

INDICE

1	INTRODUZIONE	4
2	GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM)	5
2.1	GLIOMI	5
2.2	EPIDEMIOLOGIA	5
2.3	FATTORI DI RISCHIO	6
2.4	PATOGENESI	8
2.5	CLASSIFICAZIONE WHO DEI GLIOMI	9
2.5.1	CLASSIFICAZIONE WHO 2016	11
2.5.1.1	IDH mutati	11
2.5.1.2	IDH non mutati	11
2.6	LOCALIZZAZIONE TUMORALE	12
2.7	ANATOMIA PATOLOGICA	13
2.7.1	Anatomia macroscopia	13
2.7.2	Anatomia microsocopia	14
2.7.2.1	Istotipi	15
2.7.2.1.1	Glioblastoma con componente primitiva neuronale	15
2.7.2.1.2	Glioblastoma a piccole cellule	16
2.7.2.1.3	Glioblastoma a cellule granulari	16
2.7.2.1.4	Glioblastoma a cellule giganti	16
2.7.2.1.5	Glioblastoma epitelioido	16
2.7.2.1.6	Gliosarcoma	17
2.8	BIOLOGIA MOLECOLARE	18
2.8.1	Classificazione biomolecolare	18
2.8.2	PATHWAYS MOLECOLARI	21
2.8.2.1	PATHWAYS DEI RECETTORI TIROSIN-CHINASICI (TKR)	21
2.8.2.2	ISOCITRATO DEIDROGENASI (IDH)	23
2.8.2.3	CODELEZIONE 1p/19q	24
2.8.2.4	MGMT	24
2.9	PRESENTAZIONE CLINICA	25
2.10	DIAGNOSTICA STRUMENTALE	26
2.10.1	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)	26
2.10.2	RISONANZA MAGNETICA (RMI)	27
2.10.2.1	Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)	29
2.10.2.2	Perfusion Weighted Imaging (PWI)	30
2.10.2.3	Diffusion Weighted Imaging (DWI)	31
2.10.2.4	Spettroscopia (MRS)	31
2.10.2.5	Risonanza magnetica funzionale (fMRI)	33
2.10.2.6	Diffusion Tensor Imaging (DTI) o Trattografia	33
2.10.3	TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI (PET)	34
2.11	MANAGEMENT DEL GLIOBLASTOMA	35
2.11.1	CHIRURGIA	35
2.11.1.1	Biopsia stereotassica cerebrale	36
2.11.1.2	Approccio craniotomico standard	37
2.11.1.3	Awake Craniotomy	40
2.11.1.4	Neuronavigazione	42
2.11.1.5	Chirurgia Fluorescence guided	43

2.11.1.6	Risonanza magnetica intraoperatoria (iMRI)	44
2.11.1.7	Ecografia intraoperatoria	45
2.11.2	TERAPIA POST-CHIRURGICA	46
2.11.2.1	Radiochemioterapia concomitante	46
2.11.2.2	Impiego intraoperatorio di WAFERS di Carmustatina (GLIADEL)	47
2.11.2.3	Considerazioni sulla radioterapia (RT)	47
2.11.2.4	Campi elettrici alternati (TTF)	48
2.11.2.5	Gestione del glioblastoma nel paziente anziano (età ≥ 65)	48
2.11.3	RECIDIVA	49
2.11.3.1	Bevacizumab	50
2.11.3.2	Regorafenib	50
2.11.3.3	Temozolomide rechallenge (TMZ)	50
2.11.3.4	Immunoterapia	50
2.11.3.5	Terapie virali	51
2.11.4	TERAPIA DI SUPPORTO	51
2.11.4.1	Terapia antiepilettica	51
2.11.4.2	Profilassi antitrombotica	52
2.11.4.3	Terapia antiedemigena	52
2.11.5	FOLLOW-UP E VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA	53
2.11.5.1	Follow-up	53
2.11.5.2	Valutazione della risposta	53
2.11.6	PROGNOSI	56
3	<i>OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO</i>	58
4	<i>MATERIALI E METODI</i>	58
4.1	DISEGNO DELLO STUDIO	58
4.1.1	Criteri d'inclusione	60
4.1.2	Criteri d'esclusione	60
4.2	MATERIALE CLINICO	60
4.2.1	Scala del performance status del Karnofsky	60
4.3	MATERIALE ISTOLOGICO E IMMUNOISTOCHEMICO	62
4.3.1	IDH	62
4.4	MATERIALE NEURORADIOLOGICO	62
4.4.1	Valutazione qualitativa	62
4.4.2	Valutazione quantitativa: calcolo dei volumi	62
4.5	ANALISI STATISTICA	66
5	<i>RISULTATI</i>	67
5.1	DESCRIZIONE DEL CAMPIONE	67
5.2	PARAMETRI RADIOLOGICI	72
5.2.1	Parametri qualitativi	72
5.2.2	Parametri quantitativi	73
5.3	PARAMETRI ISTOLOGICI E IMMUNOISTOCHEMICI	73
5.4	SOPRAVVIVENZA GLOBALE DI MALATTIA(OS)	74
5.4.1	Analisi univariata	74
5.4.2	Analisi multivariata	79
6	<i>DISCUSSIONE</i>	81
7	<i>CONCLUSIONI</i>	83
8	<i>BIBLIOGRAFIA</i>	84
	<i>RINGRAZIAMENTI</i>	100

1 INTRODUZIONE

Il glioblastoma multiforme (GBM) è il tumore intrassiale primitivo più comune e aggressivo dell'adulto con incidenza di malattia che cresce progressivamente con gli anni. Nonostante sia una neoplasia piuttosto rara, la sua incidenza è di circa 3.1 persone ogni 100.000, la sua prognosi è pessima, con sopravvivenza media dei pazienti di soli 13 mesi dalla diagnosi [1]. Il glioblastoma rappresenta ancora oggi una delle più complesse sfide della ricerca e della medicina. Anche se i progressi nella comprensione della biologia molecolare di questo tumore sono stati entusiasmanti, i risvolti terapeutici e quindi prognostici rimangono deludenti. Di fronte a questo quadro infausto, la comunità scientifica si interroga su come si possa interferire con i principali fattori prognostici del glioblastoma. Tra i fattori prognostici che sono rappresentati dall'età, dal sesso femminile, dalla localizzazione anatomica, da specifici parametri ematochimici e neuoradiologici, dalla radiochemioterapia adiuvante, dal Karnofsky Performance Status (KPS), si studierà in questo lavoro il ruolo della resezione estesa (EOR) sulla sopravvivenza e progressione di malattia.

2 GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM)

2.1 GLIOMI

I gliomi sono i più frequenti tumori primitivi del sistema nervoso centrale che formano un gruppo eterogeneo di neoplasie per caratteristiche istologiche e grado di malignità. Si ritiene che queste neoplasie derivino da una cellula progenitrice gliale che si differenzia seguendo in maniera preferenziale una delle linee cellulari, contrariamente alla precedente teoria oncogenetica che vedeva nella cellula gliale matura specifica l'origine del processo [2].

I gliomi comprendono gli astrocitomi, gli oligodendrogliomi e gli ependimomi.

Gli astrocitomi presentano due categorie principali:

- gli astrocitomi diffusamente infiltranti;
- gli astrocitomi maggiormente localizzati come l'astrocitoma pilocitico.

Gli astrocitomi presentano grado variabile di malignità crescente secondo la classificazione WHO che va dal grado I al grado IV.

Nell'ambito del quadro di differenziazione istologica dell'astrocitoma infiltrante si trovano l'astrocitoma diffuso di grado II, l'astrocitoma anaplastico di grado III e IV e il glioblastoma di grado IV.

Secondo la WHO non esistono astrocitomi infiltranti di grado I [3].

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Il glioblastoma rappresenta il 46.1 % di tutti i tumori maligni di encefalo e SNC, il 45.6 % dei tumori primitivi maligni dell'encefalo e il 14.7 % di tutti i tumori di encefalo e SNC (benigni e maligni) [4]. L'incidenza annuale è di 3.1 per 100.000 persone negli Stati Uniti [1]. L'incidenza aggiustata per età cresce progressivamente da un minimo di 0.15 ogni 100.000 in età pediatrica ad un picco di 15.03 ogni 100.000 in pazienti tra i 75 e 84 anni d'età. La sopravvivenza si riduce con l'età. Il 5 % dei pazienti sotto i 65 anni sopravvive a 5 anni dalla diagnosi contro il 2% degli over 65 [1]. Il glioblastoma presenta un'età mediana d'insorgenza di 64 anni con una leggera prevalenza nel sesso maschile rispetto al femminile con rapporto di 1.58:1. La popolazione caucasica è più a rischio rispetto ad altre etnie. Il rapporto d'incidenza tra popolazione caucasica e africana è di 1.93:1 ($p < 0.05$), quello tra popolazione caucasica e asiatica è di 2.21:1 ($p < 0.05$) [1].

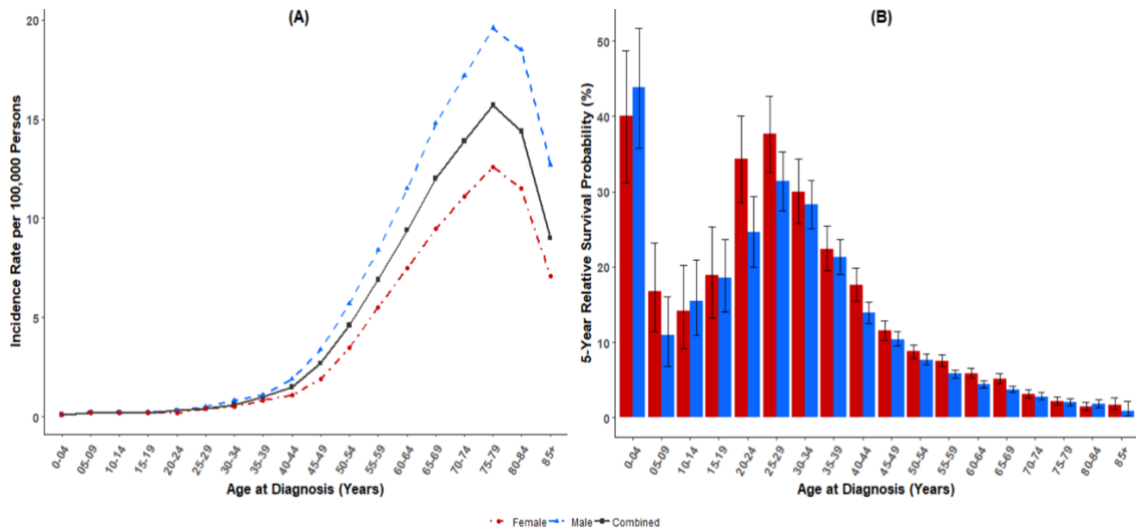


Figura 1: (A) Incidenza di malattia aggiustata per età e sesso; (B) sopravvivenza di malattia aggiustata per età e sesso [5].

2.3 FATTORI DI RISCHIO

Fattori di rischio diversi da quelli legati all'età, al sesso ed etnia sono scarsamente definiti. Attualmente l'unico fattore esogeno riconosciuto come cancerogeno è l'esposizione a radiazioni ionizzanti con dosi terapeutiche [6]. Il rischio relativo d'insorgenza di glioma dopo irradiazione con bassa dose (1-6 Gy) dello scalpo per infezione da tinea capitis è del 2.6 % (95% CI: 0.8-8.6) con un eccesso del rischio relativo per 1 Gy d'esposizione del 1.98 % (95% CI: 0.73-4.69) per i tumori maligni [7]. Inoltre, il rischio relativo è più alto dopo irradiazione ad alte-dosi per tumori encefalici primari nel bambino e per alcuni tumori benigni dell'adulto [8]. Il rischio è sia dose che volume dipendente. La dose di irradiazione utilizzata con scopo diagnostico non è sufficiente per essere riconosciuta come fattore di rischio.

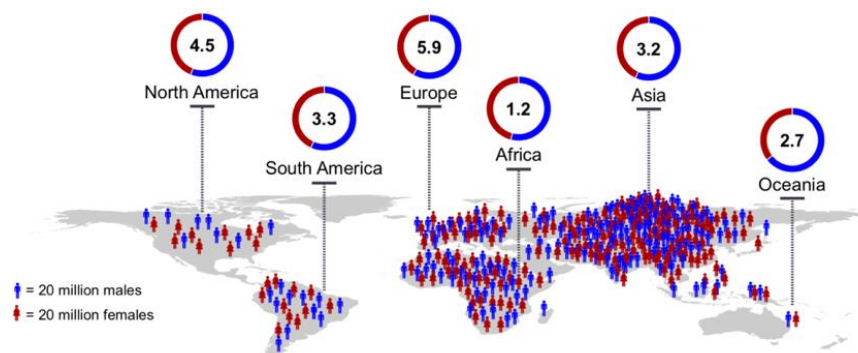


Figura 2: Incidenza di malattia in base all'etnia e al sesso [26].

In letteratura è riportato il ruolo protettivo delle immunoglobuline (IgE) che espone dunque a minor rischio d'insorgenza di glioma soggetti con disordini atopici e/o allergie. Il meccanismo soggiacente non è noto [9]. Un piccolo gruppo di meno del 5% di tutti i gliomi è associato a sindromi ereditarie monogeniche come la neurofibromatosi di tipo 1 e 2, la sindrome di Turcot, la sindrome di Li-Fraumeni, la Sclerosi Tuberosa, la Sindrome melanoma-astrocitoma, la malattia di Ollier ed il retinoblastoma [6]. L'uso del telefono cellulare è stato oggetto di svariati studi in rapporto al processo di gliomagenesi ma non si è trovata alcuna associazione statisticamente significativa [10]. La maggior parte dei gliomi è sporadico ma esiste un 5-10% dei casi che presenta una certa familiarità; infatti, il rischio di sviluppare un glioma è aumentato di circa 2 volte in un soggetto con parente di primo grado con diagnosi di glioblastoma [11]. Quali possano essere i geni implicati non è chiaro. È stato ipotizzato che gli ormoni steroidei ovarici, in particolare gli estrogeni, giochino un ruolo protettivo per lo sviluppo dei gliomi. Questa ipotesi è avvalorata dall'essere più frequenti nell'uomo rispetto alla donna, specialmente durante il periodo riproduttivo. Inoltre, donne in post-menopausa che fanno terapia ormonale sostitutiva (HRT) mostrano tassi di incidenza inferiori rispetto a coloro che non hanno mai fatto HRT [12].

L'associazione tra le infezioni da CMV, JC virus, SV40 ed Herpesvirus Umano 6 (HHV-6) e il rischio d'insorgenza di glioma che è stata suggerita in alcuni studi, non è stata confermata in altri [13] [14]. L'unica infezione virale che sembra avere un ruolo protettivo nell'insorgenza dei gliomi è il virus della varicella zoster (VZV) [15]. Infine, non è stata riportata alcuna associazione né con il fumo di sigaretta né tantomeno con altri agenti cancerogeni [16].

FATTORI DI RISCHIO		ASSOCIAZIONE
Fattori di rischio anagrafici	<i> Sesso maschile</i>	dimostrata e riconosciuta
	<i> etnia caucasica</i>	dimostrata e riconosciuta
Fattori di rischio ambientali	<i> radiazioni ionizzanti con dosi terapeutiche</i>	dimostrata e riconosciuta.
	<i> radiazioni ionizzanti con dosi diagnostiche</i>	discussa
	<i> Campi elettromagnetici e radiofrequenze</i>	non dimostrata
	<i> infezioni virali (CMV, JC virus, HHV-6, SV40)</i>	discussa
Fattori di rischio genetici	<i> fumo di sigaretta</i>	discussa
	<i> sindromi neoplastiche ereditarie monogeniche</i>	dimostrata e riconosciuta.
	<i> familiarità</i>	dimostrata e riconosciuta.

Figura 3: Tabella riassuntiva dei fattori di rischio per il glioblastoma.

2.4 PATOGENESI

Il glioblastoma sembra originare da un piccolo pool di cellule staminali neurali (NSPC), localizzate a livello della sostanza bianca subcorticale, della zona subventricolare e del giro dentato dell'ippocampo. Una piccola popolazione di cellule del glioblastoma, chiamate "glioma stem-like cells" condivide diversi aspetti con le NSPC, come la localizzazione perivascolare e all'interno di nicchie ipossiche, la capacità di auto rinnovamento (capacità della cellula staminale di conservare ad ogni divisione cellulare una copia di sé stessa) e la differenziazione multilineare (capacità della cellula staminale di dividersi in tipi cellulari differenziati). Infine, la capacità di originare forme secondarie di tumore simili alla neoplasia d'origine in prove seriate di xenotrapianto, conferma il ruolo della NSPC nella genesi del processo oncogenetico [17].

In letteratura, le glioma stem-like cells sono oggetto di numerosi studi in cui viene dimostrato il loro ruolo cruciale nella crescita tumorale, nell'angiogenesi, nell'invasione e nella resistenza a radioterapia e chemioterapia [18]. Le glioma stem-like cells presentano diversi markers specifici come CD133 (prominin-1) [19], CD44 [20], CD15

(stage-specific embryonic antigen-1) [21] e integrina alpha-6 [22]. La prevalenza di un marker rispetto all'altro è soggetta a notevole variabilità tra i tumori.

2.5 CLASSIFICAZIONE WHO DEI GLIOMI

La classificazione dei tumori del sistema nervoso centrale si è basata per decenni esclusivamente sulle caratteristiche istologiche della lesione, utilizzando l'immunoistochimica come metodologia d'indagine per lo studio della differenziazione cellulare. Oggigiorno, l'anatomia patologica si avvale anche e soprattutto della biologia molecolare che nell'ultima decade ha assunto un ruolo sempre più centrale nella classificazione delle neoplasie cerebrali. Nel 2016 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) pubblica la nuova e quarta edizione della classificazione dei tumori del sistema nervoso centrale. In questo aggiornamento compare per la prima volta una classificazione di tipo integrato (genotipo e fenotipo). Questo nuovo approccio classificativo e diagnostico vanta una maggiore determinazione della risposta al trattamento e della prognosi [23]. Gli studi circa i meccanismi oncogenetici sono stati sempre più numerosi, tali da imporre una nuova revisione della classificazione, apparsa nell'agosto del 2021 sulla rivista scientifica *Neuro Oncology* [24]. La WHO non ha ancora licenziato ufficialmente questa quinta edizione sul proprio portale web [25]. La pubblicazione di questo articolo è coincisa con l'inizio della raccolta dei dati dello studio e i referti di anatomia patologica presi in considerazione sono tutti basati sulle vecchie classificazioni; quindi, questa nuova classificazione non ha influito nella realizzazione del disegno dello studio.

La classificazione WHO comprende la tipizzazione tumorale, che consiste nel differenziare una lesione astrocitaria, oligodendrogliale, oligoastrocitaria o ependimale e il grading del tumore, che è caratterizzato dall'assegnazione di un grado specifico tra I e IV. Il grado WHO rispecchia il grado di malignità del tumore e il decorso clinico della malattia.

- Il tumore *grado I (WHO I)* ha una crescita lenta e delimitata, istologicamente ben differenziato e non infiltrante. Esso è associato ad una prognosi favorevole essendo suscettibile di rimozione chirurgica o comunque associato a lunga sopravvivenza.

- Il *grado II* (WHO II) presenta sempre una lenta crescita e una buona differenziazione ma spesso ha una maggiore invasività del grado I tale da determinare un'alta probabilità di recidiva e di precludere talvolta la realizzazione di una completa resezione chirurgica.
- Il *grado III* (WHO III) definisce tumori a rapida crescita con caratteristiche istologiche tipiche come l'anaplasia, il pleomorfismo cellulare e aumentate atipie cellulari con importante attività mitotica [6].
- Il *grado IV* (WHO IV) è riservato al tumore oggetto del nostro studio, il glioblastoma. Il grado IV presenta tutte le caratteristiche del grado III più tre importanti aspetti che lo definiscono:
 - la presenza di proliferazione patologica microvascolare;
 - aree di necrosi;
 - disposizione delle cellule tumorali a pseudo-palizzata [3].

Il glioblastoma, inoltre, viene distinto in GBM di tipo primario, nel caso in cui origini direttamente dalla cellula astrocitaria o di tipo secondario, nel caso in cui derivi da gliomi di basso grado che si trasformano in forme più aggressive, quindi di grado maggiore.

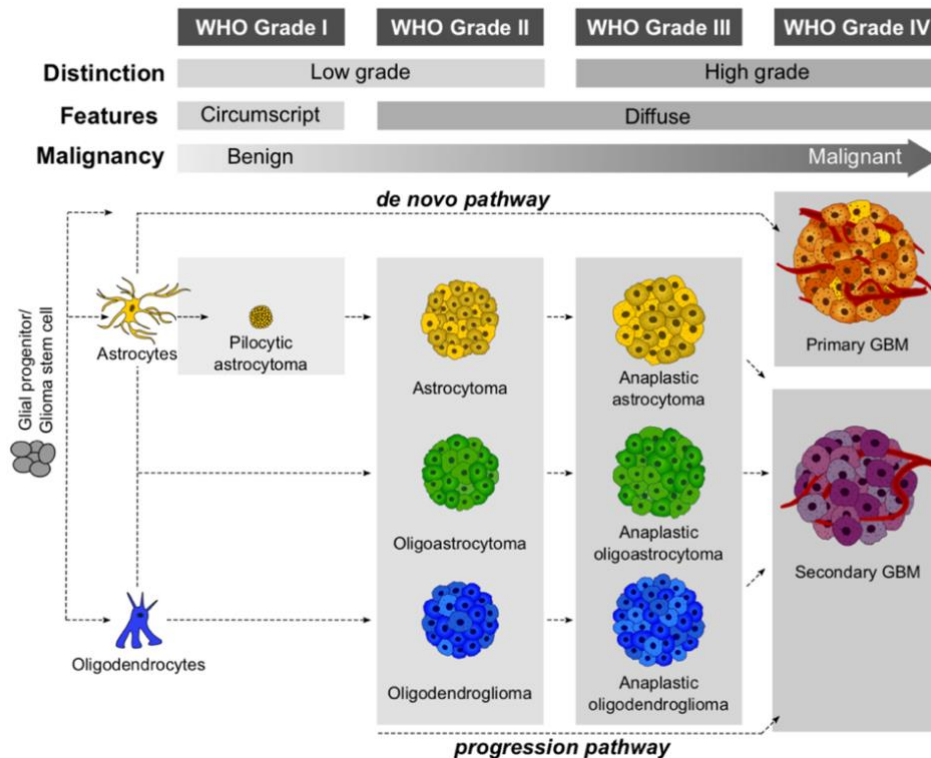


Figura 4: I quattro gradi dei gliomi e le loro cellule d'origine secondo la classificazione WHO 2016. [26]

2.5.1 CLASSIFICAZIONE WHO 2016

I gliomi diffusi sulla base delle alterazioni molecolari vengono così classificati:

2.5.1.1 *IDH mutati*

- Astrocitomi grado II e grado III: caratterizzati da mutazione di ATRX e mutazione di p53;
- Oligodendrogliomi grado II e III: definiti dalla presenza di codelezione 1p/19q e assenza di mutazione di ATRX e p53.

Rispetto alla precedente classificazione WHO 2007 [27], sulla base di queste alterazioni molecolari, nella grande maggioranza dei casi, è possibile eseguire la distinzione fra astrocitomi e oligodendrogliomi, e pertanto il termine “oligoastrocitoma” è stato eliminato. Analogamente è stato eliminato il termine glioblastoma con componente oligodendrogliale.

I glioblastomi IDH mutati sono nella maggioranza dei casi forme secondarie, ma tale termine si preferisce non usarlo perché esistono glioblastomi clinicamente primari ma IDH mutati [28] [29].

2.5.1.2 *IDH non mutati*

Nella grande maggioranza dei casi si tratta di glioblastomi clinicamente primari che mostrano amplificazione EGFR e mutazione PTEN. Gli astrocitomi anaplastici (grado III) con IDH non mutato hanno prognosi sovrapponibili a quella dei glioblastomi grado IV. Per motivi pratici, in pazienti con più di 50 anni, potrebbe essere sufficiente valutare la mutazione di IDH1 R132H solo in immunohistochimica. In pazienti al di sotto di questa età (e che all’immunohistochimica mostrano la perdita nucleare di ATRX - ATRX mutato), si deve procedere al sequenziamento dei geni IDH1 e IDH2 [29].

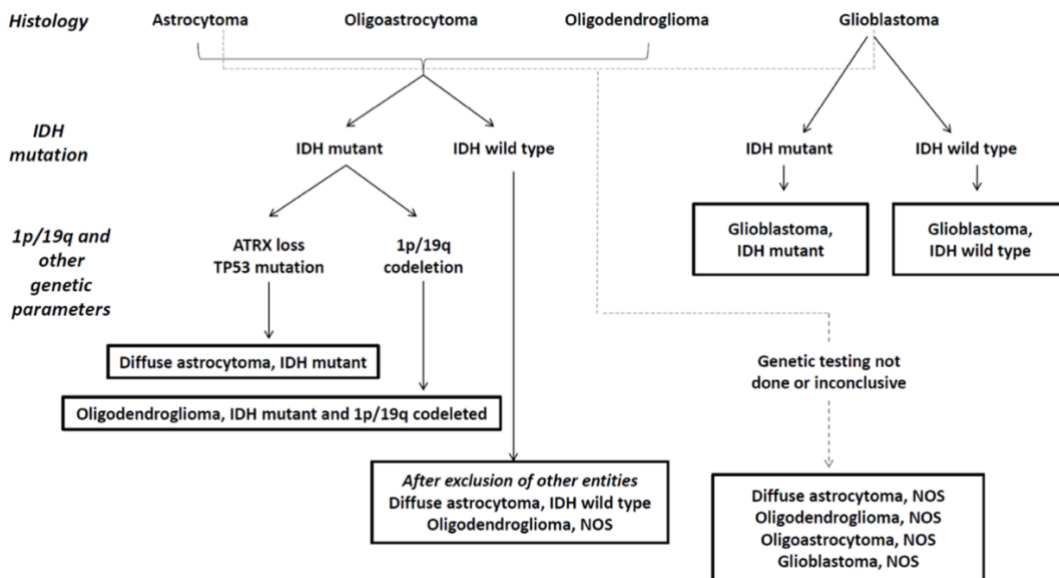


Figura 5: Algoritmo diagnostico dei gliomi.

La figura sovrastante mostra l’algoritmo diagnostico per i gliomi. Il primo approccio è esclusivamente morfologico, seguito dalla valutazione dello stato mutazionale di IDH1/2 che permettere di distinguere le forme IDH mutate da forme IDH non mutate (IDH-wildtype). La lesione viene definita IDH wildtype se l’immunoistochimica per la proteina mutante R132H IDH1 e il sequenziamento per l’intero codone 132 di IDH1 e il codone 172 di IDH2 sono entrambi negativi, o se solo il sequenziamento è negativo. Le informazioni circa lo stato di ATRX, p53, eventuale codelezione 1p/19q definiscono le categorie degli astrocitomi e degli oligodendrogliomi.

I glioblastomi rientrano tra i tumori di grado IV e sono suddivisi in due tipologie in base allo stato dell’IDH.

2.6 LOCALIZZAZIONE TUMORALE

La maggior parte delle lesioni compare nella regione sovratentoriale. Per lo più i gliomi si localizzano a livello del lobo frontale (25.8%), temporale (19.7%) e parietale (12.2%). L’interessamento del lobo occipitale (3.2%), del cervelletto (2.9%), del tronco (4.2%) o del midollo spinale (4.3%) è raro. La localizzazione cerebellare ha una maggiore frequenza nei soggetti più giovani (tra i 50 e 56 anni), diversamente ai pazienti più anziani (tra i 62 e 64 anni) in cui prevale la localizzazione sovratentoriale [30]. Il tronco cerebrale rimane però una sede preferenziale per l’insorgenza del glioblastoma in età pediatrica. Tre trials consecutivi del *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* su una

corte di 645 adulti ha dimostrato che la sopravvivenza globale di malattia (OS) è maggiore in coloro con glioblastoma frontale rispetto al parietale e temporale, 11.4 vs. 9.1 vs. 9.6 mesi, (long rank $p=0.01$) [31]. Questa differenza è data verosimilmente da un'associazione del glioblastoma in sede frontale con fattori prognostici favorevoli come la giovane età, la mutazione IDH-1/2 e una più alta percentuale di pazienti sottoposti a gross total resection [32]. Il 50 % circa di tutti i glioblastomi nell'adulto infiltra più di un lobo e circa il 5 % ha una crescita multifocale. La disseminazione delle cellule tumorali a livello della leptomeninge è rara e può essere riscontrata solamente negli stadi tardivi di malattia [33]. Nonostante questo, in letteratura è riportata una maggiore associazione di invasione leptomeningea in soggetti con determinati fattori di rischio come: giovane età, sesso maschile, rimozione incompleta, resezioni multiple, invasione ventricolare o prossimità della lesione al complesso ventricolare. La disseminazione metastatica originante dal glioblastoma è molto rara, nonostante questo le localizzazioni preferenziali sono polmoni, pleura, linfonodi, ossa e fegato [34].

2.7 ANATOMIA PATOLOGICA

Nel glioblastoma sono caratteristiche le variazioni dell'aspetto, non solo da un soggetto all'altro ma anche da una regione e l'altra nello stesso paziente. I due aspetti identificativi sono la necrosi e la proliferazione dell'endotelio vascolare.

2.7.1 Anatomia macroscopia

Da un punto di vista macroscopico il glioblastoma può avere dimensioni variabili con volumetrie che occupano dai pochi cm fino a emisferi interi. In questi ultimi casi vi è un'evidente alterazione anatomica dell'area invasa.

L'aspetto macroscopico è estremamente eterogeneo di fatti si possono avere aree molli e giallastre (espressione della necrosi tissutale), regioni dure e di colore biancastro, degenerazioni emorragiche ed infine cistiche [35].

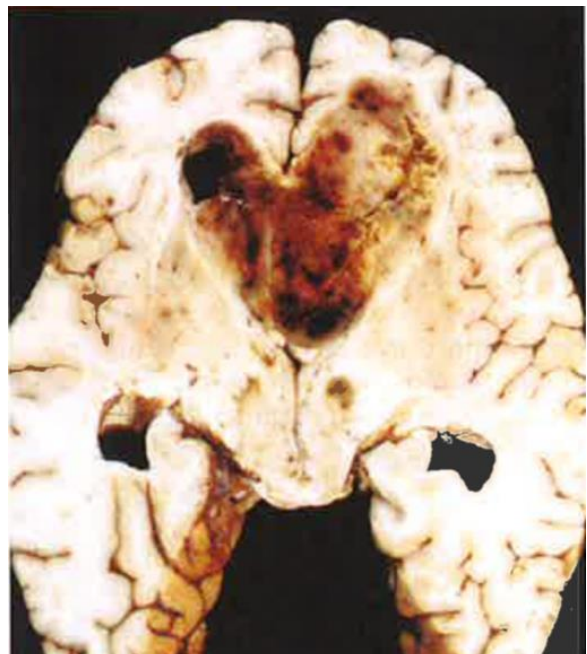


Figura 6: Il GBM appare come una massa necrotica, emorragica e infiltrante.

Il glioblastoma può presentarsi come massa isolata oppure come più formazioni distinte. In questo ultimo caso si differenzia il quadro di glioblastoma multifocale e multicentrico. Il glioblastoma multifocale ha dei foci multipli (enhancing lesions in T1) inseriti all'interno della stessa area di FLAIR abnormalities in T2. Si ha quindi un'evidenza microscopica e/o macroscopica della connessione tra le lesioni, come la disseminazione lungo segmenti di sostanza bianca, materia grigia, meningi e sistema ventricolare. Nel caso in cui questa connessione non possa essere dimostrata si parla invece di glioblastoma multicentrico.

2.7.2 Anatomia microscopia

Il glioblastoma ha una spiccata cellularità con un marcato ipercromatismo e pleomorfismo nucleare. Le cellule sono di tipo poligonale con citoplasma acidofilo e bordi indistinguibili. Il rapporto nucleo-citoplasma è aumentato rispetto alle altre cellule nervose [35].

La vascolarizzazione può essere molto estesa con la formazione di isole di capillari simil-glomerulari, per organizzazione ed estensione. Si nota una caratteristica eterogeneità e iperplasticità delle cellule endoteliali [36].

L'aspetto necrotico del glioblastoma può essere di due tipi: il più comune è quello di foci necrotici circondati da cellule tumorali a stretto contatto, con la tipica disposizione a "pseudo-palizzata". Il secondo, meno rappresentato, consiste in aree necrotiche con all'interno dei foci di cellule neoplastiche [3] [36].

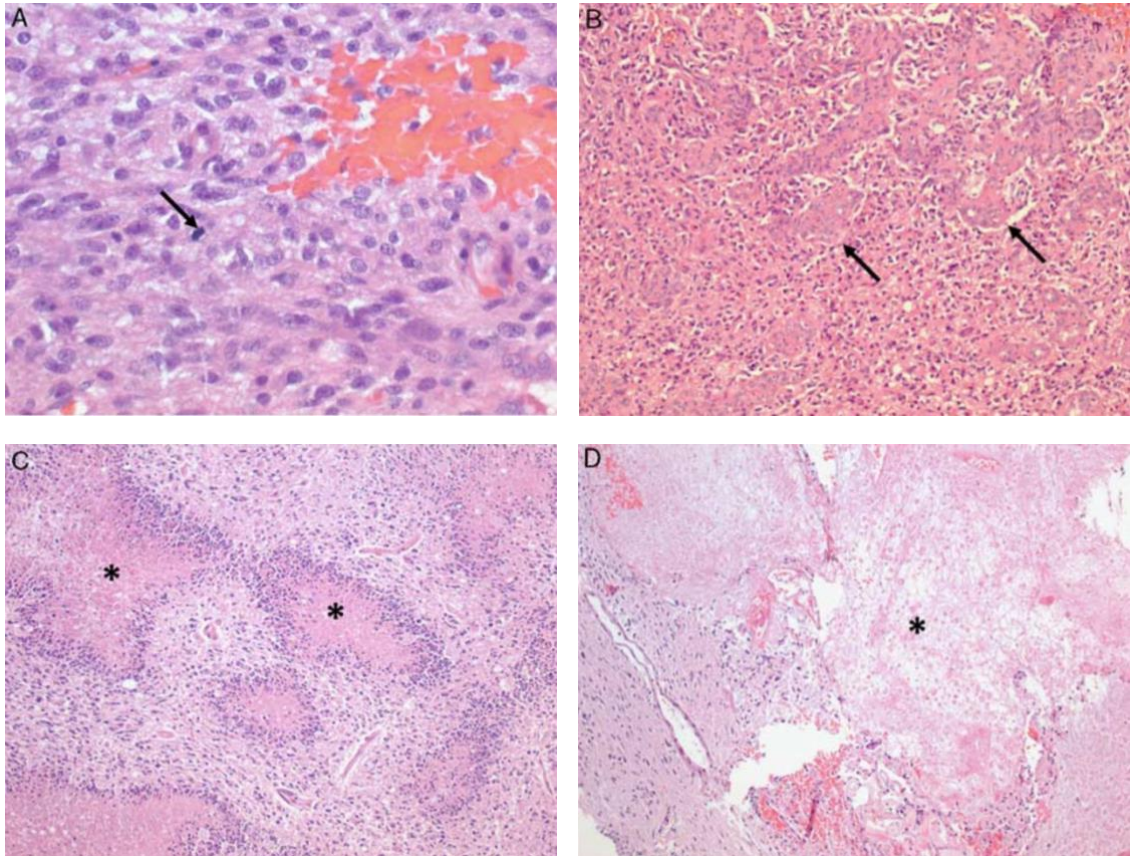


Figura 7: (A) Ingrandimento 400x di area cellulare con citologia astrocitaria e attività mitotica (freccia), indistinguibile dall'astrocitoma anaplastico. (B) ingrandimento 100x di un'area di proliferazione vascolare: isole di capillari con epitelio stratificato (freccie). (C) ingrandimento 100x aree di necrosi (asterischi) con cellule neoplastiche disposte a pseudopalizzata. (D) ingrandimento 100x area di necrosi (asterisco) [36].

2.7.2.1 Istotipi

2.7.2.1.1 Glioblastoma con componente primitiva neuronale

Questo istotipo viene aggiunto per la prima volta nella classificazione WHO 2016, sostituendo la dicitura di glioblastoma PTEN-like [23]. Il GBM in questione presenta due popolazioni cellulari: una glioblastomatosa ed una di tipo neuroectodermio (PTEN). Le cellule neuroectodermiche sono piccole e rotondeggianti con un grande nucleo e scarso citoplasma. Queste sono ben evidenziate con markers tumorali come CD56 e sinaptofisina e tendono ad organizzarsi con disposizione a rosetta di Homer Wright [36]. Il GBM con componente primitiva neuronale presenta una maggiore frequenza di mutazioni a carico di IDH rispetto al glioblastoma primitivo [37] [38].

2.7.2.1.2 Glioblastoma a piccole cellule

Il GBM a piccole cellule presenta una popolazione cellulare monomorfa disposta senza un disegno architettonico specifico. Le cellule sono di forma rotondeggiante con nucleo centrale ipercromatinico, vescicoloso e nucleato. Il citoplasma è scarso [39]. Esse sono in contatto ma prive di coesione. Non presentano codelezione 1p/19q e mutazione IDH. Per contro si osserva amplificazione del gene EGFR e delezione 10q [40] [41].

2.7.2.1.3 Glioblastoma a cellule granulari

Il GBM in questione presenta gruppi di cellule granulose, rappresentate in maniera variabile. Quest'ultime somigliano ai macrofagi, di fatti si osserva un citoplasma acidofilo pieno di granuli piccoli e rotondeggianti PAS positivi [42]. C'è positività per i markers caratteristici delle cellule granulocitarie. Non c'è mutazione IDH [43]. Sono CD68 positivi e CD163 negativi [44].

2.7.2.1.4 Glioblastoma a cellule giganti

Il GBM a cellule giganti è caratterizzato da cellule giganti multinucleate con prominente reticolo endoplasmatico. Può essere presente un infiltrato linfocitario perivascolare. Le sue caratteristiche molecolari lo fanno sembrare un ibrido tra un GBM primario e secondario. E' tipicamente IDH-wild type, p53 mutato, con una bassa incidenza di mutazione EGFR e bassa età d'insorgenza. L'incidenza è bassa (< 5% dei casi) [36].

2.7.2.1.5 Glioblastoma epitelioido

E' una variante aggiunta dalla classificazione WHO 2016, tipica dell'età pediatrica e dei giovani adulti.

Il GBM epitelioido è caratterizzato da un'unica popolazione di cellule epitelioidi strettamente adese con citoplasma eosinofilo, cromatina vescicolare e nucleoli prominenti miste ad un minimo numero di cellule con aspetto rabdoide [36]. Nonostante questo, le cellule non esprimono actina, desmina e mioglobina [45]. La mutazione IDH non è presente mentre il 50% dei glioblastomi epitelioidi presenta mutazione BRAF V600E [46] [47]. Il glioblastoma epitelioido non deve essere confuso con il glioblastoma epiteliale, noto anche come glioblastoma adenoideo, che rappresenta un processo metaplastico del glioblastoma [48].

2.7.2.1.6 Gliosarcoma

Il gliosarcoma è una variante del glioblastoma che presenta una significativa differenziazione mesenchimale, con possibili foci di tipo epiteliale. Le aree simil-mesenchimali possono presentare aspetto di fibrosarcoma, di istiocitoma maligno o aspetto metaplasico di tipo condroide, osteoide o di tessuto mixoide. Queste due componenti (glioblastomatoso e simil-mesenchimale) possono essere distinte e separate, oppure ritrovarsi strettamente commiste. Sono costituite da cellule aspecifiche ad aspetto fusato con istologia fibroblastica di tipo maligno. Ci sono dei casi più rari in cui si osserva una differenziazione mesenchimale più specifica, messa in evidenza dall'immunoistochimica. Possono essere sia di tipo IDH-wild type che IDH-mutato [49].

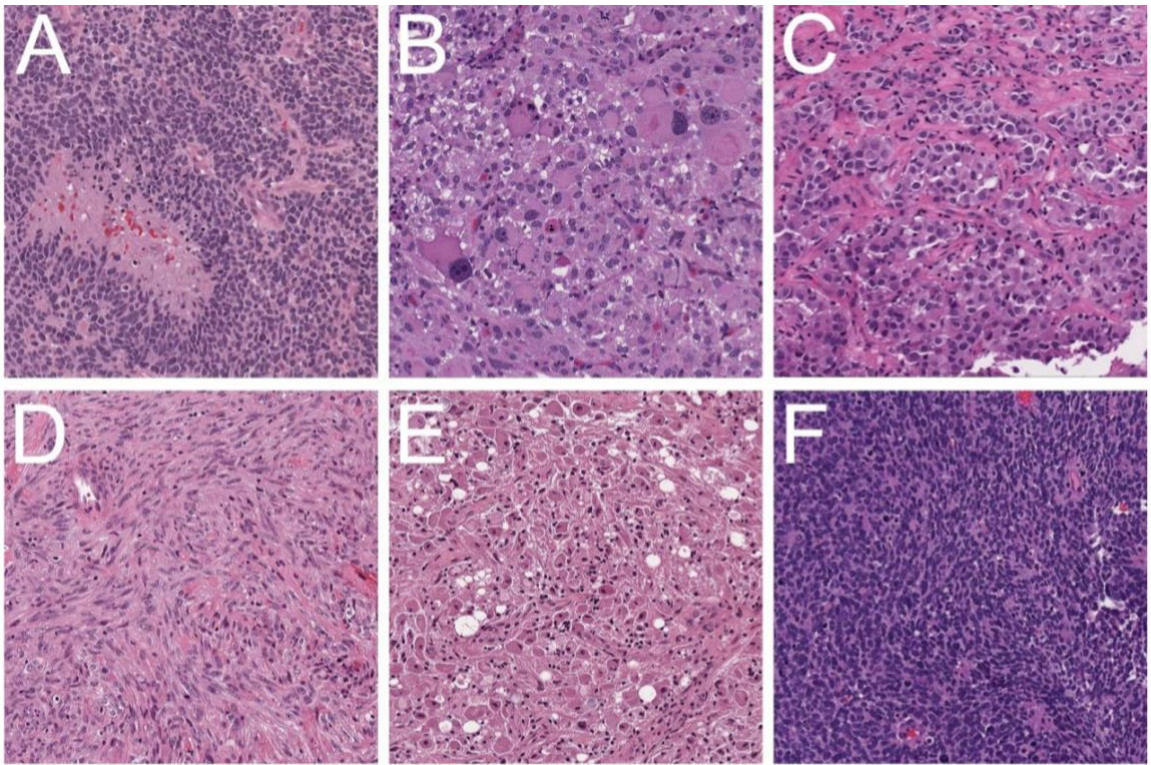


Figura 8: Ingrandimento 200x di: (A) GBM classico con disposizione a pseudopalizzata intorno all'area di necrosi e proliferazione microvascolare; (B) GBM cellule giganti; (C) GBM epitelioideo con BRAF V600S; (D) Gliosarcoma; (E) GBM cellule granulari; (F) GBM a piccole cellule. Neuropathology Virtual Slide Database [5].

2.8 BIOLOGIA MOLECOLARE

Il glioblastoma è una neoplasia che presenta una spiccata eterogeneità soprattutto a livello molecolare. I pathways molecolari coinvolti nel processo di oncogenesi sono complessi e numerosi. Prima di esporre le principali vie coinvolte, viene esposta una classificazione cardine basata sulle caratteristiche genetiche della lesione glioblastomatosa.

2.8.1 Classificazione biomolecolare

Un prima importante distinzione viene proposta dal *Cancer Genome Atlas Network (TCGA)* che identifica quattro gruppi principali in base a specifiche espressioni o soppressioni di marker molecolari. I quattro sottotipi in questione sono il tipo classico, il tipo proneurale, il tipo neurale e il tipo mesenchimale [26]. Dalle ultime evidenze scientifiche è emerso un quinto cluster di glioblastoma caratterizzato da patterns della metilazione alterati: glioma-CpG island methylator phenotype (G-CIMP) [50]. Questo nuovo sottotipo ha una maggiore associazione a mutazioni IDH, TP53 e MGMT rispetto agli altri sottotipi [51]. Lo si trova principalmente in pazienti giovani [50].

L'elemento comune a questi diversi cambiamenti nel genotipo è il fatto che sono interessate maggiormente due caratteristiche del cancro, il segnale proliferativo prolungato e l'evasione dal controllo dei soppressori della crescita cellulare [35]. In base al quadro mutazionale espresso, non cambia solamente la diagnosi ma anche la prognosi. Allo stato attuale degli studi il mesenchimale ha la prognosi peggiore, mentre il proneurale è quello con miglior outcome [26].

SOTTOTIPO	MARKERS BIOMOLECOLARI
Tipo classico	mutazione gene oncosoppressore PTEN amplificazione cromosoma 7 delezione cromosoma 10 amplificazione oncogene EGFR espressione NES delezione oncosoppressore CDKN2A
Tipo proneurale	mutazioni puntiforme IDH1 alterazioni geni PDGFR mutazioni in TP53, DLL3, DCX, TCF4, SOX, ASCL1, and OLIG2
Tipo neurale	Espressione marcatori NEFL, GABRA1, SYT1 e SLC12A5
Tipo mesenchimale	Delezione gene NF1 sul cromosoma 17 Perdita di CDKN2A Alta espressione di SERPINE1, TRADD, RELB, e CTGF Espressione markers mesenchimali: CHI3L1, MET, CD44, e MERTK

Figura 9: Tabella riassuntiva dei profili molecolari nei quattro sottotipi di GBM.

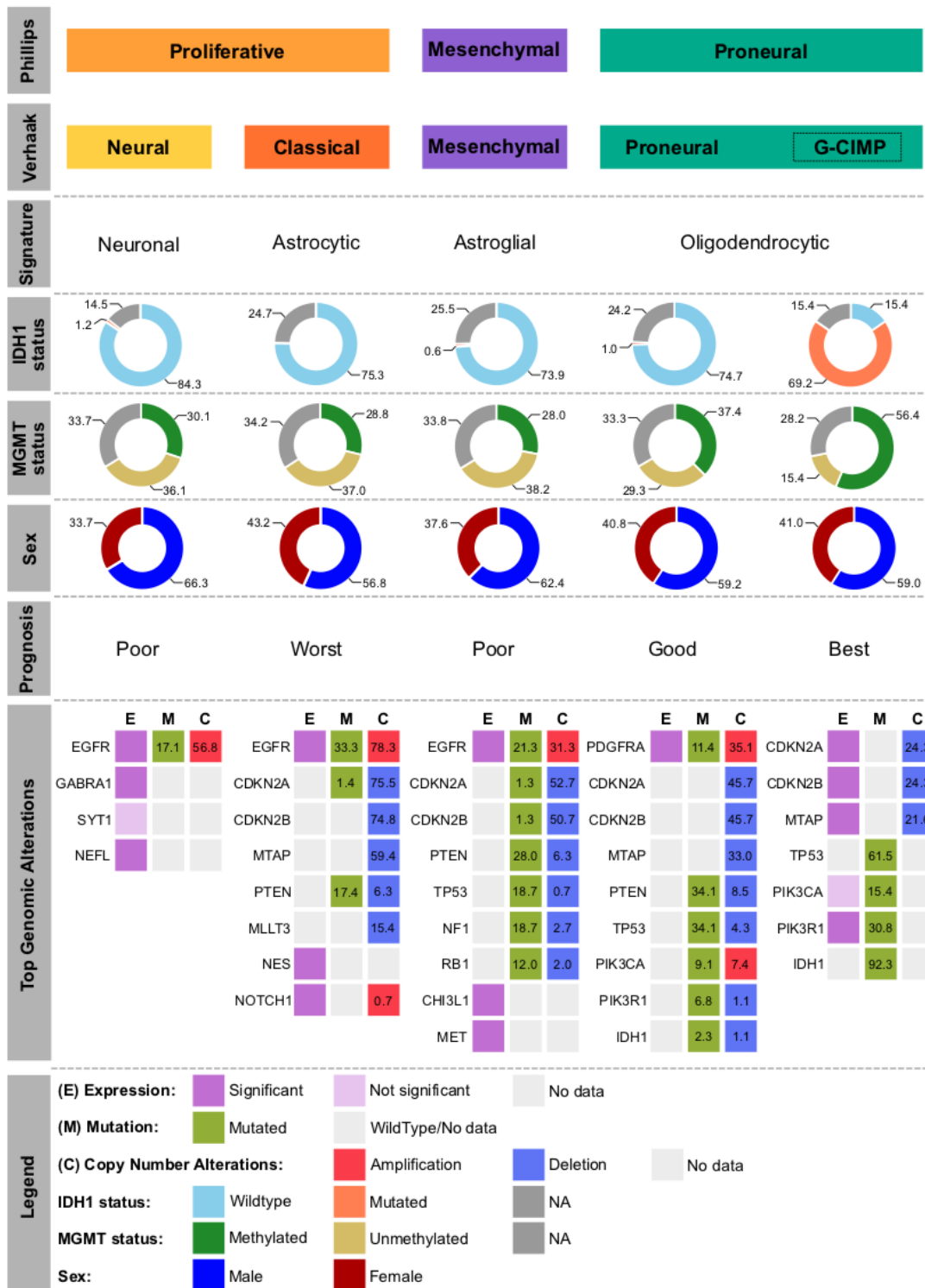


Figura 10: Schema esemplificativo dei tipi di alterazioni geniche più implicate nei quattro sottotipi. Dati elaborati dal TCGA Analysis Working Group e ottenuti dal cBio Portal for Cancer Genomics [26].

2.8.2 PATHWAYS MOLECOLARI

2.8.2.1 PATHWAYS DEI RECETTORI TIROSIN-CHINASICI (TKR)

I recettori tirosin-chinasici sono proteine transmembrana che presentano un dominio extracellulare con un sito di legame per il ligando specifico, un alpha elica transmembrana e un dominio tirosin-chinasico intracellulare. Adiacente al sito attivo intracellulare si ha una serie di residui tirosinici che, una volta fosforilati, servono da punti di ancoraggio per effettori intracellulari [52] [53].

Il signalling della TKR regola diversi processi cellulari come la crescita, la sopravvivenza, la differenziazione e l'attivazione di protein-chinasi stimolatrici la mitosi come Ras/MAPK e la Fosfotidil-inositolo-3-chinasi (PI3K/Akt/mTOR).

Nella cellula tumorale, le TKR sono attivate in maniera aberrante determinando un'overstimolazione dell'espressione dei fattori di crescita, amplificazione dell'espressione della TKR stessa e acquisizione mutazionale sia a livello del sito di legame che nel dominio tirosin-chinasico intracellulare.

Fino ad ora sono stati identificati 58 tipi di TKR, divisi in 20 classi distinte in base alla sequenza e struttura della regione extracellulare.

Tra tutte queste ce ne sono alcune che presentano una significativa associazione di malattia con il glioblastoma. L'espressione di specifiche TKR varia in base al sottotipo di glioblastoma (classico, proneurale, neurale, mesenchimale).

Di seguito vengono riportate le TKR che compaiono in più sottotipi e con un'alta associazione di malattia.

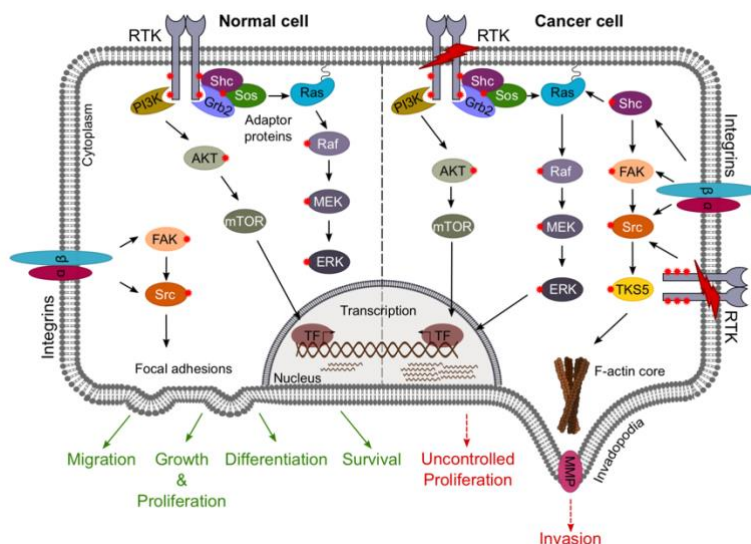


Figura 11: Illustrazione schematica di un normale pathway di TKR confrontato con quello della cellula tumorale [26]

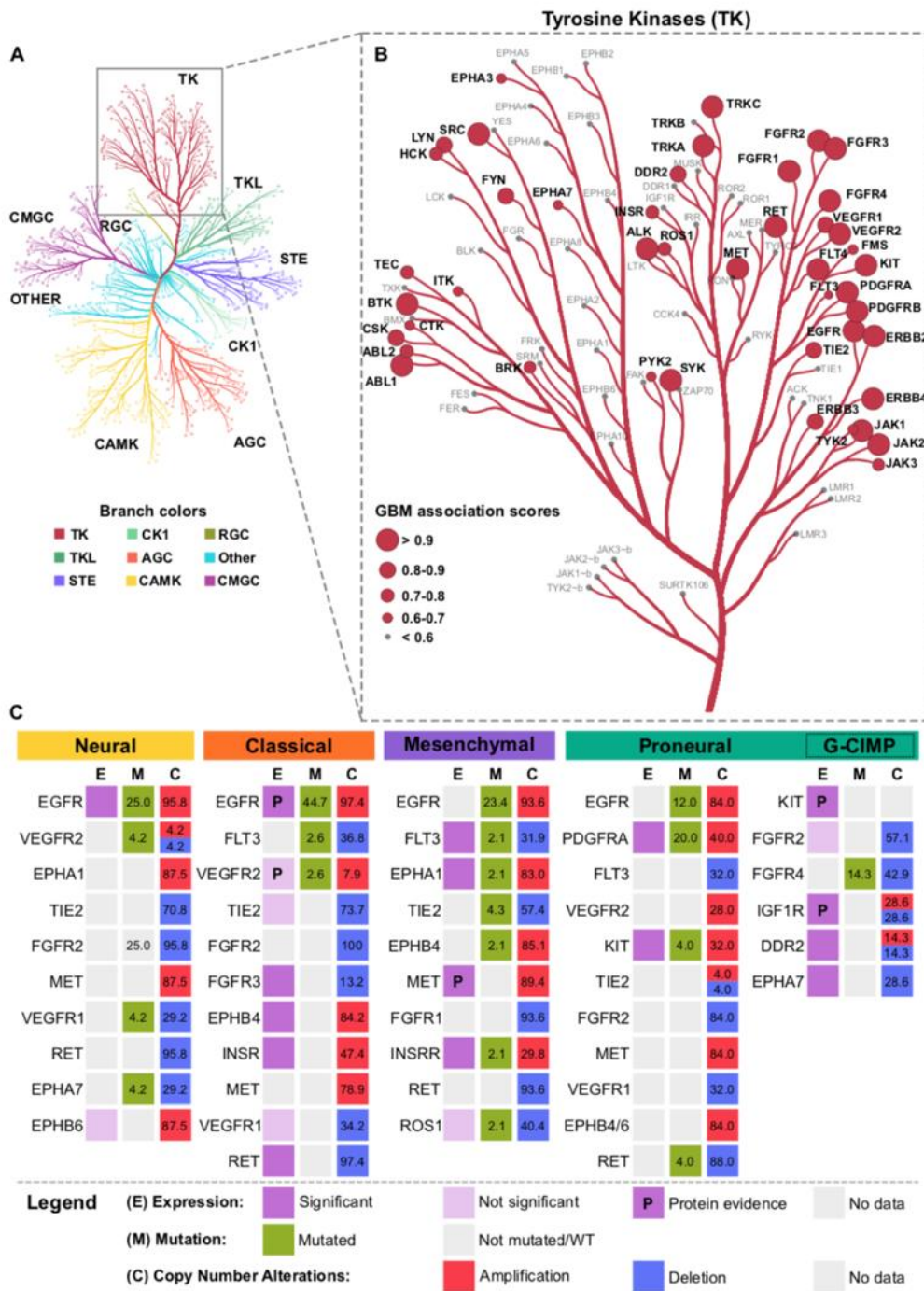


Figura 12: Il chinoma umano e i recettori TKR più alterati nel GBM umano. (A) L'albero del chinoma umano elaborato sulla base della somiglianza di sequenza. (B) Gruppo delle tirosinchinasi diviso in base alle caratteristiche del dominio extracellulare con scores di associazione di malattia per GBM. (C) Grafico esplicativo del tipo di alterazioni in base al sottotipo [26]

2.8.2.2 ISOCITRATO DEIDROGENASI (IDH)

L'isocitrato deidrogenasi 1 (IDH1) e 2 (IDH2) sono degli enzimi metabolici del ciclo di Krebs che catalizzano la reazione di decarbossilazione ossidativa dell'isocitrato a α -chetoglutarato con produzione di NADPH e CO₂. L'IDH1 si trova nei perossisomi e nel citoplasma mentre IDH2 nei mitocondri. Esiste un terzo enzima complesso isocitrato deidrogenasi IDH3, codificato da tre geni distinti (IDH3A, IDH3B e IDH3G), responsabile della conversione dell'isocitrato a α -chetoglutarato e NAD⁺ e NADH. Le mutazioni riscontrate nei loci genici di IDH3 non hanno un ruolo significativo nell'oncogenesi nel glioblastoma. IDH1/2 mutati catalizzano la conversione dell' α -chetoglutarato a 2-idrossiglutarato (D2HG). Fisiologicamente D2HG cellulare è smaltito dall'enzima D2HG deidrogenasi, che catalizza la conversione di D2HG a α -chetoglutarato. Nelle forme mutate vi è un accumulo da mancato smaltimento [54]. Il 2-idrossiglutarato è un oncometabolita associato a instabilità genetica e trasformazione maligna [55]. D2HG è un inibitore diretto della famiglia degli enzimi TET e altera l'equilibrio di metilazione/demetilazione, portando a isole CpG ipermetilate e alterazioni globali dell'espressione genica. La forma mutata è associata ad una neoplasia con prognosi favorevole rispetto alla wild-type dopo trattamento [56].

È dimostrato come i gliomi con IDH mutato abbiano una migliore eleggibilità alla resezione chirurgica e che la massima resezione dia un vantaggio in termini di sopravvivenza nei soggetti IDH mutati. Questo è particolarmente vero con l'assenza della codelezione 1p/19q.

La mutazione IDH1 è stata rintracciata nel 12% dei GBM ma nell'80% dei gliomi di grado inferiore e nei GBM secondari. La mutazione IDH è un evento precoce del processo di oncogenesi [57].

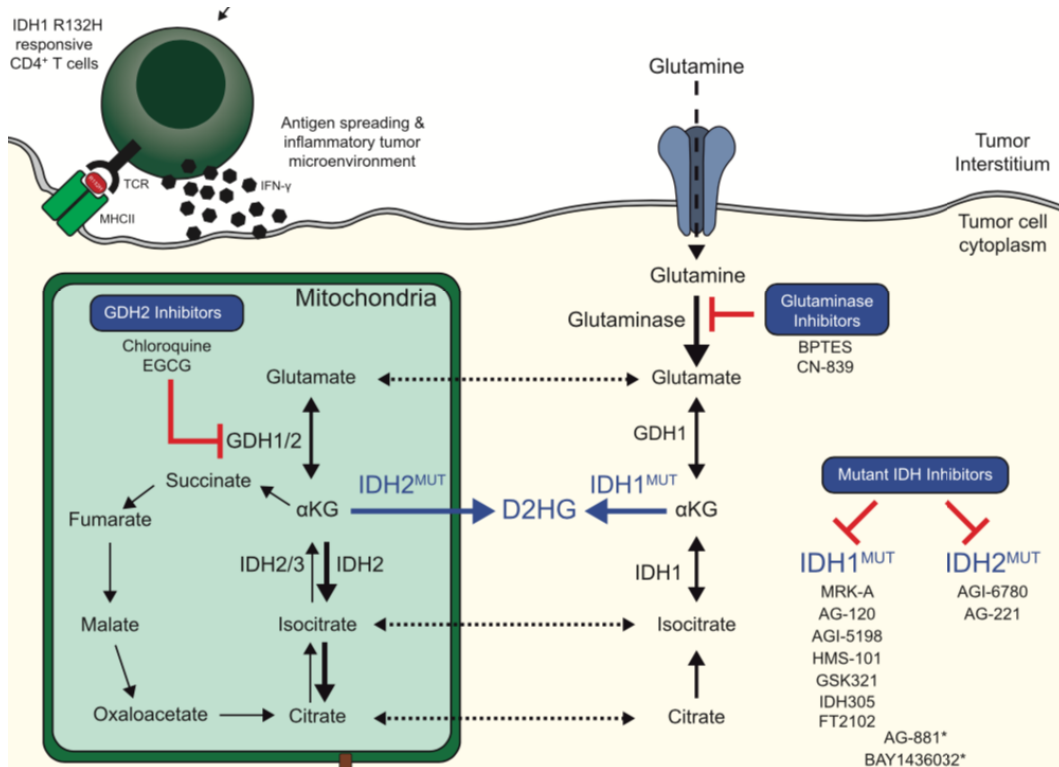


Figura 13: Biochimica dell'IDH [54].

2.8.2.3 CODELEZIONE 1p/19q

Si tratta di una delezione del braccio p del cromosoma 1 e del braccio q del cromosoma 19 (1p/19q codelezione). La perdita di eterozigosi del cromosoma 1p e 19q è la mutazione più frequente nelle lesioni di basso grado (WHO II) mentre nel GBM è osservata nel 15 % dei casi [58]. Nei tumori grado WHO II la presenza di questa delezione è associata ad una migliore risposta alla chemioterapia e radioterapia con impatto significativo sulla prognosi mentre nei GBM non è stata dimostrata una significativa influenza né sulla risposta alla terapia né sulla prognosi [59].

2.8.2.4 MGMT

MGMT codifica per la proteina O6-metilguanina-DNA metiltransferasi che ripara le modifiche apportate al DNA da agenti alchilanti, usati come chemioterapici (Temozolomide). La metilazione del promotore MGMT sopprime questo meccanismo, aumentando quindi la citotossicità della chemioterapia [60].

MGMT è metilato nel 75% dei GBM secondari e nel 36% dei GBM primari [61]. Bassi livelli della proteina MGMT sono associati a migliore risposta alla Temozolomide e più

lunga sopravvivenza globale (OS) in pazienti con GBM. La metilazione del promotore MGMT non sembra essere associata ad un miglioramento della sopravvivenza libera di malattia (PFS). La metilazione di MGMT non è stabile nel corso della malattia ed ha quindi un valore prognostico importante solamente al momento del primo intervento. [62].

2.9 PRESENTAZIONE CLINICA

Le manifestazioni cliniche del glioblastoma sono legate agli aspetti funzionali delle aree coinvolte e alla dinamica di diffusione tumorale. I segni e sintomi dipendono da tre situazioni determinate dalla presenza del tumore:

1. distruzione tissutale diretta;
2. ipertensione endocranica come conseguenza della crescita della massa tumorale e dell'edema circostante;
3. effetto irritativo del glioblastoma con crisi epilettiche.

1) Cambiamenti della personalità, alterazioni dell'umore e della memoria sono comunemente osservati in pazienti con GBM frontale, temporale e del corpo calloso. Questo quadro va in diagnosi differenziale con disturbi di natura psicogena o con demenza senile, tali da determinare spesso un ritardo della diagnosi nei pazienti over sessanta. I tumori del lobo parietale determinano principalmente disorientamento spaziale. Neoplasie del lobo occipitale danno alterazioni del campo visivo. I rari GBM infratentoriali possono determinare paralisi variabili di nervi cranici, quadri piramidali e alterazioni cerebellari. Deficit sensitivi e motori sono i sintomi d'esordio nel 20% di tutti i pazienti. Il 5% presenta un'afasia iniziale dovuta alla localizzazione tumorale nell'emisfero sinistro [63].

2) L'aumento della pressione endocranica si manifesta con cefalee tipicamente notturne o del risveglio, principalmente unilaterali, nausea, vomito, stanchezza, vertigini, papilledema e rallentamento neuro cognitivo. La cefalea come sintomo d'esordio è presente in meno di un terzo dei pazienti con glioblastoma mentre gli altri sintomi esposti sono più comuni durante la progressione di malattia.

3) Le crisi epilettiche, che possono presentarsi come crisi parziali semplici, parziali complesse o generalizzate, si hanno in una percentuale variabile tra il 24 e 68% dei

pazienti come sintomo d'esordio e tra il 19 e 38% come sintomatologia in corso di malattia [64]. L'epilessia all'esordio è associata ad una più lunga sopravvivenza, in quanto si associa a più bassa età d'insorgenza, minore volumetria e localizzazione corticale [65].

La storia clinica è variabile da soggetto a soggetto. I pazienti con GMB primitivo manifestano sintomi dai 3 ai 5 mesi prima della diagnosi. Coloro con glioblastoma secondario possono avere una sintomatologia sfumata all'inizio ed arrivare alla diagnosi dopo alcuni anni [66].

2.10 DIAGNOSTICA STRUMENTALE

Crisi epilettiche o deficit neurologici di nuova insorgenza che possono porre il sospetto per neoformazione intracranica sono seguiti da un iter diagnostico strumentale che inizia solitamente con un primo esame di Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto. L'obiettivo della TC è quello di escludere la presenza di patologie che richiedono un trattamento urgente (emorragia, eventi ischemici, idrocefalo ed erniazioni). L'esame essenziale per fare diagnosi strumentale di glioblastoma è la risonanza magnetica nucleare con contrasto (RMI) che può essere seguita da altri esami d'approfondimento come la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la trattografia (DTI) [29].

2.10.1 TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

Le scansioni effettuate, previa somministrazione di mezzo di contrasto (mdc), possono mostrare un pattern caratteristico di glioblastoma ovvero il "ring enhancement". Questo consiste in un alone perilesionale iperdenso rispetto al resto del parenchima che circonda un'area lesionale ipodensa. Talvolta è possibile riscontrare un secondo pattern, detto solid enhancement, in cui la presa di contrasto è uniforme in tutta la lesione. La scansione TC senza mdc non è informativa [67] [68].

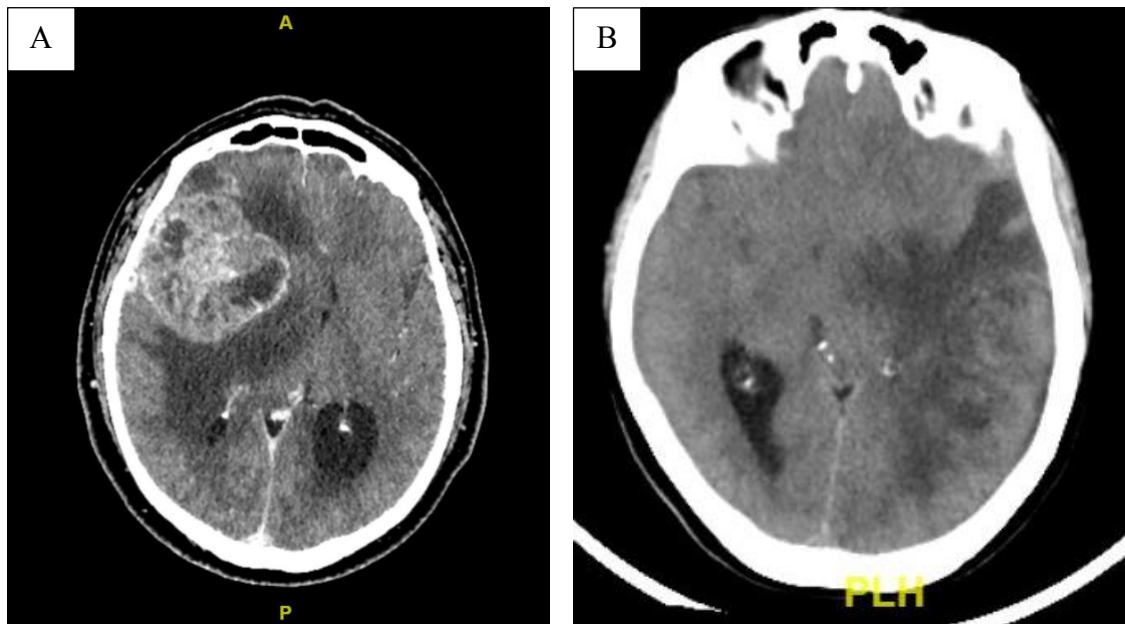


Figura 14: (A) TC con mdc in sezione trasversale con tipico aspetto di ring enhancement della lesione, (B) TC senza mdc in sezione trasversale con area ipodensa a sinistra.

2.10.2 RISONANZA MAGNETICA (RMI)

La risonanza magnetica è impiegata di routine nella diagnosi e poi nella gestione clinica dei pazienti con neoplasia cerebrale. Il protocollo di acquisizione RM segue le raccomandazioni della Società Europea di Neuroradiologia. Il protocollo prevede immagini equivalenti e confrontabili tra esami, acquisite sui piani assiale, coronale e/o sagittale. Devono essere disponibili immagini tridimensionali T1-pesate, acquisite in sovrapposibilità spaziale prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto (gadolinio), sequenze bidimensionali T2 pesate, FLAIR e sequenze pesate in diffusione (DWI). Le ultime linee guida AIOM 2021 raccomandano fortemente l'acquisizione di sequenze FLAIR tridimensionali, routinariamente usate nelle apparecchiature RMI più recenti, al fine di realizzare più agevolmente le misurazioni volumetriche della neoplasia. Questo è particolarmente importante soprattutto nella valutazione della risposta alla terapia adiuvante.

Nelle sequenze T1 senza mdc il GBM si presenta come un'area eterogenea ipointensa che mostra come elementi caratteristici la neo-vascularizzazione, foci necrotici ed emorragici iperintensi e possibili aree cistiche interne.

Dopo somministrazione di contrasto (gadolinio) è evidente l'anello di intenso contrast-enhancement che circonda la massa neoplastica ipointensa. [29]

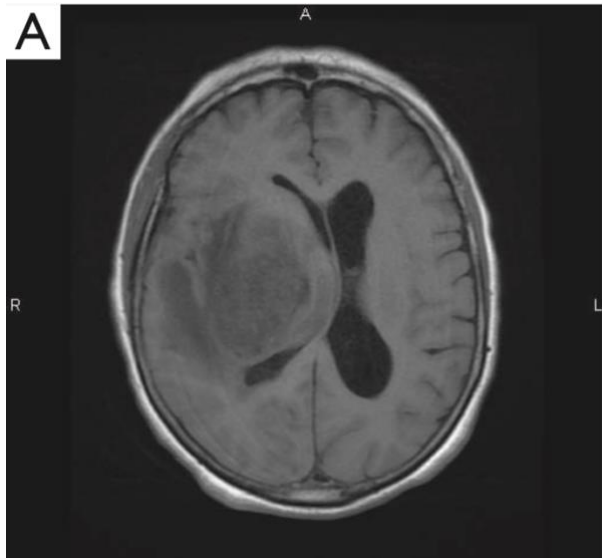


Figura 15: MRI in T1 senza mezzo di contrasto in sezione assiale

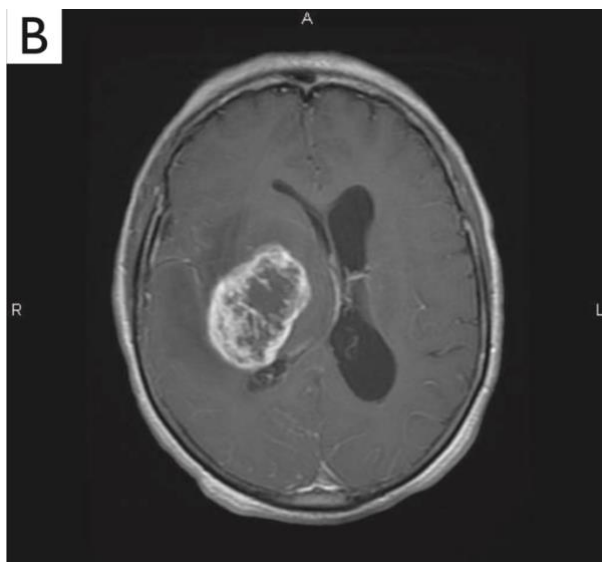


Figura 16: MRI in T1 con mezzo di contrasto in sezione assiale.

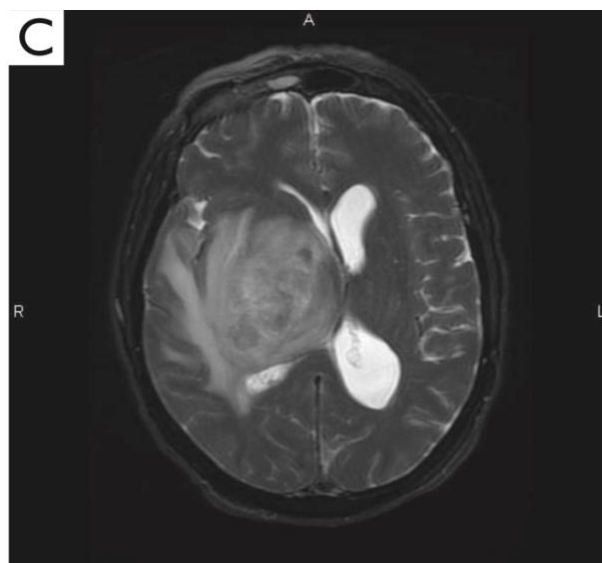


Figura 17: MRI pesata in T2 in sezione assiale.

2.10.2.1 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)

La sequenza Fluid Attenuated Inversion Recovery o FLAIR è una specifica pesatura della sequenza T2 in cui vi è soppressione del segnale del liquido cefalorachidiano con lo scopo di rendere più visibile il contrasto tra la regione della lesione, edema e necrosi rispetto al parenchima sano.

L'aspetto caratteristico è quello di un'area iperintensa tendenzialmente disomogenea per forma e volumetria che si sviluppa intorno all'area della massa tumorale ipointensa. Il confine tra queste due aree a diversa intensità, in pesatura FLAIR corrisponde al caratteristico anello iperintenso evidenziato in sequenza T1 con gadolinio [69].

La sequenza FLAIR ha un ruolo centrale nello studio della reale volumetria del GBM. L'area di iperintensità FLAIR è la più specifica per il grado d'invasione a livello della sostanza bianca delle cellule gliomatose. La regione iperintensa in FLAIR rappresenta la sede d'origine delle recidive dopo la chirurgia di fatti il 90 % di esse si sviluppano all'interno di quest'involucro perilesionale [70].

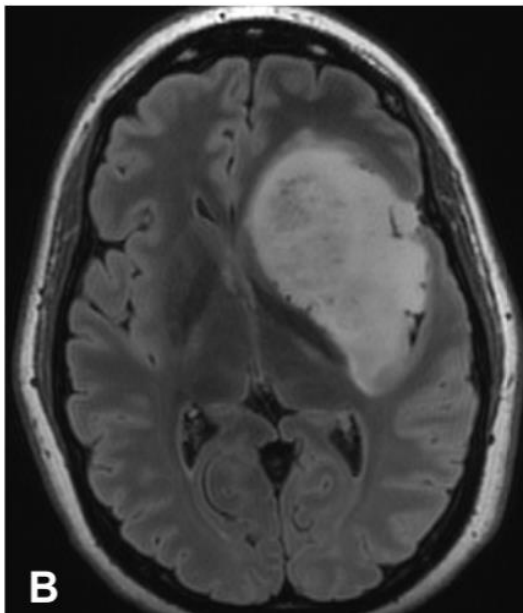


Figura 18: MRI pesata in FLAIR in sezione assiale

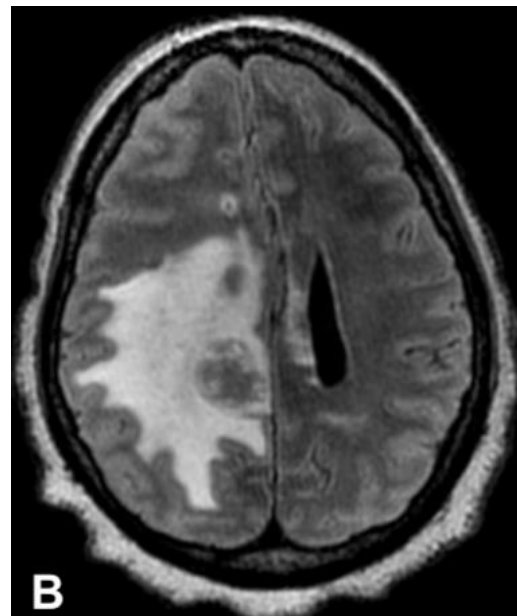


Figura 19: MRI pesata in FLAIR in sezione assiale

2.10.2.2 Perfusion Weighted Imaging (PWI)

La Perfusion Weighted Imaging (PWI) è una sequenza di studio di risonanza magnetica con mezzo di contrasto che permette di analizzare lo stato di perfusione della sostanza cerebrale e la permeabilità vasale. La PWI permette di stimare il parametro “volume ematico cerebrale relativo” (rCBV) che viene considerato un marker di angiogenesi predittivo del grado e della prognosi dei pazienti con gliomi cerebrali.

La spiccata neoangiogenesi proliferativa del glioblastoma si associa quindi ad un cerebral blood volume (CBV) elevato.

All’imaging questo si traduce con la presenza di aree più intense rispetto al parenchima cerebrale sano. La PWI è una sequenza utile nella valutazione di risposta al trattamento con farmaci angiogenetici [71].

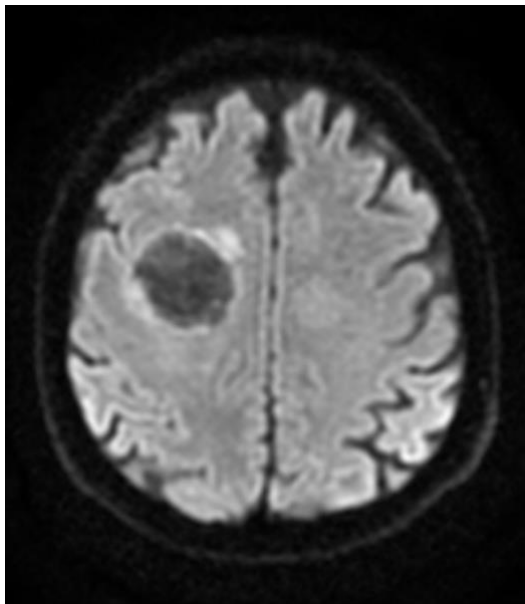


Figura 20: esempio di sezione trasversale di DWI

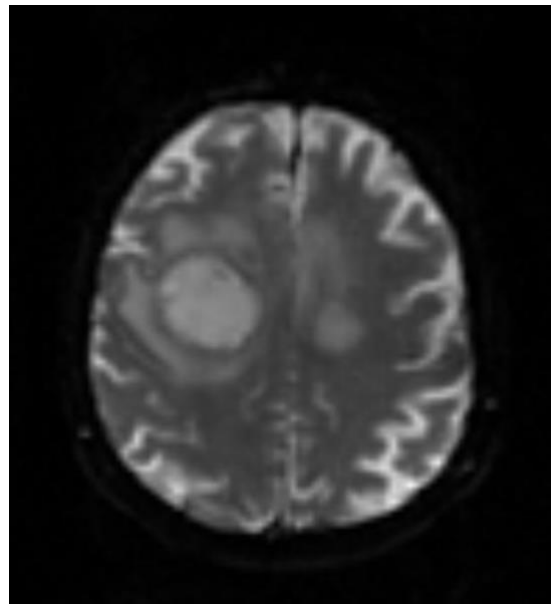


Figura 21: esempio di sezione trasversale di PWI

2.10.2.3 Diffusion Weighted Imaging (DWI)

La Diffusion Weighted Imaging (DWI) è una sequenza basata sull'analisi dei movimenti delle molecole d'acqua all'interno della massa tumorale. Le aree in cui la diffusione dell'acqua è impedita vengono visualizzate attraverso un segnale luminoso sottratto poi ad una sequenza T2 in maniera tale da ottenere il coefficiente di diffusione apparente (ADC). Questo viene utilizzato per la valutazione della cellularità e proliferazione della neoplasia. Un alto ADC corrisponde ad una bassa densità e proliferazione cellulare mentre un basso ADC corrisponde ad un'alta densità e proliferazione.

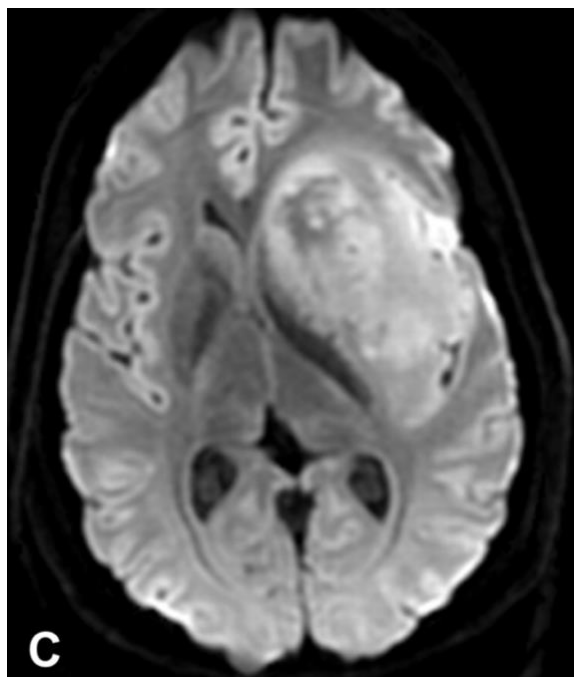


Figura 22: esempio di sezione assiale DWI

L'aspetto del glioblastoma all'immagine DWI è piuttosto disomogeneo, corrispondendo alla diversa natura delle aree della lesione: alta cellularità ai margini e bassa cellularità nelle porzioni necrotiche centrali [72].

2.10.2.4 Spettroscopia (MRS)

La spettroscopia è una modalità d'indagine non invasiva in grado di fornire informazioni metaboliche in vivo del tessuto cerebrale registrando dei segnali, detti picchi, ordinati secondo un asse cartesiano in funzione della specificità molecolare. Il grafico, o spettro, che si ottiene è funzione della presenza e della distribuzione quantitativa di metaboliti idrogenati d'interesse [73].

I due principali idrogenati sono rappresentati dall'N-acetilaspargato (NAA), marker neuro-assonale elevato nel tessuto sano e dalla Colina (Cho) che è un marker del turnover cellulare e di membrana, elevata nel tessuto tumorale. Possono essere identificati altri markers d'interesse come i lattati (Lac) e i lipidi: markers di necrosi e la creatina: marker di omeostati energetica. La MRS può contribuire a caratterizzare il tessuto neoplastico sulla base della composizione e dei rapporti tra i principali metaboliti idrogenati, ed è

pertanto utile nel monitoraggio della crescita neoplastica e della risposta alla chemioterapia e radioterapia. Può essere di ausilio ai fini del riscontro precoce delle recidive, oppure per la diagnosi differenziale fra recidiva/progressione di malattia tumorale e radionecrosi. Più recentemente questa tecnica, tramite acquisizioni specifiche e analisi quantitative, è stata utilizzata per la rilevazione non invasiva dell'accumulo intratumorale di 2-idrossiglutarato (2HG) nei gliomi cerebrali, correlato alla presenza e alla distribuzione spaziale di cellule tumorali gliali con mutazioni IDH1 e IDH2 [74] [75].

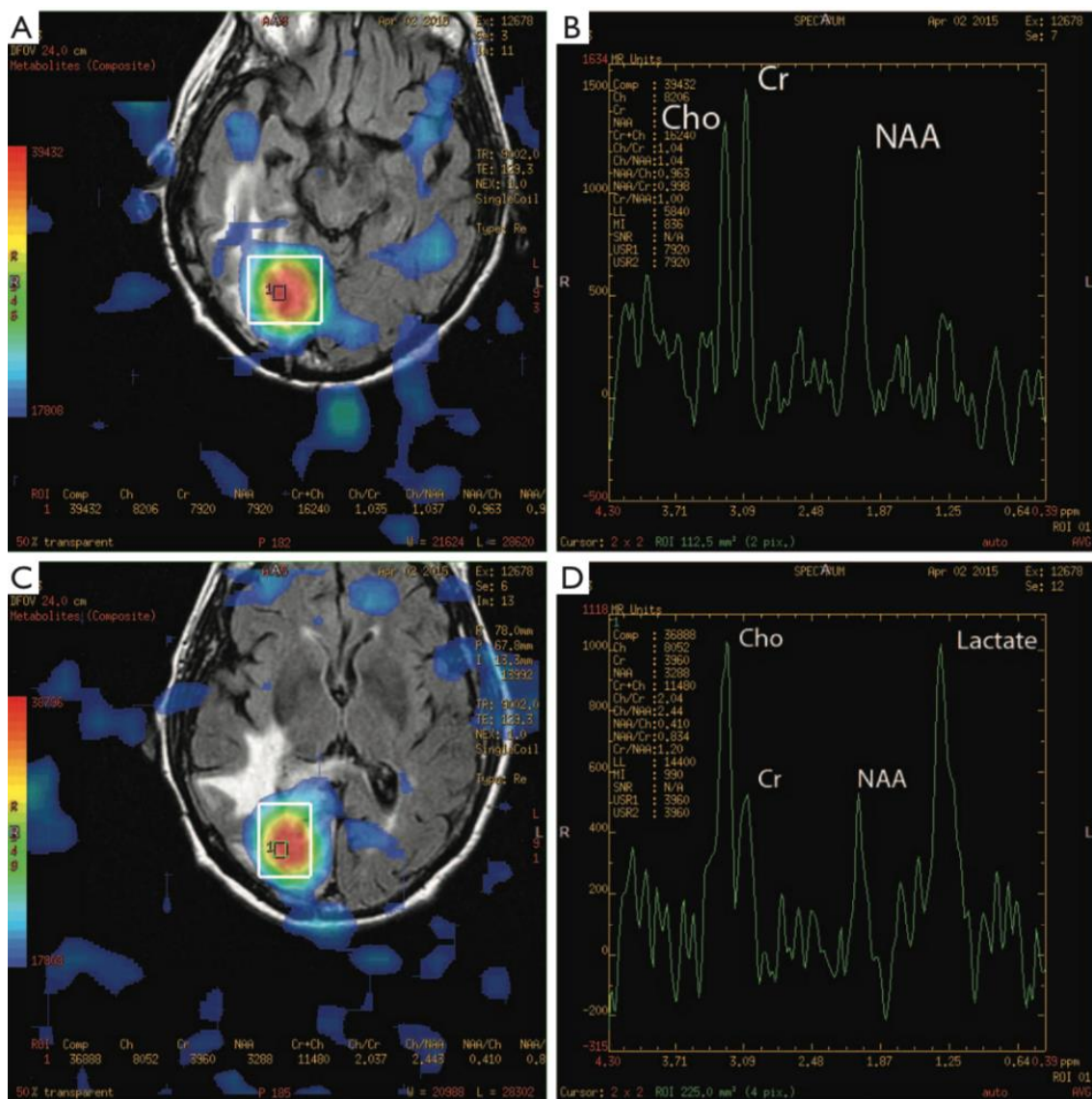


Figura 23: esempio di spettroscopia con colina

Nelle immagini qui presenti possono essere individuate le caratteristiche delle variazioni dei metaboliti idrogenati d'interesse nel glioblastoma come Cho aumentata, Lac aumentato Lipidi aumentati e NAA ridotto.

2.10.2.5 Risonanza magnetica funzionale (fMRI)

La fMRI trova il suo impegno nel processo di pianificazione prechirurgica di rimozione dei gliomi. L'obiettivo di questa particolare RMI è fornire una mappatura dell'organizzazione anatomo-funzionale delle aree corticali eloquenti e delle connessioni sottocorticali in contatto o prossimità della lesione. Questa tecnica è in grado di visualizzare la risposta emodinamica (cambiamenti nel contenuto di ossigeno del parenchima e dei capillari) correlata all'attività neuronale del cervello. La modificazione dello stato di ossigenazione dell'emoglobina nei globuli rossi è il principio teorico dell'effetto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), sul quale appunto la fMRI si basa e che viene utilizzata come mezzo di contrasto endogeno [75] [76].

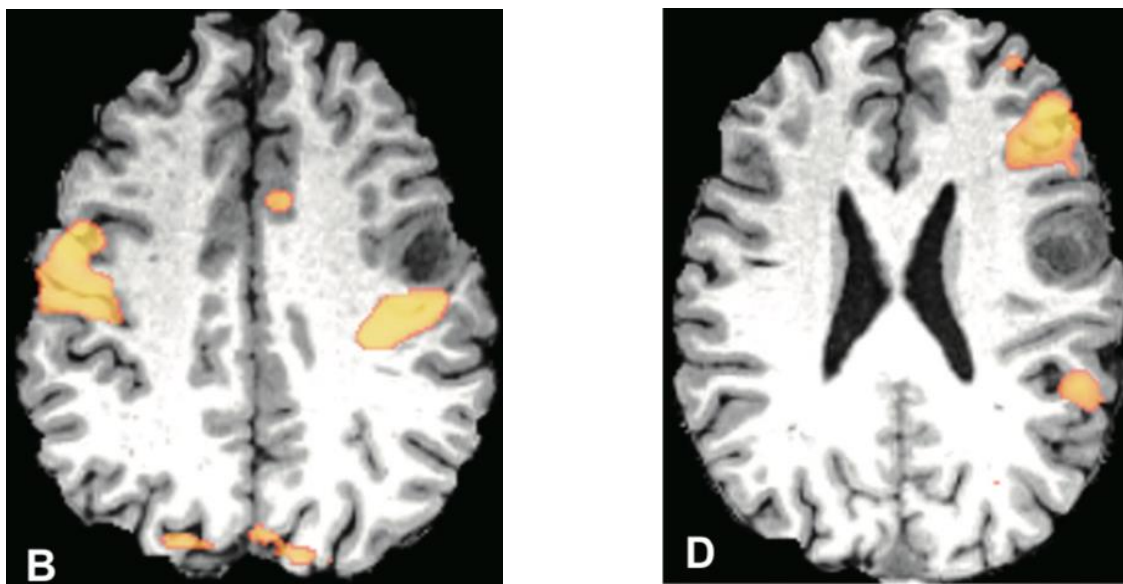


Figura 24: sezioni assiali di fMRI [68]

2.10.2.6 Diffusion Tensor Imaging (DTI) o Trattografia

La Diffusion Tensor Imaging o Trattografia è una speciale risonanza magnetica non invasiva che permette l'analisi delle proprietà diffusive della direzionalità del flusso delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti in vivo. I dati DTI che si ottengono vengono usati per la mappatura tridimensionale delle fibre di sostanza bianca.

Il razionale del suo utilizzo è, infatti, lo studio dell'integrità della sostanza bianca che può essere intaccata dal GBM.

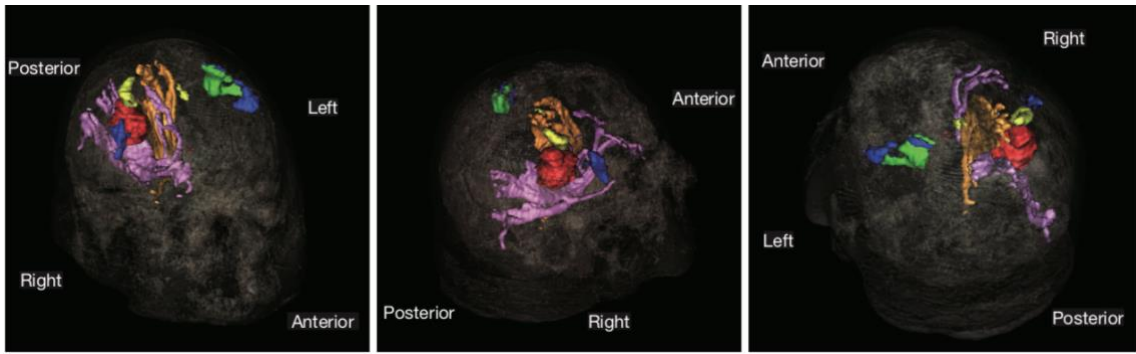


Figura 25.: Trattografia intraoperatoria tridimensionale. Area arancione: fasciolo cortico-spinale, area rossa: tumore, area blu: labbra, area gialla: mano sinistra, area verde: mano destra, area rosa: vie visive [77].

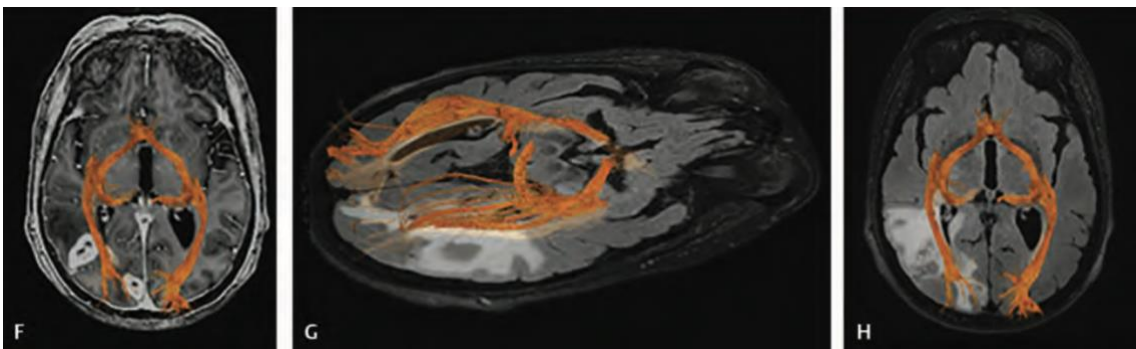


Figura 26: sezione assiale di trattografia con pathway della via visiva sovrapposta ad una sezione assiale in T1 [78].

2.10.3 TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

L'imaging molecolare con tomografia a emissione di positroni (PET) utilizza vari traccianti per identificare e quantificare processi biologici come la proliferazione cellulare, la biosintesi delle membrane, il consumo di glucosio e l'assorbimento di traccianti analoghi degli aminoacidi. Le due classi di traccianti principalmente utilizzati sono il ^{18}F -fluoro-2-deossi-D-glucosio (^{18}F -FDG) e quella aminoacidica.

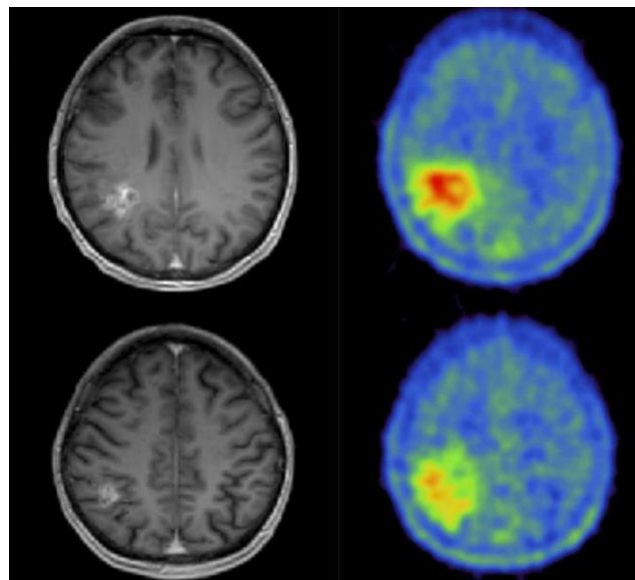


Figura 27: Confronto immagini RMI in pesatura T1 e PET.

L'utilizzo della PET nei GBM riguarda la diagnosi ma soprattutto il monitoraggio post-chirurgico in cui il tracciante amminoacidico può essere utile nel differenziare aree di tumore metabolicamente attivo dal tessuto necrotico o cicatriziale [79]. Dalle ultime evidenze scientifiche l'utilizzo del tracciante 18F-FDG sembra essere non adeguato a un corretto studio delle neoplasie cerebrali primitive mentre rimane di assoluta importanza per lo studio delle lesioni cerebrali secondarie.

2.11 MANAGEMENT DEL GLIOBLASTOMA

Il trattamento del glioblastoma di nuova diagnosi richiede un approccio multidisciplinare. Il gold standard del trattamento è la massima resezione chirurgica seguita da trattamento radioterapico post-operatorio associato a concomitante chemioterapia adiuvante con temozolomide.

2.11.1 CHIRURGIA

Il paziente, una volta conclusa l'indagine radiografica, viene valutato per l'eleggibilità all'intervento chirurgico. Uno dei più importanti fattori per determinare se il paziente è candidabile a chirurgia è il Karnofsky Performance Scale (KPS) [80] [81]. In letteratura si trovano molti studi circa il valore auspicabile di KPS preoperatorio al fine di ottenere un outcome favorevole. Ad esempio, un lavoro di *Chaichana et al.* ha dimostrato che un KPS > 90 preoperatorio è associato ad una migliore performance funzionale. D'altra parte, altri studi, come quello di *Marina et al.* hanno dimostrato come i pazienti con basso KPS preoperatorio < 50 mostrano un miglioramento della performance con aumento della sopravvivenza globale e dell'indice funzionale di KPS [82].

Nonostante la letteratura scientifica possa offrire molti spunti diversi su questo concetto, è oramai riconosciuto come un valore di KPS uguale a 70 sia generalmente il valore minimo auspicabile per proporre un intervento chirurgico [83]. Gli obiettivi della chirurgia sono diversi: ottenere un campione di tessuto adeguato a poter eseguire la diagnosi di certezza della neoplasia, ridurre la massa tumorale e la sintomatologia associata come l'aumento della pressione endocranica, migliorare la risposta alla radio e chemioterapia e aumentare la sopravvivenza dei pazienti [84].

Vengono ora esposte tutte le tipologie d'intervento chirurgico.

2.11.1.1 Biopsia stereotassica cerebrale

La biopsia rappresenta l'approccio chirurgico meno invasivo possibile. Questa procedura è riservata a quei pazienti non eleggibili a chirurgia maggiore o per la localizzazione della neoplasia o per un performance-status incompatibile. Ci sono diverse modalità con le quali la biopsia stereotassica cerebrale può essere eseguita [77]. Il raggiungimento della lesione è guidato innanzitutto dalle immagini di risonanza magnetica, poi dal posizionamento del casco stereotassico che consente di avere dei riferimenti geometrici precisi direttamente sul campo operatorio rispetto alle sezioni di risonanza magnetica. La neoplasia può essere raggiunta con due modalità:

- raggiungimento della massa per mezzo di un ago biptico inserito dopo l'esecuzione di una minima craniectomia nel punto più vicino alla superficie superiore della massa. La sensibilità e specificità di questa tecnica è altissima: tra il 90.7% e 100% [85].
- Neuronavigazione frameless. Questa tecnica si avvale dell'utilizzo delle immagini di risonanza magnetica del cranio, ottenute nei vari piani dello spazio e registrate poi nel software operatorio. Il chirurgo, grazie ad esse, riesce ad avere una guida per l'approccio e il percorso dell'ago biptico. L'accuratezza di questa procedura varia tra il 62 e 95% [86].

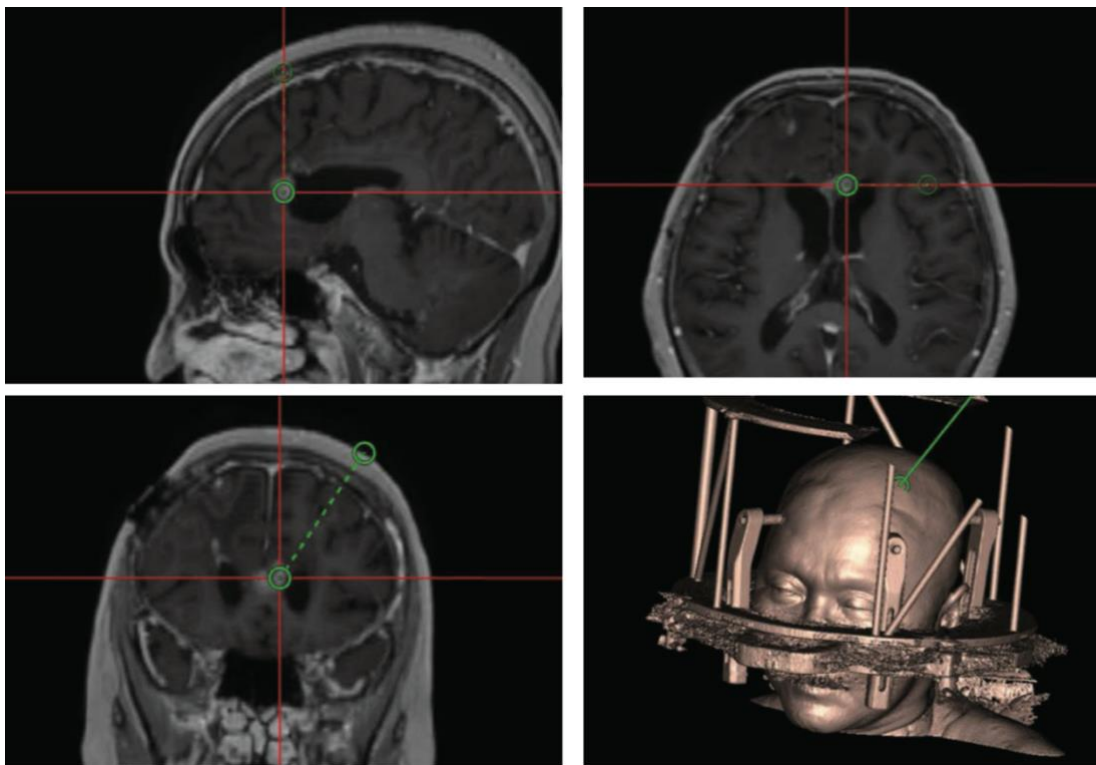


Figura 28.: Scansioni sagittale, assiale e coronale con individuazione del bersaglio nella tecnica neuro.frameless.

2.11.1.2 Approccio craniotomico standard

L'approccio craniotomico standard è il più comune tra le possibilità chirurgiche di rimozione del glioblastoma. Viene eseguito in anestesia generale.

Essendo le localizzazioni di glioblastoma con più alta incidenza quelle frontali e temporali, la posizione indicata è quella supina con il capo del paziente in posizione neutra o ruotato contro lateralmente e sollevato di 30 ° rispetto al ventricolo destro. Il capo viene opportunamente fissato con la testiera di Mayfield [87]. L'intervento inizia con sezione di cute e sottocute, scollamento del periostio e asportazione di un opercolo della teca cranica con successivo scollamento della dura madre.

Il tumore può affiorare sulla superficie corticale e quindi essere subito rimosso, oppure può essere più profondo tale da richiedere l'uso del neuronavigatore per successiva asportazione microchirurgica. La rimozione della neoplasia termina quando il neurochirurgo incontra tessuto sano ai margini del cratere chirurgico a cui segue emostasi, confezionamento della duroplastica e ricucitura dei piani sovrastanti [77].

Di seguito viene riportato un esempio di craniotomia frontale:

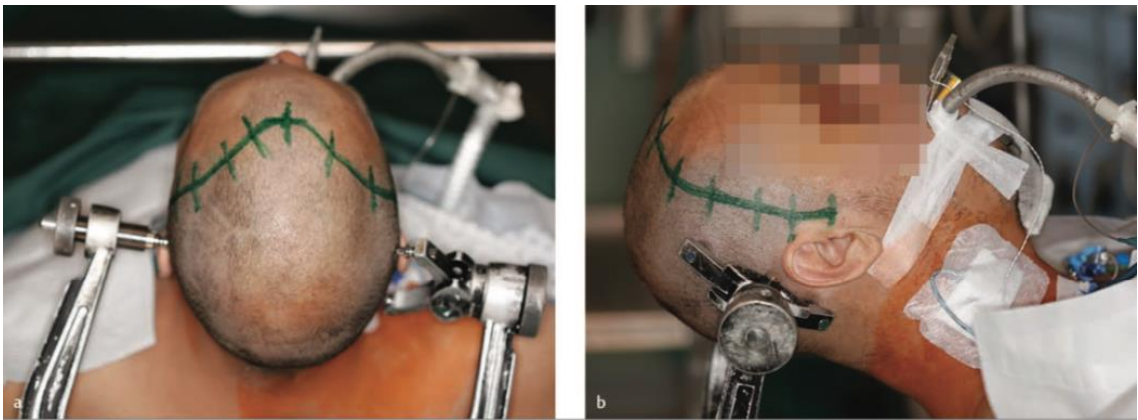


Figura 29: Posizionamento della testa dritta, sopraelevata e con grado di flessione dipendente dalla traiettoria operatoria pianificata [88].



Figura 30: Incisione cutanea [88].

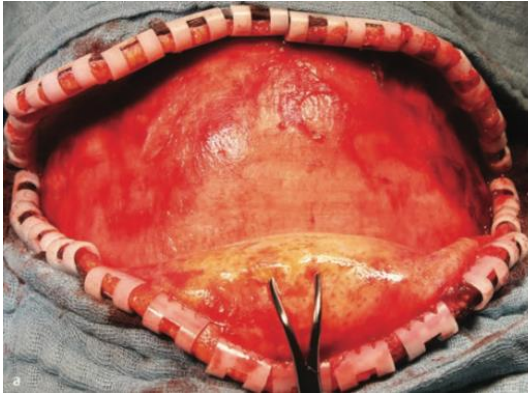


Figura 31: Preparazione del flap subgaleale [88].

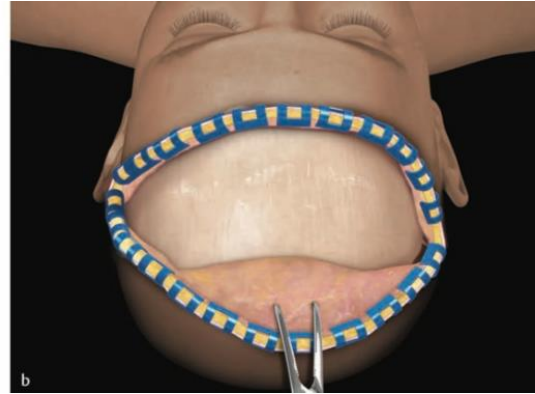


Figura 32: Preparazione del flap subgaleale [88]

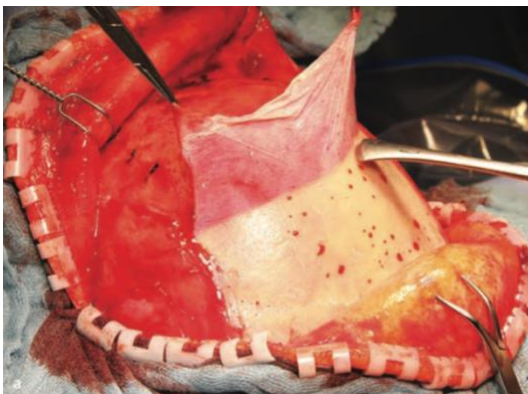
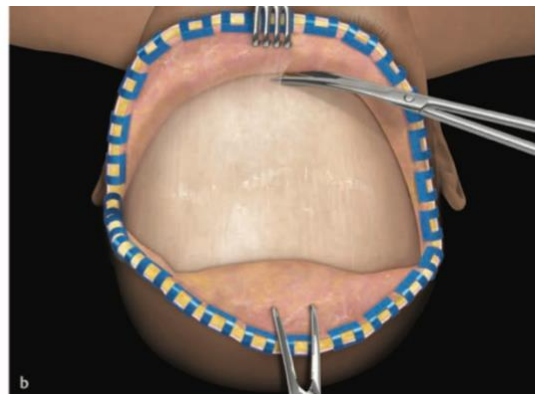


Figura 33: Scollamento dello strato di periostio [88].

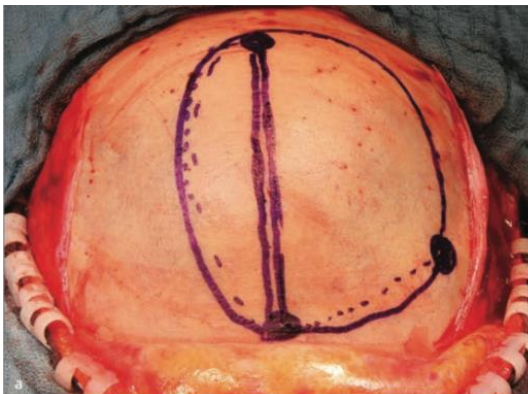
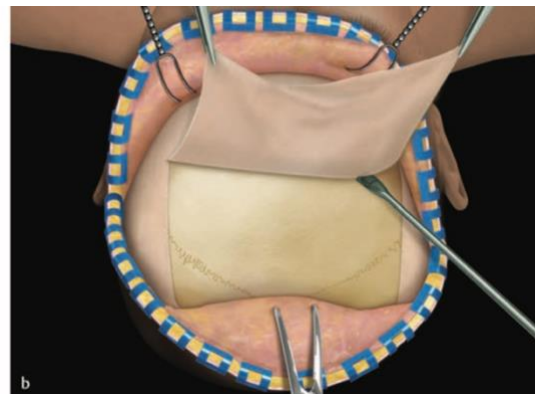
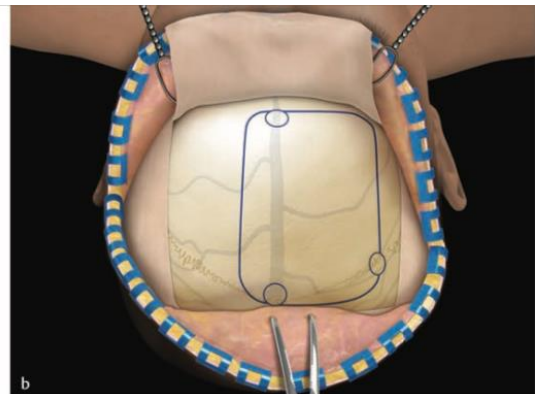


Figura 34: Preparazione della craniotomia [88].



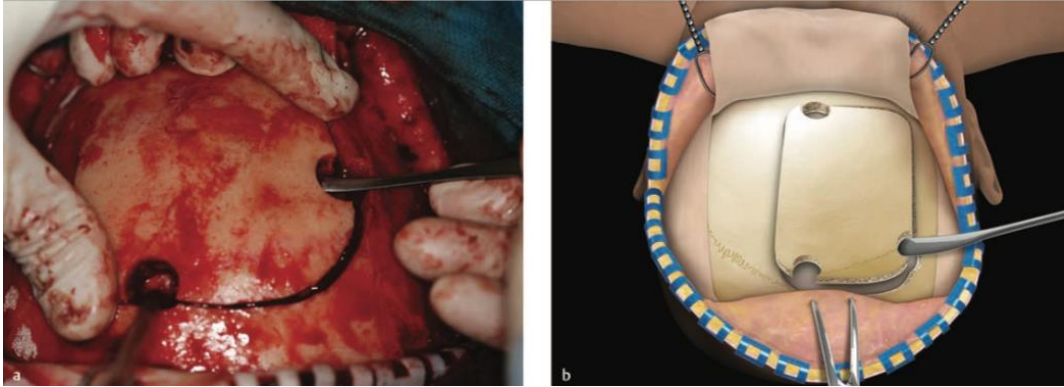


Figura 35: Sollevamento opercolo osseo [88].



Figura 36: Esposizione della dura madre [88].

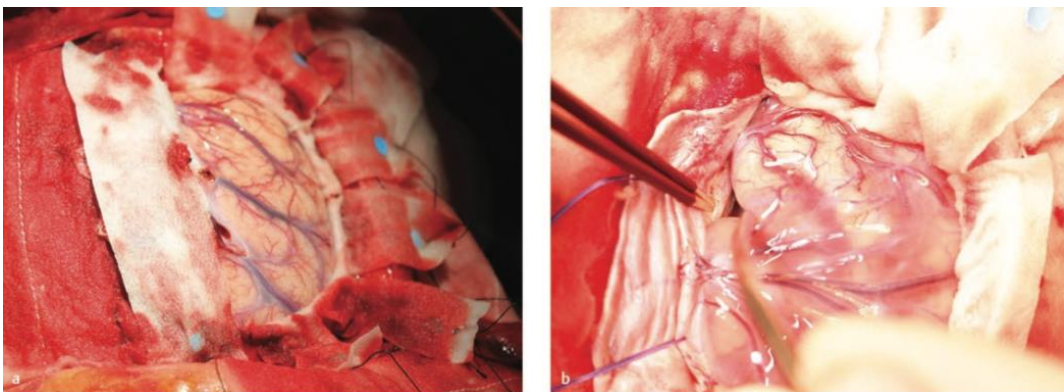


Figura 37: Scollamento della dura madre [88].

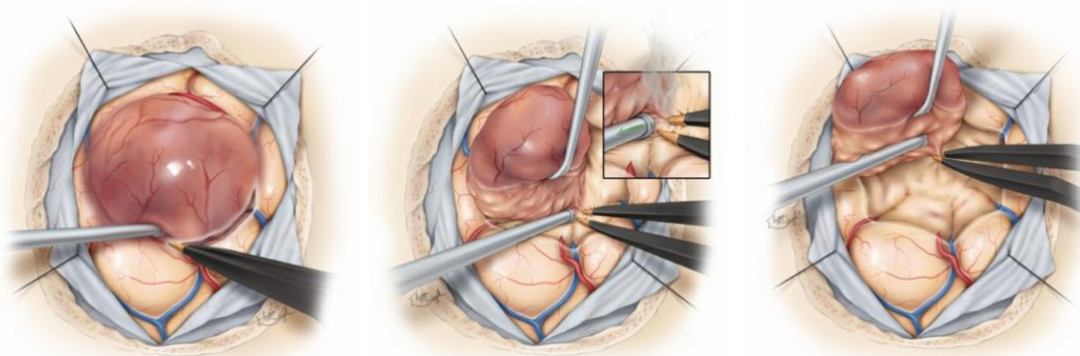


Figura 38: Rimozione del glioblastoma.

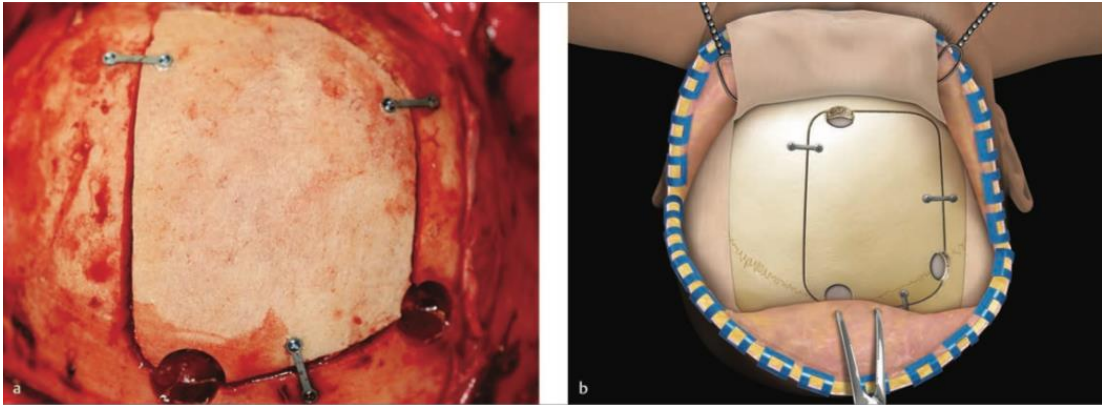


Figura 39: CHIUSURA: fissazione ossea tramite flaps [88].



Figura 40: :ricucitura dei piani, sutura sottocutanea e sutura cutanea continua. È inserito un drenaggio sottocutaneo [88].

2.11.1.3 Awake Craniotomy

L'intervento di awake craniotomy viene perseguito in casi selezionati, ovvero quando il glioblastoma è localizzato in prossimità di aree eloquenti come il giro precentrale dell'area motoria, l'area del linguaggio di Broca o di Wernicke o il tronco cerebrale. Durante l'esecuzione della craniotomia il paziente è sedato per poi essere risvegliato prima della stimolazione corticale. In questa fase si procede alla mappatura dell'encefalo intorno alla neoplasia per localizzare le aree eloquenti che non dovranno essere interessate dall'asportazione chirurgica. La mappa che ne deriva può essere utile anche nell'elaborare una traiettoria sicura nell'approccio di lesioni più profonde [77].

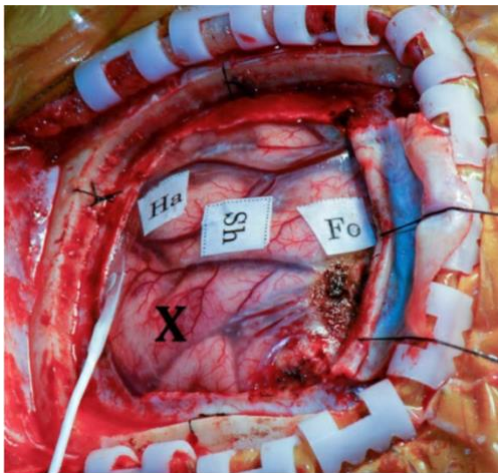


Figura 41: Mappatura della corteccia motoria. L'elettrodo strip bianco è usato per la stimolazione. La X indica il tumore, Ha: mano, Sh: spalla, Fo: piede. [174]

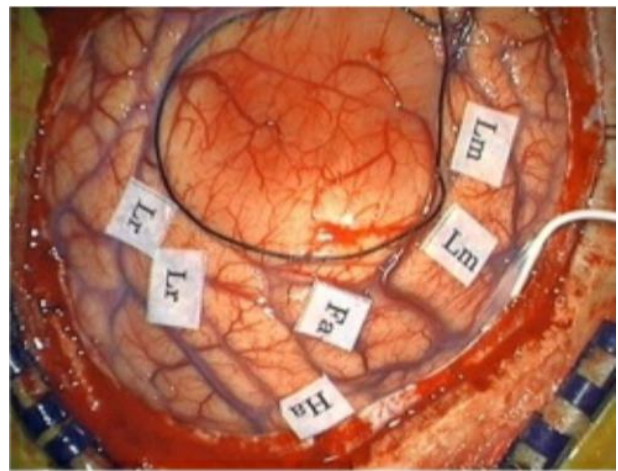


Figura 42: Il filo di sutura nera definisce i confini della neoplasia. Lm: motor speech, Lr: receptive language, Fa: viso, Ha: mano. [174]

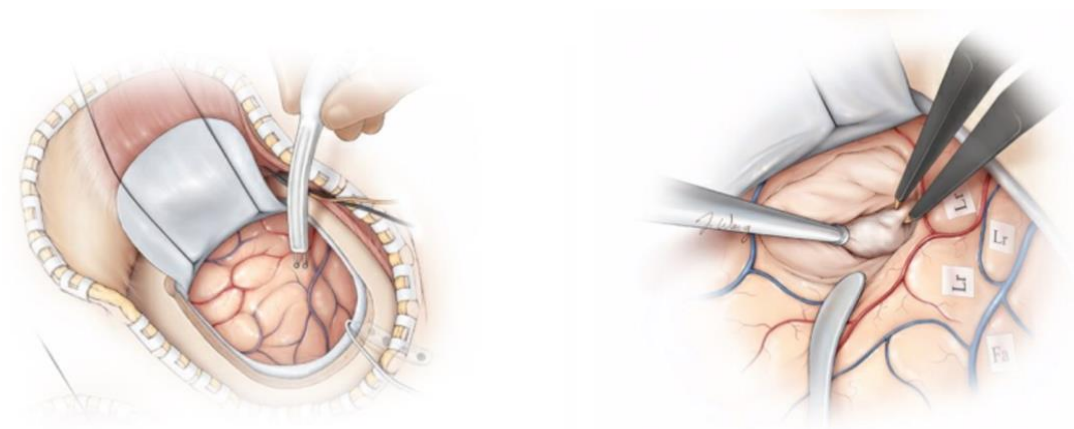


Figura 43: Disegno esplicativo della stimolazione con elettrodo [174]

Una volta che il processo di mappatura è completato il paziente viene di nuovo sedato per l'esecuzione della rimozione del glioblastoma. L'awake craniotomy presenta come principali controindicazioni: la claustrofobia del paziente, la presenza di disturbi psichiatrici e disturbi neurocognitivi come la demenza [89].

2.11.1.4 Neuronavigazione

Il neuronavigatore è uno strumento che permette di effettuare la ricostruzione tridimensionale delle immagini preoperatorie (RM o TC) e di sovrapporle alla posizione di vari tipi di strumenti e strutture anatomiche circostanti.

Durante l'intervento, la neuronavigazione guida l'utilizzo di specifici strumenti, di conservare la corretta posizione rispetto ad aree bersaglio, di verificare lo stato di avanzamento e il raggiungimento del tessuto cerebrale sano.

Una volta aperta la dura madre si assiste ad uno shift dell'encefalo che determina una perdita dei riferimenti anatomici e alla perdita di liquido cefalorachidiano che causa un'ulteriore difficoltà nell'identificare i margini del tumore. Questa perdita dei riferimenti può mettere in difficoltà la realizzazione di una resezione completa. Il sistema di neuronavigazione frameless è oramai presente in maniera capillare nei blocchi operatori.

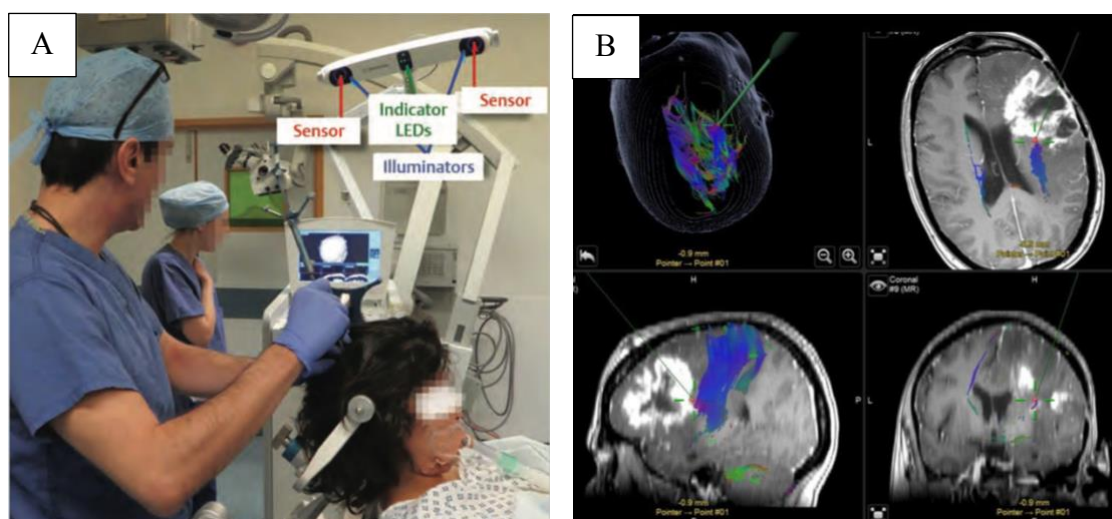


Figura 44: (A) Esempio di neuronavigatore con corretta posizione del chirurgo [90]; (B) sezioni T1 assiale, sagittale e coronale con DTI fiber tracking. Il punto rosso e la traiettoria verde rappresentano il pointer per la neuronavigazione intraoperatoria.

Un interessante studio ha confrontato l'impatto della neuronavigazione nell'estensione della resezione chirurgica rispetto all'utilizzo standard del microscopio ed è emerso che la percentuale di residuo neoplastico è significativamente inferiore nei pazienti operati con la neuronavigazione. Non è emersa una significativa differenza per quanto riguarda il numero di resezioni radicali [91] [92].

2.11.1.5 *Chirurgia Fluorescence guided*

La chirurgia a fluorescenza si basa sull'impiego di agenti fluorescenti, somministrati prima della chirurgia, che si accumulano a livello delle cellule tumorali, rendendole visibili e distinguibili dalle cellule nervose sane durante la chirurgia. Il razionale di questa tecnica è di massimizzare la preservazione del tessuto sano in rapporto al tumore. Attualmente sono usati come agenti il 5-ALA e la fluorescina (FL). Si sta studiando un terzo agente ovvero il verde di indocianina (ICG).

- **5-ALA:** Il 5-ALA è un metabolita naturale del pathway dell'emoglobina presente nelle cellule gliomatose. Si somministra tre ore prima dell'anestesia così da essere visibile con l'utilizzo di un microscopio chirurgico con luce allo xenon. Le cellule tumorali presentano una fluorescenza rossa con lunghezza d'onda compresa tra 635 nm e 704 nm. Il 5-ALA ha sia un'alta sensibilità che specificità nella visualizzazione delle cellule tumorali [93] [94]. È importante sottolineare che la colorazione non è omogenea, infatti le aree colorate con un rosso vivo rappresentano le aree della lesione mentre quelle con un rosa fluorescente corrispondono alla zona d'infiltrazione tumorale [95]. Interessante è che l'affidabilità della colorazione con 5-ALA rimane anche nella lesione ricorrente, sottoposta a precedente trattamento radio e chemioterapico [96]. È quindi chiaro come la potenzialità della chirurgia a fluorescenza risieda nel poter eseguire in sicurezza una resezione estesa a livello dell'area d'infiltrazione peritumorale e oltre (se ci si trova in un'area non eloquente) [97]. Per quanto riguarda la sicurezza, il 5-ALA presenta solamente una minima tossicità come eritema o un lieve aumento degli enzimi epatici nei soggetti con insufficienza epatica [92].
- **Fluorescina (FL):** la fluorescina diffonde passivamente attraverso la barriera emato-encefalica (BEE) e qualora questa fosse alterata, come nel tipico sovvertimento strutturale del tumore, essa si renderebbe visibile. La fluorescina

viene somministrata endovena subito dopo l'induzione dell'anestesia e presenta una fluorescenza gialla-verde compresa tra 465 e 530 nm visibile anche con specifico filtro per la luce gialla presente sul microscopio [98]. Nei GBM, la fluorescina si accumula nello spazio extracellulare del tessuto tumorale. Attualmente non ci sono studi che abbiano dimostrato un'associazione significativa tra l'utilizzo della fluorescina e il miglioramento dell'outcome quindi il suo utilizzo rimane più marginale rispetto al 5-ALA [92].

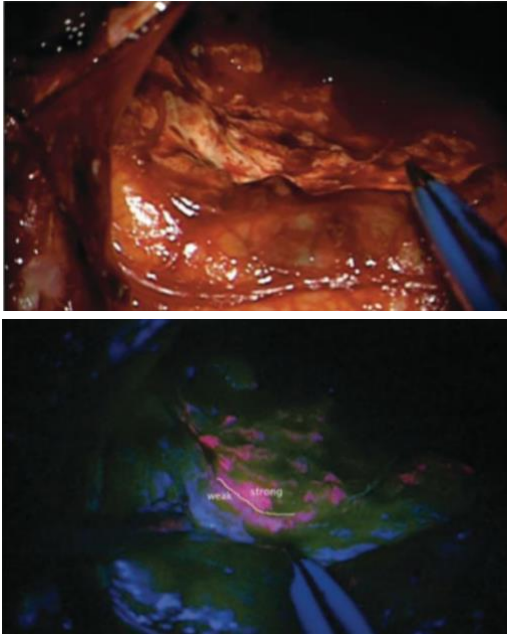


Figura 45: Fluorescenza con 5-ALA. (A): immagine della cavità chirurgica con luce bianca; (B): aree di fluorescenza variabile alla luce allo Xenon.

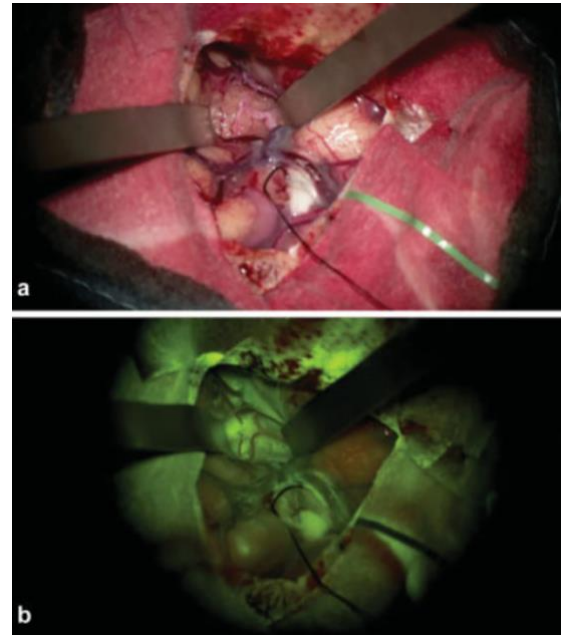


Figura 46: Fluorescenza con FLUORESCINA. (A): cavità chirurgica dopo somministrazione di FL, nessun effetto; (B): fluorescenza visibile in corrispondenza delle cellule tumorali con filtro luce GIALLA lunghezza d'onda 560 nm

2.11.1.6 Risonanza magnetica intraoperatoria (iMRI)

L'utilizzo della risonanza magnetica intraoperatoria (iMRI) fornisce immagini real-time per l'identificazione dei residui tumorali e possibili complicanze intraoperatorie come l'ematoma [99]. Inoltre, le immagini possono essere sfruttate per aggiornare il sistema di neuronavigazione così da correggere lo shift dell'encefalo [100]. Uno studio prospettico randomizzato controllato di *Senft, C. et al.* ha confrontato le percentuali di gross total resection di glioblastomi in pazienti operati con la tecnica convenzionale di microchirurgia e in quelli con l'uso della iMRI (96% gruppo iMRI vs 68% gruppo controllo; $p=0.023$) [101]. Altri risultati a supporto di questo studio sono stati presentati in un altro studio (*Hatiboglu, M. et al.*) in cui viene dimostrato come nei casi in cui si fa

uso di iRMN l'estensione della resezione chirurgica passa dall'84% al 99% ($p < 0.001$) [102]. Nonostante i molti dati incoraggianti in letteratura circa il ruolo della iMRI, gli svantaggi sono impattanti e non la rendono una metodica versatile. La iMRI è costosa, richiede molto tempo, allungando inevitabilmente la durata dell'anestesia. Inoltre, la ripetuta somministrazione di gadolinio può determinare un extravaso nella cavità chirurgica, portando ad un aumento dei falsi positivi [99] [103].

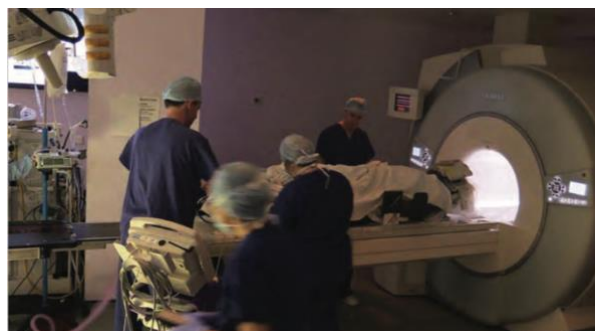


Figura 47: iMRI [90]

2.11.1.7 Ecografia intraoperatoria

L'ecografia intraoperatoria è una metodica di acquisizione d'immagini dinamica e versatile [91]. L'ecografia aiuta a distinguere i margini della lesione dall'encefalo sano. Lo studio retrospettivo di *Sæther, C. et al.* [104] ha dimostrato un aumento della sopravvivenza associata all'utilizzo degli ultrasuoni intraoperatori. Nonostante questo, rimangono delle perplessità circa la capacità discriminativa dell'ecografia tra il glioblastoma e l'area di edema peritumorale, esponendo il paziente ad un possibile rischio di resezione estesa a zone eloquenti dell'encefalo [105]. L'ecografia non riesce inoltre a



Figura 48: utilizzo dell'ecografia intraoperatoria (notare il monitor) in un'awake-craniotomy parieto-occipitale per rimozione di glioblastoma [90].

distinguere i limiti del glioblastoma post-irradiazione dal normale tessuto nervoso [106]. Questa metodica può comunque essere utile per la correzione dello shift encefalico nel sistema di neuronavigazione [107].

2.11.2 TERAPIA POST-CHIRURGICA

2.11.2.1 Radiochemioterapia concomitante

Il trattamento post-chirurgico prevede la radioterapia (RT) con dose totale di 56-60 Gy associata a ciclo di temozolomide (TMZ) con dosaggio di 75 mg/m²/die per sei settimane e successivo mantenimento con TMZ con schema di 6 cicli da 28 giorni (primo ciclo 150 mg/ m²/ giorno 1- 5; rimanenti cicli 200 mg/ m²/ giorno 1-5). Il trattamento concomitante deve cominciare entro 6-7 settimane dalla chirurgia [5][108]. Questo schema terapeutico rispetto alla sola radioterapia adiuvante si è dimostrato essere superiore in termini di PFS (5 vs. 6.9 mesi, p<0.001), di sopravvivenza mediana (12.1 vs. 14.6 mesi, p<0.001) e di sopravvivenza a 2, 3, 4 e 5 anni (rispettivamente 10.9%, 4.4%, 3% e 1.9% vs. 27.2%, 16%, 12.1% e 98%) [59] [108]. L'efficacia della TMZ dipende dallo stato di metilazione del promotore MGMT. Infatti, la sua metilazione è predittiva di risposta al trattamento [109]. La TMZ può dunque non essere primariamente somministrata ai pazienti con MGMT non metilato in quanto i benefici sono minimi [110]. Attualmente si stanno studiando i benefici dello schema d'associazione temezolomide e lomustina (una cloroetininilnitrosurea) per i glioblastomi MGMT metilati di nuova diagnosi. La temozolomide-lomustina associata a radioterapia sembrerebbe aumentare la sopravvivenza globale rispetto alla sola temozolomide [111]. La discordanza in letteratura rimane però elevata, di fatti numerosi sono gli studi che hanno riportato la limitatezza in termini di sopravvivenza globale di questo regime che rimane dunque non impattante sulla prognosi del paziente [5] [112].

Gli effetti collaterali maggiormente riscontrati legati al trattamento radiochemioterapico con TMZ concomitante sono:

- la tossicità ematologica da mielosoppressione
- astenia
- eventi tromboembolici
- infezioni severe

È dunque raccomandata la profilassi con sulfametoxazolo/trimetoprim o pentamidina per ridurre il rischio di polmoniti da *Pneumocystis Carinii* [59] [108] [112]. Gli effetti collaterali ematologici sono maggiori con l'associazione TMZ-lomustina [113].

2.11.2.2 Impiego intraoperatorio di WAFERS di Carmustatina (GLIADEL)

Il WAFERS di Carmustatina rappresenta una tecnica di chemioterapia intraoperatoria, nata con l'obiettivo di raggiungere direttamente la neoplasia e aggirare la difficoltà degli agenti chemioterapici ad oltrepassare la barriera ematoencefalica (BEE).

Questa speciale chemioterapia consiste nel posizionamento di dischi di GLIADEL ovvero carmustatina polimero (nitrosurea) direttamente sul cito chirurgico. Numerosi studi clinici, come quello di *Ashby, L.S. et al.* hanno dimostrato come l'impiego di questa tecnica non conferisca un beneficio significativo nella sopravvivenza rispetto ad una terapia adiuvante standard [114] [115]. Le stesse linee guida AIOM 2021 raccomandano di non considerare il GLIADEL una prima scelta [29].

2.11.2.3 Considerazioni sulla radioterapia (RT)

L'approccio standard della radioterapia presenta un dosaggio di 60 Gray (Gy) diviso in trenta frazioni da 2 Gy. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* raccomanda di eseguire una prima fase di irradiazione mentre il gruppo di radioterapia oncologica si avvicina definendo un volume iniziale, delimitato dai margini della regione FLAIR più due ulteriori centimetri, che ricevono 46 Gy in 23 frazioni da 2 Gy ciascuna. Infine si esegue un'ulteriore irradiazione da 14 Gy alla cavità chirurgica e al residuo tumorale [116]. Primaria attenzione è riservata alla preservazione delle strutture che possono essere a rischio di danno irradiativo come il nervo e chiasma ottico, il midollo, la coclea e dove possibile il lobo temporale e l'ippocampo. Numerose sono le società che hanno provato a rimodulare l'approccio radioterapico, riducendo il più possibile il volume di tessuto sano irradiato [117]. Rimane tuttavia disaccordo circa il volume RT ottimale e l'entità dell'estensione oltre i margini della neoplasia. I progressi di neuroimaging non sono riusciti ad arrivare, per ora, ad una soluzione definitiva [117] [118].

2.11.2.4 Campi elettrici alternati (TTF)

Il TTF è un trattamento locoregionale che si basa sulla generazione di campi elettrici alternati a bassa intensità e frequenza intermedia (200 kHz) che determinano effetti antimitotici sulle cellule neoplastiche inducendone la morte. La trasmissione di questi campi elettrici alternati dal dispositivo generatore si ha con l'utilizzo di trasduttori applicati direttamente al cuoio capelluto [5]. Durante la terapia adiuvante con TMZ, l'uso dei TTF sembra avere un vantaggio in termini di sopravvivenza media. Lo studio di *Stupp, R. et al.* ha dimostrato l'aumento della OS di 4.9 mesi [119]. Nonostante la versatilità di questa metodica che si esprime con la non invasività e l'assenza di effetti collaterali sistemici, rimangono dei dubbi circa la sua reale efficacia in pratica chirurgica. Il TTF infatti è molto costoso e i risultati in letteratura circa la sua reale efficacia rimangono contrastanti [5] [120].

2.11.2.5 Gestione del glioblastoma nel paziente anziano (età ≥ 65)

L'età media al momento della diagnosi dei pazienti con glioblastoma è 64 anni e coloro che hanno un'età maggiore o uguale a 65 vengono considerati "elderly", anziani. Questo gruppo di persone merita un approfondimento in quanto la gestione del trattamento può essere più complessa data la più alta incidenza di effetti collaterali della radiochemioterapia concomitante ed una generale peggior prognosi. È stata dimostrata la stessa efficacia della RT ipofrazionata (40 Gy/15 frazioni da 2.67 Gy in tre settimane) rispetto alla RT standard (60 Gy in sei settimane) [121]. Uno studio internazionale coordinato da Perry, *JR.* di fase III sui GBM di nuova diagnosi in pazienti over 65, ha dimostrato un vantaggio nella OS nei pazienti trattati con RT ipofrazionata con TMZ, rispetto alla sola RT (9.3 mesi contro 7.6 mesi $p < 0.0001$) e nel PFS (5.3 vs 3.9 mesi, $p < 0.0001$) con benefici clinici soprattutto nei pazienti con metilazione del promotore MGMT [122]. Nelle ultime linee guida AIOM 2021, la RT ipofrazionata adiuvante associata a chemioterapia con TMZ nei pazienti over 65 come prima scelta, risulta avere una forza della raccomandazione di grado MODERATO. Sempre nelle ultime linee guida AIOM 2021 è riportato come nei pazienti con età superiore a 70 anni e $KPS \geq 70$, la RT (50 Gy in 25 frazioni), associata alla terapia di supporto, determini un aumento significativo della sopravvivenza rispetto al solo trattamento di supporto (29.1 vs 16.9

settimane, $p=0.002$) senza peggioramento della attività neurocognitiva del paziente [123].

Gli schemi radioterapici per l'anziano (età ≥ 65) sono: 40 Gy in 15 frazioni, 34 Gy in 10 frazioni o 25 Gy in 5 frazioni, anche se l'efficacia di quest'ultimo regime è controversa [124].

2.11.3 RECIDIVA

Nonostante la massima rimozione chirurgica, la progressione di malattia si verifica nel 70% dei pazienti con GBM entro un anno dalla diagnosi. La ricorrenza del glioblastoma si ha dopo circa 7 mesi in media e non c'è ad oggi una chiara terapia standard per il trattamento della recidiva [125]. Le linee guida AIOM 2021 riportano una raccomandazione di grado FORTE nei confronti del re-intervento chirurgico come prima scelta in caso di recidiva. Considerati i benefici in termini di OS, la scarsità di opzioni terapeutiche e valutati i potenziali rischi, si stima un rapporto rischio/beneficio favorevole per pazienti selezionati [126]. Infatti, questo vantaggio in termini di sopravvivenza è confermato solo nei pazienti che hanno fatto una prima resezione radicale del Glioblastoma [127]. Questo atteggiamento si è rafforzato nel corso degli ultimi anni [86], soprattutto dopo la pubblicazione di una review sistematica da parte di *Ryken, TC. et al.* nel 2014 in cui viene studiato il ruolo della chirurgia ripetuta nel glioblastoma, elaborando delle raccomandazioni evidence-based per il reintervento [128]. Gli autori suggeriscono che una chirurgia citoreduttiva ripetuta nei pazienti con malattia ricorrente determini una sopravvivenza tra i 6 e 17 mesi. Pazienti con età inferiore ai 50 anni con KPS > 60 e localizzazione in regione non eloquente traggono beneficio nel reintervento chirurgico. Infatti, i criteri associati ad una maggiore sopravvivenza e qualità della vita in pazienti sottoposti a intervento chirurgico per recidiva sono l'età inferiore ai 70 anni, un KPS > 70 e l'intervallo temporale tra i due interventi di almeno 6 mesi. Altre opzioni terapeutiche possono essere un rechallenge con Temozolomide, Bevacizumab e TTF negli USA. Nessuno di questi ha dimostrato però allungare la sopravvivenza in trials randomizzati. Rientra nell'armamentario terapeutico l'uso di terapie palliative nei casi di performance status scaduti [129]. Attualmente sono in corso numerosi studi sperimentali circa l'efficacia di altre terapie come l'immunoterapia, la target therapy e terapie virali [5].

2.11.3.1 Bevacizumab

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale che lega il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), contrastando la formazione di nuovi vasi sanguigni nella massa tumorale [130].

Molti studi hanno fallito nel dimostrare un'efficacia clinica di questa terapia biologica nell'aumento della sopravvivenza globale [124] [131] [132]. Nonostante ciò, Bevacizumab è spesso efficace nel ridurre l'edema peritumorale e i segni clinici associati. Negli USA è approvato per la recidiva di glioblastoma data la sua efficacia nel miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (PFS) e la possibilità di ridurre l'utilizzo del cortisone [124].

2.11.3.2 Regorafenib

Il regorafenib è un inibitore delle tirosin-chinasi che blocca il recettore per VEGF a livello del dominio intracellulare [130]. Il regorafenib, nelle recidive di glioblastoma, ha dimostrato aumentare la sopravvivenza e il tempo libero da progressione di malattia in maniera statisticamente significativa. Il trattamento con regorafenib si è dimostrato più prolungato rispetto alla lomustina, sebbene abbia riportato una maggiore frequenza di eventi avversi. Non si sono verificati decessi collegati alla terapia. Nelle ultime linee guida la forza di raccomandazione dell'utilizzo come prima scelta di regorafenib nei pazienti con recidiva e buon performance status è di tipo moderato [29].

2.11.3.3 Temozolomide rechallenge (TMZ)

Il rechallenge con TMZ può essere preso in considerazione, soprattutto nei pazienti con il promotore di MGMT metilato che recidivano dopo diversi mesi la fine della terapia di mantenimento con TMZ [133] [134]. Lo studio *DIRECTOR* ha dimostrato un intervallo temporale più lungo di fallimento del rechallenge con TMZ nei pazienti con metilazione del promotore MGMT rispetto ai non metilati [133].

2.11.3.4 Immunoterapia

Rispetto ad altre neoplasie solide, nessun risultato veramente incoraggiante è stato ancora raggiunto con l'immunoterapia per il GBM. Svariati trials clinic incentrati sull'utilizzo di target therapies specifiche si sono dimostrati fallimentari [135] [136]. La ragione dello insuccesso dell'immunoterapia per il GBM è dovuta alla scarsa tipizzazione del

microambiente tumorale e alla non completa conoscenza del profilo biomolecolare del tumore [5].

2.11.3.5 Terapie virali

C'è un recente interesse nei confronti di virus oncolitici (OV) che ha enfatizzato l'avvio di diversi trials clinici circa il loro possibile impiego nella terapia del GBM. I virus oncolitici, naturali o prodotti d'ingegneria genetica, sono capaci di infettare e replicare nelle cellule tumorali [137] [138]. È attualmente in corso uno studio prospettico chiamato "*A Phase 2/3 Randomized, Open-Label Study of Toca 511, a Retroviral Replicating Vector, Combined With Toca FC Versus Standard of Care in Subjects Undergoing Planned Resection for Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Astrocytoma*", incentrato sull'uso di OV nelle recidive di glioblastoma che, nella sua fase III, non ha mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con terapia standard. Questa non promettente tendenza è confermata anche da altri studi [139] [140].

2.11.4 TERAPIA DI SUPPORTO

2.11.4.1 Terapia antiepilettica

I pazienti con tumore cerebrale ed episodi epilettici hanno un alto rischio di recidiva e richiedono quindi una terapia antiepilettica. Per il migliore profilo di tollerabilità e minori interazioni farmacologiche, sono da preferire i nuovi farmaci antiepilettici in monoterapia come indicato dalle ultime linee guida AIOM 2021:

- crisi epilettica parziale: lacosamide, topiramato, lamotrigina.
- crisi epilettica generalizzata: levetiracetam, brivaracetam con raccomandato controllo dei livelli plasmatici [141] [142].

Tre metanalisi e una revisione sistematica della letteratura hanno dimostrato come non ci sia un vantaggio della terapia profilattica nel ridurre l'insorgenza delle crisi epilettiche in pazienti non aventi una precedente insorgenza di crisi epilettiche e che comunque il rischio di effetti collaterali supera il beneficio atteso nel prevenire eventi comiziali [143] [144].

2.11.4.2 Profilassi antitrombotica

I pazienti con GBM, ma in generale con tumore cerebrale, presentano un rischio assoluto superiore al 20% di sviluppare episodi tromboembolici [145]. Il rischio non dipende solo dalle caratteristiche del tumore ma anche da altri fattori come l'età, la mobilitazione del paziente, la familiarità, la chirurgia recente, l'obesità, l'uso di steroidi e la chemioterapia [146]. Tutti i pazienti con neoplasia cerebrale dovrebbero essere valutati per il rischio tromboembolico ed eventualmente ricevere una profilassi anti-trombotica con eparine a basso peso molecolare.

È dimostrato come la profilassi antitrombotica post-chirurgica con eparine a basso peso molecolare riduca l'incidenza di questi fenomeni senza aumentare in modo significativo il rischio di emorragia cerebrale [147]. La profilassi antitrombotica post-chirurgica viene utilizzata generalmente fino alla mobilitazione del paziente. L'uso prolungato della profilassi antitrombotica sembra non sia vantaggiosa nel ridurre gli eventi tromboembolici a fronte di un maggior rischio di sanguinamento [148].

2.11.4.3 Terapia antiedemigena

Molti pazienti con glioblastoma sviluppano edema cerebrale con sintomatologia associata da ipertensione endocranica. I pazienti sintomatici richiedono un trattamento con glucocorticoidi [149]. Il desametasone è il farmaco di scelta a causa della sua lunga emivita, l'elevata attività glucocorticoide e la bassa potenza mineralcorticoide.

La terapia steroidea non ha delle linee guida specifiche e cambia a seconda delle caratteristiche del paziente [150]. Si può associare anche il Mannitolo. Deve essere utilizzato il dosaggio steroideo più basso possibile ed una volta raggiunto l'effetto terapeutico scarlo progressivamente. Gli steroidi sono comunemente utilizzati anche a scopo profilattico prima dell'intervento chirurgico e durante il trattamento radioterapico. Infine, bisogna prestare attenzione ai possibili effetti secondari della terapia steroidea come l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete, la miopatia, l'immunosoppressione e i disturbi psichiatrici [151].

2.11.5 FOLLOW-UP E VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

2.11.5.1 Follow-up

Secondo le ultime linee guida AIOM 2021 il programma di follow-up prevede che i pazienti si sottopongano a controlli di follow-up con visita clinica, esami bio-umorali con dosaggio dell'antiepilettico (ove dosabile e ritenuto necessario) e RMI cerebrale con gadolinio; mancano però studi che confermino un miglioramento della sopravvivenza in caso di precoce riconoscimento di recidiva/progressione in fase asintomatica. Durante la chemioterapia i pazienti operati per GBM devono essere sottoposti ad esame RMI ogni 2-3 mesi. La stessa tempistica nell'esecuzione di risonanza magnetica e visita viene raccomandata nel post terapia adiuvante (RMI e visita ogni 2-3 mesi).

2.11.5.2 Valutazione della risposta

In neuro-oncologia si ritiene che il criterio più oggettivo per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti sia il tempo libero da progressione di malattia (espresso sia come tempo mediano libero da progressione PFS che come percentuale di pazienti non progrediti a 6 mesi: PFS 6). Il PFS inoltre, al contrario della sopravvivenza globale, non risente degli eventuali re-interventi o trattamenti di seconda o terza linea [29] [152]. I criteri per la valutazione della risposta sono quelli di MacDonald e i RANO.

Secondo i criteri MacDonald la valutazione della risposta alla chemioterapia deve tener conto non solo del quadro radiologico ma anche delle condizioni cliniche del paziente e del dosaggio degli steroidi [153]. I criteri RANO sono stati proposti in seguito al riscontro di quadri neuroradiologici particolarmente complessi, quali le pseudoprogessioni e la valutazione della risposta nei pazienti trattati con farmaci antiangiogenetici (in grado quindi di diminuire l'entità dell'enhancement indipendentemente dalla variazione dimensionale della massa tumorale). Tali criteri prevedono, in aggiunta a quanto già descritto nei precedenti criteri di Macdonald (1990), anche la valutazione delle sequenze T2/FLAIR, la valutazione dei campi dell'eventuale radioterapia, il tempo intercorso dal completamento della stessa, e prendono in considerazione un massimo di 5 lesioni. Questi, tuttavia, sono ancora in corso di validazione prospettica e risultano in parte difficilmente riproducibili (ad esempio non viene specificata l'entità dell'incremento lesionale nelle sequenze T2/FLAIR necessaria per descrivere una progressione di

malattia). Inoltre, i rilievi morfologici evidenziati dalle sequenze RM convenzionali sono influenzati da effetti del trattamento radiante, danni vascolari, e flogosi. Pertanto, la valutazione della risposta ai trattamenti con antiangiogenetici in neuro-oncologia rimane di estrema difficoltà, e anche gli endpoints storici utilizzati in questo ambito (PFS-6) ne risultano influenzati.

È stato pertanto proposto di utilizzare come endpoint primario, per gli studi di fase II, il tasso di pazienti vivi a 6 o 9 mesi (OS-6 e OS-9) in quanto la sopravvivenza, a oggi, è l'unico dato obiettivamente certo dopo trattamento con antiangiogenetici [29] [154].

	Criteri di MacDonald	Criteri RANO
Remissione completa (RC)	Scomparsa dell'enhancement contrastografico patologico del tumore su scansioni TC o RM eseguite a distanza di almeno 4 settimane, in assenza di terapia steroidea e in presenza di una clinica neurologica stabile o migliorata.	Richiede tutte le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - scomparsa completa dell'enhancement contrastografico patologico del tumore, misurabile e non misurabile, su acquisizioni RM eseguite a distanza di almeno 4 settimane; - nessuna nuova lesione; - stabilità o miglioramento delle lesioni in T2/FLAIR, in assenza di terapia steroidea e in presenza di una clinica neurologica stabile o migliorata. Nota: i pazienti con malattia non misurabile solo non possono avere una risposta completa; la migliore risposta possibile è una malattia stabile.
Remissione parziale (RP)	Riduzione > 50% dell'area neoplastica dotata di enhancement patologico (misurata come prodotto dei diametri perpendicolari maggiori), in presenza di terapia steroidea stabile o ridotta e di una clinica neurologica stabile o migliorata.	Richiede tutte le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - Riduzione \geq 50% rispetto al basale dell'area neoplastica dotata di enhancement patologico (misurata come somma dei prodotti dei diametri perpendicolari maggiori di tutte le lesioni misurabili) su acquisizioni RM eseguite a distanza di almeno 4 settimane; - nessuna progressione della malattia non misurabile; - nessuna nuova lesione; - stabilità o miglioramento delle lesioni in T2/FLAIR con terapia steroidea a dosaggio uguale o inferiore (non superiore) rispetto alla scansione RM basale; - clinica neurologica stabile o migliorata. Nota: i pazienti con malattia non misurabile solo non possono avere una risposta parziale; la migliore risposta possibile è una malattia stabile.
Progressione di malattia (PD)	Aumento > 25% dell'area neoplastica dotata di enhancement patologico (misurata come prodotto dei diametri perpendicolari maggiori) o comparsa di nuovo tumore alla TC/RM, in presenza di terapia steroidea stabile o aumentata e di una clinica neurologica deteriorata.	Definito da una qualsiasi delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - aumento \geq 25% della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari di tutte le lesioni misurabili dotate di enhancement patologico rispetto alla misurazione del tumore ottenuta al basale o alla migliore risposta dopo l'inizio della terapia, in presenza di terapia steroidea stabile o aumentata; - aumento significativo delle lesioni in T2/FLAIR a dosi stabili o aumentate di corticosteroidi rispetto alla scansione basale o alla migliore risposta dopo l'inizio della terapia non dovuta a comorbidità (per esempio, danno post-attinico, demielinizzazione, danno ischemico, infezioni, convulsioni, cambiamenti postoperatori o altri effetti del trattamento); - qualsiasi nuova lesione; - chiaro deterioramento clinico non attribuibile a cause diverse dal tumore (per esempio, convulsioni, effetti avversi dei farmaci, complicazioni della terapia, eventi cerebrovascolari, infezioni, etc.) o modificazioni del dosaggio della terapia steroidea; - mancata rivalutazione RM per deterioramento delle condizioni cliniche o decesso; - chiara progressione della malattia non misurabile.
Malattia stabile (SD)	Tutte le altre situazioni evidenziate alla TC/RM eseguita almeno 2 mesi dopo l'inizio del trattamento.	Richiede tutte le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - non si qualifica come risposta completa, risposta parziale o progressione; - lesioni in T2/FLAIR stabili in presenza di terapia steroidea stabile o ridotta rispetto alla scansione RM basale.

Figura 49: Tabella di confronto tra Criteri di MacDonald e Criteri RANO

2.11.6 PROGNOSE

Il glioblastoma ha una prognosi infausta. Solo pochi pazienti raggiungono i 2.5 anni di sopravvivenza dal momento della diagnosi e meno del 5% di essi sopravvive oltre i 5 [155] [156]. La sopravvivenza relativa per il primo anno dopo la diagnosi è del 35% e cala al 13.7% nel secondo anno. I primi quattro mesi del secondo anno dalla diagnosi sembrano rappresentare la finestra temporale con il picco d'incidenza di mortalità, mentre a partire dai 2.5 anni il rischio di decesso può diminuire fino al 50%.

I fattori che incidono sulla prognosi del paziente sono differenti: l'età, il sesso, la localizzazione del tumore, il KPS pre-operatorio, caratteristiche del tumore all'imaging e l'estensione della resezione [157].

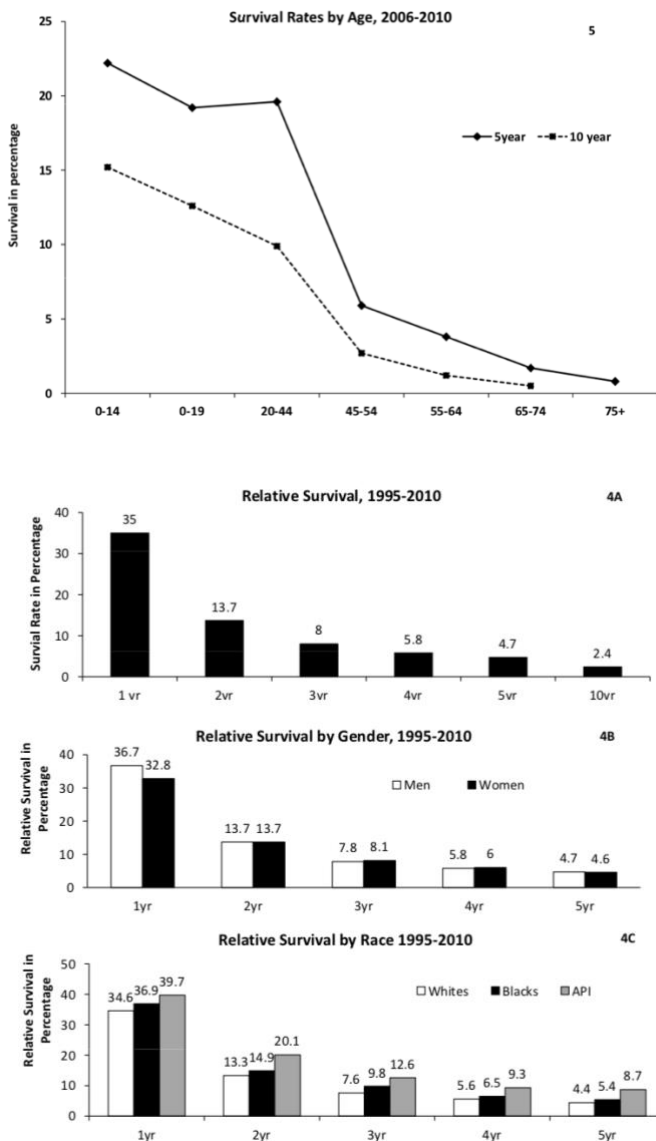


Figura 50: sopravvivenza in base all'età della popolazione [4]

- Localizzazione:** La letteratura scientifica suggerisce che la localizzazione a livello del lobo frontale rispetto ad altri siti sia associata a miglior sopravvivenza [158].
- Sesso:** La sopravvivenza ad un anno è al 36.7% nell'uomo e al 32.8% nella donna. Purtroppo, decade velocemente nel secondo anno di vita con un valore di 13.7% in entrambi i sessi. A cinque anni la sopravvivenza è del 4.7% nell'uomo e 4.6% nella donna [156]. Gli uomini hanno un significativo vantaggio nella sopravvivenza nel primo anno post-diagnosi ma non rimane tale dal secondo anno in poi [156].

- **Razza:** Attualmente non è stata dimostrata una disparità significativa nella sopravvivenza del GBM tra le diverse razze [4]. Non c'è differenza statisticamente significativa della sopravvivenza tra la razza caucasica e quella nera, però le popolazioni delle isole dell'area Pacifico-Indiana presentano una migliore sopravvivenza in qualsiasi momento dalla diagnosi rispetto alla razza sia caucasica che nera [1].
- **Età:** L'età di 65 anni è stata identificata come cut-off appropriato per lo studio prognostico di pazienti con GBM [159]. In molte analisi multivariate circa i fattori prognostici, l'età elevata è associata ad una più breve sopravvivenza. I pazienti tra 70-74 e gli over 75 hanno un significativo rischio di morte rispetto ai pazienti tra i 65 e 69 [160]. La minor sopravvivenza dei pazienti più anziani è attribuibile alle maggiori comorbidità, così come alla minor capacità di tollerare gli insulti neurologici, la chirurgia e/o la terapia adiuvante [4] [161]. Inoltre l'aggressività del tumore nei pazienti più anziani è associata ad un profilo genetico differente a quello del GBM nel paziente < 65 anni [162].
- **Caratteristiche del tumore all'imaging preoperatorio:**
 - Il volume della massa captante mdc è un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza libera da malattia. Questo è particolarmente vero se la massa captante preoperatoria è inferiore ai 35 cm³ [163].
 - Il volume della necrosi sembrerebbe essere un fattore prognostico negativo [164], anche se rimane in letteratura uno degli elementi più dibattuti.
 - Il volume della porzione con edema/invasione tumorale è considerato un valore prognostico negativo se superiore agli 85 cm³. Il suo valore riguarda sia la sopravvivenza libera da malattia (in cui vi è una differenza di 4,6 mesi) che quella assoluta.

3 OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO

L'estensione della resezione chirurgica (EOR) si è dimostrata essere un fattore prognostico positivo nell'outcome dei pazienti con glioblastoma multiforme (GBM), tuttavia i risultati circa la sopravvivenza globale e l'intervallo libero di malattia rimangono ancora deludenti e la letteratura scientifica si interroga su come e quanto la definizione di una precisa volumetria di resezione e l'entità del residuo chirurgico (RTV) siano veramente impattanti sulla prognosi [165] [166].

L'obiettivo dello studio è valutare l'impatto della resezione chirurgica estesa a livello dell'area di fluid-attenuated inversion recovery abnormality (FLAIR) sulla sopravvivenza.

4 MATERIALI E METODI

4.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Questo studio osservazionale retrospettivo riguarda 64 pazienti con diagnosi di glioblastoma grado WHO IV, operati presso la Clinica di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria-Ospedali Riuniti di Ancona tra Gennaio 2012 e Settembre 2021.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati anagrafici al momento dell'intervento e genere.

Sulla base dell'imaging preoperatorio (MRI) sono stati valutati i seguenti dati:

- localizzazione del tumore;
- multifocalità;
- volumetria del tumore in T1;
- spessore della capsula di contrast enhancement in T1;
- volumetria dell'area di FLAIR abnormalities.

Sulla base dell'imaging postoperatorio (MRI) sono stati valutati i seguenti dati:

- presenza del residuo tumorale;
- volumetria del residuo in T1;

- volumetria dell'area residua di FLAIR abnormalities;
- edema.

Sulla base della classificazione proposta da *Lamborn et al.* [157], sono state identificate quattro tipologie di resezione:

- **SUPr**: rimozione del 100% dell'area di contrast-enhancement in T1 e del 100% dell'area di FLAIR abnormalities;
- **GTR**: rimozione tra il 90 e 100 % dell'area di contrast-enhancement in T1 e di una percentuale variabile dell'area di FLAIR abnormalities;
- **STR**: rimozione tra 10 e 89 % dell'area totale;
- **BIOPSIA**: rimozione < 10 % dell'area totale.

È stato condotto lo studio della cartella clinica dei pazienti per la ricerca di informazioni circa lo stato funzionale preoperatorio e il parametro biomolecolare dell'IDH.

Sono state raccolte le informazioni circa l'intervento chirurgico:

- Tipologia d'intervento;
- Durata dell'atto chirurgico.

Le informazioni ottenute per la valutazione prognostica sono state:

- stato funzionale, attraverso la scala del Performance Status di Karnofsky (KPS) a uno, tre, sei mesi e poi annualmente;
- sopravvivenza globale;
- riscontro di terapia adiuvante (radio e chemioterapia adiuvante).

Come end-point dello studio è stata considerata la sopravvivenza globale (OS). Il periodo di follow-up è stato definito come l'intervallo di tempo tra la data del primo intervento e il decesso del paziente. La sopravvivenza libera da malattia invece è stata intesa come l'intervallo di tempo tra il primo intervento e la diagnosi radiologica di recidiva.

4.1.1 Criteri d'inclusione

Nello studio sono stati inclusi quei pazienti per i quali si disponeva di una completa documentazione clinico-radiologica con immagini di risonanza magnetica preoperatoria, ad uno, tre e sei mesi dall'intervento. Inoltre, sono stati considerati solamente i pazienti con il referto anatomico-patologico di certezza di glioblastoma grado WHO IV e di dati certi di follow-up.

4.1.2 Criteri d'esclusione

I pazienti affetti da altre patologie, tali da interferire con lo stato funzionale, sono stati esclusi. Non sono stati considerati i pazienti con immagini di MRI preoperatoria in cui vi erano artefatti da movimento che non consentivano un rigoroso calcolo volumetrico. Tutti coloro con referto d'anatomia-patologica di "glioblastoma alto grado", senza ulteriore specifica tra WHO III e IV, sono stati esclusi.

4.2 MATERIALE CLINICO

Lo studio della cartella clinica ha permesso di ottenere le informazioni circa l'età dei pazienti al momento dell'intervento chirurgico, il sesso, il tipo di esordio clinico, lo stato funzionale pre e postoperatorio, deficit post-chirurgici, gli accertamenti neurologici eseguiti e la terapia effettuata.

La valutazione clinica completa dei pazienti è stata eseguita nel pre e post-operatorio. I dati circa lo stato funzionale ad uno, tre, sei mesi e poi annualmente, sono stati ottenuti grazie ad intervista telefonica al paziente o ai familiari, sottoponendo delle domande standardizzate per l'elaborazione di un punteggio nella scala del KPS quanto più attendibile possibile.

4.2.1 Scala del performance status del Karnofsky

La scala di Karnofsky costituisce un metodo per valutare lo stato di salute generale di un paziente. Si tratta quindi di una scala che viene utilizzata per compiere valutazioni sanitarie di tutti i maggiorenni, calcolando la qualità di vita del paziente in base a tre parametri:

- limitazione dell'attività quotidiana;

- cura di se stessi;
- autodeterminazione.

Si tratta di uno strumento attraverso il quale è possibile stimare una prognosi e stabilire gli obiettivi e la pianificazione delle terapie che il paziente dovrà effettuare. La scala viene utilizzata per scegliere la cura possibile nei vari stadi della malattia di una persona, in modo che si possano compiere scelte mirate in base al punteggio dell'Indice Karnofsky che le è stato attribuito.

L'Indice Karnofsky, in pratica è una vera e propria tabella che aumenta a intervalli di 10 punti, dove il 100% rappresenta il massimo stato di salute e lo 0% ne rappresenta il minimo. Come è facilmente intuibile, più le condizioni della persona sono prossime al punteggio zero, più la patologia è prossima ad essere incurabile e a portare al decesso. In base al punteggio attribuito al paziente si decidono quindi il tipo di cura, la tipologia di assistenza da erogare e l'eventuale identificazione di una possibile invalidità o inabilità ad una mansione.

Ecco quali sono i vari punteggi che costituiscono la scala dell'Indice Karnofsky:

Attività lavorativa	Attività quotidiana	Cura personale	Sintomi - Supporto sanitario	
Completa	Completa	Completa	Nessuno	100
Lieve difficoltà	Lieve difficoltà a camminare	Completa	Segni/sintomi "minori" (*) ± calo ponderale ≤ 5% ± calo energie	90
Difficoltà lieve → grave	Difficoltà lieve → moderata a camminare e/o guidare	Lieve difficoltà	"Alcuni" segni/sintomi (**) ± calo ponderale ≤ 10% ± moderata ↓ energie	80
Inabile	Difficoltà moderata (si muove prevalentemente a casa)	Moderata difficoltà	"Alcuni" segni/sintomi (**) ± moderata ↓ energie	70
	Grave difficoltà a camminare e/o guidare	Difficoltà moderata → grave	Segni/sintomi "maggiori" (***) ± grave calo ponderale ≤ 10%	60
	Alzato per più 50% ore del giorno	Grave difficoltà	Supporto sanitario frequente (pz ambulatoriale)	50
	A letto per più 50% ore del giorno	Limitata cura di sé	Assistenza sanitaria straordinaria (per frequenza e tipo di interventi)	40
	Inabile	Inabile	Indicazione al ricovero o ospedalizzazione a domicilio (supporto sanitario molto intenso)	30
			Grave compromissione di una o più funzioni organiche vitali irreversibili	20
			Rapida progressione dei processi biologici mortali	10
			Decesso	0

(*) saltuari, non condizionanti il supporto terapeutico continuativo / (**) saltuari o costanti, condizionanti spesso il supporto terapeutico/ (***) costanti o invalidanti, condizionanti il supporto terapeutico.

Figura 51: tabella dei punteggi della Scala di Karnofsky.

4.3 MATERIALE ISTOLOGICO E IMMUNOISTOCHEMICO

4.3.1 IDH

La presenza della mutazione a carico di IDH1 è stata valutata con l'immunoistochimica (IHC), utilizzando l'anticorpo R132H (Dianova).

Come d'accordo con i criteri richiesti dalla classificazione WHO 2016 è stato eseguito il sequenziamento del gene IDH ai fini di individuare le mutazioni del gene IDH1 non individuate tramite l'IHC e le mutazioni del gene IDH2. Sono stati raccolti solamente i campioni dei pazienti sotto i 55 anni, come suggerisce la letteratura o con immunoistochimica dubbia.

4.4 MATERIALE NEURORADIOLOGICO

4.4.1 Valutazione qualitativa

Per la valutazione qualitativa si è considerato il lobo come sede principale del tumore e l'emisfero interessato. Nel caso di multifocalità si è considerata la sede della massa più grande. È stata considerata focale la lesione con una sola massa e multifocale più masse. Non è stata fatta una differenza tra multifocale e multicentrico. Sono stati considerati entrambi multifocali.

4.4.2 Valutazione quantitativa: calcolo dei volumi

Il volume del tumore è stato calcolato manualmente utilizzando la formula dello sferoide:

$$V = \frac{4}{3}\pi \times \frac{AP}{2} \times \frac{LL}{2} \times \frac{CC}{2}$$

Con:

AP= diametro massimo antero-posteriore;

LL= diametro massimo latero-laterale;

CC= diametro massimo cranio-caudale.

Il diametro AP è stato calcolato in sezione sagittale, quello LL nell'assiale e il CC nella coronale.

Tutte le misurazioni sono state eseguite manualmente tramite sistema PACS web (Picture archiving and communication system) in immagini di risonanza magnetica in pesatura T1 con mezzo di contrasto tipo acido gadopentenoico (Gd-DTPA).

Gli stessi criteri sono stati adottati per il calcolo della volumetria della regione di FLAIR abnormalities. Le misurazioni sono state eseguite su sezioni in pesatura FLAIR o alternativamente T2. Sia nel pre che nel postoperatorio l'esecuzione della sezione sagittale in FLAIR non è routinaria, quindi il diametro AP è stato misurato insieme al LL nella sezione assiale.

Nei casi di glioblastoma multifocale i diametri delle singole masse sono stati sommati per eseguire poi un unico calcolo volumetrico.

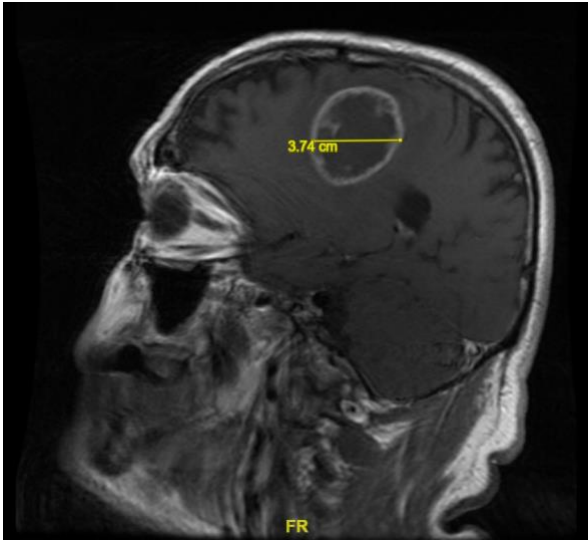


Figura 52: sezione sagittale di MRI con mdc pesata in T1 con misurazione del diametro antero-posteriore del GBM.

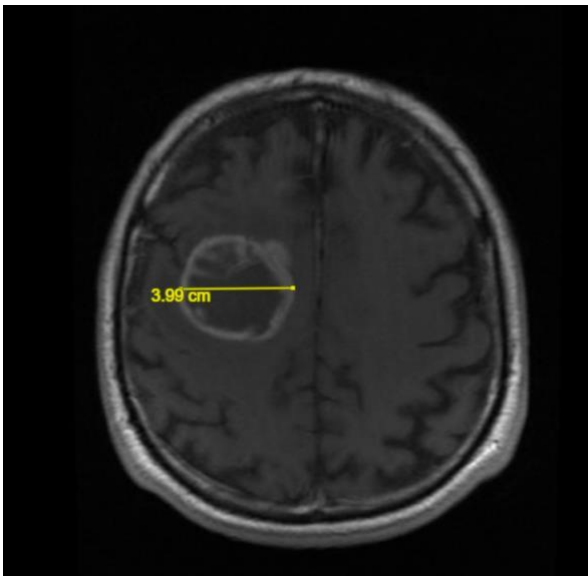


Figura 53: sezione assiale di MRI con mdc pesata in T1 con misurazione del diametro latero-laterale del GBM.

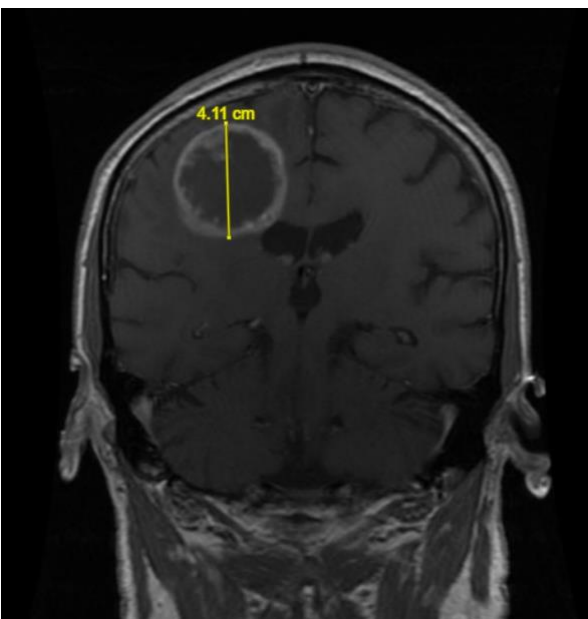


Figura 54: sezione coronale di MRI con mdc pesata in T1 con misurazione del diametro cranio-caudale del GBM.

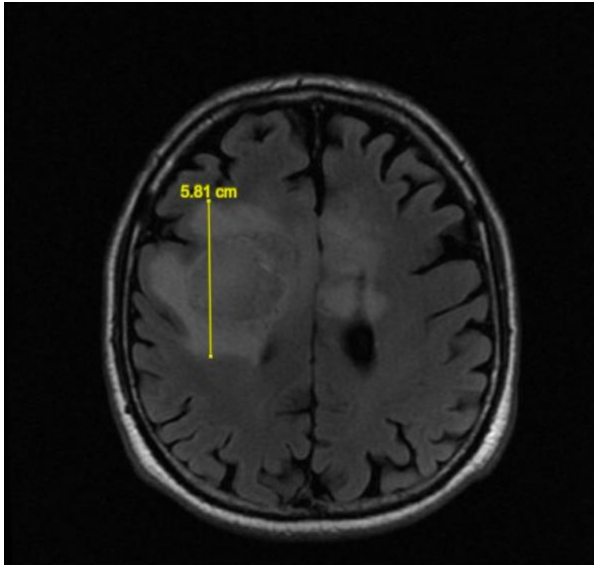


Figura 55: sezione assiale di MRI FLAIR con misurazione del diametro antero-posteriore del GBM.

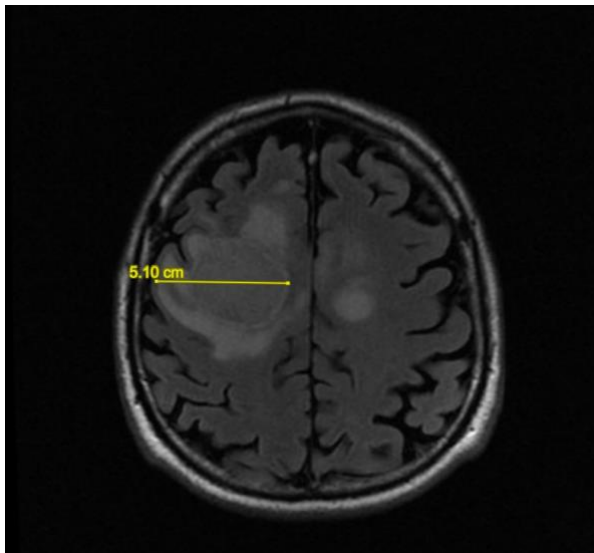


Figura 56: sezione assiale di MRI FLAIR con misurazione del diametro latero-laterale del GBM.

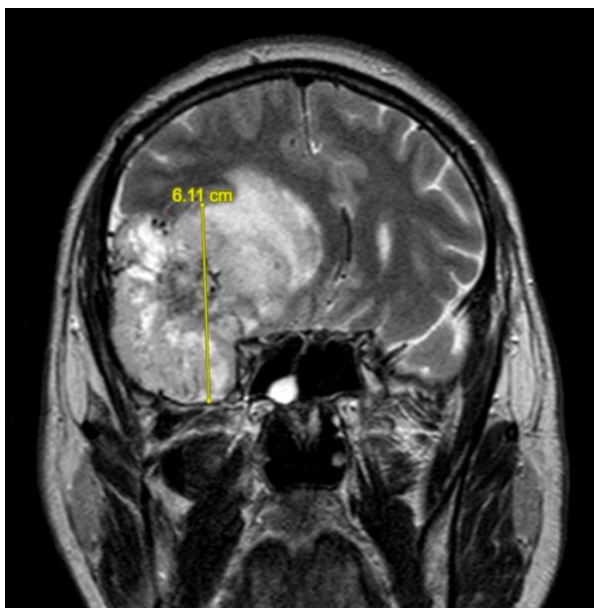


Figura 57: sezione coronale di MRI pesata in T2 con misurazione del diametro cranio-caudale del GBM.

La differenza tra la volumetria ottenuta in FLAIR/T2 e quella in T1 ci ha permesso di ottenere il volume della sola regione di FLAIR abnormalities.

Questi calcoli sono stati effettuati sia nelle immagini preoperatorie che postoperatorie ad un mese dall'intervento con il fine di individuare l'eventuale presenza di residuo e la sua entità. In accordo con la letteratura scientifica [165] [167], l'estensione della resezione chirurgica (EOR) è stata definita con la seguente formula:

$$(\text{volume preoperatorio} - \text{volume postoperatorio} / \text{volume preoperatorio}) \times 100\%$$

Come volume residuo è stato considerato ogni alterazione riconducibile alla massa tumorale già documentata nella MRI preoperatoria. Infine, è stato calcolato lo spessore della capsula di contrast-enhancement in T1, prendendo il valore di massimo spessore identificato tra le tre sezioni.

4.5 ANALISI STATISTICA

Il software utilizzato per l'analisi statistica è Statistical Package for Social Science (SPSS).

Lo studio statistico ha come obiettivo valutare l'impatto sulla prognosi delle quattro tipologie di resezione (SUPr, GTR, STP, BIOPSIA), così come quella di altri fattori che possono avere un ruolo sulla OS. Le analisi univariate riportate sono state condotte con l'utilizzo delle curve di sopravvivenza ottenute con il metodo Kaplan-Meier e i gruppi derivanti dalla dicotomizzazione da noi imposta, relativa agli specifici fattori prognostici, sono stati comparati attraverso il long rank test.

L'analisi multivariata è stata condotta con il Cox proportional hazard regression stepwise method per studiare i fattori predittivi di sopravvivenza dell'endpoint stabilito. Sono stati inclusi tutti i valori dell'analisi univariata.

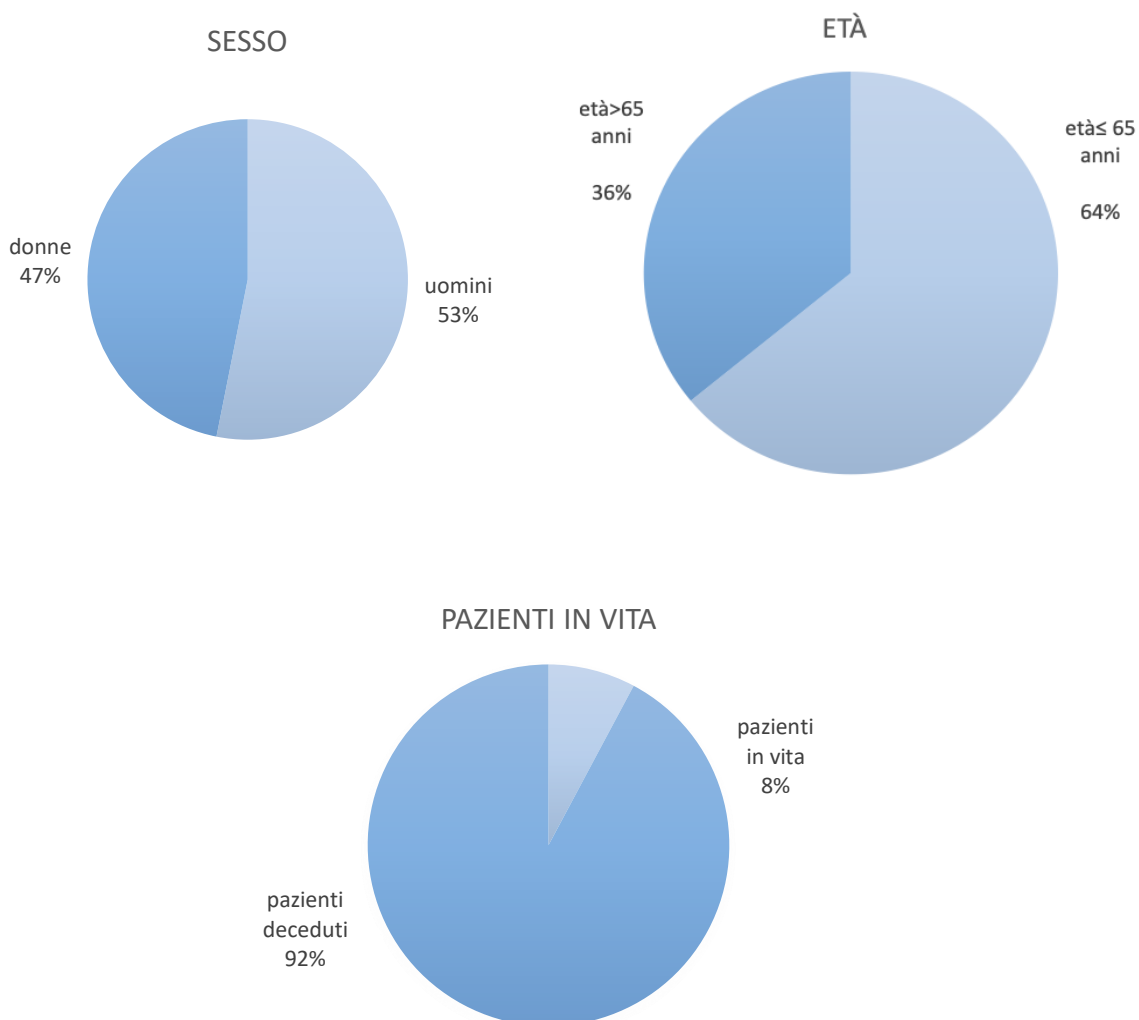
È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$

5 RISULTATI

5.1 DESCRIZIONE DEL CAMPIONE

Il campione di 64 pazienti è composto da 34 uomini (53%) e 30 donne (47%), con un'età compresa tra i 25 e gli 84 anni; l'età media è di 61 anni con la mediana di 62; 41 di loro (64%) presentavano un'età minore o uguale a 65 anni al momento dell'intervento chirurgico contro 23 pazienti sopra 65 anni (36%).

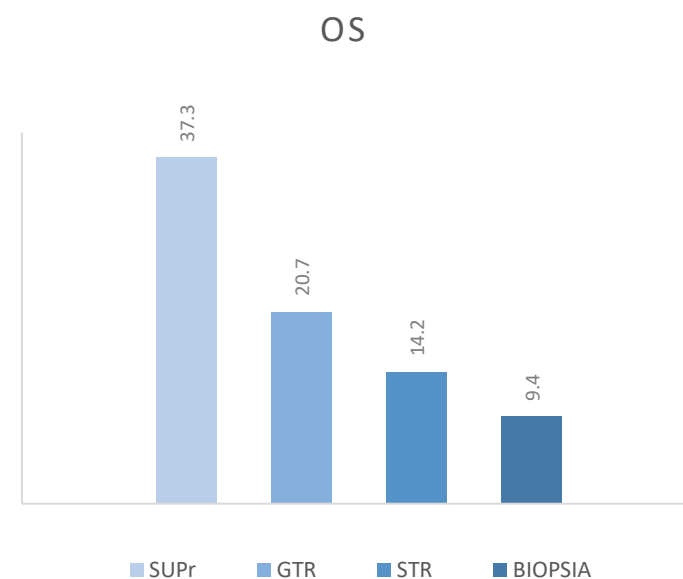
Di questi, 5 (7,8%) sono in vita mentre i restanti 59 (92,2%) sono deceduti.



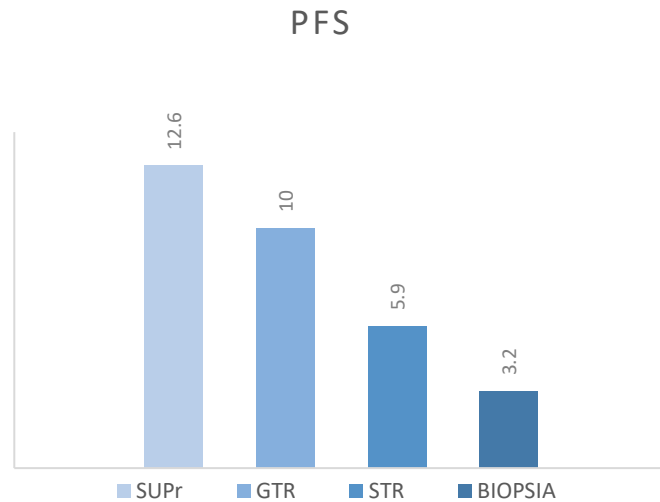
La sopravvivenza globale di malattia (OS) media dell'intera popolazione è di 20 mesi e la mediana di 16. I pazienti con OS maggiore di 15 mesi sono 31 (48,4%) contro i 33 (51,6%) di coloro con OS minore o uguale a 15 mesi. I pazienti lungo-sopravvivenenti, ovvero coloro i quali hanno un OS sopra i 60 mesi (5 anni) sono 2 (3%).

Vengono ora riportati i valori di OS dei quattro gruppi (SUPr, GTR, STR, BIOPSIA) individuati per lo studio sulla base della estensione della resezione.

Il valore medio di OS del gruppo SUPr è di 37.3 mesi con mediana di 24, il gruppo GTR presenta valore medio di OS di 20.7 mesi e mediana di 16, i pazienti STR hanno valore medio di OS di 14.2 mesi e mediana di 14, infine il gruppo della BIOPSIA presenta OS di 9.4 mesi e mediana di 10.



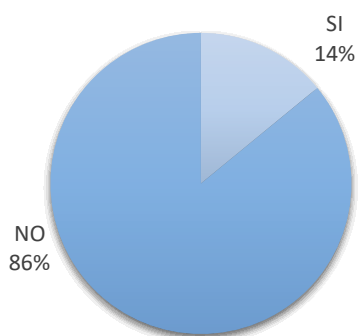
La progressione libera da malattia (PFS) dell'intero campione presenta un valore medio di 7.8 mesi con mediana di 5 mesi. Come per la OS, vengono elencati i valori medi e mediani di PFS dei quattro gruppi. La PFS media dei pazienti sottoposti a SUPr è 12.6 mesi con mediana di 8; il gruppo GTR ha un valore medio di PFS di 10 e mediana di 9.5; il gruppo STR ha PFS medio di 5.9 mesi e mediana di 5; infine il gruppo della BIOPSIA presenta un PFS medio di 3.2 mesi e mediana di 3.



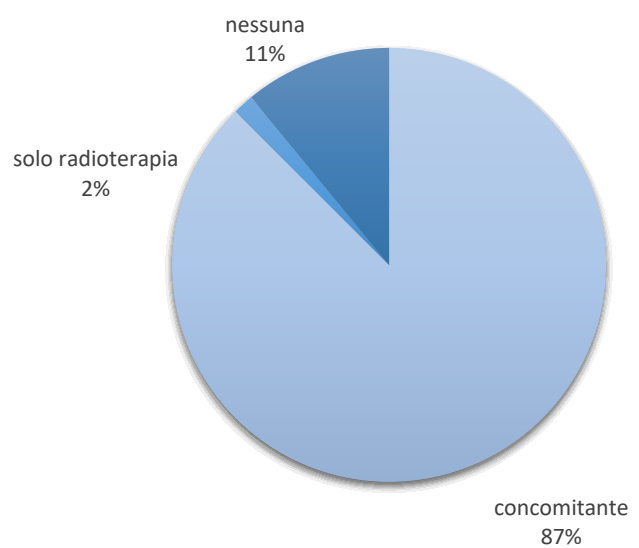
Tutti i pazienti del nostro gruppo sono andati incontro a recidiva ma coloro che si sono sottoposti ad un secondo intervento sono stati in 9 (14%).

Dei 64 pazienti del campione coloro che sono stati sottoposti a terapia adiuvante sono 57. Di questi coloro che hanno fatto chemioterapia sono 56 (87.5% del totale della popolazione). La radioterapia è stata somministrata a 57 pazienti (89% del totale della popolazione). Di questi, un paziente è stato sottoposto solo a radioterapia mentre gli altri 56 pazienti hanno eseguito terapia concomitante. Infine 7 pazienti (11%) non hanno ricevuto alcuna terapia adiuvante.

INTERVENTO DI RECIDIVA



TERAPIA ADIUVANTE



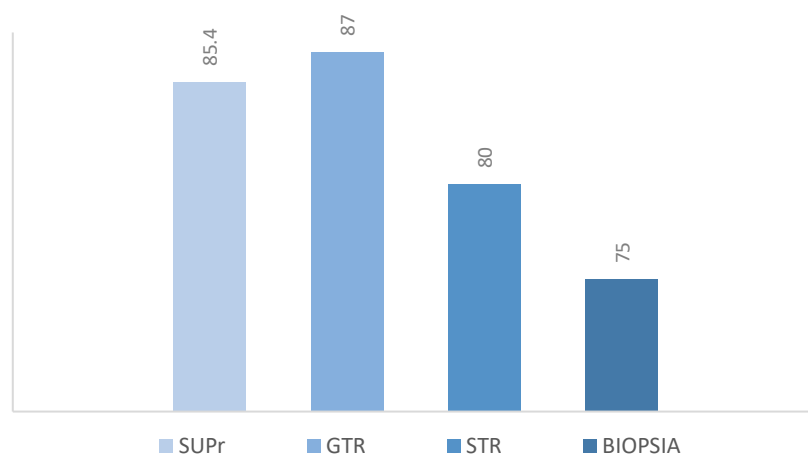
Il KPS preoperatorio minore o uguale a 70 è stato riscontrato in 33 pazienti (51.5%) e KPS maggiore di 70 negli altri 31 (48.5%).

Il KPS ad un mese ha dato come risultati un KPS maggiore di 70 in 53 pazienti e minore o uguale a 70 in 11. Il KPS a tre mesi presenta 48 pazienti sopra 70 e 16 minore o uguale a 70. Infine il KPS a 6 mesi si è dimostrato essere superiore a 70 in 41 pazienti e minore o uguale a 70 nei restanti 23.

Vengono ora riportati i risultati del KPS in base ai quattro gruppi di resezione.

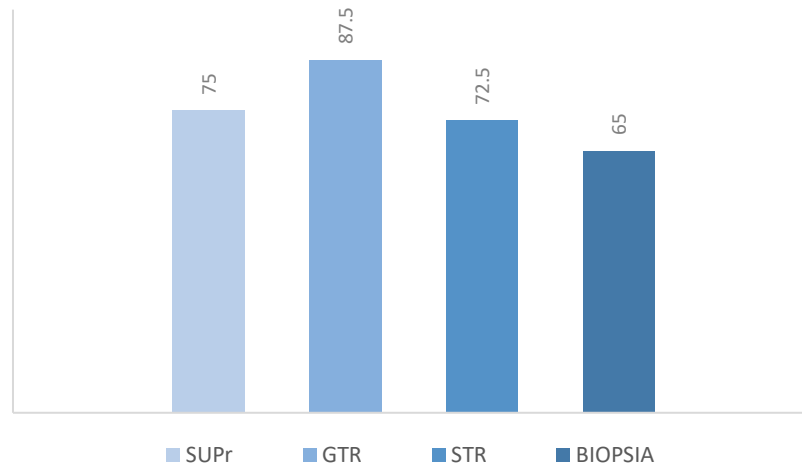
Ad un mese di distanza dall'intervento 13 pazienti su 14 del gruppo SUPr presentano un KPS maggiore di 70. Il loro KPS medio è di 85.4. Il 100 % dei pazienti del gruppo GTR ha un KPS sopra 70. Il KPS medio è 87. 8 pazienti del gruppo STR ha un KPS minore o uguale a 70 e 27 di essi maggiore. Il loro KPS medio è di 80. Nel gruppo della BIOPSIA 2 pazienti hanno KPS minore o uguale a 70 e i restanti 3 sopra. Il loro KPS medio è 75.

KPS MEDIO A 1 MESE POST-CHIRURGIA



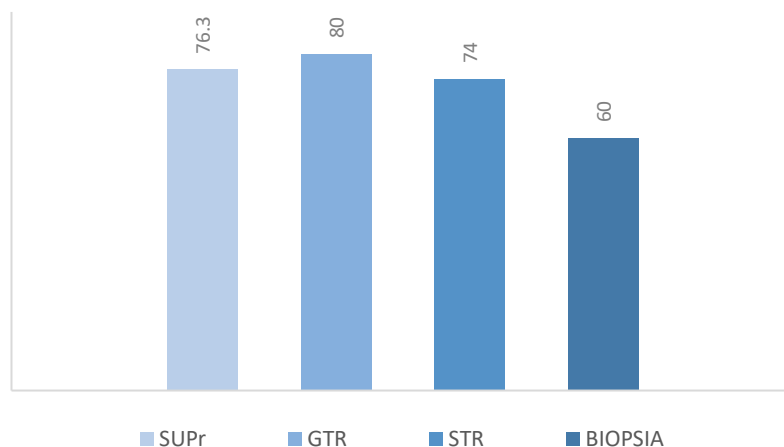
Per quanto riguarda la distribuzione del KPS a 3 mesi il gruppo SUPr presenta 12 pazienti con KPS maggiore o uguale a 70 e 2 minore con valore medio di OS di 75. Il 100% dei pazienti del gruppo GTR ha un KPS sopra 70 con KPS medio di 87.5. Nel gruppo STR 13 pazienti hanno un KPS minore o uguale a 70 e 22 maggiore con KPS medio di 72.5. Nel gruppo della BIOPSIA 1 paziente ha KPS minore o uguale a 70 e gli altri 3 maggiore con KPS medio di 65.

KPS MEDIO A 3 MESI POST-CHIRURGIA



Il KPS a 6 mesi nel gruppo SUPr presenta 9 pazienti con KPS maggiore di 70 e 5 pazienti con KPS minore o uguale. Il valore del KPS medio è 76.3 con un paziente deceduto. Nel gruppo GTR 8 pazienti hanno KPS maggiore o uguale a 70 e 2 minore e il KPS medio è 80. Nel gruppo STR, 20 pazienti presentano KPS maggiore o uguale a 70 e 14 minore, tra questi 14, ci sono 9 decessi. Il KPS medio dei sopravvissuti è di 74.

KPS MEDIO A 6 MESI POST-CHIRURGIA



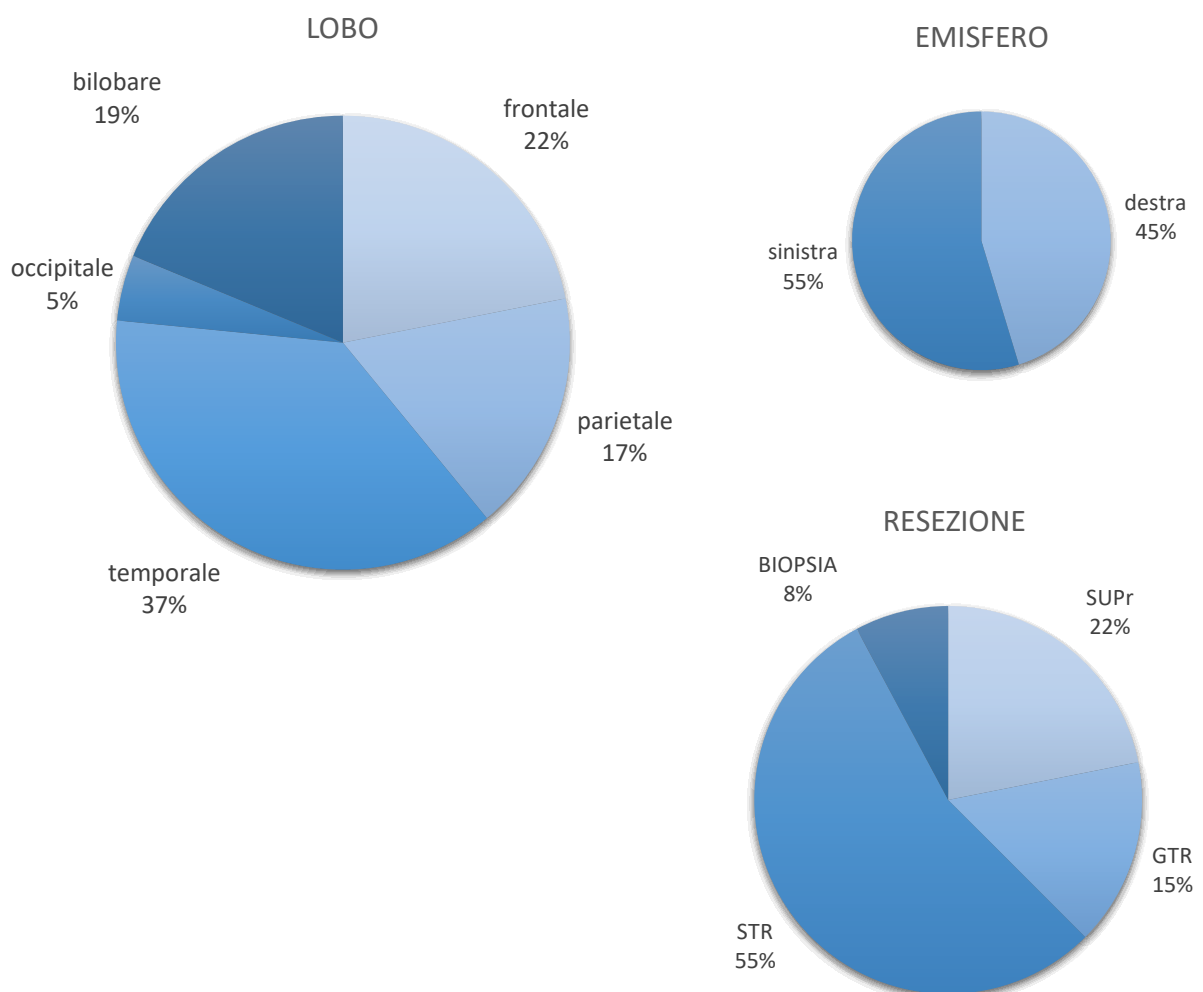
Nel gruppo BIOPSIA 3 pazienti hanno KPS maggiore o uguale a 70 e i restanti 2 minore; il KPS medio è di 60.

5.2 PARAMETRI RADIOLOGICI

5.2.1 Parametri qualitativi

Nella nostra popolazione 14 persone (21.9%) presentava GBM in sede frontale, 11(17.2%) in sede parietale, 24 (37.5%) in sede temporale e 3 (4.7%) in sede occipitale. La localizzazione bilobare interessava 12 pazienti (18.8%) di cui 5 fronto-temporale, 2 temporo-parietale, 3 occipito-parietale, 1 temporo-occipitale e 1 fronto-parietale.

Nel campione 29 presentavano localizzazione destra e 35 sinistra. Il gruppo della resezione SUPr comprende 14 pazienti (22%), il gruppo GTR 10 (16%), il gruppo STR 35 (55%) e il gruppo BIOPSIA 5 (8%).



5.2.2 Parametri quantitativi

La mediana del volume preoperatorio della massa calcolato in T1 è 40.1 cm³ (1.2-201.8 cm³). La mediana del volume di area FLAIR è di 50.3 cm³ (range 10-183.1 cm³). Nei pazienti appartenenti al gruppo SUPr non è stato evidenziato residuo tumorale, né in T1 né in FLAIR. Nei pazienti sottoposti a GTR la mediana del volume residuo in T1 è 1.92 cm³ (range 0.0-6.6) con mediana della volumetria in FLAIR post-operatoria di 26.2 cm³ (range 2.5-62.0 cm³). Nei pazienti sottoposti a STR la mediana del volume residuo in T1 è 10.5 cm³ (0.7-152.0 cm³) e la mediana della volumetria in FLAIR post-operatoria è 26.4 cm³ (range 2.2-152.6). Nell'ultimo gruppo, ovvero quello della BIOPSIA, la mediana della volumetria residua in T1 è 17.3 cm³ (range 2.0-62.3) e la mediana della volumetria in FLAIR è 14.0 cm³ (range 1.2-134). Nel gruppo GTR la mediana delle percentuali di resezione del volume dell'area FLAIR è 39% (range 0-91%) e la mediana delle percentuali di resezione del volume dell'area in T1 è 94.0% (range 90-100). La mediana delle percentuali di resezione totale nel gruppo STR è 70% (range 5-89%).

Il numero dei pazienti che hanno ricevuto una resezione totale $\leq 90\%$ è 37 (58%) e $>90\%$ 27 (42%). I pazienti con spessore della capsula di contrast enhancement in T1 ≤ 15 mm sono 32 (50%) così come quelli con spessore >15 mm (50%). La mediana dello spessore della capsula è di 14 mm (range 1-45 mm).

5.3 PARAMETRI ISTOLOGICI E IMMUNOISTOCHEMICI

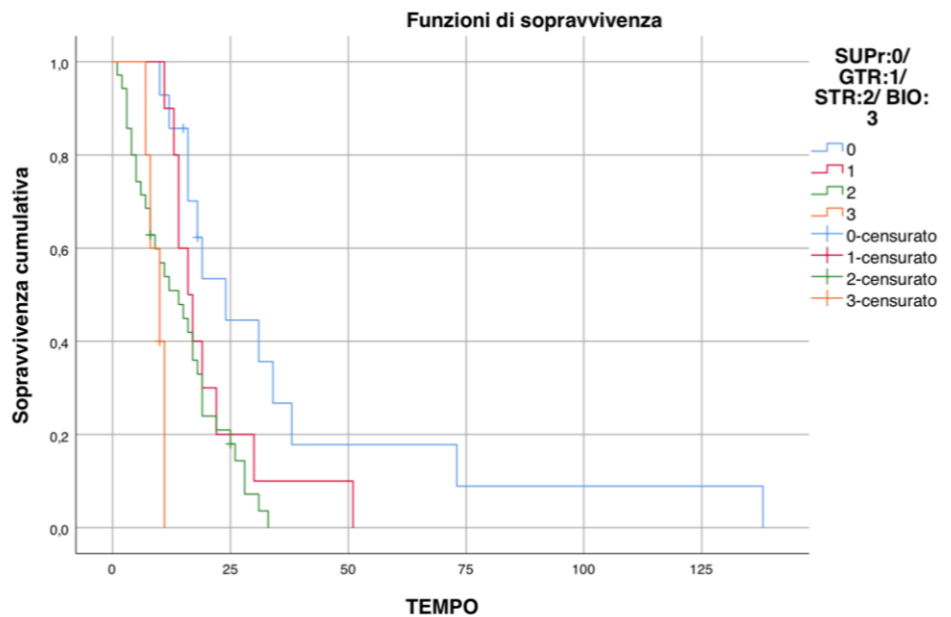
5.3.1.1.1.1 IDH

La possibile presenza della mutazione IDH è stata valutata in 27 pazienti. Tra questi 5 sono risultati mutati (18% dei pazienti valutati).

5.4 SOPRAVVIVENZA GLOBALE DI MALATTIA(OS)

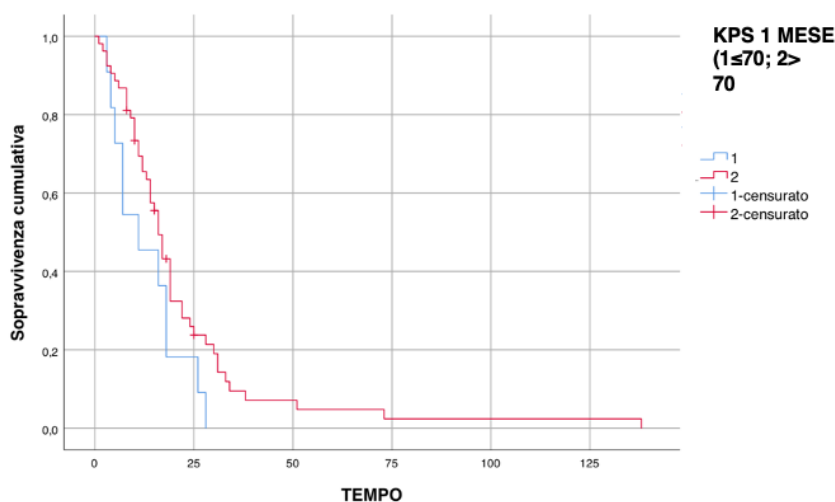
5.4.1 Analisi univariata

Estensione della resezione



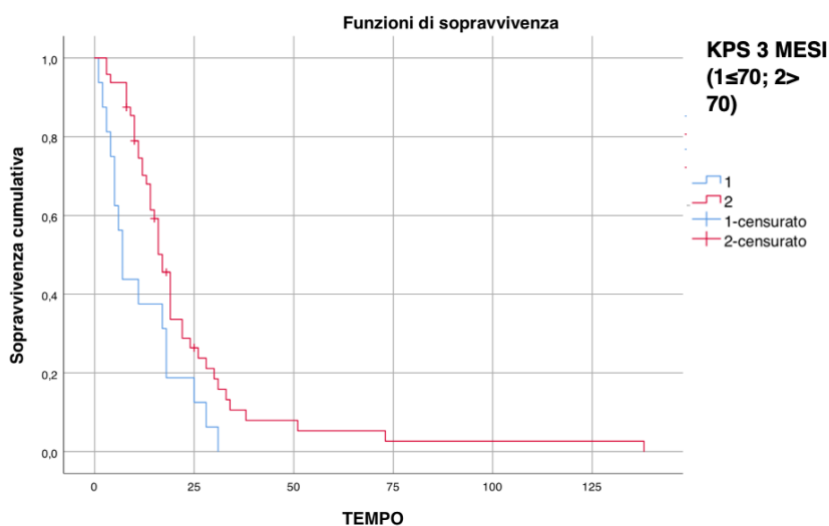
Il grafico mostra come i pazienti che abbiano ricevuto una resezione estesa tipo SUPr abbiano una sopravvivenza mediana superiore rispetto a tutte le altre classi. La sopravvivenza mediana dei pazienti SUPr è di 24 mesi vs 16 mesi di GTR vs 14 mesi di STR, vs 10 mesi di BIOPSIA. Il test di uguaglianza delle distribuzioni di sopravvivenza per i quattro gruppi ha riportato un valore di $p=0,003$, quindi statisticamente significativo.

Karnofsky Performance Status 1 mese dall'intervento



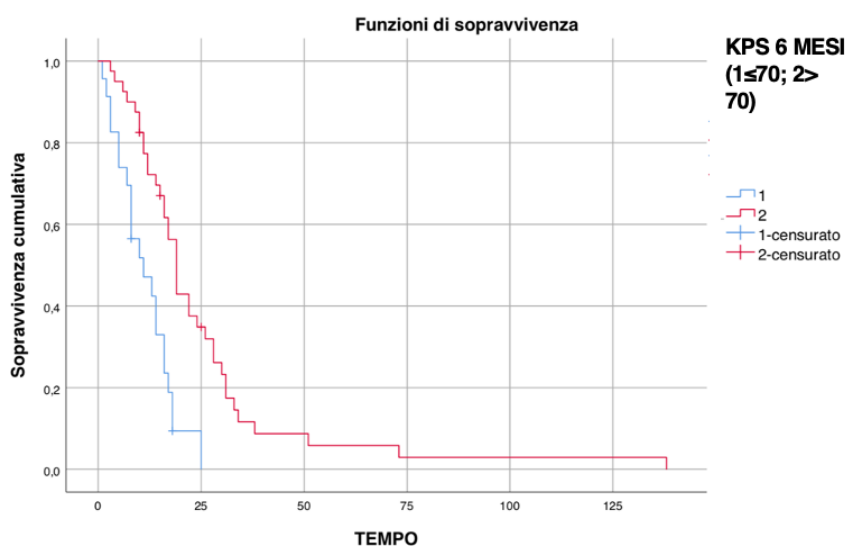
I pazienti con $KPS \leq 70$ a un mese dall'intervento presentano una sopravvivenza mediana minore di coloro con $KPS > 70$. L'OS mediana è 11 vs. 16 mesi. Tuttavia, il long rank test non ha dimostrato significatività statistica; $p=0.081$.

Karnofsky Performance Status 3 mesi dall'intervento



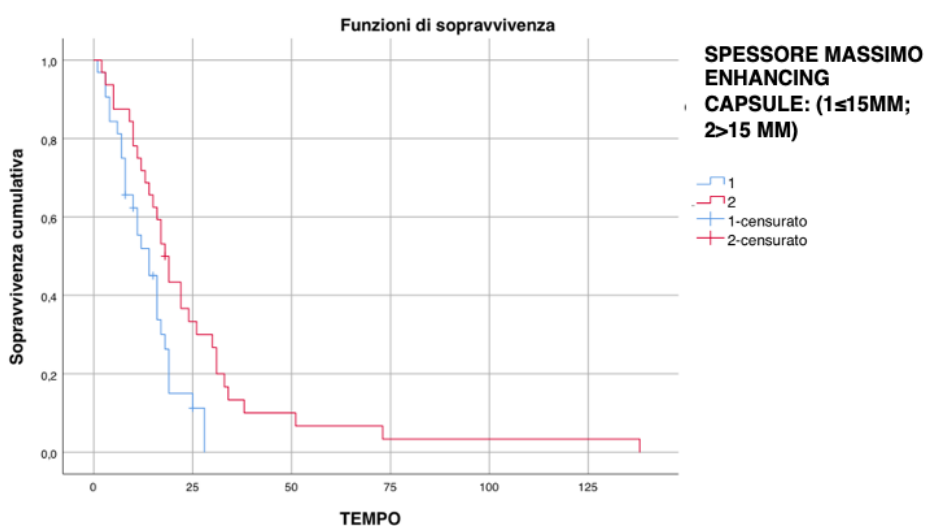
I pazienti con $KPS \leq 70$ a tre mesi dall'intervento presentano una sopravvivenza mediana minore di coloro con $KPS > 70$. L'OS mediana è di 7 vs. 17 mesi. In questo caso il risultato è significativo con $p=0,012$.

Karnofsky Performace Status 6 mesi dall'intervento



I pazienti con $KPS \leq 70$ a sei mesi dall'intervento presentano una sopravvivenza mediana minore di coloro con $KPS > 70$. L'OS mediana è di 11 mesi vs. 19 mesi. Anche in questo caso il risultato è statisticamente significativo con $p < 0.0001$.

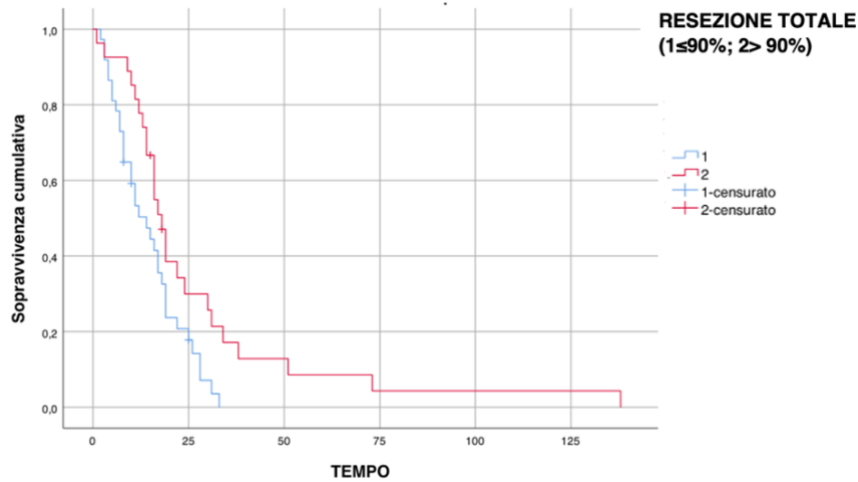
Spessore massimo enhancing capsule in T1



Per quest'analisi di è dicotomizzato il campione in pazienti con spessore massimo della capsula ≤ 15 mm e > 15 mm, come suggerito dalla letteratura. I pazienti con spessore ≤ 15 mm hanno una sopravvivenza mediana minore di coloro con spessore > 15 mm. Nello

specifico i valori delle mediane sono 14 mesi vs. 18 mesi. Dal confronto con il long rank test si ottiene un valore di $p=0,008$.

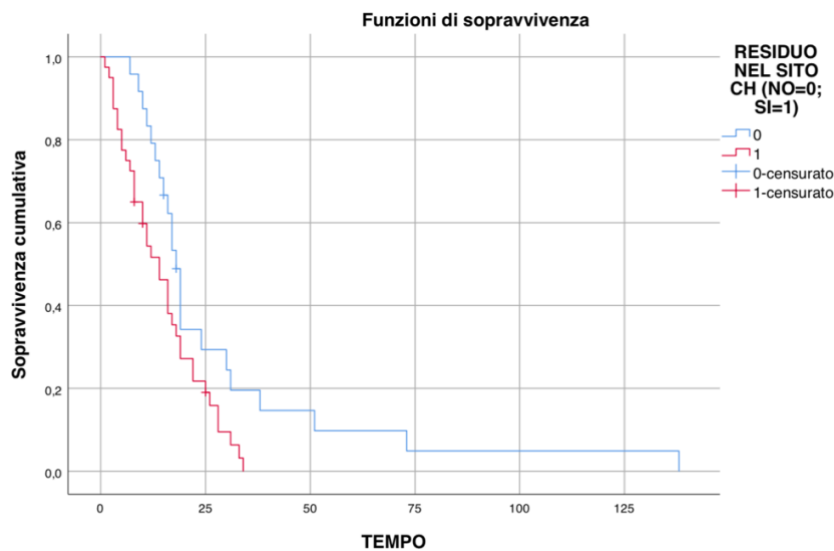
Percentuale di resezione



I pazienti che presentano una percentuale d'asportazione totale $\leq 90\%$ hanno una sopravvivenza globale minore rispetto a coloro con percentuale $> 90\%$. I valori delle mediane sono 14 vs. 18 mesi.

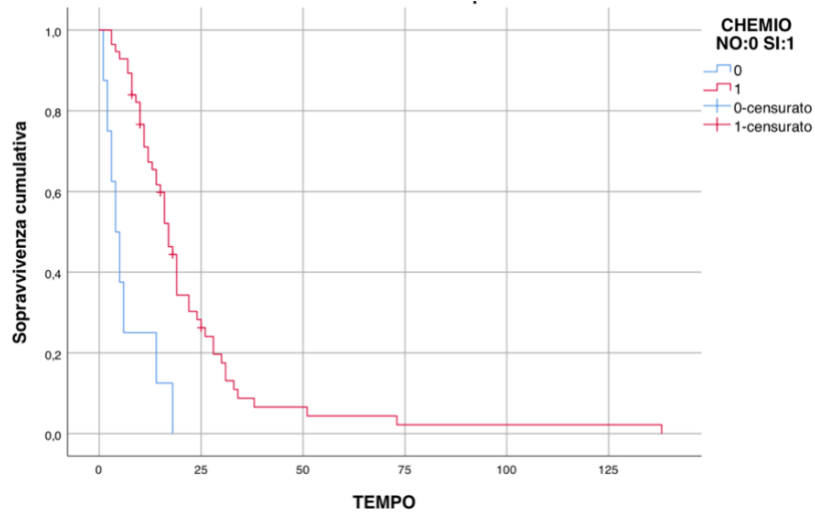
Il risultato è statisticamente significativo con $p=0,018$.

Residuo nel sito chirurgico



I pazienti con residuo chirurgico hanno una sopravvivenza globale di malattia minore rispetto a coloro senza residuo. I valori delle mediane sono rispettivamente di 14 vs. 18 mesi con $p=0.019$, quindi statisticamente significativo.

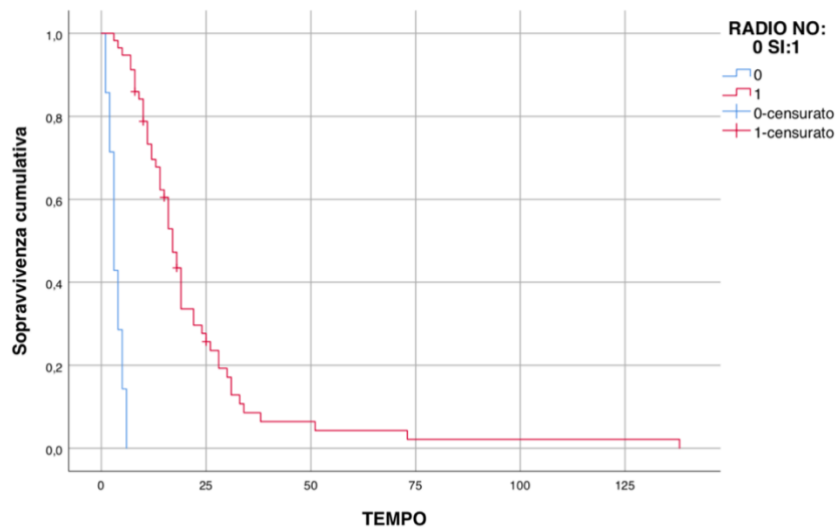
Chemioterapia



I pazienti ai quali è stata somministrata la chemioterapia adiuvante presentano una sopravvivenza mediana superiore rispetto ai soggetti che non l'hanno ricevuta.

I valori della sopravvivenza mediana sono rispettivamente di 17 vs 4 mesi con $p\text{-value}<0,0001$.

Radioterapia



I pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante presentano una sopravvivenza mediana superiore rispetto ai soggetti che non l'hanno ricevuta. I valori della sopravvivenza mediana sono rispettivamente di 17 vs. 3 mesi; p-value<0,0001.

5.4.2 Analisi multivariata

All'analisi multivariata con regressione di Cox tutti i valori hanno mantenuto la significatività statistica eccetto il KPS ad 1 mese.

KPS > 70 a 1 mese presenta un p-value di p=0,074, a 3 mesi p=0,011, a 6 mesi p<0,0001. La terapia adiuvante con chemioterapia e radioterapia ha dato come risultato, in entrambi i casi un p<0,0001.

La resezione >90% presenta p-value di 0,027, il residuo nel sito chirurgico p=0,028, lo spessore della capsula >15mm p=0,013.

Infine la significatività statistica relativa all'impatto del tipo di resezione (SUP, GTR,STR,BIOPSIA) nella sopravvivenza globale è molto importante con un p=0,001.

Variabile	Numero dei pazienti	Sopravvivenza globale mediana	Analisi univariata	Analisi multivariata
Percentuale resezione			0.018	0.027
≤90%	37	14 ±2.8		
>90%	27	18 ±1.7		
Residuo sito chirurgico			0.019	0.028
SI	40	14 ±2.2		
NO	24	18 ±1.1		
Spessore capsula			0.008	0.013
≤15mm	32	14 ±2.0		
>15mm	32	18 ±1.7		
Tipo di resezione			0.003	0.001
SUPr	14	24 ±4.8		
GTR	10	16 ±2.4		
STR	35	14 ±3.6		
BIOPSIA	5	10 ±2.2		
KPS 1 mese			0.081	0.074
KPS ≤70	11	11 ±4.5		
KPS >70	53	16 ±1.2		
KPS 3 mesi			0.012	0.011
KPS ≤70	16	7 ±2.4		
KPS >70	48	17 ±3.7		
KPS 6 mesi			<0.0001	<0.0001
KPS ≤70	23	11 ±3.7		
KPS >70	43	19 ±1.2		
Chemio			<0.0001	<0.0001
SI	56	17 ±1.3		
NO	8	4 ±1.4		
Radio			<0.0001	<0.0001
SI	57	17 ±0.7		
NO	7	3 ±1.2		

Figura 58: Tabella riassuntiva dell'analisi statistica.

6 DISCUSSIONE

Il ruolo della resezione chirurgica nei pazienti con GBM è stato ampiamente studiato senza arrivare ad una concordanza tra i risultati ottenuti. Questo è in parte spiegabile con la selezione di coorti di pazienti non completamente omogenee (per diagnosi, trattamento e follow-up). Tuttavia, la letteratura sembrerebbe evidenziare un incremento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad una completa resezione chirurgica dell'area di contrast-enhancement in T1 con un minimal residual tumor volume (RTV) rispetto a resezioni meno estese [165] [168]. La letteratura riporta dei risultati discordanti circa il target della percentuale di resezione auspicabile. Alcuni studi retrospettivi suggeriscono una percentuale di rimozione tra il 78 e 89 % dell'area di contrast-enhancement in T1 [169]. Altri dimostrano come la mediana della sopravvivenza aumenti proporzionalmente all'estensione della resezione: ad esempio *Sanai et al.* riporta una OS mediana di 12.8 mesi con EOR $\geq 80\%$, 13.8 mesi con EOR $\geq 90\%$ e 16 mesi con EOR del 100% [170] [171].

Nonostante l'esecuzione della resezione estesa a tutta l'area di contrast-enhancement in T1 si osserva che il tasso di recidiva, quindi progressione di malattia resta elevato. Questa spiccata tendenza del GBM a recidivare anche nei soggetti che vengono sottoposti a resezioni totali o quasi (80-100%) dell'area tumorale evidenziata in T1, sembra consolidare la tesi per cui l'area di FLAIR abnormalities peritumorale abbia una componente egualmente aggressiva a quella tumorale. L'area di FLAIR non è semplice edema ma presenta un infiltrato di cellule glioblastomatose con profili biomolecolari caratteristici, differenti da quelli delle cellule glioblastomatose della massa centrale [165] [172]. La letteratura ci dice come l'85% delle recidive sia localizzato ai margini della cavità chirurgica, quindi nell'area di FLAIR abnormalities [173].

In questo contesto, dunque, si è pensato di prendere in considerazione una rimozione del tumore che tenda alla massima resezione anche dell'area di T2/FLAIR abnormalities.

Questa strategia chirurgica (SUPr) è stata intrapresa primariamente per i gliomi di basso grado, mentre il suo impiego nei GBM è ancora scarsamente indagato.

Sulla base di queste osservazioni, si è studiato se una resezione tipo SUPr, quando perseguibile, sia associata a un vantaggio nella sopravvivenza globale rispetto a resezioni di minore entità dell'area di FLAIR (GTR), a resezioni limitate alla sola area di contrast enhancement in T1 (STR) o addirittura a BIOPSIE.

Si è quindi valutato come cambiano i valori della OS tra i quattro gruppi di resezione. La mediana dell'OS nei pazienti SUPr è di 24 mesi, nei pazienti GTR è di 16 mesi, negli STR è di 14 mesi e nel gruppo della BIOPSIA è di 10 mesi. La mediana dell'OS di tutto il campione è di 16 mesi e la media è di 20 mesi. Il risultato è statisticamente significativo sia all'analisi univariata che multivariata.

Anche se i pazienti sottoposti a SUPr rappresentano il 22% del totale e i GTR il 15%, si sottolinea come siano stati tutti rigorosamente selezionati dopo studio radiologico della localizzazione del tumore, in aree eloquenti o meno, con l'obiettivo di minimizzare deficit funzionali postoperatori.

In linea con la letteratura, si è studiata la percentuale di rimozione totale associata al miglioramento dell'outcome e, con supporto di significatività statistica, è emerso che una rimozione $> 90\%$ è associata ad una OS mediana di 18 contro 14 mesi. La scelta di una radicalità chirurgica è supportata dalla significatività statistica emersa circa il ruolo prognostico positivo dell'assenza del residuo di glioblastoma nella cavità chirurgica. L'OS mediana nei pazienti senza residuo è di 18 mesi contro i 14 di coloro con residuo chirurgico.

Sulla base dei nostri risultati lo spessore massimo della capsula di contrast-enhancement in T1 sembra avere un ruolo sulla prognosi, infatti uno spessore ≤ 15 mm è associato ad OS mediana di 14 mesi rispetto a coloro con capsula > 15 mm con OS di 18 mesi.

È stata condotta una valutazione del KPS nel primo, terzo e sesto mese dopo la chirurgia e lo studio conferma il ruolo di $KPS > 70$ come threshold per miglior outcome della sopravvivenza globale di malattia. In particolare, a 3 mesi la mediana di OS è 7 per i pazienti con $KPS \leq 70$ e 17 con $KPS > 70$; a 6 mesi la OS mediana è di 11 mesi con $KPS \leq 70$ e 19 con $KPS > 70$. In entrambi i casi i valori sono risultati statisticamente significativi, diversamente dalla valutazione del KPS ad un mese, in cui sia all'analisi univariata che multivariata, si è ottenuto un risultato non statisticamente significativo. Questo è verosimilmente spiegabile con una più difficile accurata valutazione funzionale in prossimità dell'intervento chirurgico, dove il decadimento dello stato generale del paziente può essere influenzato da molti fattori di natura non esclusivamente neurofunzionali. Infine, le analisi statistiche univariata e multivariata, relative al ruolo della radio-chemioterapia adiuvante, hanno confermato, come assodato dalla letteratura, il loro ruolo prognostico positivo nella sopravvivenza globale di malattia in qualsiasi tipo di terapia adiuvante intrapresa.

I limiti principali di questo studio sono: la natura retrospettiva dell'indagine, il numero relativamente basso di pazienti che sono stati sottoposti ad una resezione di tipo SUPr, i diversi approcci chirurgici in relazione alla localizzazione del tumore e il calcolo manuale della volumetria del glioblastoma. Per superare questi limiti e rendere lo studio più rigoroso possibile, sono stati selezionati solamente pazienti con stesse tempistiche d'esecuzione delle indagini di RMI, pazienti operati con neuronavigazione e quando necessario mapping neurofunzionale intraoperatorio.

7 CONCLUSIONI

Questo studio dimostra come una sicura resezione di tutta l'area di contrast-enhancement tumorale abbia un vantaggio nella sopravvivenza globale di malattia rispetto a resezioni meno estese. Centrale nello studio, è stata la dimostrazione di come un'estensione di resezione in sicurezza verso la regione di FLAIR abnormalities, possa rappresentare una promettente strategia in grado di impattare significativamente sulla sopravvivenza delle Persone affette da glioblastoma. E' inoltre emersa una relazione positiva tra entità della percentuale d'asportazione dell'area di FLAIR abnormalities e l' outcome del paziente.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Ostrom, Q. T. et al. «CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012.» *Neuro-Oncology*, vol. 17, n. 10.1093, pp. iv1-iv62, 2015.
2. Perry, A. et al. «Histological Classification of Gliomas.» *Handbook of clinical neurology*, vol. 134 (3rd series), n. 10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0, pp. 71-95, 2016.
3. Kumar, V. et al. «Robbins & Cotran, Le basi patologiche delle malattie.» Milano, Edra S.p.A, 2017, pp. 1266-1270.
4. Thakkar, J.P. et al. «Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma.» *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.*, vol. 23, n. 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275, pp. 1985-1996, 2014.
5. Wen, P. et al. «Glioblastoma in Adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) Consensus Review on Current Management and Future Directions.» *Neuro-Oncology*, n. 10.1093, 2020.
6. Weller, M. et al. «GLIOMA.» *Nature Reviews/Disease Primers*, vol. 1, n. 15017, pp. 1-18, 2015.
7. Ron, E. et al. «Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood.» *N Engl J Med*, vol. 319, p. 1033–1039, 1988.
8. Neglia, J. et al. «New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study.» *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 98, n. 10.1093, pp. 1528-1537, 2006.
9. Linos, E. et al. «Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis.» *J. Natl Cancer Inst.*, vol. 99, p. 1544–1550, 2007.
10. International study group, «Brain tumor risk in relation to mobile telephone use: results of the interphone international case-control study.» *International J Epidemiol*, vol. 39, pp. 675-694, 2010.

11. Shete, S. et al. «Genome-Wide High-Density SNP Linkage Search for Glioma Susceptibility Loci: Results from the Gliogene Consortium. *Cancer Res.*» vol. 71, p. 7568–7575, 2011.
12. Qi, Z. et al. «Exogenous and endogenous hormones in relation to glioma in women: a meta-analysis of 11 case-control studies.» *PLoS One* 8, n. e68695, 2013.
13. Dziurzynski, K. et al. «Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma.» *Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma*, vol. 14(3), n. 10.1093, pp. 246-255, 2012.
14. Bondy, M. et al. «Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium.» *Cancer*, vol. 113, n. 10.1002, pp. 1953-1968, 2008.
15. Amirian, E. et al. «History of chickenpox in glioma risk: a report from the glioma international case-control study (GICC).» *Cancer Med.*, vol. 5, p. 1352–1358, 2016.
16. Barnholtz-Sloan, Q. et al. «Current State of Our Knowledge on Brain Tumor Epidemiology.» *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 11 (3), n. 10.1007/s11910-011-0189-8, pp. 329-335, 2011.
17. Wirshing, H. et al. «Glioblastoma.» *Handbook of Clinical Neurology*, vol. Vol. 134 (3rd series), pp. 382-397, 2016.
18. Chen, J. «A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy.» *Nature*, vol. 488(7412), n. 10.1038/nature11287, p. 522–526, 2012.
19. Singh, S. et al. «Identification of human brain tumour initiating cells.» *Nature*, vol. 432(7015), n. 10.1038/nature03128, p. 396–401, 2004.
20. Son, M. et al. «SSEA-1 Is an Enrichment Marker for Tumor-Initiating Cells in Human Glioblastoma.» *Cell Stem Cell*, vol. 4(5), n. 10.1016/j.stem.2009.03.003, p. 440–452, 2009.
21. Pietras, A. et al. «Osteopontin-CD44 Signaling in the Glioma Perivascular Niche Enhances Cancer Stem Cell Phenotypes and Promotes Aggressive Tumor Growth.» *Cell Stem Cell*, vol. 14(3), n. 10.1016/j.stem.2014.01.005, pp. 357-369, 2014.

22. Lathia, J. et al. «Integrin Alpha 6 Regulates Glioblastoma Stem Cells.» *Cell Stem Cell*, vol. 6(5), n. 10.1016/j.stem.2010.02.018, pp. 421-432, 2010.
23. Luis, D. N. et al.«The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.» *Acta Neuropathol*, vol. 131(6), n. 10.1007/s00401-016-1545-1, pp. 803-820, 2016.
24. Louis,D.N. et al. «The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary,» *Neuro Oncol.*, vol. 23(8), n. 10.1093, pp. 1231-1251, 2021.
25. «World Health Organization,» Agosto 2021. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications/who-guidelines>. [Consultato il giorno Aprile 2022].
26. Manali, T et al. «Receptor Tyrosine Kinase Signaling and Targeting in Glioblastoma Multiforme.» *International Journal of molecular sciences*, vol. 22(4), pp. 1-35, 2021.
27. Luis,D.N. et al. «The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.» *Acta Neuropathologica*, vol. 114(2), n. 10.1007, pp. 97-109, 2007.
28. Wang, B et al. «Proteogenomic and metabolomic characterization of human glioblastoma.» *Cancer Cell*, vol. 39(4), n. 10.1016, pp. 509-528, 2021.
29. AIOM«Linee guida neoplasie cerebrali 2021,» 2021. [Online]. Available: https://snlg.iss.it/wpcontent/uploads/2021/10/LG_266_neoplasie_cerebrali_agg_2021.pdf.
30. Babu, R. et al. «Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma.» *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.*, vol. 20, pp. 1117-1121, 2013.
31. «Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: RESULTS OF THREE CONSECUTIVE RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) CLINICAL TRIALS.» *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 26, pp. 239-244, 1993.
32. Dominik, S. et al. «Hotspot Mutations in H3F3A and IDH1 Define Distinct Epigenetic and Biological Subgroups of Glioblastoma.» *Cancer Cell*, vol. 22, n. 10.1016, pp. 417-418, 2012.

33. Ulrich, H. et al. «Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients.» *Neurological sciences*, vol. 223(2), n. 101016, pp. 167-178.
34. Andrew, L et al. «Spinal leptomeningeal metastases following glioblastoma multiforme treated with radiotherapy.» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 9 (6), n. 10.1054, pp. 725-728, 2002.
35. Klatt, E.C. et al. Robbins e Cotran: Atlante di Anatomia Patologica, Milano: edra, 2017.
36. Murat, G. et al. «If it is Not a Glioblastoma, Then What is it? A Differential Diagnostic Review.» *Anatomic Pathology*, vol. 24(6), n. 10.1097/pap. 17, pp. 379-391, 2017.
37. Song, X. et al. «Glioblastoma with PNET- like components has a higher frequency of isocitrate dehydro- genase 1 (IDH1) mutation and likely a better prognosis than primary glioblastoma.» *Int J Clin Exp Pathol.*, vol. 4, pp. 651-660, 2011.
38. Neglia J.P. et al. «Diagnostic implications of IDH1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants.» *Mod Pathol.*, vol. 26, pp. 315-326, 2013.
39. Perry, A et al. «Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genet- ically distinct from anaplastic oligodendroglioma.» *Cancer.*, vol. 101, pp. 2318-2326, 2004.
40. Reuss, D.E. et al. «ATRX and IDH1- R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma.» *Acta Neuropathology*, vol. 129, pp. 133-146, 2015.
41. Mur, P et al. «Molecular classification defines 4 prognostically distinct glioma groups irrespective of diagnosis and grade.» *J Neuropathol Exp Neurol.*, vol. 74, pp. 241-249, 2015.
42. Brat, D. et al. «Infiltrative astrocytomas with granular cell features (granular cell astrocy- tomas): a study of histopathologic features, grading, and outcome.» *Am J Surg Pathology*, vol. 26, pp. 750-757, 2002.

43. Joseph, N.M. et al. «Diagnostic implications of IDH1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants.» *Mod Pathol.*, vol. 26, pp. 315-326, 2013.
44. Louis D.N. et al. «WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.» Lyon, 2016.
45. Kleinschmidt, D. et al. «Epithelioid versus rhabdoid glioblastomas are distinguished by monosomy 22 and immunohistochemical expression of INI-1 but not claudin 6.» *Am J Surg Pathol.*, vol. 34, pp. 341-354, 2010.
46. Kleinschmidt, D. et al. «Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation.» *Am J Surg Pathol.*, vol. 37, pp. 685-698, 2013.
47. Kleinschmidt, D. et al. «BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation.» *Am J Surg Pathol.*, vol. 39, pp. 528-540, 2015.
48. Fausto, J. et al. «Epithelial and pseudoepithelial differentiation in glioblastoma and gliosarcoma: a comparative morphologic and molecular genetic study.» *Cancer*, vol. 113, p. 2779–2789, 2008.
49. Saadeh, F. et al. «Prognosis and management of gliosarcoma patients: A review of literature.» *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 182, pp. 98-103, 2019.
50. Noushmehr, H. et al. « Identification of a CpG Island Methylator Phenotype that Defines a Distinct Subgroup of Glioma.» *Cancer Cell*, vol. 17, p. 510-522, 2010.
51. Malta, T. et al. «Glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP): Biological and clinical implications.» *Neurooncology*, vol. 20, pp. 608-620, 2018.
52. Van der Geer, P. et al. «Receptor Protein-Tyrosine Kinases and Their Signal Transduction Pathways.» *Annu. Rev. Cell Biol.*, vol. 10, pp. 251-337, 1994.
53. Schlessinger, J. et al. «Cell signaling by receptor tyrosine kinases.» *Cell*, vol. 103, pp. 211-225, 2000.
54. Waitkus. et al. «Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer.» *Cancer Cell*, vol. 2018, pp. 1-10, 2018.
55. Jin, G. et al. « 2-hydroxyglutarate production, but not dominant negative function, is conferred by glioma-derived NADP-dependent isocitrate dehydrogenase mutations.» *Plos One* 6, 2011.

56. Xu, W. et al. «Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases.» *Cancer Cell*, vol. 19, pp. 17-30, 2011.
57. Parsons, D. et al. « An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme.» *Science*, vol. 321, p. 1807–1812, 2008.
58. Ibdaih, A. et al. «Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas.» *Ann Neurol* , vol. 58(3), pp. 483-487, 2005.
59. Stupp, R. et al. «High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.» *Ann Oncol*, vol. 25(3), pp. 93-101, 2014.
60. Binabaj, M. et al. « The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials.» *Journal of Cellular Physiology*, vol. 233(1), pp. 378-386, 2017.
61. Hegi, M. et al. «MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma.» *N. England J. Med.*, vol. 352, pp. 997-1003, 2005.
62. Gilbert, MR et al. «Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial.» *Journal of clinical oncology*, vol. 31(32), pp. 4085-4091, 2013.
63. Yuile, P. et al. , «Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables.» *J Clin Neuroscience*, vol. 13, pp. 747-751, 2006.
64. Kerkhof, M. et al., « Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme.» *Neuro Oncol*, vol. 15, p. 961–967, 2013.
65. Vanbreemen, MS. et al., «Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures.» *J Neurol* , vol. 256, pp. 1519-1526, 2009.
66. Wirshing, H. et al. «Glioblastoma.» *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 134 (3d series), pp. 381-397.
67. Ly, K. et al. «Imaging of Central Nervous System Tumors Based on the 2016 World Health Organization Classification.» *Neurol Clin.* , vol. 38(1), pp. 95-113, 2020 .
68. Mabray, M. et al. « Modern Brain Tumor Imaging.» *Brain Tumor Res. Treat.* , vol. 3 , pp. 8-23, 2015.

69. Grossman, R. et al. «Dynamics of FLAIR Volume Changes in Glioblastoma and Prediction of Survival.» *Ann. Surg. Oncol.* , vol. 24, p. 794–800 , 2017.
70. Stall, B. et al. «Comparison of T2 and FLAIR imaging for target delineation in high grade gliomas.» *Radiat. Oncol. Lond. Engl.* , vol. 5, p. 5, 2010.
71. Law, M. et al. «Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging.» *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 24, pp. 1989-1998, 2003.
72. Berntsen, E. et al. « Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor tracto- graphy incorporated into an intraoperative 3-dimensional ultrasound-based neuronavigation system: impact on the apeutic strategies, extent of rsection, and clinical outcome.» *Neurosurgery*, vol. 67, pp. 251-264, 2010.
73. R. A. H. e. K. H. T. al., *WINDOWS TO THE BRAIN Insights From Neuroimaging*, Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2008.
74. Castellano, A. et al. «Progress in neuro-imaging of brain tumors.» *Curr Opin Oncol* , vol. 28(6), pp. 483-93, 2016.
75. Wu, J. et al. « Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts.» *Neurosurgery* , vol. 61, pp. 935-948, 2007.
76. Stippich, C. et al. « fMRI reflects functional connectivity of human somatosensory cortex.» *j.neuroimage*, vol. 37(3), pp. 927-936, 2007.
77. Young, R. et al. «Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma.» *Annals of Translational Medicine*, vol. 3 (9), p. 1.15, 2015.
78. Gagliardi, F. et al. *Operative Cranial Neurosurgical Anatomy*, New York: Thieme Publishers New York, 2019.
79. A. N. e. all., « Response assessment in neuro-oncology working group and europe- an association for neuro-oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas.» *Neuro Oncol.*, vol. 18 (9), pp. 1199-1208, 2016 .
80. Lacroix, M. et al. «A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival.» *J Neurosurg 2001*, vol. 95, pp. 190-198, 2001.

81. Ewelt, C. et al. « Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival.» *J Neurooncol* , vol. 103, pp. 611-618, 2011.
82. Marina, O et al. «Treatment outcomes for patients with glioblastoma multiforme and a low Karnofsky Performance Scale score on presentation to a tertiary care institution. Clinical article.» *J Neurosurg* , vol. 115, pp. 220-229, 2011.
83. Chambless, L. et al. « The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme.» *J Neurooncol* , vol. 121, pp. 359-364, 2015.
84. Lapointe, S. et al. «Primary brain tumours in adults.» *Lancet Lond. Engl.* , vol. 392, pp. 432-446, 2018.
85. Seliem, R. et al. « Fine-needle aspiration biopsy of the central nervous system performed freehand under computed tomography guidance without stereotactic instrumentation.» *Cancer* , vol. 99, pp. 277-84, 2003.
86. Watts, C. et al. « Current concepts in the surgical management of glioma patients.» *Clin Oncol (R Coll Radiol)* , n. 26, pp. 385-94, 2014.
87. Ciric, I. et al. « Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results. Gross total resection versus partial resection.» *Neurosurgery* , vol. 21, pp. 21-26, 1987.
88. Raabe, A. et al. *The craniotomy Atlas*, Stuttgart: Thieme, 2019.
89. Seliem, R. et al. «Fine-needle aspiration biopsy of the central nervous system performed freehand under computed tomography guidance without stereotactic instrumentation.» *Cancer* , vol. 99, pp. 277-84, 2003.
90. Caputy, A. et al. *Operative cranial neurosurgical anatomy*, Stuttgart: Thieme Medical Publishers, 2019.
91. Orringer, D. et al.« Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends.» *Expert Rev Med Devices* , vol. 9(05), pp. 491-500, 2012.
92. Schipmann, S. et al. «Markers for Identifying and Targeting Glioblastoma Cells during Surgery.» *J Neurol Surg*, vol. 80, pp. 475-487, 2019.

93. Stummer, W. et al. «ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial.» *Lancet Oncol.*, vol. 7(05), pp. 392-401, 2006.
94. Teixidor, P. et al. «Safety and efficacy of 5-aminolevulinic acid for high grade glioma in usual clinical practice: a prospective cohort study.» *PLoS One* , vol. 11(02), n. e0149244, 2016.
95. Stummer, W. et al. , «5-Aminolevulinic acid- derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging.» *Neurosurgery* , vol. 74(03), p. 310–319, 2014.
96. Lau, D. et al. «A prospective Phase II clinical trial of 5-aminolevulinic acid to assess the correlation of intraoperative fluorescence intensity and degree of histologic cellularity during resection of high-grade gliomas.» *J Neurosurg* , vol. 05, pp. 1300-1309, 2016.
97. Díez Valle, R. et al. «Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience.» *J Neurooncol*, vol. 102(01), pp. 105-113, 2011.
98. Diaz, R. et al. «Study of the biodistribution of fluorescein in glioma-infiltrated mouse brain and histopathological correlation of intraoperative findings in high-grade gliomas resected under fluorescein fluorescence guidance.» *J Neurosurg*, vol. 122(06), p. 1360–1369, 2015.
99. Liang, D. et al. «The role of intraoperative magnetic resonance imaging in glioma surgery.» *Surg Neurol Int*, vol. 3 (suppl 4), p. S320–S327, 2012.
100. Jolesz, F. et al. «Intraoperative imaging in neurosurgery: where will the future take us?» *Acta Neurochir Suppl (Wien)* , vol. 109, pp. 21-25, 2011.
101. Senft, C. et al.«Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial.» *Lancet Oncol.*, vol. 12, pp. 997-1003, 2011.
102. Hatiboglu, M. et al. « Impact of intraoperative high-field magnetic resonance imaging guidance on glioma surgery: a prospective volumetric analysis.» *Neurosurgery*, vol. 64(06), n. discussion 1081, pp. 1073-1081, 2009.

103. Özduman, K. et al. « Using intraoperative dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI to identify residual tumor in glioblastoma surgery.» *J Neurosurg*, vol. 120 (01), pp. 60-66, 2014.
104. Sæther, C. et al. «Did survival improve after the implementation of intraoperative neuronavigation and 3D ultrasound in glioblastoma surgery? A retrospective analysis of 192 primary operations.» *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, vol. 73(02), pp. 73-78, 2012.
105. Rygh, O. et al. «Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection.» *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 150(10), pp. 1033-1041, 2008.
106. Mursch, K. et al. «The value of intraoperative ultrasonography during the resection of relapsed irradiated malignant gliomas in the brain.» *Ultrasonography*, vol. 36(01), pp. 60-65, 2017.
107. Mercier, L. et al. «New prototype neuronavigation system based on preoperative imaging and intraoperative freehand ultrasound: system description and validation.» *Int J CARS*, vol. 6(04), pp. 507-522, 2011.
108. Stupp, R. et al. «Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial.» *Lancet Oncol.*, vol. 10(05), pp. 459-466, 2009.
109. Quillien, V. et al. «Comparative assessment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, MethyLight, pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyze O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a series of 100 gli.» *Cancer*, vol. 118(17), pp. 4201-4211, 2012.
110. Hegi, M. et al. «Withholding temozolomide in glioblastoma patients with unmethylated MGMT promoter--still a dilemma?» *Neuro Oncol.*, vol. 17(11), pp. 1425-1427, 2015.
111. Wick, W. et al. «MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment.» *Nat Rev Neurol.*, vol. 10 (07), pp. 372-385, 2014.
112. Stupp, R. et al. «Improving survival in molecularly selected glioblastoma.» *Lancet*, vol. 393(10172), pp. 615-617, 2019.

113. Herrlinger, U. et al. «Omustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial.» *Lancet*, vol. 393(10172), pp. 678-688, 2019.
114. Ashby, L. et al. «Gliadel wafer implantation combined with standard radiotherapy and concurrent followed by adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic literature review.» *World J. Surg. Oncol.*, vol. 16, 2016.
115. Noël, G. et al. «Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas.» *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , vol. 82, pp. 749-755, 2012.
116. Niyazi, M. et al. «ESTRO-ACROP guideline target delineation of glioblastomas.» *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* , vol. 118(1), pp. 35-42, 2016.
117. Kruser, T. et al. «NRG brain tumor specialists consensus guidelines for glioblastoma contouring.» *J Neurooncol.*, vol. 143(1), pp. 157-166, 2019.
118. Wernicke, A. et al. «Glioblastoma: Radiation treatment margins, how small is large enough?» *Pract Radiat Oncol.*, vol. 6(05), pp. 298-305, 2016.
119. Stupp, R. et al. «Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial.» *JAMA* 318, p. 2306–2316, 2017.
120. Wick, W. et al. «TTFields: where does all the skepticism come from?» *Neuro-Oncol.*, n. 18, pp. 303-305, 2016.
121. Roa, W. et al. «Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial.» *J Clin Oncol.* , vol. 22(04), pp. 1583-1588, 2004.
122. Perry, J et al. « Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. N Engl J Med.» n. 376(11), pp. 1027-1037, 2017.
123. Keime-Guibert, F. et al. «Radiotherapy for glioblastoma in the elderly.» *N. Engl. J. Med.* , vol. 356, pp. 1527-1535, 2007.

124. Wick W, G. et al. «Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma.» *N Engl J Med.* , vol. 377(20), pp. 1954-1963, 2017.
125. Stupp, R. et al. «Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.» *N Engl J Med.* 2005, vol. 352(10), pp. 987-998, 2005.
126. NCCN, «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervus System Cancers. Version 3.,» Ottobre 2018. [Online]. Available: NCCN.org.. [Consultato il giorno Aprile 2022].
127. Suchorska, B. et al. «Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial.» *Neuro Oncol.* 2, vol. 18(04), pp. 549-556, 2016.
128. Ryken, T. et al. «The role of imaging in the management of progressive glioblastoma A systematic review and evidence-based clinical practice guideline.» *J Neurooncol*, vol. 118, pp. 435-460, 2014.
129. Stupp, R. et al. «NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality.» *Eur J Cancer.*, vol. 48(14), pp. 2192-2202, 2012.
130. L. Annunziato, Trattato di Farmacologia, Napoli: Edizioni Idelson-Gnocchi, 2018.
131. Gilbert, M. et al. «A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma.» *N Engl J Med.* , vol. 370(8), pp. 699-708, 2014.
132. Chinot, O. et al. «Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma.» *N Engl J Med.* , vol. 370(8), pp. 709-722., 2014.
133. Weller, M. et al. «MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial.» *Clinical cancer research : an official journal* , vol. 21(9), pp. 2057-2067, 2015.
134. Alexander, B. et al. «Adult Glioblastoma.» *Journal of Clinical Oncology.*, vol. 35(21), pp. 2402-2409, 2017.
135. Lim, M. et al.«Current state of immunotherapy for glioblastoma.» *Nature reviews. Clinical Oncology*, vol. 15(7), pp. 422-442, 2018.

136. Reardon, D. et al. «Randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: Checkmate 143. Paper presented at: 5th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology Societies (WFNOS).» 2017.
137. Kaufmann, J. et al. « Glioma virus therapies between bench and bedside.» *Neuro Oncol.* , vol. 16(3), pp. 334-351, 2014.
138. Kwiatkowska, A. et al. « Strategies in gene therapy for glioblastoma.» *Cancers (Basel).*, vol. 5(4), pp. 1271-1305, 2013.
139. «A Phase 2/3 Randomized, Open-Label Study of Toca 511, a Retroviral Replicating Vector, Combined With Toca FC Versus Standard of Care in Subjects Undergoing Planned Resection for Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Astrocytoma.» Dicembre 2019. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414165>. [Consultato il giorno Aprile 2022].
140. Cloughesy, T. et al. « A randomized controlled phase III study of VB-111 combined with bevacizumab vs. bevacizumab monotherapy in patients with recurrent glioblastoma (GLOBE).» *Neuro Oncol.* , 2019.
141. Maschio, M. et al. «Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy.» *J Neurooncol.* 2006;80:97-100., vol. 80, pp. 97-100, 2006.
142. Mikkelsen, T. et al. «Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.» *J Neurooncol.* , vol. 96(1), pp. 97-102, 2010.
143. Mirian, C. et al. «Antiepileptic drugs as prophylaxis for de novo brain tumour-related epilepsy after craniotomy: a systematic review and meta-analysis of harm and benefits.» *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , n. 90(5), pp. 599-607, 2019.
144. Rossetti, A. et al. « Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study.» *Neuro Oncol.* , vol. 16(4), pp. 584-8, 2014.
145. Jenkins, E. et al. « Venous thromboembolism in malignant gliomas.» *J Thromb Haemost.* , vol. 8(2), pp. 221-227, 2010.

146. Edwin, N. et al. « Recurrent venous thromboembolism in glioblastoma. » *J Thromb Res.* 2, , vol. 137, pp. 184-188, 2016.
147. Zoccarato, M. et al. «Seizures, edema, thrombosis, and hemorrhages: an update review on the medical management of gliomas.» *Front. Oncol.*, vol. 11, n. 617966, 2021.
148. Perry, J. et al. « PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low- molecular-weight heparinthromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma.» *J Throm- bHaemost.* , vol. 8(9), pp. 1959-65, 2010.
149. Salvador, E et al. «Glucocorticoids and endothelial cellbarrier function.» *Cell Tissue Res.* , vol. 355(3), pp. 597-605, 2014.
150. Ryken,T. et al. «The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.» *J Neurooncol.* , vol. 96(1), pp. 103-114, 2010.
151. P. e. a. Roth, «Corticosteroid use in neuro-oncology: an update.» *Neurooncol Pract.* , vol. 2(1), pp. 6-12, 2015.
152. Wong, E. et al. «Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials.» *J ClinOncol.* , vol. 17, pp. 2572-8, 1999.
153. Van den Bent, M. et a. « Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas.» *Lancet Oncol.* 2011;12(6):583-93., vol. 12(6), pp. 583-593, 2011.
154. Brandes, A. et al. «Appropriate end-points for right results in the age of antiangiogenic agents: future options for phase II trials in patients with recurrent glioblastoma. » «*Eur J Cancer.*», vol. 48(6), pp. 896-903, 2012.
155. Smoll, N. et al. «Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM). » «*J Clin Neurosci.*», 2013.
156. Jigisha, P et al. «Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma.» *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, Vol. 1 di 210.1158/1055-9965, 2014.
157. Lamborn, K. et al. «Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis.» *Neuro. Oncol.*, vol. 6, pp. 227-235, 2004.

158. Simpson, J. et al. «Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation clinical trials.» *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 26, pp. 239-244, 1993.
159. Ohgaki, H. et al. «Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study.» *Cancer Res.*, vol. 64, pp. 6892-9, 2004.
160. Sherwood, P. et al. «Treatment disparities following the diagnosis of an astrocytoma.» *J Neurooncology*, vol. 101, pp. 67-74, 2012.
161. Krex, D. et al. «Long-term survival with glioblastoma multiforme.» *Brain.*, vol. 130, pp. 2596-606, 2007.
162. Rickert, C. et al. «Pediatric high-grade astrocytomas show chromosomal imbalances distinct from adult cases.» *Am J Pathol.*, vol. 158, pp. 1525-32, 2001.
163. Iliadis, G. et al. « Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: survival analysis.» *BMC Cancer 12*, vol. 3, 2012.
164. Henker, C. et al. «Volumetric quantification of glioblastoma: experiences with different measurement techniques and impact on survival.» *J. Neurooncol*, vol. 135, pp. 391-402, 2017.
165. Pessina, F. et al. «Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience.» *J Neurooncol*, n. 10.1007, 2017.
166. Girt, M. et al. «Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma.» *J Neurosur*, vol. 110(1), pp. 156-162, 2009.
167. Molinaro, A. et al. «Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma.» *JAMA Oncology*, n. 10.1001, 2020.
168. Pessina, F. et al. «Value of surgical resection in patients with newly diagnosed grade iii glioma treated in a multimodal approach: surgery, chemotherapy and radiotherapy.» *Ann Surg Oncol*, vol. 23(9), pp. 3040-3046, 2016.

169. Chaichana, K. et al. « Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma.» *Neuro Oncol* , vol. 16(1), pp. 113-122, 2014.
170. Sanai, N. et al. «Glioma extent of resection and its impact on patient outcome.» *Neurosurgery* , vol. 62(4), p. 753–766, 2008.
171. Grabowski, M. et al. «Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma.» *J Neurosurg* , vol. 121(5), pp. 1115-1123, 2014.
172. Lemeé, JM. et al. «Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone.» *Neuro-oncology*, n. 10.1093, pp. 1-11, 2015.
173. Dobełbower, M. et al. «Patterns of failure for glioblastoma multiforme following concurrent radiation and temozolomide.» *J Med Imaging Radiat Oncol.*, vol. 55(1), pp. 77-81, 2011.
174. A. Cohen-Gadol, «*The Neurosurgical Atlas*» Luglio 2021. [Online]. Available: <https://www.neurosurgicalatlas.com/volumes/brain-tumors/supratentorial-and-posterior-fossa-tumors/language-mapping-for-glioma>. [Consultato il giorno Aprile 2022].

RINGRAZIAMENTI

Il primo doveroso ringraziamento è rivolto al Professor Mauro Dobran che ha accolto con piacere la mia volontà di svolgere il lavoro di tesi nella SOD di Neurochirurgia Oncologica e d'Urgenza, condividendo fin da subito, con spiccato interesse ed entusiasmo, l'idea dello studio. Sono grato della fiducia dimostratami e della sempre presente disponibilità all'ascolto.

Ringrazio poi, il Professor Gabriele Polonara, Direttore della SOD di Neuroradiologia, che è intervenuto con preziosi consigli nella parte radiologica dello studio.

Il lavoro di tesi non avrebbe preso forma se non ci fosse stata l'attività di tutoraggio del Dott. Denis Aiudi che per l'intero anno accademico mi ha guidato, passo dopo passo, nella costruzione del nostro progetto. Di fronte alle difficoltà, mi ha dimostrato che con razionalità ed intelligente pragmaticità una soluzione esiste sempre e di fronte ad apparenti banalità mi ha ricordato di non abbassare mai la guardia.

Infine, tengo a ringraziare gli strutturati e gli specializzandi della Clinica di Neurochirurgia che sono sempre stati pronti a risolvere dubbi e chiarire le mie perplessità.

Ringrazio tutti quei Professori incontrati durante questo lungo viaggio che, seppur per poche settimane, sono riusciti a lasciare un segno nella mia formazione, rendendomi non solo un professionista migliore ma una persona più appassionata che non si stanca mai della bellezza della scoperta e della consapevolezza della propria ignoranza.

