODI	33
5.1	CARATTERISTICHE CLINICHE	33
5.2	IMAGING	34
6	RISULTATI	35
7	DISCUSSIONE	45
8	CONCLUSIONI	47
9	BIBLIOGRAFIA	48

1 INTRODUZIONE

Il glioblastoma multiforme (GBM) è la neoplasia più comune del SNC, e con una sopravvivenza globale a 5 anni del 6,8% costituisce una delle peggiori neoplasie da un punto di vista prognostico in tutto il panorama oncologico [1].

L'età media di esordio è 64 anni, con un incremento nella fascia di età tra 75 e 84 anni [2]. Il glioblastoma viene distinto in primitivo e secondario: il primo insorge de novo, mentre il secondo deriva da neoplasie di minore malignità [3]; la maggior parte è primitivo, per lo più con l'enzima isocitrato-deidrogenasi 1 (IDH1) wild-type, mentre la maggior parte dei secondari presenta l'IDH1 mutato [4]. La presenza della mutazione di IDH1 è associata ad un'aumentata sopravvivenza [5].

Nonostante le conoscenze ottenute riguardo alla onco-patogenesi e alla progressione del glioblastoma negli ultimi decenni, non c'è stato un sostanziale miglioramento delle opzioni di trattamento: da qui nasce l'esigenza di capire quali sono i più importanti fattori prognostici di questa neoplasia.

In letteratura esistono numerosi studi che cercano di identificare i fattori prognostici del glioblastoma. Secondo le ricerche più recenti i parametri che impattano maggiormente sulla sopravvivenza dei pazienti sono: l'età, il sesso, il KPS (Karnofsky Performance Status), l'estensione della resezione chirurgica (EOR), il pattern molecolare della neoplasia e le terapie adiuvanti come la chemioterapia e la radioterapia [6].

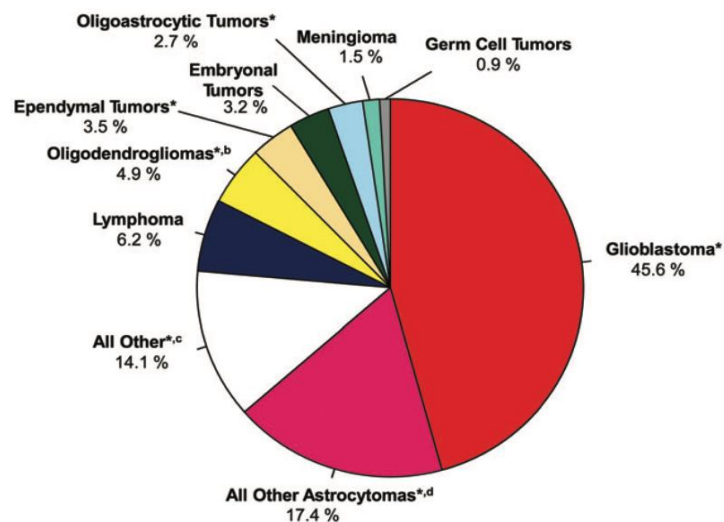
Il glioblastoma si può presentare clinicamente in maniera molto eterogenea: tra le possibili manifestazioni le crisi epilettiche sono certamente un aspetto molto rilevante, sia per quanto riguarda la qualità della vita dei pazienti, sia per quanto riguarda la progressione della malattia.

Esistono diversi studi che si concentrano su come le crisi epilettiche come manifestazione clinica all'esordio del glioblastoma possano impattare sulla prognosi dei pazienti, ma su questo aspetto non c'è ancora una visione chiara ed uniforme.

2 GLIOBLASTOMA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Il glioblastoma è una patologia che costituisce il 45.6% dei tumori primitivi maligni cerebrali, con un'incidenza annuale di 3.1 casi ogni 100 000 individui che risulta bassa se confrontata con neoplasie di altri organi come mammella (171,20 ogni 100 000) o prostata (201.40 ogni 100 000) [7]. L'incidenza annuale aggiustata per età ci mostra come il numero di casi aumenti con l'età: si passa da un'incidenza annuale di 0.15 su 100 000 nei bambini a un picco di 15.03 su 100 000 nella fascia tra 75-84 anni. La sopravvivenza è inversamente proporzionale all'età: la sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi è del 5%, e questo dato scende al 2% tra i pazienti con un'età uguale o superiore ai 65 anni [8].



2.2 FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio del glioblastoma possono essere suddivisi in due grandi categorie: fattori genetici e fattori ambientali.

2.2.1 Fattori di rischio ambientali

2.2.1.1 *Radiazioni Ionizzanti*

L'esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti è correlata ad un maggior rischio d'insorgenza di tutte le tipologie di tumore cerebrale: quest'associazione è stata dimostrata da studi su pazienti esposti a bombe atomiche, radiazioni terapeutiche per condizioni benigne e maligne, studi occupazionali e ambientali. È interessante vedere però come la letteratura sull'epidemiologia dei tumori cerebrali consideri certa l'associazione tra l'esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti e l'insorgenza di tumori cerebrali per forme e dosi di esposizione identificate, mentre questa conclusione non è globalmente accettata dalla letteratura scientifica sulle radiazioni [9]. Ciò può dipendere da diversi fattori: la convinzione di lunga data che il cervello sia un organo altamente differenziato con una bassa attività mitotica che lo renderebbe radioresistente [10]; la potenziale presenza di bias negli studi caso-controllo disponibili su questi tumori rari; il numero limitato di studi di coorte che forniscano dati su un preciso range di dosi di esposizione; o la mancanza di stime quantitative del rischio di sviluppare determinati tipi istologici di tumori cerebrali. Sebbene una forte associazione tra l'esposizione a dosi elevate di radiazioni ionizzanti e i tumori cerebrali in generale sia evidente, per quanto riguarda in maniera specifica i gliomi sono necessari ulteriori approfondimenti.

Per quanto riguarda l'utilizzo della TC, mentre il rischio individuale di sviluppare un tumore iatrogeno una volta sottoposto a una singola procedura risulta molto basso, gli effetti cumulativi di queste esposizioni devono essere valutati, considerando anche che il 30% dei pazienti effettua almeno una seconda TC, anche all'interno della stessa visita. [11].

2.2.1.2 *Radiazioni non ionizzanti: radiofrequenze e campi magnetici a bassissima frequenza*

Quando si avvicina il cellulare alla testa il cervello è l'organo che assorbe maggiormente le onde di radiofrequenza. A causa della preoccupazione per la salute pubblica che l'uso

del cellulare possa essere un possibile fattore di rischio emergente, l'associazione tra il rischio di sviluppare un glioma e l'uso del cellulare è stata ampiamente studiata. Nel 2011 l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha classificato i campi di radiofrequenza come possibile cancerogeno (IARC gruppo 2B) basandosi principalmente sui risultati epidemiologici che testimoniano un aumentato rischio di glioma e di schwannoma vestibolare in coloro che utilizzano il cellulare molto frequentemente [12]. Per quanto riguarda i campi magnetici a bassissima frequenza, una possibile associazione tra esposizione professionale e tumori/gliomi cerebrali è stata studiata nel corso di diversi decenni. Sebbene siano state osservate possibili associazioni, l'IARC nel 2002 ha concluso che le evidenze ottenute erano inadeguate per classificare i campi magnetici a bassissima frequenza come cancerogeno per i tumori cerebrali [11].

2.2.1.3 Allergie

Diversi studi epidemiologici su ampi gruppi caso-controllo suggeriscono che le condizioni allergiche, come asma, eczema e allergie alimentari riducono il rischio di glioma [11]. Per valutare il ruolo dei geni correlati all'allergia e all'infiammazione, uno studio caso-controllo ha confrontato 911 geni della funzione immunitaria nel DNA germinale di due ampi studi indipendenti (1056 casi di glioblastoma e 2384 controlli) [13]. In questo studio è stata trovata un'associazione in entrambi i gruppi con CD25, una proteina espressa sulla superficie dei linfociti T regolatori immunosoppressivi che sono espressi a livelli inferiori alla media nelle persone allergiche e possono essere coinvolti nella soppressione immunitaria che caratterizza lo sviluppo e la progressione del glioblastoma [11].

2.2.1.4 Virus

L'espressione dei geni del Citomegalovirus (CMV) e l'interazione dei prodotti dei geni del CMV con alcuni dei pathways principali che guidano il fenotipo maligno del glioblastoma suggeriscono un ruolo onco-modulatore del CMV, ma resta da confermare un ruolo chiaro del CMV nell'insorgenza del tumore [14] [15].

Invece una pregressa infezione da Virus della varicella zoster (VZV) sarebbe un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di gliomi, soprattutto per quelli di alto grado [16].

2.2.2 Fattori di rischio genetici

2.2.2.1 Sindromi ereditarie

Una piccola parte dei glioblastomi è associata a sindromi tumorali ereditarie, tra cui la neurofibromatosi di tipo 1 e 2, la sindrome di Turcot e la sindrome di Li-Fraumeni. Questi sono solitamente forme secondarie a gliomi di grado II o III secondo la World Health Organization (WHO) [17].

Table 3. Monogenic Mendelian disorders associated with increased risk of glioma⁵³

Gene (chromosome location)	Disorder/Syndrome	Mode of Inheritance	Phenotypic Features	Associated Gliomas
<i>NF1</i> (17q11.2)	Neurofibromatosis 1	Dominant	Neurofibromas, schwannomas, café-au-lait macules	Astrocytoma, optic nerve glioma
<i>NF2</i> (22q12.2)	Neurofibromatosis 2	Dominant	Acoustic neuromas, meningiomas, neurofibromas, eye lesions	Ependymoma
<i>TSC1,TSC2</i> (9q34.14,16p13.3)	Tuberous sclerosis	Dominant	Development of multisystem nonmalignant tumors	Giant cell astrocytoma
<i>MSH2,MLH1, MSH6,PMS2</i>	Lynch syndrome	Dominant	Predisposition to gastrointestinal, endometrial, and other cancers	Glioblastoma, other gliomas
<i>TP53</i> (17p13.1)	Li-Fraumeni syndrome	Dominant	Predisposition to numerous cancers, especially breast, brain, and soft-tissue sarcoma	Glioblastoma, other gliomas
<i>p16/CDKN2A</i> (9p21.3)	Melanoma-neural system tumor syndrome	Dominant	Predisposition to malignant melanoma and malignant brain tumors	Glioma
<i>IDH1/IDH2</i> (2q33.3/15q26.1)	Ollier disease/Maffucci syndrome	Acquired postzygotic mosaicism; dominant with reduced penetrance	Development of intraosseous benign cartilaginous tumors, cancer predisposition	Glioma

Abbreviations: *MLH1*, mutL homolog 1; *MSH2/MSH6*, mutS homolog 2/6; *NF1/NF2*, neurofibromin 1/2; *PMS2*, postmeiotic segregation increased 2; *TSC1/TSC2*, tuberous sclerosis 1/2.

2.2.2.2 Familiarità

La maggior parte dei gliomi insorge in maniera sporadica, però in un 5-10% è presente un'aggregazione familiare [18].

Per soggetti con parenti di primo grado con diagnosi di glioma il rischio di sviluppare un tumore cerebrale è circa 2-3 volte superiore [19].

Nonostante siano stati effettuati molti studi su famiglie affette, non si è ancora riusciti ad ottenere grandi risultati nell'identificare varianti genetiche ereditarie associate ad un rischio aumentato di insorgenza di gliomi [20].

Table 4. Heritable variants associated with glioma risk from GWASs

Candidate Gene (chromosome location)	Gene Function	SNP-Risk Allele	Odds Ratio	Risk Allele Frequency (controls)	Associated Glioma Subtype	Studies Detected (y)	Other Associations
<i>TERT</i> (5p15.33)	Maintains telomere ends	rs2736100-C	1.35	0.50	All glioma subtypes	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wrensch et al. (2009), ⁵⁹ Chen et al. (2011), ⁷¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³	Increases risk of cancer at other sites, including lung, testis, pancreas, and colon ⁷²
<i>EGFR</i> (7p11.2)	Produces transmembrane receptor	rs2252586-A	1.20	0.28	All glioma subtypes	Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Sanson et al. (2011), ⁶¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Walsh et al. (2013) ⁵⁸	
<i>EGFR</i> (7p11.2)	Produces transmembrane receptor	rs11979158-A	1.25	0.83	All glioma subtypes	Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Sanson et al. (2011), ⁶¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Walsh et al. (2013) ⁵⁸	
<i>CCDC26</i> (8q24.21)	Modulates cell differentiation and death	rs55705857-G	5.00	0.05	Oligodendroglial tumors/IDH-mutant astrocytic tumors	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Jenkins et al. (2011), ⁶⁴ Jenkins et al. (2012), ⁶⁶ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Enciso-Mora et al. (2013) ⁶⁷	
<i>CDKN2B</i> (9p21.3)	Encodes cyclin-dependent kinase inhibitor	rs1412829-G	1.35	0.41	Astrocytic tumors, WHO grades II-IV	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wrensch et al. (2009), ⁵⁹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³	
<i>PHLDB1</i> (11q23.3)	Produces protein	rs498872-A	1.50	0.32	IDH-mutant gliomas	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Rajaraman et al. (2012), ⁶³ Rice et al. (2013) ⁶⁸	
<i>TP53</i> (17p13.1)	Encodes tumor suppressor protein	rs78378222-C	2.70	0.01	All glioma subtypes	Rice et al. (2011), ⁶² Egan et al. (2012), ⁷⁰ Enciso-Mora et al. (2013) ⁶⁹	Increases risk of several Li-Fraumeni tumors, including basal cell carcinoma, prostate cancer, glioblastoma, and colorectal adenoma ⁶²
<i>RTEL1</i> (20q13.33)	Maintains stability and elongation of telomeres	rs6010620-A	1.40	0.75	All glioma subtypes	Shete et al. (2009), ⁶⁰ Wrensch et al. (2009), ⁵⁹ Chen et al. (2011), ⁷¹ Rajaraman et al. (2012), ⁶³	

Abbreviations: SNP, Single Nucleotide Polymorphism; RAF, Risk Allele Frequency; TERT, Telomerase Reverse Transcriptase; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor; CCDC26, Coiled-Coil Domain Containing 26; CDKN2B, Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B; PHLDB1, Pleckstrin Homology-Like Domain, Family B, Member 1; TP53, Tumor Protein P53; RTEL1, Regulator of Telomere Elongation Helicase.

2.3 LOCALIZZAZIONE

Il GBM insorge circa nel 95% dei casi in regione sovratentoriale, nella sostanza bianca degli emisferi cerebrali, mentre soltanto nel 5% dei casi presenta come sede il cervelletto, il tronco encefalico o il midollo spinale [21].

Nei soggetti più giovani (tra 50 e i 56 anni) la localizzazione cerebellare è più frequente, mentre tra i più anziani (62-64 anni) prevale la localizzazione sovratentoriale, con quella cerebellare che invece è presente tra lo 0.4% e il 3.4% dei casi [22].

Il lobo frontale è la sede più comune di insorgenza del GBM, seguito dal lobo temporale, dal lobo parietale, dal coinvolgimento simultaneo di più lobi, e in minima parte dal lobo occipitale [23].

2.4 CLASSIFICAZIONE

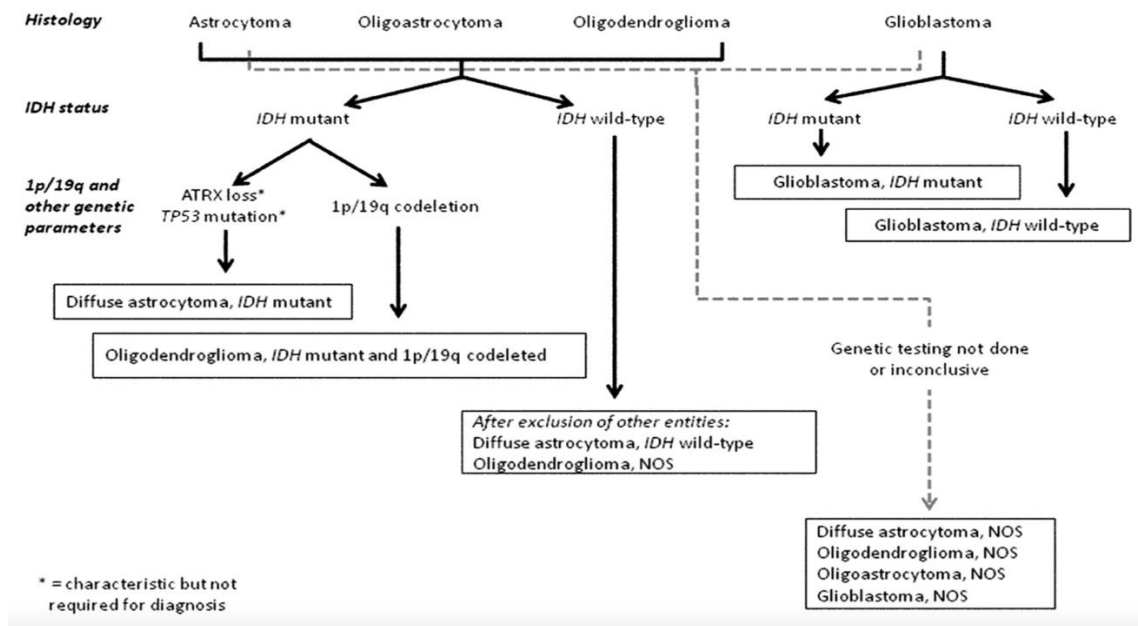
La classificazione della WHO dei tumori primitivi del Sistema Nervoso Centrale (SNC) del 2016 affianca per la prima volta i parametri molecolari all'istologia per definire le principali categorie di tumori. Ciò rappresenta un passaggio dal principio tradizionale dell'utilizzo di diagnosi neuropatologiche, che si basano principalmente sulle caratteristiche microscopiche, all'utilizzo di diagnosi a orientamento molecolare.

I principali obiettivi di questa classificazione erano: ottenere entità diagnostiche definite il più strettamente possibile al fine di ottimizzare la riproducibilità tra osservatori, le previsioni clinico-patologiche e la pianificazione terapeutica; avere delle diagnosi che integrino la componente istologica, il grado dell'OMS e le informazioni molecolari. [24] In questa classificazione i gliomi diffusi comprendono i tumori astrocitari di grado II e III, gli oligodendrogliomi di grado II e III, i glioblastomi di grado IV, ed anche i gliomi dell'infanzia.

Quindi le neoplasie cerebrali rimangono suddivise in 4 gradi, i quali vengono assegnati in base all'aspetto istologico della neoplasia, prendendo in considerazione parametri come l'indice mitotico, la neoangiogenesi, la necrosi e la cellularità:

- **Tumori di grado I (WHO I):** crescono lentamente, istologicamente ben differenziati e non infiltranti
- **Tumori di grado II (WHO II):** crescono in maniera relativamente lenta, differenziati ed infiltranti. Possono recidivare in seguito all'invasione del tessuto circostante, con possibilità di progressione in alcuni casi
- **Tumori di grado III (WHO III):** sono caratterizzati da un grado variabile di anaplasia e spesso recidivano sotto forma di lesioni di grado più alto
- **Tumori di grado IV (WHO IV):** sono lesioni anaplastiche che crescono molto velocemente ed hanno comportamento aggressivo, la necrosi è frequente ed è presente neoangiogenesi. Hanno una cattiva prognosi anche quando è possibile una terapia chirurgica.

Il grading rimane un fattore prognostico molto importante.



Come raffigurato in questo schema, il primo step è esclusivamente morfologico e quindi fenotipico, a cui fa seguito la valutazione dello stato dell'enzima IDH1/2 che permette di effettuare una distinzione tra le forme IDH-mutant e IDH-wildtype: si parla di lesione IDH-wildtype se all'immunoistochimica per la proteina mutante R132 IDH1 e al sequenziamento di tutto il codone R132 di IDH1 e del codone 172 di IDH2 si ottengono tutti risultati negativi. Aggiungendo informazioni sullo stato di ATRX e p53 e sulla presenza o meno della codelezione 1p/19q si ottengono due categorie: gli astrocitomi e gli oligodendrogliomi [24].

I glioblastomi appartengono alla categoria dei tumori di grado IV (WHO IV) e sono suddivisi in due sottogruppi principali:

- **GBM IDH-WILDTYPE:** largamente i più comuni, corrispondono ai glioblastomi definiti primari e insorgono generalmente in pz con età superiore ai 55 anni
- **GBM IDH-MUTANT:** sono glioblastomi secondari a progressione di gliomi diffusi, e insorgono solitamente in pazienti più giovani [3].

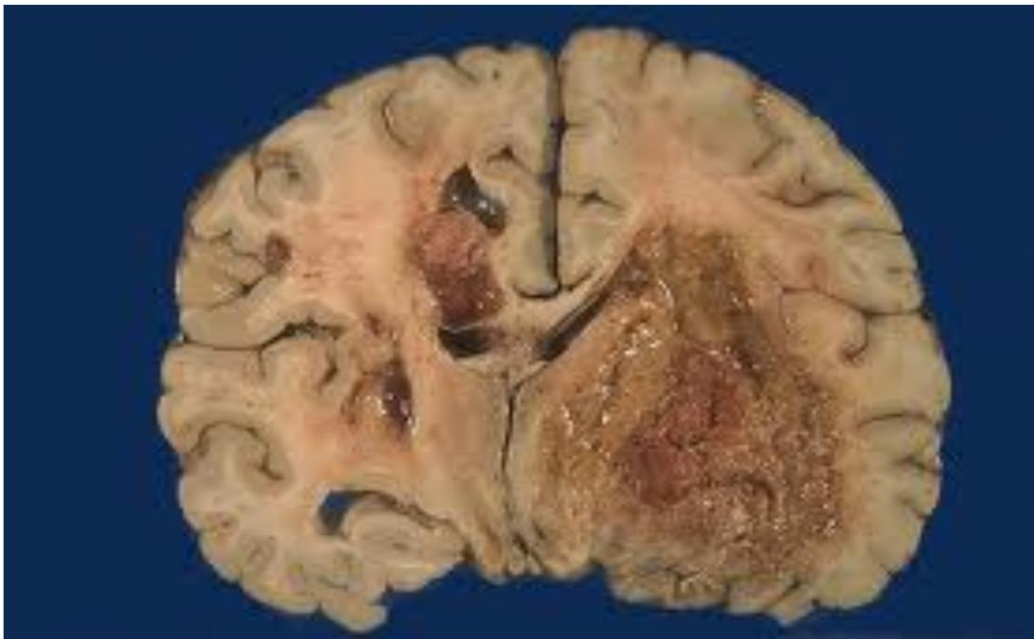
Infine, si parla di forme NOS (Non Otherwise Specified, non altrimenti specificato) quando il test per l'enzima IDH non può essere eseguito.

2.5 ANATOMIA PATOLOGICA

2.5.1 Aspetto macroscopico

Macroscopicamente il GBM si presenta in maniera piuttosto eterogenea, ma generalmente è caratterizzato da emorragia multifocale, necrosi e aree cistiche e gelatinose. Una caratteristica del GBM è la variazione dell'aspetto macroscopico del tumore da una regione all'altra. Alcune delle regioni a seguito della necrosi tissutale appaiono morbide e di colore giallo, mentre alcune aree del tumore sono solide e bianche, altre mostrano una marcata degenerazione cistica ed emorragia. Il tumore di solito è rappresentato da una singola lesione di forma irregolare, relativamente grande, che di solito insorge nella sostanza bianca.

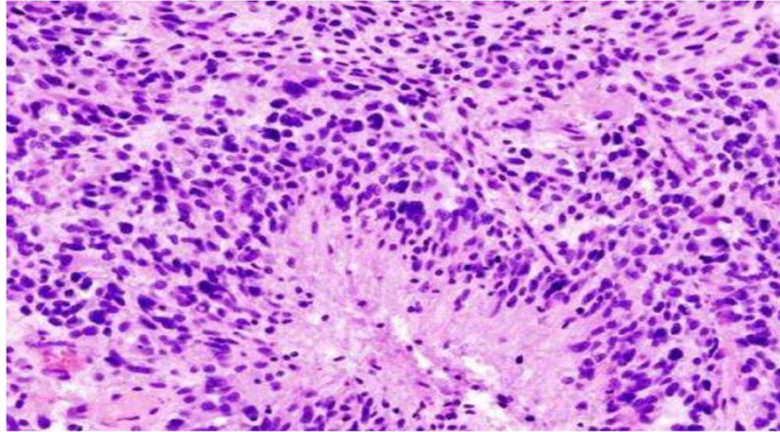
La lesione a volte può apparire ben delimitata, ma microscopicamente cresce sempre oltre i margini macroscopici [25].



2.5.2 Aspetto microscopico

L'aspetto istologico del glioblastoma è simile a quello dell'astrocitoma anaplastico, con l'aggiunta di necrosi e proliferazione vascolare/endoteliale. Spesso la necrosi si dispone in aree serpiginose di ipercellularità. Le cellule tumorali si raccolgono lungo i margini delle regioni necrotiche, assumendo un aspetto definito a pseudo-palizzata. La proliferazione delle cellule vasali genera ciuffi di vasi che si impilano e protrudono nel

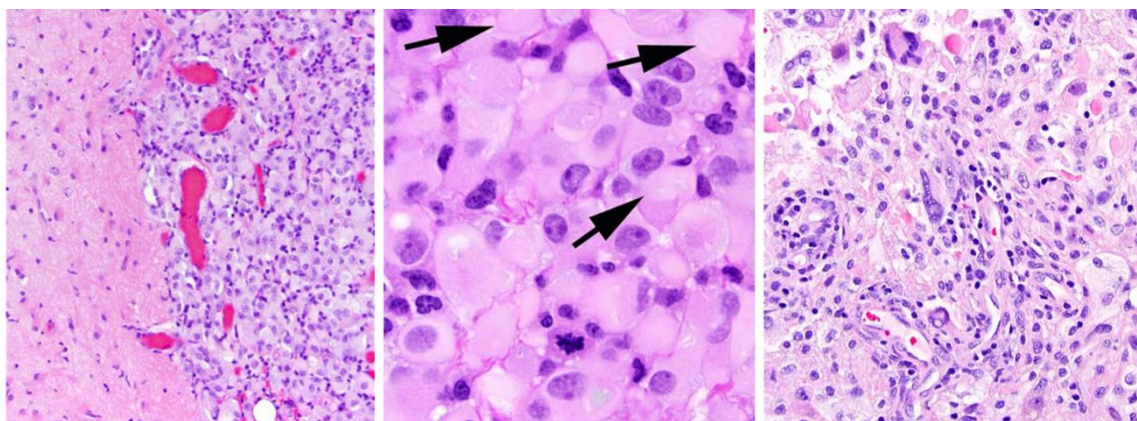
lume vasale; il criterio minimo è rappresentato dalla presenza di un doppio strato di cellule endoteliali. Quando la proliferazione delle cellule vascolari è marcata, il ciuffo forma una struttura simile a un gomitolo, il corpo glomeruloide [26].



2.5.3 Varianti istologiche

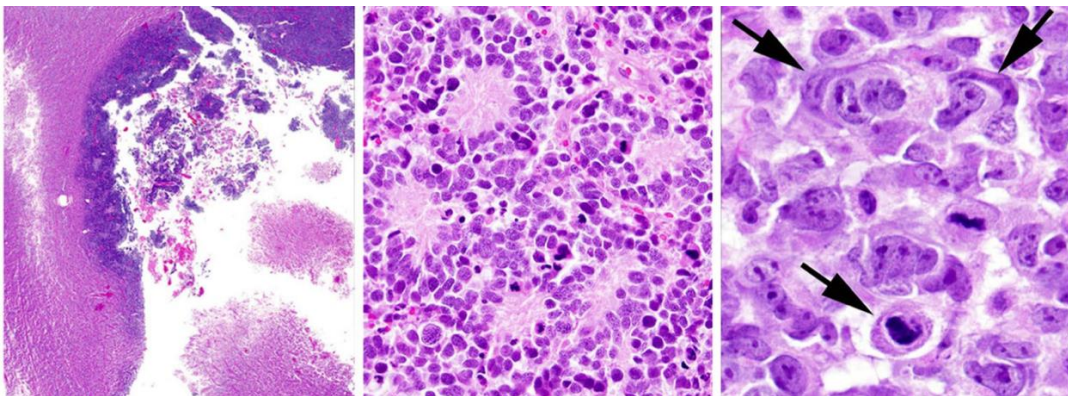
2.5.3.1 Glioblastoma epitelioide

I glioblastomi epitelioidi sono caratterizzati da grandi cellule epitelioidi con abbondante citoplasma eosinofilo, cromatina vescicolare e nucleoli prominenti (spesso simili a cellule di melanoma) e cellule rabdoidi variabilmente presenti. Colpiscono particolarmente bambini e giovani adulti. Spesso ospitano una mutazione BRAF V600E (che può essere rilevata con l'immunohistochimica) [27].



2.5.3.2 *Glioblastoma con componente neuronale primitiva*

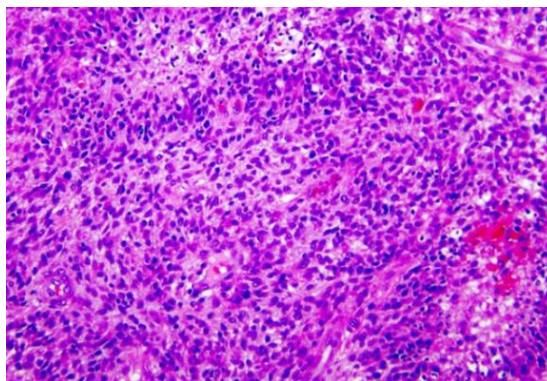
Il glioblastoma con componente neuronale primitiva è stato aggiunto come pattern nel glioblastoma. Questo pattern era precedentemente indicato in letteratura come glioblastoma con PNET-like nel tessuto adiacente. Solitamente è costituito da un astrocitoma diffuso di qualsiasi grado (o oligodendroglioma in rari casi) che ha noduli ben delimitati contenenti cellule che mostrano differenziazione neuronale (ad es. rosette di Homer Wright, positività alla sinaptofisina e perdita di espressione di GFAP all'immunohistochimica) e che a volte ha amplificazione MYC o MYCN; questi tumori hanno una tendenza alla disseminazione nel liquido craniospinale: da un punto di vista clinico, il riconoscimento di questo pattern può indurre a valutare l'asse craniospinale per escludere il seeding del tumore [28].



2.5.3.3 *Glioblastoma a piccole cellule*

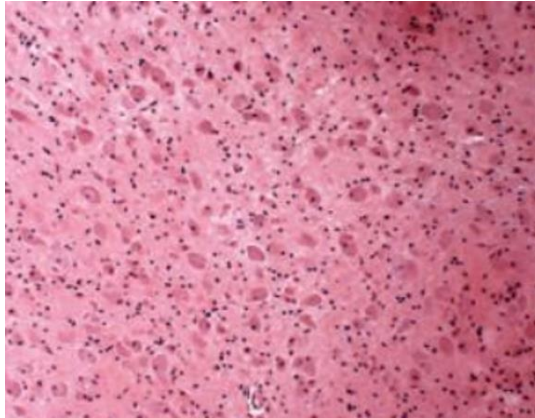
La neoplasia è costituita da una popolazione cellulare monomorfa, con crescita diffusa senza un preciso schema “architetonico”.

Le cellule sono a contatto tra loro ma senza coesione, sono rotonde, con alto rapporto nucleo-citoplasma con un grosso nucleo ipercromatinico, spesso vescicoso e con nucleoli.



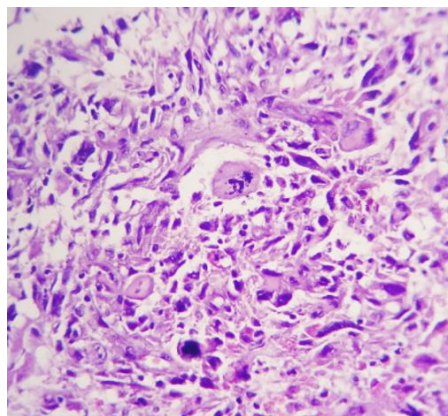
2.5.3.4 *Glioblastoma a cellule granulari*

Il glioblastoma a cellule granulari è una variante particolare caratterizzata da cellule molto grandi che potrebbero essere associate a macrofagi, con marcatori positivi per queste cellule; presentano citoplasma acidofilo ricco di granuli piccoli, sferoidali e PAS positivi [29]



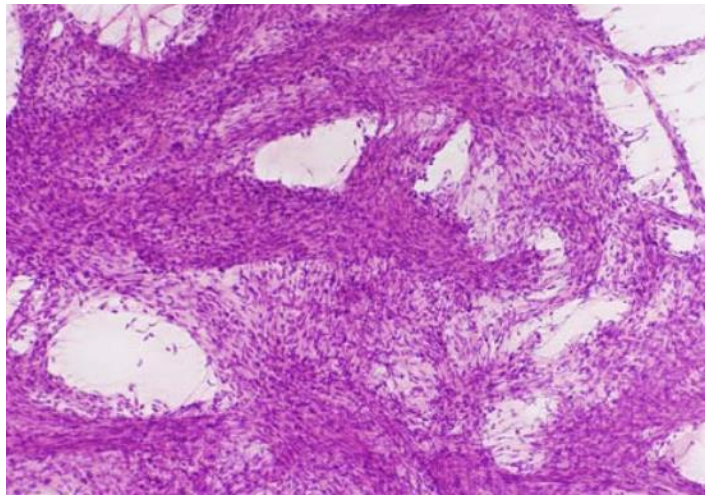
2.5.3.5 *Glioblastoma a cellule giganti*

Il glioblastoma a cellule giganti è un raro sottotipo caratterizzato da cellule giganti multinucleate, con aspetto simile a quelle del melanoma [30]. A volte si può notare anche la presenza di linfociti perivascolari. Da un punto di vista molecolare presenta caratteristiche ibride tra un Glioblastoma primario e secondario perché solitamente è IDH-wildtype, p53 mutato ed esordisce ad un'età relativamente giovane [31].



2.5.3.6 Gliosarcoma

Il gliosarcoma da un punto di vista morfologico è una lesione ben circoscritta con aspetto chiaramente bifasico, essendo costituita da una componente gliale e una metaplastica [32]. Istologicamente, la componente gliale soddisfa i criteri morfologici del GBM, mentre la componente mesenchimale può mostrare un'ampia varietà di morfologie, infatti può essere di origine fibroblastica, muscolo-cartilaginea, ossea, muscolare liscia e striata o adiposa.



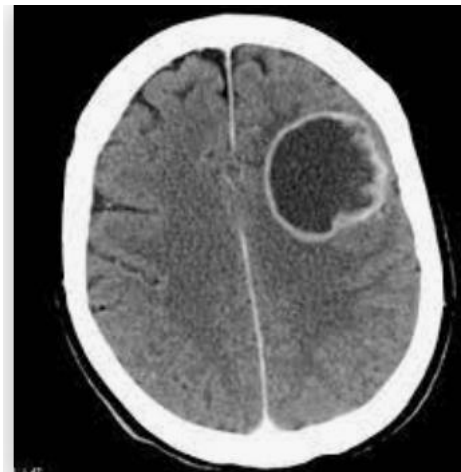
2.6 IMAGING

2.6.1 Tomografia computerizzata (TC)

La TC è la metodica radiologica di primo livello per lo studio iniziale dell'encefalo in caso di sintomatologia sospetta per una patologia dell'encefalo. Di solito viene utilizzata per escludere patologie che possono aumentare la pressione intracranica esercitando un effetto massa, che devono essere urgentemente trattate, o per confermare un sospetto clinico che faccia pensare a una lesione.

La TC però presenta notevoli limiti: può non mostrare lesioni multifocali, neoplasie di piccole dimensioni o la disseminazione precoce attraverso il liquor. Inoltre, alcune lesioni possono andare in diagnosi differenziale con il glioblastoma, come gli ascessi cerebrali, l'ischemia con emorragia in atto, i tumori di basso grado e alcune lesioni provocate da malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla.

L'utilizzo del mezzo di contrasto (m.d.c) garantisce una maggiore sensibilità e mostra un contrast enhancement disomogeneo e irregolare; a volte è possibile osservare un pattern chiamato ring enhancement, ossia la presenza di un alone nettamente più denso intorno alla lesione; altre volte, anche se poco frequente, si può riscontrare un pattern definito solid enhancement, dove il m.d.c viene captato in maniera omogenea da tutta la lesione [33].



2.6.2 Risonanza magnetica (RM)

Classicamente, il glioblastoma alla RM appare come uno spesso anello irregolare di enhancement eterogeneo che circonda un nucleo centrale di necrosi non captante e circondato da un'area di iperintensità peritumorale, quest'ultima più evidente su FLAIR e sequenze pesate in T2, che rappresentano la regione di infiltrazione tumorale e l'edema vasogenico (Fig. 2). Infatti, le cellule neoplastiche si estendono oltre le zone alterate mostrate dall'imaging e in aree di sostanza bianca apparentemente normale [34].

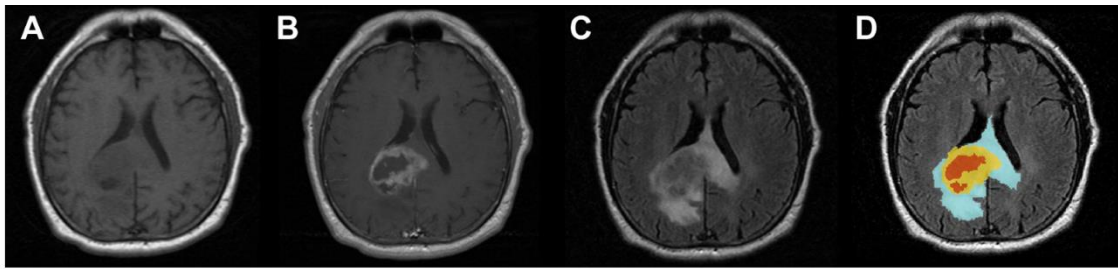


Fig. 2. MR imaging features of adult GBM. (A) Precontrast T1 sequence. (B) Postcontrast T1 sequence. (C) FLAIR sequence. (D) Segmented image of a typical GBM tumor as shown by three-dimensional Slicer software (www.slicer.org), where *red* represents central necrosis, *yellow* represents the contrast-enhancing portion of the tumor, and *blue* represents the surrounding abnormal signal intensity corresponding to edema and invasion.

Le tecniche di imaging avanzate, tra cui la diffusione, la perfusione e la spettroscopia della risonanza magnetica (MR), permettono di osservare meglio alcuni dettagli anatomici rispetto a quelli forniti dalla RM tradizionale, e in più forniscono maggiori informazioni da un punto di vista funzionale, come la cellularità, la microperfusion e il metabolismo, rispettivamente [35].

L'imaging pesato per diffusione misura il movimento delle molecole d'acqua in un voxel. Nel GBM, la diffusione è limitata in aree con un'elevata cellularità/presenza di cellule tumorali e rapporti nucleo-citoplasma elevati (Fig. 3) [36]. I risultati delle immagini RM ecoplanari pesate in diffusione possono essere utilizzati per distinguere un tumore non captante dall'edema peritumorale quando queste anomalie sono localizzate nella sostanza bianca e per differenziare varie componenti del tumore (captanti, non captanti, cistiche o necrotiche) [37]. La risonanza magnetica pesata in perfusione valuta l'angiogenesi e la permeabilità della barriera ematoencefalica, che possono essere predittive del grado del tumore e di istologia di maggiore malignità (Fig. 4) [38] [39]. Inoltre, poiché sono in fase di sviluppo nuovi agenti terapeutici mirati all'angiogenesi nei tumori cerebrali, il ruolo della RM pesata sulla perfusione assume un ruolo ancora più importante nella diagnosi e nel follow-up [40]. Infine, la spettroscopia RM misura i cambiamenti nei metaboliti nella regione di interesse sulla base delle informazioni chimiche ottenute dal segnale della RM [41].

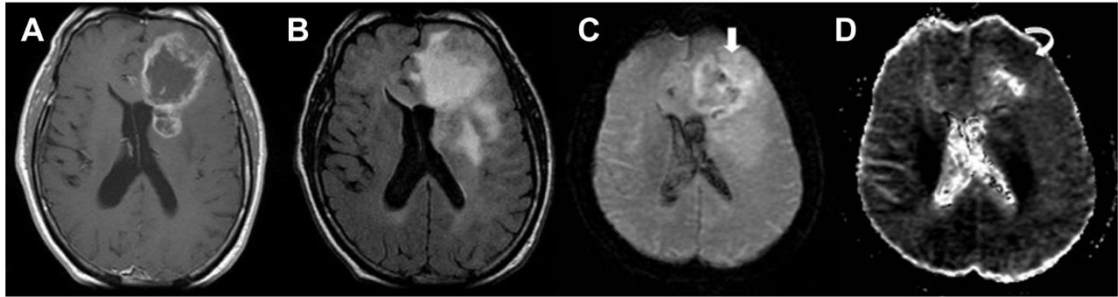


Fig. 3. Diffusion-weighted imaging MR image of a patient with GBM. (A) Postcontrast T1-weighted image shows well-defined ring-enhancing lesion in the deep left temporoparietal region with subependymal extension. (B) FLAIR sequence shows peritumoral edema and invasion. The mass demonstrates restricted diffusion evident by hyperintensity (*straight arrow*) on (C) diffusion-weighted MR image with drop of signal on the (D) ADC map (*curved arrow*).

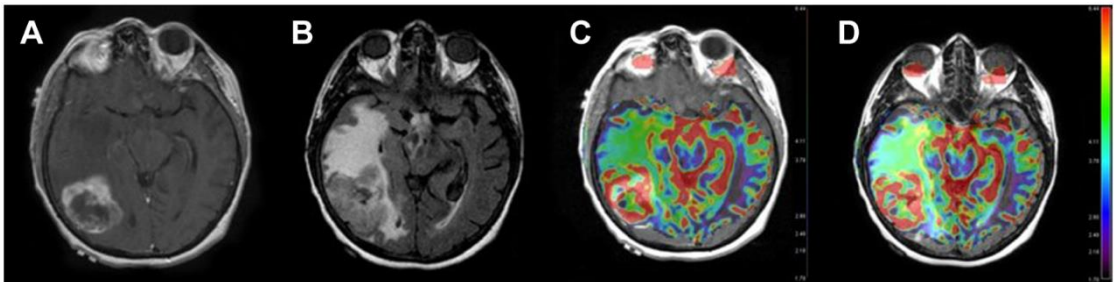


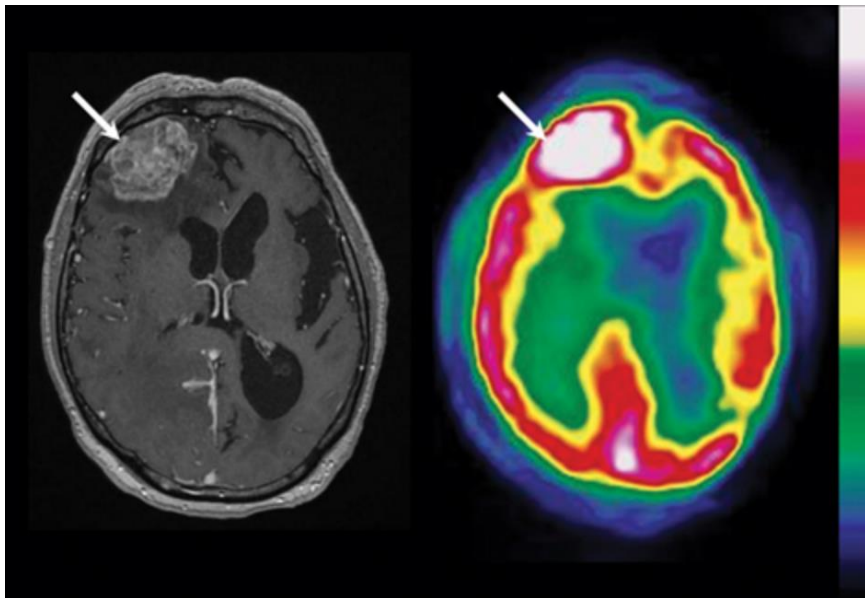
Fig. 4. MR image DSC perfusion of GBM. Thick, irregularly enhancing GBM on postcontrast T1-weighted image (A) with perilesional edema and cell infiltration on (B) T2/FLAIR images. (C, D) Perfusion maps superimposed on the T1 postgadolinium and FLAIR sequences, respectively, demonstrating increased relative cerebral blood volume values corresponding to the ring-enhancing area. Note the intermediate relative cerebral blood volume over the edema and cell infiltration region.

Questi risultati caratteristici dell'imaging corrispondono alle caratteristiche patologiche uniche che il GBM mostra [42]. E' interessante notare come pattern diversi di espressione genica e cellulari del GBM influenzino le immagini che si ottengono alla RM sia da un punto di vista anatomico che fisiologico [43]. Questa relazione significativa gioca un ruolo importante nel potenziale della RM come surrogato non invasivo per l'identificazione di queste alterazioni genetiche [44].

2.6.3 Tomografia ad emissione di positroni (PET)

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di medicina nucleare che sta assumendo un ruolo sempre più importante nella diagnosi, nella prognosi e nel follow-up dei glioblastomi [45].

Nella pratica clinica sono utilizzate due classi di radio-traccianti: traccianti del metabolismo del glucosio e traccianti del metabolismo degli amminoacidi. Entrambe possono fornire informazioni sulla prognosi e sulla valutazione dei gliomi, ma quelli degli amminoacidi, che vengono captati in maniera minore dal parenchima cerebrale normale, si prestano meglio per definire l'esatta estensione della lesione, il planning del trattamento o il follow-up rispetto al 18F-2-fluoro-2-desossi-D-glucosio (18F-FDG) [46] [47].



Inoltre, la captazione del radio-tracciante alla PET sembrerebbe costituire un importante fattore prognostico indipendente nei pazienti con glioblastoma [48].

2.7 SINTOMI E PRESENTAZIONE CLINICA

Il decorso clinico del glioblastoma è determinato dalla sede e dalla velocità di crescita del tumore. Allo stesso modo, la distruzione dei tessuti, l'edema e l'epilessia contribuiscono ai sintomi clinici, causando un rapido deterioramento clinico in alcuni pazienti [49]

Oltre la metà dei pazienti con GBM di solito si presenta con una breve storia clinica che varia tra 3 e 6 mesi, tuttavia se il tumore si sviluppa da un astrocitoma di basso grado, la storia clinica si sviluppa più lentamente anche nel corso di anni [50]. Occasionalmente i

sintomi possono svilupparsi rapidamente, il che potrebbe far erroneamente sospettare un ictus [51]:

- Cambiamenti di personalità e disturbi dell'umore si verificano comunemente nei pazienti con tumori frontali e questi possono essere scambiati per disturbi psicogeni o parte del processo fisiologico di invecchiamento e quindi ritardare la diagnosi.
- I deficit sensomotori sono il sintomo di presentazione in circa il 20% di tutti i pazienti con glioblastoma e circa il 5% dei pazienti presenta afasia a causa di tumori che insorgono nell'emisfero dominante del linguaggio (per lo più lato sinistro). [49]
- L'epilessia può simulare l'afasia o i deficit sensomotori causati dalla distruzione dei tessuti e si verifica più frequentemente nei glioblastomi che colpiscono il lobo temporale. L'epilessia è il sintomo di presentazione nel 24-68% dei glioblastomi e nel 19-38% dei casi si sviluppa più tardi nel corso della malattia. Quando è presente come sintomo di esordio, l'epilessia è associata a una sopravvivenza più lunga, probabilmente a causa di un'associazione con l'età più giovane, nonché la posizione corticale e le dimensioni del tumore più piccole, indicando una buona resecabilità chirurgica e quando possibile una diagnosi precoce durante il decorso della malattia [52].
- Per effetti secondari all'aumento della pressione intracranica, che è una conseguenza diretta del graduale aumento delle dimensioni del tumore e dell'aumento dell'edema che circonda il tumore, portando a uno spostamento del contenuto intracranico, i pazienti possono manifestare cefalea, che è una caratteristica distintiva nel 30-50% dei pazienti con GBM. Le cefalee sono solitamente localizzate unilateralmente con gravità progressiva e senza un pattern doloroso specifico. Questi mal di testa possono anche essere associati a vomito e papilledema, che ora si osservano raramente a causa del rilevamento della malattia in una fase precoce. [50]
- Altri segni di aumento della pressione intracranica come nausea, vomito, vertigini, affaticamento e rallentamento neuro cognitivo si osservano maggiormente durante il decorso della malattia, ma possono essere presenti anche al momento della diagnosi.
- Raramente, la disseminazione leptomeningea può simulare la compressione dolorosa della radice nervosa, la mielite e altre malattie della colonna vertebrale.
- Solo pochi pazienti sono caratterizzati da una malattia stabile che permette di rimanere neurologicamente in gran parte asintomatici per anni, ma la maggior parte

dei pazienti subisce un grave impatto sulla qualità della vita una volta che i trattamenti di prima linea hanno fallito. In sintesi, non esiste una presentazione clinica tipica del glioblastoma. Le differenze fondamentali rispetto ad altri gliomi includono la dinamica più rapida e l'incidenza leggermente inferiore [49].

2.8 TERAPIA

2.8.1 Chirurgia

Quando possibile, il primo step consiste nella resezione chirurgica macroscopica completa. I dati di letteratura suggeriscono che una resezione > 90% del contrast enhancement della lesione in pazienti senza comorbidità migliora l'outcome del paziente al momento della diagnosi e della recidiva [53] [54] [55]. La resezione chirurgica viene solitamente proposta a pazienti di età inferiore ai 70 anni in buone condizioni (scala di Karnofsky > 70) con una lesione accessibile per la rimozione completa. In caso contrario, viene eseguita una biopsia chirurgica o stereotassica per confermare la diagnosi prima della terapia adiuvante [56] [57]. Vista l'importanza di una resezione completa nei confronti della sopravvivenza, sono stati fatti progressi nelle tecniche chirurgiche [58] [59] come la craniotomia da sveglia o il neuro-monitoraggio [60] per migliorare la qualità della resezione e prevenire successivi deficit. Inoltre, è stata sviluppata la chirurgia guidata dalla fluorescenza per guidare la resezione con migliori risultati sia sulla resezione stessa che sulla sopravvivenza libera da progressione [61] [62] [63]. Più recentemente, i dispositivi di resezione si sono evoluti con l'uso della Laser-Interstitial Thermal Therapy (LITT) [64], che fornisce un approccio percutaneo meno invasivo attraverso l'inserimento di una fibra ottica. La lesione termica generata induce necrosi tumorale [65, 66]. Un'altra novità nella resezione chirurgica dei tumori cerebrali è il monitoraggio intraoperatorio dei metaboliti tumorali basato sulla spettrometria di massa. Il contenuto cellulare viene analizzato consentendo una delineazione accurata e molecolare dei margini tumorali e quindi una resezione tumorale ottimale [67] [68]. Un riepilogo delle presentazioni cliniche, della radiologia, della biologia e dei trattamenti insieme alle loro interazioni è illustrato nella Figura 3. [69]

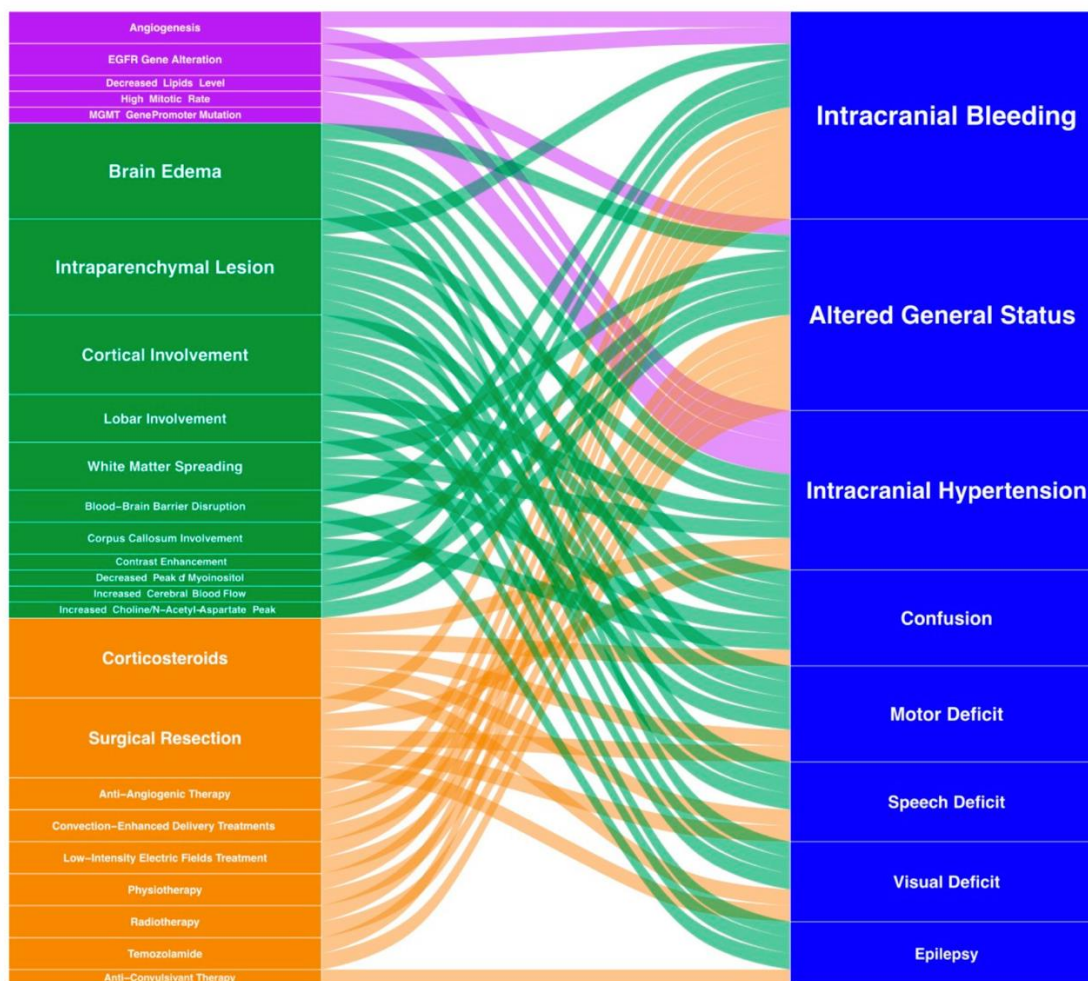


Figure 3. Integrative visualization summary of main clinical symptoms and signs and their interactions with radiology, biology and treatment features. The box and annotation sizes are proportional to the item frequency. Clinical: blue, Biology: purple, Radiology: green, Treatment: orange.

2.8.2 Terapia medica

Lo standard di cura per i pazienti di età inferiore ai 70 anni si basa sulla terapia adiuvante con radioterapia (RT) e temozolomide (TMZ). Questo protocollo ha migliorato la sopravvivenza globale in un ampio studio randomizzato di fase III [70]. La radioterapia viene somministrata per un periodo di sei settimane con una dose totale di 60 Gy.

Il temozolomide è un agente alchilante somministrato giornalmente durante la RT e poi, per 6 cicli di 5 giorni consecutivi al mese, un mese dopo la fine della RT. L'assenza del promotore MGMT iper-metilato [71] è un fattore prognostico e predittivo negativo dell'efficacia del TMZ. Il protocollo terapeutico proposto da Stupp permette di aumentare

il tasso di sopravvivenza medio da 12.1 mesi con l'uso esclusivo della RT a 14.6 mesi, e il tasso di sopravvivenza a 2 anni dall'8% al 26% con l'uso concomitante del TMZ [70]. Questo studio controllato randomizzato non includeva pazienti con età maggiore di 70 anni. In quest'ultima popolazione, la terapia standard si basa sulla RT ipofrazionata e sul TMZ quando possibile [72], ma la scelta del trattamento dipende comunque dalle condizioni generali del paziente. La sola RT (54 Gy) è stata proposta con un impatto positivo sulla sopravvivenza (29.1 settimane confrontate con 16.9 settimane in pazienti con solo terapia di supporto) e senza riduzione della qualità della vita [73]. Questi risultati sono stati validati in pazienti con KPS >60 [74]. Più recentemente, alcuni studi hanno dimostrato che un breve percorso di RT accompagnata da TMZ è associato ad un'aumentata sopravvivenza (9.3 contro 7.6 mesi) in pazienti più anziani (>65 anni). Uno studio randomizzato [75] con pazienti di età pari o superiore a 60 anni che presentavano un glioblastoma ha valutato quale fosse il trattamento palliativo ottimale. La conclusione dello studio è stata che la sola radioterapia è associata a scarsi risultati. Al contrario, l'associazione di temozolamide e radioterapia ipofrazionata è risultato il trattamento migliore soprattutto nei pazienti con metilazione del promotore del gene MGMT. Nei pazienti con cattive condizioni di salute generale, possono essere proposte cure di supporto per preservare la qualità della vita con la più breve durata della degenza ospedaliera, se possibile [72].

La progressione della malattia viene valutata utilizzando la risonanza magnetica cerebrale ogni 2-3 mesi secondo la valutazione della risposta nei criteri di Neuro-oncologia (RANO) [76].

Per il trattamento della recidiva non esiste una terapia standard. I principali determinanti per la scelta del trattamento sono le condizioni generali dei pazienti e i trattamenti precedentemente somministrati [77]. Un secondo intervento chirurgico può essere proposto nei giovani pazienti con KPS conservata. E' stato dimostrato come questo sia associato a una sopravvivenza più lunga in pazienti selezionati [78] (14 mesi contro 22 mesi di sopravvivenza globale nei pazienti con un secondo intervento chirurgico alla recidiva). L'80% dei pazienti non aveva bisogno di riabilitazione dopo un secondo intervento chirurgico. In pazienti selezionati, l'uso di wafer di carmustina intracavitaria (BCNU) è stato proposto all'intervento chirurgico iniziale o in caso di recidiva [79]. L'efficienza e gli effetti avversi di questa terapia rimangono oggetto di dibattito [80, 81].

In assenza di una possibile resezione sicura, può essere proposta una chemioterapia di seconda linea che includa nitrosouree, temozolomide o farmaci antiangiogenici come il bevacizumab ma senza risultati chiari in termini di beneficio fino ad oggi [82] e con un tasso di sopravvivenza globale medio di 6 mesi dalla recidiva [83]. A causa della prognosi infausta dei glioblastomi, vi è un urgente bisogno di nuove terapie. Lo studio REGOMA (Regorafenib in Relapsed Glioblastoma) [84] è uno studio randomizzato di fase II. Lo scopo era quello di proporre l'uso di regorafenib, un inibitore del recettore angiogenico e oncogenico delle tirosin-chinasi, per il trattamento recidiva di glioblastomi. I risultati sono stati piuttosto positivi sulla sopravvivenza globale e con pochi effetti collaterali. È previsto uno studio di fase III [79].

2.8.3 Ricerche attuali e prospettive

2.8.3.1 Approcci emergenti

Nell'ultimo decennio la medicina di precisione ha offerto nuove informazioni per la diagnosi e la gestione dei glioblastomi [85, 86]. Negli ultimi anni, la radiomica ha portato approfondimenti significativi nella caratterizzazione e nella gestione dei glioblastomi [87, 88]. La radiomica si basa sull'estrazione di una grande quantità di dati da immagini radiologiche. Essa viene quindi accompagnata da dati clinici, genomici e proteomici per stabilire nuovi criteri diagnostici e prognostici con lo scopo di migliorare l'efficacia del trattamento. Altre aree promettenti nella lotta contro il glioblastoma sono gli approcci di genomica e trascrittomica. L'emergere dei big data nella medicina di precisione ha offerto nuove prospettive terapeutiche. Attraverso progetti ambiziosi come il progetto sul genoma umano [89], la genomica ci ha aiutato a migliorare la comprensione del glioblastoma. Nella continuazione del progetto, i geni basati sul sequenziamento dell'RNA hanno fornito una sorta di “firma” genomica dell'aspettativa di vita nei pazienti con glioblastomi [90]. La trascrittomica e altre tecniche basate sui big data hanno proposto strumenti prognostici per la comprensione della malattia [91, 92]. Insieme a queste tecniche, la cromatografia liquida e le analisi di spettrometria di massa da diversi campioni come LCR (liquido cerebrospinale), urine, sangue o linee cellulari di glioblastoma [93] hanno fornito una visione completa delle vie metaboliche alterate nei pazienti con glioblastoma [94, 95]. Più recentemente, particolare attenzione è stata data alle alterazioni del metabolismo lipidico nei glioblastomi: in uno studio è stata riscontrata una diminuzione del 90% dei livelli lipidici nel tessuto tumorale ad eccezione dei livelli

di fosfatidilcolina ed esteri del colesterolo che apparivano elevati nel tessuto del glioma, mentre erano assenti nel tessuto cerebrale sano [96]. Questi dati possono enfatizzare il ruolo chiave di alcuni lipidi nel metabolismo del glioblastoma per facilitare la crescita del tumore. Questa “firma metabolica” dei tumori cerebrali nel plasma risulta quindi di grande interesse anche per la classificazione e la prognosi di queste malattie. È stato dimostrato che il livello plasmatico dei metaboliti di interesse può aiutare a definire il grading del glioma cerebrale e a fornire informazioni prognostiche in pazienti con glioma di grado simile [97]. Tuttavia, i dati sono ancora insufficienti per questi approcci emergenti; comunque, la promessa della medicina di precisione e l'ondata di strategie multimodali basate sui dati possono fornire strumenti preziosi per lo sviluppo di biomarcatori e terapie innovative nei glioblastomi [98].

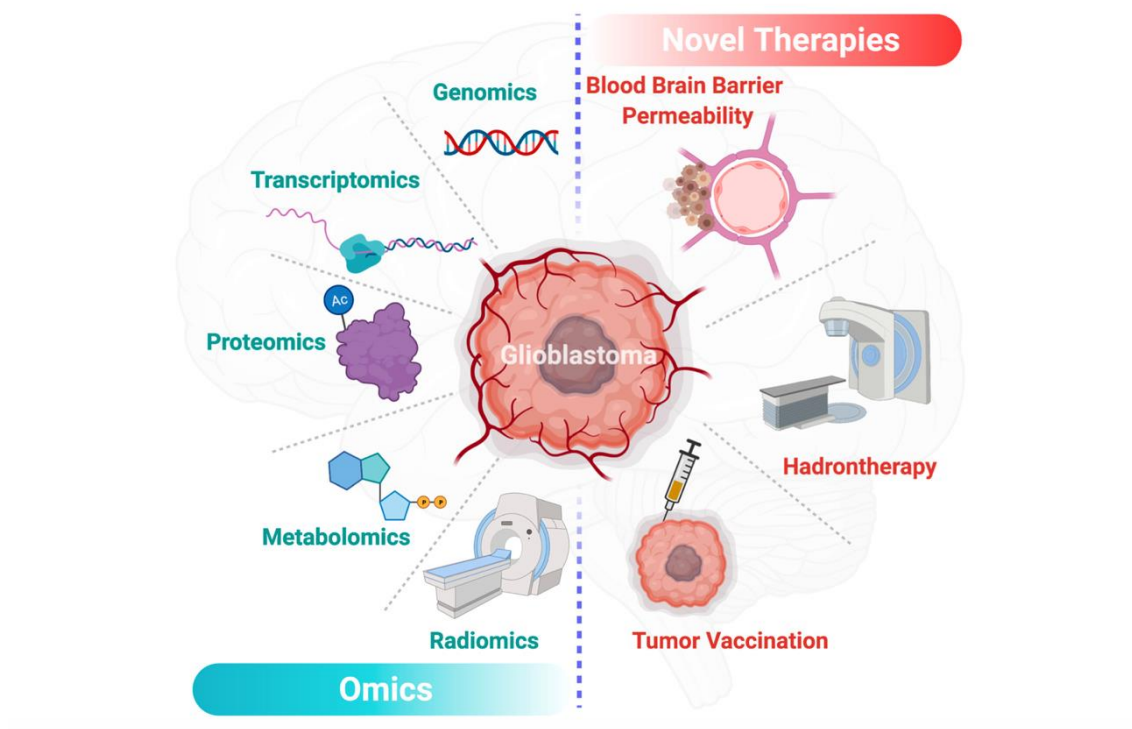
2.8.3.2 Nuove terapie

A causa dell'outcome negativo nei pazienti con glioblastoma e dell'elevata frequenza di questa malattia tra i tumori cerebrali, sono state testate terapie innovative in diversi studi randomizzati e controllati [99] [100]. Con lo sviluppo di una migliore comprensione dei pathways molecolari che innescano la crescita del glioblastoma, l'approccio tradizionale della terapia antitumorale viene progressivamente integrato con un approccio più personalizzato [101, 102]. I programmi di trattamento sono stati ripensati così come i farmaci stessi. Due dei problemi principali consistono nella difficoltà per la maggior parte dei farmaci di passare attraverso la barriera emato-encefalica (BEE) e di colpire le cellule tumorali a causa della presenza di vasi anormali e necrosi, che ostacolano la somministrazione dei farmaci a una concentrazione adeguata. Sono state proposte alcune tecniche emergenti per migliorare la distribuzione della terapia antitumorale, come la coniugazione di farmaci con proteine per facilitare il movimento attraverso la BEE e colpire in modo specifico al tumore [103], l'uso della somministrazione a convezione che consiste nella somministrazione diretta all'interno del tumore attraverso un catetere [104], e infine l'uso di nanoparticelle. È stato testato anche l'aumento della permeabilità della BEE durante la somministrazione di chemioterapia tramite ultrasuoni focalizzati [105].

Gli approcci immunoterapici sono noti da molto tempo, con risultati promettenti in molti tumori come il melanoma ma risultati poco chiari nei pazienti con gliomi [106]. Recentemente è stata proposta la vaccinazione contro il cancro, con l'obiettivo di attivare

una risposta immunitaria contro antigeni tumorali. Queste nuove tecnologie sono state applicate per il trattamento del glioblastoma con diversi vettori [107] [108] [109]. Sono state testate due modalità: vaccini peptidici mirati a EGFR, IDH1 o proteine da shock termico e vaccini a base cellulare attraverso l'iniezione di cellule modificate ex vivo, principalmente cellule dendritiche [110].

Nonostante i risultati incoraggianti in modelli animali in termini di controllo della malattia [111], la vaccinazione contro il cancro nei glioblastomi non ha ancora dimostrato alcuna efficacia sulla sopravvivenza globale negli studi di fase III. Recentemente, il ruolo dei macrofagi associati al tumore (TAM) è stato evidenziato nella genesi e nella resistenza al trattamento delle cellule di glioblastoma [112] [113] [114]. In uno studio è stato dimostrato che i macrofagi associati al tumore (TAM) localizzati nel core hanno caratteristiche e vie metaboliche differenti rispetto a quelle localizzate alla periferia del glioblastoma. Ciò suggerisce la necessità di un approccio multi-target attraverso una modulazione dei TAM. Inoltre, i neutrofilii associati al tumore (TAN) sono coinvolti nell'insorgenza della necrosi nei pazienti con glioblastoma [115] [116]. In questo contesto, la necrosi potrebbe essere provocata da una ferroptosi mediata dai neutrofilii, e potrebbe avere un ruolo favorevole allo sviluppo della neoplasia. Pertanto, le terapie per prevenire il reclutamento di TAN sono potenziali nuove terapie mirate per i glioblastomi. In uno studio è stata recentemente sviluppata una nuova modalità terapeutica nel trattamento dei glioblastomi ricorrenti che consiste nella somministrazione locale di campi elettrici a bassa intensità tramite un trasduttore non invasivo. Il dispositivo (NovoTTF-100A) è stato testato in uno studio di fase III randomizzato con chemioterapia attiva come gruppo di controllo. La sopravvivenza globale è stata simile in entrambi i gruppi (6 mesi) con meno eventi avversi nel gruppo NovoTTF-100A e una migliore qualità della vita. Perciò questo tipo di trattamento è considerato una terapia standard in alcune linee guida [117]. Inoltre, negli ultimi anni, l'associazione di farmaci a bersaglio molecolare come gli inibitori delle tirosin-chinasi o altri combinati con i raggi X per diminuire la radioresistenza dovuta all'ipossia ha mostrato risultati incoraggianti [118] [119] [120].



2.9 STORIA NATURALE E PROGNOSI

Mediamente la storia naturale di un paziente affetto da GBM è estremamente sfavorevole. I pazienti che presentano un tumore di grandi dimensioni e non ricevono alcun trattamento, di solito sopravvivono non più di alcune settimane a seconda della gravità dell'effetto massa provocato dalla lesione. Questo periodo di sopravvivenza in realtà non è ancora ben definito poiché solo i pazienti con GBM in pessime condizioni non vengono trattati (o trattati solo con steroidi) e lo studio necessario per valutare la storia naturale del GBM non trattato non può essere condotto per ragioni etiche. La terapia di supporto (compreso il desametasone ad alte dosi per l'edema correlato al tumore) fornisce un modesto aumento della sopravvivenza da 3 a 4 mesi a non più di 6 mesi. L'outcome sembra essere leggermente migliorato negli ultimi decenni, ma la prognosi del GBM trattato rimane comunque sfavorevole e la sopravvivenza a 5 anni è estremamente bassa. Tuttavia, in letteratura si possono trovare rari casi di GBM guariti [121] [122].

Secondo alcuni studi epidemiologici, la sopravvivenza globale nei pazienti con tumori cerebrali maligni non è migliorata significativamente negli ultimi 50 anni, anche se c'è stato un minimo progresso c'è nella sopravvivenza per GBM negli ultimi 30 anni rispetto ad altri tumori cerebrali come il medulloblastoma (aumento del 20% della sopravvivenza, raggiunto negli anni '70 e '80) [123].

I fattori prognostici coinvolti nella sopravvivenza dei pazienti con glioma di alto grado includono: età (migliore per i pazienti più giovani), grado del tumore (migliore per il tipo anaplastico rispetto al glioblastoma), performance status di Karnofsky (migliore per punteggi più alti) e probabilmente l'entità della resezione, diversi fattori genetici e alterazioni molecolari [124]. Un'analisi ricorrente di partizionamento ha rilevato tassi di sopravvivenza in sottogruppi distinti in base a quattro fattori: età al momento della diagnosi, posizione del tumore, KPS ed estensione dell'intervento chirurgico. Ciò era applicabile anche ai pazienti di età superiore ai 70 anni [124].

Le alterazioni molecolari che hanno un significato prognostico nei gliomi includono: metilazione promotore MGMT, codelezione 1p19q (è un fattore predittivo per una migliore sopravvivenza e risposta alla terapia nei tumori oligodendrogliali) e mutazioni in IDH1 e IDH2: queste ultime sono associate ad un miglioramento della sopravvivenza globale, indipendentemente da altri fattori prognostici, e si trovano maggiormente nei sopravvissuti a lungo termine. La metilazione del promotore dell'MGMT è un fattore prognostico positivo di aumento della sopravvivenza e può anche essere predittivo della risposta alla chemioterapia nei pazienti con GBM, compresi gli anziani. Le mutazioni del gene promotore TERT sono presenti nel 50-80% del GBM primario e sono associate indipendentemente con una sopravvivenza più bassa [125].

L'EGFR è sovraespresso in almeno il 60% dei glioblastomi e la mutazione più comune, EGFRvIII, è espressa nel 24-67% dei casi. In uno studio né la forma EGFR wild-type né la presenza di EGFRvIII sono risultati fattori predittivi indipendenti di aumento della sopravvivenza media globale nella coorte di pazienti sottoposti a resezione estesa del tumore. Tuttavia, nei pazienti sopravvissuti almeno 1 anno, l'espressione di EGFRvIII è un prognostico negativo indipendente [126].

Allo stesso modo, in un altro studio è stato riscontrato che l'amplificazione dell'EGFR è un fattore prognostico negativo indipendente per la sopravvivenza globale [127].

I pazienti sopravvissuti per più di 36 mesi sono indicati come long-term survivors. Studi sui long-term survivors si trovano comunemente in letteratura: in uno di questi, il GBM primario è stato seguito per una media di 7 anni. I pazienti sono sopravvissuti in media 4,6 anni, con un range che va dai 3 a 15,3 anni. Sebbene gli autori non siano riusciti a identificare fattori clinici inequivocabilmente associati a una sopravvivenza più lunga, l'ipermetilazione MGMT è risultata significativamente prevalente tra i sopravvissuti a lungo termine (74%) rispetto ai controlli (43%). Inoltre, la sopravvivenza a lungo termine sembra essere favorita dalla combinazione di giovane età e genere femminile [128].

Table 1 Prognostic factors related to glioblastoma survival

Prognostic factor	Comment
Age, sex, KPS	Younger females with good preoperative status live longer. Long-survivors (over 3 years) mostly belong to this group (with accompanying MGMT hypermethylation). They are all independent factors for increased survival
Extent of resection	Resections over 70–80 % on the enhancing mass and especially over 90 % (or residual tumor less than 5 cm ³) significantly improves survival
Grade	Anaplastic glioma (WHO grade III) associates longer survival compared to glioblastoma (WHO grade IV) Oligodendroglial component within tumor mass provides better prognosis and overall survival
Molecular GBM Cancer Genoma Atlas expression subtypes	<i>Classical</i> Enriched in gene expression patterns of astrocytes, mostly EGFR overexpression and loss of chromosome 10 <i>Mesenchymal</i> Enriched in gene expression of astrocytes, mesenchymal markers and mutations in genes NF1 and PTEN deletions. Aggressive chemoradiation significantly decreases mortality in patients with classical or mesenchymal subtypes, but not in proneural subtype <i>Proneural</i> Enriched in patterns seen in oligodendrocytes. Alterations in: p53, PDGFR and IDH1. Youngest age at diagnosis. Typically seen in secondary GBM. Better prognosis and overall survival compared to the other subtypes <i>Neural</i> Enriched in gene expression seen in normal neurons
Mutations in biological markers	MGMT promoter hypermethylation (significantly increases survival), 1p19q (codeletion increases survival especially in tumors harboring oligodendroglial component), IDH1 and IDH2 (most common mutation in grade II and III gliomas; better prognosis), p53, TERT (most common mutation in GBM; worse prognosis), EGFR (overexpression of EGFR is either an unfavorable predictor or inconclusive prognostic factor), PDGFR, PTEN
Preoperative MRI parameters	Tumor-enhancing volume and eloquent location negatively affect survival. Size of edema/invasion (on FLAIR sequence) over 85,000 mm ³ significantly increases mortality
Volume of cases	Improves survival for all brain cancer patients in general. Not specifically studied for glioblastoma

3 EPILESSIA

L'epilessia è un gruppo complesso di disordini neurologici cronici che affligge circa 6 milioni di persone in Europa e circa 50 milioni di persone nel mondo (WHO), con due picchi di incidenza rispettivamente nel primo anno di vita e nell'età anziana

3.1 DEFINIZIONI

- **Crisi epilettica:** disturbo accessuale, transitorio, delle funzioni neurologiche, dovuto alla scarica elettrica anomala, ipersincrona, di una data popolazione neuronale. Nella maggior parte dei casi si manifesta con segni e sintomi neurologici “positivi” (parestesie, clonie, ecc.). La probabilità di avere una crisi almeno una volta nella vita è del 5-10%

- **Epilessia:** condizione cronica caratterizzata dalla predisposizione al verificarsi e ripetersi di crisi epilettiche. Per fare diagnosi di epilessia deve verificarsi almeno una delle seguenti condizioni: almeno 2 crisi non provocate (o riflesse) che ricorrano almeno a distanza di 24 ore; una crisi provocata (o riflessa) ed una probabilità (>60%) di sviluppare ulteriori crisi simile al rischio di chi ha già avuto 2 crisi non provocate, considerando un periodo di 10 anni; una diagnosi di sindrome epilettica.
- **Sindrome epilettica:** entità nosologica caratterizzata dalla presenza di epilessia, alla cui caratterizzazione concorrono il tipo di crisi, l'eziologia, le anomalie elettroencefalografiche e cliniche, la prognosi, la risposta al trattamento.
- **Pseudocrisi o crisi psicogene:** episodi parossistici non epilettici, che spesso si presentano in soggetti con epilessia, durante i quali ci può essere attività motoria atipica o apparente mancanza di reattività agli stimoli esterni, senza stato confusionale post-critico. Non rispondono ai farmaci anti-epilettici e, non manifestandosi con anomalie elettroencefalografiche, il monitoraggio mediante video-EEG permette la diagnosi differenziale con le crisi epilettiche.

3.2 EZIOLOGIA

Nella nuova classificazione ILAE (International League Against Epilepsy) del 2017 sono stati definiti i seguenti gruppi eziologici:

- **Strutturale:** presenza di anomalie morfologiche evidenziabili mediante neuro-imaging (es. traumi, ictus, tumori ecc.)
- **Genetica:** risultato di una mutazione genetica nota o presunta (es. variante patogena del gene SCN1A nella sindrome di Dravet)
- **Infettiva:** rappresenta la causa più comune di epilessia (es. porfiria, uremia)
- **Autoimmune:** infiammazione immuno-mediata del SNC (es. encefalite anti-NMDA)
- **Sconosciuta:** causa non nota

3.3 CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE

Nel 2017 l'ILAE ha pubblicato una nuova classificazione clinica delle crisi epilettiche.

Esse sono state suddivise in gruppi in base a:

- Modalità di esordio (localizzazione)
- Se la consapevolezza del paziente sia coinvolta

- Se la crisi si presenti con sintomi motori o non motori

In base alla sede di esordio le crisi epilettiche possono essere distinte in: crisi ad esordio focale, generalizzato o ad esordio non noto.

Le crisi ad esordio focale possono essere ulteriormente suddivise in crisi a consapevolezza integra o alterata, quindi ulteriormente in motorie o non motorie. Le crisi ad esordio focale possono diffondere ad entrambi gli emisferi e vengono così definite crisi da focali a bilaterali tonico-cloniche (precedentemente erano chiamate crisi focali a secondaria generalizzazione).

Le crisi generalizzate sono bilaterali dall'esordio, il paziente perde consapevolezza (eccetto che nelle miocloniche) e successivamente non ricorderà cos'è accaduto durante la crisi. Queste crisi possono essere ulteriormente suddivise in motorie e non motorie (assenze).

Le crisi ad esordio non noto possono essere ulteriormente distinte in motorie e non motorie. Queste sono le crisi in cui l'esordio non è certo, e questo può accadere se la persona era addormentata o se nessuno ha assistito alla crisi. Nel caso di informazioni inadeguate o inability di inserire la crisi in una delle categorie precedenti la crisi può essere contrassegnata come non classificata.

3.4 CLINICA

3.4.1 Crisi ad esordio focale

Le crisi ad esordio focale esordiscono e coinvolgono solo una porzione del cervello limitatamente ad un solo emisfero. I segni e sintomi che ne derivano permettono di identificare l'area, il lobo o l'emisfero coinvolti. Sono tipicamente associate ad alterazioni strutturali.

- **Crisi ad esordio focale a consapevolezza mantenuta:** il paziente è vigile e consapevole durante la crisi (sa che la crisi sta accadendo e cosa succede intorno a sé); nelle crisi ad esordio focale motorie i movimenti involontari (clonie) si verificano nel lato controlaterale alla corteccia frontale coinvolta, e talvolta l'attività motoria si propaga lungo diversi segmenti dell'emisoma coinvolto (marcia Jacksoniana); dopo una crisi ad esordio focale motoria ci può essere una paresi focale transitoria dei segmenti coinvolti (paralisi di Todd). Le crisi focali possono dare origine a disturbi cognitivi specifici (afasia, anomia ecc.) sproporzionati rispetto ad altri aspetti (nelle crisi a consapevolezza alterata tutti gli aspetti cognitivi sono interessati).

- **Crisi ad esordio focale a consapevolezza alterata:** alterazione della consapevolezza del paziente in un qualsiasi momento della crisi. Essa è caratterizzata dalla presenza di un disturbo che si manifesta attraverso uno stato confusionale o una perdita di contatto con l'ambiente circostante, durante la quale il paziente rimane con lo sguardo perso e frequentemente presenta automatismi motori (masticazione, suzione, ecc.). Solitamente sono seguite da un breve stato confusionale post-critico e il paziente non ricorda la maggior parte dell'attacco. Il focolaio epilettogeno si trova in aree associative, come la regione mediale del lobo temporale o il lobo frontale.

3.4.2 Crisi ad esordio generalizzato

Le crisi ad esordio generalizzato originano in qualche punto in vie distribuite bilateralmente negli emisferi e rapidamente vi si diffondono per cui si manifestano con perdita di coscienza dall'inizio dell'attacco. Sebbene a volte possa sembrare che l'esordio sia localizzato, late localizzazione e/o lateralizzazione non è mantenuta tra le varie crisi.

3.4.2.1 Crisi ad esordio generalizzato motoria

- **Crisi tonico-cloniche:** sono il tipo di crisi più frequente, spesso conseguenza di disturbi metabolici. Durante la crisi si possono riconoscere 4 fasi distinte
 - **PRODROMI:** alcuni pazienti riportano sintomi poco definiti che compaiono alcune ore o persino alcuni giorni prima (inquietudine, cefalea).
 - **FASE TONICA** (durata 10-20 secondi): consiste in una contrazione tonica generalizzata con caduta a terra, accompagnata da midriasi, cianosi, aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. A volte viene emesso un grido dovuto all'espiazione forzata conseguente alla contrazione della muscolatura respiratoria.
 - **FASE CLONICA** (durata 30-40 secondi): contrazioni ritmiche degli arti di grande intensità, con respirazione stertorosa, morsus linguale e ipersalivazione. In entrambe le fasi ci può essere incontinenza sfinterica.
 - **STATO POST-CRITICO:** assenza di risposta agli stimoli esterni e flaccidità muscolare, seguita da una fase di recupero lento del livello di coscienza. (minuti-ore), accompagnata da confusione. Il paziente riferisce cefalea e mialgie per diverse ore a seguito della crisi.

- **Crisi atoniche:** perdita improvvisa di 1-2 secondi del tono posturale che coinvolge prevalentemente la testa, il tronco o gli arti, associata a breve perdita di coscienza, solitamente con caduta a terra traumatica non seguita da stato confusionale post-critico. Prognosi infausta, più frequenti in pazienti con altri disturbi neurologici o encefalopatie epilettogene infantili.
- **Crisi miocloniche:** singola breve contrazione muscolare (durata nell'ordine dei millisecondi) o una serie di contrazioni tipo scosse improvvise degli arti o del tronco. Le crisi miocloniche sono le uniche crisi generalizzate che decorrono senza perdita (o compromissione solo parziale) di coscienza.

3.4.2.2 *Crisi ad esordio generalizzato non motoria (o assenza)*

Rapida perdita di contatto con l'ambiente circostante, per qualche secondo, senza convulsioni né perdita del tono posturale, talora con impercettibili segni motori bilaterali, automatismi (tremolio, contrazione della muscolatura perioculare o periorale, masticazione, ecc.). La coscienza viene rapidamente recuperata senza stato confusionale post-critico. Ci può essere una predisposizione familiare e sono tipiche dell'infanzia. La durata maggiore di 45 secondi della crisi o la presenza di una fase post-ictale deve far sospettare una crisi focale. [129]

4 OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è capire quale sia il legame tra l'epilessia e l'outcome dei pazienti affetti da glioblastoma multiforme.

Nel dettaglio si è tenuto conto di:

- Dati anagrafici dei pazienti
- Imaging neuroradiologico preoperatorio
- Imaging neuro-radiologico post-operatorio
- Valutazione preoperatoria funzionale sulla base della cartella clinica
- Note operatorie
- Valutazione postoperatoria funzionale sulla base della cartella clinica
- Follow-up funzionale a 2 mesi dall'intervento sulla base di intervista telefonica

5 MATERIALI E METODI

Nel nostro studio abbiamo analizzato i dati clinici, operatori e radiologici relativi a tutti i pazienti con diagnosi di glioblastoma sottoposti ad intervento neurochirurgico presso la Clinica di Neurochirurgia dell’Azienda Ospedaliera Universitaria – Ospedali Riuniti di Ancona, nell’arco di tempo compreso tra gennaio 2013 e gennaio 2021.

I criteri di esclusione dal campione sono stati i seguenti: pazienti con dati clinici o radiologici mancanti, pazienti per i quali non è stato possibile eseguire un follow-up a distanza e/o determinare l’eventuale decesso, pazienti con precedente diagnosi di neoplasia gliale di basso/alto grado (oligodendrogliomi di grado II WHO-astrocitomi di grado III WHO) virata in seguito in glioblastomi.

Sono stati quindi selezionati 158 pazienti dei quali si disponeva di una completa documentazione clinico-strumentale e di dati certi di follow-up, con diagnosi istologica di glioblastoma multiforme sia wild-type che IDH-mutato. Ai fini di garantire l’omogeneità dei dati e di elaborare un’analisi statistica valida, 8 pazienti con sopravvivenza globale superiore agli 80 mesi sono stati esclusi dal campione, ottenendo una numerosità finale di 150 pazienti.

Come end-point dello studio, sono state considerate la sopravvivenza globale (OS, Overall Survival) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS, Progression Free Survival). Il follow-up per l’analisi della sopravvivenza globale è stato definito come l’intervallo tra la data del primo intervento chirurgico e la data del decesso, mentre il periodo di follow-up per l’analisi della progressione libera da malattia è stato definito come l’intervallo tra la data del primo intervento e la data in cui le immagini RM dimostravano una recidiva/progressione della lesione.

5.1 Caratteristiche cliniche

In quanto alle caratteristiche di base, abbiamo considerato sia dati di natura anagrafica che clinica, considerando la tipologia di disturbi neurologici presenti all’ingresso, in particolare focalizzandoci sulla presenza o meno di crisi epilettiche parziali o generalizzate all’esordio.

La valutazione clinica dei pazienti è stata considerata in 3 tempi diversi (prima dell’intervento, nell’immediato post-operatorio e a distanza di 2 mesi), al fine di ottenere una visione più completa possibile del decorso della malattia. La valutazione globale

funzionale pre e post-operatoria è stata espressa secondo il Karnofsky Performance Status (KPS). Le comorbidità dei pazienti sono state ugualmente prese in esame.

L'analisi del decorso post-operatorio è stata condotta in termini di complicanze post-chirurgiche, presenza di residuo tumorale all'imaging, KPS post-operatorio.

5.2 Imaging

Lo studio RM encefalo con mezzo di contrasto e studio spettroscopico è stato l'imaging di riferimento per l'analisi radiologica dei 150 pazienti, laddove non presente abbiamo valutato TC encefalo con mezzo di contrasto o TC basali, utili a rilevare, soprattutto nell'immediato post-operatorio, l'eventuale presenza di complicanze chirurgiche quali ematomi, edema cerebrale maligno, infarcimenti emorragici del cavo chirurgico.

È stato preso in considerazione il lobo cerebrale maggiormente interessato dalla captazione contrastografica, così come l'emisfero interessato, e l'eventuale multifocalità del tumore, in tal caso si è considerata la sede della massa più voluminosa. Non è stata fatta distinzione tra multifocale e multicentrico, in quanto sono stati considerati entrambi multifocali. Abbiamo inoltre preso in considerazione un eventuale interessamento ependimale, inteso come estensione del segnale alterato in FLAIR o della massa neoplastica a ridosso dell'interfaccia ependimale, e il pattern di composizione tumorale, se a prevalenza necrotica o nodulare.

L'analisi statistica è stata condotta con il software IBM-SPSS. L'analisi univariata per variabili categoriali è stata condotta mediante il test del Chi-quadro, mentre è stato utilizzato il t-student test per confronto con variabili continue a distribuzione gaussiana e il Mann-Whitney test per le variabili continue a distribuzione asimmetrica. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato preso in considerazione per valutare la forza dell'associazione tra variabili continue. L'analisi della sopravvivenza è stata condotta con curve di Kaplan-Meier e log-rank test. L'analisi multivariata è stata condotta mediante il modello semi-parametrico di Cox. È stato considerato come significativo un valore di $P < 0,05$.

6 RISULTATI

Mediante l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, è stato selezionato un campione finale di 150 pazienti, le cui caratteristiche di base sono riassunte nella Tabella 1.

Le proporzioni tra uomo e donna sono risultate così suddivise: 55,3% il sesso maschile e il 44,7% il sesso femminile. L'età media dei pazienti è stata di 64.6 anni, all'interno della quale è stata effettuata un'ulteriore categorizzazione: il 44% dei pazienti di età inferiore o uguale ai 65 anni e il 56% di età superiore ai 65 anni. Il performance status pre-operatorio (pre-op. KPS) medio è risultato 68.8, con il 64% dei pazienti aventi un valore di KPS superiore a 70, e il 36% inferiore o uguale a 70.

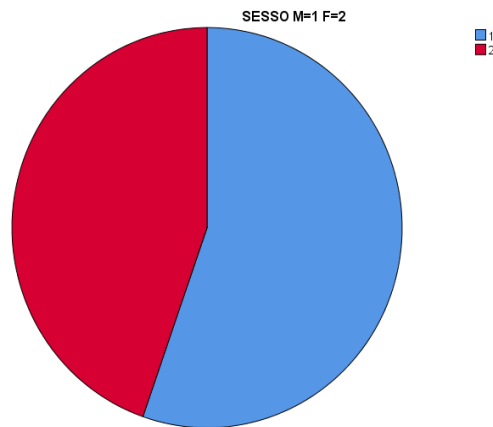


Fig.1 Distribuzione del sesso

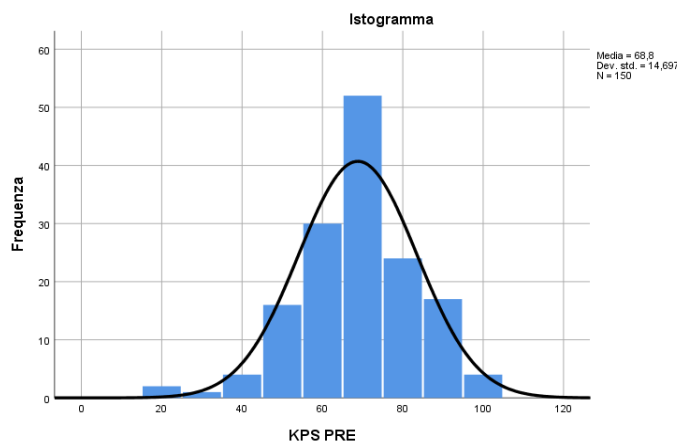


Fig. 2 Distribuzione delle frequenze del Performace Status pre-operatorio

VARIABILE	N° pazienti	%
ETA'		
<65 aa	66	44%
>65 aa	84	56%
KPS		
>70	96	64%
<70	54	36%
CRISI EPILETTICHE		
Presenti	28	81.3%
Assenti	122	18.7%
DEFICIT NEUROLOGICI		
Motori	60	40%
Sensitivi	17	11.3%
Altro/non deficitari	73	48.7%
SEDE		
Frontale	55	36,7%
Temporale	56	37,3%
Parietale	21	14%
Occipitale	12	8%
Multicentrico	6	4%
COMPLICANZE POST-OP		
Sì	16	10.7%
No	133	89.3%
DEFICIT POST-OP		
Sì	65	43.6%
No	85	56.4%
GRADO DI RESEZIONE		
Totale	65	43%
Parziale/biopsia	75	49.7%
Altro (dato non disponibile)	10	
RESEZIONE		
Totale	65	46,8%
Parziale	74	53,2%

Tabella 1: dati qualitativi e quantitativi della coorte.

I dati anamnestici più rilevanti presi in considerazione sono stati: storia di pregressa neoplasia, risultata positiva nel 12.6% dei pazienti, pregresso ictus (6% dei pazienti), diabete mellito, presente nel 24% del campione, e ipertensione arteriosa (10.6%).

Per quanto riguarda i sintomi di presentazione, la presenza delle crisi epilettiche come esordio clinico di malattia è stata registrata in circa il 20% dei pazienti. Tra i disturbi neurologici maggiormente rappresentati all'esordio di malattia troviamo il deficit motorio (44%), focale o diffuso all'emisoma, e le alterazioni del linguaggio (45.2%), seguiti dalla cefalea (20.2%), dalle turbe della memoria (12.1%), dal deficit sensitivo (11.3%) e visivo (11.4%), ma anche cognitivo-comportamentale (10.5%), uditivo, olfattivo, seppur meno rappresentati.

Per quanto riguarda le caratteristiche tumorali, il 53.4% trova localizzazione a sinistra, il 45.9% a destra, con il 7% a localizzazione bilaterale. Parlando invece di focalità del tumore, la gran parte dei glioblastomi esaminati si presenta monofocale (70%), con la restante percentuale ad espressione multifocale. Tumori con caratteri d'infiltrazione ependimale sono stati riscontrati in 44 pazienti. Il pattern radiologico a componente prevalentemente necrotica è stato evidenziato nel 56% pazienti, con la restante parte a rappresentazione prevalentemente solido-nodulare.

La distribuzione dei tumori nelle varie aree cerebrali è risultata la seguente: il 37.3% a livello del lobo temporale, il 36.7% a livello frontale, il 14% a livello parietale, l'8% in sede occipitale e il 4% a localizzazione multipla.

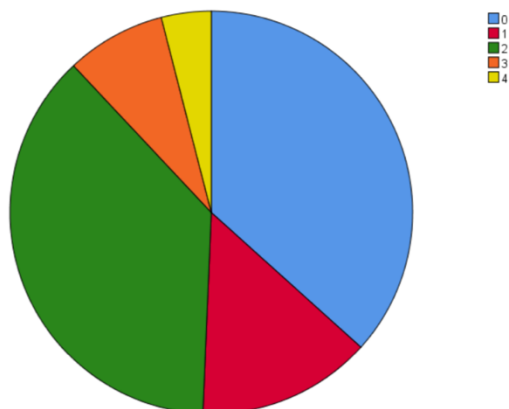


Fig.3 Localizzazione tumorale. 0= frontale, 1= parietale, 2=temporale, 3= occipitale, 4= multiple sedi.

Il 43% dei pazienti è stato sottoposto ad una resezione chirurgica completa (GTR), mentre la restante percentuale di pazienti include sia quelli in cui, allo scopo di preservare l'integrità di strutture neuro-vascolari vitali o aree eloquenti, la resezione è stata parziale o la procedura si è limitata alla sola biopsia del tessuto tumorale. Dall'analisi dei dati è emerso che solo il 10.7% dei pazienti è andato incontro ad una complicanza post-operatoria, sia legata strettamente alla procedura chirurgica (2 ematomi epi/sotto-durali, 4 infarcimenti emorragico del cavo chirurgico, 3 infezioni di ferita/fistola liquorale, 1 trombosi dei seni venosi intra-cranici), sia relativi ad alterazioni sistemiche comunemente associate al periodo post-operatorio quali embolia polmonare, infezione sistemica, scompenso cardiaco/emodinamico.

Il performance status medio nel periodo post-operatorio (KPS post-op) e a 2 mesi (KPS-2 months) è risultato, rispettivamente, di 78.9 e 73.8, testimoniando quindi un andamento globalmente in miglioramento rispetto allo stato preoperatorio, e dunque un ruolo della chirurgia nell'outcome dei pazienti trattati chirurgicamente. Questa differenza è risultata statisticamente significativa al test T di student per campioni appaiati (p value < 0.0001).

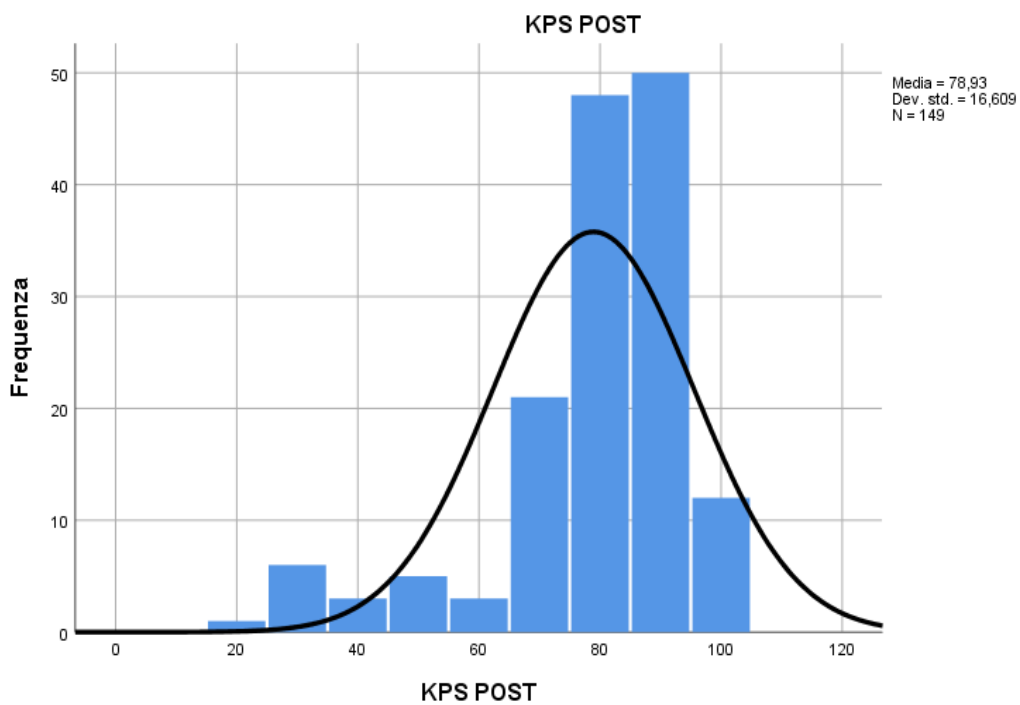


Fig. 4 Distribuzione delle frequenze del Performance Status post-operatorio

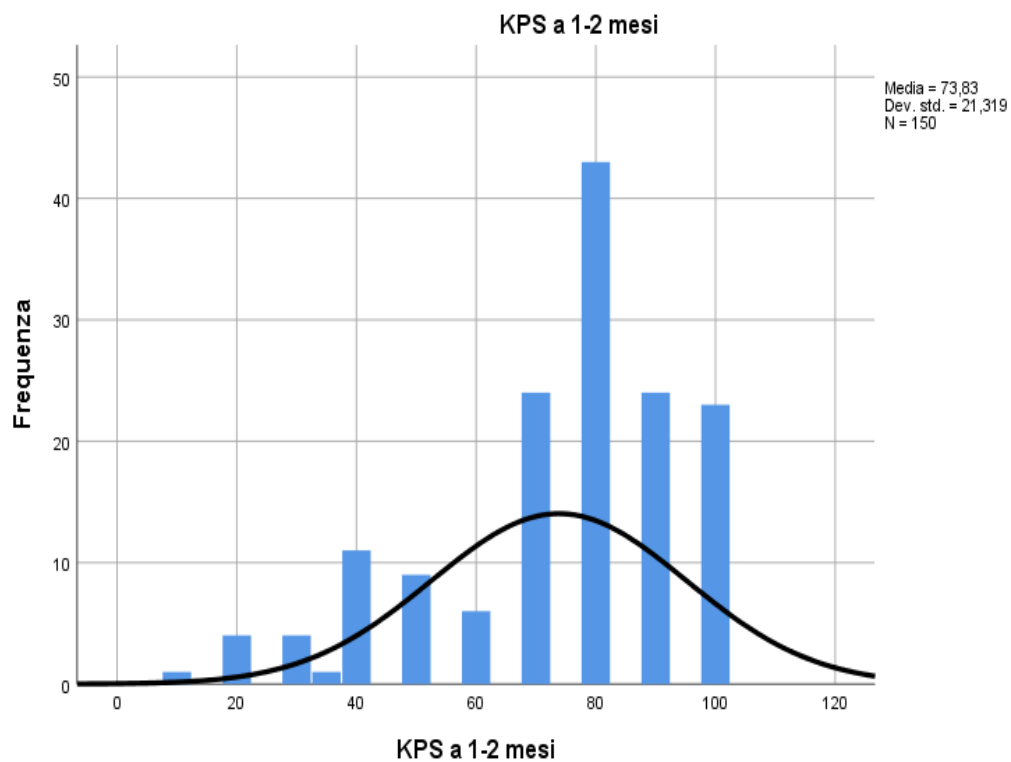


Fig. 5 Distribuzione delle frequenze del Performance Status a 2 mesi dall'intervento

L'OS (overall survival) medio è risultato di 15.46 mesi, distribuito con la frequenza illustrata in Fig.6. Il rapporto tra OS e l'età del paziente al momento dell'intervento è risultato inversamente proporzionale, con valore del coefficiente di Pearson -0.313, di conseguenza emerge che all'aumentare dell'età diminuisce l'OS (p value<0.0001), come descritto comunemente in letteratura.

L'analisi della sopravvivenza, condotta mediante l'elaborazione delle curve di Kaplan-Meier, ha confermato un impatto statisticamente significativo dell'età giovanile sull'aumento della sopravvivenza (p value< 0.0001), così come di un buon KPS pre-operatorio (p value= 0.015), post-operatorio (p value= 0.004) e a 2 mesi (p value<0.0001), e l'assenza di complicanze post-operatorie (p value= 0.02); mentre non hanno mostrato un impatto significativo il sesso, la mono o multifocalità del tumore, e la presenza di residuo tumorale post-operatorio.

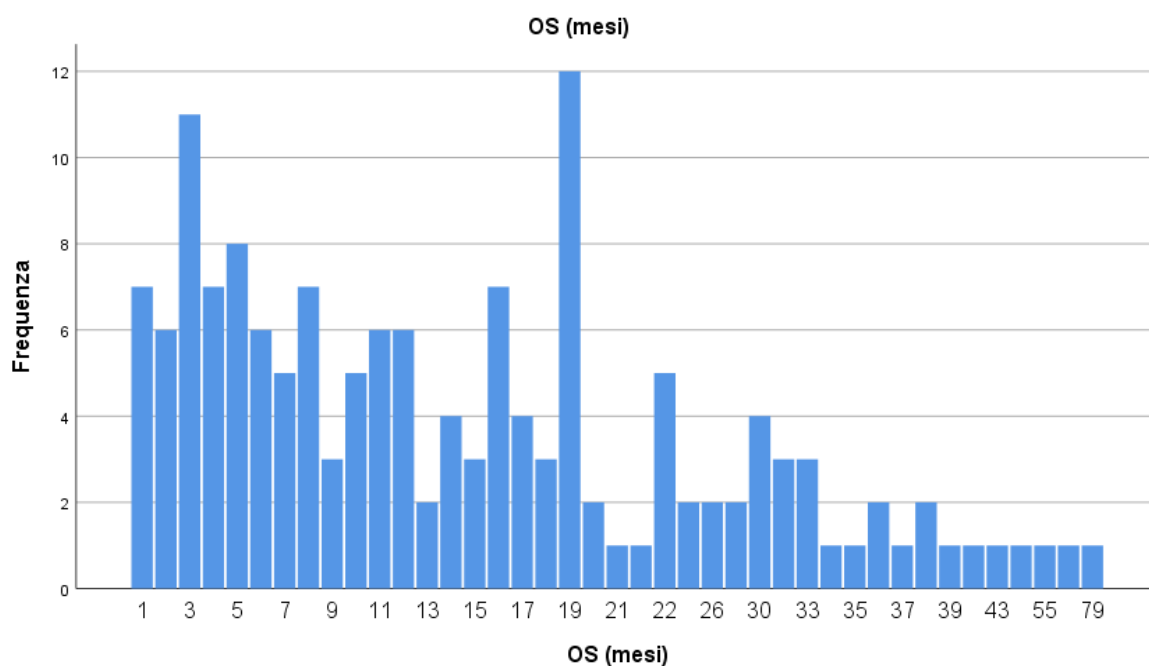


Fig. 6 Distribuzione delle frequenze dell'OS

Anche l'eventualità del reintervento per recidiva tumorale non ha mostrato una significatività statistica nell'impatto sull'OS (p value= 0.09), ma va considerato che nella curva risultante solamente due pazienti hanno un OS molto alto e distante dalla distribuzione media (68 e 79 mesi), di cui uno è stato rioperato e l'altro no; pertanto il dato è stato ulteriormente esaminato mediante test di Mann-Whitney per campioni

indipendenti, mostrando una differenza statisticamente significativa (p value= 0.013) nella distribuzione dell'OS tra i pazienti rioperati e non, il cui scarto è di circa 10 mesi. Il ruolo delle crisi epilettiche nella sopravvivenza globale è stato indagato sia con curva di Kaplan-Meier, mostrando un miglioramento dell'OS nei pazienti ad esordio clinico con epilessia, con una concreta significatività statistica (p value= 0.001), come illustrato in figura 7.

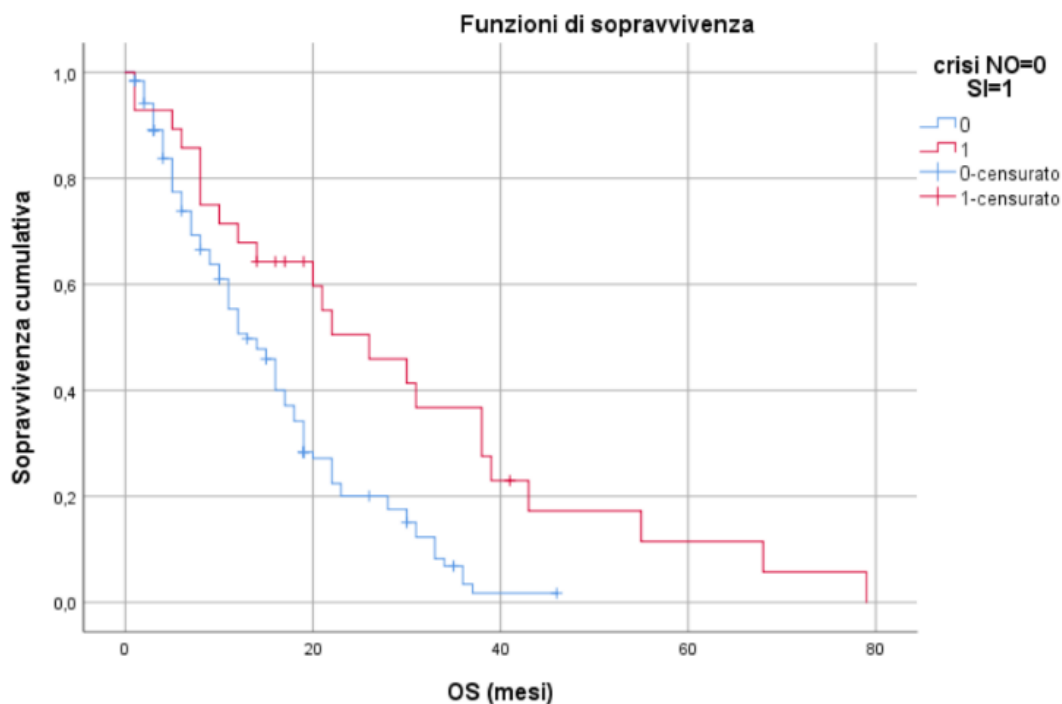


Fig. 7 Curva di Kaplan-Meier, overall survival in relazione alla presenza di crisi epilettica all'esordio di malattia.

L'analisi multivariata, eseguita mediante modello semi-parametrico di Cox, ha confermato il ruolo migliorativo sull'OS del performance status preoperatorio, espresso come maggiore o minore/uguale di 70, dell'assenza di complicanze e dell'età, e di una tendenza globalmente positiva della presenza di crisi epilettiche all'esordio di malattia anche in un contesto multiparametrico (p value= 0.057). I risultati di tale analisi sono illustrati nella tabella n.2.

Variabili nell'equazione								
	B	SE	Wald	gl	Sign.	Exp(B)	95,0% CI per Exp(B)	
							Inferiore	Superiore
crisi NO=0 SI=1	,528	,278	3,609	1	,057	1,695	,983	2,923
ETA'	,026	,010	7,405	1	,007	1,027	1,007	1,047
COMPLICANZE POST-CH NO=0 SI=1	,861	,299	8,274	1	,004	2,365	1,316	4,251
FOCALE=0 MULTIFOCALE=1	,024	,211	,013	1	,910	1,024	,678	1,547
<70=0; >70=1	-,416	,208	4,012	1	,045	,660	,439	,991

Tabella 2. Analisi multivariata di Cox (<70=0 → KPS pre-op inferiore o uguale a 70; >70=1 → KPS pre-op maggiore di 70)

La suddivisione del campione in due gruppi sulla base della presenza o assenza delle crisi epilettiche all'esordio di malattia, con lo scopo di evidenziare l'eventuale ruolo di quest'ultimo fattore nell'influenzare gli altri fattori in gioco, ha messo in luce alcuni dati interessanti (Tabella 4). Contrariamente a quanto ci si attenderebbe sulla base delle evidenze della letteratura, la localizzazione del tumore non ha prodotto un impatto sullo sviluppo delle crisi epilettiche; infatti, l'analisi univariata mediante test del Chi-quadrato non ha mostrato una significativa differenza tra i due gruppi di pazienti, pur ritrovando una maggiore percentuale di localizzazione temporale nei pazienti epilettici (46.4%).

			0	1	2	3	4	Totale
crisi NO=0 SI=1	0	Conteggio	49	15	43	9	6	122
		% del totale	32,7%	10,0%	28,7%	6,0%	4,0%	81,3%
	1	Conteggio	6	6	13	3	0	28
		% del totale	4,0%	4,0%	8,7%	2,0%	0,0%	18,7%
Totale		Conteggio	55	21	56	12	6	150
		% del totale	36,7%	14,0%	37,3%	8,0%	4,0%	100,0%

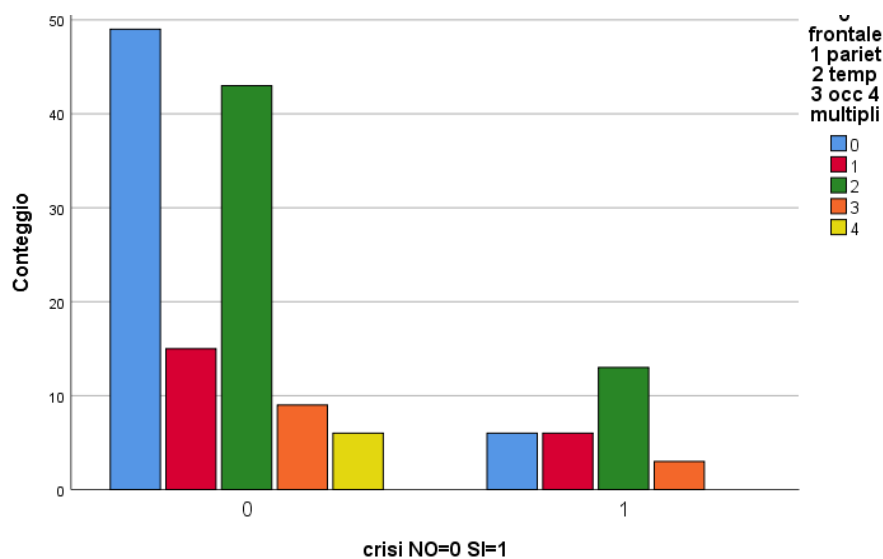


Tabella 3 e Fig.9. Rappresentazione grafica della distribuzione delle varie sedi tumorali nei pazienti con e senza crisi come esordio clinico di malattia.

VARIABILE	CRISI (28)	NO CRISI (122)	OR	P value	C.I.
ETA'					
<65 aa	17 (25,8%)	49 (74,2%)	0.434	0.048	0.187-1.006
>65 aa	11 (13,1%)	73 (86,9%)			
KPS					
>70	23 (24%)	73 (76%)	3.09	0.027	1.1-8.7
<70	5 (9,3%)	49 (90,7%)			
SEDE					
Frontale	6 (10,9%)	49 (89,1%)			
Temporale	13 (23,2%)	43 (76,8%)			
Parietale	6 (28,6%)	15 (71,4%)			
Occipitale	3 (25%)	9 (75%)			
Multicentrico	0 (0%)	6 (100%)			
FOCALITA'					
Monofocale	25 (89,3%)	79 (65,3%)	0.22	0.013	0.06-0.7
Multifocale	3 (10,7%)	42 (34,7%)			
RESEZIONE					
Totale	19 (29,2%)	46 (70,8%)	0.249	0.003	0.09-0.64
Parziale	7 (9,5%)	67 (90,5%)			

Tabella 4. Caratteristiche dei due gruppi di pazienti, con e senza crisi epilettiche.

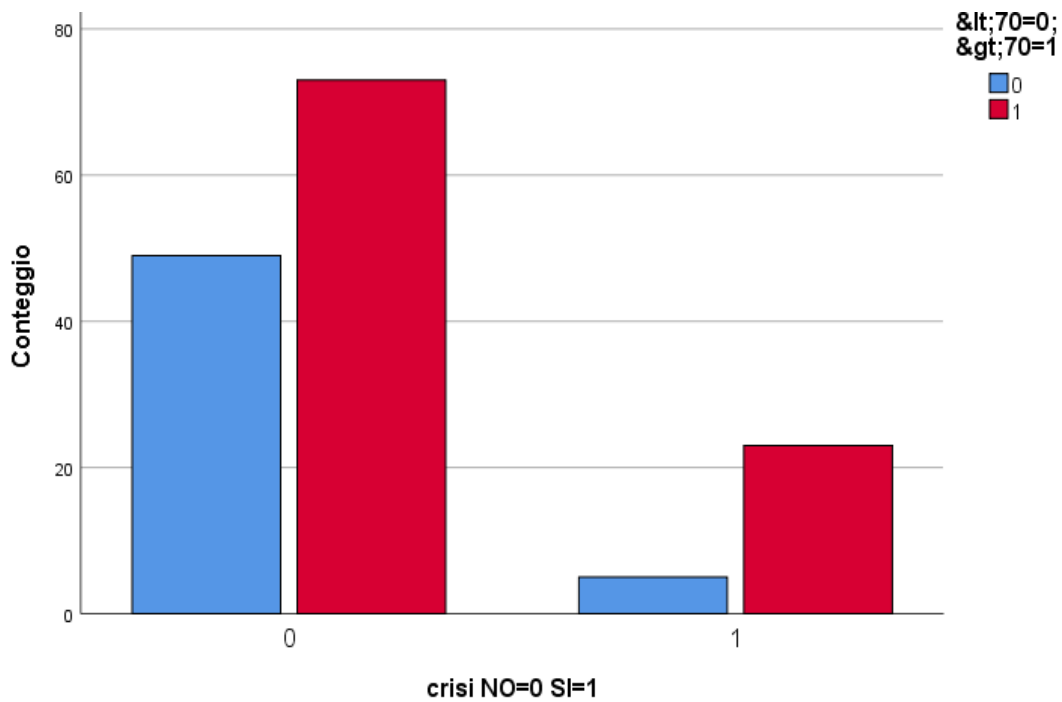


Fig.8 Confronto fra medie dei due gruppi 0=non crisi, 1=crisi ($\leq 70=0 \rightarrow$ KPS pre-op inferiore o uguale a 70; $\geq 70=1 \rightarrow$ KPS pre-op maggiore di 70).

Dai dati riassunti nella tabella 4, si osserva che i pazienti con KPS pre-operatorio > 70 sono quelli che hanno presentato più frequentemente le crisi epilettiche, come si evince anche dal grafico in Fig.8., e con un Odds Ratio di 3.09 appare un “fattore di rischio” per le crisi epilettiche. La multifocalità del tumore invece, con un OR di 0.22, non risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo di crisi epilettiche. Stesso risultato vale per l’età, raggruppata questa volta in minore/uguale e maggiore di 65 anni.

7 DISCUSSIONE

L'età media dei pazienti che abbiamo preso in esame è 64.6 anni, che corrisponde all'età media di esordio riportata in altri studi [2].

L'analisi statistica ci ha permesso di identificare la sopravvivenza globale media del nostro campione (OS), che risulta essere di 15.46 mesi, dato che concorda con quanto affermato in altri studi presenti in letteratura [130].

Nel nostro studio abbiamo ricercato quali fossero i fattori che correlano con l'OS, osservando in particolare l'importanza di alcuni parametri clinici: la giovane età ($p < 0.0001$), l'assenza di complicanze post-operatorie ($p = 0.02$), un valore di KPS > 70 nel pre-operatorio ($p = 0.015$), nel post-operatorio ($p = 0.004$) e a due mesi dall'intervento chirurgico ($p < 0.0001$) sono tutti fattori prognostici positivi in termini di aumento della sopravvivenza. L'importanza dell'età e del KPS nella prognosi del glioblastoma in termini di sopravvivenza globale è riscontrabile anche in letteratura, a conferma del fatto che oltre all'istologia e alla biologia molecolare ricoprono un ruolo centrale anche le condizioni cliniche generali del paziente pre- e post-operatorie nel determinare l'outcome clinico; inoltre, sono proprio i pazienti con meno di 70 anni e con un KPS > 70 ad essere candidabili all'intervento chirurgico come gold standard di trattamento, scelta che esercita un notevole impatto sia sull'outcome post-operatorio sia sulla sopravvivenza globale [69].

Non sono invece risultati statisticamente significativi altri fattori come il sesso, la presenza di residuo a seguito dell'intervento chirurgico e la mono o multifocalità del tumore: per quanto riguarda il primo fattore, però, esistono studi in letteratura che dimostrano come ci sia una prevalenza di individui di sesso femminile tra i long-term survivors, intesi come coloro che sopravvivono per un periodo maggiore di 3 anni [128]; sul residuo post-chirurgico invece è dimostrato in letteratura come minore è il residuo maggiore è la sopravvivenza, soprattutto per una resezione $> 90\%$ della massa captante il contrasto alla RMN [69]; in termini percentuali anche la nostra casistica ha mostrato che i pazienti operati con resezione radicale sono sopravvissuti più a lungo, a meno che non partissero da un KPS scadente, e quindi la radicalità dell'intervento non ha inciso sulla sopravvivenza; va inoltre considerato che nella categoria "residuo chirurgico" sono stati inclusi anche i pazienti sui quali è stata effettuata solo una biopsia del tumore, senza alcun tipo di resezione chirurgica.

Nel nostro studio la chirurgia si è dimostrata un fattore positivo nel miglioramento dell'outcome non solo in termini di sopravvivenza globale, ma anche in termini di miglioramento delle condizioni generali dei pazienti: ciò è dimostrato dal fatto che il KPS passi da un valore medio pre-operatorio di 68.8 a un valore medio di 78.9 e 73.8 rispettivamente nel post-operatorio e dopo due mesi dall'intervento; il lieve calo del KPS a 2 mesi potrebbe essere legato all'inizio di trattamento chemio e radioterapico. Questo miglioramento è spiegabile dal fatto che l'asportazione della massa neoplastica riduce l'effetto massa, generando un miglioramento dei deficit motori e cognitivi, e quindi un globale miglioramento delle performances del paziente [69].

Fattori come performance status pre e post-operatorio, età, presenza di crisi epilettiche e assenza di complicanze post-operatorie, risultati statisticamente significativi nell'analisi univariata, hanno confermato la loro significatività statistica anche nell'analisi multivariata.

Il fulcro della nostra analisi è stato quello di esaminare il ruolo delle crisi epilettiche all'esordio clinico nell'impatto sulla sopravvivenza globale: il risultato ottenuto mostra come l'esordio con crisi epilettiche sia correlato ad un aumento della sopravvivenza globale, come mostrato nelle curve di Kaplan-Meier; anche l'analisi multivariata ha confermato che le crisi epilettiche sono un fattore prognostico positivo, come è emerso anche in altri studi presenti in letteratura [131]. Una spiegazione di questo dato può essere legata al fatto che, quando compaiono all'esordio, le crisi possono favorire una diagnosi precoce: infatti il glioblastoma si può presentare con una grande varietà di sintomi, molti dei quali aspecifici come la cefalea, disturbi dell'umore o cambiamenti della personalità, che possono essere sottovalutati o far pensare inizialmente ad altri tipi di patologie, mentre le crisi epilettiche rappresentano un mezzo clinico attraverso cui ottenere una diagnosi più tempestiva [49-52].

Abbiamo studiato come la presenza delle crisi epilettiche influenzi le altre variabili prese in considerazione andando a dividere il campione in due gruppi in base alla presenza o meno di crisi all'esordio. Dall'analisi è emerso che la localizzazione del tumore non influisce in maniera statisticamente significativa sulla probabilità di sviluppare crisi alla diagnosi, contrariamente a quanto riportato in altri studi [130], anche se tra tutte abbiamo rilevato una prevalenza di localizzazione nel lobo temporale nei pazienti con crisi

all'esordio, questo è verosimilmente legato al numero limitato del campione per ogni signola sede del tumore.

Invece, un parametro a cui sono associate le crisi epilettiche è un alto valore di KPS preoperatorio: abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi in base al KPS utilizzando come cut-off il valore 70, ed è emerso che un $KPS > 70$ è un fattore di rischio di sviluppare crisi all'esordio (Odds-Ratio=3.09) in maniera statisticamente significativa ($p=0.048$). Infatti pazienti che si presentano con crisi epilettiche ottengono una diagnosi più precoce, quando le condizioni generali sono ancora globalmente molto buone e generalmente in pieno benessere clinico.

Abbiamo anche cercato una possibile associazione tra crisi epilettiche all'esordio e multifocalità del tumore, ma ciò non ha portato risultati statisticamente significativi, mentre è emersa una maggiore percentuale di pazienti con crisi nei tumori monofocali. Spesso infatti la neoplasia monofocale si comporta come una massa occupante spazio con una "capacità irritativa" sul parenchima cerebrale maggiore rispetto a lesioni multiple diffuse, spesso anche a localizzazione più profonda e quindi distanti dalle aree corticali, sede di genesi della crisi epilettica.

8 CONCLUSIONI

Nonostante un ampliamento delle informazioni disponibili sul glioblastoma sia in termini di caratterizzazione istologica e molecolare che di trattamento, la prognosi dei pazienti affetti di questa neoplasia rimane tuttora infausta.

Nel nostro studio è emersa l'importanza dell'epilessia all'esordio come fattore positivo nell'outcome dei pazienti affetti da glioblastoma per la sua associazione sia ad una diagnosi precoce sia ad altri fattori prognostici positivi già descritti in letteratura come la giovane età e un alto KPS pre-operatorio.

Tra i fattori prognostici già riconosciuti per l'OS nel glioblastoma, il nostro studio ha messo in luce che la crisi epilettica precoce ha un ruolo significativo per la sopravvivenza dei pazienti. Tale risultato ci induce a destinare una strategia terapeutica più "aggressiva" ai pazienti con questo esordio clinico nell'ottica di sfruttare tutte le armi terapeutiche per ottenere una sopravvivenza maggiore.

9 Bibliografia

- [1] Lange, F., Hornschemeier, J., Kirschstein T. Glutamatergic Mechanisms in Glioblastoma and Tumor-Associated Epilepsy. *Cells* (2021).
- [2] Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Farah, P., A. Ondracek, Chen, Y., Wolinsky, Y., Stroup, N., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro-Oncol*, **15** (2013).
- [3] Ohgaki, H., Kleihues, P. The definition of primary and secondary glioblastoma *Clin. Cancer Res.* **19** (2013).
- [4] Nobusawa, S., Watanabe, T., Kleihues, P., Ohgaki, H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin. Cancer Res*, **15**, 6002-6007 (2009).
- [5] Yan, H. D. Parsons, Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. *et al.*, IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N. Engl. J. Med*, **360**, 765-773 (2009).
- [6] Lacroix, M. *et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* **95**, 190-198 (2001).
- [7] Ostrom Q. T. *et al.* Current state of our knowledge on brain tumor epidemiology. *Curr Neurol Neurosci Rep.* **11**, 329-335 (2011).
- [8] Weller, M., Berger, M .S. Gliomas,» *Handbook of Clinical Neurology.* **134** (2016)
- [9] Bondy, M. L. *et al.* Brain tumor epidemiology *Cancer*, **113**, 1953-1968 (2008).
- [10] Picano, E., Vano, E., Domenici, L., Bottai, M., Isabell, T. C. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure. *BMC Cancer*, **12**, (2012).
- [11] Ostrom, Q. T., The epidemiology of glioma in adults: a review. *Neuro-Oncology*, **0**, 1-18 (2014).
- [12] Baan, R. *et al.* Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol.*, **12**, (2011).
- [13] Schwartzbaum, J.A. *et al.* Inherited variation in immune genes and pathways and glioblastoma risk *Carcinogenesis.* **31**,1770-1777 (2010).
- [14] Dziurzynski, K. *et al.* Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma *on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma.* *Neuro Oncol.* **14**,246-255 (2012).
- [15] Wick, W., Platten, M. CMV infection and glioma, a highly controversial concept struggling in the clinical arena. *Neuro Oncol*, **16**, 332-333 (2014).

- [16] Amirian, E. S. *et al* History of chickenpox in glioma risk: a report from the glioma international case-control study (GICC) *Cancer Med.* **5**, 1352-1358 (2016).
- [17] Kim, Y., Steinbach, J. P. Nervous system tumors associated with familial tumor syndromes. *Curr Opin Neurol*, **23**, 583-591 (2010).
- [18] Wrensch, M. *et al*. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *Am. J. Epidemiol.*, **145**, 581-593 (1997).
- [19] Scheurer, M. E. *et al*. Aggregation of Cancer in First-Degree Relatives of Patients with Glioma. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark*, **16**, 2491-2495 (2007).
- [20] Shete, S. *et al*. Genome-Wide High-Density SNP Linkage Search for Glioma Susceptibility Loci: Results from the Gliogene Consortium. *Cancer Res.* , **71**, 7568-7575 (2011).
- [21] Nakada, M. *et al*, Aberrant signaling pathways in glioma. *Cancers*, **3**, 3242-3278 (2011).
- [22] Babu, R. *et al*. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas*, **20**, 1117-1121 (2013).
- [23] Zada, G., Bond, A. E., Wang, Y. P., Giannotta, S. L., Deapen, D. Incidence trends in the anatomic location of primary malignant brain tumors in the United States. *World Neurosurg.* **77**, 518-524 (2012).
- [24] Komori, T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. **57**, 301-311 (2017).
- [25] Hanif, F., Muzaffar, K., Perveen, K., Malhi, S. M., Simjee, S. U. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP.* **18**, 3-9 (2017).
- [26] V.Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease-Ninth Edition*. Philadelphia, Elsevier, 2017, p. 1266.
- [27] Broniscer, A., Tatevossian, R. G., Sabin, N. D., Klimo Jr, P., Ree, L., Dalton, J., Gajjar, A., Ellison, D.W. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelial glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol*, vol. **40**, 327-336 (2014).
- [28] Perry, A. *et al*. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol* **19**, 81-90 (2009).
- [29] Joo, M. *et al*. Cytogenetic and molecular genetic study on granular cell glioblastoma: a case report. *Hum. Pathol*, **44**, 282-288 (2013).
- [30] Arcega, R., Yong, W. H., Xu, H. Malignant melanoma mimicking giant cell variant of glioblastoma multiforme: a case report and review of literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol* **8**, 5929-5933 (2015).
- [31] Gokden, M. If it is Not a Glioblastoma, Then What is it? A Differential Diagnostic Review. *Adv. Anat. Pathol.* **24**, 379-391 (2017).

- [32] Miller, C. *et al.* Glioblastoma: morphologic and molecular genetic diversity. *Arch Pathol Lab Med* **131**, (2006).
- [33] Mabray, M. C., Barakas Jr, R. F., Soonme, C. Modern Brain Tumor Imaging. *Brain Tumor Res. Treat.* **3**, 8-23 (2015).
- [34] Osborn, A. G., «Diagnostic imaging: brain. Amirsys. *Amirsys* (2010).
- [35] Al-Okaili, R. N. *et al.* Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* **26**, 173-189 (2006).
- [36] Le Bihan, D., Turner, R., Douek, P., Patronas, N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* **159**, 591-599 (1992).
- [37] F. G. F. H. e. a. Tien R.D., Felsberg, G. J., Friedman, H., Brown, M., Macfall, J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* **162**, 671-677 (1994).
- [38] Le Bihan, D. Theoretical principles of perfusion imaging. Application to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* **27**, 6-11 (1992).
- [39] Law, M. *et al.* Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* **25**, 746-755 (2004).
- [40] Covarrubias D. J., Rosen, B. R., Lev, M. H. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist* **9**, 528-537 (2004).
- [41] Cho, Y. D., Choi, G. H., Lee, S. P., Kim, J. K. H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors *Magn Reson Imaging* **21**, 663-672 (2003).
- [42] Rees, J.H., Smirniotopoulos, J. G., Jones, R. V., Wong, K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* **16**, 1462-1463 (1996).
- [43] H. J. C. J. e. a. Barajas Jr, R. F. *et al* Glioblastoma multiforme regional genetic and cellular expression patterns: influence on anatomic and physiologic MR imaging. *Radiology* **254**, 564-576 (2010).
- [44] ElBanan, M. G. *et al.* Imaging Genomics of Glioblastoma State of the Art Bridge Between Genomics and Neuroradiology. *Neuroimag Clin N Am* **25**, 141-153 (2015).
- [45] Heiss, W. D. PET in gliomas. Overview of current studies. *Nukl. Nucl. Med.* **53**, 163-171 (2014).
- [46] Demetriades, A. K. *et al.* Applications of positron emission tomography in neuro-oncology: a clinical approach. *Surg. J. R. Coll. Surg. Edinb. Irel.* **12**, 148-157 (2014).
- [47] von Neubeck, C. V. *et al* Glioblastoma multiforme: emerging treatments and stratification markers beyond new drugs. *Br. J. Radiol.* **88**, (2015).
- [48] Chang, P. *et al.* Deep-Learning Convolutional Neural Networks Accurately Classify Genetic Mutations in Gliomas. *Am. J. Neuroradiol* **39**, 1201-1207 (2018).

- [49] Wisching, H. G., Galanis, E., Weller, M. Glioblastoma. *Handbook of Clinical Neurology* **134**, 381-397 (2016).
- [50] C. CRA, in *Neurological diseases in Kumar & Clark Clinical Medicine*, Edinburgh, Elsevier Saunders, 2005, pp. 1244-45.
- [51] Omuro, A. *et al* Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *J Am Med Asso.* **310**, 1842-1850 (2013).
- [52] Chaichana, K. L. *et al*. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *J Neurosurg.* **111**, 282-292 (2009).
- [53] Lacroix, M. *et al*. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* **95**, 190-198 (2001).
- [54] Brown, T. *et al*. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* **2**, 1460-1369 (2016).
- [55] Chambless, L. B. *et al*. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* **121**, 359-364 (2015).
- [56] Marcus, H. J. *et al*. Robot-assisted stereotactic brain biopsy: Systematic review and bibliometric analysis. *Childs Nerv. Syst* **34**, 1299-1309 (2018).
- [57] McGirt, M. J. *et al*. MRI-guided stereotactic biopsy in the diagnosis of glioma: Comparison of biopsy and surgical resection specimen. *Surg. Neurol.* **59**, 277-281 (2003).
- [58] Eseonu, C. I. *et al*. Awake Craniotomy vs Craniotomy Under General Anesthesia for Peritumoral Gliomas: Evaluating Perioperative Complications and Extent of Resection. *Neurosurgery* **81**, 481-489 (2017).
- [59] C. Foster, C. H. *et al*. Awake craniotomy in glioma surgery: Is it necessary?,» *J. Neurosurg. Sci.* **63**, 162-178 (2019).
- [60] Obermueller, T. *et al*. Intraoperative neuromonitoring for function-guided resection differs for supratentorial motor eloquent gliomas and metastases.,» *BMC Neurol* **15**, (2015).
- [61] Senders, J. K. *et al*. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: A systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir* **159**, 151-167 (2017).
- [62] Cho, S. S. *et al*. Indocyanine-Green for Fluorescence-Guided Surgery of Brain Tumors: Evidence, Techniques, and Practical Experience. *Front. Surg* **6**, (2019).
- [63] Stummer, W. *et al*. Fluorescence-guided surgery with 5- aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* **7**, 392-401 (2006).
- [64] Norred, S. *et al*. Magnetic resonance-guided laser induced thermal therapy for glioblastoma multiforme: A review. *BioMed Res. Int* **2014**, (2014).

- [65] A. Kamath, A. A. *et al.* Glioblastoma Treated With Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy: Safety, Efficacy, and Outcomes. *Neurosurgery* **84**, 836-843 (2019).
- [66] Carpentier, A. *et al.* MR-guided laser-induced thermal therapy (LITT) for recurrent glioblastomas. *Lasers Surg. Med* **44**, 361-368(2012).
- [67] Pirro, V. *et al.* Intraoperative assessment of tumor margins during glioma resection by desorption electrospray ionization-mass spectrometry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **114**, 6700-6705 (2017).
- [68] Santagata, S. *et al.* Intraoperative mass spectrometry mapping of an onco-metabolite to guide brain tumor surgery *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111**, 11121-6 (2014).
- [69] Gilard, V. *et al.* Diagnosis and Management of Glioblastoma: A Comprehensive Perspective *J. Pers. Med* **11**, (2021).
- [70] Stupp, R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 987-996 (2005).
- [71] Hegi, M. E. *et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma *N. Engl. J. Med.* **352**, 997-1003 (2005).
- [72] Perry, J. R. *et al.* Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1027-1037 (2017).
- [73] Keime-Guibert, F. *et al* Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N. Engl. J. Med* **356**, 1527-1535 (2007).
- [74] Mor, V. *et al.* The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* **53**, 2002-2007 (1984).
- [75] Malmstrom, A. *et al.* Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **13**, 916-926 (2012).
- [76] Chukwueke, U. N. *et al.* 66. Chukwueke, U.N.; Wen, P.Y. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol.* 2019 **8** (2019).
- [77] Weller, M. *et al.* Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neuro Oncol.* **15**, 4-27 (2013).
- [78] Wann, A. *et al.* Outcomes after second surgery for recurrent glioblastoma: A retrospective case-control study. *J. Neurooncol.* **137** (2018).
- [79] Xing, W. K. *et al.* The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: A meta-analysis. *Drug Des. Dev. Ther.* **9**, 3341-3348 (2015).
- [80] Sage, W. *et al.* Local alkylating chemotherapy applied immediately after 5-ALA guided resection of glioblastoma does not provide additional benefit. *J. Neurooncol.* **136**, 273-280 (2018).
- [81] Grangeon, L. *et al.* How safe are carmustine wafers? *Rev. Neurol.* **174**, 346-351 (2018).

- [82] Taal, W. *et al.* Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **15**, 943-953 (2014).
- [83] Stupp, R. *et al.* NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur. J. Cancer* **48**, (2012).
- [84] Zhai, X. H. *et al.* Novel sphingomyelin biomarkers for brain glioma and associated regulation research on the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol. Lett.* **18**, 6207-6213 (2019).
- [85] Szopa, W. *et al.* Diagnostic and Therapeutic Biomarkers in Glioblastoma: Current Status and Future Perspectives. *BioMed Res. Int* **2017** (2017).
- [86] A. Sasmita, Y. Wong e A. Ling, «Biomarkers and therapeutic advances in glioblastoma multiforme.,» *Asia Pac. J. Clin. Oncol.*, vol. 14, 2018.
- [87] A. Chaddad, P. Daniel, C. Desrosiers, M. Toews e B. Abdulkarim, «Novel Radiomic Features Based on Joint Intensity Matrices for Predicting Glioblastoma Patient Survival Time.,» *IEEE J. Biomed. Health Inform.* , vol. 23, 2019.
- [88] A. Chaddad, P. Daniel, S. Sabri, C. Desrosiers e Abdulkarim, «B. Integration of Radiomic and Multi-omic Analyses Predicts Survival of Newly Diagnosed IDH1 Wild-Type Glioblastoma.,» *Cancers*, vol. 11, 2019.
- [89] L. Hood e L. Rowen, « The Human Genome Project: Big science transforms biology and medicine,» *Genome Med.*, vol. 5, 2013.
- [90] S. Zuo, X. Zhang e L. Wang, «A RNA sequencing-based six-gene signature for survival prediction in patients with glioblastoma.,» *Sci. Rep.*, vol. 9, 2019.
- [91] W. Lin, Z. Huang, Y. Xu, X. Chen, T. Chen, Y. Ye, J. Ding, Z. Chen, L. Chen, X. Qiu e e. al, «A three-lncRNA signature predicts clinical outcomes in low-grade glioma patients after radiotherapy.,» *Aging*, vol. 12, 2020.
- [92] C. Stackhouse, G. Gillespie e C. Willey, «Exploring the Roles of lncRNAs in GBM Pathophysiology and Their Therapeutic Potential.,» *Cells*, vol. 9, 2020.
- [93] G. Marziali, M. Signore, M. Buccarelli, S. Grande, A. Palma, M. Biffoni, A. Rosi, Q. D'Alessandris, M. Martini, L. Larocca e e. al, «Metabolic/Proteomic Signature Defines Two Glioblastoma Subtypes With Different Clinical Outcome.,» *Sci. Rep.*, vol. 6, 2016.
- [94] X. Zhai, J. Xiao, J. Yu, H. Sun e S. Zheng, «Novel sphingomyelin biomarkers for brain glioma and associated regulation research on the PI3K/Akt signaling pathway.,» *Oncol. Lett.* , vol. 18, 2019.
- [95] D. Heiland, G. Haaker, R. Watzlawick, D. Delev, W. Masalha, P. Franco, M. Machein, O. Staszewski, O. Oelhke, N. Nicolay e e. al., « One decade of glioblastoma multiforme surgery in 342 elderly patients: What have we learned?,» *J. Neurooncol.*, vol. 140, 2018.
- [96] D. Guo, E. Bell e A. Chakravarti, « Lipid metabolism emerges as a promising target for malignant glioma therapy.,» *CNS Oncol.*, vol. 2, 2013.

- [97] L. Moren, A. Bergenheim, S. Ghasimi, T. Brannstrom, M. Johansson e H. Antti, « Metabolomic Screening of Tumor Tissue and Serum in Glioma Patients Reveals Diagnostic and Prognostic Information.,» *Metabolites* , vol. 5, 2015.
- [98] F. Petralia, N. Tignor, B. Reva, M. Koptyra, S. Chowdhury, D. Rykunov, A. Krek, W. Ma, Y. Zhu, J. Ji e e. al., «Integrated Proteogenomic Characterization across Major Histological Types of Pediatric Brain Cancer.,» *Cell*, 2020.
- [99] T. Batchelor, P. Mulholland, B. Neyns, L. Nabors, M. Campone, A. Wick, W. Mason, T. Mikkelsen, S. Phuphanich, L. Ashby e e. al., «Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma.,» *J. Clin. Oncol.* , vol. 31, 2013.
- [100] M. Weller, N. Butowski, D. Tran, L. Recht, M. Lim, H. Hirte, L. Ashby, L. Mechtler, S. Goldlust, F. Iwamoto e e. al., «Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): A randomised, double-blind, international phase 3 trial.,» *Lancet Oncol.*, vol. 18, 2017.
- [101] K. Jain, « A Critical Overview of Targeted Therapies for Glioblastoma,» *Front. Oncol.*, vol. 8, 2018.
- [102] C. Ene e E. Holland, «Personalized medicine for gliomas.,» *Surg. Neurol. Int*, vol. 6, 2015.
- [103] B. Harder, M. Blomquist, J. Wang, A. Kim, G. Woodworth, J. Winkles, J. Loftus e N. Tran, «Developments in Blood-Brain Barrier Penetrance and Drug Repurposing for Improved Treatment of Glioblastoma.,» *Front. Oncol.*, vol. 8, 2018.
- [104] A. Jahangiri, A. Chin, P. Flanigan, R. Chen, K. Bankiewicz e M. Aghi, « Convection-enhanced delivery in glioblastoma: A review of preclinical and clinical studies.,» *J. Neurosurg.* , vol. 126, 2017.
- [105] A. Parodi, M. Rudzińska, A. Deviatkin, S. Soond, A. Baldin e A. Zamyatnin, «Established and Emerging Strategies for Drug Delivery Across the Blood-Brain Barrier in Brain Cancer.,» *Pharmaceutics*, vol. 11, 2019.
- [106] C. Franklin, E. Livingstone, A. Roesch, B. Schilling e D. Schadendorf, «Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions.,» *Eur. J. Surg. Oncol*, vol. 43, 2017.
- [107] Z. Kong, Y. Wang e W. Ma, «Vaccination in the immunotherapy of glioblastoma.,» *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 14, 2018.
- [108] D. Kong, D. Nam, S. Kang, J. Lee, J. Chang, J. Kim, Y. Lim, Y. Koh, Y. Chung, J. Kim e e. al., «Phase III randomized trial of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy for newly diagnosed glioblastoma in Korea.,» *Oncotarget* , vol. 8, 2017.
- [109] A. Swartz, K. Batich, P. Fecci e J. Sampson, «Peptide vaccines for the treatment of glioblastoma.,» *J. Neurooncol.*, vol. 123, 2015.

- [110] M. Eagles, F. Nassiri, J. Badhiwala, S. Suppiah, S. Almenawer, G. Zadeh e K. Aldape, «Dendritic cell vaccines for high-grade gliomas,» *Ther. Clin. Risk Manag*, vol. 14, 2018.
- [111] D. Mitchell, K. Batich, M. Gunn, M. Huang, L. Sanchez-Perez, S. Nair, K. Congdon, E. Reap, G. Archer, A. Desjardins e e. al, «Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients.,» *Nature*, vol. 519, 2015.
- [112] A. Landry, M. Balas, S. Alli, J. Spears e Z. Zador, «Distinct regional ontogeny and activation of tumor associated macrophages in human glioblastoma.,» *Sci. Rep.*, vol. 10, 2020.
- [113] H. Gregoire, L. Roncali, A. Rousseau, M. Cherel, Y. Delneste, P. Jeannin, F. Hindre e E. Garcion, «Targeting Tumor Associated Macrophages to Overcome Conventional Treatment Resistance in Glioblastoma.,» *Front. Pharmacol.*, vol. 11, 2020.
- [114] M. Takenaka, G. Gabriely, V. Rothhammer, I. Mascanfroni, M. Wheeler, C. Chao, C. Gutierrez-Vazquez e Kenison, «Control of tumor-associated macrophages and T cells in glioblastoma via AHR and CD39.,» *Nat. Neurosci.*, vol. 22, 2019.
- [115] P. Yee, Y. Wei, S. Kim, T. Lu, S. Chih, C. Lawson, M. Tang, Z. Liu, B. Anderson, K. Thamburaj e etal., «Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression.,» *Nat. Commun.*, vol. 11, 2020.
- [116] T. Wang, L. Cao, X. Dong, F. Wu, W. De, L. Huang e Q. Wan, «LINC01116 promotes tumor proliferation and neutrophil recruitment via DDX5-mediated regulation of IL-1beta in glioma cell.,» *Cell Death Dis.*, vol. 11, 2020.
- [117] R. Stupp, S. Taillibert, A. Kanner, W. Read, D. Steinberg, B. Lhermitte, S. Toms, A. Idbaih, M. Ahluwalia, K. Fink e e. al., «Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs. Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial.,» *JAMA*, vol. 318, 2017.
- [118] F. Cammarata, F. Torrisi, G. Forte, L. Minafra, V. Bravata, P. Pisciotta, G. Savoca, M. Calvaruso, G. Petringa, G. Cirrone e e. al., «Proton Therapy and Src Family Kinase Inhibitor Combined Treatments on U87 Human Glioblastoma Multiforme Cell Line.,» *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, 2019.
- [119] F. Torrisi, L. Minafra, F. Cammarata, G. Savoca, M. Calvaruso, N. Vicario, L. Maccari, E. Peres, H. Ozcelik, M. Bernaudin e e. al., «SRC Tyrosine Kinase Inhibitor and X-rays Combined Effect on Glioblastoma Cell Lines.,» *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, 2020.
- [120] F. Torrisi, N. Vicario, F. Spitale, F. Cammarata, L. Minafra, L. Salvatorelli, G. Russo, G. Cuttone, S. Valable, R. Gulino e e. al., «The Role of Hypoxia and SRC Tyrosine Kinase in Glioblastoma Invasiveness and Radioresistance.,» *Cancers*, vol. 12, 2020.
- [121] K. N. O. H. F. K. N. Y. Yoshida T, «Clinical cure of glioblastoma—two case reports.,» *Neurol Med Chir (Tokyo)*, vol. 40, 2000.

- [122] E. Yamada S, «Autopsy findings in a long-term survivor with glioblastoma multiforme—case report,» *Neurol Med Chir (Tokyo)*, vol. 38, 1998.
- [123] F. S. G. J. B. S. B. S. avis FG, «Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data,» *J Neurosurg.*, vol. 88, 1998.
- [124] P. I. H. W. A. F. M. A. A. A. e. a. Laws ER, «Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project,» *J Neurosurg.*, vol. 99, 2003.
- [125] B. B. M. K. D. S. A. R. A. R. M. e. a. Labussière M, «Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes,» *Neurology*, vol. 83, 2014.
- [126] H. R. S. D. Y. D. W. J. G. M. e. a. Heimberger AB, «Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma multiforme patients,» *Clin Cancer Res.*, vol. 11, 2005.
- [127] T. K. S. S. K. T. K. M. N. H. e. a. Shinojima N, «Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme,» *Cancer Res.*, vol. 63, 2003.
- [128] P. D. D.-L. E. M. Corrales-García, «Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities,» *Clin Transl Oncol*, 2016.
- [129] y. A. M. Pack, «Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies,» in *EPILEPSY*, Minneapolis, American Academy of Neurology, 2019, pp. 306-221.
- [130] K. L. M. M. J. C. Jae Yeoul Ryu, «Effect of anti-epileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme: A retrospective, single-center study,» Frankfurt, Michael C. Burger, Goethe University, 2019.
- [131] S. S.-E. M. Q. X. M. F. M.-R. J. R. C. A. J. S.-P. E. S. E. M.-S. Manuel Toledo, «Prognostic implications of epilepsy in glioblastomas,» *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 139, 2015.
- [132] A. S. K. S. a. H. H. K. Lote, «Prevalence and Prognostic Significance of Epilepsy in Patients with Gliomas,» *European Journal of Cancer*, vol. 34, 1998.
- [133] S. M. M. B. e. a. Bondy ML, «Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium,» *Cancer*, vol. 113, 2008.
- [134] H. & K. P. Ohgaki, «The definition of primary and secondary glioblastoma,» *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 19, 2013.
- [135] Y. S. B. J. e. a. Law M, «Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade,» *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(5):746–55., 2004:25.
- [136] W.-D. [. i. g. O. o. c. s. N. N. M. 5. 1. Heiss e q. N. (20.

[137] K. L. M. M. J. C. Jae Yeoul Ryu, «Effect of anti-epileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme: A retrospective, single-center study,» Frankfurt, Editor: Michael C. Burger, Goethe University, 2019.

