



Università degli Studi di Catania

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in

Scienze Radiologiche ed Oncologia Radioterapica

XXIV Ciclo

Coordinatore: Prof. Giovanni Carlo Ettore

TESI DI DOTTORATO

Dott.ssa Rosalba Salvo

ASSOCIAZIONE CHIRURGICA

RADIO-CHEMIOTERAPICA NEL TRATTAMENTO DEL

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Tutor: Chiar.mo Prof. Giuseppe Privitera

Introduzione	1
Capitolo 1. STANDARD TERAPEUDICO	3
Capitolo 2. IL RUOLO DELLA CHIRURGIA	5
Capitolo 3. IL RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA	9
Capitolo 4. IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA	13
4.1. Utilizzo di IMRT.....	15
4.2. Radioterapia stereotassica	16
4.3. Iperfrazionamento.....	17
4.4. Radiosensibilizzanti	17
4.5. BCNT.....	18
Capitolo 5. LA NOSTRA ESPERIENZA	19
5.1 Materiali e metodi.....	19
5.2 Complicanze.....	20
Conclusioni	21

Introduzione

I gliomi sono lesioni neoplastiche delle cellule gliali e costituiscono il 32% di tutti i tumori cerebrali primitivi. Tra essi, il glioblastoma multiforme (GBM, grado IV nella classificazione OMS) è il più frequente (17% tra i tumori cerebrali ed il 50-60% dei tumori astrocitari) ed aggressivo. I pazienti affetti da tale patologia hanno un'aspettativa di vita di circa 14 mesi, nonostante le terapie a disposizione.

Dal punto di vista istologico esso è caratterizzato da una elevata cellularità con aspetto scarsamente differenziato o pleomorfo, spiccate atipie nucleari ed intensa attività mitotica. Due varianti istologiche meno frequenti sono il glioblastoma a cellule giganti ed il gliosarcoma. Il picco di incidenza per il GBL è tra i 45 ed i 70 anni. La sede di insorgenza è più frequentemente emisferica ma esso può interessare qualsiasi porzione dell'encefalo, molto raramente può insorgere nel midollo spinale. La stadiazione TNM (tumor, lymph node, metastasis) non risulta applicabile per i tumori encefalici.

Secondo la classificazione della WHO (World Health Organization) il glioblastoma multiforme è un tumore di grado IV può svilupparsi de novo oppure, con minore frequenza, può insorgere come degenerazione di un preesistente tumore di più basso grado. Il RTOG (Radioation Therapy Onsology Group), in base all'esame dei dati pubblicati in letteratura condotto mediante la recursive partitioning analisys (RPA), ha ulteriormente suddiviso il glioblastoma in due classi di rischio a seconda dell'età e delle condizioni generali del paziente evidenziando una prognosi migliore per i pazienti con KPS (Karnofsky Performanse Status) > 70 ed età inferiore ai 50 anni.

Indipendentemente dalla classe RTOG la prognosi del glioblastoma multiforme è infausta e la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 5%. Data l'estrema aggressività di tale neoplasia le diverse terapie vengono in genere confrontate in base ai dati di sopravvivenza a 2 anni.

RTOG ha proposto un punteggio prognostico basato sulle caratteristiche del paziente e del tumore (età, Performance Status secondo Karnofsky (KPS), estensione della chirurgia)([Curran 1993](#)).

Le quattro classi prognostiche proposte da RTOG per i GBM		
CLASS E RTOG	FATTORI PROGNOSTICI	SOPRAVVIVENZA MEDIANA(mesi)
<i>III</i>	Età < 50, GBM, KPS 90-100	17.9
<i>IV</i>	Età < 50, GBM, KPS < 90 Età > 50, GBM, resezione, nessun deficit neurologico	11.1
<i>V</i>	Age ³ 50, KPS 70-100, GBM, resezione con deficit neurologici o solo biopsia seguita da almeno 54.4 Gy Age ³ 50, KPS < 70, nessun deficit neurologico	8.9
<i>VI</i>	Age ³ 50, KPS 70-100, GBM, solo biopsia, meno di 54.4 Gy. Age ³ 50, KPS < 70, deficit neurologici	4.6

Capitolo 1. STANDARD TERAPEUDICO

Attualmente lo standard terapeutico per il GBL consiste nella resezione chirurgica seguita dalla radio-chemioterapia concomitante e quindi dalla chemioterapia di mantenimento. La resezione chirurgica si avvale delle moderne tecniche di neurochirurgia che permettono di ridurre la morbidità. Il GBL tende ad infiltrare estesamente il parenchima sano circostante, la chirurgia non riesce quindi praticamente mai ad ottenere la radicalità microscopica, di conseguenza l'estensione della resezione va decisa soprattutto tenendo conto dei deficit funzionale che può provocare. In sedi critiche la chirurgia si può ridurre alla sola biopsia diagnostica. L'eventuale impossibilità di effettuare la biopsia e quindi la diagnosi basata sui soli reperti di imaging non può essere considerata standard per nessuna sede e va eventualmente valutata caso per caso.

Da più di 25 anni la radioterapia ha un ruolo centrale nel trattamento adiuvante del GBL. Recentemente sono stati pubblicati da Stupp et al. i risultati di un trial multicentrico prospettico randomizzato di fase III condotto dall'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) e dal NCIC (National Cancer Institute of Canada) su 573 pazienti che ha confrontato la radioterapia da sola versus la radioterapia con l'impiego del temozolomide concomitante (75 mg per metro quadro al giorno, 7 giorni alla settimana, per tutta la durata della radioterapia e comunque per non più di 49 giorni) seguito dopo una pausa di 4 settimane da una chemioterapia di

mantenimento sempre con temozolomide fino ad un massimo di 6 cicli (150-200 mg per metro quadro con lo schema standard di 5 giorni ogni 28). Il braccio con il temozolomide ha mostrato un chiaro vantaggio sia in termini di mediana di sopravvivenza (14,6 mese vs 12,1 mesi) che in termini di percentuale di sopravvivenza a 2 anni (26,5% vs 10,4%, $p < 0,001$).

Capitolo 2. IL RUOLO DELLA CHIRURGIA

Il continuo avanzamento delle potenzialità diagnostiche e delle tecniche microchirurgiche sta cambiando il ruolo dell'asportazione chirurgica nel trattamento integrato dei gliomi. Nel corso degli ultimi anni le indicazioni classiche al trattamento chirurgico dei gliomi maligni, inserito nell'ambito di una strategia terapeutica multimodale, sono andate rapidamente evolvendo in stretto rapporto con lo sviluppo delle moderne metodiche di localizzazione anatomo-funzionale che hanno significativamente ridotto la morbilità dell'asportazione di tumori, anche se posti in area critica. E' indubbio, infatti, che, anche se i principi basilari dell'asportazione chirurgica di una lesione espansiva endocranica intraparenchimale sono rimasti invariati, le tecniche e le potenzialità attuali della rimozione microchirurgica, guidata dal neuro-imaging, sono sostanzialmente migliorate e per possibilità di interventi più radicali, e per riduzione delle possibili complicanze post-operatorie.

Il miglioramento delle tecniche di neuro-imaging ha consentito al neurochirurgo non solo di definire i rapporti tra il tumore ed il parenchima circostante, ma anche di identificarne le caratteristiche biologiche e strutturali, unitamente all'entità dell'edema e dell'infiltrazione perifocale. Attualmente, è possibile definire sede, vascolarizzazione ed eterogeneità di un qualsivoglia processo espansivo, oltre ad ottenere una ricostruzione volumetrica, evidenziando le relazioni anatomiche con strutture vascolari e parenchimali, particolarmente rilevanti se in sede critica. Inoltre, la RM funzionale e la trattografia RM consentono di valutare il possibile coinvolgimento di aree eloquenti, le modificazioni anatomo-funzionali prodotte dalla presenza di una lesione di tipo

infiltrante, contribuendo a pianificare correttamente l'entità dell'atto chirurgico ed a limitare la potenziabile morbilità di una maggiore aggressività.

Di conseguenza, si è osservata una rilevante evoluzione nelle indicazioni all'asportazione chirurgica anche di tumori endocranici con caratteristiche di infiltrazione, o localizzati in aree un tempo considerate un tempo inaccessibili. Le attuali pietre miliari della strategia chirurgica risiedono, infatti, in un'accurata localizzazione pre-operatoria del tumore, nel mappin anatomico-funzionale delle aree eloquenti, in una limitata esposizione intra-operatoria senza interferenze con strutture vascolari o corteccia eloquente, nella decompressione microchirurgica intratumorale con l'ausilio dell'aspiratore ultrasonico, separando quindi progressivamente i margini macroscopicamente definibili del tumore dalla corteccia e dalla sostanza bianca adiacente.

Rilevante contributo all'evoluzione delle potenzialità delle procedure chirurgiche è offerto dalla possibilità di centraggio intra-operatorio della lesioni tumorale rispetto alle immagini ottenute con la TC e/o la RM. La localizzazione intra-operatoria, come ad esempio con l'ecografia e la neuro-navigazione, è fondamentale per limitare l'estensione dell'incisione corticale, per ridurre l'ampiezza della manipolazione chirurgica, permettendo traiettorie predefinite alle lesioni profonde e chiara identificazione dei margini tra tessuto tumorale e parenchima sano circostante. Gli attuali sistemi per chirurgia "guidata dalle immagini" permettono di avere un'accurata ricostruzione volumetrica tridimensionale, attraverso la fusione delle informazioni fornite da TC, RM e PET, ottenute in fase di diagnostica pre-operatoria, associato alla possibilità di ricostruire dello spazio fisico endocranico; tali informazioni vengono

trasferite ad un sistema di localizzazione intra-operatoria, collegato al microscopio operatorio, con controllo interattivo della correttezza del corridoio chirurgico e dell'entità dell'asportazione nel corso dell'intervento. Va ricordato come anche senza i ricercati monitoraggi computerizzati innanzi descritti, la guida ecografica permetta di definire adeguatamente l'estensione di neoplasie sottocorticali e di rilevare accuratamente la presenza di tessuto patologico residuo nel corso dell'intervento.

In particolare, rimane ancora da dimostrare in maniera inequivocabile il reale impatto di una chirurgia per quanto possibile radicale, nell'ambito di studi clinici prospettici randomizzati, in termini di allungamento della sopravvivenza e miglioramento dell'outcome neurologico. I limiti nella definizione dei confini volumetrici di un tumore infiltrante sembrano condizionare le potenzialità di una chirurgia radicale, più delle possibilità offerte dalle attuali metodiche di guida delle immagini. Pertanto, i progressi della neurochirurgia sembrano incidere prevalentemente nel ridurre apprezzabilmente la mortalità e la morbidità chirurgica e migliorare le condizioni cliniche neurologiche dei pazienti operati, più che incidere significativamente sui risultati terapeutici complessivi in termini di sopravvivenza libera da progressione e in termini di sopravvivenza globale; in questo tipo di neoplasie la riduzione della morbidità chirurgica ed il miglioramento della qualità di vita vanno comunque considerati aspetti di fondamentale importanza.

Con l'avanzamento della cosiddetta neurochirurgia "molecolare", non va dimenticato come all'atto chirurgico possano efficacemente unirsi altre modalità terapeutiche quali il posizionamento di biopolimeri impregnati di sostanze antitumorali, direttamente nella cavità prodotta dall'asportazione chirurgica od il posizionamento di cateteri

intratumorali per la successiva effettuazione per la successiva effettuazione di altri trattamenti loco-regionali, quali chemioterapia interstiziale, radio immunoterapia, brachicurieterapia, o introduzione di cellule staminali o di vettori per terapia genica. Attualmente il posizionamento di wafer impregnati di BCNU è considerato nell'ambito dei trattamenti standard, sia in prima linea, sia al momento della recidiva, nei gliomi maligni asportati con residuo minimo di malattia. Anche a lungo termine, infatti, sembra che il posizionamento di tali sostanze nel letto operatorio incida in maniera statisticamente significativa con la sopravvivenza globale.

Anche con questi avanzamenti le future tecniche chirurgiche difficilmente potranno migliorare in maniera sconvolgente la sopravvivenza dei pazienti affetti da glioma maligno, ma certamente potranno contribuire a migliorare rapidamente le condizioni neurologiche, e quindi la qualità di vita, del paziente, oltre ad incrementare le possibilità di controllo locale della neoplasia, attraverso la diretta somministrazione intratumorale di trattamenti antitumorali.

Capitolo 3. IL RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA

Negli ultimi 30 anni il ruolo del trattamento adiuvante con chemioterapia è stato a lungo investigato e discusso. Alcuni trial clinici cooperativi hanno studiato l'aggiunta di vari regimi chemioterapici alla radioterapia, ma nessuno studio randomizzato di fase III ha dimostrato un beneficio nell'utilizzo della chemioterapia adiuvante a base di itroso uree. Inoltre una meta-analisi comprendente 12 studi randomizzati ha suggerito un lieve beneficio di sopravvivenza nei pazienti trattati con chemioterapia. Temozolomide, un farmaco alchilante orale, di recente introduzione, ha dimostrato attività antitumorale come agente singolo nel trattamento del glioma in recidiva. La temozolomide espleta la sua azione tumoricida, alterando il DNA e determinando di conseguenza danni genetici incompatibili con la vita della cellula. Recenti studi hanno dimostrato un ruolo chiave dell'enzima O-6-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT) nel meccanismo di resistenza ai farmaci alchilanti. Questo enzima infatti rimuove l'alterazione genetica prodotta dagli alchilanti, proteggendo dunque la cellula neoplastica dal danno letale indotto da questi farmaci. In base alla conoscenza dei meccanismi di riparo MGMT indotti e nell'intento di superare la chemioresistenza a temozolomide nel GBM, alcuni studi hanno sviluppato nuove modalità di somministrazione di temozolomide in grado di agire su MGMT. Infatti, la somministrazione di temozolomide alla dose di 75 mg/m² per sei settimane ha dimostrato una riduzione dell'attività dell'enzima del MGMT. La riduzione di attività di questo enzima è importante in quanto bassi livelli di MGMT nel tessuto tumorale sono associati ad una sopravvivenza più lunga fra i pazienti con glioblastoma trattati

con chemioterapia adiuvante. Inoltre se associata alla radioterapia ne può potenziare l'efficacia. Sulla base di questi presupposti l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) e l'NCIC (National Cancer Institute of Canada) hanno ideato e sviluppato un ampio studio randomizzato di fase III, comprendente ben 573 pazienti trattati in 85 centri europei e canadesi. Lo studio ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità della sola radioterapia rispetto al trattamento con temozolomide concomitante ed adiuvante alla radioterapia. I pazienti con nuova diagnosi istologica di glioblastoma sono stati randomizzati a ricevere o sola radioterapia (irradiazione focale frazionata in frazioni giornaliere di 2 Gy somministrate 5 giorni alla settimana per 6 settimane, per un totale di 60 Gy) o radioterapia più trattamento continuativo giornaliero con temozolomide (75 mg/m²/die, sette giorni alla settimana dal primo all'ultimo giorno della radioterapia), seguito da sei cicli di trattamento adiuvante con temozolomide (da 150 a 200 mg/ m²/die per 5 giorni ogni 28). L'obiettivo principale è stata la valutazione della sopravvivenza. Sono stati randomizzati 573 pazienti provenienti da 85 centri europei e canadesi. L'età media era di 56 anni e l'84% dei pazienti era stato sottoposto a chirurgia di debulking. Ad un follow up mediano di 28 mesi, la sopravvivenza mediana è stata di 14.6 mesi nei pazienti trattati con radioterapia più temozolomide e di 12.1 mesi nei pazienti trattati con sola radioterapia. L'hazard ratio per il rischio di morte nel braccio radioterapia più temozolomide è stato di 0.63 (intervallo di confidenza del 95 per cento, 0.52 – 0.75; p<0.001 dal log rank test). Il tasso di sopravvivenza a due anni è stato del 26.5 per cento con il trattamento combinato di radioterapia più temozolomide e del 10.4 per cento con la sola radioterapia. Ed è anche importante notare che questo vantaggio si mantiene nel

tempo. Il trattamento concomitante con radioterapia e temozolomide ha determinato tossicità ematologica di grado 3-4 nel 7 per cento dei pazienti.

Questo studio ha dimostrato in modo definitivo che l'aggiunta della temozolomide alla radioterapia prolunga significativamente la sopravvivenza nei pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma, con una riduzione del rischio di morte del 37%. Il trattamento combinato di radio-chemioterapia, ha dimostrato un basso profilo di tossicità e un importante e significativo aumento della sopravvivenza, diventando di fatto il trattamento standard per i pazienti affetti da glioblastoma a livello mondiale. Tuttavia, la sfida della ricerca neuro-oncologica è quella di migliorare ulteriormente i risultati clinici ottenuti con questo studio. Per questo motivo, il trattamento di radioterapia più temozolomide servirà da nuova piattaforma da cui esplorare regimi innovativi nel trattamento dei gliomi maligni.

Una strategia potenzialmente utile per aggirare la chemio resistenza mediata da AGAT/MGMT è quella di associare gli alchilanti ad altri agenti che siano in grado di inattivare l'enzima. E' stata introdotta in Italia una nitrosurea di terza generazione, la fotemustina, indicata nel trattamento dei gliomi maligni ricorrenti e nelle metastasi cerebrali da tumori solidi specie da melanoma, di particolare interesse gli aspetti legati alla correlazione tra la sensibilità al trattamento con fotemustina e lo stato di metilazione dell'enzima MGMT. Nei pazienti che presentavano l'MGMT metilato è stato osservato un controllo di malattia in più del 60% (risposta parziale nel 25% e patologia stabile nel 40%).

Anche il trattamento combinato con chirurgia e posizionamento intra-operatorio di wafer di carmustina (Gliadel) seguito dal trattamento adiuvante standard con radioterapia e chemioterapia concomitante e successiva si è dimostrato sicuro e fattibile senza complicazioni aggiunte legate alla combinazione dei trattamenti, con possibilità di un miglioramento della sopravvivenza. In particolare la possibilità di somministrare un agente chemioterapico direttamente nella sede tumorale ha lo scopo di ottenere nella cavità residua all'intervento chirurgico concentrazioni di chemioterapico elevate per periodi lunghi, bypassando la barriera emato-encefalica e riducendo le tossicità sistemiche.

Capitolo 4. IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA

La radioterapia è, e rimane, una modalità terapeutica irrinunciabile nel trattamento dei glioblastomi. Storicamente gli studi degli anni '70, che per primi hanno dimostrato l'efficacia della radioterapia, impiegavano l'irradiazione panencefalica post-operatoria mediante due campi latero-laterali contrapposti fino ad una dose di 45-60 Gy in frazioni da 1,8-2 Gy. I risultati, pur essendo migliori di quelli ottenibili con la sola chirurgia erano ancora insoddisfacenti sia dal punto della sopravvivenza (mediana di sopravvivenza di sole 42 settimane anche nei pazienti che ricevevano la dose di 60 Gy) sia dal punto di vista della tossicità (per la necrosi celebrale radiondotta la TD5/5 è di 45 Gy mentre la TD50/5 è di 60 Gy); tossicità che, oltre alle lesioni necrotiche, si può manifestare anche come leucoencefalopatia, danni uditivi e vestibolari, danni chiasmatici, deficit di funzionalità ipofisaria e deficit cognitivi. La maggioranza dei pazienti trattati con l'irradiazione panencefalica andava comunque incontro ad una recidiva di malattia e tale recidiva era in circa il 90% dei casi localizzata nella stessa sede o nelle immediate vicinanze del primo tumore. Questa osservazione empirica ha fatto sì che si sia cercato di ridurre il volume bersaglio passando alla cosiddetta Involved Field Radio Therapy: IFRT (radioterapia limitata all'area coinvolta). Sebbene non sia mai stato eseguito un confronto randomizzato tra irradiazione panencefalica e IFRT, l'introduzione di quest'ultima non ha causato nessun aumento misurabile delle ricadute a distanza ed essa è quindi diventata il nuovo standard condiviso.

Attualmente viene impiegata la radioterapia tridimensionale conformazionale (3D-CRT) con una tecnica “shrinking field”. La figura 1 mostra un esempio delle distribuzioni di dose ottenibili con tale tecnica. La RM viene considerata una modalità indispensabile per la pianificazione del trattamento e può anche essere fusa con le immagini TC per delineare i volumi di interesse. La correlazione tra i reperti RM ed i reperti anatomopatologici è stata studiata ed ha confermato la validità di tale modalità di imaging. Il “gross tumor volume” (GTV) coincide con l’area dotata di contrast enhancement alla RM pre-operatoria, il “clinical target volume” (CTV) coincide con l’intera area di edema pre-operatoria, come appare nelle sequenze FLAIR in RM, con un margine geometrico di 3 cm fino alla dose di 45 Gy che viene poi ridotto a 1,5 cm fino a 60 Gy.

Oltre alla riduzione dei volumi bersaglio si è cercato di migliorare i risultati della radioterapia impiegando diversi schemi di frazionamento, maggiore dose totale, tecniche speciali e sofisticate di erogazione della dose, impiego concomitante di altre terapie, diverse modalità di irradiazione quali brachiterapia, BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) o adroterapia e metodiche di imaging funzionale per l’individuazione dei volumi bersaglio. Con la sola eccezione dell’impiego del temozolomide concomitante nessuno di questi tentativi ha finora avuto successo e la storia della radioterapia del glioblastoma (e più in generale di tutto il trattamento di tale malattia) è stata caratterizzata da promettenti studi di fase II che sono stati smentiti nei successivi studi randomizzati di fase III.

Dal punto di vista radiobiologico il glioblastoma si comporta come una malattia radio-resistente. Cellule di GBL in coltura mostrano una curva dose sopravvivenza

marcatamente non lineare con un'ampia spalla ed un basso rapporto α/β . Teoricamente una dose frazione maggiore dovrebbe quindi essere più efficace per ottenere il controllo locale del GBL; purtroppo una terapia ipofrazionata con dose frazione maggiori di 2 Gy aumenta anche il rischio di tossicità encefalica, soprattutto tardiva. Esperienze cliniche sono state condotte sia con l'ipofrazionamento sia anche nella direzione opposta dell'iperfrazionamento, sia mantenendo la durata totale del trattamento sia con trattamenti accelerati. Fino ad ora nessuno di questi approcci ha prodotto risultati clinicamente significativi.

Diverse esperienze sono state fatte anche nella direzione della dose escalation arrivando a somministrare al GTV una dose di 80-90 Gy. Tali elevate dosi comportano ovviamente un aumento del rischio di tossicità; un vantaggio in termini di sopravvivenza è stato evidenziato nello studio di Tanaka et al. ma non è stato possibile riprodurlo in studi successivi.

4.1. Utilizzo di IMRT

La IMRT (radioterapia ad intensità modulata) sia con LINAC che con macchine dedicate, come ad esempio la tomotherapy, offre due potenziali vantaggi rispetto alla 3D-CRT: da un lato permette di risparmiare meglio particolari strutture (chiasma ottico, orecchio interno, ipofisi) esterne al CTV ma a rischio di causare tossicità, dall'altro offre la possibilità teorica di ottenere all'interno del CTV stesso una distribuzione di dose non uniforme. La prima di tali caratteristiche può essere vantaggiosa per alcune sedi tumorali. Per poter sfruttare la seconda è invece necessaria

una caratterizzazione non più solo morfologica del tumore. Attualmente le due metodiche più promettenti per ottenere un imaging funzionale sono la spettroscopia RM e la PET. In particolare la PET permette di valutare non solo il metabolismo del glucosio ma, impiegando radio-farmaci diversi dal ^{18}F FDG, permette anche di studiare altre caratteristiche del tumore quali l'ipossia e la proliferazione cellulare che sono strettamente connesse con la radiosensibilità.

Fino ad ora nessuna metodica è sufficientemente affidabile da permettere di effettuare una prescrizione disomogenea della dose all'interno del CTV. L'impiego della IMRT non ha portato a nessun vantaggio misurabile in termini di sopravvivenza.

4.2. Radioterapia stereotassica

La radioterapia stereotassica (o radiochirurgia) implica l'uso di porte d'ingresso multiplanari per raggi X prodotti da un acceleratore lineare o per raggi gamma prodotti da sorgenti di cobalto (gamma-knife) in modo da consentire la somministrazione di una dose di radiazioni elevata e focalizzata con estrema precisione sul tumore con minor distribuzione di dose al tessuto normale circostante. Alcuni studi di piccole dimensioni hanno riportato un beneficio sulla sopravvivenza quando l'irradiazione a fasci esterni era seguita da una sovraddose stereotassica ([Shrieve 1999](#)). Lo studio in aperto EORTC 22972/MRC BR10 sta attualmente reclutando pazienti con gliomi ad alto grado che sono stati randomizzati a ricevere o meno una sovraddose stereotassica (20 Gy/4 frazioni) dopo chirurgia e RT standard. Tuttavia, solo tumori di piccole dimensioni (meno di 3 cm di diametro) e che hanno, preferibilmente, una

localizzazione corticale/sottocorticale, possono essere trattati con radiochirurgia, che è, quindi, da considerare ancora sperimentale.

4.3. Iperfrazionamento

Gli schemi di iperfrazionamento o di RT accelerata sono stati analizzati in alcuni studi, senza ottenere un beneficio statisticamente significativo. Devono pertanto essere considerati investigazionali. In uno studio randomizzato (Laperriere 1998) si è trovato che la brachiterapia non è in grado di aumentare in modo significativo la sopravvivenza globale (OS) rispetto al trattamento esterno standard ed è seguita da una più elevata incidenza di radionecrosi sintomatica, che spesso rende necessario un secondo intervento.

4.4. Radiosensibilizzanti

L'uso di radiosensibilizzanti è tuttora sperimentale, e molti composti che in modelli sperimentali sembravano efficaci hanno poi fallito quando testati in vivo. RSR13, un modificatore allosterico sintetico dell'emoglobina, incrementa il rilascio di ossigeno nei tessuti periferici. In uno studio preliminare di fase I condotto dal “New Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium” (NABTT)

4.5. BCNT

BCNT consiste nella somministrazione di un trasportatore di B10, come la boro-fenilalanina, che attraversa la barriera ematoencefalica e si accumula selettivamente nelle cellule tumorali. L'irradiazione esterna con neutroni a bassa energia reagisce con B10 e genera due particelle cariche (ioni di litio e particelle alfa) che danneggiano gli acidi nucleici e le proteine all'interno delle cellule tumorali. Studi di fase I/II sono in corso, ma l'elevato costo di queste procedure sofisticate limita il loro uso diffuso. Quindi, questa terapia è ancora sperimentale.

Capitolo 5. LA NOSTRA ESPERIENZA

5.1 Materiali e metodi

Tra il 2004 e il 2011, presso la sezione di Radioterapia Oncologica dell'Azienda Ospedaliera Policlinico-Vittorio Emanuele di Catania sono stati trattati n° 27 pazienti affetti da glioblastoma multiforme, di età compresa tra 29 e 81 anni. I pazienti erano tutti di prima diagnosi, con conferma istologica.

Tutti i pazienti, tranne 5, sono stati sottoposti ad intervento macroscopicamente radicale. 3 pazienti hanno ricevuto un'asportazione parziale ed 1 paziente solo una biopsia escissionale.

Tutti hanno ricevuto un ciclo di temodolazide adiuvante subito dopo l'asportazione chirurgica alla dose di 100-120 mg/m² gg.1-5.

La radioterapia è stata effettuata entro un mese dalla chirurgia, previa guarigione della cicatrice chirurgica, alla dose di 2Gy/die, per 5 gg alla settimana per un periodo di 6 settimane, e dose totale di 60 Gy.

Il GTV corrispondeva al volume tumorale evidenziato dalle immagini di risonanza magnetica s/c m.d.c eseguita prima dell'intervento chirurgico, ed il PTV era dato dal GTV più un margine di 2-3 cm, considerata la tendenza infiltrativa di queste neoplasie.

Il trattamento era pianificato da un sistema di elaborazione 3-D, e la radioterapia era erogata da un acceleratore lineare con energia pari a 6 MeV.

La chemioterapia concomitante è stata somministrata tutti i giorni, (7 g./7) per tutta la durata della radioterapia, alla dose di 75 mg/m². Dopo 4 settimane dalla fine della radioterapia venivano somministrati altri 6 cicli di chemioterapia con temozolomide alla dose di 120-150 mg/m², gg.1-5, q. 28 gg.

5.2 Complicanze

Gli effetti collaterali della radioterapia dipendono dalla sede irradiata, dalla dose somministrata, dal volume irradiato, dall'età del paziente e dal PSK.

I principali effetti collaterali della radioterapia sono stati: **edema del tessuto irradiato o aggravamento di un edema preesistente** con conseguente transitorio peggioramento dei sintomi neurologici. In tale evenienza si è provveduto ad instaurare una adeguata terapia cortisonica

- **alopecia a stampo**

Somnolence syndrome: si tratta di un effetto caratteristico della radioterapia sull'encefalo che si verifica precocemente al termine della radioterapia e consiste in apatia e sonnolenza. Anche questo effetto può essere trattato con successo dalla terapia cortisonica;

- **radionecrosi**

-disfunzioni dei nervi cranici soprattutto quelli responsabili della vista e dell'udito.

Conclusioni

L'introduzione del temozolomide concomitante alla radioterapia post-operatoria è stato l'unico successo significativo nella terapia del glioblastoma negli ultimi 25 anni. In senso assoluto il trattamento è tuttavia da considerare ancora insoddisfacente. L'innovazione tecnologica in radioterapia offre molte possibilità di miglioramento ma nessuna di queste si è ancora tradotta in un reale vantaggio clinico.

Per il futuro si prospettano almeno due linee principali su cui orientare la ricerca. La prima consiste nello studiare le interazioni tra le diverse radioterapie possibili (in termini di tecnica, dose e frazionamento) e le diverse chemioterapie possibili (sia considerando le diverse dosi e dose-intensity del temozolomide sia considerando nuovi e diversi farmaci, sia antitumorali che a bersaglio molecolare). La seconda consiste nella introduzione nella pratica clinica della caratterizzazione genetica molecolare del glioblastoma.

Bibliografia

Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12: 259-266

Brada M. Current approaches to radiation therapy for malignant gliomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33:139-49

Brandes AA, Basso U, Reni M, Vastola F, Tosoni A, Cavallo G, et al. First-line chemotherapy with cisplatin plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma multiforme: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *J Clin Oncol* 2004b; 22: 1598-1604

Brandes AA, Fiorentino MV. The role of chemotherapy in recurrent malignant gliomas: an overview. *Cancer Invest* 1996b; 14: 551-559

Brandes AA, Rigon A, Monfardini S. Radiotherapy of the brain in elderly patients. *Contra. Eur J Cancer* 2000a; 36: 447-451

Brandes AA, Rigon A, Zampieri P, Scelzi E, Amista P, Berti F, et al. Early chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy in high grade glioma. *J Neurooncol* 1996a; 30: 247-255

Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006; 95: 1155-1160

Cao Y, Sundgren PC, Tsien CI, Chenevert TT, Junck L. Physiologic and metabolic magnetic resonance imaging in gliomas. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1228-1235

Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52: 997-1007

Chang SM, Wen P, Cloughesy T, Greenberg H, Schiff D, Conrad C, et al. Phase

II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs* 2005; 23: 357-361

Cokgor I, Friedman HS, Friedman AH. Chemotherapy for adults with malignant glioma. *Cancer Invest* 1999; 17: 264-272

Corn BW, Yousem DM, Scott CB, Rotman M, Asbell SO, Nelson DF, et al. White matter changes are correlated significantly with radiation dose. Observations from a randomized dose-escalation trial for malignant glioma (Radiation Therapy Oncology Group 83-02). *Cancer* 1994; 74: 2828-2835

Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 627-64

Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 704-710

DeAngelis LM, Burger PC, Green SB, Cairncross JG. Malignant glioma: who benefits from adjuvant chemotherapy? *Ann Neurol* 1998; 44: 691-695

Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585-2597

Ford JM, Seiferheld W, Alger JR, Wu G, Endicott TJ, Mehta M, et al. Results of the phase I dose-escalating study of motexafin gadolinium with standard radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 831-838

Payne DG, Simpson WJ, Keen C, Platts ME. Malignant astrocytoma: hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. *Cancer* 1982; 50: 2301-2306

Prados MD, Scott C, Curran WJ, Jr., Nelson DF, Leibel S, Kramer S. Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: A retrospective review of radiation therapy oncology group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3389-3395

Prados MD, Wara WM, Sneed PK, McDermott M, Chang SM, Rabbitt J, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without

difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 71-77

Reifenberger G, Kros JM, Burger PC, et al. Reifenberger G, Kros JM, Burger PC, et al.: 'quot;Pathology and Genetics of tumors of the Central Nervous System.'quot; Lyon. 2000

Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 133-142

Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1583-1588

SEER. SEER*Stat Release 6.3.5. <http://seer.cancer.gov/seerstat/>(accessed 3 Oct, 2007). 2007.

Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Jr., Selker RG, VanGilder JC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg* 1989; 71: 1-9

Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. 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 Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 239-244

Solero CL, Monfardini S, Brambilla C, Vaghi A, Valagussa P, Morello G, et al. Controlled study with BCNU vs. CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radiotherapy for glioblastoma multiforme. *Cancer Clin Trials* 1979; 2: 43-48

Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-1018

Stupp R, Dietrich PY, Ostermann KS, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1375-1382

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996

Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, et al. Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 1986; 64: 53-57

Tosoni A, Cavallo G, Ermani M, Scopece L, Franceschi E, Ghimenton C, et al. Is protracted low-dose temozolomide feasible in glioma patients? *Neurology* 2006; 66: 427-429