

aprile 2002
vol. 67

4

Radioterapia

Editoriale <i>J. Bernier</i>	201
Evoluzione tecnologica della Radio Oncologia moderna <i>L. Cozzi, A. Fogliata</i>	203
La curieterapia vascolare: aspetti tecnici <i>S. Presilla</i>	211
Radioterapia dei carcinomi cervico-facciale, del retto e delle vie respiratorie <i>J. Bernier</i>	217
Carcinomi mammari: management post-operatorio <i>R. Graffeo, J. Bernier</i>	223
Carcinoma della prostata: radioterapia nell'ambito terapeutico <i>I. Dell'Oca, J. Bernier</i>	227
Radioterapia in neuro-oncologia <i>G. Pesce et al.</i>	233
Radio Terapia ad alta conformazionalità <i>L. Cozzi, A. Fogliata, J. Bernier</i>	224
Il rapporto medico-paziente: considerazioni generali in radiooncologia <i>F. Corbella</i>	251

Epidemiologia & salute pubblica

La medicina non è una scienza esatta <i>I. Cassis</i>	259
--	-----

Comunicazioni OMCT

Taccuino presidenziale <i>A. Klainguti</i>	261
---	-----

Rassegna stampa	269
-----------------	-----

Il posto della radioterapia in neuro-oncologia: dall'approccio multidisciplinare alla radiochirurgia

G. Pesce¹, D. Boscherini², A. Bordoni³, J. Bernier¹, R.R. Renella²

[La place de la radiothérapie en neuro-oncologie: de la multidisciplinarité à la radiochirurgie]

Riassunto

I tumori primitivi e secondari del sistema nervoso centrale (SNC) sono relativamente rari, ma, soprattutto nel caso degli astrocitomi maligni e delle metastasi cerebrali, costituiscono un problema clinico complesso, data la molteplicità delle alterazioni funzionali che causano. Le dirette conseguenze sono un'importante deperazione della qualità della vita del paziente, un evento critico nel tessuto socio-familiare in cui egli vive e un fenomeno economico gravoso per il paziente e per la collettività.

La radioterapia (RT), soprattutto con l'avvento di tecniche ad alta conformalità come la radiochirurgia (SRS), ha un ruolo centrale nell'armamentario terapeutico in neuro-oncologia.

Come si vedrà, per garantire un adeguato approccio nel processo decisionale diagnostico e terapeutico, in questi casi complessi risulta determinante il coordinamento degli sforzi di diversi servizi specialistici.

Abstract

Tumors of the Central Nervous System are relatively uncommon, but constitute a critical clinical problem to solve, due to the important alterations of neurological function they cause, for instance in patients with either malignant astrocytomas or brain metastases. As a consequence those patients frequently experience a reduced quality of life and a critical alteration of social and familiar integrity. Moreover they can face serious financial problems at both personal and social levels. Radiotherapy, especially through the implementation of high conformality techniques like radiosurgery, plays a central role in the neuro-oncology therapeutic field. We point out the importance of an optimal co-ordination among the various disciplines involved in diagnosis and treatment of CNS tumors.

Introduzione

Tra le specialità oncologiche, da circa 15 anni si va sempre più chiaramente delineando la branca della neuro-oncologia. La particolare complessità delle patologie e le rilevanti conseguenze determinate nella vita del paziente, e nel tessuto socio-familiare, dal manifestarsi di un tumore del sistema nervoso, rende indispensabile un lavoro multidisciplinare volto a fornire soluzioni ottimali per l'insieme di queste problematiche. L'aspetto clinico non può prescindere da quello psicologico e socio-economico.

Si pensi, ad es., alla difficoltà determinata dalla comparsa di sintomi neurologici quale ad es. l'epilessia nell'inserimento del paziente nel

mondo del lavoro, nella sua autonomia, la possibilità di condurre autonomamente o anche solo la sicurezza talora a rimanere da solo in casa. Anche disturbi motori, sensitivi o alterazioni neuropsicologiche spesso affliggono questi pazienti rendendoli dipendenti e imponendo misure assistenziali familiari o sociali. Per questi motivi, anche nel nostro istituto a partire dalla fine degli anni '90 si è venuta a creare una *task-force* che riunisce operatori di diverse specialità, con lo scopo di coordinare il trattamento e il *follow-up* dei pazienti neuro-oncologici. La tabella n. 1 elenca i servizi specialistici che lavorano nell'ambito del Gruppo Ticinese di Neuro-Oncologia (GTNO).

Il lavoro diagnostico e terapeutico del GTNO è suddiviso nelle rispetti-

ve branche specialistiche; vi sono tuttavia momenti di confronto interdisciplinare su base regolare (la riunione del martedì all'Ospedale Regionale di Lugano) o estemporanea. Tra i più importanti progressi terapeutici nell'ambito della neuro-oncologia in Canton Ticino è stata l'attivazione dell'unità di radiochirurgia stereotassica all'Ospedale Regionale di Bellinzona, nel 1998. Da allora sono stati trattati circa 40 casi, ma le indicazioni tenderanno ad ampliarsi in futuro. La procedura è complessa e multidisciplinare, richiedendo l'intervento del neurochirurgo, del radio-oncologo e dell'unità di fisica medica.

Ancora da ricordare sono i momenti formativi e di approfondimento, finalizzati a migliorare la qualità delle cure e il livello scientifico. Infine si deve menzionare il collegamento continuo con gruppi di coordinamento in neuro-oncologia nell'ambito nazionale (SAKK) e internazionale (EORTC, EANO, IELSG).

Nelle pagine che seguiranno cercheremo di riassumere la dimensione del problema neuro-oncologico e le più recenti acquisizioni scientifiche e cliniche in questo settore. Per ragioni di spazio ci concentreremo sulle entità nosologiche di più frequente riscontro.

Epidemiologia

Tumori cerebrali primitivi

Le neoplasie del SNC costituiscono, nelle diverse casistiche, il 2-3% di tutte le cause di morte per cancro. Negli Stati Uniti sono diagnosticati almeno 29'000 nuovi casi l'anno di tumori primitivi cerebrali, benigni o maligni (rapporto annuale 1997 del registro tumori cerebrali, USA). Di questi, 13'000 muoiono per questa causa. Il tasso d'incidenza standardizzato per età per 100'000 abitanti (ASIR) negli USA di tutti i tumori primitivi cerebrali è di 11-12 per anno, mentre l'ASIR dei tumori cerebrali primitivi maligni è di 6-7 per

anno nell'uomo, rispettivamente di 4-5 per anno nella donna.

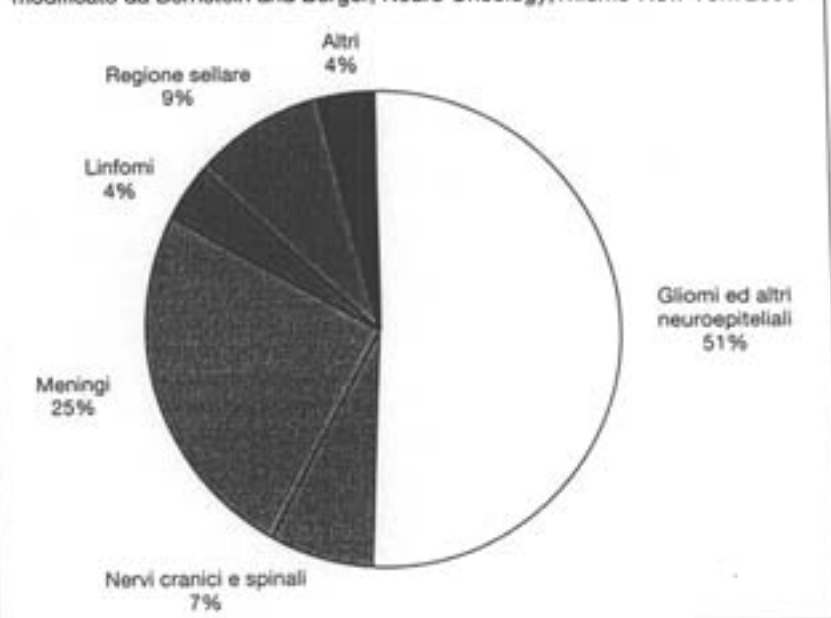
L'incidenza si differenzia nelle varie aree geografiche. Le mappe 1 e 2 mostrano la distribuzione dell'ASIR nel mondo per l'uomo, rispettivamente la donna. Si consideri ad es. l'ASIR nel nord-Europa ed in Australia che si situa attorno ai 7-10 per anno per entrambi i sessi, mentre nei paesi a bassa incidenza come l'Asia, l'ASIR è di 1-4 l'anno. Questa differenza può essere legata a fattori socio-economici, etnici e di suscettibilità genetica, ma la genesi dei tumori cerebrali è complessa.

Rimane in ogni caso il fatto che nei paesi industrializzati si è osservato un netto incremento del numero di diagnosi negli ultimi 30 anni, fino al 300%, verosimilmente attribuibile all'affinarsi delle tecniche diagnostiche sensibili come la TAC e la risonanza magnetica nucleare (MRI). L'incremento delle diagnosi di tumore cerebrale primitivo interessa soprattutto la fascia d'età più avanzata, oltre i 75 anni. La figura 1 riassume la percentuale degli isotipi dei tumori del SNC negli USA tra il 1990 ed il 1994. Circa il 50% di tutti i tumori cerebrali primitivi sono gliomi e altre neoplasie neuroepiteliali, mentre il 25% sono meningiomi. Meno frequenti, ma importanti per le implicazioni terapeutiche sono le neoplasie dei nervi cranici (schwannomi) (1).

I linfomi primitivi cerebrali sono rari e possono essere legati o meno ad infezione da HIV.

Al sud delle alpi, sulla base dei dati raccolti dal Registro Tumori del Canton Ticino (RTCT) nel periodo 1996-2001 e riguardanti pazienti residenti nel nostro cantone, si sono osservati un totale di 137 nuovi casi di tumori cerebrali primitivi maligni. Quindi, in media l'anno 13 nuovi casi di tumori cerebrali primari maligni presso l'uomo e rispettivamente 10 presso la donna. L'ASIR è quindi pari a 6.5 per anno per l'uomo e 4.5 per la donna, tassi questi paragonabili a quelli stimati negli altri Registri dei tumori svizzeri e a quelli osservati nei paesi dell'Europa centrale più in generale. Consapevoli, sulla scorta dell'esperienza dei primi tre anni di registrazione (96-98), di un certo ritardo nella notifica di parte dei dati riguardanti pazienti inviati in cliniche oltre Gottardo e in parte di

Fig. 1: Percentuale dei tumori del SNC negli Stati Uniti modificato da Bernstein and Berger, Neuro Oncology, Thieme-New York 2000



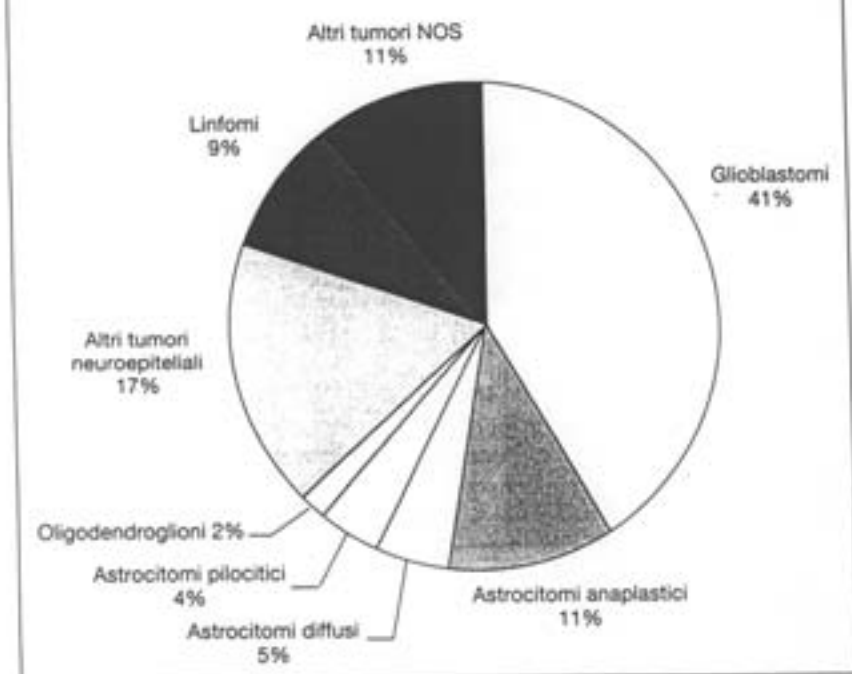
alcune neoplasie che non sono sottoposte ad indagini istopatologiche per motivi di opportunità (si pensi in particolare a pazienti troppo anziani nei quali un'eventuale biopsia non porterebbe a sostanziali cambiamenti nell'approccio terapeutico), informazioni che comunque sono recuperate in un secondo tempo; è verosimile valutare al momento attuale una certa sottostima dell'incidenza ticinese del 10-20%. L'analisi riflette quindi al momento attuale uno scenario di un paese a moderata incidenza (come l'Europa centrale), ma, a consolidamento dei dati avvenuto, potrebbe anche riflettere quello di un paese a elevata incidenza (come il nord Europa). Se per contro viene descritta la mortalità dei tumori cerebrali primitivi maligni, la Svizzera intera, con un ASMR (tasso di mortalità standardizzato per età) pari a 4-5 per gli uomini e rispettivamente 3-4 per le donne, si situa tra i paesi a moderata-elevata mortalità. Questo dato può probabilmente essere spiegato almeno in parte dall'affinarsi delle tecniche diagnostiche anche nel paziente anziano e nel quale appunto l'approccio terapeutico può risultare tendenzialmente sintomatico-palliativo (G.Schüler, M.Bopp, Atlas der Krebsmortalität in der Schweiz. Band C). La figura 2 mostra la ripartizione in percentuale dei vari isotipi dei

tumori cerebrali primitivi maligni diagnosticati tra il 1996 ed il 2001 in pazienti residenti nel nostro cantone.

L'età media di manifestazione dei tumori cerebrali primitivi è di 53 anni. Per glioblastoma (GBM) e meningioma è 62 anni. Ci sono variazioni estreme riguardo al sesso e l'età per tipo istologico e sede interessata. Il picco di incidenza si aggira tra i 65 e 75 anni, e questo a causa della maggiore frequenza del GBM e degli altri astrocitomi maligni, tipicamente manifesti in questa fascia di età. Anche l'incidenza dei meningiomi va aumentando con l'età. I gliomi sono più frequenti nell'uomo, mentre i meningiomi nella donna. Il grafico della figura 3 riassume la percentuale di pazienti che sopravvivono a 2 anni per diversi isotipi, per fascia d'età (1, 2).

Nell'età pediatrica i tumori cerebrali sono la causa di un quarto circa delle morti per neoplasia. Sono da ricordare anche i gliomi sottotentoriali e quelli del tronco cerebrale (*brain-stem glioma*), questi ultimi rari ma estremamente maligni e difficili da trattare. I medulloblastomi costituiscono il 3.6% di tutti i tumori primitivi del SNC; pur prediligendo l'età pediatrica interessano talora giovani adulti. I tumori germinali costituiscono invece il 3-5% delle neoplasie

Fig. 2: Incidenza tumori cerebrali primitivi maligni in Ticino 1996-2001 (percentuale per isotipo)



del SNC nel bambino e l'1% nell'adulto.

Poiché il *management* delle neoplasie pediatriche riguarda un argomento specialistico a parte ci limiteremo solo ad alcuni cenni, in particolare sul medulloblastoma.

Le neoplasie del sistema nervoso periferico o meglio extracranico sono molto rare, meno del 5% dei tumori del sistema nervoso, e non verranno discusse.

Tumori secondari del sistema nervoso

Tra le complicanze neurologiche del cancro, le più frequenti sono le manifestazioni metastatiche dei tumori epiteliali. In particolare le metastasi cerebrali sono le neoplasie cerebrali più frequenti in assoluto. Si tratta prevalentemente di metastasi da carcinomi polmonari a grandi cellule, carcinomi mammari, melanomi, carcinomi renali ed altri a più bassa incidenza. Il prolungarsi della sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro, dovuto al miglioramento dei mezzi terapeutici e un certo aumento d'incidenza di tumori polmonari e melanomi determinano un aumentato tasso di complicanze metastatiche nel SNC. Sono ancora da ricordare la

meningiosi carcinomatosa, più frequentemente associata a carcinomi mammari, melanomi e carcinomi polmonari a piccole cellule, e l'infiltrazione di plessi o tronchi nervosi periferici da metastasi carcinomatose.

Cause eziologiche e ruolo delle alterazioni geniche

La causa dei tumori primitivi cerebrali è certamente multifattoriale. È stato postulato il ruolo di fattori inquinanti ambientali, chimici e fisici. In primo luogo le radiazioni ionizzanti. Controverso il ruolo della radiofrequenza e dei campi elettromagnetici. Ad es., nel caso dei telefoni cellulari (radiofrequenza) è stato osservato che pur non essendo dimostrata un'aumentata incidenza di tumori cerebrali in chi ne fa uso, nei soggetti ammalati il lato dal quale il telefono viene più frequentemente usato e il lato interessato dal tumore spesso coincidono. Per i campi elettromagnetici è stata sospettata una aumentata frequenza di tumori cerebrali in soggetti che vivono in prossimità di linee ad alta tensione, ma gli studi finora condotti non hanno potuto

dimostrare una relazione significativa (3).

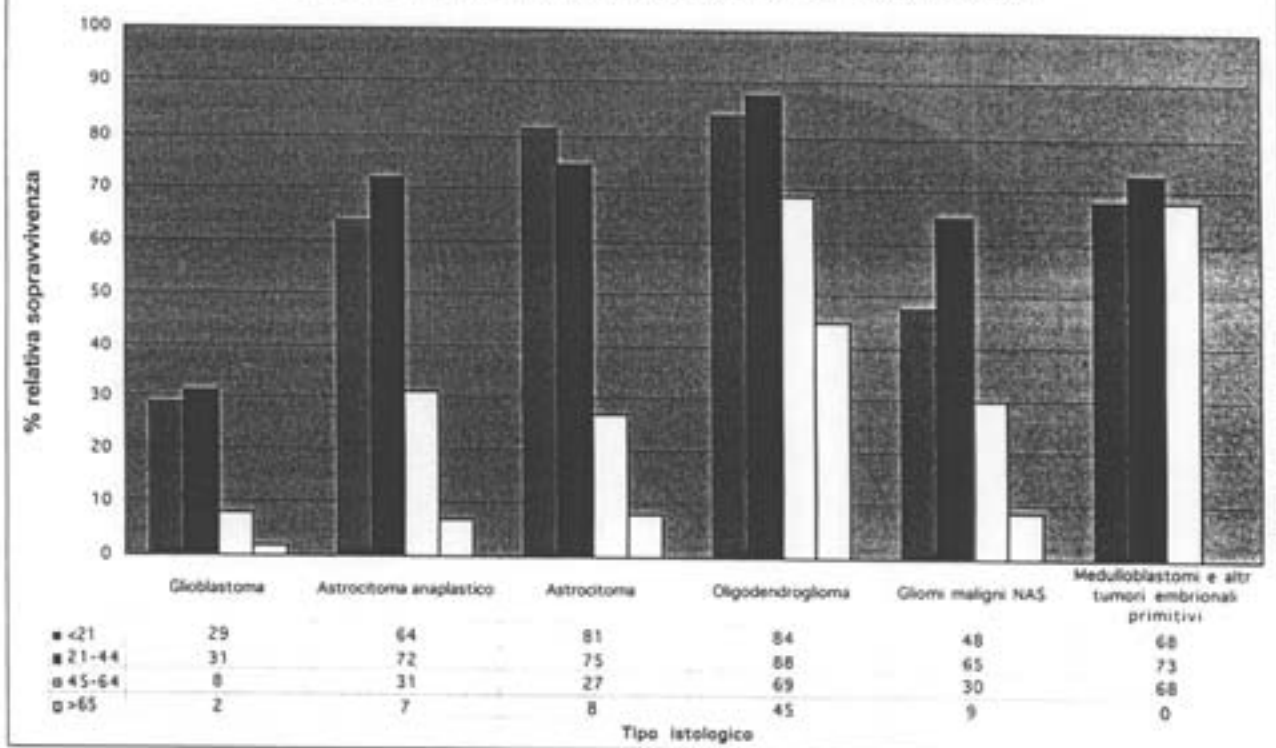
Tra i prodotti chimici da ricordare i pesticidi e i composti nitrati. Il ruolo dei traumi cranici non è confermato, mentre si è osservata una aumentata frequenza di neurinomi dell'acustico in pazienti che hanno nell'anamnesi traumi acustici (3).

Tra gli agenti infettivi non è stato possibile confermare in modo definitivo una eziologia, ma alcuni studi hanno suggerito un ruolo dell'infezione da *Toxoplasma*, dell'SV40, contaminante del vaccino anti-polio; è stato pure osservato un aumento di incidenza di tumori cerebrali primitivi in nati da madri che hanno contratto l'influenza durante la gravidanza. È stato per contro osservato un ridotto rischio relativo per tumori neuroepiteliali in pazienti che hanno contratto la varicella e sono sieropositivi per le IgG anti VZ (*Varicella-Zoster*). Tra le malattie croniche, da osservare il ridotto rischio di tumori neuroepiteliali in pazienti diabetici. L'aumentata frequenza di meningiomi in pazienti affette da carcinoma mammario suggerisce la presenza di cause ormonali. Non è chiaro il ruolo di alcool, tabacco, barbiturici e ormoni diversi dagli estrogeni. È possibile il ruolo protettivo delle vitamine A e C e di una dieta ricca di vegetali e frutta fresca (3).

A indicare il ruolo di alterazioni genetiche prime tra tutte furono le facomatosi e altre sindromi ereditarie, caratterizzate dall'associazione di lesioni cutanee o di diverse neoplasie con tumori cerebrali (ad es. neurofibromatosi di Von Recklinghausen, sindrome di Cowden) (2).

Non è la sede per affrontare in modo esaustivo il complesso tema della biologia molecolare. Tuttavia si ricorderà che gli astrocitomi, nella loro evoluzione clinica, sono il risultato di un'accumulazione di alterazioni geniche, la cui conseguenza è l'insorgere di caratteristiche di malignità come la proliferazione incontrollata, l'invasività e l'arresto dell'apoptosi. La mutazione del soppressore genico p53 e l'aumentata espressione del PDGFR (*Platelet Derived Growth Factor Receptor*) sono rappresentate negli astrocitomi a basso grado di malignità, mentre la perdita di eterozigosi (LOH) per il cromosoma 19q e l'alterazione del gene Rb sono caratteristiche dell'astrocitoma anaplastico.

Fig. 3: Percentuali di sopravv. a 2 anni per diversi istotipi modificato da Bernstein and Berger, Neuro Oncology, Thieme-New York 2000



stico. L'ulteriore perdita di eterozigosi per il PTEN/MMAC1 è coinvolta nella genesi del GBM secondario (derivato cioè dalla successiva trasformazione maligna di astrocitomi di più basso grado).

Il GBM primario (*de novo* GBM), clinicamente più maligno, è invece caratterizzato dalla presenza di amplificazione e aumentata espressione dell'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) e delle cicline MDM2, oltre alle già menzionate alterazioni del PTEN/MMAC1 e alla delezione del braccio corto del cromosoma 16 (2).

Purtroppo, anche se si conoscono meglio questi meccanismi, non abbiamo ancora delle dirette ricadute sulla selezione delle terapie, almeno nel caso degli astrocitomi diffusi. Nel caso degli ODG invece, la perdita allelica dei cromosomi 1p e 19q è stata correlata significativamente con una più spiccata e durevole risposta alla chemioterapia (CT) e un aumento della sopravvivenza. Ancora da ricordare le alterazioni dell'angiogenesi, oggetto di ricerche sul ruolo degli inibitori dell'angiogenesi come il talidomide, il marimastat, l'STI-

571 o gli inibitori della ciclo-ossigenasi 2 (COX2i) (4).

È verosimile che un approfondimento delle conoscenze e una correlazione dei dati di biologia molecolare con i risultati dei regimi terapeutici permetterà in futuro una migliore selezione dei pazienti per la terapia.

Fisiopatologia e sintomatologia dei tumori cerebrali e spinali

I tumori cerebrali causano diverse alterazioni del tessuto nervoso in cui insorgono, spesso crescono nella sostanza bianca rimanendo a lungo asintomatici. I sintomi d'esordio sono legati alla localizzazione, all'infiltrazione di strutture critiche e al determinarsi di un edema cerebrale peritumorale. Si tratta per lo più di edema vasogenico, legato cioè alla alterazione della permeabilità della rete capillare, che permette fuoriuscita di acqua e soluti nello spazio interstiziale, con aumento della pressione intracranica. Vi è anche una componente citotossica dell'edema, ma la componente vasogenica è senza dubbio la prevalente; questo spie-

ga in parte la responsività agli steroidi. L'edema cerebrale è all'origine dei sintomi generali dei tumori cerebrali, determinando cefalea, nausea, vomito, alterazione della coscienza e della personalità e rallentamento psico-motorio. La *sintomatologia focale* è legata alla localizzazione del tumore. La prossimità di vasi o fibre nocicettive può determinare cefalee particolarmente intense precocemente (5).

La presenza di un tumore può alterare la funzione del SNC in vari modi: comprimendo o infiltrando la sostanza bianca o grigia, infiltrando i gangli della base, determinando fenomeni ischemici da compressione vascolare o fenomeni di erniazione tentoriale (Posner JB, 1995). Tra i sintomi focali più frequenti si ricordano i sintomi motori (paresi, plegie, atassie, disartrie), i disturbi della parola (afasie), le alterazioni cognitive e i disturbi visivi e sensitivi. Una sordità unilaterale dovrà far ricercare un neurinoma dell'acustico o un tumore dell'angolo ponto-cerebellare. Vi è infine la compressione delle vie di deflusso liquorale che può determinare un quadro di idrocefalo iper-

teso acuto; ricordiamo il caso dei tumori della fossa posteriore primitivi (medulloblastomi, astrocitomi del ponte) o metastatici.

I fenomeni epilettici generalizzati o parziali, sono frequenti ma non sempre presenti. Si ritiene che in circa 10% dei pazienti la diagnosi di un tumore cerebrale segua una crisi epilettica. Pazienti più anziani hanno più frequentemente una crisi epilettica inaugurale. Una crisi epilettica in pazienti di età maggiore di 40 anni deve far sospettare più fortemente un tumore soggiacente. In seguito il rischio del perdurare di un'epilessia sintomatica secondaria è di circa il 20%. Cioè nell'80% dei casi non si avranno ulteriori crisi epilettiche. Il tipo di tumore e le sue caratteristiche infiltrative, spiccate ad es. nei gliomi maligni, possono spiegare una maggiore tendenza all'epilessia (5).

Le neoplasie intra-spinali primitive e secondarie sono molto rare, molto più frequenti le metastasi epidurali da carcinoma. Il sintomo più frequente è anche in questo caso legato alla localizzazione. Spesso il dolore è presente. Vi sono alterazioni motorie, sensitive e anche alterazioni di funzioni viscerali (disturbi sfinterici). È buona norma ricordare che le rachialgie (in special modo notturne) in pazienti con anamnesi di cancro, devono sempre far sospettare un interessamento epidurale o una infiltrazione radicolare. In queste circostanze la diagnostica e la terapia può ancora essere elettiva, mentre alla comparsa di disestesie o paresi si tratta di una vera urgenza; infatti dall'esordio di questi sintomi al determinarsi di lesioni neurologiche permanenti, il tempo è limitato a poche ore. Una semeiologia sospetta deve condurre ad un rapido iter diagnostico (Rx mirate, TAC, MRI) e a consultare immediatamente il neurologo, il neurochirurgo e il radio-oncologo.

Chirurgia

I tumori del SNC hanno caratteristiche peculiari rispetto a quelli localizzati in altre sedi. Abitualmente crescono per estensione locale infiltrando la sostanza bianca e molto raramente metastatizzano al di fuori del sistema nervoso centrale. Il concetto comune di benignità se effettivamente si riferisce alle caratteristiche bio-

logiche di crescita e di proliferazione tumorale perde la sua accezione quando il processo neoplastico infiltrava inesorabilmente regioni cerebrali funzionali non aggredibili chirurgicamente. Per di più il SNC è isolato immunologicamente e la barriera ematoencefalica rappresenta una vera barriera anche per i farmaci antitumorali. I tumori cerebrali primitivi sono spesso policlonali: sono in pratica diversi tumori allo stesso tempo, ciascun clone con una propria sensibilità o resistenza alla terapia antitumorale. La maggior parte dei tumori del SNC non si presentano sotto forma di una massa circoscritta e ben delimitata così da consentire la rimozione radicale. La resezione con *margini sani* è spesso difficile o impossibile in quanto comporterebbe l'exeresi di tessuto funzionale e il rischio di deficit neurologici con una inaccettabile riduzione della qualità di vita. In questi pazienti il ruolo della chirurgia in associazione alle altre terapie consiste nel prolungare la vita del paziente mantenendone la qualità.

La chirurgia dei tumori del SNC ha tre obiettivi: 1. diagnostico: stabilire la natura del tumore, cioè definire il tipo ed il grado istologico. 2. decompressivo: una massa tumorale che occupa un volume all'interno della scatola cranica, per definizione inespandibile, è responsabile di un aumento della pressione intracranica. La rimozione della massa tumorale restituisce il valore normale di pressione intracranica. 3. citoreducente: in altri termini riduce il numero di cellule tumorali. In alcuni tumori cerebrali come i meningiomi, tumori della regione pineale od altri tumori benigni intra-assiali (spesso in età pediatrica) la chirurgia permette di eradicare il tumore, cioè rimuovere tutte le cellule tumorali, e quindi guarire il paziente.

Craniotomia

La craniotomia è una procedura di apertura del cranio. In genere è realizzata in anestesia generale, ma in alcuni casi si preferisce l'anestesia locale; quando è importante monitorizzare e localizzare le regioni funzionali cerebrali, per es. stimolando elettricamente la corteccia cerebrale, studiandone gli effetti sul paziente sveglio. L'incisione, l'apertura ossea e l'apertura delle meningi tendono

ad essere di dimensioni più ampie della lesione stessa. La localizzazione stereotassica e le tecniche di acquisizione di immagini pre- ed intraoperatorie cerebrali (neuronavigazione, ecografia, MRI intraoperatoria, fluorescenza) hanno ridotto in modo significativo l'invasività delle procedure chirurgiche mantenendo e anzi spesso migliorando la radicalità.

Stereotassia

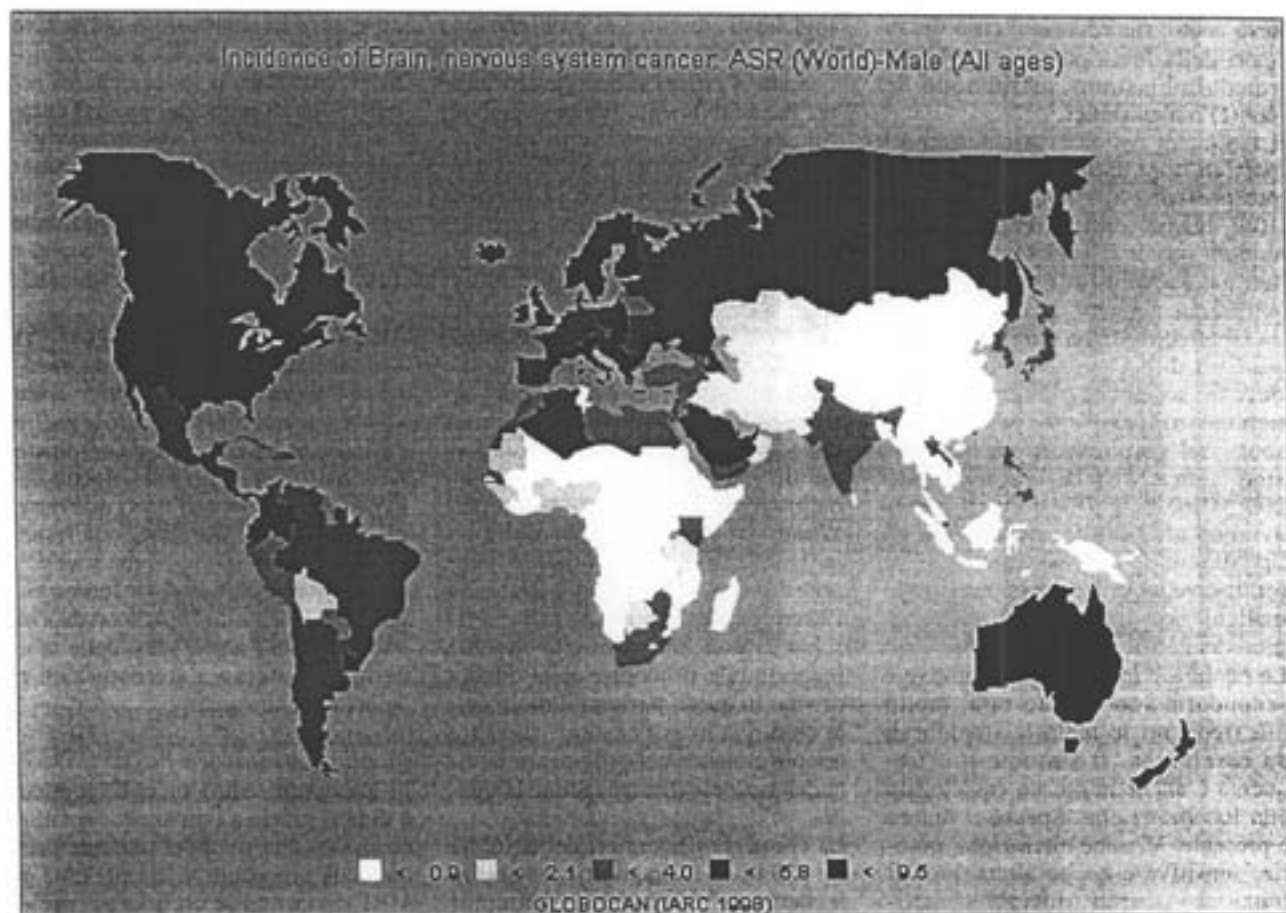
La chirurgia stereotassica è un metodo che permette di localizzare delle strutture normali o patologiche all'interno del cranio. Le coordinate tridimensionali, calcolate rispetto alla superficie esterna, sono utilizzate dal chirurgo per aggredire una lesione intracranica secondo una traiettoria precisa. Questi metodi furono riportati da Leksell decenni orsono in quella che fu l'antesiniana della moderna radioterapia stereotassica e della radiochirurgia.

Biopsia Stereotassica

In questa procedura un ago biotico è diretto grazie ad un anello metallico fissato alla testa del paziente prima della procedura. L'esame TAC o MRI riconosce le coordinate tridimensionali dell'anello stereotattico e visualizza la lesione intracranica. La direzione dell'ago biotico verrà guidata dall'anello stereotattico in funzione delle coordinate tridimensionali della lesione intracranica di cui si vorrà ottenere una biopsia. Diversi siti del tumore possono essere analizzati, corrispondenti a diverse coordinate tridimensionali della lesione. La procedura viene realizzata in anestesia locale e si procede, di regola, ad un esame TAC di controllo postoperatorio per escludere un'emorragia nel tragitto o nella lesione stessa.

Neuronavigazione

La neuronavigazione è una tecnica assistita dall'informatica che permette di localizzare lesioni intracraniche rispetto alla superficie cutanea e quindi al campo operatorio. L'acquisizione di immagini prima dell'intervento della lesione tumorale ottenute con MRI o TAC vengono associate al riconoscimento di markers applicati sulla cute prima dell'esame. Il computer che assiste il chirurgo permette di definire con precisione la sicura via di approccio per potere estirpare la lesione intracranica. La



neuronavigazione presenta dei vantaggi indiscutibili per il paziente: piccola incisione del cuoio capelluto, craniotomia e penetrazione cerebrale. Quindi, minimizza la retrazione del tessuto cerebrale sano e permette di definire con maggiore precisione i limiti del tessuto cerebrale patologico rispetto a quello sano, portando più in là il grado di resezione tumorale.

I tumori cerebrali che possono essere curati con la chirurgia sono quelli che non solo sono in strutture funzionalmente accessibili del cervello ma che hanno pure caratteristiche istologiche delimitate e contenute del processo neoplastico. Tuttavia molti tumori solidi che si presentano macroscopicamente come masse resecabili, sono in realtà circondate da regioni di tessuto cerebrale infiltrato da isolotti di cellule neoplastiche localizzate in tessuto cerebrale funzionale e quindi non resecabili: tale è il caso del glioblastoma. In questi casi si deve considerare la combinazione con la radioterapia e/o la chemioterapia.

Gliomi

Nei gliomi a basso e alto grado di malignità è accertato il ruolo prioritario della massima radicalità. Nei gliomi maligni in particolare è stata dimostrata una chiara correlazione della radicalità macroscopica con l'aumento della sopravvivenza. Nei casi in cui non è possibile la resezione radicale la chirurgia citoreduttiva ha maggior valore negli astrocitomi di grado III, negli oligodendrogliomi (ODG) e negli oligo-astrocitomi (OA), ma poca influenza sulla sopravvivenza per il GBM. In questi casi la chirurgia può avere talora un effetto palliativo. La chirurgia può venire in aiuto nelle recidive di astrocitomi anaplastici o di ODG maligni. Discussa invece nel caso del GBM, dove la sopravvivenza rimane limitata.

Medulloblastoma

La radicalità è chiaramente correlata con la sopravvivenza. Negli stadi iniziali la chirurgia può risultare curativa in associazione o meno con la RT.

Nei casi in cui la radicalità non è raggiunta si rende spesso necessario un trattamento adiuvante.

Metastasi cerebrali

Già all'inizio degli anni 90 gli studi di Patchell e di Vecht avevano mostrato un chiaro beneficio, in termini di sopravvivenza, nei pazienti operati per i casi di metastasi solitarie. Altre esperienze cliniche suggeriscono un ruolo palliativo importante della chirurgia anche in casi di metastatizzazione multifocale. È sempre determinante la presenza di fattori prognostici favorevoli, come l'età inferiore a 65 anni, un *performance status* conservato (ad es. Karnofski ≥ 70) e l'assenza di segni di progressione sistemica negli ultimi 3 mesi (6-8).

Metastasi spinali

La chirurgia delle metastasi spinali ha principalmente le seguenti finalità: l'analgesia, la conservazione della funzione neurologica, la protezione delle strutture nervose e il controllo locale della neoplasia. Si con-

sidererà inoltre l'utilità diagnostica, nei casi di tumori di origine indeterminata.

La stabilizzazione entra in linea di conto nel caso in cui l'infiltrazione tumorale dei peduncoli o dell'arco posteriore determinino una significativa alterazione della statica vertebrale. La decompressione, nei casi in cui la presenza della massa tumorale provoca una rilevante compressione del midollo, delle radici spinali o del sacco durale può risultare critica nel ristabilire la funzione neurologica. In alcuni casi, in cui la radicalità è possibile, e la metastasi spinale è l'unica manifestazione di malattia, si può arrivare alla spondilectomia con intento curativo.

Rimane importante, come nel caso delle metastasi cerebrali, una valutazione attenta del profilo prognostico del paziente.

Radioterapia

La radioterapia ha avuto sempre un'importanza cruciale nel trattamento dei tumori del SNC. Il suo ruolo è ben definito nella fase adiuvante post-operatoria, ma anche nell'intento curativo primario, o come terapia palliativa.

Le tecniche ad alta conformalità hanno recentemente ampliato le indicazioni della RT, che ha sempre visto limitare la propria efficacia per la necessità di ridurre la dose ai tessuti sani. Questo per le peculiarità biologiche del sistema nervoso, nell'ambito del quale spesso la lesione da trattare viene a trovarsi in prossimità di organi critici, caratterizzati da bassa tolleranza all'irradiazione, come ad es. le vie ottiche e il tronco cerebrale.

Oltre alla RT esterna si devono riferire le tecniche di tipo interstiziale, come la brachiterapia e la RT metabolica. Ricordiamo per finire tecniche complesse, ancora in fase sperimentale come l'adroterapia (RT con particelle, come i protoni) e la terapia per cattura neutronica (NCT, BNCT).

Effetti cellulari acuti, subacuti e tardivi dell'irradiazione

I fenomeni biologici determinati nel tessuto nervoso sano dalle radiazioni ionizzanti sono ben descritti nei manuali di RT, cui rimandiamo per chi volesse approfondire questo tema.

In questa sede sarà sufficiente ricordare che l'effetto radiobiologico a livello del tessuto nervoso dipende dalla combinazione di vari fattori, come il volume irradiato, la sede dell'irradiazione, la dose totale e il frazionamento adottato. Gli effetti acuti possono essere causati dalla necrosi cellulare rapida, ma anche dalla induzione di mediatori dell'infiammazione, come il Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), l'Interleuchina-1 (IL-1) e da molecole di adesione (ICAM-1), proteasi e antiproteasi, nonché il glutatone e proteine legate alla sintesi del glutatone. Queste citochine avrebbero un ruolo nell'interazione tra leucociti e vasi, con il risultato di promuovere l'edema da radiazione. Inoltre la presenza di queste citochine avrebbe un ruolo nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale, determinando sintomi sistemici come l'astenia e la febbre (3). Ciò spiega l'efficacia degli anti-infiammatori, soprattutto i corticosteroidi.

Gli effetti tardivi della RT si manifestano da 6 mesi a 2 anni dopo l'irradiazione e sono osservati di solito per dosi totali superiori a 50 Gy. Comprendono edema, alterazioni della sostanza bianca (leucoencefalopatia), atrofia del tessuto nervoso e radio-necrosi. Le sperimentazioni animali e in vitro hanno permesso di identificare nel danno vascolare endoteliale il fenomeno cardine del danno tardivo da radiazione. Si è giunti a definire un'entità istopatologica patognomica del danno tardivo da radiazione, la TIU (Tissue Injury Unit) astrocitaria/vascolare, che comprende quattro caratteristiche alterazioni istopatologiche: dilatazione vasale, ispessimento della parete vasale, ingrandimento dei nuclei delle cellule endoteliali e ipertrofia degli astrociti circostanti il vaso (Calvo, *et al.*, 1988). Anche nel danno tardivo il ruolo di mediatori dell'infiammazione sarebbe importante. Alcuni studi hanno evidenziato l'aumento della concentrazione di TNF- α , 6 mesi dopo l'irradiazione. Questa molecola può avere un ruolo, se non nella genesi, nella espressione del danno tardivo. Sulla base di queste osservazioni è stato da alcuni invocato un ruolo protettivo o terapeutico degli anti-infiammatori e dell'anti-aggregazione per la radio-necrosi e altri danni tardivi (3).

Gli effetti terapeutici, dipendono anch'essi dalla dose totale e dal frazionamento della RT. La relativa differenza di radio-sensibilità tra il tumore e il tessuto sano determinano l'ampiezza della finestra terapeutica. Altri fattori come l'ossigenazione e la radio-sensibilità intrinseca sono all'origine di ulteriori differenze nella risposta al trattamento e dell'insorgenza delle complicazioni. Per il potenziamento dell'effetto terapeutico la RT è stata associata con diverse sostanze radiosensibilizzanti (metronidazolo, cisplatino, bromo-desossipuridina) o con sostanze in grado di potenziare l'ossigenazione dei tessuti (RSR1, carbogen).

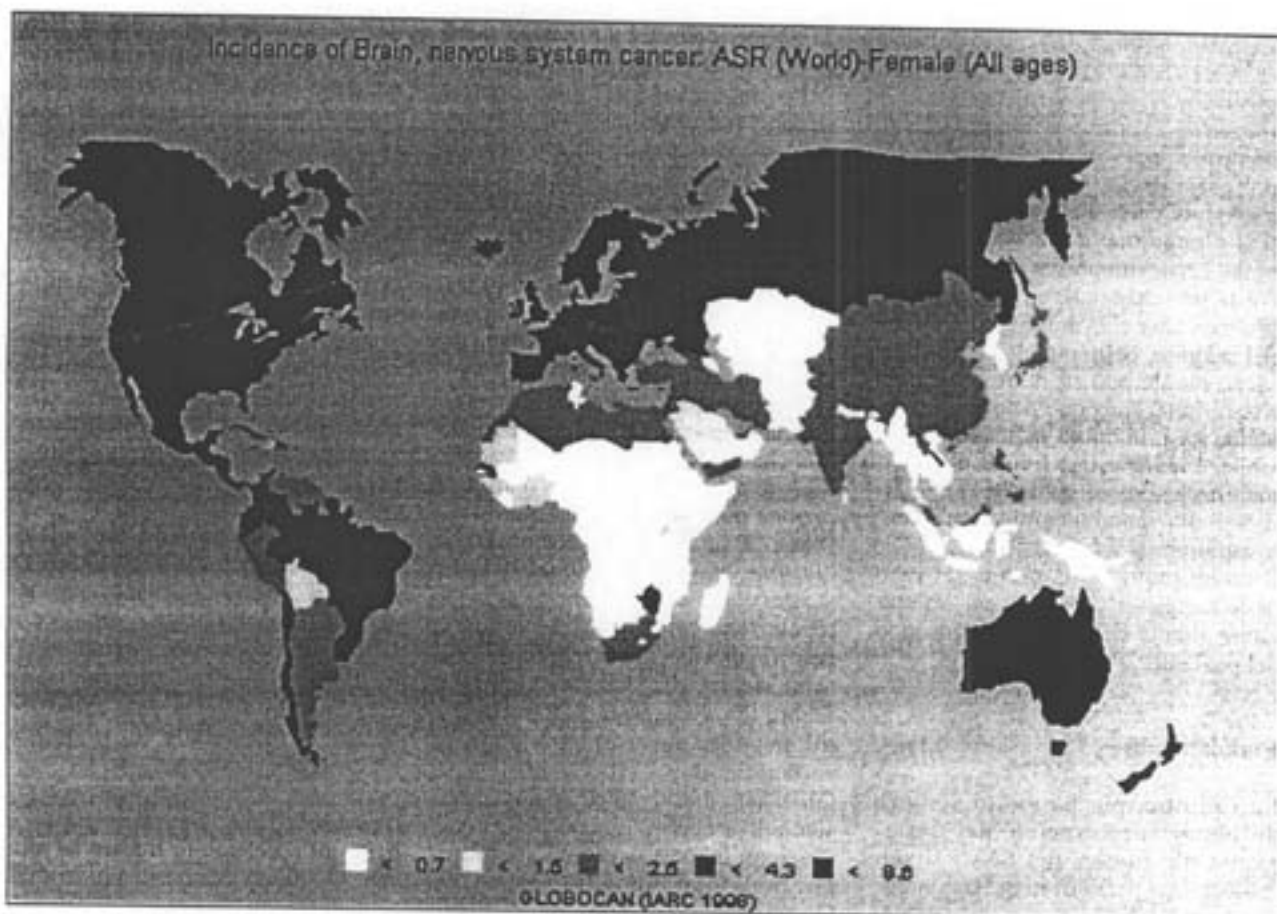
Il contributo del progresso tecnologico è stato imponente negli ultimi 15 anni in tutti i settori della radio-oncologia. Probabilmente costituisce il fattore di maggior peso nel miglioramento dell'effetto terapeutico e nello stesso tempo della salvaguardia dell'integrità e della funzione dei tessuti sani. Tralasciando i dettagli più tecnici, le più significative conquiste sono state: il passaggio dal cobalto all'acceleratore lineare ad alta energia, che consente maggiore stabilità e ridotta tossicità ai tessuti più superficiali (cute); l'affinarsi delle tecniche di pianificazione che dalla centratura basata sulla radiologia convenzionale ha portato al diffondersi della pianificazione 3D, con miglioramento della distribuzione della dose al volume desiderato; l'utilizzo di collimatori a barre multiple e a micro-barre (*multi-leaf e micro-multi-leaf collimator*) che permette in modo agevole e più controllabile una maggiore coerenza del fascio con il bersaglio. A questo va aggiunto il diffondersi progressivo della SRS e della RT stereotattica, che assieme alla RT conformazionale, permettono una irradiazione sempre più selettiva di bersagli anche molto prossimi a organi critici.

Vedremo ora per sommi capi le applicazioni della RT alle più frequenti neoplasie del SNC.

Radioterapia e chemioterapia dei Tumori Cerebrali Primitivi

Astrocitomi a basso grado di malignità

Si tratta di circa il 15% dei tumori cerebrali primitivi che colpiscono



l'adulto. Secondo la classificazione WHO di grado II sono: astrocitoma fibrillare, protoplasmatico e gemistocitico; oligodendroglioma (ODG) e oligo-astrocitoma (OA) benigni. Nella classificazione precedentemente utilizzata parte di essi erano descritti come grado I (Zulch 1979). Il raro astrocitoma pilocitico costituisce oggi una entità a sé stante. Tutti gli astrocitomi di grado WHO II sono accomunati dall'assenza di necrosi all'esame istologico. La più frequente localizzazione è sopratentoriale, ma si conoscono forme che interessano il tronco cerebrale. Le forme sopratentoriali hanno crescita lenta e spesso il loro decorso è relativamente benigno.

I sintomi principali sono: l'epilessia secondaria in due terzi circa dei casi, i deficit focali, la cefalea, i disturbi visivi e cognitivi. Si deve considerare la possibilità di una trasformazione maligna; ciò avviene in circa un terzo dei casi. Di questi un ulteriore 25-30% si trasformerà in glioblastoma.

L'aspetto radiologico alla MRI è quello di lesioni per lo più iperintense in T2, che non captano il mezzo di contrasto. Sono lesioni più difficilmente evidenziabili alla TAC. La diagnosi differenziale si pone talora con displasie o alterazioni di tipo vascolare o post-traumatico.

Per queste neoplasie la strategia terapeutica è a tutt'oggi controversa. Uno studio randomizzato dell'EORTC, pubblicato nel 1996 dimostrò che la RT immediata era in grado di influenzare il *time to progression*, ma non la sopravvivenza (9) di pazienti con astrocitomi a basso grado di malignità. Nello studio retrospettivo del gruppo canadese pubblicato da Cairncross nel 2000 (10), la mediana di sopravvivenza è risultata di 10.5 anni con una sopravvivenza a 5 e 10 anni rispettivamente del 72 e del 50%. La maggior parte degli altri studi sull'argomento sono di piccole dimensioni e di carattere retrospettivo e le modalità di conduzione o valutazione sono eterogenee. È comunque piuttosto accettato un atteggiamento

di attesa nei casi asintomatici e che non presentano caratteristiche radiologiche sospette di malignità (*enhancement* contrastografico, captazione di FDG alla PET). Se la sintomatologia epiettica è controllata con la terapia si può mantenere un atteggiamento d'attesa.

La dose di RT erogata di solito è di 45-50 Gy al PTV II (volume tumorale + margine di 3 cm) più un sovradosaggio che porta la dose a 59.4Gy nel PTV I (volume tumorale + 0-2cm di margine). Il frazionamento impiegato più largamente è quello convenzionale.

Discreti risultati sono stati ottenuti con la brachiterapia, cioè l'impianto di capsule contenenti Iodio radioattivo (o Iridio) nel centro della massa tumorale. In alcuni casi il metodo risulta di ottimo effetto, con quasi completo risparmio del tessuto nervoso sano. Nondimeno il metodo è gravato di una certa morbidità (rischio di emorragia e di radionecrosi) e richiede ripetuti interventi. La SRS e la radioterapia stereotassica (SRT)

sono state impiegate in ambito sperimentale per lesioni molto particolari, ben individuabili all'*imaging* e di dimensioni non superiori a 2,5 cm.

La CT è da considerare sperimentale in quest'ambito. Sono attesi dati da studi in corso su combinazioni di procarbazine, lomustina e vincristina (PCV) oppure sul temozolomide (TMZ). Probabilmente essa è più indicata per gli ODG e gli OA.

Astroцитomi maligni

Sono i tumori più frequenti tra le neoplasie primitive del SNC. Secondo le varie casistiche la mediana di sopravvivenza è di 3-4 anni per gli astroцитomi maligni (grado WHO III) e di 9-12 mesi per il glioblastoma (grado WHO IV). Gli ODG e gli OA anaplastici possono avere un decorso diverso, con lunghe sopravvivenze nei casi che rispondono alla CT.

I fattori prognostici più rilevanti sono l'età, lo stato generale e l'istologia con il grado IV nettamente svantaggiato rispetto al III, indipendentemente dal trattamento usato.

Per questi tumori abbiamo visto la necessità di una chirurgia il più possibile radicale. La RT adiuvante pone le sue basi sugli studi pionieristici di Walker e dell'EORTC; tra il 1978 e il 1980 l'aggiunta della radioterapia alla chirurgia ha permesso di raddoppiare la sopravvivenza mediana e di aumentare significativamente la percentuale di pazienti sopravvissuti a 1 anno (dal 3% al 24%). Successivi studi hanno cercato di indagare il ruolo di diversificare le dosi, i frazionamenti, la tecnica di irradiazione, l'associazione con la CT o con farmaci radiosensibilizzanti.

Il tasso di radionecrosi con una dose totale di 52 Gy in frazioni di 2Gy al giorno risulta compreso tra 0.04 e 0.4%. La dose necessaria alla sterilizzazione tumorale è stimata tra 70 e 80 Gy. Da queste considerazioni deriva la pratica corrente di trattare i gliomi maligni con un regime corrispondente a circa 60-66 Gy in frazioni giornalieri di 2Gy, comprendendo il volume tumorale più 2-3cm oltre l'area edematosa. L'irradiazione dell'encefalo intero ha invece mostrato di ridurre la sopravvivenza e di aumentare la tossicità (3).

L'associazione con la CT è stata oggetto di numerose ricerche. Una meta-analisi eseguita su 16 studi per un totale di 3000 pazienti (Fine *et al.*,

1993) ne ha suggerito l'utilità, prevalentemente per regimi basati sulle nitrosuree. La recente pubblicazione di un vasto studio del Medical Research Council di Londra (10) sul ruolo della CT (PCV) nei gliomi maligni, ha mostrato un beneficio pressoché nullo sia per il GBM sia per gli astroцитomi WHO III. Successivamente sono stati pubblicati numerosi studi sul TMZ che hanno dimostrato l'attività di questo citostatico nei gliomi maligni (e ora forse anche in quelli a basso grado). Inoltre anche il profilo di tossicità è risultato molto migliore rispetto alla CT classica, che, per finire è stata dai più abbandonata. In realtà i dati sulla CT nei gliomi maligni devono essere considerati con estrema prudenza, in quanto la maggior parte degli studi presentano problemi metodologici e di interpretativi non trascurabili.

Quello che oggi si può sostenere è che la CT ha probabilmente un ruolo, e che anche se non è riuscita a modificare in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti affetti da astroцитomi maligni, la percentuale di *long survivors* è più alta tra coloro che hanno ricevuto oltre alla radioterapia anche la chemioterapia (15% vs 5%). Per il momento quindi solo la radioterapia è considerata lo standard terapeutico, sia in fase adiuvante sia come trattamento primario.

Un discorso a parte può essere fatto per gli ODG maligni, che in una significativa percentuale hanno mostrato di rispondere bene alla chemioterapia, prima al PCV e poi al TMZ. Sono state osservate lunghe remissioni e stabilizzazioni che giustificano le attuali ricerche sulla CT primaria (RTOG 9402, EORTC 26951). Nondimeno, a tutt'oggi anche per gli ODG e gli OA nei casi in cui vi sono dubbi sulla radicalità o segni di progressione la RT focale resta lo standard.

Sarà importante per il futuro poter analizzare separatamente e in modo più omogeneo l'apporto di nuovi farmaci, come il TMZ, o nuove combinazioni, oltre naturalmente alle nuove modalità terapeutiche, come la terapia genica, l'associazione della CT e della RT con anti-angiogenici come il thalidomide, il marimastat, i COX2i, l' STI-571 (Iressa®), o *response-modifiers* come l'RSR 13 che ha lo scopo, in combinazione con l'O₂ di aumentare la proporzione

di cellule ossigenate e quindi radiosensibili.

La SRT o la SRS potrebbero avere un ruolo nel futuro ad es. per il sovradosaggio (*boost*), in quanto la maggior parte delle recidive si manifestano nel sito del tumore d'origine. Tuttavia per questa tecnica d'irradiazione risulterebbero eleggibili solo tumori con caratteristiche piuttosto rare (dimensioni inferiori a 3 cm, forma ben definita). Il ruolo delle tecniche stereotassiche è stato testato anche nel setting palliativo.

È probabile che nuove tecniche come la radioterapia a modulazione di intensità (IMRT), permetteranno di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita di questi pazienti.

L'adroterapia e in particolare la BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) hanno prodotto in alcuni casi risposte sorprendenti, ma sono tuttora da considerare sperimentali e per il momento estremamente costose e di accesso limitato anche per la complessità delle strutture e per le misure di sicurezza necessarie (4).

Medulloblastoma e PNETs

Il medulloblastoma, come altri tumori primitivi neuroectodermici (PNETs), è una neoplasia della fossa posteriore, nettamente prevalente nell'età pediatrica, ma che si manifesta, talora, anche nel giovane adulto. Il trattamento classico era considerato la chirurgia seguita dalla radioterapia cranio-spinale. Negli ultimi 10 anni, soprattutto in ambito pediatrico sono stati accumulati dati significativi sul ruolo della chemioterapia, basata sulla combinazione e sull'alto dosaggio; ciò anche nell'intento di ridurre la dose della RT e con essa i danni sullo sviluppo psico-fisico del bambino. Tuttavia spesso i tentativi di ridurre la dose, soprattutto a livello sopratentoriale, hanno condotto ad un aumento delle recidive e ad una riduzione della sopravvivenza. Negli stadi iniziali (*low risk*), laddove il volume di tumore residuo sia esiguo (<1.5 cm³ alla MRI postoperatoria) e non vi sia disseminazione liquorale e ossea, la RT potrebbe risultare sufficiente, mentre la chemioterapia pare in grado di migliorare i risultati nei casi a medio e alto rischio. La CT neoadiuvante non ha per ora dimostrato significativi vantaggi, mentre quella concomitante e di mantenimento hanno certamente un'impor-

tanza, soprattutto nei casi ad alto rischio. Al momento resta da stabilire l'adeguato timing e l'ideale combinazione RT/CT (3).

Linfomi cerebrali primitivi (PCNSL)
I linfomi non-Hodgkin cerebrali primitivi, in particolare quelli non associati all'infezione da HIV, sono stati trattati per anni con la RT (45 Gy all'encefalo intero = WBI); ma un chiaro miglioramento della sopravvivenza si è osservato solo dopo l'introduzione della CT, specialmente con regimi contenenti methotrexate a dosi elevate (MTX \geq 3g/mq) (. Si è passati da una mediana di sopravvivenza di 1 anno con la sola RT a 3-4 anni dopo CT. In particolare dopo i brillanti risultati del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York (11) e i dati dei gruppi francese (Blay, *et al.*, 1998) e italiano (Ferreiri, *et al.*, 2000) taluni si sono domandati se ancora la RT immediata sia necessaria o se possa essere rinviata al momento della recidiva. Probabilmente utilizzare la sola CT potrebbe ridurre la tossicità neurologica tardiva (leucoencefalopatia) soprattutto nei pazienti di età > di 65 anni. Non-dimeno ulteriori valutazioni suggeriscono che lo stesso MTX ad alte dosi soprattutto se seguito dalla RT, possa favorire tale tossicità. Si deve per ora considerare irrisolto questo quesito, dato che la maggior parte dei dati deriva da studi non comparativi e che spesso il regime è stato di combinazione. I casi associati all'infezione da HIV hanno prognosi più severa e trattamento piuttosto differente. Ricordiamo, ma non tratteremo, le localizzazioni centrali dei linfomi a grandi cellule di immunofenotipo B e dei NHL di tipo Burkitt e Burkitt-like.

Per neoplasie così rare e di complesso management, un'analisi più completa dell'effetto terapeutico e della tossicità è possibile solo grazie al lavoro di gruppi di coordinamento multi-istituzionali come l'International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) che ha sede presso lo IOSI. Uno speciale workshop sui PCNSL sarà oggetto del prossimo congresso sui linfomi che si terrà a Lugano nel giugno 2002.

Radioterapia e radiocirurgia nei tumori extra-assiali

I meningiomi sono tra le neoplasie

primitive più frequenti del sistema nervoso centrale. Quando non sono sintomatiche e non mostrano atteggiamento proliferativo rapido, sospetto quindi di malignità, si preferisce attendere e osservare. In caso contrario si sceglierà la chirurgia preferibilmente per localizzazioni accessibili e nei pazienti giovani. Nel caso in cui la chirurgia risulti complicata o pericolosa, e nei pazienti più anziani si predilige la terapia radiante. La radioterapia convenzionale ha ancora un suo ruolo, soprattutto laddove non vi sono organi critici in prossimità, la base di impianto sia larga o le dimensioni del meningioma o del suo residuo post-operatorio siano superiori a 2,5-3 cm. Quando le dimensioni e la forma lo consentono oggi si predilige la radiocirurgia, che è in grado in una sola seduta di controllare la crescita del meningioma con un tasso di successi che si aggira intorno all'80% (15). Il dosaggio dipende dalla sede e dalla dimensione del tumore. Per i meningiomi estesi della base cranica e quelli non trattabili con la radiocirurgia o con la radioterapia convenzionale, o per le dimensioni o perché prossimi a strutture critiche, si è rivelata decisiva la radioterapia con i protoni.

I neurinomi dell'acustico o di altri nervi cranici trovano nella radiocirurgia e nella radioterapia stereotassica un presidio terapeutico estremamente efficace, con un tasso di controllo locale che si aggira intorno al 90%. Di solito si predilige la radiocirurgia quando la funzione neurale (segnatamente quella uditiva) è persa, mentre nei pazienti con funzione conservata si deve preferire la radioterapia stereotassica frazionata. La chirurgia è invece da preferirsi quando le lesioni siano di dimensioni maggiori di 3 cm e quando sussistano sintomi da compressione del tronco cerebrale.

Radioterapia delle neoplasie metastatiche del SNC

La radioterapia ha un posto importante nel trattamento delle metastasi cerebrali e di quelle spinali e talora si rivela utile nella palliazione delle meningiomi carcinomatose. Le metastasi cerebrali sono estremamente frequenti, se si considera che tra il 10

e il 20 % dei pazienti affetti da cancro manifesteranno una metastatizzazione cerebrale nel corso della malattia.

Numerosi studi dagli anni '70 ad oggi hanno contribuito a determinare come la radioterapia del cranio intero (WBI) sia una opzione terapeutica efficace, in grado di controllare la sopravvivenza e la sintomatologia neurologica e di ridurre la dipendenza dagli steroidi. Vari frazionamenti hanno mostrato simile efficacia (13-14), mentre un'aumentata tossicità è stata associata ad una dose totale superiore a 40Gy e a frazioni superiori a 2-3Gy.

L'attuale regime prevede la somministrazione di 30-35 Gy in 10-14 sedute. Nei casi in cui la metastasi è singola o in casi selezionati con meno di 3 metastasi, per i pazienti che hanno un buon profilo prognostico (età < 65 anni, Karnofski > 70% e assenza di segni di progressione della malattia sistemica negli ultimi 3 mesi), il trattamento locale potrebbe rappresentare l'opzione terapeutica più efficace e rispettosa della qualità di vita del paziente. La chirurgia ha già mostrato di aumentare significativamente la sopravvivenza e il controllo locale. Gli studi degli ultimi anni sulla radiocirurgia hanno pure mostrato un elevato tasso di controllo locale (80-90%) e di sopravvivenza. Non è ancora del tutto definito il ruolo della radioterapia adiuvante postoperatoria (WBI), se non nel caso del carcinoma mammario, dove ha mostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza. Per gli altri casi sono attesi i dati di ulteriori studi. Riteniamo comunque adeguato trattare con la radiocirurgia le lesioni sintomatiche in numero minore di 3, in pazienti con adeguato profilo prognostico e con malattia sistemica stabile. La chirurgia va riservata ai casi in cui la diagnosi istologica sia pendente o sia necessaria una rapida decompressione (7).

Le metastasi spinali sono esse pure un problema complesso e necessitano di essere considerate in modo multidisciplinare. Ciò al fine di determinare quando sia indicato un intervento di stabilizzazione o di decompressione. Nei casi in cui ciò non sia necessario la radioterapia palliativa con 35 Gy in 14 sedute (o regime equivalente) è una misura efficace sia per il trattamento del dolore, sia

per il recupero della funzione neurologica. Nella maggior parte dei casi l'entità del disturbo neurologico all'inizio del trattamento è un forte indicativo prognostico. I pazienti che iniziano il trattamento con una situazione di spiccata paresi difficilmente recupereranno la loro funzione; in questi casi il valore della RT sarà eminentemente analgico. Nelle compressioni acute può essere di beneficio iniziare il trattamento con un elevato dosaggio di steroidi. Ancora una volta si pone l'accento sulla tempestività con cui si deve porre la diagnosi di metastatizzazione spinale.

Conclusioni

La patologia oncologica del sistema nervoso centrale è costituita da un insieme di malattie diverse, che gravano in modo determinante sull'integrità psichica e fisica del paziente e che necessitano di un approccio specialistico multidisciplinare. Un adeguato coordinamento degli interventi e la costante partecipazione degli specialisti a sessioni nelle quali le diverse competenze vengono messe a confronto, sono requisiti indispensabili al trattamento di questi casi complessi. Nel nostro cantone lo sforzo comune di ottemperare a queste esigenze ha permesso negli ultimi anni di migliorare in modo decisivo il processo di cura e di assistenza nei casi neuro-oncologici.

Bibliografia selezionata

1. Wrensch MR, *et al.* Epidemiology, in Neuro-Oncology The essentials. Ed.: Bernstein M and Berger MS, Thieme Publishers, New York; pp2-36, 2000
2. Kleihues P and Cavenee WK editors: Pathology and genetics: Tumours of the Nervous System, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2000
3. Petrovich Z, Brady LW, Apuzzo ML and Bamberg M editors: Combined Modality Therapy of Central Nervous System Tumors, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 2001
4. Brandes AA, Lacombe D and Vecht C: Future trends in the treatment of brain tumours. European Journal of Cancer 37: 2297-2301, 2001
5. Levin VA, *ed.* Cancer in the Nervous System. Churchill Livingstone, 1995
6. Vecht CJ: Clinical management of brain metastasis. J Neurol 245(3): 127-31, Mar 1998
7. Riva M, Landonio G, Arena O, *et al.* Pathophysiology, Clinical Manifestations and supportive care of metastatic brain cancer. FORUM Trends in Experimental and Clinical Medicine, 11:4-25, 2001
8. Nieder C, Nestle U, Motaref B, *et al.* Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? Int J Radiat Oncol Biol Phys Jan 15;46(2):297-302, 2000
9. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, *et al.* A Randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma.: European

Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 36:549-556, 1996

10. Leighton C, Fisher B, Bauman G, *et al.* Supratentorial Low Grade Glioma in Adults: an Analysis of Prognostic Factors and Timing of Radiation. J. Clin. Oncol 15:1294-1301, 1997
11. Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Randomized Trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high grade astrocytoma: a Medical Research Council Trial. J Clin Oncol 19:509-18, 2001
12. Abrey LE, Yahalom J, De Angelis LM, *et al.* Treatment for Primary CNS Lymphoma: The Next Step. J. Clin. Oncol., 18:3144-3150, 2000
13. Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, *et al.* Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. Cancer, 48(8): 1749-53, 1981
14. Borgelt BB, Gelber RD, Kramer S, *et al.* The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 6(1):1-9, 1980
15. Stafford SL, Bruce E, Pollock MD, *et al.* Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. Neurosurgery 49(5):1029-38, 2001

Tabella 1: Servizi specialistici che svolgono attività nel Gruppo Ticinese di Neuro-Oncologia

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana - Ospedale Regionale Bellinzonese e Valli

Divisione di Radio-Oncologia
 Divisione di Oncologia Medica
 Servizio di Neurologia
 Dipartimento di Radiologia Diagnostica

Ospedale Regionale di Lugano

Dipartimento di Neurochirurgia
 Servizio di Neurologia
 Servizio di Ortopedia
 Dipartimento di Radiologia Diagnostica e Interventistica

Servizio Cantonale di Cure Palliative

Organizzazione Socio-Psichiatrica Cantonale

¹ G. Pesce, ² D. Boscherini,

³ A. Bordoni, ¹ J. Bernier,

² R.R. Renella

¹ Divisione di Radio-Oncologia, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Ospedale Regionale Bellinzonese e Valli, CH 6500 Bellinzona

² Dipartimento di Neurochirurgia, Ospedale Regionale di Lugano, CH 6900 Lugano

³ Registro Tumori del Canton Ticino, CH 6600 Locarno