



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Analisi dei fattori prognostici e dell'outcome
clinico nei pazienti operati per glioma
cerebrale di basso grado**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Mauro Dobran

Tesi di Laurea di:
Marco Lorenzetti

Correlatore: Chiar.mo
Prof. Mauro Silvestrini

A.A. 2019/2020

Indice

INTRODUZIONE	p.5
CAPITOLO 1 - GLIOMI DI BASSO GRADO	p.6
1.1 Definizione	p.6
1.2 Classificazione.....	p.6
1.3 Epidemiologia	p.8
1.4 Eziologia.....	p.9
1.4.1 Fattori di rischio genetici costitutivi	p.9
1.4.2 Fattori di rischio epidemiologici	p.10
1.5 Anatomia patologica	p.12
1.5.1 Aspetti macroscopici	p.12
1.5.2 Aspetti microscopici	p.13
1.5.3 Varianti istologiche	p.14
1.6 Presentazione clinica	p.19
CAPITOLO 2 - DIAGNOSTICA STRUMENTALE	p.22
2.1 Tomografia computerizzata.....	p.22
2.2 Risonanza magnetica nucleare	p.23
2.3 Risonanza magnetica pesata in diffusione	p.24
2.4 Trattografia.....	p.25
2.5 Risonanza magnetica spettroscopica.....	p.26
2.6 Risonanza magnetica perfusionale (perfusion weighted imaging PWI)....	p.27
2.7 Risonanza magnetica funzionale.....	p.28
2.8 Pet e Spect.....	p.29

CAPITOLO 3 - FATTORI PROGNOSTICI	p.31
3.1 Età.....	p.31
3.2 Presentazione clinica	p.31
3.3 Neuroimaging	p.32
3.4 Tomografia a emissione di positroni (Pet)	p.33
3.5 Markers istologici e molecolari.....	p.33
3.6 Valutazione dello score prognostico	p.34
CAPITOLO 4 - APPROCCI TERAPEUTICI	p.35
4.1 Wait and See.....	p.35
4.2 Chirurgia.....	p.35
4.2.1 <i>Neuronavigazione</i>	p.37
4.2.2 <i>Tecniche di imaging intraoperatorio</i>	p.39
4.2.3 <i>Stimolazione corticale diretta (Direct cortical stimulation - DCS)</i>	p.40
4.2.4 <i>Monitoraggio e mappaggio motorio</i>	p.41
4.2.5 <i>Valutazione del linguaggio ed “awake surgery”</i>	p.43
4.2.6 <i>Il ruolo della biopsia</i>	p.45
4.3 Radioterapia.....	p.46
4.3.1 <i>Dose</i>	p.46
4.3.2 <i>Timing</i>	p.47
4.3.3 <i>Radioterapia stereotassica (SRT) e Radiochirurgia (SRS)</i>	p.47
4.3.4 <i>Valutazione della risposta</i>	p.48
4.4 Chemioterapia	p.49

CAPITOLO 5 - OUTCOME CLINICO	p.50
5.1 Plasticità cerebrale.....	p.50
CAPITOLO 6 - OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO.....	p.52
CAPITOLO 7 - MATERIALI E METODI	p.53
7.1 Materiale clinico.....	p.54
7.2 Materiale intraoperatorio.....	p.54
7.3 Materiale neuroradiologico	p.54
7.2.1 Area eloquente	p.55
7.4 Materiale biomolecolare.....	p.55
7.5 Entità di resezione	p.55
7.6 Analisi statistica	p.55
CAPITOLO 8 - RISULTATI	p.56
8.1 Descrizione della popolazione	p.56
8.2 Parametri intraoperatori.....	p.61
8.3 Parametri neuroradiologici.....	p.62
8.4 Parametri biomolecolari	p.63
8.5 Sopravvivenza globale (OS, overall survival)	p.64
8.5.1 Analisi univariata	p.64
8.5.2 Analisi multivariata.....	p.75
8.6 Sopravvivenza libera da progressione (Progression free survival, PFS) ...	p.76
8.6.1 Analisi univariata	p.76
8.6.2 Analisi multivariata.....	p.85

CAPITOLO 9 - DISCUSSIONE	p.86
CAPITOLO 10 - CONCLUSIONE	p.89
BIBLIOGRAFIA	p.90

INTRODUZIONE

I gliomi di basso grado sono un gruppo di tumori caratterizzati da differenti elementi clinici, istologici e molecolari e comprendono tutte le forme astrocitarie ed oligodendrogliali di grado 1 e 2 della classificazione WHO. Rappresentano circa il 15% dei tumori primitivi cerebrali e il 30% dei gliomi nell'adulto. La sopravvivenza a 5 anni varia dal 58% al 72% tuttavia tendono a crescere in modo costante con frequente evoluzione in senso anaplastico, soprattutto in soggetti di età superiore ai 40 anni.

Numerosi sono i tentativi di prolungare la sopravvivenza dei pazienti affetti da glioma nonché la loro qualità di vita. Infatti, sebbene i gliomi possano essere resecati con un rischio accettabile di comorbidità neurologica, ben poco è noto circa la compromissione delle più alte funzioni neurocognitive. La frequenza e l'impatto funzionale dei deficit neurocognitivi nei pazienti affetti da glioma sono stati fino ad ora sottovalutati; studi più recenti iniziano a mettere in evidenza differenze statisticamente significative nelle funzioni cognitive dei pazienti nelle valutazioni pre- e post-operatorie.

Da questa riflessione nasce la necessità di cercare di focalizzare l'attenzione su quelli che sono i fattori prognostici che influenzano maggiormente la sopravvivenza dei pazienti, sia per quanto riguarda la sopravvivenza globale, che quella libera da progressione di malattia. È ormai evidente come la resezione chirurgica (per di più, un'estensione della resezione stessa) sia associata a una maggior sopravvivenza libera da malattia; difatti la chirurgia è in grado di ritardare l'avanzamento istologico aumentando la PFS e la OS del paziente. Altri fattori determinanti dal punto di vista prognostico sono l'età, la presentazione clinica, il neuroimaging emergente nonché markers istologici e molecolari. Recenti studi focalizzano l'attenzione su parametri quali il KPS pre- e postoperatorio, l'età, la localizzazione del tumore, la presentazione clinica nonché parametri radiologici intraoperatori e postoperatori; sembrano avere un valore predittivo in termini di decorso postoperatorio libero da deficit funzionali.

CAPITOLO 1 - GLIOMI DI BASSO GRADO

1.1 Definizione

I gliomi sono tumori neuroepiteliali che originano dalle cellule gliali del sistema nervoso centrale. La glia risulta costituita da astrociti, oligodendrociti e cellule ependimali. In base alle cellule da cui derivano quindi si dividono in oligodendrogliomi, astrocitomi, ependimomi e tumori misti oligoastrocitari. Queste sono cellule che svolgono numerosi ruoli nel contesto di processi fisiologici e patologici all'interno del sistema nervoso centrale. Esse provvedono al neurotropismo, contribuiscono al mantenimento omeostatico e alla regolazione della trasmissione del segnale nervoso. Inoltre sembrano rivestire un possibile ruolo nei processi di neurogenesi e neurorigenerazione^{1,2}. Nello specifico col termine "gliomi di basso grado" ci riferiamo a quei tumori facenti parte dei Gradi I e II della classificazione della World Health Organization (WHO). Questi tumori sono istologicamente e biologicamente eterogenei, crescono lentamente, infiltrano diffusamente e presentano una marcata diversità nei tempi di sopravvivenza³.

1.2 Classificazione

I gliomi sono classificati secondo la WHO 2007 come tumori primitivi del sistema nervoso centrale. Tale classificazione prevede una suddivisione delle neoplasie in 4 gradi. Il significato del grado consiste nell'ipotetico comportamento biologico del tumore, ossia si dà una stima dell'aggressività intrinseca della neoplasia, basata su specifiche caratteristiche citoarchitetture osservate al microscopio.

Per ciascuna categoria la classificazione WHO fornisce i criteri per attribuirle. I criteri sono:

- atipia (variazione di forma e dimensioni, ipercromasia): fondamentalmente si esamina il nucleo, quindi le alterazioni nucleari, l'ipercromasia, se ci sono nuclei ingranditi, pleiomorfi;
- mitosi e attività proliferativa: la presenza di mitosi e, se ho effettuato il Mib 1, l'attività proliferativa, sono due cose separate; le mitosi si contano sul vetrino in EE a forte ingrandimento, per l'attività proliferativa si contano i nuclei delle cellule fuori dalla fase G0 che l'anticorpo ha colorato;

- necrosi: se è presente o meno; è un criterio ricorrente nei tumori maligni. Se c'è necrosi in genere si pensa ad un tumore maligno, ricordandosi però sempre che può essere anche una necrosi di tipo ischemico, quindi talvolta grandi tumori benigni possono avere la necrosi. La necrosi da sola non è sinonimo di malignità, però se è presente ed accompagnata da altri criteri potrebbe divenirlo;
- proliferazione vascolare: criterio che si prende in carico solo in pochissimi tumori, consiste nella presenza o meno, nel tumore, di nuovi vasi (neovascolarizzazione)⁴.

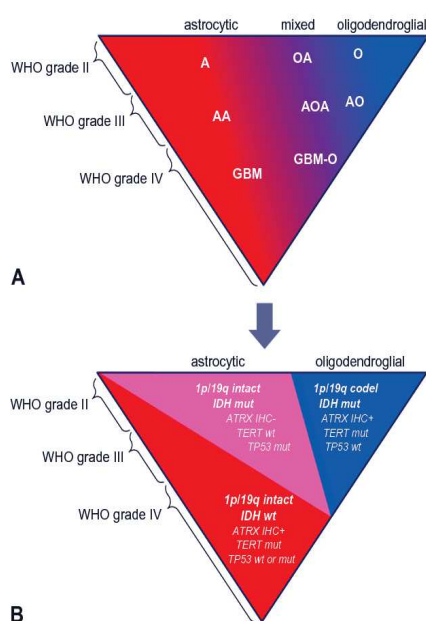


Figura 1 Passaggio da una diagnosi istologica di glioma diffuso (A) a una diagnosi integrata istologica e molecolare (B).

La classificazione del 2007 è stata aggiornata e alla morfologia sono state integrate le alterazioni molecolari alla base dei tumori del SNC, in quanto considerate drivers del comportamento tumorale, nonché importanti markers diagnostici.

Con questa nuova classificazione si aggiunge ulteriore chiarezza nella definizione delle varie entità, affinché ciò porti ad una maggior accuratezza nella diagnosi, ad una migliore gestione e di conseguenza ad una migliore prognosi. Grande attenzione è stata rivolta alla riclassificazione dei gliomi diffusi, che ad oggi vanno sotto il nome di “astrocitomi e oligodendrogliomi diffusi”. Questo è stato possibile in quanto entrambi i tumori sono gliali e possono assumere un fenotipo astrocitico o un fenotipo oligodendrogliale; sono accomunati da una capacità di

crescita diffusa, indipendentemente dai margini macroscopici della massa.

All'interno di questa categoria ci sono dei tumori che possono avere una mutazione driver specifica, ovvero la mutazione dell'isocitrato deidrogenasi (IDH).

Si parla quindi di:

- Astrocitomi diffusi IDH-mutati (grado II);
- Astrocitomi diffusi WT (Wild Type), cioè non IDH-mutati;

- Astrocitomi diffusi NOS (Not Otherwise Specified, non altrimenti specificati), cioè non vi è stata la possibilità di effettuare la tecnica molecolare per l'inserimento della neoplasia in un sistema classificativo;
- Astrocitomi anaplastici (grado III).

La stessa procedura vale per l'oligodendroglioma, che però è un tumore che può essere solo IDH-mutato.

Quindi continuando con la classificazione:

- Oligodendrogliomi IDH-mutati e 1p/19q codeleti (grado II);
- Oligodendrogliomi anaplastici IDH-mutati e 1p/19q codeleti (grado III)^{5,6}.

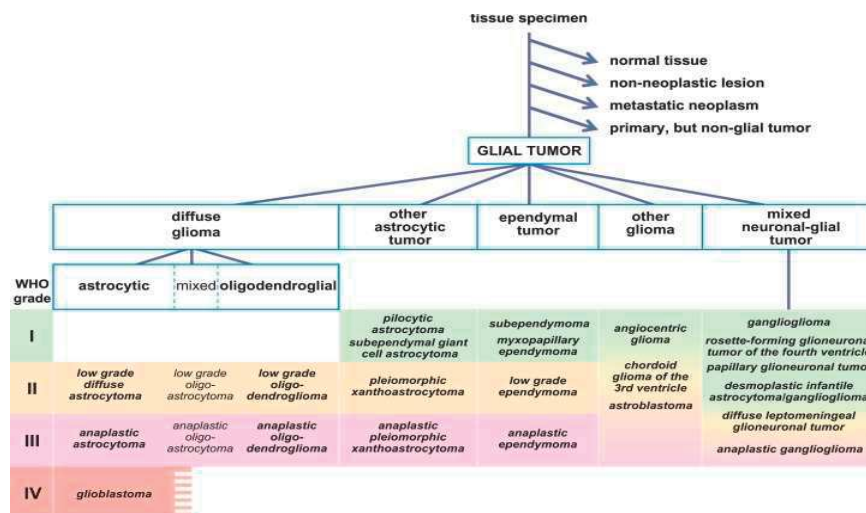


Figura 2 Algoritmo decisionale per la diagnosi istologica dei tumori gliali e neuronali-gliali.

1.3 Epidemiologia

Il tasso di incidenza dei gliomi varia significativamente in base al tipo istologico, all'età, alla diagnosi, al sesso, alla razza e al paese. La mancanza di una consistente definizione di glioma, la presenza di vari tipi istologici nonché differenze nelle tecniche di raccolta dei dati possono causare difficoltà nel confrontare i tassi di incidenza prendendo fonti diverse⁷.

Tra i tumori primitivi del SNC, i tumori astrocitari sono i tumori più comuni, con un'incidenza standardizzata di 4,8 per 100.000/anno in Europa, seguiti dai tumori oligodendrogliali (0,4/100.000 per anno), tumori embrionali (0,2/100.000 per anno) ed ependimali (0,2/100.000 per anno). In generale, i gliomi sono più comuni negli uomini rispetto alle donne (rapporto uomo-donna di 1.4 per gli astrocitomi e di 1.3 per gli oligodendroglioma), ad eccezione dell'astrocitoma pilocitico che si verifica in egual misura negli uomini e nelle donne⁸. Osservando l'incidenza in relazione all'età, l'astrocitoma anaplastico aumenta la sua incidenza con l'età, con un picco nella fascia di età compresa tra i 75 e gli 84 anni. L'incidenza raggiunge il picco nella fascia di età 40-59 anni per i tumori oligodendrogliali mentre i tumori astrocitari hanno un picco in età più avanzata (età superiore ai 60 anni). L'incidenza dei tumori ependimali risulta essere abbastanza stabile nelle varie fasce d'età mentre i tumori embrionali hanno il più alto tasso di incidenza nella fascia di età 0–19 anni.

Dal punto di vista geografico l'incidenza dei tumori del SNC varia notevolmente nel mondo con un tasso più elevato in Europa, Nord America, Australia e Nuova Zelanda. Tuttavia la diversa incidenza a seconda dell'area geografica può essere dovuta, almeno in parte, alla disponibilità di diagnostica di imaging altamente avanzata⁷.

1.4 Eziologia

1.4.1 Fattori di rischio genetici costitutivi

La maggior incidenza dei gliomi nelle famiglie con sindromi da cancro mendeliano suggerisce un possibile contributo genetico ereditario alla genesi tumorale. Tuttavia studi condotti all'interno di

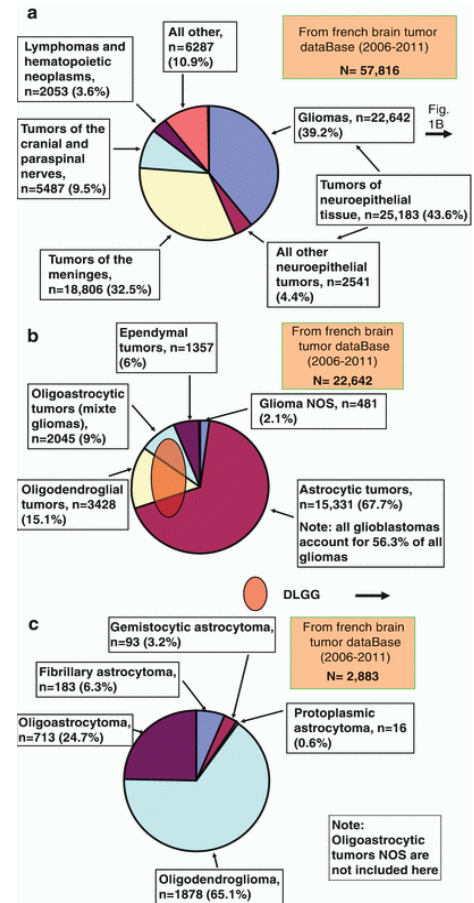


Figura 3 (a) Distribuzione di tutti i tumori primitivi del sistema nervoso centrale per tipo istologico, (b) distribuzione di tutti i gliomi per tipo istologico, (c) distribuzione di tutti i gliomi i gliomi diffusi per sottotipo istologico.

famiglie con più membri interessati hanno avuto scarso successo nell'identificazione del rischio di varianti di glioma ad alta penetranza. Sebbene siano numerose le sindromi tumorali familiari associate ad aumentato rischio di glioma, i disturbi monogenici mendeliani rappresentano solo una piccola parte dell'incidenza di queste neoplasie negli adulti a livello di popolazione. Analisi di segregazione hanno scoperto che un modello poligenico spiega meglio il modello di incidenza dei gliomi negli adulti. Risultati dagli studi sulle associazioni a livello genomico (GWAS) hanno supportato questa conclusione identificando variazioni genetiche comuni in 7 geni che aumentano il rischio di glioma⁷.

Ad oggi sono stati condotti cinque GWAS su pazienti affetti da glioma, con la conseguente identificazione di 8 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del DNA germinale situati in 7 geni. Varianti in 4 dei geni associati a rischio di glioma (TERT, RTEL1, EGFR e TP53) sembrano contribuire allo sviluppo di tutti i gradi e tipi istologici, inclusi i tumori oligodendrogliali. Varianti nei restanti 3 geni (CDKN2B, PHLDB1 e CCDC26) contribuiscono solo allo sviluppo di specifici gradi, tipi istologici e sottotipi molecolari^{7,9}.

1.4.2 Fattori di rischio epidemiologici

C'è un consenso comune tra gli epidemiologi dei tumori cerebrali che le variazioni nelle caratteristiche delle popolazioni, le misurazioni, le fonti di informazioni, le classificazioni hanno limitato la possibilità di fare alcune associazioni conclusive fra gli specifici tumori e relativi fattori di rischio. Tuttavia alcuni studi hanno provato ad individuare delle correlazioni con specifici agenti. In particolare, si parla di un aumento del rischio in caso di esposizione a radiazioni ionizzanti. È stata anche esaminata la potenziale influenza delle radiazioni non ionizzanti (ad es. telefoni cellulari) e delle esposizioni professionali, con risultati inconcludenti.

Un riepilogo e un aggiornamento sono forniti di seguito per ciascuno di questi fattori⁹.

- Radiazioni ionizzanti

Numerosi studi su test nucleari¹⁰, procedure radioterapiche e ruoli occupazionali associano alte dosi di radiazioni ionizzanti a tutti i tumori cerebrali¹¹. Dati provenienti dai sopravvissuti alla

bomba atomica evidenziarono un reale aumentato rischio di sviluppare glioma; per di più due studi sui sopravvissuti al cancro che avevano ricevuto alte dosi di radiazioni ai fini terapeutici evidenziarono un'aumentata probabilità di sviluppare glioma.

I livelli di esposizione associati alle scansioni TC sono correlati all'intervallo di dosi efficaci che risulta essere tra 2 e 15 mSv. Mentre il rischio di sviluppare un carcinoma iatrogeno da una singola procedura diagnostica è estremamente ridotto, gli effetti cumulativi di queste esposizioni sono in fase di valutazione, dato che il 30% dei pazienti è sottoposto a ripetute scansioni TC. Gli studi epidemiologici sulle esposizioni alle radiazioni per fini diagnostici hanno fornito risultati inconsistenti. Più recentemente è stato dimostrato che vi è un aumentato rischio di sviluppare glioma dopo 3 o più esposizioni per scansione TC alla testa solo in pazienti con una storia familiare di cancro. Un collegio di esperti ha infine concluso che la dose di radiazione X o gamma più bassa per la quale ci sono buone probabilità di aumento del rischio di cancro è di 10–50 mSv⁷.

- Radiazioni non ionizzanti

Il cervello è l'organo che assorbe in maggior quantità radiofrequenze quando il cellulare è tenuto vicino alla testa. Dal momento che l'uso del cellulare potrebbe essere un possibile fattore di rischio emergente, per motivi di salute pubblica l'associazione tra rischio di sviluppo di glioma e uso del cellulare è stata ampiamente studiata. Nel 2011, l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (AIRC), per quanto concerne la valutazione dei fattori di rischio cancerogeni per l'uomo, classifica i campi di radiofrequenza come possibili cancerogeni (gruppo AIRC 2B), sulla base principalmente dei risultati epidemiologici che evidenziavano un aumentato rischio di glioma e schwannoma vestibolare in quei pazienti che facevano intensamente uso del cellulare.

Recentemente sono stati pubblicati 6 studi epidemiologici che hanno rivalutato il rischio di glioma in relazione all'uso del cellulare. Tuttavia la pubblicazione dello studio ha riportato difficoltà tecniche per la mancanza di dettagli metodologici risultando quindi inconcludente.

In conclusione, l'AIRC non ha riscontrato evidenza scientifica per poter associare l'uso del cellulare all'aumentato rischio di glioma negli adulti. Tuttavia, se esiste un'associazione (dato che il suo periodo di latenza è sconosciuto e le informazioni a lungo termine degli utenti che usano

massicciamente il cellulare sono limitate), questa associazione tra esposizione e malattia merita un continuo monitoraggio⁷.

- Neurocarcinogeni

L'aumentato rischio di sviluppare un glioma derivante dall'esposizione a specifici neurocarcinogeni deve ancora essere identificato; tuttavia, la continua persistenza di tumori gliali lascia aperta la questione di un eventuale effetto carcinogenico legato alla loro esposizione. Recenti studi si sono focalizzati sui composti nitrosi e gli idrocarburi policiclici aromatici a causa della loro capacità di indurre tumori gliali nei modelli animali⁹.

Established Risk Factors	Association (Magnitude and Direction)*	Subtype Specificity
High-dose radiation	+++	None
Male vs female gender	+	None
White vs African-American ethnicity	+	None
Increasing age	+++	Strongest for glioblastoma
Familial syndromes		
Neurofibromatosis type 1	+++	Astrocytoma
Neurofibromatosis type 2	+++	Ependymoma
Tuberous sclerosis	+++	Astrocytoma and ependymoma
Lynch syndrome	+++	Astrocytoma
Li-Fraumeni syndrome	+++	Strongest for glioblastoma
Melanoma-astrocytoma syndrome	+++	None
Ollier disease/Maffucci syndrome	+++	None
Inherited single nucleotide polymorphisms		
rs2736100-G (TERT)	+	None
rs2252586-T (EGFR)	+	None
rs11979158-A (EGFR)	+	None
rs55705857-G (CTDC26)	+++	Oligodendroglioma and IDH-mutated astrocytoma
rs1412829-C (CDKN2B)	+	Astrocytoma
rs498872-T (PHLBD)	+	IDH-mutated glioma
rs78378222-C (TP53)	++	None
rs6010620-G (RTEL1)	+	None
Probable Risk Factors		
Mutagen sensitivity	+	None
Allergies/asthma	-	None
Elevated immunoglobulin E	-	None
Chicken pox/anti-varicella-zoster virus VZV immunoglobulin G	-	None
Probably Not Risk Factors		
Diagnostic radiation	x	None
Head injury	x	None
Residential power lines/electromagnetic fields	x	None
Cigarette smoking	x	None
Alcohol consumption	x	None
Cell phone use	x	None

*+++, odds ratio ≥ 5.0 ; ++, $5.0 > \text{odds ratio} \geq 2.0$; +, $2.0 > \text{odds ratio} \geq 1.0$; x, odds ratio = 1.0; -, $1.00 > \text{odds ratio} \geq 0.50$.

Figura 4 Fattori di rischio associati allo sviluppo di glioma.

1.5 Anatomia patologica

1.5.1 Aspetti macroscopici

L'entità di infiltrazione del tessuto circostante da parte dei gliomi di basso grado è molto variabile. Alcuni tumori sembrano occupare gran parte dell'emisfero cerebrale, con una clinica neurologica muta. Altri possono essere relativamente piccoli e ben circoscritti, sebbene istologicamente tutte queste neoplasie siano infiltrative in misura più o meno maggiore.

La maggior parte dei gliomi di basso grado non infiltrano o attraversano l'aracnoide; di conseguenza all'imaging e in sala operatoria, si troveranno margini superficiali del tumore ben definiti dalla forma del solco cerebrale. A rendere invece difficile la resezione chirurgica radicale sono la mancanza di una chiara interfaccia tumore-cervello e la possibile localizzazione in aree cerebrali funzionalmente importanti.

All'intervento chirurgico, con tumori superficiali, in genere si trova un'area del cervello in cui le circonvoluzioni cerebrali si allargano. La superficie dell'area tumorale può essere più o meno vascolarizzata rispetto al parenchima cerebrale sano circostante. Sezionando la corteccia, di solito si osserva che la sostanza bianca è più solida del normale, e talvolta leggermente più scura. Come detto in precedenza, l'identificazione macroscopica del tumore diviene difficile quando ci si avvicina alle aree periferiche della lesione¹².

1.5.2 Aspetti microscopici

I gliomi di basso grado si presentano microscopicamente circoscritti (vedi l'astrocitoma pilocitico, lo xantoastrocitoma pleomorfo); inoltre la presenza di fibre di Rosenthal e di ammassi granulari eosinofili contribuiscono alla diagnosi di glioma "circoscritto". Caratteristiche aggiuntive dei gliomi di basso grado sono la crescita bifasica (vedi astrocitoma pilocitico), la formazione di rosette o pseudorosette perivascolari (vedi tumore ependimale) e la positività immunoistochimica a marcatori neuronali quali EMA (tipico del tumore ependimale). L'assenza di "strutture secondarie" indicative di tumore gliale diffuso (come la crescita perineuronale, perivascolare e intrafascicolare) conferma la minor capacità diffusiva dei tumori gliali di basso grado. Infine, sostengono fortemente la diagnosi a favore dei gliomi di basso grado caratteristiche quali una bassa attività mitotica e l'assenza di necrosi dal momento che i tumori gliali di basso grado più raramente presentano caratteristiche di progressione maligna¹³.

1.5.3 Varianti istologiche

- Astrocitoma diffuso, IDH-mutato (grado II)

L'età media di insorgenza di questi tumori è 30-40 anni con una lieve prevalenza nel sesso maschile. La sede è spesso sovratentoriale, solitamente in corrispondenza dei lobi frontali.

Macroscopicamente, l'astrocitoma diffuso IDH-mutato (grado II) si presenta con una alterazione dei normali confini tra le diverse strutture anatomiche, senza una loro distruzione. Una lesione tipo massa con margini solitamente sfumati può essere tuttavia presente, più frequentemente nel caso dell'astrocitoma anaplastico, IDH-mutato (grado III). Una distinzione tra le due lesioni sulla base del solo aspetto macroscopico è difficilmente possibile. Microscopicamente, l'astrocitoma diffuso è caratterizzato da un lieve incremento della cellularità comprendente elementi astrocitari fibrillari ben differenziati con modeste atipie nucleari, in assenza di figure mitotiche; l'astrocitoma anaplastico, al contrario, presenta un incremento dell'attività mitotica associato a una maggiore cellularità e ad atipie citologiche più severe. In entrambi i casi non sono presenti proliferazioni vascolari né necrosi.

Questi tumori presentano una mutazione di IDH1 o IDH2 che nella maggior parte dei casi è associata a mutazioni di ATRX e TP53^{6,14}.

- Astrocitoma diffuso, IDH-wildtype (grado II)

Dal punto di vista sia macroscopico sia microscopico, l'astrocitoma diffuso (grado II) IDH-wildtype appare indistinguibile dalla sua controparte IDH-mutata e presenta un profilo genetico molto eterogeneo, con il frequente riscontro delle alterazioni molecolari caratteristiche del glioblastoma, IDH-wildtype. Questo dato giustifica la limitata sopravvivenza mediana (inferiore ai 2 anni) degli astrocitomi, IDH-wildtype, rispetto alle loro controparti, IDH mutate^{6,14}.

- Oligodendroglioma, IDH-mutato e 1p/19q codeleto (grado II)

I tumori oligodendrogliali sono più rari degli astrocitomi diffusi, ma l'età media di insorgenza è simile (30-40 anni), con un'analogia lieve prevalenza nel sesso maschile. Insorgono

preferenzialmente in corrispondenza della sostanza bianca, frequentemente in sede sovratentoriale frontale.

Macroscopicamente, l'oligodendroglioma, IDH-mutato, 1p/19q codeleto (grado II) appare come una massa con margini relativamente ben definiti, soffice, grigio-rosata che offusca il confine tra le diverse strutture anatomiche. Sono spesso presenti calcificazioni, aree di degenerazione cistica o focali emorragie intratumorali. Microscopicamente, l'oligodendroglioma è caratterizzato da un moderato aumento della cellularità comprendente elementi monomorfi con nuclei rotondi circondati da un alone chiaro di natura artefattuale (cellule a “uovo fritto”) frammisti a una rete di vasi capillari ramificati. Sono frequentemente presenti microcalcificazioni e aspetti di satellitosi perineuronale. L'atipia nucleare e occasionali mitosi sono compatibili con la diagnosi di oligodendroglioma, mentre un'elevata attività mitotica, la comparsa di proliferazioni microvascolari e la necrosi sono indicative di un oligodendroglioma anaplastico.

La diagnosi di questo tumore è definita dalla presenza della mutazione di IDH1/2 e della codelezione 1p/19q, quasi sempre associate a mutazioni del promotore di TERT. La prognosi di questo tumore appare migliore rispetto alla sua controparte astrocitaria (sopravvivenza mediana superiore ai 10 anni per l'oligodendroglioma sottoposto agli attuali protocolli di trattamento)^{14,15}.

- *Oligoastrocitoma differenziato*

Come è possibile evincere dal nome, è un tumore composto da due tipi di cellule morfologicamente simili a quelle dell'oligodendroglioma e dell'astrocitoma diffuso. Quindi anche da un punto di vista immunoistochimico e molecolare presenterà le stesse caratteristiche delle rispettive controparti cellulari.

Tuttavia nella classificazione WHO 2016 non si parla di questa entità. Secondo gli autori a una diagnosi dovrebbe corrispondere un preciso correlato prognostico; tuttavia per quanto riguarda gli oligoastrocitomi con il progredire delle conoscenze genetiche e molecolari, si è visto che la loro prognosi è del tutto assimilabile a quella degli astrocitomi. In conclusione la prognosi dipende quindi dalla componente astrocitaria, che in genere è quella di grado maggiore⁶.

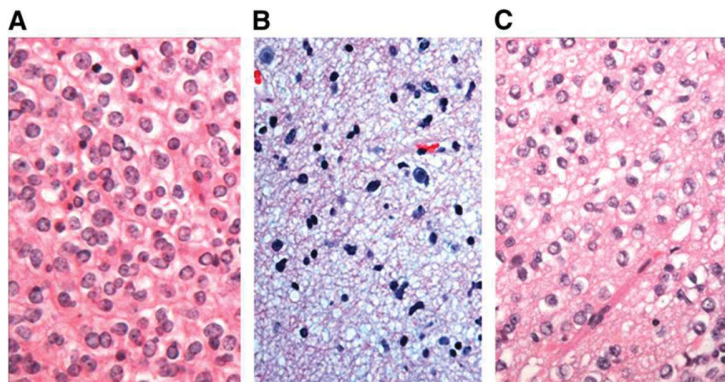


Figura 5 Caratteristiche istopatologiche del glioma di basso grado. A) Oligodendroglioma; B) Astrocitoma; C) Oligoastrocitoma.

- *Astrocitoma pilocitico*

L'astrocitoma pilocitico (grado I) è una neoplasia tipica dell'età pediatrica con analoga incidenza in entrambi i sessi. Nella maggior parte dei casi insorge in sede sottotentoriale, ma può avere origine lungo tutto il nevrasse. La presentazione macroscopica più frequente consiste in una lesione a margini relativamente netti, di aspetto cistico e comprendente un nodo tumorale murale. Microscopicamente appare come una lesione a cellularità scarsa o moderata con un aspetto bifasico comprendente aree più compatte con cellule bipolari e aree più lasse con cellule multipolari e aspetti microcistici. Sono spesso presenti fibre di Rosenthal (aggregate fibrillari eosinofili), corpi granulari eosinofili e vasi a parete ispessita ialina. Le alterazioni molecolari più ricorrenti interessano il pathway MAPK/ERK e la fusione BRAF/KIAA1549 è l'alterazione più frequente essendo presente in circa il 70% dei casi. L'astrocitoma pilocitico è un tumore a lenta crescita con prognosi favorevole (sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi in più del 95% dei casi sottoposti a exeresi chirurgica totale)^{6,14}.

- *Astrocitoma subependimale a cellule giganti*

Circa il 10% dei pazienti con sclerosi tuberosa presenta una o più di queste neoplasie. È infatti un tumore astrocitario fortemente associato alla sclerosi tuberosa. Da qui si evince che la sua alterazione caratteristica è l'inattivazione biallelica dei geni TSC1 e TSC2. La sua localizzazione preferenziale è all'interno dei ventricoli cerebrali, in particolare in prossimità del forame di Monro.

Pertanto solitamente esordisce dal punto di vista clinico con idrocefalo ostruttivo e aumento della pressione endocranica. L'immunoistochimica evidenzia la positività a GFAP e S-100¹⁶.

- *Xantoastrocitoma pleomorfo*

Lo xantoastrocitoma pleomorfo (grado II) è una neoplasia astrocitaria che insorge prevalentemente nei bambini e nei giovani adulti, con incidenza analoga in entrambi i sessi ed esordio tipico con crisi epilettiche. La sede più frequente è rappresentata dai lobi temporali. Macroscopicamente, lo xantoastrocitoma pleomorfo appare nella maggior parte dei casi come una lesione superficiale estesa alle leptomeningi con una componente cistica comprendente un nodo murale. Microscopicamente, l'aspetto istologico può essere molto variabile, con aspetti sia fusocellulari sia epitelioidi e astrociti mononucleati o multinucleati giganti con aspetti xantomatosi, ovvero caratterizzati da un accumulo intracitoplasmatico di lipidi¹⁴. Sono spesso presenti focali aggregati linfocitari e una diffusa trama reticolinica. La presenza di un numero ≥ 5 di mitosi/10 HPF è necessaria per porre diagnosi di xantoastrocitoma pleomorfo anaplastico (grado III)⁶.

L'alterazione molecolare più frequente è la mutazione V600E di BRAF. La prognosi è relativamente favorevole con una sopravvivenza a 5 anni del 90% per lo xantoastrocitoma pleomorfo (grado II) e del 55-65% per lo xantoastrocitoma pleomorfo anaplastico (grado III)¹⁷.

- *Ependimoma*

È un tumore gliale a lenta crescita che interessa i bambini e i giovani adulti. Costituisce il 6-12% dei tumori intracranici nei bambini. Colpisce indistintamente maschi e femmine.

Macroscopicamente, si presenta come lesione circoscritta che origina e cresce in corrispondenza del sistema ventricolare e del canale midollare: nel bambino originano preferenzialmente in sede intracranica, spesso in corrispondenza del IV ventricolo, mentre nell'adulto in sede intramidollare. All'esame istologico, gli aspetti morfologici caratteristici che possono orientare verso questa diagnosi sono le pseudorosette perivascolari (riscontrabili nella maggior parte dei casi), costituite da cellule neoplastiche disposte radialmente intorno ad un vaso con una zona fibrillare anucleata

centrale, e le più rare rosette ependimali vere, con cellule neoplastiche cuboidali o colonnari disposte intorno a un'area acellulare luminale.

La prognosi può essere molto variabile e solitamente è peggiore nei bambini rispetto agli adulti; l'entità dell'asportazione chirurgica è un fattore prognostico importante, così come la sede della neoplasia (gli ependimomi intracranici sono associati a una prognosi peggiore rispetto agli ependimomi spinali) e l'assetto molecolare della neoplasia. Può inoltre verificarsi una disseminazione leptomeningea della neoplasia attraverso il liquor.

Per questi tumori è certa l'associazione con le Neurofibromatosi di tipo 2, prevalentemente per quelli ad origine spinale. Per quanto riguarda gli ependimomi intracranici/sopratentoriali, da un punto di vista molecolare, si nota frequentemente una mutazione del gene CDKN2A della ciclina 2A, nonché delezione dei cromosomi 1 e 6. All'immunoistochimica sono positivi per GFAP, S100, Vimentina e per EMA. L'Antigene Epiteliale di Membrana è caratteristico dell'ependimoma. Il MIB-1/Ki67 risulta essere inferiore al 4%^{17,18}.

- *Ependimoma Mixopapillare*

È una neoplasia gliale a lenta crescita che colpisce in particolare i giovani adulti. Localizzazioni preferenziali sono a livello della cauda equina, filum terminale e cono.

Il termine mixopapillare si riferisce al fatto che le cellule tumorali si dispongono in strutture papillari all'interno di uno stroma mixoide.

La sua biologia molecolare è ancora oggetto di studio. In alcuni casi è stato osservato un riarrangiamento sul cromosoma 1p. L'immunoistochimica è positiva a GFAP e nel 50% dei casi a S100. L'indice MIB-1/Ki67 è piuttosto basso¹⁸.

- *Subependimoma*

È una neoplasia ependimale gliale, benigna e a lenta crescita, che nasce dalle pareti ventricolari. Rappresenta l'8% dei tumori ependimali, l'età media alla diagnosi è di 45-50 anni; nella metà dei casi si localizza a livello del IV ventricolo e nel 30% in corrispondenza dei ventricoli laterali. La restante percentuale si sviluppa a livello midollare.

All'immunoistochimica sono positivi a GFAP. Per quanto riguarda le mutazioni genetiche molecolari, alcuni studi hanno dimostrato la perdita degli alleli nei cromosomi 10q e 22q nonché mutazioni a carico di geni quali PTEN e NF2^{17,18}.

- *Glioma angiocentrico*

È un tumore raro, a lenta crescita. Colpisce soprattutto individui giovani con un'età media di 17 anni. Clinicamente sono pazienti spesso affetti da epilessia cronica. All'immunoistochimica il tumore risulta positivo a GFAP, S-100 e vimentina¹⁹.

- *Glioma corioide del terzo ventricolo*

È una neoplasia rara, a lenta crescita. È caratterizzata dalla non invasività e si localizza nella parete anteriore del terzo ventricolo. Colpisce principalmente soggetti adulti di età compresa fra i 25 e i 75 anni. Istologicamente risulta essere una neoplasia raramente caratterizzata da anaplasia, ben demarcata dal tessuto circostante e dalla bassa attività mitotica (livelli di MIB-1 bassi). Dal punto di vista immunoistochimico la lesione è positiva a CD34, GFAP e vimentina/Ki67²⁰.

1.6 Presentazione clinica

La sintomatologia dei tumori cerebrali dipende essenzialmente da dimensione e localizzazione. I gliomi di basso grado colpiscono prevalentemente il lobo frontale, seguito da quello temporale e parietale.

- *Epilessia*

Come accennato, i gliomi di basso grado di solito colpiscono i giovani adulti. Dopo un periodo asintomatico che dura diversi anni, le convulsioni sono la presentazione più comune e possono essere parziali o generalizzate. Si verificano in circa l'80-90% dei pazienti e sono intrattabili nel

50% dei casi, specialmente nelle sedi rolandica, mediotemporale e insulare/paralimbica²¹. Le convulsioni sono principalmente dovute al coinvolgimento corticale e sono più frequentemente associate a tumori oligodendrogliali. Non esiste una chiara associazione tra gravità dell'epilessia e comportamento del tumore²².

La semiologia convulsiva riflette la specifica localizzazione del tumore con la relativa organizzazione somatotopica delle funzioni cerebrali corticali. La sede più comune di localizzazione tumorale è il lobo frontale. Tipiche sono le convulsioni toniche asimmetriche, caratterizzate da estensione tonica del braccio e sua elevazione seguita da deviazione forzata della testa dal lato del braccio esteso.

Le convulsioni a partenza dal lobo temporale possono essere difficili da differenziare dalle convulsioni originanti dal lobo frontale. Pazienti con convulsioni parziali complesse, dovute in genere a tumori del lobo temporale, possono riportare sintomi caratteristici costituiti da fenomeni di sensazioni viscerali come aeree epigastriche, aeree gustative o olfattive. Infine anche allucinazioni uditive, disturbi del linguaggio o della memoria possono presentarsi nell'ambito delle convulsioni a partenza dal lobo temporale²³.

- *Deficit neurologici focali*

Deficit neurologici focali dovuti ad effetto massa, emorragia e ipertensione endocranica non sono caratteristiche comuni di presentazione. In effetti, i deficit neurologici sono rari, anche se questi tumori si trovano frequentemente all'interno di "aree eloquenti", a causa dei meccanismi di plasticità cerebrale. Questo fenomeno è spiegato dal fatto che i gliomi di basso grado sono tumori a crescita lenta, che forniscono al cervello molti anni per realizzare la rimappatura funzionale, con il conseguente reclutamento di aree perilesionali all'interno dell'emisfero ipsilesionale o di aree omologhe emisferiche controlaterali²³.

I deficit cognitivi, tuttavia, sono spesso osservati qualora vengano effettuate valutazioni neuropsicologiche oggettive al momento della diagnosi. In effetti, molti pazienti presentano disturbi delle funzioni esecutive, attenzione, concentrazione, memoria di lavoro o emozione. Questi deficit possono essere attribuiti al tumore stesso, alle convulsioni e ai farmaci antiepilettici.

Pertanto, una valutazione sistematica delle funzioni superiori è sempre raccomandata prima di qualsiasi trattamento oncologico²⁴.

- *Sintomi legati alla salute mentale*

Depressione e ansia nei pazienti con gliomi di basso grado possono essere causate dallo stress psicologico a seguito della diagnosi di tumore al cervello, dal tumore stesso o da una combinazione di questi fattori. È importante sottolineare che la depressione preoperatoria è associata ad una sopravvivenza ridotta in questi pazienti.

Disturbi comportamentali legati a cambiamenti nella personalità si presentano talvolta, ma sono più frequenti nei pazienti con glioblastoma²⁵.

CAPITOLO 2 - DIAGNOSTICA STRUMENTALE

La diagnosi iniziale di tumore intracranico viene fatta in maniera più affidabile ed efficiente attraverso la diagnostica per immagini. Soprattutto in un contesto acuto, la tomografia computerizzata (TC) viene spesso utilizzata come prima modalità di imaging. In quasi tutti i casi, l'identificazione di un'anomalia alla TC senza uso di mezzo di contrasto è seguita dalla esecuzione di una risonanza magnetica nucleare (RMN) prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto.

La grande utilità della risonanza magnetica nella diagnosi preoperatoria, nella descrizione della precisa localizzazione anatomica, nella valutazione della risposta alla terapia, nella valutazione della progressione tumorale e nel riconoscimento degli effetti collaterali correlati al trattamento, è dovuta principalmente all'alta risoluzione spaziale e alle elevate capacità di riconoscere una vasta gamma di caratteristiche tissutali. Sono state infatti adottate tutta una serie di metodiche che permettono di apprezzare i cambiamenti patologici all'interno dei tumori per quanto riguarda la vascolarizzazione (RM di perfusione), la cellularità e l'infiltrazione (Immagini pesate in diffusione DWI e tensore di diffusione DTI), il metabolismo e la proliferazione cellulare (RM spettroscopica e PET)²⁶.

2.1 Tomografia computerizzata

Alla TC i gliomi di basso grado appaiono come masse ipodense o isodense, con captazione minima o nulla del mezzo di contrasto. Tuttavia in un 15-30% dei pazienti l'enhancement può essere apprezzato. La TC risulta tutt'ora utile per evidenziare eventuali calcificazioni intratumorali; queste sono per lo più presenti nel 40% degli oligodendrogliomi.

La rapidità e la facilità con la quale è possibile acquisire immagini attraverso TC alimenta la loro utilità. Tuttavia, è ormai evidente come la TC fornisca molte meno informazioni rispetto alla RMN²⁷.

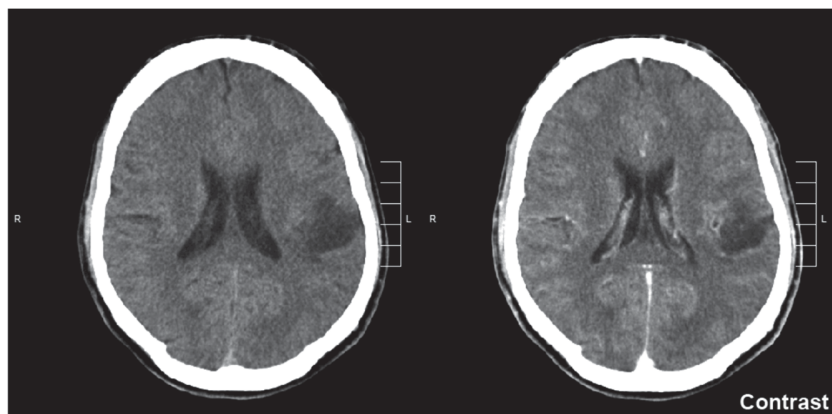


Figura 6 Tc cranio senza e con mezzo di contrasto.

2.2 Risonanza magnetica nucleare

La RMN (1,5-T) rimane tutt'ora il gold standard per l'identificazione non invasiva e diagnosi dei gliomi di basso grado. I gliomi di basso grado sono caratteristicamente omogenei e risultano essere iso-ipointensi nelle scansioni pesate in T1, viceversa sono lesioni iperintense nelle scansioni pesate in T2. Questo aspetto in risonanza, sebbene suggestivo, non può avere validità diagnostica. Infatti diversi studi hanno dimostrato come in alcuni pazienti aventi tali criteri e sottoposti a biopsia, la diagnosi veniva riformulata a favore di forme anaplastiche.

L'epicentro degli astrocitomi di basso grado si trova in genere all'interno della sostanza bianca, mentre quello degli oligodendrogliomi può essere più superficiale. L'impregnazione della lesione dopo somministrazione di mezzo di contrasto non è comune e più spesso visibile negli oligodendrogliomi (25% -50%). Le calcificazioni sono evidenti nel 20% delle lesioni e sono caratterizzate da focolai di segnale alti in T1 e bassi in T2. L'edema vasogenico e l'effetto massa sono rari a causa della crescita lenta di questi tumori²².

Un'altra considerazione da riportare riguarda la valutazione dei margini tumorali che può essere effettuata con la risonanza magnetica convenzionale. È ormai evidente che nonostante i gliomi di basso grado risultino alla RMN come masse ben delineate, in realtà possono estendersi oltre i confini visualizzati nelle scansioni stesse²⁸.

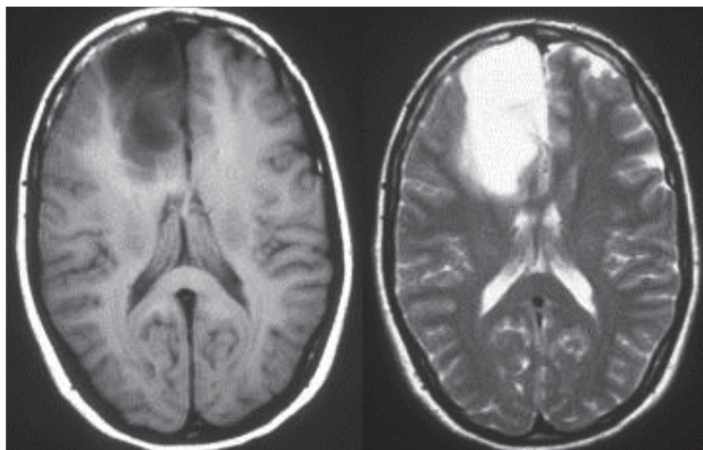


Figura 7 Rm encefalo nelle sequenze T1 e T2 pesate.

2.3 Risonanza magnetica pesata in diffusione

La risonanza magnetica pesata in diffusione, producendo vettori di gradiente di campo magnetico, visualizza la struttura dei tessuti biologici.

Essenzialmente, attraverso la misurazione del moto browniano delle molecole d'acqua, possiamo dedurre che la diffusione di queste sia la stessa in tutte le direzioni. Questa proprietà viene chiamata "diffusione isotropica". In vivo, la diffusione delle molecole presenta un moto anormale dovuto alla presenza di ostacoli fisiologici come i tratti di sostanza bianca, le membrane cellulari e i vasi sanguigni o patologici come le alterazioni strutturali, la cellularità del tumore e l'edema vasogenico. Conseguentemente la direzionalità di diffusione è deducibile considerando tre dimensioni spaziali. Questa variazione di direzione viene chiamata "diffusione anisotropica". La risonanza magnetica pesata in diffusione (diffusion tensor MR imaging – DTI) fornisce informazioni quantitative circa l'intensità e direzionalità della diffusione delle molecole lungo un vettore posizionato in uno spazio tridimensionale. È stata infatti trovata una correlazione inversa fra valore di diffusione e cellularità della neoplasia. Si può quindi capire il motivo per cui nei gliomi di basso grado abbiamo valori di ADC più elevati rispetto a quelli registrati nelle neoplasie di alto grado²⁹.

Nel cervello, la principale limitazione al movimento delle molecole d'acqua è la membrana cellulare, quindi si fornisce una misura dell'intensità e della densità delle cellule tuttavia senza poter affermare con esattezza il grado delle neoplasie²³.

2.4 Trattografia

L'imaging con tensore di diffusione ha dimostrato di essere un'essenziale valutazione aggiuntiva all'imaging strutturale sia per la pianificazione preoperatoria sia per la neuronavigazione intraoperatoria. Questa modalità di imaging permette di ricostruire il decorso tridimensionale dei fasci di fibre nervose. La conseguente visualizzazione della deflessione del tratto funzionale attorno a una lesione può non solo condizionare l'approccio chirurgico ma dettare anche i limiti della resezione³⁰. Si effettua andando a selezionare piccole finestre di parenchima cerebrale con gli stessi valori di anisotropia funzionale. In questo modo diventa possibile visualizzare, a partire da un punto caratterizzato da un determinato valore di anisotropia frazionale ed in cui tipicamente si trova la corteccia motoria, l'area motoria primaria nella sua integrità selezionando le fibre che hanno lo stesso valore di anisotropia frazionale. Sono proprio i tratti cortico-spinali ad essere esaminati più frequentemente con questa tecnica nei casi in cui, ad esempio per gravi comorbidità neurologiche, non fosse possibile comprendere i risultati della fMRI. Tali fascicoli, messi in risalto a partire dalla corteccia, contengono tratti di fibre sia motorie che somatosensoriali, attraversano la corona radiata fino a penetrare nella capsula interna; è possibile, inoltre, visualizzare le fibre somatosensoriali afferire al talamo ed infine le motorie andare a costituire i peduncoli cerebrali. Inoltre può essere evidenziato il fascicolo longitudinale superiore contenente il fascicolo arcuato che collega l'area di Broca a quella di Wernicke e che risulta di estremo interesse quando si studiano lesioni coinvolgenti proprio queste porzioni corticali (giro frontale inferiore, temporale angolare e superiore); infine qualora interessati i lobi occipitali o, in profondità, i lobi parietali e temporali, diventa utile rappresentare il decorso delle radiazioni ottiche²³.

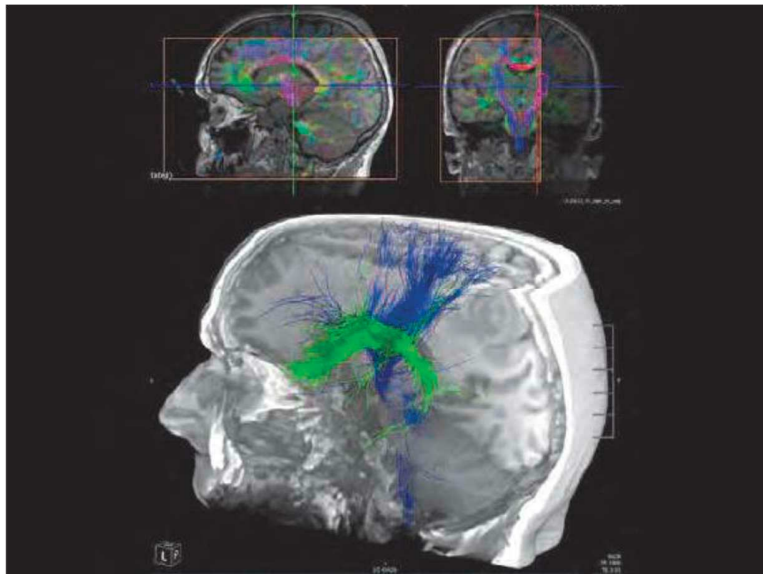


Figura 8 Trattografia che evidenzia il fascicolo longitudinale superiore in verde e la capsula interna in blu.

2.5 Risonanza magnetica spettroscopica

La spettroscopia esamina la distribuzione dei metaboliti chimici all'interno di un volume scelto di tessuto cerebrale.

Cinque classi di molecole sono generalmente osservate nelle lesioni intracraniche: N-acetilaspargato (marker neuronale), colina (marker di turnover delle membrane), creatina (marker di omeostasi energetica), lipidi (marker di necrosi) e glucosio (marker di metabolismo tumorale)²⁶. Usando la spettroscopia, un tipico spettro è costituito da un picco di colina (che riflette un'aumentata sintesi di membrana), una bassa intensità relativa all'N-acetilaspargato (che riflette una riduzione degli elementi neuronali) e assenza di lipidi o lattati (che suggerisce un'assenza di necrosi o ipossia, caratteristiche tipiche dei gliomi di alto grado)³¹. Il picco della colina potrebbe essere associato a densità cellulare e proliferazione cellulare, migliorando così la selezione dei focus da sottoporre a biopsia. Inoltre la normalizzazione dei livelli di creatina/fosfocreatina è un fattore prognostico significativo ai fini della sopravvivenza libera da progressione. Con questa tecnica siamo inoltre in grado di distinguere le lesioni oligodendrogliali, che presentano un incremento rilevante di colina e di creatina, dalle lesioni astrocitarie, che presentano un incremento modesto di colina e un decremento di creatina³².

Di recente sono state introdotte tecniche tridimensionali che consentono di quantificare metabolicamente intere regioni anatomiche, permettendo così un'esatta correlazione con la regione

caratterizzata da iperintensità in T2, nonché con l'estensione del tumore lungo i fasci di sostanza bianca. La spettroscopia tridimensionale può anche avere il potenziale di valutare l'attività proliferativa cellulare dei gliomi di basso grado e identificare potenzialmente un comportamento clinico più aggressivo. Tuttavia non ci sono convincenti evidenze scientifiche che testimoniano come questa possa essere sufficiente per il monitoraggio e il follow-up dei pazienti con sospetto glioma di basso grado²².

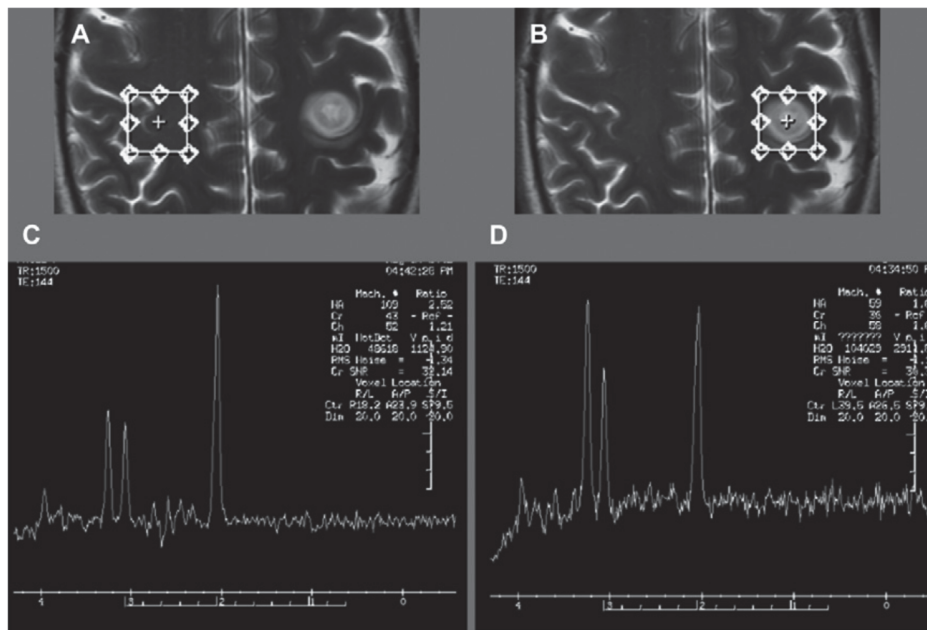


Figura 9 Controllo (A) versus tumore (B). La spettroscopia (C e D) evidenzia un'aumentata Cho/NAA e Cho/Cr in questo glioma

2.6 Risonanza magnetica perfusionale (*perfusion weighted imaging PWI*)

Questa tecnica consente di ottenere, attraverso la definizione del profilo di perfusione della lesione, una precisa definizione del grading della neoplasia e la detezione di eventuali componenti intralesionali in fase di differenziazione.

La PWI prevede l'acquisizione rapida di immagini sequenziali pesate in T2 quando il bolo di contrasto (solitamente il gadolinio-dietilenaminopentacetico, DTPA) si sposta attraverso il circolo cerebrale³⁶. Dalla curva ottenuta dal passaggio del bolo, possono essere derivate diverse quantità

fisiche, incluso il volume sanguigno cerebrale (CBV), il flusso sanguigno cerebrale (CBF) e il tempo medio di transito (MTT). In particolare il parametro CBV si è dimostrato essere il più utile nella valutazione dei tumori e dell'effetto del trattamento; il substrato istopatologico osservato nell'analisi del CBV è la densità microvascolare.

L'applicazione della PWI all'imaging tumorale si è dimostrata accurata nel distinguere tumori di alto grado da tumori di basso grado, tuttavia l'accuratezza non è tale da definire una lesione gliale di alto o basso grado attraverso unicamente la visualizzazione dell'impregnazione contrastografica patologica. Infatti diversi studi hanno dimostrato delle sovrapposizioni in merito al CBV nei differenti gradi tumorali nonché le misurazioni effettuate non rispecchiano sempre tutta la massa tumorale ma solo le porzioni "più calde" della lesione.

Infine, un'altra opportunità offerta dalla PWI è rappresentata dalla possibilità di distinguere, nei pazienti sottoposti a radioterapia, la recidiva tumorale dalla radionecrosi dal momento che quest'ultima si presenta come una zona a bassa vascolarizzazione²⁶.

2.7 Risonanza magnetica funzionale

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) sfrutta piccole variazioni di segnale nell'imaging pesato in T2 *, come risultato dell'attività neuronale, per identificare le aree del cervello associate a compiti specifici (ad es. aree motoria e del linguaggio)²⁶. Il substrato fisico sottostante misurato è principalmente il rapporto variabile di ossiemoglobina / desossiemoglobina che va sotto il nome di effetto BOLD. Questo si basa sul principio secondo cui una specifica regione della corteccia che aumenta la propria attività in risposta ad un compito avrà una frazione di estrazione dell'ossigeno dai capillari locali che porta inizialmente ad una caduta dell'emoglobina ossigenata e ad un aumento dell'anidride carbonica e dell'emoglobina deossigenata. A ciò fa seguito tuttavia un aumento del flusso sanguigno cerebrale e, conseguentemente, un'inversione del rapporto emoglobina ossigenata/emoglobina deossigenata: essendo la deossiemoglobina paramagnetica, una sua diminuzione causa un locale aumento della forza del segnale³³.

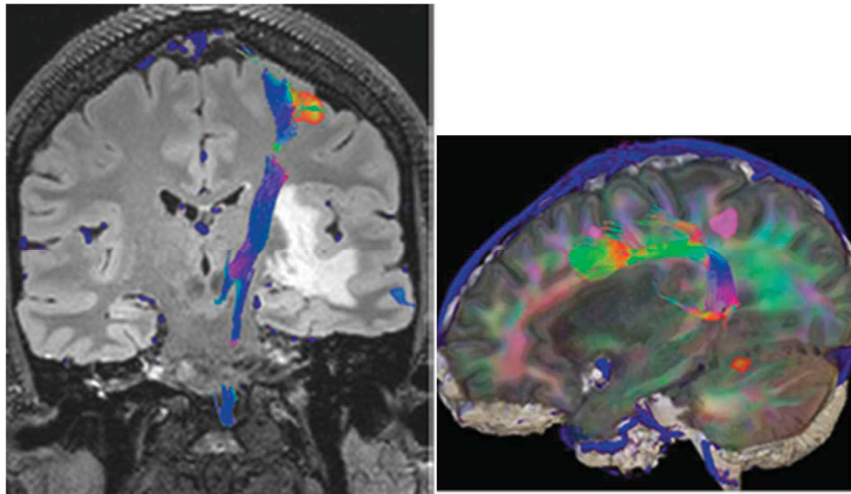


Figura 10 Rm funzionale preoperatoria: tratto corticospinale (in blu).
Figura 11 Rm funzionale preoperatoria: fascicolo arcuato (fibre blu/viola/verdi).

In queste immagini, le fibre sono mediali e superiori alla posizione del tumore. La Rm funzionale fornisce dati per una resezione libera da deficit funzionali postoperatori

2.8 *Pet e Spect*

In situazioni in cui la risonanza magnetica è inconcludente, la tomografia ad emissione di positroni (PET) utilizzando traccianti aminoacidici può essere utilizzata per evidenziare aree neoplastiche, caratterizzare l'estensione del tumore, identificare foci anaplastici per un'eventuale biopsia e differenziare una recidiva tumorale dall'effetto del trattamento. La tomografia rileva l'accumulo di molecole radioattive biologicamente attive che vengono trasportate attivamente all'interno del tessuto tumorale³⁴.

Ad oggi l'applicazione più utilizzata della PET è la misurazione del metabolismo del glucosio con fluorodesossiglucosio (FDG) in vari tipi di cancro. Nei gliomi cerebrali, l'assorbimento di FDG è correlato con il grado di malignità del tumore (classificazione OMS). A causa dell'alto tasso di metabolismo del glucosio, in particolare nella materia grigia del cervello, tuttavia, è difficile distinguere il tessuto tumorale dal tessuto cerebrale normale. Per di più i gliomi di basso grado di solito mostrano un assorbimento di FDG indifferente o addirittura ridotto. Perciò, FDG PET non è utile per delineare i gliomi di basso grado dal cervello circostante³⁵.

Allo stato attuale, i traccianti PET meglio affermati per l'indagine dei gliomi di basso grado sono amminoacidi radiomarcanti come ^{11}C -metil-L-metionina (MET), O-(2- [^{18}F]fluoroetil) -L-tirosina (FET) e 3,4-diidrossi-6- [^{18}F] -fluoro-L-fenilalanina (FDOPA)³⁴. Poiché l'assorbimento di questi amminoacidi da parte sia della materia bianca che della materia grigia del normale tessuto cerebrale è relativamente basso, i gliomi cerebrali possono essere distinti dall'ambiente circostante. L'aumento dell'assorbimento di amminoacidi come MET, FET e FDOPA da parte del tessuto tumorale sembra essere causato principalmente dall'aumentato funzionamento del sistema di trasporto per amminoacidi di grandi dimensioni, vale a dire i sottotipi LAT1 e LAT2^{36,37}.

In passato, questa metodologia aveva una disponibilità limitata a causa del basso numero di PET scanner e l'uso di radiofarmaci con una breve emivita. Recentemente tuttavia, il numero di scanner PET negli ospedali è aumentato considerevolmente. Inoltre, sono stati sviluppati nuovi traccianti amminoacidici legati ad emettitori di positroni con una più lunga emivita per consentire una diagnosi con PET più efficiente ed economica.

Infine, la sempre più utile applicazione di questa metodologia e la sua rapida diffusione faranno sì che questa possa essere disponibile come una routinaria tecnica diagnostica per alcune indicazioni nel prossimo futuro²³.

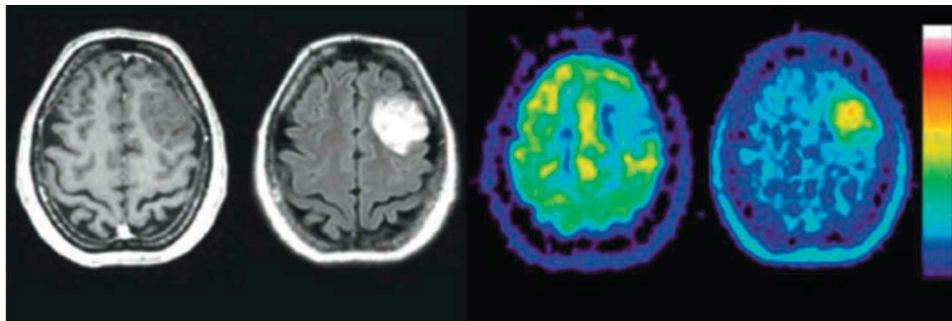


Figura 12 La Rm pesata in T1 dopo applicazione di Gd-DTPA non evidenzia contrasto, la Rm in T2 è simile, FDG PET mostra un ipometabolismo risultando quindi poco utile, FET PET identifica un hotspot all'interno del tumore e fornisce un'ottima guida per la biopsia.

CAPITOLO 3 - FATTORI PROGNOSTICI

3.1 Età

Una minore età è un fattore prognostico positivo ormai consolidato ai fini della sopravvivenza. La relazione lineare tra età e prognosi è stata confermata con numerosi dati di studi prospettici randomizzati.^{38,39} Tuttavia, la riluttanza ad effettuare grandi resezioni (rischiando così di sottocampionare un'eventuale componente di grado superiore del tumore) nei pazienti più anziani potrebbe potenzialmente contribuire a una peggior prognosi, anche in pazienti che si presentino all'imaging con un tumore di basso grado. Dall'altra parte le caratteristiche bio-molecolari del tumore possono differire nei pazienti più anziani, essendo le neoplasie in questa fascia di popolazione intrinsecamente più aggressive. A questo proposito l'indice proliferativo è tanto più elevato quanto più è frequente la trasformazione maligna tra i pazienti con astrocitomi con un'età > 40–45 anni⁴⁰.

3.2 Presentazione clinica

La presentazione clinica è un altro importante fattore prognostico sia in caso di convulsioni che in assenza di deficit neurologici⁴¹. È stato ipotizzato che i gliomi di basso grado associati all'epilessia potrebbero differire biologicamente da quelli dei pazienti che si presentino con deficit neurologici. Inoltre, si ipotizza che la durata dei sintomi prima della diagnosi possa essere un fattore prognostico indipendente legato alla ricomparsa di malattia⁴². Infine la riduzione della frequenza delle crisi è considerata come marker prognostico precoce per la progressione libera da malattia (PFS) e per la sopravvivenza globale (OS) dopo il trattamento con temozolomide⁴³.

3.3 Neuroimaging

Il neuroimaging convenzionale ha una certa importanza prognostica. Un tumore di diametro > 4–6 cm e/o che attraversi la linea mediana si correla con minori PFS e OS ⁴¹.

La misurazione del volume tumorale alla RMN è stata sempre più utilizzata per studiare la sua relazione con l'esito di malattia. In un recente studio si è osservato come un volume tumorale postoperatorio maggiore sia significativamente associato con una più breve sopravvivenza libera da progressione. Per di più è stato dimostrato che misurazioni sequenziali del volume tumorale, consentendo una precisa determinazione dei tassi di replicazione, fornirebbero l'identificazione di quei pazienti i cui tumori sono ad alto rischio di trasformazione maligna precoce ³.

Rimangono dubbie le implicazioni prognostiche per quanto riguarda l'impregnazione con mezzo di contrasto in studi TC o RMN. L'aumento della presa di contrasto si verifica quando viene interrotta la barriera emato-encefalica, pertanto una mancata impregnazione contrastografica suggerisce una diagnosi di glioma di basso grado. Tuttavia, nel 15-50% dei pazienti con glioma di basso grado c'è un aumento della presa di contrasto a livello lesionale. Per di più, la scoperta che l'aumento del contrasto è più comune nei gliomi di alto grado, ha portato molti ricercatori a dedurre che, se presente nei gliomi di basso grado, rappresenti un loro sottoinsieme più maligno ⁴⁴. A questo proposito, è stato suggerito che una quantificazione del volume caratterizzato da una maggior presa di contrasto alla risonanza magnetica potrebbe identificare gli individui ad alto rischio di trasformazione maligna ⁴⁵.

L'emergere di tecniche di imaging in fisiologia ha prodotto nuove prospettive per la previsione dell'esito di malattia e la trasformazione maligna dei gliomi di basso grado.

La spettroscopia consente di quantificare i livelli dei metaboliti cellulari: livelli di creatina / fosfocreatina normalizzati sono stati segnalati come significativi fattori prognostici per PFS e tempo di trasformazione maligna ⁴⁶. La misurazione del volume ematico cerebrale relativo (rCBV) attraverso la risonanza magnetica perfusionale, può prevedere il comportamento del tumore: un basso rCBV è correlato maggiormente a PFS e OS più lunghi. La misurazione di rCBV si correla molto bene con il tempo di progressione negli astrocitomi di basso grado, mentre non è utile negli oligodendrogliomi, poiché questi tumori hanno un'abbondante vascolarizzazione intrinsecamente associata al tumore stesso ⁴⁷.

3.4 Tomografia a emissione di positroni (Pet)

Un basso assorbimento di ¹¹C-metionina è stato inizialmente correlato con un periodo più lungo di sopravvivenza e tra i pazienti con gliomi ad alto rischio (come definito dalla presenza di 3–5 fattori prognostici clinici sfavorevoli) quelli con elevato assorbimento di Met hanno un outcome peggiore rispetto ai pazienti con basso assorbimento di Met. Analogamente ai valori di CBV con la RM perfusionale, l'assorbimento di Met è fisiologicamente più alto nei tumori oligodendrogliali di basso grado rispetto agli astrocitomi. Quindi, il valore prognostico di Met sembra limitato agli astrocitomi.

La PET con FET (18-fluoroetil tirosina) è simile alla PET Met ed è stata descritta con un simile valore prognostico⁴⁸.

3.5 Markers istologici e molecolari

Gli oligodendrogliomi hanno una prognosi migliore rispetto agli astrocitomi. La sopravvivenza mediana per i pazienti affetti da oligodendroglioma è in genere di 10-15 anni rispetto ai 5-10 anni per quei pazienti con astrocitoma.

Le difficoltà nel prevedere la prognosi dei gliomi di basso grado hanno portato all'uso crescente di marcatori di proliferazione in aggiunta alle tecniche istologiche di routine. La tecnica più comunemente utilizzata fino ad oggi è la valutazione immunoistochimica dell'anticorpo monoclonale MIB-1 diretto contro l'antigene nucleare Ki-67 di cellule in fase di attiva divisione mitotica. Numerosi studi hanno riportato un'associazione tra un alto indice di proliferazione (Ki-67 ≥ 3-5%) e una sopravvivenza più breve, anche se un eventuale valore prognostico indipendente di Ki-67 non è stato ancora dimostrato.

È stato recentemente suggerito che l'indice mitotico potrebbe essere significativamente associato all'outcome clinico solo nei tumori IDH-mutati.

Le mutazioni IDH 1 e 2 sono i fattori prognostici più rilevanti nei gliomi di basso grado: in particolare pazienti non IDH-mutati (30–35%) hanno una più breve sopravvivenza rispetto a quelli con la mutazione (65–70%).

La Codelezione 1p / 19q, comunemente associata al fenotipo oligodendrogliale e alle mutazioni IDH 1 e 2, prevede una sopravvivenza globale più lunga; potrebbe prevedere una miglior risposta e una più lunga sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati con temozolomide.

La Metilazione del promotore MGMT, che è comunemente associata alle mutazioni IDH1 e IDH2, potrebbe influenzare la sopravvivenza libera da progressione a seconda del trattamento ricevuto, essendo questa un fattore prognostico negativo nei pazienti con astrocitomi trattati con la sola chirurgia e un fattore prognostico positivo nei pazienti che abbiano ricevuto temozolomide¹.

3.6 Valutazione dello score prognostico

Sulla base di questi parametri l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha sviluppato un modello che divide i pazienti in basso rischio ed alto rischio, con una sopravvivenza mediana che va da 10.8 a 3.9 anni.

Nell'analisi di EORTC l'età > 40 anni, il tumore di tipo astrocitico, la dimensione del tumore > 6 cm, il tumore che attraversa la linea mediana e i deficit neurologici alla diagnosi hanno un indipendente fattore prognostico negativo. È stato quindi definito un punteggio prognostico favorevole quando c'è la presenza di non più di 2 fattori sopra elencati, con una sopravvivenza mediana di 7,7 anni, mentre la presenza di 3-5 fattori avversi è associata a una mediana di sopravvivenza di soli 3,2 anni⁴⁹.

CAPITOLO 4 - APPROCCI TERAPEUTICI

4.1 Wait and See

In una review sulla gestione chirurgica dei gliomi di basso grado, gli autori hanno preso in considerazione le argomentazioni a favore della vigile attesa in pazienti selezionati che presentassero sintomi minimi o controllati dal punto di vista medico, suggerendo che tale approccio non abbia avuto un impatto negativo sulla sopravvivenza globale. Inoltre le valutazioni neuroradiologiche seriate mostravano che questi tumori, essendo a lenta crescita, rimanevano invariati per moltissimi anni.

Tuttavia diversi sono gli studi che hanno dimostrato il beneficio ricavato, in termini prognostici, dalla resezione del tumore, anche quando questo risultasse di piccole dimensioni. Inoltre la resezione chirurgica è favorita dal fatto che si sono sviluppate tecniche di mapping cerebrale preoperatorio e intraoperatorio che permettono di effettuare ampie resezioni con particolare riguardo per le parti funzionali del sistema nervoso centrale⁵⁰.

4.2 Chirurgia

L'attuale ruolo della chirurgia nei gliomi di basso grado è stato messo in discussione per molti anni. Tuttavia, il principale problema, che spiega le discrepanze nella letteratura scientifica, è legato al fatto che, nella stragrande maggioranza dei casi, l'estensione della resezione (extent of resection – EOR) non è stato valutato oggettivamente nel postoperatorio con studi RM, ma si è basato sulla sola soggettività del chirurgo, senza misurazione volumetrica del residuo di malattia. Questo è purtroppo ancora vero in tempi attuali. Infatti, il tumore residuo è stato senza dubbio sottovalutato in numerosi studi, fatto che ha portato a conclusioni errate sul vero vantaggio della chirurgia. È interessante notare che recenti studi hanno suggerito che una resezione più estesa del tumore sia correlata con un'aspettativa di vita più lunga.

In un'analisi di dieci studi che hanno applicato l'analisi statistica per esaminare il ruolo dell'EOR nel migliorare l'OS e nel ritardare la progressione del tumore nei pazienti con glioma di basso grado

diffuso, Sanai e Berger hanno mostrato che la sopravvivenza media è cambiata da 61,1 a 90,5 mesi con una EOR maggiore⁵¹. Attualmente, è ben affermato che l'utilizzo della RM pesata in T2/FLAIR è l'unico modo per valutare oggettivamente, nella pratica clinica, il volume post-chirurgico di un eventuale residuo di tumore gliale.

È tuttavia importante sottolineare che l'imaging convenzionale non riesce a rilevare cellule isolate appartenenti al glioma e quindi l'emergere di tecniche di imaging relative alla fisiologia e al metabolismo cerebrale (risonanza magnetica diffusionale, risonanza magnetica perfusionale, spettroscopia, PET) continuerà probabilmente a migliorare la sensibilità nel rilevamento del residuo di malattia.

Sorprendentemente, in tutti i recenti studi che hanno valutato il residuo tumorale postoperatorio con risonanza magnetica pesata in T2 / FLAIR, a una resezione più aggressiva conseguiva un significativo miglioramento dell'OS rispetto al semplice debulking o biopsia. Per di più, quando non erano visibili segnali anomali alla risonanza magnetica di controllo (si parla quindi di resezione completa), i pazienti avevano un OS significativamente più lungo rispetto ai pazienti con anomalie residue. Inoltre, anche nella rimozione incompleta del tumore (specialmente nella resezione subtotala con un volume residuo di circa 10 ± 5 cc), pazienti sottoposti a una maggiore resezione tumorale avevano un OS significativamente più lungo.

In conclusione, possiamo quindi affermare che un tale impatto sull'OS è dovuto al fatto che la chirurgia è in grado di ritardare l'avanzamento istologico; di conseguenza il volume del residuo tumorale è un utile fattore predittivo di trasformazione maligna⁵⁰.

- *Supratotal resection*

Nonostante la forte correlazione tra resezione totale basata sulla risonanza magnetica e trasformazione maligna/sopravvivenza, un recente studio ha mostrato che, utilizzando campioni bioptici all'interno e al di là delle zone anomale definite dalla RM, la metodica strumentale convenzionale ha sottovalutato l'effettiva estensione spaziale tumorale, infatti le cellule tumorali erano presenti oltre l'area definita come anomala dal segnale della RM.

È interessante notare che è stato suggerito che una resezione estesa al di là dei margini di queste anomalie definite dall'imaging RM possa migliorare l'esito dei gliomi di basso grado. Infatti, recenti studi riferiscono come una resezione "sovratotale" (cioè l'estensione della resezione oltre l'area

definita dalle anomalie di segnale alla RM), eseguita in 15 pazienti portatori di un glioma di basso grado in regioni cerebrali "non eloquenti", abbia evitato la trasformazione maligna con un follow-up medio di 35,7 mesi⁵².

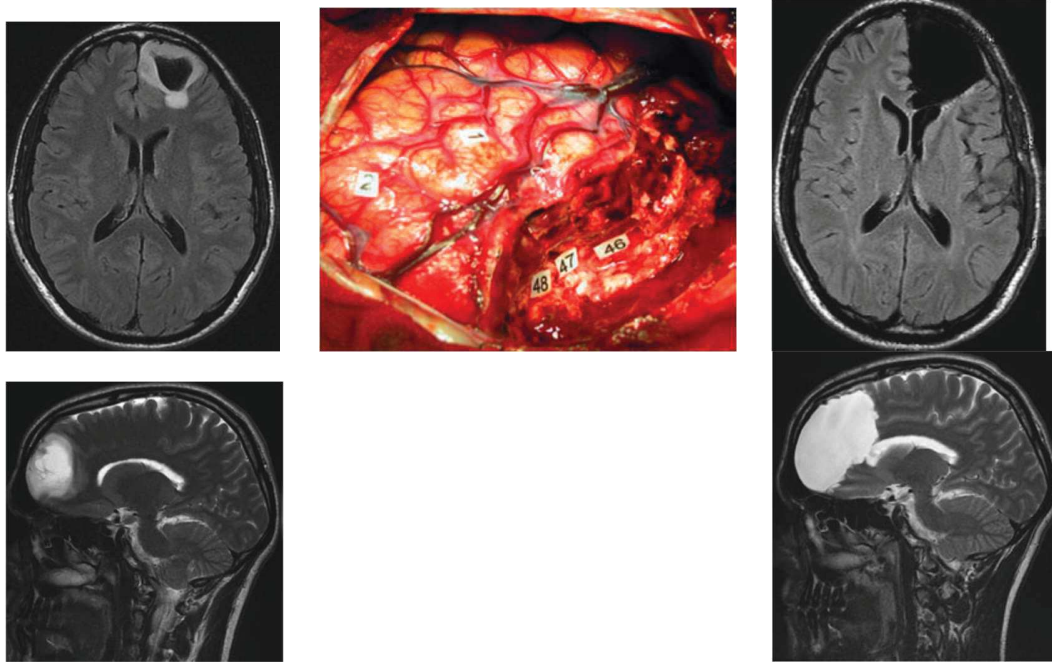


Figura 13 Resezione sovratotale effettuata considerando le aree funzionali evidenziate con dTCS. A sinistra, RM preoperatoria; al centro, fotografia intraoperatoria; a destra, RM postoperatoria che mostra una resezione estesa alle zone anomali alla RM.

4.2.1 Neuronavigazione

La neuronavigazione è un sistema passivo intraoperatorio il cui scopo principale è quello di individuare la posizione esadimensionale dello strumento chirurgico così da registrare la cornice di coordinate del sensore di posizione con alcune immagini 3D realizzate in preparazione dell'intervento, con l'aiuto di fiducials (o landmarks) anatomici e così ottenere, rappresentata in tempo reale, la posizione dello strumento operatorio sovrapposta alle immagini anatomiche preoperatorie. La neuronavigazione consente così al chirurgo di utilizzare le informazioni ottenute da studi di imaging preoperatorio durante l'intervento chirurgico.

Il neuronavigatore aiuta, inoltre, nella scelta dell'approccio chirurgico più indicato per la lesione intra-assiale in oggetto. Le immagini sulle quali il neuronavigatore traccia l'approccio chirurgico

possono essere sia di studi TC che RMN. La scelta delle immagini più appropriate è di estrema importanza, se si considera, per esempio, che i gliomi di basso grado sono meglio definibili nelle sequenze T2-pesate alla RMN.

La possibilità di combinare gli studi funzionali relativi al tensore di diffusione consente di ottenere dati rilevanti nel momento in cui si pianifica un approccio chirurgico. L'integrazione dei dati funzionali preoperatori estratti dalla RMN funzionale è diventata una pratica routinaria nella chirurgia delle lesioni adiacenti alle aree eloquenti del parenchima cerebrale, in modo da cercare di evitare l'insorgenza di deficit postoperatori. Insieme alle aree corticali eloquenti, durante la procedura chirurgica, è importante anche evitare le strutture profonde. Le immagini realizzate sfruttando la trattografia aiutano il chirurgo a capire le connessioni, la localizzazione dei fasci di fibre e la loro relazione con l'anatomia corticale ed i disordini cerebrali.

Nella pratica chirurgica il sistema di neuronavigazione consta di un sistema per tracciare la posizione del paziente e dello strumentario chirurgico, uno schermo utile per le immagini radiologiche, accessori necessari alla neuronavigazione (come sonde e supporti di riferimento) e una struttura principale che contiene il computer ed altri componenti elettronici ^{53,54}.



Figura 14 Neuronavigazione.

4.2.2 Tecniche di imaging intraoperatorio

- Risonanza magnetica intraoperatoria

Il principale limite della neuronavigazione è la sua inesattezza al fine della resezione, dovuta principalmente allo spostamento del cervello a livello intraoperatorio a causa del drenaggio del liquido cerebrospinale e della resezione tumorale. L'acquisizione di una nuova scansione a livello intraoperatorio consente di correggere lo spostamento del cervello e di identificare efficacemente il tumore residuo, con conseguente maggiore EOR di gliomi di alto e basso grado, con tassi di resezione totali del 75,6-96%. Clinicamente, questo è stato correlato con risultati migliori e con una sopravvivenza libera da progressione più lunga di 226 giorni, in pazienti con resezione completa, rispetto a 119 giorni nei pazienti con resezione incompleta e nessun aumento del tasso di nuovi deficit neurologici. Gli svantaggi di questa tecnica, tuttavia, includono l'alto costo iniziale dello scanner, nonché l'aumento della durata della procedura^{34,54}.

- Navigazione con ultrasuoni intraoperatori

Contrariamente alla risonanza magnetica intraoperatoria, l'uso degli ultrasuoni a livello intraoperatorio non richiede una camera operativa speciale, né aumenta significativamente la durata della procedura. Consente un'accurata localizzazione del tumore e può essere utilizzata ripetutamente durante l'intervento per seguire l'avanzare della resezione. Dall'80% al 100% dei gliomi di basso grado sono facilmente identificati mediante l'utilizzo dell'ecografo, consentendo inoltre la discriminazione tra tessuto normale e tessuto patologico⁵⁵. La grande sfida dell'utilizzo degli ultrasuoni intraoperatori si riferisce alla difficile interpretazione dell'immagine e alla presenza di artefatti prodotti dal sangue e dall'aria. Per superare questi limiti, può essere utilizzata l'integrazione con il neuronavigatore, basato sulla risonanza magnetica, l'uso di differenti sonde ad ultrasuoni e l'aggiunta di mezzo di contrasto, così da ridurre al minimo gli artefatti e facilitare l'interpretazione delle immagini⁵⁶.

- La spettroscopia Raman

Mentre la fluorescenza è utile per delineare la lesione, l'assorbimento delle molecole fluorescenti è abbastanza variabile. La spettroscopia Raman analizza le proprietà fisiche dei tessuti all'interno della cavità di resezione ed è in grado di identificare i tessuti contenenti cellule tumorali in tempo reale durante l'intervento chirurgico. A causa infatti della maggiore cellularità, i tessuti in cui si è infiltrato il tumore producono un segnale diverso dal normale cervello o dalla sostanza bianca. Studi su modelli animali e tessuti congelati hanno dimostrato la capacità della spettroscopia Raman di distinguere tessuto cerebrale normale da quello tumorale. Inoltre, con lo sviluppo di una sonda palmare integrata con il neuronavigatore, questo sistema ha il potenziale di fornire una diagnosi accurata di tessuto infiltrato da tumore a livello intraoperatorio. Mentre questo sistema è ancora sotto studio per la sua validità, i primi rapporti sull'uso intraoperatorio hanno indicato un tasso di specificità e sensibilità > 90% nel rilevare il tessuto cerebrale interessato da tumore³⁴.

4.2.3 Stimolazione corticale diretta (Direct cortical stimulation - DCS)

I dispositivi di imaging intraoperatorio consentono al chirurgo di visualizzare importanti strutture anatomiche e identificare il residuo tumorale; tuttavia non forniscono informazioni funzionali.

La diretta stimolazione elettrica della superficie cerebrale e della sostanza bianca subcorticale è stata utilizzata per molti decenni per identificare aree cerebrali eloquenti che non devono essere intaccate dalla resezione tumorale. L'uso della DCS consente una migliore EOR, con il risultato di avere una resezione completa nel 75% dei tumori (contro il 58% senza DCS); il suo utilizzo è inoltre associato ad un minor rischio di deficit neurologici postoperatori (3,4% contro 8,2% senza). La procedura più comune utilizza un generatore costante di corrente in grado di produrre un impulso elettrico sotto forma di onda monofasica di durata pari a 0,2-0,5 msec. Due modalità di stimolazione elettrica sono attualmente utilizzate. Il protocollo a bassa frequenza fornisce treni di impulsi a una frequenza di 50-60 Hz, ed è comunemente usato nei pazienti svegli. Taniguchi et al. hanno sviluppato un protocollo di stimolazione ad alta frequenza che eroga un treno di cinque impulsi a una frequenza di 350–500 Hz, che ha permesso la stimolazione corticale motoria in

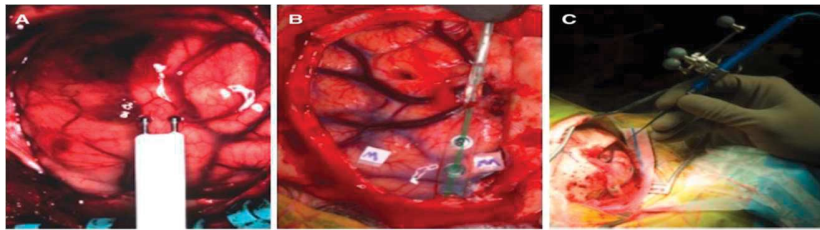


Figura 15 Strumenti utilizzati per la stimolazione elettrica corticale e il mappaggio sottocorticale. A) Sonda bipolare ad alta precisione; B) Quattro elettrodi contenuti all'interno di una matrice di silicone, utilizzati per l'identificazione del solco centrale e la continua registrazione per il monitoraggio intraoperatorio della funzione motoria e per l'individuazione di attività elettrica; C) Sonda monopolare utilizzata per il mappaggio corticale e sottocorticale, può essere registrata al neuronavigatore.

pazienti anestetizzati⁶⁴. Per fornire la corrente per DCS ci sono due tipi di sonde disponibili: bipolare e monopolare. La sonda monopolare fornisce la corrente in maniera radiale, fatto che consente di coprire un'area maggiore e stimolare bersagli più lontani dalla

sonda. La sonda bipolare, d'altra parte, consiste di due elettrodi, un anodo e un catodo, separati da 5-10 mm. La corrente è focalizzata tra le punte degli elettrodi, il che consente un'elevata precisione di stimolazione, ma ha un rischio maggiore di provocare convulsioni.

Le due principali aree funzionali che sono frequentemente mappate e monitorate a livello intraoperatorio includono la funzione motoria e quella del linguaggio. Inoltre, è altrettanto importante identificare vie neurali subcorticali, oltre a identificare aree corticali eloquenti, per evitare l'insorgenza di nuovi deficit neurologici.

Le seguenti sezioni evidenziano i dettagli delle mappature dell'area motoria e del linguaggio.

4.2.4 Monitoraggio e mappaggio motorio

Potenziali evocati somato-sensoriali (SSEP)

La mappatura della corteccia motoria primaria può essere condotta in paziente sveglio o addormentato. Numerosi punti di riferimento anatomici sono utilizzati per l'identificazione della corteccia motoria primaria, compreso il giro frontale superiore per localizzare il solco precentrale. I potenziali evocati somatosensoriali (SSEP) possono essere usati a livello intraoperatorio per identificare in maniera indiretta il solco centrale. Ciò fornisce un modo semplice e non invasivo di identificare accuratamente la corteccia motoria primaria in oltre il 90% dei pazienti e può essere condotto in anestesia generale⁵⁷.

Stimolazione corticale diretta

Oltre agli SSEP, la DCS può essere utilizzata per identificare la corteccia motoria. In pazienti svegli viene spesso utilizzata una stimolazione a bassa frequenza usando una sonda bipolare. Tuttavia, l'uso della tecnica con la sonda monopolare è ugualmente efficace e richiede una quantità minore di corrente minimizzando così il rischio di convulsioni.

La stimolazione sull'area motoria primaria produce movimenti clonici, mentre la stimolazione sulla corteccia motoria supplementare richiede una più lunga somministrazione di stimoli per produrre movimento e provoca una contrazione tonica, permettendo così una differenziazione funzionale delle aree⁵⁸.

Potenziali evocati motori (cortical motor evoked potential – cMEP)

Una volta identificata l'area motoria primaria, la funzione motoria può essere monitorata continuamente utilizzando i potenziali evocati motori. Viene posizionata una piccola striscia di 4–8 elettrodi sopra la corteccia motoria e viene condotta una stimolazione monopolare (attraverso uno dei contatti) a intervalli regolari durante la resezione del tumore.

Monitorare l'ampiezza e la quantità di energia richiesta per sollecitare la risposta motoria consente al chirurgo di monitorare l'integrità delle vie motorie. La diminuzione dell'ampiezza maggiore del 50% o la necessità di aumentare la corrente più di 4 mA per mantenere la stessa ampiezza è un forte indice di potenziale compromissione delle fibre corticali discendenti.

Il reversibile declino dei cMEP è associato a un reversibile deficit neurologico post-operatorio. Se i segnali cMEP sono persi o permanentemente diminuiti, il paziente sperimenterà un nuovo deficit neurologico postoperatorio. Pertanto, il monitoraggio dei cMEP ha un alto valore predittivo rispetto al risultato neurologico, ma ha un valore di monitoraggio limitato in quanto solo il 60% delle diminuzioni dei cMEP è reversibile.

Nonostante le registrazioni inalterate dei cMEP durante l'intervento chirurgico, circa il 4,5% dei pazienti si è svegliato con un nuovo deficit neurologico. In questi casi, il deficit neurologico era determinato da un insulto ischemico o dalla formazione di un ematoma postoperatorio. Pertanto, il tasso di falsi negativi nel monitoraggio di cMEP è considerato essere essenzialmente zero, sottolineando così l'importanza di questa tecnica nel migliorare la resezione di tumori vicino alle vie motorie^{59,60}.

Stimolazione subcorticale

È stata recentemente riconosciuta l'importanza della mappatura delle fibre subcorticali. L'imaging preoperatorio, in particolare DTI, può aiutare a prevedere la relazione tra tumore e tratto subcorticale discendente (CST). Intraoperatoriamente, tuttavia, non appena il tumore viene asportato, le fibre si spostano in una direzione imprevedibile, rendendo qualsiasi navigazione intraoperatoria imprecisa. La stimolazione diretta elettrica invece si è dimostrata accurata nell'identificazione della posizione del CST intraoperatoriamente. Per la stimolazione subcorticale, si è dimostrato efficace nell'identificare i tratti motori discendenti un protocollo ad alta frequenza con una sonda monopolare. L'intervallo delle correnti è impostato tra 1 e 20 mA. Inoltre, la quantità di corrente necessaria per generare potenziali evocati motori è stata correlata con la distanza fisica dei tratti. È stata dimostrata una relazione lineare con 1 mA di stimolazione corrispondente a 1 mm di distanza⁶¹. Una distanza maggiore rispetto alla stimolazione con 5 mA ha dimostrato di essere sicura per prevenire nuovi deficit neurologici permanenti postoperatori. Alcuni centri tuttavia incoraggiano la resezione fino a 1 mA di stimolazione, riportando questi, solo nel 3% dei casi, un deficit neurologico postoperatorio dopo i 3 mesi. Complessivamente, la stimolazione elettrica diretta delle fibre subcorticali rimane il gold standard per mappare in maniera accurata la posizione del CST al fine di evitare lesioni⁶².



Figura 16 Immagine intraoperatoria a seguito di resezione di glioma. Bersagli corticali che mostrano la corteccia motoria primaria e somatosensoriale identificata usando DCS.

4.2.5 Valutazione del linguaggio ed “awake surgery”

La craniotomia su paziente sveglio ai fini della localizzazione della corteccia del linguaggio è comunemente impiegata in molti centri, in quanto ha dimostrato in un minor numero di interventi la presenza di deficit postoperatori permanenti a carico del linguaggio e ha migliorato l'estensione

della resezione del tumore⁶³. La corretta selezione del paziente è una fase fondamentale per massimizzare la sicurezza perioperatoria e garantire un risultato ottimale. Diversi fattori sono stati identificati in quanto associati ad aumentato rischio perioperatorio. Controindicazioni assolute a una craniotomia con paziente sveglio includono una tosse persistente, emiplegia con assenza di funzione motoria antigravitaria, pazienti con grave disfasia e grandi tumori con effetto massa e conseguente spostamento della linea mediana di oltre 2 cm.

Pazienti obesi, con storia psichiatrica e / o grave ansia, convulsioni intraoperatorie, fumatori cronici o casi di reintervento (con ampie cicatrici durali) sono state identificati come potenziali fattori di rischio per una craniotomia su paziente sveglio⁵⁴.

In letteratura si registrano due principali metodologie di approccio a questa craniotomia. Si parla di:

- Awake-awake-awake
- Asleep-awake-asleep

Focalizzandoci sulla procedura asleep-awake-asleep, questa prevede la somministrazione di midazolam in bolo seguita dalla infusione continua di ramifentanil e di propofol⁶⁴. Il ramifentanil e il propofol, in seguito, vengono arrestati circa 5-10 minuti prima del mappaggio intraoperatorio per poi essere ripresi al termine dello stesso. Prima dell'inizio dell'operazione i pazienti vengono ventilati con maschera laringea o con tubo endotracheale; questi dispositivi sono rimossi prima del mappaggio e riposizionati nel momento in cui si va ad addormentare nuovamente il paziente.

Circa 5 minuti prima dell'incisione si fa una infiltrazione locale di lidocaina all'1% con 1:200000 di epinefrina. L'epinefrina è aggiunta per indurre vasocostrizione con l'obiettivo di incrementare l'emostasi, ridurre la tossicità locale e di prolungare il tempo di azione dell'anestetico.

Una volta completati tali processi si effettua la craniotomia. Ad oggi grazie alla individuazione pre operatoria della lesione, con tecniche come la neuronavigazione e la risonanza magnetica, siamo in grado di effettuare delle minime craniotomie in corrispondenza dell'area interessata. Questi fori risultano nella maggior parte dei casi sufficienti per consentire un adeguato mappaggio corticale. In questa fase dell'intervento il paziente viene risvegliato e inizia la procedura di mappaggio. Solitamente viene effettuata una stimolazione bipolare a 100 µs con una frequenza di 50 Hz utilizzando una sonda a due punte distanziate da 6-10 mm. In ogni area indagata si fanno tre

stimolazioni e affinché il test risulti positivo è necessaria una risposta in almeno due delle tre stimolazioni. Ogni sito viene controllato per 2-3 s se si tratta di area motoria o sensoriale, e per 3-4 s se si tratta dell'area del linguaggio⁶⁵.

La valutazione delle varie aree naturalmente è differente. Per quanto riguarda la valutazione del linguaggio, al paziente viene chiesto di contare, nominare oggetti o eseguire attività semantiche durante la stimolazione. Le aree di arresto vocale sono contrassegnate posizionando una etichetta sterile. La sua valutazione rappresenta una tappa fondamentale del monitoraggio. La rilevazione deve necessariamente essere preceduta da una valutazione della stessa funzione nel setting pre-operatorio. Questo ha lo scopo di individuare sia pazienti non eleggibili per problemi come la disfasia maggiore, sia di scegliere quei disegni che il paziente riconosce facilmente e rapidamente e che pertanto saranno proposti durante l'intervento.

Tradizionalmente, la mappatura del linguaggio era limitata alle sole zone corticali. Di recente, un migliore apprezzamento dell'importanza di identificare percorsi subcorticali coinvolti nelle funzioni linguistiche ha fatto sì che si procedesse verso una mappatura sottocorticale condotta in modo simile alla stimolazione corticale.

In conclusione, l'utilizzo della craniotomia a paziente sveglio si è dimostrato di grande utilità nella resezione totale di LGG principalmente localizzati in aree non eloquenti. L'obiettivo sarà quello di eliminare la trasformazione anaplastica e ritardare l'uso delle terapie adiuvanti ⁵⁴.

4.2.6 Il ruolo della biopsia

Attualmente, le indicazioni alla biopsia sono molto limitate nel glioma di basso grado. In effetti, combinando dati provenienti dalla clinica e dall'imaging, la diagnosi di glioma è possibile nella stragrande maggioranza dei casi. Pertanto, l'obiettivo principale dell'esame neuropatologico è quello di dare il grado effettivo al glioma. Tuttavia, esiste un rischio elevato di effettuare un errore di campionamento. L'attribuzione di un grado superiore ai gliomi di grado I dell'OMS si verifica in circa l'11% dei casi e il declassamento dei gliomi di grado III dell'OMS si verifica nel 28% dei casi. Al contrario, la massima resezione del glioma di basso grado fornisce una quantità più ampia di tessuto tumorale e aumenta quindi l'affidabilità della diagnosi istologica e del grading. Inoltre, la biopsia non ha alcun impatto terapeutico⁶⁶.

Perciò, proprio perché sussiste ancora il rischio del 2% di deficit permanente dopo biopsia stereotassica MRI-guidata, la sua indicazione in caso di presunto glioma di basso grado coincide essenzialmente con una controindicazione per la chirurgia. Oltre ai pazienti che non vogliono o che non sono in grado di sottoporsi a resezione chirurgica per motivi medici, la biopsia può essere principalmente considerata nelle lesioni diffuse, come gliomatosi, o quando la resezione subtotale non è possibile a priori. La previsione prechirurgica può essere ottimizzata mediante l'uso di una mappa probabilistica che calcoli il residuo postoperatorio, basato sul calcolo del residuo tumorale dopo resezione rispettando i limiti funzionali; questa rappresentazione consente una stima preoperatoria dell'EOR atteso, con un tasso di successo dell'82%⁶⁷.

4.3 Radioterapia

Mentre la comprensione della recente classificazione molecolare dei gliomi rappresenta un'importante conferma del gruppo eterogeneo di neoplasie maligne, questo ha ancora un enorme e incerto impatto sulla radioterapia. L'attuale trattamento per i gliomi di basso grado si basa su studi randomizzati e principalmente utilizza fattori clinici, come l'età e l'estensione della resezione per determinare chi può beneficiare di terapie adiuvanti locali e sistemiche. Il rapporto sui risultati a lungo termine del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9802 ha portato a un nuovo standard di assistenza nella gestione di pazienti con glioma di basso grado ad alto rischio. Inizialmente, nel rapporto sui risultati del 2012, non erano state apprezzate differenze in quanto a sopravvivenza e progressione. Successivamente, con un follow-up continuo, è emerso un sicuro vantaggio della radioterapia postoperatoria immediata sulla progressione libera da malattia, nonché un vantaggio nell'aggiunta della chemioterapia con procarbazine, lomustina e vincristina alla radioterapia per i gliomi di basso grado ad alto rischio⁶⁸.

4.3.1 Dose

Contrariamente a diversi studi passati che non hanno dimostrato alcun beneficio di dosi superiori a 45-50,4 Gy, evidenze retrospettive suggeriscono che le dosi <50 Gy sono potenzialmente

associate a prognosi inferiore in pazienti con resezione incompleta⁶⁹. Olson et al. esaminarono 106 pazienti con glioma di basso grado che sono stati trattati tra 48 e 65 Gy e non hanno trovato una precisa dose con un fattore predittivo significativo in termini di sopravvivenza. Per di più recenti studi indicano come dosi radioterapiche che vanno dai 45 ai 54 Gy siano efficaci, sicure e ben tollerate nei pazienti con glioma di basso grado e sono attualmente raccomandate⁷⁰.

4.3.2 Timing

RTOG 9802 ha definito ad alto rischio quelli con età ≥ 40 anni e qualsiasi estensione della resezione e età <40 anni e resezione subtotale o biopsia. Pazienti che soddisfavano questi criteri sono stati sottoposti subito a RT $\pm$ PCV. Pazienti che non presentavano questi criteri sono stati messi sotto osservazione.

Allo stato attuale, i pazienti che possiedono i criteri di alto rischio sono dei ragionevoli candidati alla radioterapia. In futuro, le caratteristiche molecolari e genomiche forniranno una migliore comprensione di quale paziente dovrebbe ricevere un trattamento adiuvante immediato⁶⁸.

I dati sono meno chiari per quanto riguarda la terapia adiuvante immediata per i pazienti che non presentano un glioma di basso grado ad alto rischio (ovvero età ≤ 40 e resezione totale del tumore). Shaw et al., esaminarono i pazienti arruolati nello studio RTOG 9802 e scoprirono che i tassi complessivi di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 2 e 5 anni erano rispettivamente dell'82 e del 48%. Notarono quindi che i fattori predittivi per una PFS minore includevano un diametro del tumore preoperatorio ≥ 4 cm, tipo istologico (astrocitoma o oligoastrocitoma) e residuo post-operatorio ≥ 1 cm alla risonanza magnetica. I pazienti con 1–2 cm di malattia residua avevano una ricorrenza tumorale del 68%; un residuo di malattia >2 cm era associato ad un tasso di recidiva dell'89%. Conclusero quindi che questi pazienti possono potenzialmente beneficiare della radioterapia post-operatoria data la loro alta propensione alla recidiva⁷¹.

4.3.3 Radioterapia stereotassica (SRT) e Radiochirurgia (SRS)

La maggior parte dei gliomi di basso grado sono trattati con tecniche di radioterapia tridimensionali aventi l'obiettivo di coprire il 95–100% del PTV (planning target volume).

La radioterapia stereotassica (SRT) e la radiochirurgia (SRS) utilizzano un'immagine precisa per orientarsi, immobilizzazione e tecniche di erogazione del trattamento per erogare alte dosi di radioterapia frazionata lasciando liberi piccoli margini di PTV.

SRS e SRT non sono considerati un trattamento standard nei pazienti con glioma senza precedente radioterapia. Inoltre, a causa della diffusione microscopica del tumore, i margini a rischio di disseminazione (CTV) sono ampi e spesso il trattamento del margine risulterebbe non sicuro per le alte dosi. Tuttavia, nel contesto di una recidiva o di un'area precedentemente irradiata, SRS e SRT sembrano essere ragionevoli opzioni⁷².

4.3.4 Valutazione della risposta

Mentre sono stati convalidati solidi strumenti di valutazione della risposta nei gliomi di alto grado, una standardizzazione dei criteri di risposta nei pazienti con glioma di basso grado è più difficile. Ciò è dovuto in parte alla relativa rarità dei gliomi di basso grado rispetto a quelli di alto grado e alla grande variabilità dei tempi di radioterapia dopo resezione. Una valutazione accurata della risposta alla radioterapia è fondamentale per distinguere tra recidiva, necrosi da radiazioni o pseudoprogressione⁷³.

Circa il 20% dei pazienti con neoplasia sviluppa pseudoprogressione dopo la radioterapia. Lin et al. hanno scoperto che la presenza di un codelezione 1p19q nell'irradiazione dei pazienti con oligodendroglioma e con oligoastrocitoma conferisce una riduzione di 10 volte del rischio di sviluppare una pseudoprogressione. Questo è in contrasto con il glioma di alto grado, dove la metilazione della MGMT è associata ad un aumentato rischio di pseudoprogressione⁷⁴.

Si pensa che la pseudoprogressione possa essere correlata all'espressione di p53, che in genere è sovraespresso nei gliomi di alto grado MGMT metilati e sottoespresso nei gliomi di basso grado con codelezione di 1p19q⁷⁵.

4.4 Chemioterapia

La chemioterapia si sviluppò nonostante molte limitazioni teoriche (chemoresistenza intrinseca, difficoltà di accesso al sito tumorale, basso numero di molecole disponibili), dapprima subentrata in caso di progressione dopo trattamenti convenzionali e poi più di recente entrata in gioco nella storia della malattia e in stretto rapporto con la chirurgia. Negli ultimi 5 anni, questa modalità terapeutica ha confermato il suo ruolo e beneficio nei gliomi di basso grado e ha dimostrato il suo impatto sulla sopravvivenza.

Attualmente, due strategie risultano valide: monochemioterapia con temozolomide o associazione vincristina + procarbazina + lomustina; la temozolomide offre il vantaggio di una migliore tolleranza a breve e medio termine. Complicanze gravi (mielodisplasia, leucemia) rimangono rare. Il limite è chiaramente dettato dalla ricrescita del tumore nei mesi successivi all'interruzione della terapia, fatto che fa discutere sull'estensione della durata del trattamento. Nonostante questo, la chemioterapia fornisce il controllo del tumore per lunghi periodi fino a diversi mesi o anni dopo l'interruzione del trattamento.

L'effetto della chemioterapia tuttavia varia a seconda del tipo istologico di tumore. L'oligodendroglioma risulta essere il più chemiosensibile⁶⁴. La risposta al trattamento con procarbazina+lomustina+vincristina è maggiore nei pazienti con oligodendroglioma rispetto a quelli affetti da astrocitoma⁷⁶. L'impatto della codelezione 1p-19q è un fattore prognostico indipendente e un marker predittivo nei tumori oligodendrogliali. Questo è stato confermato da uno studio fatto su pazienti che presentavano tale codelezione e nei quali il trattamento con temozolamide aumentava sia la progressione libera da malattia sia la sopravvivenza in generale.

In ogni caso, sappiamo che la chemioterapia consente una riduzione del volume tumorale nella stragrande maggioranza dei casi, migliora i sintomi neurologici, in particolare l'epilessia e migliora indirettamente PFS e OS. E' stato anche dimostrato che questo trattamento potrebbe fungere da "letto della chirurgia" consentendo la realizzazione di un'escissione subtotalo o totale, di cui conosciamo l'impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita. Quindi la chemioterapia potrebbe migliorare direttamente o indirettamente la sopravvivenza dei pazienti e preservare o addirittura migliorare la qualità della vita⁷⁷.

CAPITOLO 5 - OUTCOME CLINICO

La sopravvivenza globale a 5 anni varia dal 58% al 72%, tuttavia si tratta di tumori che hanno una tendenza a crescere in modo costante ed evolvere frequentemente in senso anaplastico.

I gliomi di basso grado hanno una sopravvivenza libera da malattia a 5 e 10 anni rispettivamente del 50% e del 12%. In particolare, per gli oligodendrogliomi si registra una sopravvivenza mediana di 16.7 anni⁷⁰, l'astrocitoma diffuso è invece caratterizzato da una sopravvivenza mediana che va dai 5 ai 10 anni.

La chirurgia consente il controllo delle crisi in una significativa porzione di gliomi di basso grado trattati. La resezione totale era il più forte fattore predittivo di guarigione dalle crisi in un follow-up post-operatorio a 6 mesi. Questi risultati sono notevolmente migliorati nel tempo a seguito del maggiore utilizzo di nuove modalità d'imaging preoperatorio, tecniche intraoperatorie di mappatura cerebrale e l'intervento chirurgico con paziente sveglio che consentono una maggiore aggressività nella resezione preservando le aree eloquenti.

Recentemente il concetto di resezione "sopratotale" è stato messo in correlazione con un migliore controllo delle crisi⁷⁸.

5.1 Plasticità cerebrale

Un concetto importante affrontato particolarmente negli ultimi anni è quello della plasticità cerebrale. Questa è un processo continuo che consente il rimodellamento a breve, medio e lungo termine delle mappe neuronosinaptiche, per ottimizzare il funzionamento delle reti cerebrali. La plasticità svolge un ruolo fondamentale durante la filogenesi, durante l'ontogenesi con l'elaborazione di nuovi circuiti indotti dall'apprendimento e dal mantenimento delle reti neurali; dopo un danno al sistema nervoso periferico o centrale con rimodellamento funzionale alla base del recupero clinico parziale o completo⁷⁹. Prendendo in considerazione quest'ultimo punto, la plasticità sembra che venga stimolata dalla crescita dei gliomi di basso grado che, per quanto sia bassa, è pur sempre un fenomeno costantemente attivo. Con questa visione si vuole sorpassare o comunque integrare il concetto di segregazione funzionale fra le varie aree del cervello focalizzandoci più sulla connettività tra di esse. Siamo ora in grado di comprendere le ragioni del buon recupero funzionale post resezione in quei pazienti che presentavano una localizzazione

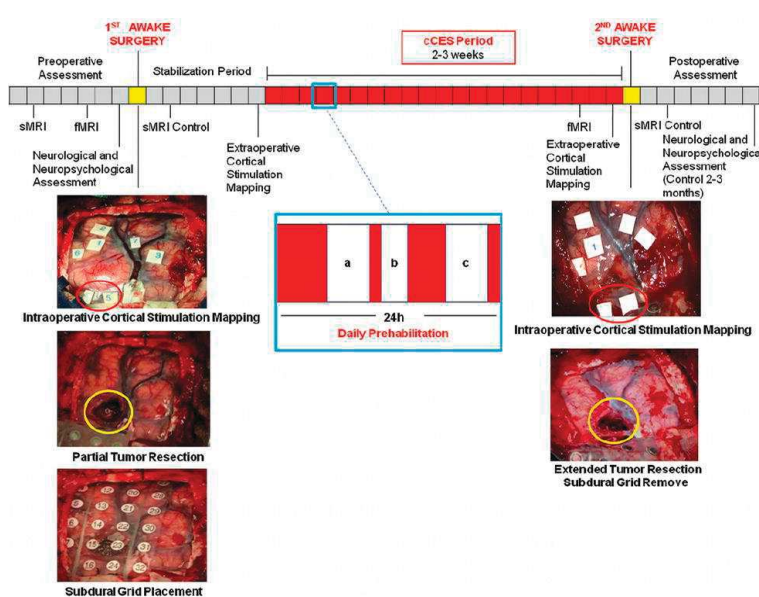


Figura 17 I pazienti sono stati sottoposti a valutazione preoperatoria con sMRI, fMRI e test neurologici e neuropsicologici e poi sMRI e ECSM dopo la prima "awake surgery" (con resezione di tessuto tumorale non funzionale). Durante la chirurgia veniva impiantata una griglia. Successivamente, sono stati applicati cCES e riabilitazione giornaliera per 2 o 3 settimane continuamente. Sono state poi effettuate una nuova fMRI, ECSM e una nuova "awake surgery". Il secondo atto chirurgico ha permesso una maggior estensione della resezione.

tumorale in aree eloquenti⁸⁰. Infatti il rimodellamento indotto dalla resezione chirurgica è stato studiato direttamente con la risonanza magnetica postoperatoria dopo il completo recupero funzionale (ovvero, le prestazioni di quel paziente hanno raggiunto il livello preoperatorio). In particolare, i pazienti sono stati esaminati dopo resezione del glioma di basso grado localizzato nell'area motoria supplementare (SMA). In confronto alle immagini effettuate a livello preoperatorio, la fMRI postoperatoria ha mostrato attivazioni all'interno della SMA e all'interno della corteccia

premotoria controlaterale alla lesione. Questi dati supportano l'idea che il recupero post-chirurgico si basi in parte sull'attivazione delle aree omologhe dell'emisfero controlaterale⁸¹.

Recenti osservazioni hanno inoltre suggerito come inizialmente la resezione parziale possa essere seguita dalla resezione totale del tumore pochi mesi o anni dopo, a causa del rimodellamento funzionale a lungo termine indotto dall'iniziale chirurgia. Come già discusso, la chirurgia induce meccanismi compensativi che reclutano reti latenti. Questa riorganizzazione funzionale può fornire una base per un secondo intervento chirurgico, che potrebbe estendere la resezione iniziale senza provocare sequele neurologiche⁸².

CAPITOLO 6 - OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare i fattori prognostici associati con la sopravvivenza globale (OS, Overall Survival) e la sopravvivenza libera da progressione (PSF, Progression Free Survival) nei pazienti operati per glioma di basso grado.

Nel dettaglio sono stati analizzati:

- i parametri clinici nelle fasi preoperatorie e postoperatorie (follow up a 12 mesi dall'intervento chirurgico e ultimo follow-up);
- la variante istologica dei gliomi di basso grado;
- l'eventuale utilizzo di metodiche intraoperatorie;
- la somministrazione di chemioterapia e/o radioterapia concomitante adiuvante/i;
- l'indice di proliferazione Ki67/Mib-1;
- comparsa di deficit e/o complicanze dopo intervento chirurgico;
- entità della resezione chirurgica (totale o sub-totale);
- presenza/assenza di recidiva di malattia.

CAPITOLO 7 - MATERIALI E METODI

Il seguente lavoro di tesi si basa sulla raccolta retrospettiva dei dati clinico-radiologici e sulla revisione dei referti istologici dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per glioma cerebrale di basso grado presso la Clinica di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria – Ospedali Riuniti di Ancona tra Febbraio 2009 e Dicembre 2018. Sono stati inclusi nello studio esclusivamente pazienti con diagnosi di glioma cerebrale di basso grado, escludendo tutti coloro che avessero presentato all'esame istologico foci di neoplasia gliale di alto grado.

Per individuare i gliomi di basso grado è stata utilizzata la classificazione WHO delle neoplasie (ultima revisione del 2016). Essa prevede la stratificazione delle neoplasie sulla base del grading istologico e, nello specifico, suddivide i gliomi in quattro gradi crescenti di progressione maligna. L'assegnazione del grado di malignità si basa su come la massa appare all'esame microscopico. I criteri che in tale setting vengono utilizzati sono rappresentati dalla atipia cellulare, dal tasso di crescita (indice mitotico), dal tasso di morte cellulare e dal potenziale di neoangiogenesi e necrosi, quest'ultimi valutati in base ai margini del tumore e al flusso ematico. I tumori di grado I vengono identificati in quanto entità a lenta crescita e dall'aspetto istologico pressoché normale. Quelli di grado II, sebbene conservino un ritmo di crescita basso, iniziano ad avere atipie istologiche e mostrano tendenza alla progressione e recidiva. Infine nei gradi III e IV sono comprese le neoplasie francamente maligne che mostrano atipie cellulari, infiltrazione dei margini e processi di neo vascolarizzazione importanti. Delle neoplasie prese in considerazione abbiamo valutato i principali parametri immunoistochimici e come essi si distribuiscono, per poter poi effettuare un confronto con quelli che sono i dati della letteratura. Il parametro che viene preso principalmente in considerazione è rappresentato dal MIB-1/Ki-67. Il ki67 è una proteina nucleare non istonica espressa da un gene presente sul braccio lungo del cromosoma 10 di cellule in proliferazione, che in laboratorio viene analizzata mediante immunoistochimica, utilizzando specifici anticorpi monoclonali come appunto il MIB-1. Essa rappresenta un indice di proliferazione della neoplasia e nei gliomi di basso grado tendenzialmente si mostra inferiore al 5%. Successivamente, sono stati inclusi quei pazienti dei quali si disponeva di una completa documentazione clinico-strumentale e di dati certi di follow-up. Da questa revisione abbiamo ottenuto ed arruolato nello studio un totale di 26 pazienti sottoposti a procedura neurochirurgica per lesione gliale cerebrale di basso grado. Per

tutti i pazienti sono state considerate la sopravvivenza globale (OS, Overall Survival) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS, Progression Free Survival).

Il periodo di follow-up per l'analisi della OS è stato definito come l'intervallo tra la data del primo intervento chirurgico e la data dell'eventuale decesso (o, per i pazienti ancora viventi, la data dell'ultimo follow-up). Il periodo di follow-up per l'analisi della PFS è stato definito come l'intervallo tra la data del primo intervento e la data in cui le immagini degli studi RMN dimostravano la presenza di una recidiva/progressione della lesione tumorale. Il follow-up minimo è stato non inferiore a 1 anno, il massimo di 11 anni con una media di 5 anni e mediana di 6 anni.

7.1 Materiale clinico

I dati anagrafici dei pazienti e quelli relativi al tipo di esordio clinico sono stati studiati insieme alla valutazione neurologica preoperatoria e postoperatoria (Karnofsky Performance Status, KPS), al tipo di terapia effettuata, alle eventuali complicanze e/o comparsa di deficit neurologici nel periodo post-operatorio e alla eventuale recidiva di malattia.

La valutazione clinica dei pazienti è stata considerata in 4 tempi diversi (prima dell'intervento, nell'immediato post-operatorio, a distanza di 1 anno e allo stato attuale), al fine di ottenere una visione più completa possibile del decorso della malattia.

7.2 Materiale intraoperatorio

È stato indagato l'eventuale utilizzo dell'ecografia e/o dei potenziali elettro-fisiologici intraoperatori, finalizzati a consentire un'accurata localizzazione della lesione e favorire una più estesa resezione tumorale.

7.3 Materiale neuroradiologico

Sono state rivisitate retrospettivamente le indagini RM dell'encefalo dei 26 pazienti con glioma di basso grado sottoposti ad intervento neurochirurgico: i pazienti inclusi nello studio hanno effettuato uno studio RM con scanner 1,5 Tesla preoperatorio.

7.3.1 Area eloquente

È stato valutato il coinvolgimento della corteccia o della materia bianca immediatamente sottocorticale delle seguenti sedi eloquenti: area motoria, area visiva, area sensoriale della parola (area di Wernicke), area motoria della parola (area di Broca).

7.4 Materiale biomolecolare

L'eventuale presenza di positività alla proteina Ki-67 è stata valutata mediante analisi immunoistochimica utilizzando anticorpi come il Mib-1.

7.5 Entità di resezione

A seconda dell'entità del residuo tumorale, l'asportazione è stata definita come radicale o subtotale (includendo in questo gruppo anche i pazienti sottoposti a biopsia o resezione "near-total").

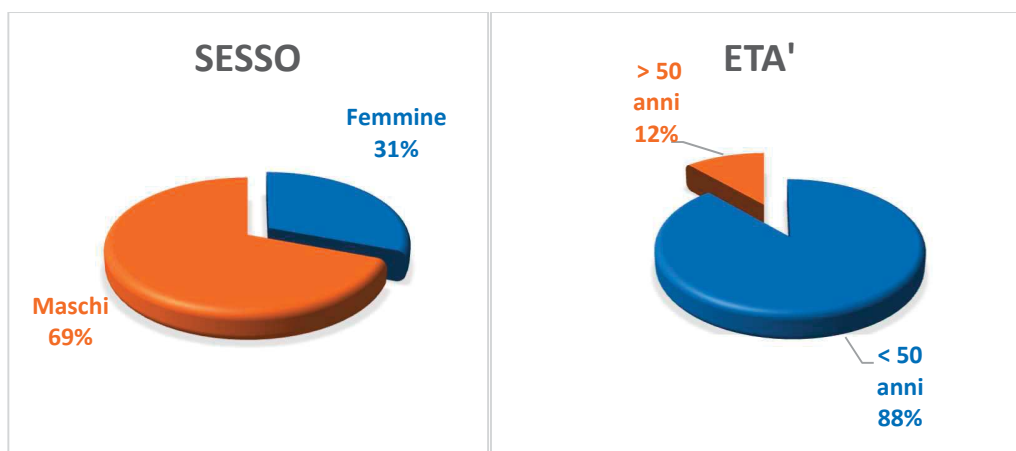
7.6 Analisi statistica

Lo studio statistico è stato effettuato per determinare l'effetto delle diverse variabili sulla sopravvivenza globale e sulla sopravvivenza libera da progressione di malattia. Le analisi univariate sono state condotte utilizzando le curve di sopravvivenza ricavate dal metodo Kaplan-Meier ed i vari sottogruppi sono stati comparati attraverso il Log-Rank Test. L'analisi multivariata è stata realizzata con il Cox proportional-hazard regression-stepwise method per identificare i fattori predittivi di sopravvivenza sia dell'OS che della PFS; sono stati considerati solo i valori risultati statisticamente significativi all'analisi univariata. È stato considerato come significativo un valore di p value <0,05. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software Statistical Package for Social Science (SPSS) versione 25.00.

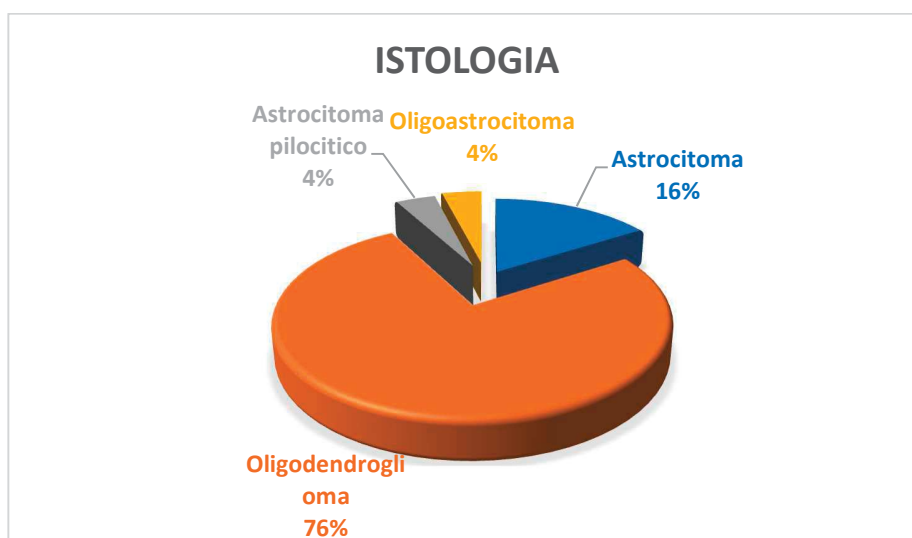
CAPITOLO 8 - RISULTATI

8.1 Descrizione della popolazione

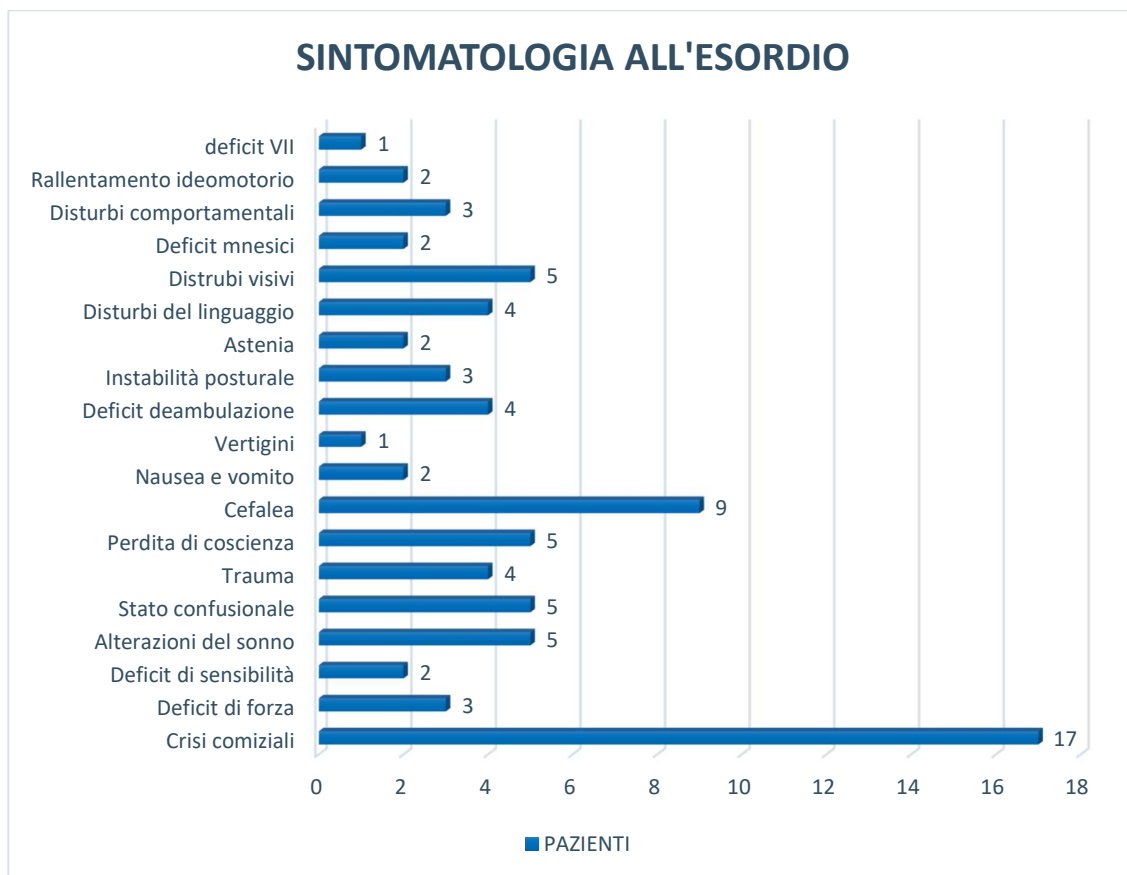
Il nostro campione di 26 pazienti è composto da 18 uomini (69%) e 8 donne (31%), con un'età compresa tra i 17 e i 71 anni ed una età media di 44 anni.



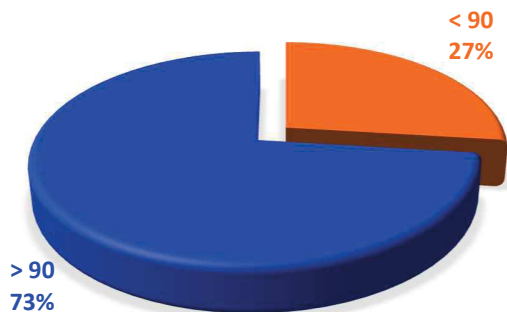
Dei 26 pazienti complessivi, 4 (16%) erano affetti da astrocitoma, 19 (76%) erano affetti da oligodendroglioma, 1 (4%) da astrocitoma pilocitico, 1 da oligoastrocitoma e 1 da ependimoma.



Per quanto riguarda la clinica d'esordio dei pazienti analizzati, il sintomo più frequentemente riscontrato all'esordio è stato lo sviluppo di crisi comiziali (17 pazienti), seguito dalla presenza di cefalea (9 pazienti), disturbi visivi (5 pazienti), perdita di coscienza (5 pazienti), stato confusionale (5 pazienti), alterazioni del sonno (5 pazienti). Sintomi riscontrati con minor frequenza sono stati disturbi del linguaggio (4 pazienti), deficit di deambulazione (4 pazienti), disturbi comportamentali (3 pazienti), instabilità posturale (3 pazienti), deficit di forza (3 pazienti), rallentamento ideomotorio (2 pazienti), deficit mnesici (2 pazienti), astenia (2 pazienti), nausea e vomito (2 pazienti), deficit di sensibilità (2 pazienti), deficit del VII (1 paziente), vertigini (1 paziente). Inoltre, 4 pazienti su 26 sono stati ricoverati a seguito di un trauma.



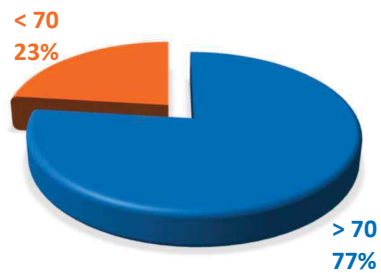
KPS PREOPERATORIO



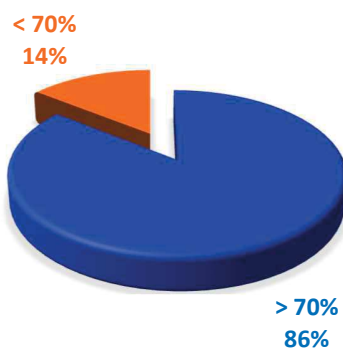
Il KPS preoperatorio è risultato inferiore a 90 in 7 dei 26 pazienti (27%) e superiore a 90 nei restanti 19 pazienti (73%).

Il KPS, valutato a distanza di 12 mesi, è stato riscontrato superiore a 70 in 20 pazienti (77%) mentre è stato minore di 70 in 6 pazienti (23%).

KPS A 12 MESI

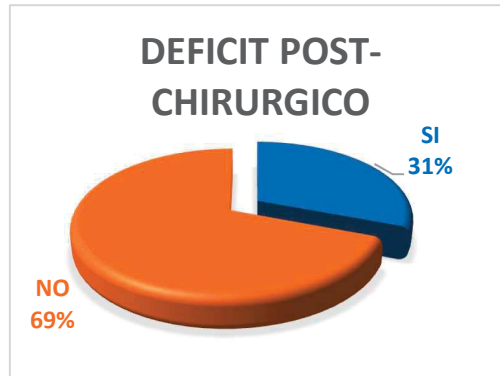


ULTIMO KPS



L'ultimo KPS valutato è stato riscontrato >70 in 18 pazienti (86%) mentre è risultato <70 in 3 pazienti (14%).

Sono stati 8 i pazienti che hanno presentato nell'immediato post-operatorio un deficit neurologico (31%); viceversa 18 pazienti non hanno avuto deficit post-chirurgico (69%).

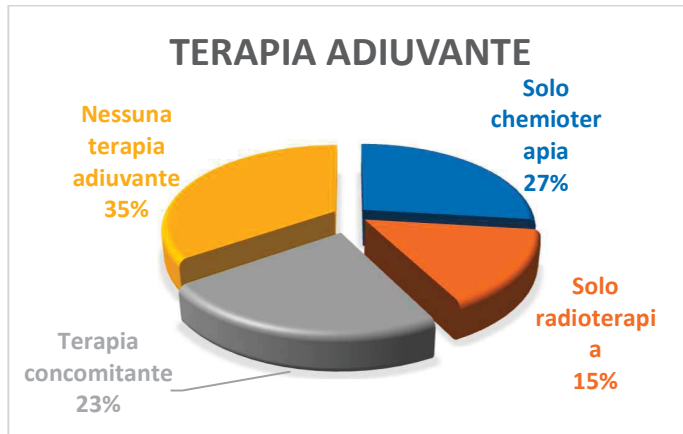


Tra i pazienti con gliomi di basso grado l'epilessia era presente in 4 di loro (15%) prima che si sottoponessero all'intervento, mentre non si presentava in 22 (85%) pazienti.

Tra i pazienti sottoposti a intervento chirurgico per asportazione dei gliomi di basso grado, 6 di loro hanno manifestato crisi dopo l'intervento (23%) a differenza di 20 pazienti che non hanno presentato crisi postoperatorie (77%).



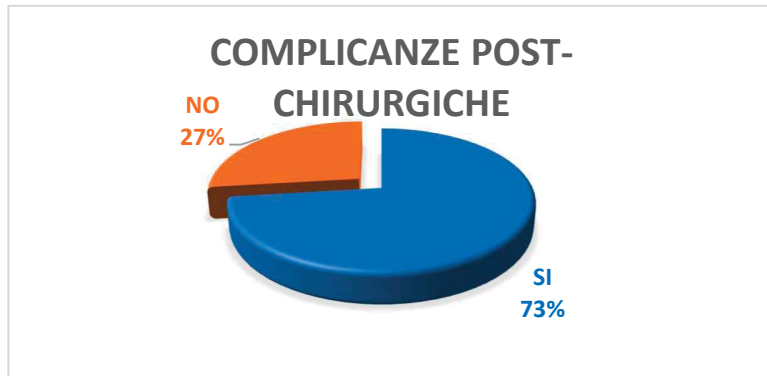
Dei 26 pazienti analizzati, 13 sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante e 10 a radioterapia adiuvante. Di questi, 6 (23%) sono stati sottoposti a terapia concomitante (radioterapia + chemioterapia), 7 a solo chemioterapia (27%) e 4 soltanto a radioterapia adiuvante (15%). 9 pazienti (35%) non hanno fatto alcun trattamento dopo l'asportazione chirurgica.



È stata riscontrata recidiva della neoplasia in 6 pazienti (24%), evidenziata in corso di follow-up. In 19 pazienti non è stata evidenziata recidiva di malattia attualmente (76%).



L'insorgenza di complicanze postoperatorie come sanguinamento del focolaio chirurgico, embolia polmonare e infezione della ferita chirurgica sono state riscontrate in 19 pazienti (73%), i restanti 7 pazienti (27%) non hanno presentato complicanze post-chirurgiche.

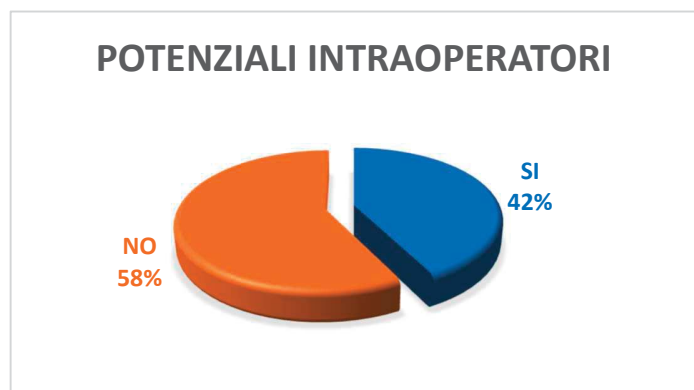


8.2 Parametri intraoperatori



Dei 26 pazienti analizzati, 8 sono stati sottoposti all'utilizzo dell'ecografia intraoperatoria (31%) a fronte di 18 pazienti che non hanno giovato del suo utilizzo (69%).

Dal materiale intraoperatorio risulta che 11 pazienti sono stati sottoposti alla somministrazione di potenziali intraoperatori (42%) a fronte di 15 pazienti che non hanno necessitato del suo utilizzo (58%).

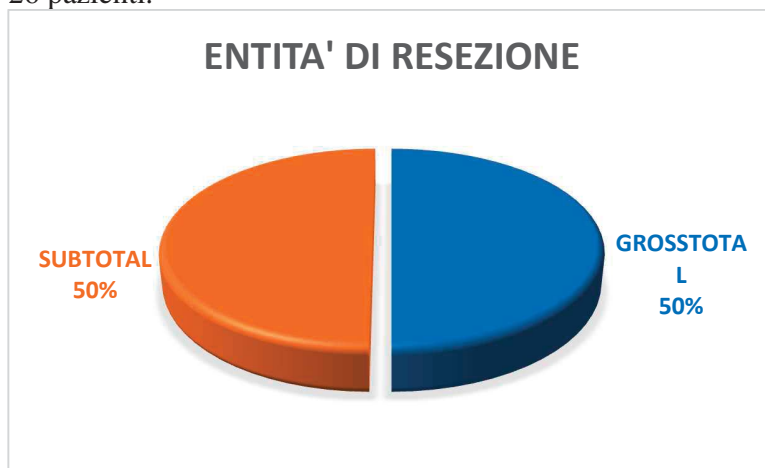


8.3 Parametri neuroradiologici

Prendendo in esame la localizzazione del tumore, è stato esaminato il coinvolgimento di una o più aree cosiddette “eloquenti” da parte della neoplasia; 4 pazienti si presentavano con il glioma di basso grado a livello di un’area eloquente (15%) a differenza di 22 pazienti con area eloquente non interessata (85%).

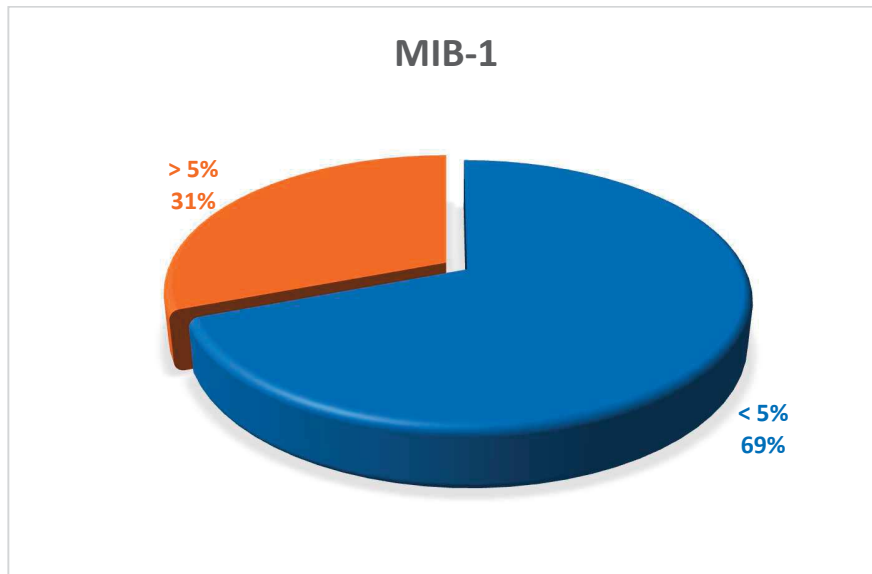


L’entità della resezione è stata considerata totale in 13 pazienti, subtotale allo stesso modo in 13 di 26 pazienti.



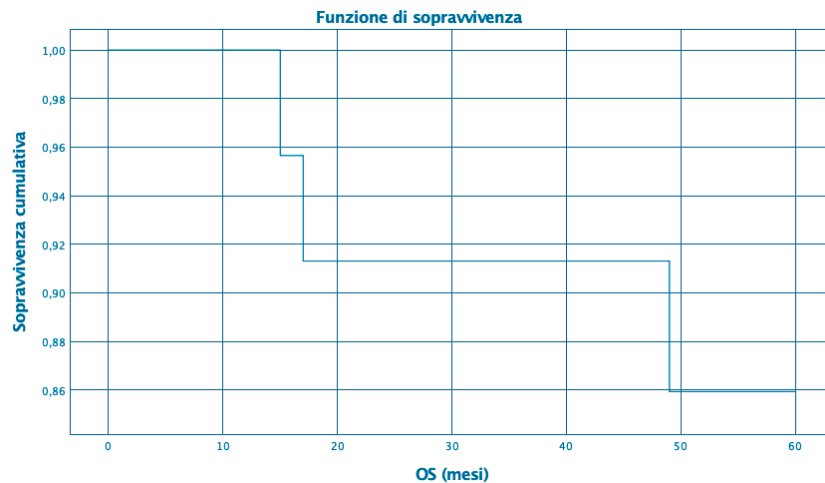
8.4 Parametri biomolecolari

L'eventuale presenza della proteina Ki-67 valutata con anticorpi Mib-1 è stata valutata in 26 pazienti. Di questi, 18 (69%) mostravano all'immunoistochimica il Mib-1 inferiore al 5%, viceversa 8 (31%) presentavano il Mib-1 superiore al 5%.



8.5 Sopravvivenza globale (OS, overall survival)

Durante il follow up sono deceduti 5 dei 26 pazienti selezionati (19%). Dall'analisi statistica è emerso che la mediana della sopravvivenza globale è risultata di 60 mesi.

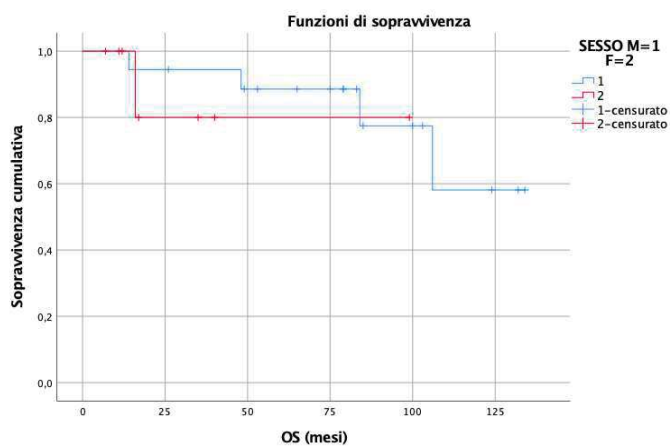


8.5.1 Analisi univariata

8.5.1.1 Parametri clinici

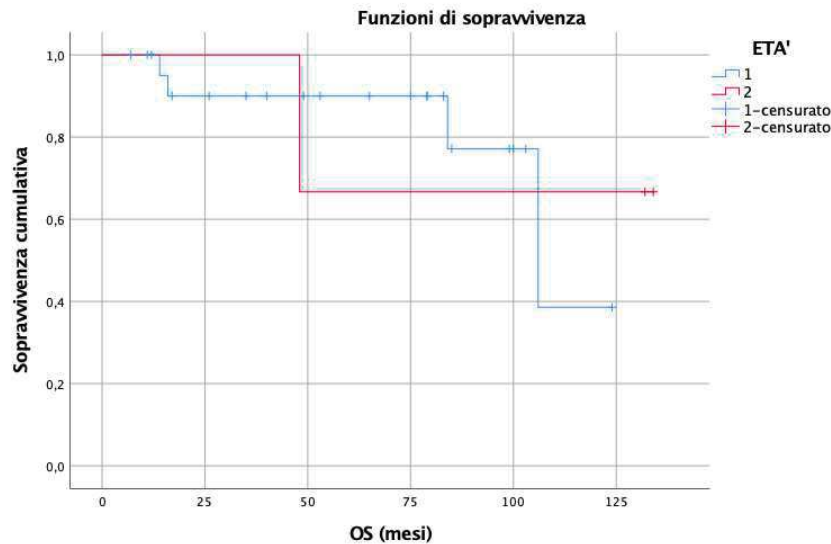
- Sesso

Nella serie di pazienti con glioma di basso grado analizzata, il sesso non è risultato un fattore prognostico significativo ai fini della sopravvivenza globale ($p=0,59$).



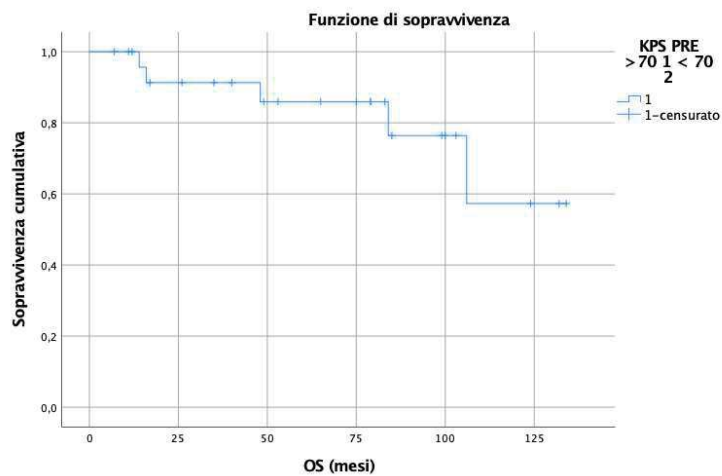
- Età

Dei 26 pazienti analizzati, coloro che presentavano un'età minore di 50 anni non hanno mostrato tassi di sopravvivenza globale superiori; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,85$).



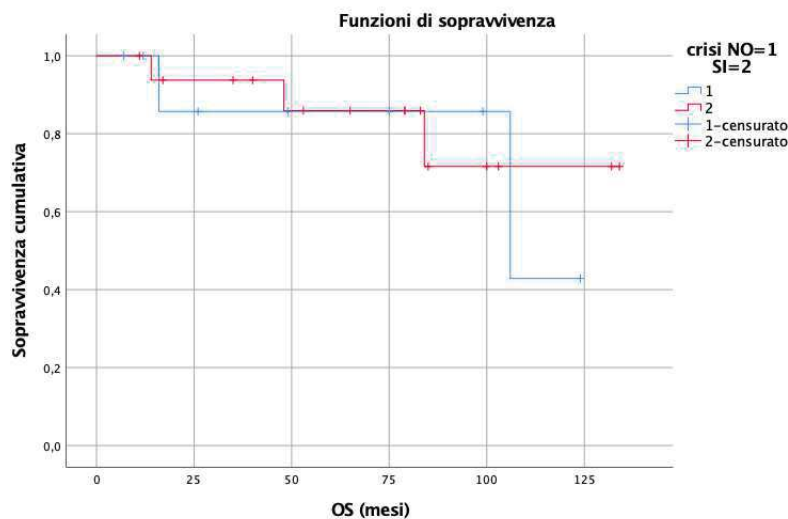
- Karnofsky Performance Status (KPS) preoperatorio

Pazienti con un KPS preoperatorio superiore a 90 non hanno mostrato una sopravvivenza mediana superiore rispetto a coloro che avevano un punteggio inferiore. Il dato non è risultato statisticamente significativo.



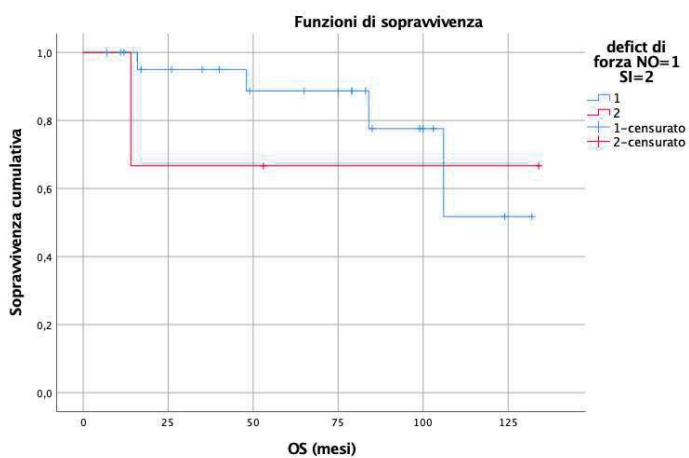
- Crisi epilettica

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio la crisi epilettica, non hanno mostrato una sopravvivenza globale differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,81$).



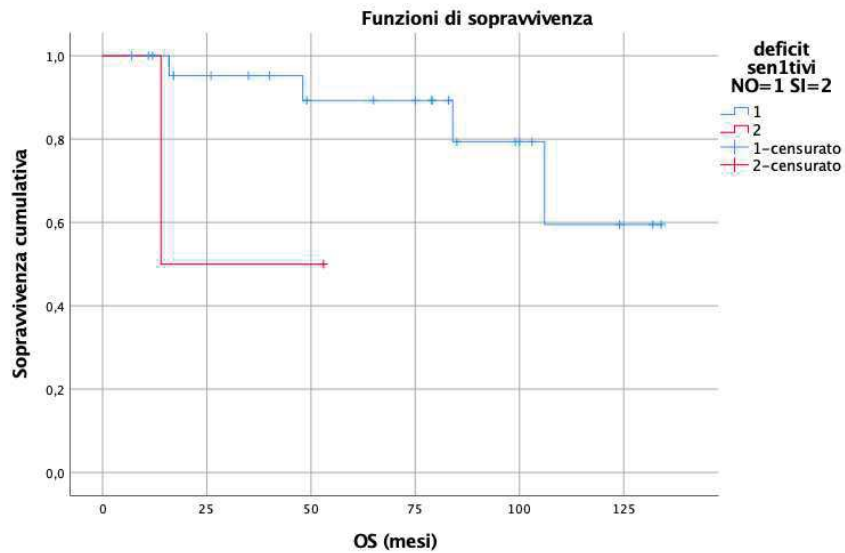
- Deficit di forza

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio il deficit di forza, non hanno mostrato una sopravvivenza globale differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,70$).



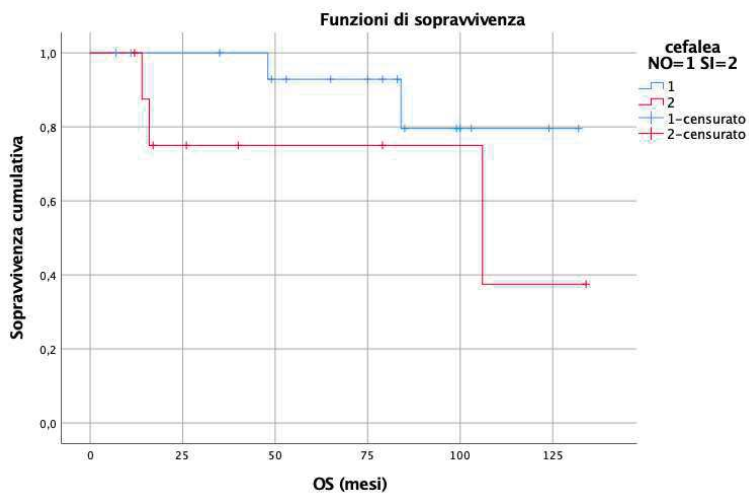
- Deficit sensitivo

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio il deficit sensitivo, non hanno mostrato una sopravvivenza globale differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,06$).



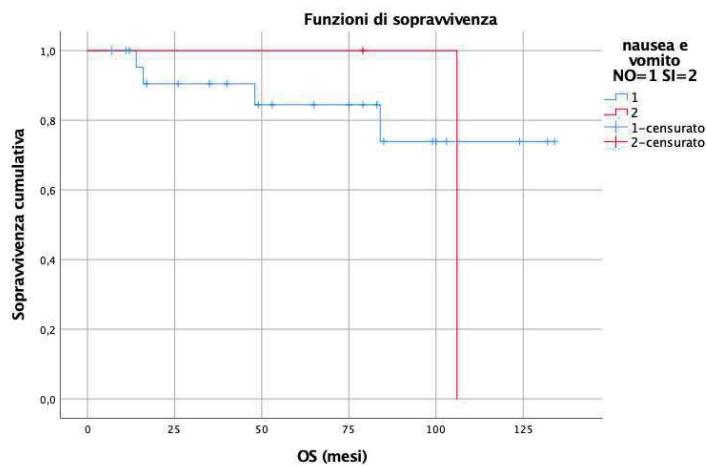
- Cefalea

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio la cefalea, non hanno mostrato una sopravvivenza globale differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,15$).



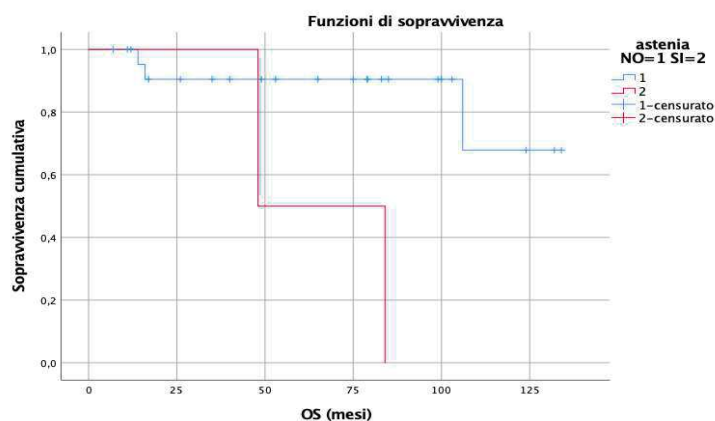
- Nausea e vomito

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio la nausea e il vomito, non hanno mostrato una sopravvivenza globale differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,64$).



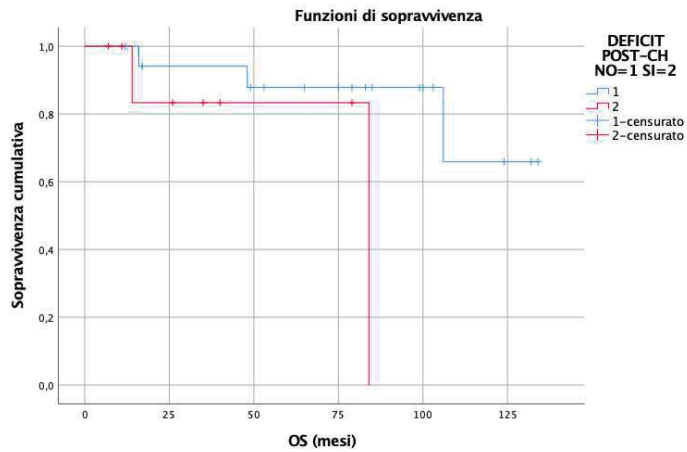
- Astenia

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio l'astenia, hanno mostrato una sopravvivenza globale minore rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato è risultato statisticamente significativo ($p=0,01$).



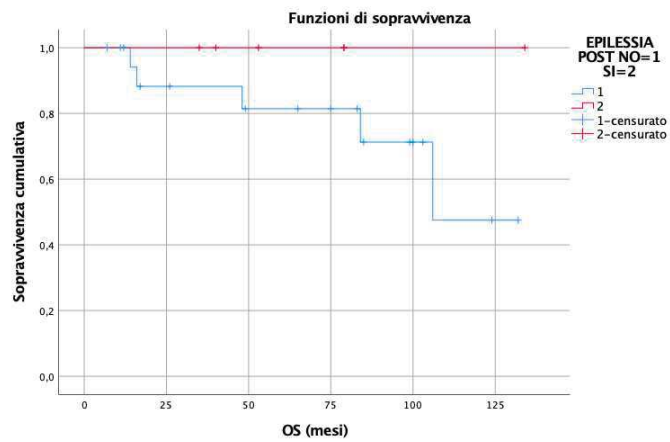
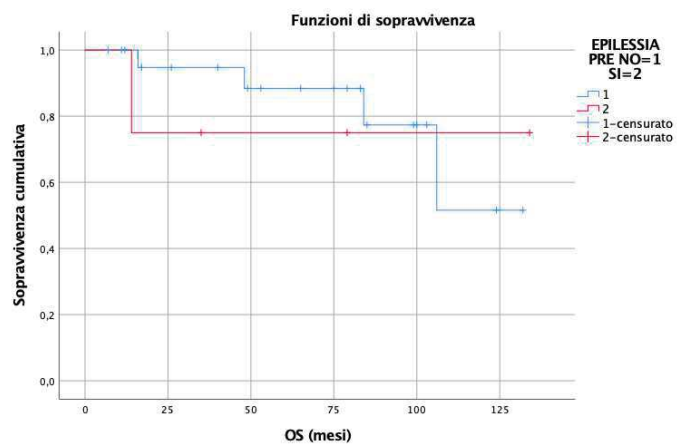
- Deficit neurologico post-operatorio

Dei 26 pazienti analizzati, coloro che avevano presentato un deficit post-operatorio non hanno mostrato tassi di sopravvivenza globale superiori; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,09$).



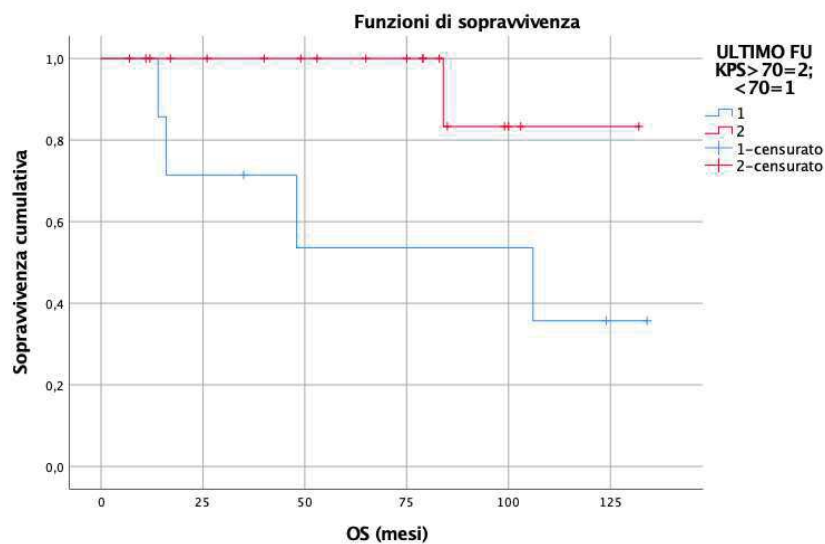
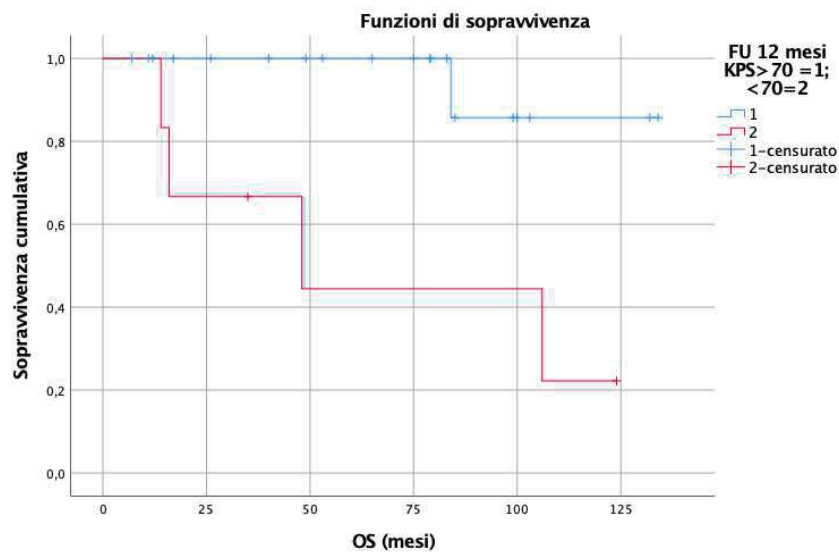
- Epilessia pre- e post-operatoria

Tra i pazienti con glioma di basso gradi analizzati, l'epilessia pre- e post-operatoria non ha modificato la sopravvivenza globale; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,79$, $p=0,22$).



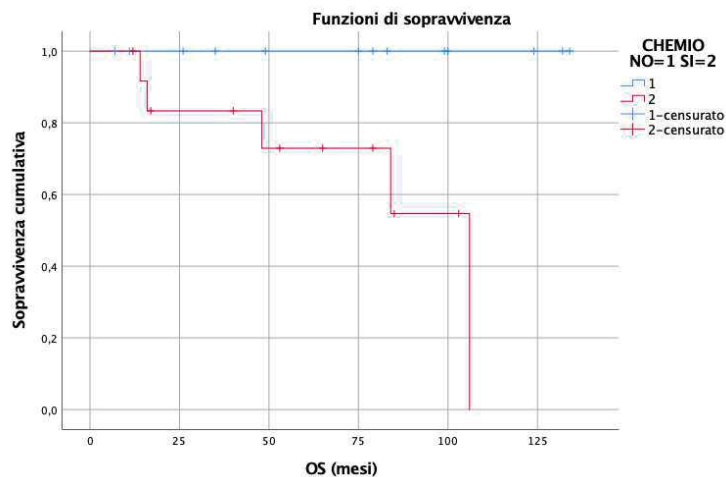
- Karnofsky Performance Status (KPS) postoperatorio

Pazienti con un KPS postoperatorio superiore a 70 hanno mostrato una sopravvivenza mediana superiore rispetto a coloro che avevano un punteggio inferiore. Tale valore ha dimostrato una significatività statistica ed è correlato in maniera statisticamente positiva nel postoperatorio a 12 mesi (127 mesi vs. 67 mesi, $p=0.017$) e nell'ultimo follow-up (124 mesi vs. 80 mesi, $p=0.0035$).

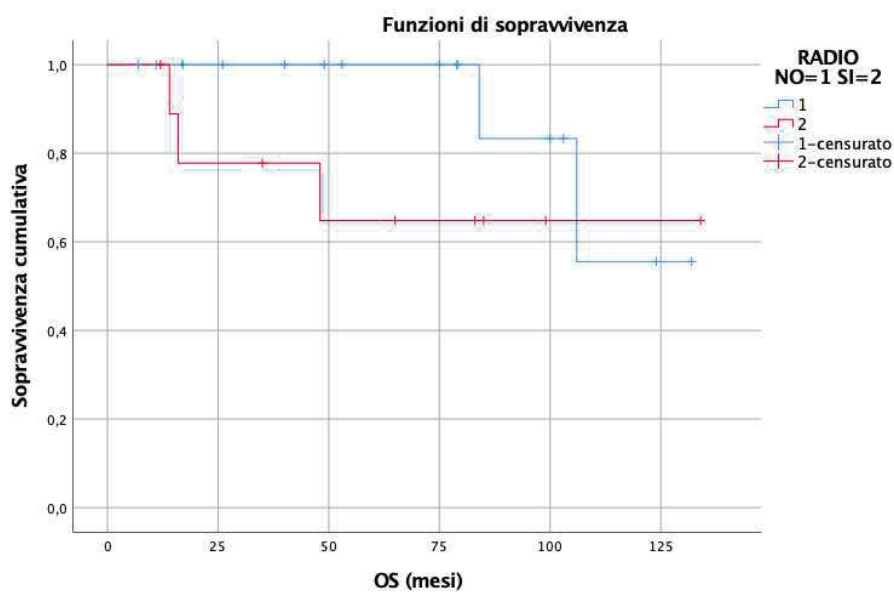


- Terapia adiuvante

I pazienti che dopo l'intervento chirurgico sono stati sottoposti a terapia adiuvante con chemioterapia hanno mostrato una sopravvivenza mediana inferiore rispetto ai soggetti non sottoposti a chemioterapia; il trattamento chemioterapico è risultato quindi un fattore prognostico negativo statisticamente significativo ($p=0,01$).

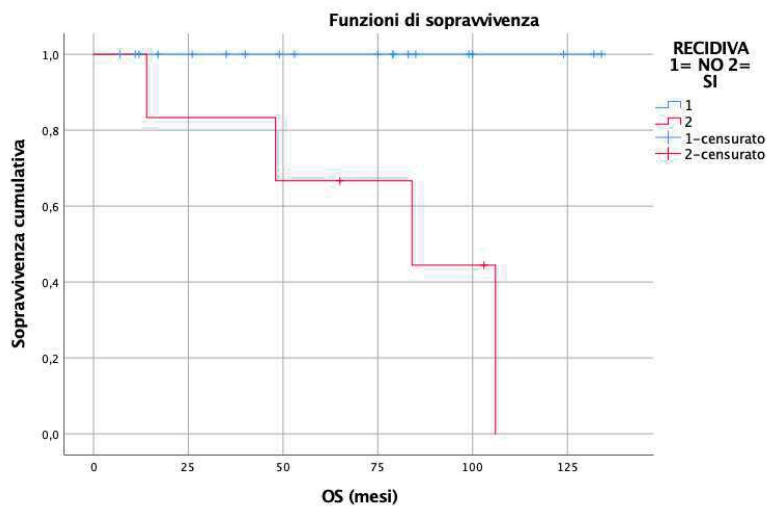


I pazienti che dopo l'intervento chirurgico sono stati sottoposti a terapia adiuvante con radioterapia non hanno mostrato una sopravvivenza mediana superiore rispetto ai soggetti non sottoposti a radioterapia; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,21$).



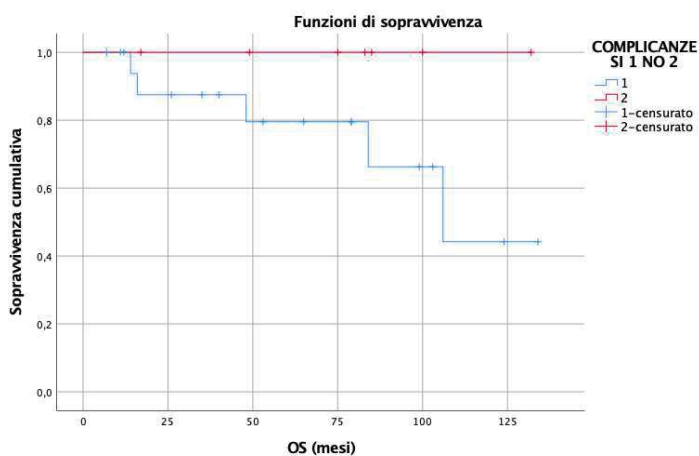
- Recidiva di malattia

I pazienti che presentavano una recidiva di malattia hanno mostrato una sopravvivenza media inferiore rispetto ai pazienti non soggetti a recidiva; il dato risulta pertanto statisticamente significativo in maniera negativa ($p=0,02$).



- Complicanze postoperatorie

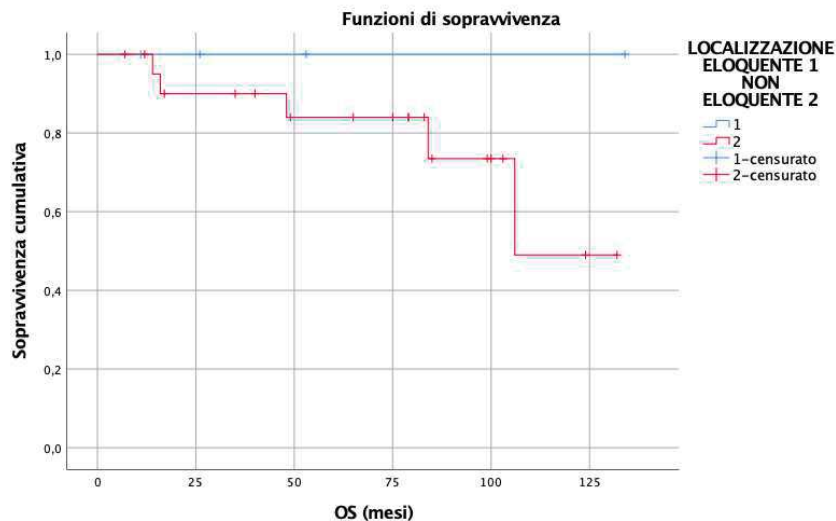
L'insorgenza di complicanze postoperatorie come sanguinamento del focolaio chirurgico, embolia polmonare e infezione della ferita chirurgica non si sono associate ad una minore sopravvivenza globale mediana dei pazienti. La differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0.13$).



8.5.1.2 Parametri neuroradiologici

- Area eloquente

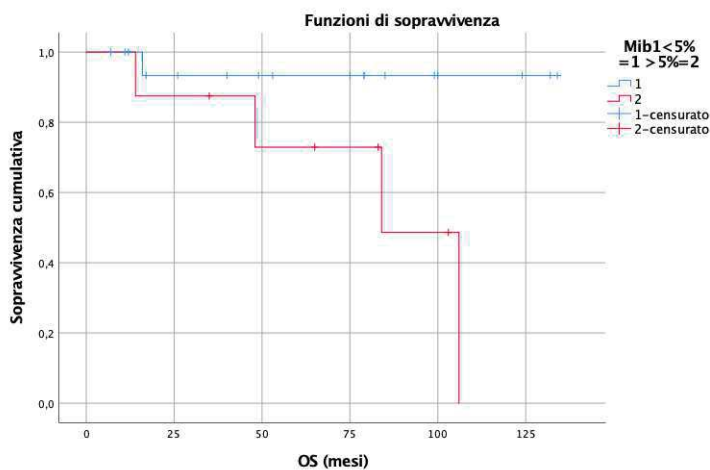
Nel gruppo di pazienti analizzati, quelle lesioni localizzate in area eloquente non erano associate a una sopravvivenza globale inferiore rispetto a localizzazioni “non eloquenti” ($p=0,34$).



8.5.1.3 Parametri biomolecolari

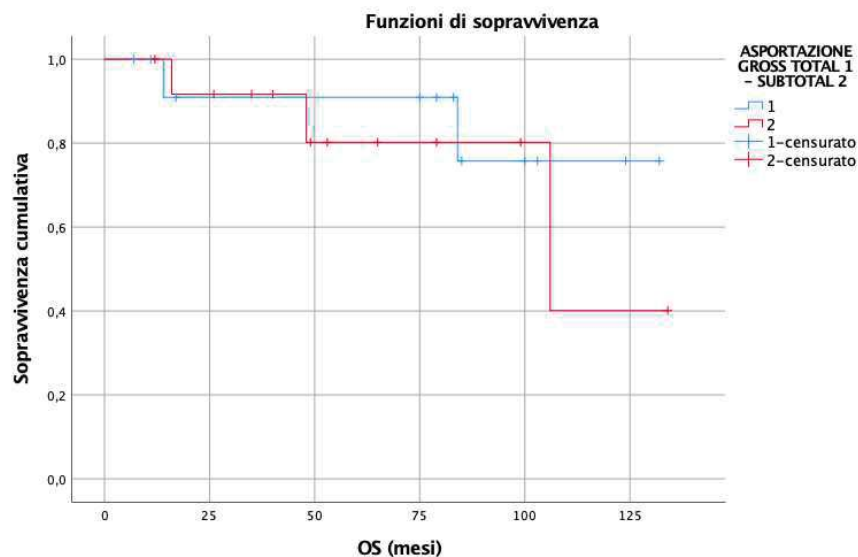
- Mib1

Un valore di Mib1 nel range alto, ovvero superiore al 5%, è risultato essere un fattore predittivo negativo all'analisi univariata (126 mesi vs. 80 mesi, $p=0,02$).



8.5.1.4 Entità di resezione

L'entità di resezione della lesione tumorale non è risultata statisticamente significativa all'analisi univariata ($p=0,57$).

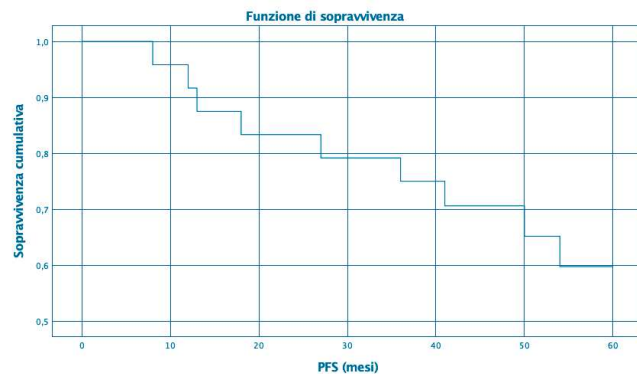


8.5.2 Analisi multivariata

All'analisi multivariata hanno mantenuto la significatività statistica la recidiva di malattia ($p=0,001$), la terapia adiuvante con chemioterapia ($p=0,015$), il KPS a 12 mesi ($p=0,027$), il MIB-1 ($p=0,003$).

8.6 Sopravvivenza libera da progressione (Progression free survival, PFS)

Durante il periodo di follow-up, in 6 dei pazienti esaminati si è assistito alla recidiva/progressione della lesione tumorale. Dall'analisi statistica è emerso che la mediana della sopravvivenza libera da malattia tumorale è risultata di 60 mesi.

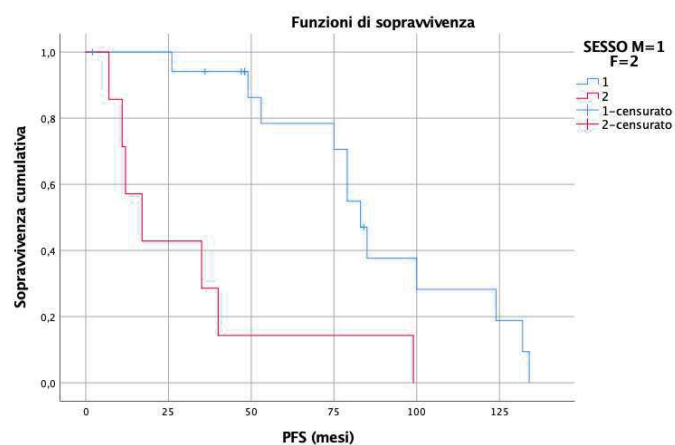


8.6.1 Analisi univariata

8.6.1.1 Parametri clinici

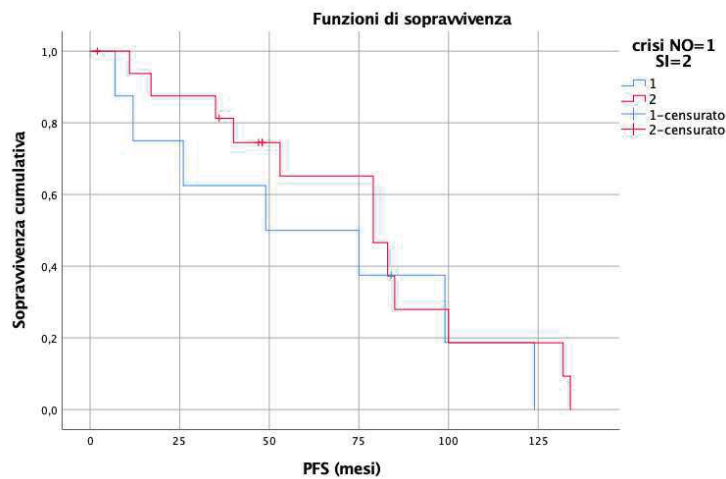
- Sesso

Nella serie di pazienti con glioma di basso grado analizzata, il sesso maschile è risultato un fattore predittivo positivo ai fini della progressione tumorale (88 mesi vs. 31 mesi, $p=0,001$);



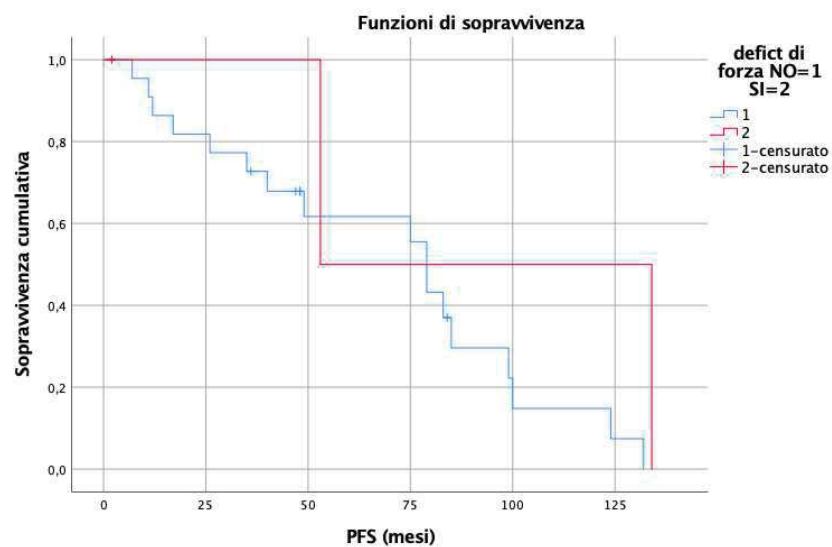
- Crisi epilettica

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio la crisi epilettica, non hanno mostrato progressione libera da malattia differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,42$).



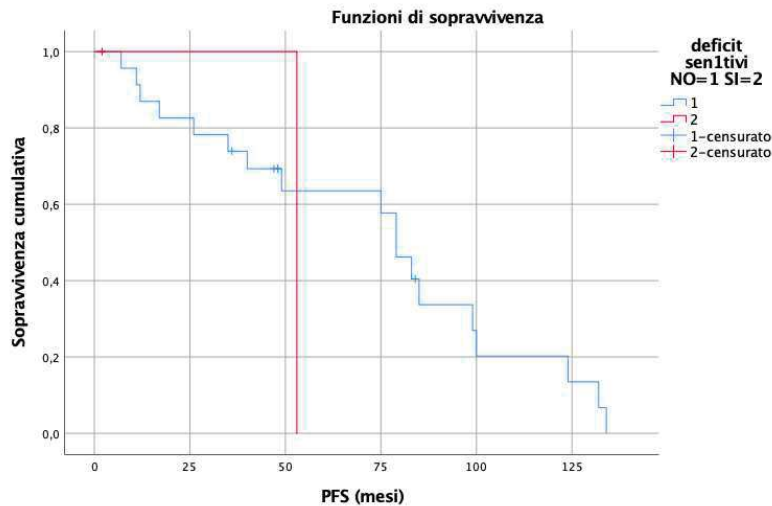
- Deficit di forza

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio il deficit di forza, non hanno mostrato progressione libera da malattia differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,21$).



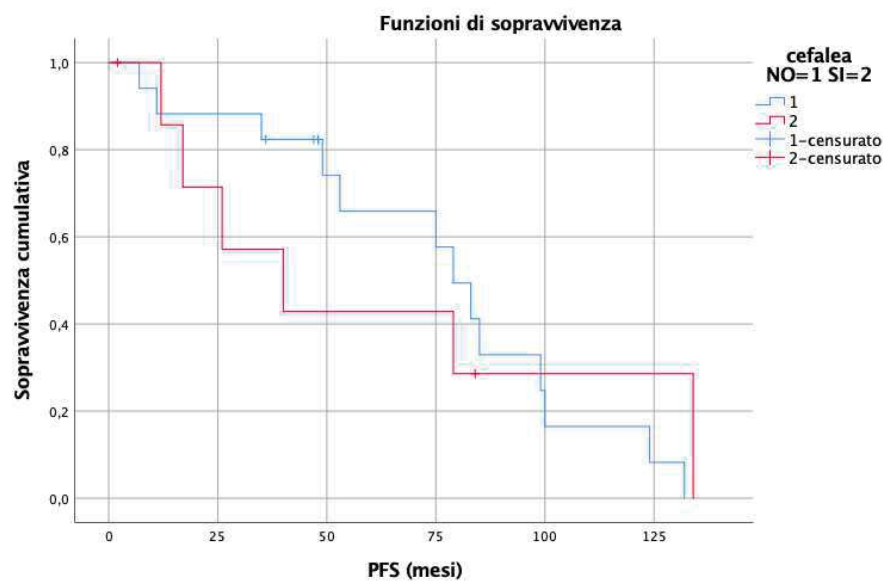
- Deficit sensitivi

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio il deficit sensitivo, non hanno mostrato progressione libera da malattia differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,47$).



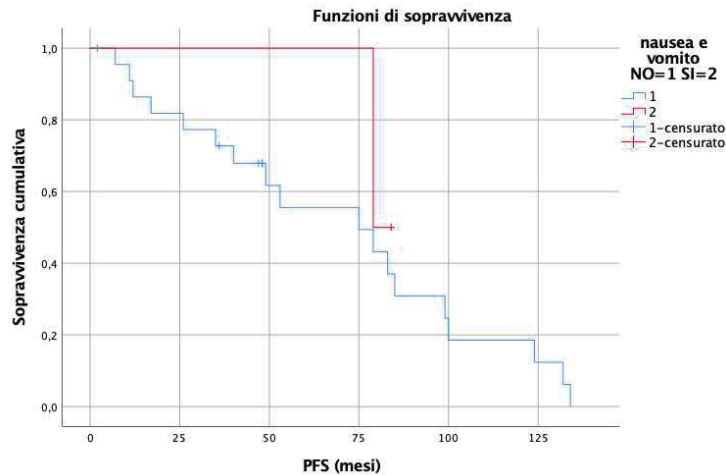
- Cefalea

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio la cefalea, non hanno mostrato progressione libera da malattia differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,98$).



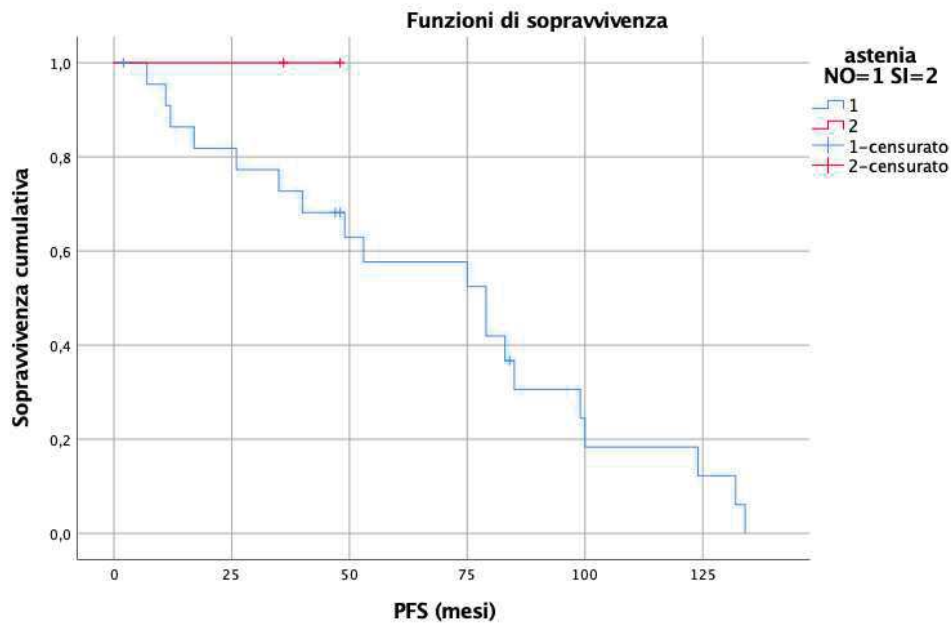
- Nausea e vomito

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio la nausea e il vomito, non hanno mostrato progressione libera da malattia differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,56$).



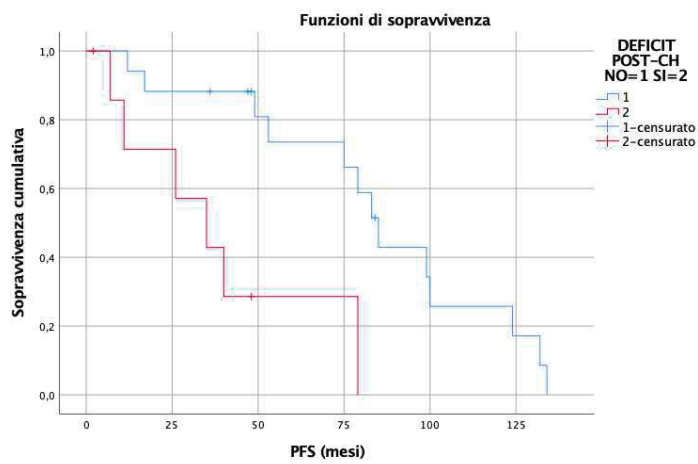
- Astenia

Pazienti che presentavano come sintomo d'esordio l'astenia, non hanno mostrato progressione libera da malattia differente rispetto a pazienti con diverso sintomo d'esordio; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,41$).



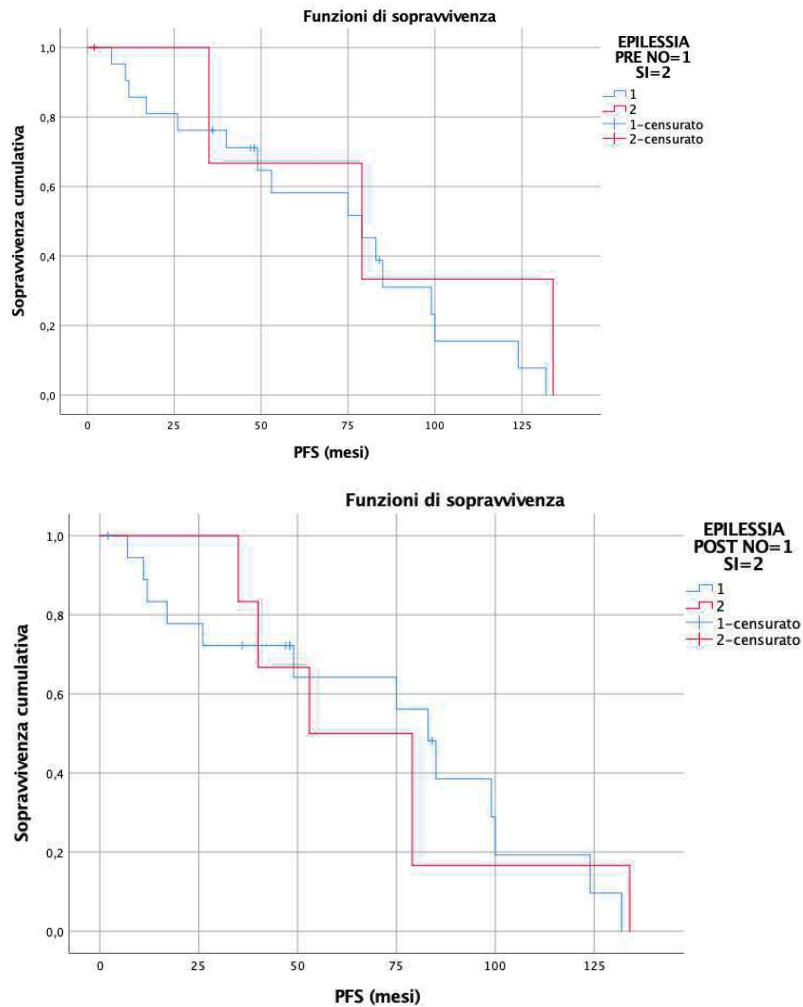
- Deficit neurologico postoperatorio

Pazienti che presentavano un deficit neurologico postoperatorio hanno mostrato una minore sopravvivenza libera da malattia (40 mesi vs. 84 mesi); il dato è risultato statisticamente significativo in maniera negativa ($p=0,002$).



- Epilessia pre- e post-operatoria

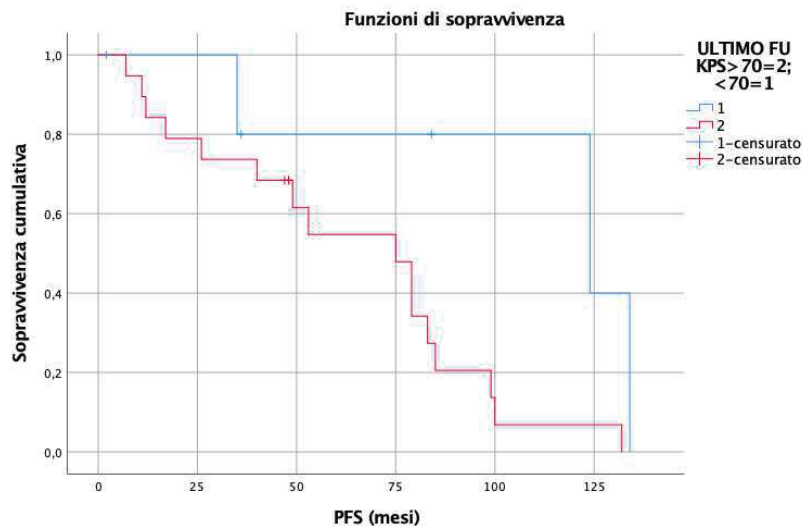
Tra i pazienti con glioma di basso gradi analizzati, l'epilessia pre- e post-operatoria non ha modificato la sopravvivenza libera da progressione tumorale; il dato non è risultato statisticamente significativo ($p=0,37$, $p=0,97$).



- Karnofsky Performance Status postoperatorio

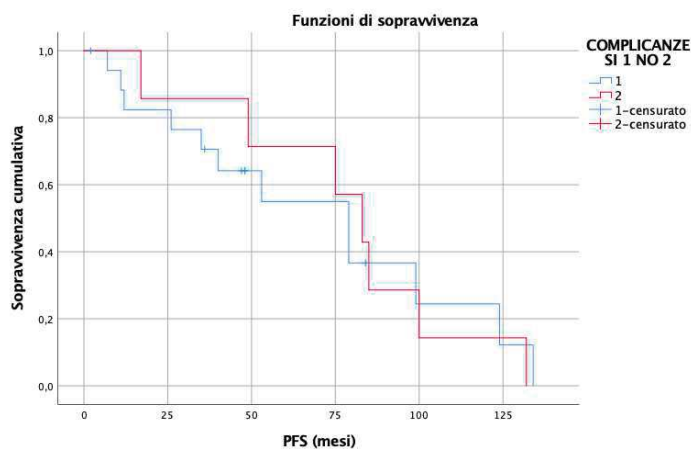
Pazienti con un KPS superiore a 70 hanno mostrato una PFS mediana superiore rispetto a coloro che avevano un punteggio inferiore (110 mesi vs. 63 mesi).

Questa differenza ha dimostrato una significatività statistica in maniera positiva nell'ultimo KPS valutato ($p=0,05$).



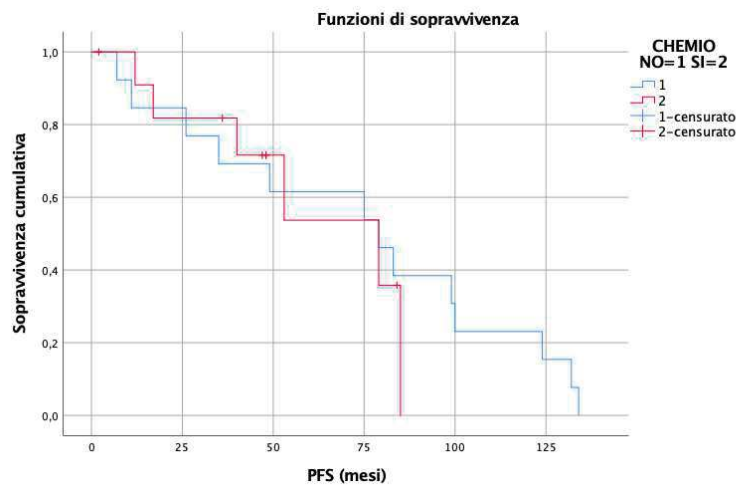
- Complicanze postoperatorie

L'insorgenza di complicanze postoperatorie come sanguinamento del focolaio chirurgico, embolia polmonare e infezione della ferita chirurgica non si sono associate ad una minore sopravvivenza libera da malattia nei pazienti analizzati. La differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0.97$).

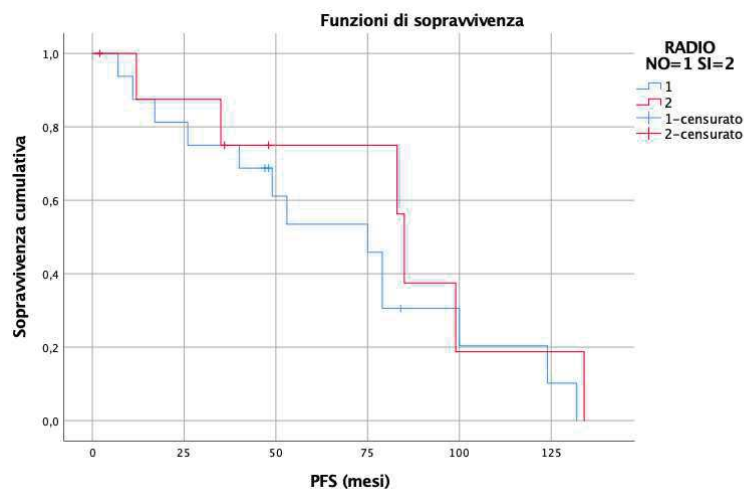


- Terapia adiuvante

I pazienti che dopo l'intervento chirurgico sono stati sottoposti a terapia adiuvante con chemioterapia non hanno mostrato una diversa sopravvivenza libera da malattia rispetto ai soggetti non sottoposti a chemioterapia; il trattamento chemioterapico non è risultato quindi un fattore prognostico statisticamente significativo ($p=0,67$).



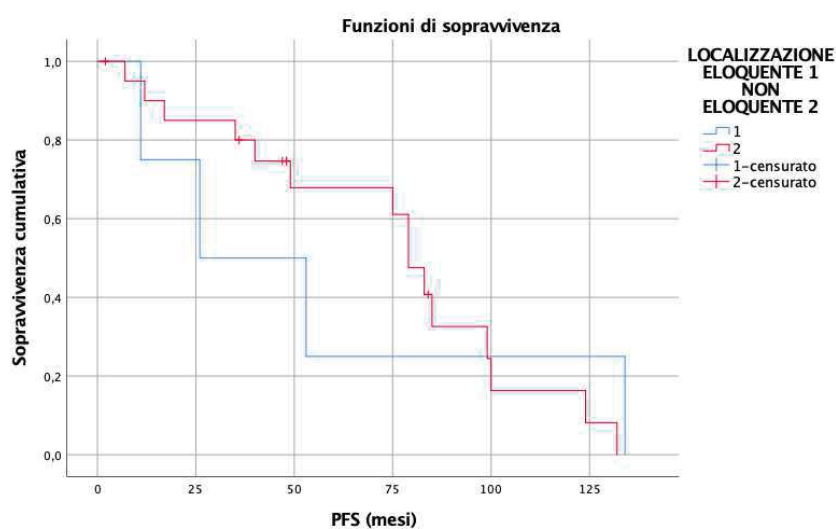
- I pazienti che dopo l'intervento chirurgico sono stati sottoposti a terapia adiuvante con radioterapia non hanno mostrato una diversa sopravvivenza libera da malattia rispetto ai soggetti non sottoposti a radioterapia; il trattamento radioterapico non è risultato quindi un fattore prognostico statisticamente significativo ($p=0,67$).



8.6.1.2 Parametri neuroradiologici

- Area eloquente

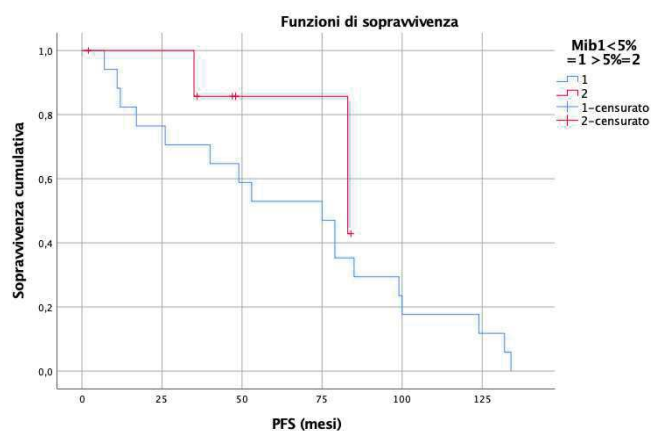
Nel gruppo di pazienti analizzati, quelle lesioni localizzate in area eloquente non erano associate a una sopravvivenza libera da malattia inferiore rispetto a localizzazioni “non eloquenti” ($p=0,91$).



8.6.1.3 Parametri biomolecolari

- Mib1

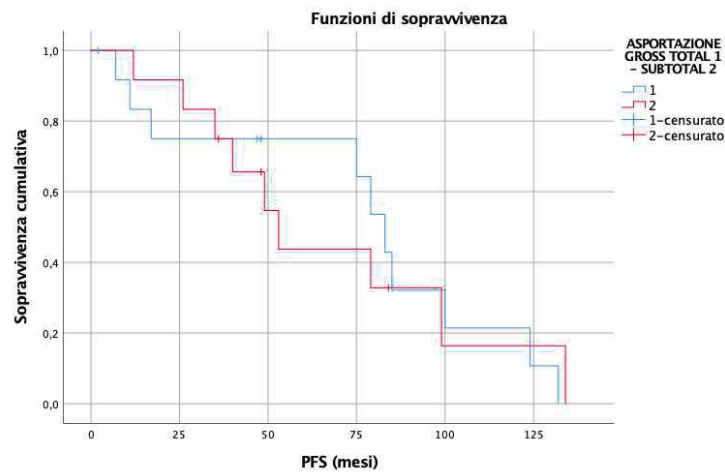
Un valore di Mib1 nel range alto, ovvero superiore al 5%, non è risultato essere un fattore predittivo negativo per il PFS all’analisi univariata ($p=0,36$).



8.6.1.4 Entità di resezione

- Entità di resezione

L'entità di resezione della lesione tumorale non è risultata statisticamente significativa all'analisi univariata ($p=0,95$).



8.6.2 Analisi multivariata

All'analisi multivariata ha mantenuto la significatività statistica il KPS postoperatorio all'ultimo follow-up ($p=0,05$).

CAPITOLO 9 - DISCUSSIONE

Per quanto concerne i parametri considerati nel nostro studio, la recidiva di malattia, un valore del KPS <70 sia al follow-up a 12 mesi che all'ultimo, la somministrazione di chemioterapia e un valore di Mib-1/Ki67 > 5% sono risultati fattori prognostici negativi all'analisi univariata per l'OS. La comparsa di deficit neurologico postoperatorio ed un valore del KPS <70 sia al follow-up a 12 mesi che all'ultimo sono risultati fattori prognostici negativi all'analisi univariata per il PFS. Tra questi la presenza di recidiva di malattia, il valore del KPS al follow-up a 12 mesi, la terapia chemioterapica ed il valore del Mib-1/Ki-67 hanno mantenuto una significatività statistica all'analisi multivariata per quanto riguarda l'OS ($p=0,001$, $p=0,027$, $p=0,015$, $p=0,003$ rispettivamente), mentre solo il valore del KPS all'ultimo follow-up è risultato essere statisticamente significativo all'analisi multivariata per la PFS ($p=0,05$).

Il deficit neurologico postoperatorio è risultato essere statisticamente significativo all'analisi univariata per la PFS, trovando valenza anche in letteratura in termini di progressione libera da malattia. I deficit neurologici focali nei gliomi di basso grado possono essere causati dall'effetto massa del tumore, dall'epilessia legata alla neoplasia e dal trattamento chirurgico. La chirurgia, infatti, grazie alla rimozione/riduzione della massa tumorale, nella maggior parte dei casi può migliorare o evitare l'ulteriore deterioramento delle condizioni neuro-cognitive dei pazienti. In alcuni casi tuttavia, a causa della localizzazione della neoplasia in aree eloquenti, vi è un alto rischio di comparsa di deficit post-operatorio. Recenti studi mettono in evidenza come un declino cognitivo in pazienti con progressione di tumore gliale di basso grado spesso preceda l'evidenza di progressione tumorale radiografica di 6 settimane. Per di più, sono sempre più usati test neuropsicologici per predire il successivo decorso della malattia tumorale. Nonostante questa metodica necessiti di essere testata con maggiori osservazioni, in letteratura è dimostrato che la presenza di deficit neuro-cognitivi si associ a una progressione della malattia tumorale.^{83,84,85}

La recidiva è un importante fattore prognostico negativo per la OS nei pazienti con glioma di basso grado. In letteratura, è ormai evidente che la recidiva di malattia è associata a una minor sopravvivenza globale. Alla sua comparsa, dopo aver effettuato chirurgia e radioterapia, vi sono diverse possibilità di chemioterapia; tuttavia, in pazienti con scadimento delle condizioni cliniche,

la sola terapia di supporto è preferibile. Nonostante questo, la sopravvivenza mediana globale risulta essere di 70 mesi (con un range di 16-132 mesi)^{71,86}.

Il KPS è uno dei principali fattori prognostici per la OS e PFS nei pazienti con glioma di basso grado, in accordo con quanto descritto in letteratura. Questo è un parametro solitamente usato per guidare le decisioni cliniche e misurare le variazioni di performance nei pazienti sia nel periodo preoperatorio che dopo l'intervento chirurgico. A tal fine vengono solitamente analizzate le eventuali limitazioni nelle attività quotidiane (Activity of Daily Living – ADL), la cura di sé stessi e l'autodeterminazione. Valutando l'abilità del paziente nell'effettuare attività ordinarie si calcola un punteggio che va da 0 a 100 (normale). Dalla letteratura si evince come il KPS sia un fattore prognostico indipendente nei gliomi di basso grado sia per la OS che per il PFS. La Nostra analisi, in linea con diversi studi, ha mostrato come pazienti con KPS >70 abbiano mostrato una sopravvivenza maggiore rispetto a quei pazienti con KPS <70. Focalizzandoci in particolare sul KPS postoperatorio, questo risulta incrementato in quei pazienti con età minore di 40 anni; inoltre tale parametro varia fortemente a seconda della localizzazione del tumore stesso e della storia di recidiva di malattia^{87,88}. Il nostro dato sottolinea l'importanza di valutare bene il performance status dei pazienti nel periodo postoperatorio, così da poter prevedere la possibile evoluzione della malattia e scegliere la strategia terapeutica adiuvante migliore da adottare: pazienti che nel follow-up presentino uno scadimento delle condizioni cliniche, avranno una prognosi peggiore.

L'impatto della chemioterapia adiuvante sulla sopravvivenza globale è ampiamente dimostrato in letteratura e la sua utilità è ormai evidente, con un sempre maggior numero di dati a favore dei tumori oligodendrogliali. Il trattamento con PCV (Procarbazina, CCNU e Vincristina) e Temozolomide (TMZ) produce tassi di risposta simili se valutati con studi TC e/o RMN, anche in termini di durata della stessa, con un profilo di tossicità che favorisce la TMZ in quanto a migliore tollerabilità (ridotta mielotossicità) e maggiore intensità della dose. La chemioterapia (PCV o TMZ), come trattamento iniziale dopo l'intervento chirurgico, è stata studiata nell'ambito di "brevetti ad alto rischio" (vale a dire in caso di resezione incompleta, presenza di convulsioni persistenti e identificazione di progressione di malattia in TC / RMN). Un beneficio clinico, ossia la riduzione della frequenza delle convulsioni e il miglioramento dei deficit neurologici, è comunemente riscontrabile nei pazienti che rispondono radiologicamente e in alcuni pazienti con malattia stabile. Le risposte complete sono generalmente poco frequenti e in realtà si ottiene solo

un ritardo nella progressione tumorale, anche fino a 24-30 mesi. I pazienti che hanno maggiori probabilità di rispondere sono affetti da tumori oligodendrogliali sintomatici, ma rientrano in questo gruppo anche forme miste o neoplasie astrocitarie. La maggior parte dei pazienti con convulsioni ha un beneficio clinico, anche in assenza di un cambiamento radiologico. Si sta valutando anche la somministrazione di basse dosi protratte di TMZ in quanto potrebbero offrire potenziali vantaggi rispetto alle dosi standard, specialmente nei tumori non metilati, ma la tossicità potrebbe essere aumentata.^{77,85,89} Tuttavia l'efficacia della chemioterapia anche nel nostro studio non è stata confermata, dal momento che è risultata essere un fattore prognostico negativo indipendente all'analisi multivariata per quanto riguarda l'OS ($p=0,015$). Questo dato è da correlare al fatto che tutti i pazienti all'interno dello studio che abbiano effettuato un trattamento chemioterapico, partivano con condizioni cliniche iniziali già compromesse e con una neoplasia con maggiore aggressività isto-patologica, per cui hanno avuto una prognosi peggiore, nonostante la terapia adiuvante.

Per quanto riguarda i parametri biomolecolari, il nostro studio conferma la significatività statistica del Mib-1/Ki-67 ai fini della sopravvivenza globale ($p=0,003$). In particolare pazienti con valori di Mib-1/Ki67 > 5% hanno evidenziato una minore OS rispetto a coloro con valori inferiori di questo parametro. Anche in letteratura si è dimostrata l'importanza della valutazione del Mib-/Ki-67, in quanto un valore percentuale più elevato correla a una maggiore aggressività della neoplasia stessa e, quindi, ad una minore OS rispetto a valori più bassi. In aggiunta, pazienti con elevati valori di Mib-1/Ki-67 sono andati incontro ad una maggiore mortalità nel primo anno post-trattamento chirurgico.⁸⁸

Infine, come ultimo dato analizzato, l'entità dell'asportazione non è risultata essere statisticamente significativa all'analisi multivariata né ai fini dell'OS né in termini di PFS. Tuttavia, in letteratura questa correla in maniera prognosticamente positiva sia con l'OS che con la PFS.⁵² La non significatività del parametro in esame è dovuta ad un bias relativo all'esiguità e disomogeneità del campione studiato. Abbiamo infatti incluso all'interno della definizione "asportazione subtotale" anche quei pazienti che abbiano effettuato la sola biopsia per l'inoperabilità della lesione e non abbiamo distinto coloro i quali siano stati sottoposti ad una resezione di tipo "near total". Inoltre alcuni pazienti presi in esame sono stati considerati come affetti da tumore primitivo nonostante avessero già avuto una recidiva prima del Febbraio 2009 (anno di inizio dello studio).

CAPITOLO 10 - CONCLUSIONE

In accordo con le pubblicazioni recenti, anche nella nostra analisi abbiamo confermato che sono numerosi i fattori prognostici che influenzano maggiormente l'outcome dei pazienti affetti da glioma di basso grado, sia per quanto riguarda la sopravvivenza globale, che quella libera da progressione di malattia. Dal nostro studio emerge come la valutazione di parametri legati alla clinica del paziente (KPS pre e postoperatorio, comparsa di deficit post-operatorio) e alle caratteristiche biomolecolari del tumore (valore del Mib-1/Ki-67, presenza/assenza di recidiva tumorale) possano avere un valore prognostico nel trattamento dei gliomi di basso grado: una maggiore conoscenza dell'impatto di questi fattori sulla prognosi del paziente potrebbe guidare al meglio la scelta terapeutica, che sarà necessariamente multidisciplinare e personalizzata su ogni paziente, per ottenere il miglior risultato possibile. Tuttavia, considerata l'esiguità del campione analizzato e la natura retrospettiva dello studio, ulteriori analisi saranno necessarie per confermare questi risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Forst, D. A. *et al.* Low-Grade Gliomas. *Oncologist* (2014).
2. Tan, Z. J. *et al.* Glial cells function as neural stem cells and progenitor cells. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]* (2017).
3. Rees, J. *et al.* Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur. J. Radiol.* (2009).
4. Cimino, P. J. *et al.* Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery. *Acta Neuropathol. Commun.* (2017).
5. Brandes, A. *et al.* Linee Guida AIOM Neoplasie Cerebrali. (2016).
6. Louis, D. N. *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* (2016).
7. Ostrom, Q. T. *et al.* The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review. *Neuro-Oncology* (2014).
8. Crocetti, E. *et al.* Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur. J. Cancer* (2012).
9. Bondy, M. L. *et al.* Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* (2008).
10. Abylkassimova, Z. *et al.* Nested case-control study of leukemia among a cohort of persons exposed to ionizing radiation from nuclear weapon tests in kazakhstan (1949–1963). *Ann. Epidemiol.* (2000).
11. Ron, E. *et al.* Cancer risks from medical radiation. in *Health Physics* (2003).
12. Anne Moore, David Newel. *Tumor Neurosurgery. Principles and practice.* (Springer, 2006).
13. Wesseling, P. *et al.* The pathological diagnosis of diffuse gliomas: Towards a smart synthesis of microscopic and molecular information in a multidisciplinary context. *Diagnostic Histopathol.* (2011).
14. D'Amati Giulia, D. R. C. Gallo d'Amati *Anatomia patologica. La sistematica.* (Edra S. p. A.,

- 2018).
15. Komori, T. *et al.* The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: The major points of revision. *Neurologia Medico-Chirurgica* (2017).
 16. Zitterbart, K. *et al.* Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex – Pharmacological Treatment using mTOR Inhibitors. *Klin. Onkol.* (2014).
 17. Perry, A. *et al.* Histologic classification of gliomas. in *Handbook of Clinical Neurology* (2016).
 18. V. Kumar, A.K. Abbas, J. C. A. *Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie.* (Edra S. p. A., Masson, 2015).
 19. Wang, M. *et al.* Monomorphous angiocentric glioma: A distinctive epileptogenic neoplasm with features of infiltrating astrocytoma and ependymoma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* (2005).
 20. Reifenberger, G. *et al.* Chordoid glioma of the third ventricle: Immunohistochemical and molecular genetic characterization of a novel tumor entity. *Brain Pathol.* (1999).
 21. Pallud, J. *et al.* Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain* (2014).
 22. Sanai, N. *et al.* Low-grade gliomas in adults: A review. *Journal of Neurosurgery* (2011).
 23. Duffau, H. *et al.* *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults.* (Springer International Publishing, 2017).
 24. Taphoorn, M. J. B. *et al.* Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurology* (2004).
 25. Tucha, O. *et al.* Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery* (2000).
 26. Keogh, B. P. *et al.* Clinical manifestations and diagnostic imaging of brain tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America* (2012).
 27. Lee, Y. Y. *et al.* Intracranial oligodendrogliomas: Imaging findings in 35 untreated cases. *Am. J. Roentgenol.* (1989).
 28. Diwanji, T. P. *et al.* Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults. *Adolesc. Health. Med. Ther.* (2017).

29. Beppu, T. *et al.* Measurement of fractional anisotropy using diffusion tensor MRI in supratentorial astrocytic tumors. *J. Neurooncol.* (2003).
30. Price, S. J. *et al.* Diffusion tensor imaging of brain tumours at 3 T: A potential tool for assessing white matter tract invasion? *Clin. Radiol.* (2003).
31. Mcknight, T. R. *et al.* Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. *J. Neurosurg.* (2007).
32. Vuori, K. *et al.* Low-Grade Gliomas and Focal Cortical Developmental Malformations: Differentiation with Proton MR Spectroscopy. *Radiology* (2004).
33. De Abreu, V. H. F. *et al.* Brain tumors: The influence of tumor type and routine MR imaging characteristics at BOLD functional MR imaging in the primary motor gyrus. *Radiology* (2016).
34. Krivosheya, D. *et al.* Technical principles in glioma surgery and preoperative considerations. *Journal of Neuro-Oncology* (2016).
35. Chen, W. *et al.* Clinical applications of PET in brain tumors. *Journal of Nuclear Medicine* (2007).
36. Wiriyaerkmul, P. *et al.* Transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine by tumor-upregulated L-type amino acid transporter 1: A cause of the tumor uptake in PET. *J. Nucl. Med.* (2012).
37. Okubo, S. *et al.* Correlation of L-methyl-11C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *J. Neurooncol.* (2010).
38. Leighton, C. *et al.* Supratentorial low-grade glioma in adults: An analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J. Clin. Oncol.* (1997).
39. Lote, K. *et al.* Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: A retrospective study in 379 patients. *J. Clin. Oncol.* (1997).
40. Shafqat, S. *et al.* Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma. *Neurology* (1999).
41. Pignatti, F. *et al.* Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* (2002).
42. Chaichana, K. L. *et al.* Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas: Clinical article. *J. Neurosurg.* (2010).

43. Koekkoek, J. A. F. *et al.* Seizure reduction is a prognostic marker in low-grade glioma patients treated with temozolomide. *J. Neurooncol.* (2016).
44. Pallud, J. *et al.* Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro. Oncol.* (2009).
45. Tofts, P. S. *et al.* Quantitative analysis of whole-tumor Gd enhancement histograms predicts malignant transformation in low-grade gliomas. *J. Magn. Reson. Imaging* (2007).
46. Hattingen, E. *et al.* Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology* (2008).
47. Caseiras, G. B. *et al.* Relative cerebral blood volume measurements of low-grade gliomas predict patient outcome in a multi-institution setting. *Eur. J. Radiol.* (2010).
48. Smits, A. *et al.* Adding 11C-methionine PET to the EORTC prognostic factors in grade 2 gliomas. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* (2008).
49. Daniels, T. B. *et al.* Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: A report using intergroup 86-72-51. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2011).
50. Smith, J. S. *et al.* Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J. Clin. Oncol.* (2008).
51. Sanai, N. *et al.* Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* (2008).
52. Yordanova, Y. N. *et al.* Awake surgery for WHO grade II gliomas within ‘noneloquent’ areas in the left dominant hemisphere: Toward a ‘supratotal’ resection - Clinical article. *J. Neurosurg.* (2011).
53. Omahen, D. *et al.* Intraoperative Image Guidance in Skull Base Tumors. in *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery* (2009).
54. Hervey-Jumper, S. L. *et al.* Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology* (2016).
55. Serra, C. *et al.* Intraoperative high frequency ultrasound in intracerebral high-grade tumors. *Ultraschall der Medizin* (2012).
56. Rivaz, H. *et al.* Automatic deformable MR-ultrasound registration for image-guided neurosurgery. *IEEE Trans. Med. Imaging* (2015).

57. Shah, K. B. *et al.* Glial tumors in Brodmann area 6: Spread pattern and relationships to motor areas. *Radiographics* (2015).
58. Szelényi, A. *et al.* Intra-operative subcortical electrical stimulation: A comparison of two methods. *Clin. Neurophysiol.* (2011).
59. Krieg, S. M. *et al.* Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery. *Neurosurgery* (2012).
60. Seidel, K. *et al.* The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors ; Clinical article. *J. Neurosurg.* (2013).
61. Nossek, E. *et al.* Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation: Clinical article. *J. Neurosurg.* (2011).
62. Prabhu, S. S. *et al.* Intraoperative magnetic resonance imaging-guided tractography with integrated monopolar subcortical functional mapping for resection of brain tumors: Clinical article. *J. Neurosurg.* (2011).
63. Dziedzic, T. *et al.* Awake craniotomy for brain tumor: Indications, technique and benefits. *Expert Review of Neurotherapeutics* (2014).
64. Van Den Bent, M. J. *et al.* Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. *Neurology* (1998).
65. Grossman R, R. Z. *et al.* Awake Craniotomy in Glioma Surgery. *European Association of NeuroOncology Magazine* 27–33 (2014).
66. Muragaki, Y. *et al.* Low-grade glioma on stereotactic biopsy: How often is the diagnosis accurate? *Minim. Invasive Neurosurg.* (2008).
67. Mandonnet, E. *et al.* Preoperative estimation of residual volume for WHO grade II glioma resected with intraoperative functional mapping. *Neuro. Oncol.* (2007).
68. Buckner, J. C. *et al.* Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N. Engl. J. Med.* (2016).
69. Fisher, B. *et al.* The dose-volume interaction in adult supratentorial low-grade glioma:

- Higher radiation dose is beneficial among patients with partial resection. *J. Neurooncol.* (2007).
70. Olson, J. D. *et al.* Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* (2000).
 71. Shaw, E. G. *et al.* Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial - Clinical article. *J. Neurosurg.* (2008).
 72. Roberge, D. *et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: Long-term follow-up. *Technology in Cancer Research and Treatment* (2006).
 73. Van den Bent, M. J. *et al.* Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): Assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *The Lancet Oncology* (2011).
 74. Brandes, A. A. *et al.* MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J. Clin. Oncol.* (2008).
 75. Lin, A. L. *et al.* Codeletions at 1p and 19q predict a lower risk of pseudoprogression in oligodendrogliomas and mixed oligoastrocytomas. *Neuro. Oncol.* (2014).
 76. Soffietti, R. *et al.* PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* (1998).
 77. Kaloshi, G. *et al.* Temozolomide for low-grade gliomas: Predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* (2007).
 78. Ashby, L. S. *et al.* Low-grade glioma: Supratentorial astrocytoma, oligodendroglioma, and oligoastrocytoma in adults. *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2004).
 79. Duffau, H. *et al.* Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of Clinical Neuroscience* (2006).
 80. Duffau, H. *et al.* New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: Functional brain mapping, connectionism and plasticity - A review. *Journal of Neuro-Oncology* (2006).
 81. Duffau, H. *et al.* Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: Insights into

- associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurology* (2005).
82. Robles, S. G. *et al.* Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: Report of 2 cases. *J. Neurosurg.* (2008).
 83. Meyers, C. A. *et al.* Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: Cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro. Oncol.* (2004).
 84. Armstrong, C. L. *et al.* The predictive value of longitudinal neuropsychologic assessment in the early detection of brain tumor recurrence. *Cancer* (2003).
 85. Soffietti, R. *et al.* Guidelines on management of low-grade gliomas: Report of an EFNS-EANO Task Force. *European Journal of Neurology* (2010).
 86. Nahed, B. V. *et al.* Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology* (2015).
 87. Yeh, S. A. *et al.* Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. *Br. J. Radiol.* (2005).
 88. Liang, J. *et al.* Prognostic factors of patients with Gliomas- A n analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. *BMC Cancer* (2020).
 89. Shaw, E. G. *et al.* Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: Initial results of RTOG 9802. *J. Clin. Oncol.* (2012).