



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FOGGIA

*Dottorato di Ricerca in Scienze Mediche, Cliniche e
Sperimentali*

Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche

XXV ciclo

Tesi di dottorato

**Incidenza dei tumori primitivi del Sistema Nervoso
Centrale in una popolazione ospedalizzata nella
provincia di Foggia nel quinquennio 2005-2009**

Tutor :

Chiar.mo Prof. Luigi Maria Specchio

Dottorando:

Dott. Francesco Saveriano

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

INDICE

1. Introduzione	pag. 3
1.1 Epidemiologia	“ 10
1.2 Istopatologia	“ 28
1.3 Manifestazioni cliniche	“ 30
1.4 Quadri neuroradiologici	“ 31
1.5 Principi di trattamento	“ 34
2. Scopo del lavoro	“ 37
3. Materiali e metodi: criteri di inclusione ed esclusione	“ 38
4. Risultati	“ 41
5. Discussione	“ 44
6. Conclusioni	“ 49
7. Tabelle e figure	“ 51
8. Bibliografia	pag. 57

Introduzione

La Neuro-Oncologia, che ha come oggetto di studio la biologia, epidemiologia, diagnosi e terapia dei tumori, benigni e maligni, del Sistema Nervoso Centrale, è una specialità medico-chirurgica interdisciplinare che coinvolge, in particolare, neurochirurghi, neurologi, neuroradiologi, oncologi, neuropatologi e radioterapisti.

Negli ultimi dieci anni l'interesse per la neuro-oncologia è andato crescendo, in parte perché le neoplasie cerebrali più frequenti, vale a dire gli astrocitomi maligni, rappresentano ancora oggi un capitolo difficile per il medico che se ne occupa: i pazienti affetti da un tumore cerebrale si trovano a doversi confrontare, oltre che con i sintomi della malattia, con la disperazione legata alla prognosi spesso sfavorevole ed anche con una grave compromissione neurologica che può in alcuni casi alterare in modo determinante la qualità della vita; ciò incide negativamente sull'indipendenza socio-economica e può alterare l'immagine corporea e provocare importanti difficoltà di ordine psicologico, come calo dell'autostima, disordini affettivi, alterazioni cognitive, stati depressivi. Il secondo motivo per il quale le neoplasie intracraniche sono diventate un argomento importante in medicina, è che le ricerche sono andate approfondendosi negli ultimi dieci anni, portando a scoperte rilevanti in tutto

l'ambito oncologico (aspetti biologico molecolari e correlazioni prognostiche, nuovi farmaci citostatici e combinazioni con antivascolari e farmaci recettoriali, utilizzo di terapie combinate, individuazione di nuovi approcci metodologici in ricerca clinica). Si è andata delineando, viste le peculiarità di questa materia, la figura ad alta specializzazione del neuro-oncologo, coordinatore di unità di trattamento e ricerca, per migliorare l'accesso del paziente a tutti i presidi terapeutici in tempo utile.

I tumori cerebrali primitivi rappresentano un gruppo di neoplasie che originano dai differenti tipi cellulari del Sistema Nervoso Centrale. Tra questi, i gliomi sono i tumori che si riscontrano più frequentemente e possono originare dagli astrociti (astrocitomi), dagli oligodendrociti (oligodendrogliomi), oppure dalle cellule ependimali (ependimomi). Da soli, gli astrocitomi rappresentano circa l'80% dei tumori cerebrali primitivi maligni (Fisher et al, 2007).

A causa della relativa enorme varietà di diversi istotipi cellulari che danno origine ai tumori cerebrali primitivi, non esiste a tutt'oggi un chiaro ed universale sistema classificativo di tali neoplasie. L'ultima rivisitazione della classificazione dei tumori del Sistema Nervoso Centrale ad opera della World Health Organization (WHO) pubblicata nel 2007 ([Tabelle 1 e 2](#)), si è basata sulla premessa che ogni linea cellulare dà origine ad uno specifico istotipo tumorale.

Tale sistema classificativo si fonda sulle caratteristiche istopatologiche del tessuto tumorale e, per la prima volta, prende in considerazione anche la localizzazione anatomica e/o le dimensioni del tumore nonché il profilo genetico, le manifestazioni cliniche e la distribuzione per età, tutti fattori che condizionano l'aggregabilità chirurgica ed il grado di resecabilità della massa tumorale, importanti per la formulazione del giudizio prognostico quoad valetudinem. Pertanto, la classificazione WHO dei tumori cerebrali rimane la base per le scelte terapeutiche adiuvanti più appropriate (terapia farmacologica e/o radiante) e per la formulazione del giudizio prognostico quoad vitam. Anche se la maggioranza dei tumori cerebrali primitivi, principalmente i gliomi, ha una prognosi pressoché uniformemente infausta, la risposta terapeutica individuale pur in presenza di uno stesso istotipo tumorale, è ampiamente variabile, e non è possibile con i metodi diagnostici attuali tracciare precise linee guida per le scelte terapeutiche soprattutto per quanto concerne le terapie che coinvolgono specifici pathways molecolari e/o genetici nella genesi tumorale.

Tab. 1: The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System.

TUMORS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE

Astrocytic tumors

Pilocytic astrocytoma

- Piloxyoid astrocytoma

Subependymal giant cell astrocytoma

Pleomorphic xanthoastrocytoma

Diffuse Astrocytoma

- Fibrillary astrocytoma
- Gemistocytic astrocytoma
- Protoplasmatic astrocytoma

Anaplastic astrocytoma

Glioblastoma

- Giant cell glioblastoma
- Gliosarcoma

Gliomatosis Cerebri

Oligodendroglial tumors

Oligodendroglioma

Anaplastic oligodendroglioma

Oligoastrocytic tumors

Oligoastrocytoma

Anaplastic oligoastrocytoma

Ependymal tumors

Subependymoma

Myxopapillary ependymoma

Ependymoma

- Cellular
- Papillary
- Clear cell
- Tanycytic

Anaplastic ependymoma

Choroid plexus tumors

Choroid plexus papilloma

Atypical choroid plexus papilloma

Choroid plexus carcinoma

Other neuroepithelial tumors

Astroblastoma

Chordoid glioma of the third ventricle

Angiocentric glioma

Neuronal and mixed neuronal-glia tumors

Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)

Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor

Gangliocytoma

Ganglioglioma

Anaplastic ganglioglioma

Central neurocytoma

Extraventricular neurocytoma

Cerebellar liponeurocytoma

Papillary glioneuronal tumor

Rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle

Tumors of the pineal region

Pineocytoma

Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation

Pineoblastoma

Papillary tumor of the pineal region

Embryonal tumors

Medulloblastoma

- Desmoplastic/nodular medulloblastoma
- Medulloblastoma with extensive nodularity
- Anaplastic medulloblastoma
- Large cell medulloblastoma

CNS primitive neuroectodermal tumor

- CNS neuroblastoma
- CNS ganglioneuroblastoma
- Medulloepithelioma
- Ependymblastoma

Atypical teratoid/rhabdoid tumor

TUMORS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES

Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)

- Cellular
- Plexiform
- Melanocytic

Neurofibroma

- Plexiform

Perineurioma

- Perineurioma NOS
- Malignant perineurioma

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)

- Epithelioid MPNST
- MPNST with mesenchymal differentiation
- Melanotic MPNST
- MPNST with glandular differentiation

TUMORS OF THE MENINGES

Tumors of meningeothelial cells

Meningioma

- Meningothelial
- Fibrous (fibroblastic)
- Transitional (mixed)
- Psammomatous
- Angiomatous
- Microcystic
- Secretory
- Lymphoplasmacyte-rich
- Metaplastic
- Chordoid
- Clear cell
- Atypical
- Papillary
- Rhabdoid
- Anaplastic (malignant)

Paraganglioma

Mesenchymal tumors

Lipoma
Angiolipoma
Hibernoma
Liposarcoma
Solitary fibrous histiocytoma
Leiomyoma
Leiomyosarcoma
Rhabdomyoma
Rhabdomyosarcoma
Chondroma
Chondrosarcoma
Osteoma
Osteosarcoma
Osteochondroma
Haemangioma
Epithelioid haemangioendothelioma
Haemangiopericytoma
Anaplastic haemangiopericytoma
Angiosarcoma
Kaposi sarcoma
Ewing sarcoma – PNET

Primary melanocytic lesions

Diffuse melanocytosis
Melanocytoma
Malignant melanoma
Meningeal melanomatosis

Other neoplasm related to the meninges

Haemangioblastoma

LYMPHOMAS AND HAEMATOPOIETIC NEOPLASM

Malignant lymphomas
Plasmacytoma
Granulocytic sarcoma

GERM CELL TUMORS

Germinoma
Embryonal carcinoma
Yolk sac tumor
Choriocarcinoma
Teratoma

- Mature
- Immature
- Teratoma with malignant transformation

Mixed germ cell tumor

TUMORS OF THE SELLAR REGION

Craniopharyngioma

- Adamantinomatous
- Papillary

Granular cell tumor
Pituicytoma
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis

METASTATIC TUMORS

Tab. 2: WHO grading of tumors of the Central Nervous System

	I	II	III	IV
Astrocytic tumors				
Subependymal giant cell astrocytoma	●			
Pilocytic astrocytoma	●			
Pilomyxoid astrocytoma		●		
Diffuse astrocytoma		●		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		●		
Anaplastic astrocytoma			●	
Glioblastoma				●
Giant cell glioblastoma				●
Gliosarcoma				●
Oligodendroglial tumors				
Oligodendroglioma		●		
Anaplastic oligodendroglioma			●	
Oligoastrocytic tumors				
Oligoastrocytoma		●		
Anaplastic oligoastrocytoma			●	
Ependymal tumors				
Subependymoma	●			
Myxopapillary ependymoma	●			
Ependymoma		●		
Anaplastic ependymoma			●	
Choroid plexus tumors				
Choroid plexus papilloma	●			
Atypical choroid plexus papilloma		●		
Choroid plexus carcinoma			●	
Other neuroepithelial tumors				
Angiocentric glioma	●			
Chordoid glioma of the third ventricle		●		
Neuronal and mixed neuronal-glia tumors				
Gangliocytoma	●			
Ganglioglioma	●			
Anaplastic ganglioglioma			●	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	●			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	●			
Central neurocytoma		●		
Extraventricular neurocytoma		●		
Cerebellar liponeurocytoma		●		
Paranglioma of the spinal cord	●			
Papillary glioneural tumor	●			
Rosette-forming glioneural tumor of the fourth ventricle	●			
Pineal tumors				
Pineocytoma	●			
Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation		●	●	
Pineoblastoma				●
Papillary tumor of the pineal region		●	●	
Embryonal tumors				
Medulloblastoma				●
CNS primitive neuroectodermal tumor (PNET)				●
Atypical teratoid/rhabdoid tumor				●
Tumors of the cranial and paraspinal nerves				
Schwannoma	●			
Neurofibroma	●			

Perineurinoma	•	•	•	
Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)		•	•	•

Meningeal tumors

Meningioma	•			
Atypical meningioma		•		
Anaplastic/malignant meningioma			•	
Haemangiopericytoma		•		
Anaplastic haemangiopericytoma			•	
Haemangioblastoma	•			

Tumors of the sellar region

Craniopharyngioma	•			
Granular cell tumor of the neurohypophysis	•			
Pituicytoma	•			
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	•			

Epidemiologia e fattori di rischio

Studi epidemiologici, recenti e non, hanno ipotizzato un'eziologia multifattoriale (genetica, ambientale, immunitaria, ecc) nella genesi dei tumori cerebrali, nondimeno tra le cause accertate di neoplasie cerebrali primitive vi sono la "rare" sindromi ereditarie responsabili, peraltro, di una esigua percentuale di casi. Gli studi hanno valutato l'epidemiologia di questo gruppo eterogeneo di tumori essenzialmente con due modalità: la prima, di tipo descrittivo, mediante la caratterizzazione dell'incidenza di malattia, della mortalità, dei tassi di sopravvivenza ad essa associata rispetto al tipo istologico del tumore e mediante le caratteristiche demografiche dei pazienti affetti (età, sesso, regione geografica); la seconda, di tipo analitico, mediante gli studi di coorte (confrontando individui con caratteristiche differenti), mediante studi caso-controllo (confronto di persone con o senza tumori cerebrali) o ancora mediante lo studio di informazioni strettamente correlate alla eventuale presenza di fattori di rischio: dieta, fumo, alcool, attività lavorativa, esposizione a radiazione ionizzanti, allergie, pregressi traumi cranici e così via.

A causa della relativa rarità dei tumori cerebrali, la maggior parte degli studi analitici sono di caso-controllo, viceversa sono molti i dati descrittivi raccolti nei vari registri esistenti.

Recentemente il Central Brain Tumor Registry of United States (CBTRUS, 2012; www.cbtrus.org) ha riportato per il periodo 2005-2009 una incidenza dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale del 20.59 per 100.000/anno persone. L'incidenza è stata calcolata su un totale di 311,202 pazienti che hanno ricevuto diagnosi di neoplasia cerebrale (di comportamento maligno e non) e si riferisce al 97% della popolazione. Tali dati derivano dalla raccolta dei registri esistenti nei singoli stati membri degli USA nel periodo in esame: 49 registri dei quali 44 del National Program of Cancer Registries (NPCR) e 5 del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program.

Il calcolo dell'incidenza effettuato in due fasce di età (0-19 anni, >20 anni) ha evidenziato, nel gruppo più giovane, un'incidenza di 5.13 casi per 100,000 persone/anno, mentre nel gruppo più anziano un'incidenza del 26.81 casi per 100,000 persone/anno. Il time trend di incidenza delle neoplasie cerebrali tra il 2005 e il 2009 non differisce significativamente, nel periodo esaminato, rispetto ad altre forme di neoplasia: 20.1 (2005), 20.5 (2006), 20.5 (2007), 20.9 (2008) e ancora 20.9 (2009), riferendosi alla popolazione censita negli USA nel 2000.

Inoltre, nel CBTRUS 2012 è emerso che la localizzazione più comune delle neoplasie del SNC, indipendentemente dall'età, siano le meningi (35.2%). Il 21%

dei tumori diagnosticati è localizzata anatomicamente a livello dei lobi frontale, temporale, parietale e occipitali del cervello; il 7.5% è localizzato anatomicamente nel cervelletto, nei ventricoli o nel tronco encefalico; la restante percentuale è divisa tra ipofisi, midollo spinale, cauda, nervi cranici. Il tipo istologico più frequentemente riscontrato è il meningioma che consta del 35.5% di tutti i tumori, seguito dal glioblastoma (15.8%). Globalmente i gliomi rappresentano il 29% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale e periferico e l'80% di tutti i tumori maligni del sistema nervoso. Gli astrocitomi (di vario grado) e il glioblastoma costituiscono il sottotipo istologico più numeroso rappresentando circa il 76% di tutti i tumori della serie gliale del SNC. L'incidenza di tutti i tumori del Sistema Nervoso Centrale è stata riscontrata essere maggiore tra i soggetti di età superiore agli 85 anni (75.27 per 100,000 persone/anno) ed è minore tra i soggetti dai 0-19 anni (5.13 per 100,000 persone/anno). Tuttavia, i modelli di distribuzione del tipo istologico all'interno dei gruppi differiscono sostanzialmente in base all'età, infatti i tassi di incidenza dell'astrocitoma pilocitico, o dei tumori a cellule germinali, o ancora dei medulloblastomi sono più elevati nelle classi di età più giovani per poi diminuire con l'avanzare dell'età; ciò è in contrasto con il meningioma il cui tasso di incidenza aumenta progressivamente con l'età.

In Europa, uno studio che raccoglieva i dati dei registri dei paesi scandinavi (Danimarca, Finlandia, Norvegia e Svezia) nel periodo 1974-2003. Ha riportato la presenza di 59.984 casi con diagnosi di neoplasia cerebrale (nello specifico gliomi e meningiomi) nel periodo considerato su una popolazione complessiva di oltre 16 milioni di persone di età compresa tra i 20 e i 79 anni e divisa per sesso e per fasce d'età (20-39, 40-59, 60-79 anni) (Deltour et al, 2009).

Analogamente, in Europa, sono stati recentemente pubblicati i dati del registro RARECARE (www.rarecare.eu) che raccoglie i dati di 70 singoli registri, nazionali e regionali, accreditati e aderenti al progetto, che tengono conto di tutti i tumori considerati rari (ovvero con un'incidenza inferiore a 6 per 100,000 abitanti). Il registro RARECARE rende noti i casi riscontrati nel periodo 1995-2002 e il corrispondente tasso di incidenza. L'incidenza dei tumori astrocitari del SNC è stata segnalata essere 4.80 per 100,000 abitanti mentre i tumori della serie oligodendrogliale presentano di un'incidenza di 0.35 per 100,000 abitanti.

I dati epidemiologici pubblicati sull'incidenza delle neoplasie maligne primitive del sistema nervoso centrale in Italia sono scarsi e derivano da registri non specificamente dedicati. L'Associazione Italiana dei Registri TUMori (AIRTUM), con cadenza annuale, a partire dal 2006, segnala l'incidenza e la mortalità dei tumori cerebrali in alcune province d'Italia tra le quali Trento, Parma, Varese,

Sassari, Napoli, Ferrara, Romagna, Reggio Emilia, Umbria, Torino, Veneto, Friuli V. Giulia, Salerno, Firenze e Prato, Macerata, Ragusa, Genova, Alto Adige, Modena, Biella. Nell'ultima pubblicazione del 2013 (con riferimento al periodo 2006-2009) è emersa un'incidenza di tumori cerebrali primitivi, a seconda dell'area geografica (nord, centro e sud), per gli uomini rispettivamente di 8.5, 8.7 e 8.5 per 100,000 persone/anno e per le donne rispettivamente di 5.9, 5.0 e 5.2 per 100,000 persone/anno.

La patologia neoplastica primitiva del SNC, pur essendo numericamente inferiore a neoplasie di altri organi e sistemi, è un problema medico e sociale rilevante per la elevata mortalità a breve e medio termine dei tumori maligni e per l'impatto spesso distruttivo sulla vita dei pazienti. Attualmente, tuttavia, si affacciano nuovi trattamenti farmacologici che, in associazione con la radioterapia ed il trattamento avulsivo, consentono di guardare al problema con prospettive migliori. La valutazione numerica e l'eventuale individuazione di fattori predisponenti e/o di rischio potrebbero condurre a modificare gli interventi sanitari e le azioni di politica sanitaria.

I gliomi maligni rappresentano circa il 70% dei circa 22.000 nuovi casi di tumori cerebrali maligni primitivi diagnosticati nei soli Stati Uniti ogni anno. L'incidenza annuale dei gliomi maligni è approssimativamente di 5 casi ogni 100.000

persone. Ogni anno più di 14.000 nuovi casi sono diagnosticati negli stati Uniti. I glioblastomi rappresentano il tipo istologico più comune costituendo circa il 60-70% di tali neoplasie; l'astrocitoma anaplastico è invece presente in una percentuale variabile dal 10 al 15%, nella restante percentuale possono infine annoverarsi l'oligodendroglioma anaplastico, l'oligoastrocitoma anaplastico e i tumori meno comuni quali l'ependimoma anaplastico e il ganglioglioma anaplastico. L'incidenza di queste neoplasie è aumentata notevolmente nelle ultime due decadi, soprattutto negli individui anziani, prevalentemente in seguito al miglioramento tecnologico delle metodiche radiologiche. I gliomi maligni sono il 40% più comuni negli uomini che nelle donne e due volte più frequenti negli individui di razza bianca rispetto agli stessi di razza nera. L'età media dei soggetti all'epoca della diagnosi è di 64 anni nel caso del glioblastoma e 45 anni nel caso del glioma anaplastico. Sebbene non risultino particolarmente comuni, i gliomi maligni sono associati ad un'elevata morbilità e mortalità. Nonostante un trattamento ottimale, la sopravvivenza mediana è di solo 12-15 mesi per soggetti con glioblastoma e di 2-5 anni per soggetti con glioma anaplastico (Fish et al, 2007).

La sopravvivenza è noto essere fortemente correlata all'età del paziente e al tipo istologico di tumore. Pazienti con glioblastoma multiforme (GBM) hanno

tassi di sopravvivenza più bassi in tutte le fasce di età ed i pazienti anziani hanno minore sopravvivenza rispetto ai pazienti più giovani. Tra i bambini, quelli diagnosticati prima dei 3 anni hanno dimostrato più bassi tassi di sopravvivenza rispetto ai tumori diagnosticati in età tra i 3 e i 14 anni. La sopravvivenza complessiva per i principali tumori cerebrali maligni non è migliorato molto dal 1970 (Legler et al., 1999), ma questo varia anche in base all'età e al tipo istologico.

In uno studio europeo sono stati trovati modesti guadagni in termini di sopravvivenza tra il 1975 e il 1995 per le persone di età inferiore ai 65 anni, ma praticamente nessun cambiamento nella sopravvivenza per i pazienti dai 65 anni in avanti. Pochi progressi sono stati compiuti in termini di sopravvivenza nel glioblastoma in 20 anni, il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con medulloblastoma è cresciuto del 20% nel periodo 1975-1995. Inoltre i tassi di sopravvivenza, a 5 anni, apparivano lievemente più alti per le donne con tumori primitivi maligni rispetto agli uomini (20% versus 17%) (Sant et al., 1998).

La posizione di un tumore e il grado di resezione chirurgica sono anche fattori predittivi generali di progressione e di sopravvivenza (Curran et al, 1993; Davis et al, 1999).

Anche i marcatori molecolari e genetici all'interno dei tumori possono avere un valore prognostico (Cairncross et al, 1998; Grotzer et al, 2001;. Hagel et al, 1999; Huncharek e Kupelnick, 2000; Mizumatsu et al, 1999; Simmons et al, 2001; Strojnik et al, 1999).

Negli ultimi anni sono stati mostrati complessi rapporti di sopravvivenza tra l'età dei pazienti e la caratteristiche di p53 e EGFR del tumore in 110 pazienti affetti da GBM. In generale, non vi era alcuna differenza nella sopravvivenza indipendentemente dal fatto che il tumore mostrasse iperespressione di EGFR, p53 o mutazioni di p53 (Simmons et al, 2001).

Tra i bambini con medulloblastoma o altri tumori primitivi di origine neuro ectodermica, quelli con più alto Ki-67 (MIB-1) mostravano statisticamente maggiore rischio di progressione e di morte. Un'altra importante considerazione per determinare la prognosi e la sopravvivenza è la progressione da tumori meno aggressivi o benigna a più aggressivi o maligni (Grotzer et al., 2001)..

Per quanto riguarda le esposizioni ambientali, gli studi futuri dovrebbero prestare maggiore attenzione sulla possibilità o meno che agenti sospetti

possono attraversare la barriera emato-encefalica (BEE) o raggiungere il SNC attraverso altre vie.

In una recensione di Bondy et al (1994) veniva ipotizzato che i tumori cerebrali primitivi si sviluppassero attraverso accumulo di alterazioni genetiche che consentono alle cellule di eludere i normali meccanismi di regolamentazione e di sfuggire alla distruzione dal sistema immunitario. Oltre a modifiche ereditate in cruciali geni che controllano il ciclo cellulare, come ad esempio TP53, agenti chimici, fisici e biologici possono causare danni al DNA e quindi sono sospettati essere teratogeni. Evidenziare gli errori genetici, molecolari e citogenetici in tumori primari del cervello è importante nella determinazione della loro patogenesi. Gli studi citogenetici e molecolari hanno mostrato similitudini nei glioblastomi e negli astrocitomi. Dal 5% al 40% dei glioblastomi e astrocitomi anaplastici mostrano amplificazioni di EGFR e mutazione, amplificazione del CDK4 o MDM2, delezione o mutazione di TP53, RB, o PTEN. Per gli astrocitomi, delezione o mutazione di TP53 nel 30% al 40% dei casi. Delezioni dei cromosomi 1p e 19q vengono evidenziate dal 40% al 90% dei casi di tumori oligodendrogliali. Il cromosoma 22 è soppresso in circa il 25-50% degli ependimomi. Circa il 20-30% degli astrocitomi pilocitici hanno delezione del cromosoma 17q. NF2 viene eliminato o mutato in circa il 40-50% dei

meningiomi o schwannomi e VHL viene deleto o mutato in circa il 15% dei tumori emangioblastici. Questa estrema sintesi sottolinea l'enorme eterogeneità di modifiche molecolari all'interno e tra i tipi istologici di tumori cerebrali primitivi. Una più precisa classificazione dei tumori cerebrali potrebbe essere sviluppata, rendendo possibile identificare gruppi di tumori che sono più omogenei rispetto agli attuali gruppi istologici con riferimento a fattori causali. Vi sono convincenti prove che alcuni geni ereditati possano aumentare fortemente il rischio di sviluppare tumori cerebrali primitivi. Il soggetto che eredita un gene o una anomalia cromosomica che aumenta notevolmente le probabilità di sviluppare un tumore si dice che abbia una predisposizione genetica. Alcune sindromi ereditarie quali la sclerosi tuberosa, la neurofibromatosi tipo 1 e 2, il carcinoma basocellulare, le sindromi che sviluppano polipi adenomatosi, sembrano porre una predisposizione genetica per le neoplasie encefaliche.

Mutazioni di TP53 sono state più frequentemente riscontrate in soggetti con gliomi multifocali, gliomi, tumori maligni primitivi o con una anamnesi familiare positiva per neoplasie primitive del SNC. Alterazioni di altri importanti regolatori del ciclo cellulare nei tumori, come p16, RB, e MDM2, sono infine in corso di valutazione. Sebbene una malattia che colpisca più generazioni in una

famiglia possa suggerire una eziologia genetica, l'esposizione comune agli agenti ambientali può essere cofattore responsabile di sviluppo della malattia. I rischi relativi segnalati di tumori cerebrali tra i membri di una stessa famiglia variano da circa 1 a 10 (Bondy et al, 1994; Hemminki et al, 2000; Malmer et al, 1999; Wrensch et al, 1997).

Le prove disponibili suggeriscono che solo una piccola percentuale di tumori primitivi del SNC è probabilmente dovuta agli effetti di mutazioni geniche. I ricercatori stanno cominciando a volgere la loro attenzione a polimorfismi di geni che potrebbero influenzare la suscettibilità a tumori cerebrali in concerto con esposizioni ambientali. Alterazioni genetiche che influenzino il metabolismo ossidativo, l'azione degli agenti cancerogeni, la capacità di riparazione del DNA, o l'alterazione della risposta immunitaria, sono i candidati che potrebbero verosimilmente spiegare la suscettibilità genetica delle neoplasie cerebrali e di altri tumori.

L'evidenza di sindromi genetiche, l'aggregazione familiare, l'interconnessione e la suscettibilità alla mutazione, suggeriscono inoltre la connessione genetica esistente tra queste sindromi e i gliomi: la neurofibromatosi di tipo 1 e 2 (NF1, 17q11; NF2 22q12), la sclerosi tuberosa (TSC1 9q34, 16p13 TSC2), il retinoblastoma (RB1, 13q14), la sindrome di Li-Fraumeni (TP53 17p13) e la

sindrome da amartomi multipli di Turcot (APC 5q21, hMLH1 3p21.3hMSH2 2p22-21, PMS2 7p22, PTEN 10q23.3) sono solo alcune delle sindromi esistenti correlate con neoplasie del SNC. Cause genetiche dei tumori cerebrali, a parte ben note sindromi, devono ancora essere chiarite; tuttavia risulta chiara l'evidenza della correlazione di alcuni tumori cerebrali con determinati ceppi familiari.

Esiste un certo numero di polimorfismi in relazione ai gliomi, più comunemente basati su geni implicati nella riparazione del DNA, nel metabolismo, nel funzionamento del sistema immunitario. Sebbene alcuni risultati promettenti, troppi pochi studi sono stati condotti al momento. Geni ampiamente studiati sono quelli implicati nella riparazione del DNA a causa della loro importanza nel mantenere l'integrità genomica. Gliomi o sottotipi di gliomi sono stati significativamente associati con varianti in ERCC1 e ERCC2, il gene GLTSCR1 (di funzione sconosciuta), PRKDC (conosciuto anche come XRCC7), MGMT, e, più recentemente, CHAF1A. Recentemente, un polimorfismo nella BRIP-1 è stato associato a meningioma e una interazione significativa è stata trovata tra le radiazioni e ciclina D1 e p16 SNPs. La maggior parte dei gliomi presentano disregolazione di p53 attraverso mutazione o altro meccanismo ignoto.

È noto che i tumori cerebrali maligni ed i gliomi, in particolare, sono caratterizzati, tra l'altro, da una neovascolarizzazione e neoangiogenesi esuberanti, che rappresentano un evento chiave per la crescita e la progressione tumorale. Purtroppo, i meccanismi fisiopatologici alla base di tale comportamento rimangono poco chiari. Uno degli eventi potrebbe essere quello di una co-opzione dei vasi da parte delle cellule tumorali con induzione dell'espressione di fattori che inducono apoptosi ed involuzione cellulare che, da ultimo, provocano necrosi ed ipossia. Ma proprio tale necrosi ed ipossia comportano l'induzione di fattori angiogenetici associati alla induzione di rilascio del VEGF (vascular endothelial growth factor) da parte delle cellule tumorali nella zona peri-necrotica. Questi fattori innescano una serie di processi regolatori che da ultimo portano alla neovascolarizzazione tumorale, crescita e progressione tumorale e resistenza alla terapia. Le poche consolidate cause esogene ambientali di glioma sono iatrogene, o dovute ad alte dosi di radiazioni ionizzanti o di farmaci chemioterapici. Fattori genetici possono determinare il grado di rischio di tali esposizioni. Studi di citogenetica e di ibridazione genomica di gliomi hanno permesso di dimostrare che cambiamenti del numero di copie (Delezioni, amplificazioni, espansioni) in diverse regioni cromosomiche che porta ad eliminazioni e perdita in eterozigosi di geni

oncosoppressori, o l'amplificazione di geni coinvolti nella nascita o progressione del tumore, sono in grado di dare avvio alla cancerogenesi. Le mutazioni puntiformi più frequentemente osservate in questi processi includono delezioni nei cromosomi 1p, 9, 10 e 11, o la perdita dei cromosomi 13, 19 e 22 dove sono codificati alcuni noti geni oncosoppressori o oncogeni. Questi indicano anche una sostanziale eterogeneità di espressione genetica all'interno della stessa neoplasia o tra i vari gruppi di tumori; in aggiunta a queste differenze istologiche, il GBM può essere ulteriormente separato in GBM "secondario" per identificare una neoplasia che è evoluta da tumore di grado inferiore e GBM "primario" o "de novo", senza un precursore evidente. È interessante notare che mutazioni TP53 hanno correlazione con i tipi di GBM secondari, amplificazioni EGFR sono più spesso correlate a insorgenza di GBM de novo. Alcune discrepanze tra studi caso-controllo supportano una serie di cause ipotizzando che per i tumori astrocitari sono implicati diversi meccanismi. Pertanto, la tipizzazione molecolare è probabile che sia utile in futuro come coadiuvante all'istologia per la classificazione del tumore (Bondy et al, 1994).

Anche alcune forme e dosi di radiazioni ionizzanti sono generalmente accertate come causa di tumori cerebrali mentre su campi elettromagnetici o Radio frequenze cellulari l'associazione dell'esposizione a questi tipi di radiazioni non

ionizzanti e lo sviluppo di neoplasie del SNC rimane incerto (al riguardo studi sono ancora in corso).

Studi recentemente pubblicati suggeriscono che le esposizioni a campi elettromagnetici residenziali possono deprimere i livelli notturni normali di produzione di melatonina, e la melatonina è pensato possa avere effetti oncostatica (Davis et al, 2001; Levallois et al, 2001).

Molti sono stati gli studi di associazioni di tumori primari del cervello con agenti chimici e fisici. Nonostante decenni di ricerca, l'unico agente ambientale che è definitivamente associata al rischio di tumore al cervello sono le radiazioni ionizzanti. Rischi specifici da neurocarcinogenesi devono ancora essere identificati. I primi studi sono stati focalizzati sui composti nitrici, gli idrocarburi policiclici, gli idrocarburi aromatici a causa della loro capacità di indurre tumori al cervello in modelli animali, ma altri studi devono ancora collegare definitivamente tumori cerebrali alle esposizioni verso neurocarcinogeni come questi o altri composti (idrocarburi alifatici e aliciclici, cloruro di metilene, mercurio, glicerolopoliglicidilici, bifenili policlorurati). Le osservazioni di un'associazione tra acqua potabile e tumori al cervello suggeriscono che l'ingestione di un contaminante ambientale ha rilevanza a causa forse da fonti di cloruro come cloroetano, un sottoprodotto di trattamento dei liquami e

delle acque reflue, o contaminazione con nitrati/nitriti in acqua potabile. Inoltre, uno studio professionale ha segnalato un rischio elevato di glioma, in particolare gliomi di basso grado, associato con l'esposizione a "Metalli" . Il cadmio, ad esempio, è un cancerogeno di tipo I, associata a neoplasia del polmone umano, renale, della vescica, della mammella, fegato, e tumori allo stomaco ed è al primo posto tra i metalli sospetti per i tumori del cervello; è comunemente utilizzato nella produzione di beni di consumo comuni: le principali fonti di esposizione personale sono l'occupazione, il fumo, e la dieta.

Il Piombo ampiamente presente nell'ambiente è classificato come un probabile fattore cancerogeno umano, anche se le prove sono deboli per CNS tumori. La maggior parte degli studi di esposizioni umane al Piombo, segnalano la tossicità a carico dei cromosomi e l'interferenza con la riparazione del danno al DNA che porta ad un aumento in vitro di mutagenicità.

Gli studi sugli animali hanno indicato come neurocarcinogenici principalmente i composti nitritici. L'esposizione dei genitori a questi composti, così come l'esposizione perinatale può causare danni al DNA che potrebbero giocare un ruolo nello sviluppo del tumore cerebrale. L'esposizione fetale produce più tumori negli animali che l'esposizione post-natale. Poiché lo sviluppo del tumore può diventare evidenti solo tempo dopo l'esposizione, è concepibile

che tumori ad insorgenza nell'età adulta potrebbero derivare da un'esposizione prenatale o postnatale precoce. Gli agenti Ossidanti producono danno al DNA in modo cumulativo, e il danno è meno facilmente riparato con l'età. Essi derivano da fonti endogene che includono la normale respirazione aerobica, l'ossido di azoto prodotto quando le cellule combattono le infezioni, ossidanti sottoprodotti della citocromo P450 (Berleur e Cordier, 1995; Preston-Martin e Mack, 1996).

Per quanto concerne la correlazione con il sistema immunitario alcuni studi indicano che esiste un'associazione inversa tra le allergie e i gliomi: i casi di diagnosi di glioma erano più bassi nei soggetti con elevati livelli sierici di IgE rispetto ai controlli (dato non sempre confermato dagli studi condotti). Alcune associazioni evidenti sono state segnalate per un polimorfismo IL13 e di un aplotipo IL4R, entrambe collegate con l'allergia. È risaputo che l'immunologia tumorale è basata su una immunità cellulo-mediata, cioè da meccanismi che sono controllati da Th1-CD4+ cells. Tuttavia i gliomi sono noti per esprimere elevate quantità di citochine che inibiscono l'immunità sia Th1 e Th2 e sono secrete da cellule CD4+. Elevati livelli di IgE (es. esacerbazioni asmatiche) hanno un effetto antinfiammatorio che inibirebbe lo sviluppo precoce dei gliomi bloccando l'attivazione delle cellule T e l'angiogenesi, meccanismi che possono

essere esaltati dall'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e che sono stati legati ad un minor rischio di glioma.

Istopatologia

La diagnosi istopatologica di glioma rientra, ancora oggi, in una delle aree più difficili della neuro-oncologia. Infatti, i criteri diagnostici cambiano insieme al progresso delle nostre conoscenze sul comportamento biologico ed i markers cellulari di tali neoplasie. Una sicura conferma neuropatologica è resa difficile in seguito alla diffusione delle metodiche di biopsia stereotassica che permettono di ottenere, per lo studio neuropatologico, piccoli frammenti di tessuto neoplastico, non sempre rappresentativi dell'intero tessuto neoplastico di provenienza. La diagnosi istopatologica *non* sempre è predittiva di un dato comportamento biologico, che può variare da paziente a paziente.

I gliomi, in particolare, sono tumori istologicamente eterogenei che derivano dalla glia. La classificazione della World Health Organization (WHO) si basa sul quadro istologico e pertanto distingue quattro gradi prognostici: grado I (astrocitoma pilocitico), grado II (astrocitoma diffuso), grado III (astrocitoma anaplastico), grado IV (glioblastoma). Il grado III e il grado IV sono considerati gliomi maligni. L'astrocitoma anaplastico è caratterizzato da un'aumentata cellularità, atipia nucleare e attività mitotica intensa. Il glioblastoma, invece, presenta nel suo contesto aree di proliferazione micro vascolare, aree di necrosi, o entrambe. Varianti poco comuni del glioblastoma includono il

gliosarcoma, che contiene in prevalenza elementi sarcomatosi; il glioblastoma a cellule giganti, nel cui contesto sono apprezzabili elementi multi nucleati; il glioblastoma a piccole cellule, associato ad amplificazione dell' Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR); e infine il glioblastoma con elementi di oligodendroglia, associato generalmente ad una prognosi migliore del glioblastoma standard. I gliomi maligni contengono tipicamente insieme elementi tissutali neoplastici e stromali che contribuiscono alla loro eterogeneità istologica e al differente *outcome*.

Manifestazioni cliniche

I soggetti con gliomi maligni possono presentarsi con sintomatologia variabile, inclusa cefalea, crisi epilettiche, deficit neurologici focali, stato confusionale, perdita di memoria e alterazioni comportamentali. Sebbene la classica cefalea dovuta ad un aumento della pressione endocranica è più severa al mattino e può svegliare il paziente dal riposo notturno, la maggior parte dei pazienti presenta cefalea indistinguibile dalla cefalea tensiva. Quando severa, tale sintomatologia può associarsi a nausea e vomito.

Quadri neuroradiologici

Le sequenze convenzionali di Risonanza magnetica con contrasto sono generalmente sufficienti per stabilire la natura di una neoplasia cerebrale della serie gliale. Nonostante ciò, talvolta effettuare la classificazione e il *grading* di una neoplasia cerebrale risulta essere difficoltoso anche con le metodiche convenzionali. Tali metodiche forniscono importanti informazioni circa la presa di contrasto della lesione, l'edema perilesionale, le dimensioni della neoplasia, l'eventuale presenza di emorragia, necrosi, l'effetto massa, tutti elementi importanti e utili per stabilire l'aggressività del tumore e il suo grado. Dean (1990) stabilì come l'effetto massa e la necrosi fossero i due più importanti fattori predittivi di gradazione del tumore cerebrale. Ciononostante, di solito un glioma di alto grado può essere facilmente confuso con un glioma di basso grado quando questo presenta minimo edema perilesionale, scarsa o nulla presa di contrasto, nessuna necrosi e nessun effetto massa. Allo stesso modo, anche i gliomi di basso grado possono talvolta mostrare segni caratteristici della stessa controparte di alto grado ed essere conseguentemente confusi come neoplasie di alto grado. Le metodiche RM convenzionali, comunque, forniscono prontamente evidenze circa la presa di contrasto della lesione, dovuta ad una rottura della barriera emato-encefalica, spesso associata con

tumori di grado elevato. La captazione di mezzo di contrasto da sola, comunque, non sempre risulta accurata nello stabilire il grado del tumore, infatti almeno un quinto dei glioblastomi multiformi non capta mezzo di contrasto. L'iperintensità peritumorale, nelle sequenze T2-pesate convenzionali della RM, non è specifica in quanto rappresenta l'infiltrazione del tumore, l'edema vasogenico o entrambi. Inoltre, le metodiche convenzionali di RM non apportano informazioni utili circa la fisiologia tumorale o ancora la microvascolarizzazione, l'angiogenesi, le aree di micro necrosi o la cellularità, fattori questi indispensabili per determinare il grado e l'aggressività della neoplasia. A tal proposito le tecniche avanzate di RM quali la perfusione e la spettroscopia stanno progressivamente acquistando più importanza nello studio dei tumori cerebrali. Il parametro rCBV (relative Cerebral Blood Volume) è stato dimostrato correlarsi direttamente con il grado del tumore e con i reperti istologici di aumentata vascolarizzazione tumorale. Le sequenze in diffusione per misurare la permeabilità vasale e quelle di perfusione per misurare il volume ematico cerebrale, sono sempre più utilizzate anche per valutare la risposta e il monitoraggio della terapia. La spettroscopia di Risonanza Magnetica, invece, rileva i livelli dei metaboliti e può aiutare a differenziare la neoplasia dalla necrosi o dalle lesioni benigne. Nei soggetti con gliomi maligni,

questa metodica mostra tipicamente un incremento del picco di colina (dovuto ad un incremento del turn-over di membrana) e una riduzione del picco dell' N-acetylaspartato (dovuto ad una diminuzione della cellularità neuronale) se confrontato con quanto riscontrato nelle zone del cervello. La Risonanza Magnetica Funzionale, infine, può essere d'ausilio nel definire la relazione tra le aree del linguaggio e il tumore e pertanto può indirizzare l'intervento chirurgico. La PET (Positron-emission tomography) che usa isotopi quali il ^{18}F -fluorodesossiglucosio, la ^{18}F -fluoro-L-timidina, la ^{11}C -metionina e il 3,4-diidrossi-6- ^{18}F -fluoro-L-fenilalanina è stata recentemente valutata per la sua reale efficacia nella diagnosi e nel monitoraggio della risposta alla terapia. Nel 40% dei casi, gli studi RM eseguiti nel primo mese dopo la radioterapia mostrano un incremento nella captazione del mezzo di contrasto. Nel 50% di questi casi, l'incremento di captazione riflette un transitorio aumento della permeabilità vasale quale risultato della radioterapia, fenomeno noto col nome di "pseudoprogressione", che aumenta nel tempo. La capacità di escludere un transitorio effetto delle pseudoprogressione della neoplasia può essere molto difficoltoso all'inizio, persino con le tecniche radiologiche più avanzate.

Principi di trattamento

Le decisioni riguardanti l'aggressività del trattamento chirurgico di un tumore cerebrale primitivo sono complesse e dipendono da:

1. Età e indice Karnofsky del paziente;
2. Vicinanza della neoplasia all'area del linguaggio;
3. Probabilità di ridurre quanto più possibile "l'effetto massa";
4. Aggredibilità della neoplasia (inclusi il numero e la localizzazione delle lesioni);
5. In pazienti con recidiva di neoplasia, il tempo trascorso dall'ultimo intervento chirurgico.

Le opzioni chirurgiche includono la biopsia stereotassica, la biopsia aperta, il *debulking*, la resezione subtotale o la *gross total resection* (resezione subtotale) dove possibile. La diagnosi anatomopatologica è delicata e spesso difficile da stabilire accuratamente; pertanto quanto più tessuto può essere inviato all'anatomopatologo, tanto più risulterà essere accurata la diagnosi. L'esperienza dell'anatomopatologo è altresì importante ed è altamente raccomandato che il prelievo tissutale sia valutato da personale esperto. In

aggiunta, una RM post-operatoria, con o senza contrasto, deve essere eseguita nelle 24-72 ore successive all'intervento per stabilire l'eventuale residuo di malattia dopo l'intervento chirurgico.

L'approccio radioterapico può essere, invece, molteplice nei pazienti con neoplasia cerebrale primitiva. Esso include la brachiterapia, la radioterapia stereotassica frazionata e la radiochirurgia stereotassica. La radioterapia frazionata esterna rappresenta l'approccio più comunemente usato. La radioterapia dei pazienti con tumore cerebrale primitivo generalmente interessa unicamente la lesione stessa e i suoi margini. La regione soggetta a radioterapia è comunemente definita come la zona che mostra anomalità nelle sequenze T2 pesate più 1-2 cm di margine di sicurezza. La dose delle radiazioni dipende, infine, dall'istotipo della neoplasia.

I gliomi di alto grado infiltrano generalmente il tessuto sano circostante e frequentemente sconfinano attraverso la linea mediana per interessare la regione contro laterale dell'encefalo. Pazienti con queste neoplasie di solito presentano segni e sintomi di ipertensione endocranica, crisi comiziali o segni neurologici focali correlati con la dimensione e la localizzazione del tumore e dell'edema perilesionale associato. Tali neoplasie spesso non hanno emorragia

associata o calcificazioni, ma presentano considerevole edema ed effetto massa nelle indagini neuro radiologiche.

E' molto difficile valutare i risultati della terapia usando metodiche neuroradiologiche standard quali la TC o la RM poiché l'estensione e la distribuzione del mezzo di contrasto, l'edema e l'effetto massa sono più conseguenza dell'integrità della barriera emato-encefalica piuttosto che delle dimensioni del tumore. Inoltre, altri fattori che incrementano l'alterazione della barriera ematoencefalica (come la chirurgia, le radiazioni e il dosaggio dei corticosteroidi) possono mimare la progressione della neoplasia mediante o un incremento della captazione del mezzo di contrasto o mediante anomalie nelle sequenze T2 pesate o mediante l'effetto massa. I più importanti fattori prognostici nei pazienti con gliomi di alto grado sono il tipo istologico, l'età, l'indice Karnofsky, tipo e durata dei sintomi ed estensione della resezione chirurgica.

Scopo del lavoro

Scopo primario del nostro studio è di valutare l'incidenza delle neoplasie primitive maligne del sistema nervoso centrale nella regione Puglia, evidenziando le eventuali correlazioni esistenti con la distribuzione della popolazione (tra varie aree, ad es. quelle rurali e quelle industrializzate), le fasce d'età, il sesso, la localizzazione anatomica, lo stile di vita, l'attività lavorativa, ed il tipo istologico.

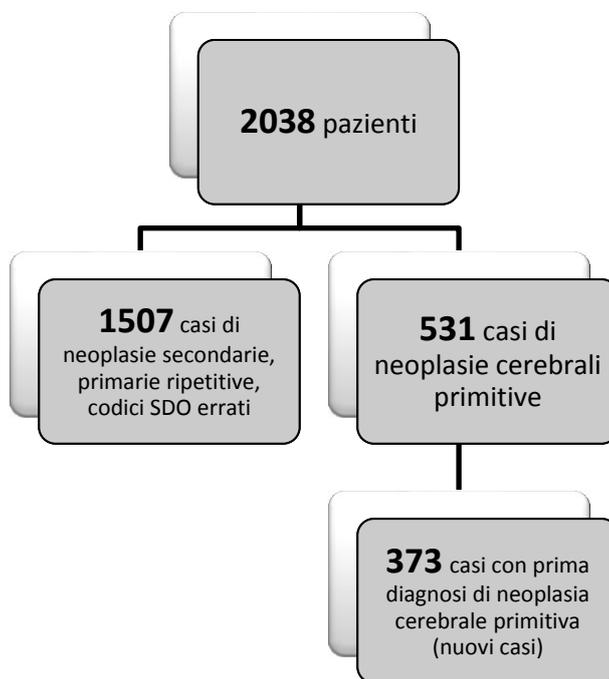
Il nostro studio è stato inoltre eseguito con la prospettiva di creare, nell'ambito del Registro Regionale Pugliese dei tumori, una sezione che consideri, in modo più approfondito, anche i tumori cerebrali.

Materiali e Metodi

Si tratta di uno studio retrospettivo basato sull'analisi delle cartelle cliniche riferentesi a ricoveri effettuati per patologia tumorale del Sistema Nervoso Centrale nel periodo 2005-2009 nella Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia e nell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo, unici ospedali nella provincia di Foggia in cui sono presenti i reparti di Neurologia e Neurochirurgia. I soggetti sono stati individuati sulla base delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) utilizzando i seguenti codici ICD9-CM: 191.0-9 (tumori maligni dell'encefalo per sede anatomica); 192.0-9 (tumori maligni di altre sedi del sistema nervoso); 225.0-9 (tumori benigni dell'encefalo e di altre parti del sistema nervoso); 237.0-9 (tumori di comportamento incerto delle ghiandole endocrine e del sistema nervoso) sia come diagnosi principale, sia come 2^a, 3^a, 4^a e 5^a diagnosi. Sono stati individuati, quindi, 2038 pazienti. Lo studio delle cartelle cliniche ha portato ad eliminare 1507 casi in cui la diagnosi non era rappresentata da una neoplasia primitiva del sistema nervoso oppure la cui diagnosi di dimissione non corrispondeva a quella codificata dall'ICD9-CM o ancora che non risultavano residenti nella provincia di Foggia. In 531 casi era riportata la diagnosi di neoplasia cerebrale primitiva. Di questi sono stati considerati per lo studio 373

casi di pazienti con nuova diagnosi di neoplasia cerebrale primitiva (figura 1). Per ogni paziente è stata compilata una scheda in cui venivano rilevati i seguenti dati: genere, data di nascita, luogo di residenza, diagnosi istologica (ove presente); localizzazione anatomica della neoplasia, indagine neuroradiologica effettuata (se TC o RM) ed eventuale ipotesi diagnostica basata sulla morfologia della neoplasia; eventuale intervento chirurgico cui il paziente è stato sottoposto e tipologia dello stesso (totale o parziale), sintomatologia d'esordio e data di esordio. È stata quindi eseguita un'analisi epidemiologica descrittiva. La definizione istologica e radiologica delle neoplasie del sistema nervoso centrale sono state effettuate secondo l'ultima revisione della classificazione proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2007.

Fig. 1: Flow-chart dello studio



Risultati

Nel periodo compreso dal 2005 al 2009, la popolazione residente nella provincia di Foggia ammontava complessivamente a 3.417.391 abitanti. Nello stesso periodo abbiamo individuato 531 pazienti affetti da neoplasie cerebrali primitive. L'incidenza (o rischio incidente) nel corso dei 5 anni ha dimostrato un trend in diminuzione essendo risultata più elevata durante il primo anno di rilevazione (2005) per poi diminuire nel corso degli anni successivi rimanendo costante negli ultimi 2 anni di rilevamento (figura 2). Dei 531 pazienti sono stati inoltre selezionati 373 (174 M e 199 F: 46.6% e 53.4% rispettivamente) nuovi casi di neoplasie cerebrali primitive sempre nel quinquennio 2005-2009. Il tasso di incidenza totale è risultato di 10.9 nuovi casi ogni 100.000 abitanti residenti (I.C. 95% 9.80-12.02) così divisi: uomini 10.4 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (I.C. 8.87-11.97); donne 11.4 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (I.C. 9.80-12.97). Di tutti i soggetti selezionati, solo il 37% (138 soggetti), al momento della dimissione dal reparto di degenza, presentavano il referto dell'esame istologico della neoplasia da cui erano affetti (figura 6); tra questi 90 (65.2%) appartenevano alla serie astrocitaria, 14 (10.1%) alla serie oligodendrogliale, 3 (2.2%) alla serie embrionale, 29 (21%) alla serie meningea, 1 (0.7%) alla serie ependimale ed infine 1 alla serie ematopoietica (0.7%). Tutti i 373 soggetti dello

studio sono stati sottoposti ad indagini neuro radiologiche. Di questi, però, solo 292 (78.3%) sono stati sottoposti ad RM encefalo con e senza mdc, ricordando come lo studio morfologico con utilizzo di immagini pesate in T1, prima e dopo mezzo di contrasto, e in T2 sia considerato il gold standard per la diagnosi dei tumori cerebrali, anche se non è infrequente il riscontro di discrepanze tra reperti RM e risultati anatomo-patologici. Da tutte le indagini neuro radiologiche effettuate (RM e TC con e senza mdc), è stato possibile, mediante lo studio delle immagini stesse, ipotizzare l'origine tissutale della neoplasia (es. appartenente alla serie astrocitaria, oligodendrogliale, etc) e il comportamento della stessa (più o meno aggressivo): 176 (47.2%) astrocitari, 30 (8%) oligodendrogliali, 3 (0.8%) embrionali, 152 (40.8%) meningei, 3 (0.8%) ependimali, 3 (0.8%) ematopoietici, 3 (0.8%) dei plessi e infine 3 (0.8%) di origine neuronale (figura 7). Dei 373 pazienti solo 135 (36.2%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per resezione della neoplasia, di questi 23 (17%) parziale e i restanti 112 (83%) totale o apparentemente totale. E' stata inoltre calcolata l'età media di insorgenza della neoplasia. Al riguardo però occorre ricordare come l'esordio clinico di alcune delle neoplasie considerate (in particolare astrocitoma pilocitico e medulloblastoma) sia correlato all'età, pertanto si rende necessario un distinguo sulla base del quadro

neuroradiologico della neoplasia stessa al fine di poter considerare correttamente l'età media di insorgenza del tumore (figura 8). Stessa distinzione si renderà necessaria se si prende in considerazione la sintomatologia d'esordio. Infatti alcune neoplasie, in virtù del loro tropismo per determinati istotipi cellulari, sono localizzate esclusivamente in determinate zone del sistema nervoso (es. serie meningeo) determinando, in tal modo, un ben precisa sintomatologia correlata alla sede anatomica ove è localizzata (figura 9).

Discussione

Il nostro studio è stato eseguito con la prospettiva di creare, nell'ambito del registro dei tumori della regione Puglia, una sezione dedicata alle neoplasie cerebrali.

L'attività di registrazione delle patologie neoplastiche è iniziata negli anni '40-'60 in Europa settentrionale portandosi anche nelle nazioni dell'Europa meridionale a partire dagli anni '70: questo è il periodo che ha visto la nascita dei registri tumori in Italia settentrionale sotto la spinta dei radicali cambiamenti degli stili di vita dovuti al passaggio della civiltà contadina a quella industriale che ha invaso le regioni del Nord e che ha determinato un notevole aumento nel tempo dell'incidenza della neoplasie.

Al momento, sono pochi i registri esistenti circa i tumori cerebrali. Eccezion fatta per i paesi scandinavi e il registro CBTRUS esistente negli Stati Uniti, in Italia gli unici registri esistenti riguardano poche e isolate province prevalentemente del centro-nord Italia (Trento, Parma, Varese, Sassari, Napoli, Ferrara, Reggio Emilia, Torino, Salerno, Firenze, Prato, Macerata, Ragusa, Genova, Modena, Biella) ed altrettante, poche, regioni (Romagna, Umbria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Alto Adige) sempre in prevalenza del nord Italia.

In particolar modo, per quanto riguarda la nostra nazione, i dati elencati e non pubblicati su riviste indicizzate, si riferiscono a rapporti inerenti il periodo di osservazione 2006-2013 (come emerso dall'attività dei Registri tumori accreditati dall'AIRTUM, per provincia).

Ancor più nel dettaglio, nella nostra regione il registro tumori negli anni 2003-2010 mostra un grado di avanzamento a macchia di leopardo, risultando terminato solo in alcune province (soprattutto Taranto e Lecce) e solo per pochi anni.

Non è stato possibile calcolare la prevalenza poiché tale misura prevede la presenza del tasso di sopravvivenza, elemento che non è stato possibile calcolare nel nostro studio. Analogamente anche nel registro tumori AIRT è stata unicamente calcolata l'incidenza, poiché la prevalenza è condizionata sia dalla frequenza con cui ci si ammala, sia dalla durata della malattia: tumori meno frequenti ma a buona prognosi tendono a essere rappresentati nella popolazione più di tumori molto frequenti ma caratterizzati purtroppo da una breve sopravvivenza. Nonostante ciò la prevalenza è un indicatore molto importante per la programmazione della sanità pubblica, perché permette di stimare la domanda complessiva rivolta al Sistema Sanitario da parte di pazienti in fasi diverse della storia di malattia. In considerazione di tale importanza, noi

abbiamo ritenuto opportuno valutare il parametro della prevalenza dei tumori cerebrali che, sebbene tra i meno frequenti tra tutte le neoplasie, sono gravati da un tasso di mortalità (almeno per alcuni vedi gliomi ad alto grado di malignità) più elevato rispetto ad altre neoplasie localizzate in altri apparati.

Nella nostra osservazione il tasso di incidenza emerso è risultato per gli uomini di 10.4 nuovi casi l'anno ogni 100.000 abitanti e di 11.4 ogni 100.000 abitanti per le donne, entrambi non paragonabili ai dati emersi dallo studio AIRT poiché nel registro AIRT non sono stati presi in considerazione i tumori della serie meningea (notoriamente più frequenti nel sesso femminile). Escludendo tali tumori i dati risultano i seguenti: 6.47 nuovi casi per 100.000 abitanti (IC 95% 5.61-7.32) complessivamente così divisi: 7.90 per 100.000 abitanti negli uomini (IC 95% 6.56-9.25), 5.09 per 100.000 abitanti nelle donne (IC 95% 4.03-6.15), in linea con i dati emersi dal registro AIRT.

L'andamento dell'incidenza di tutte le neoplasie del SNC nel corso del tempo ha mostrato una riduzione progressiva nel corso dei 5 anni di studio, dato in controtendenza rispetto a quanto emerso dal registro AIRT dove invece si osserva un incremento dell'incidenza.

Osservando la distribuzione per sesso delle neoplasie cerebrali invece si osserva una maggiore rappresentazione delle stesse, sia per gli uomini che per le donne, nelle fasce d'età intermedio-avanzate ovvero dai 60 agli 89 anni d'età raggiungendo il picco nella fascia 75-79 anni d'età per gli uomini e 70-74 anni per le donne. Questo dato è identico al dato emerso dal registro tumori AIRT (periodo di osservazione 1988-2002, dati pubblicati nel 2006) nonostante nel nostro studio siano stati presi in esame anche i tumori cerebrali caratteristici dell'infanzia quali gli astrocitomi pilocitici e i medulloblastomi e i tumori della serie meningea (figura 3).

Al netto dei meningiomi, la distribuzione per sesso ed età si modifica lievemente per il sesso maschile raggiungendo il picco nella fascia 65-69 anni rimanendo invece imm modificata per il sesso femminile con il picco nella fascia 70-74 anni (figura 4). Calcolando, invece, l'incidenza per fasce d'età, si può notare come sia massima, sia per gli uomini che per le donne, nella terza età, raggiungendo il picco per gli uomini nella fascia 65-69 (rimanendo comunque persistentemente elevata fino alla fascia 75-79 per poi decrescere), e per le donne nella fascia di età 70-74. Tali dati sono concordi con lo studio AIRTUM (2006) per quanto riguarda il genere femminile, risultano invece parzialmente discordanti per il genere maschile in quanto anticipano il picco d'incidenza alla

fascia di età 65-69 pur mantenendosi elevati fino alla fascia d'età 75-79 (come accade nel registro AIRTUM 2006) (figura 5).

Valutando le distribuzioni esistenti tra le diagnosi basate su referti anatomopatologici e quelle basate sul solo quadro neuroradiologico è evidente la differenza esistente in percentuale tra i tumori della serie meningea e quelli della serie astrocitaria. Questi dati non sono paragonabili al registro AIRT in quanto i meningiomi in tale registro non sono stati inclusi. Nel nostro studio invece tale differenza è risultata evidente ed è spiegabile dal fatto che non sempre i meningiomi sono soggetti ad intervento chirurgico, e quando lo sono raramente sono sottoposti ad esame istopatologico. Viceversa i tumori della serie gliale-astrocitaria (salvo rare eccezioni) sono molto frequentemente asportati o biopsizzati e comunque nella quasi totalità de casi sottoposti ad esame istopatologico poiché seguiti da chemio e/o radioterapia mirata.

Anche per quanto riguarda la data dell'esordio clinico delle neoplasie cerebrali il registro AIRT non mostra dati specifici, riferendo come ci siano unicamente neoplasie cerebrali caratteristiche dell'età infantile o, viceversa, dell'età adulta. Analogamente anche la sintomatologia d'esordio rappresenta un dato unico, non paragonabile con il registro AIRT essendo assente in quest'ultimo.

Conclusioni

In generale dai dati raccolti, se paragonati all'unico registro esistente in Italia (e quindi al netto dei meningiomi), possiamo affermare che il tasso di incidenza dei tumori cerebrali nella nostra provincia (6.47 nuovi casi per 100.000 abitanti, IC 95%) risulta essere sovrapponibile a quanto emerso nel registro AIRT con, però, una dato sostanziale ovvero che il tasso di incidenza del capoluogo inteso come città di Foggia risulta essere superiore a quello di tutti gli altri comuni (8.97 per 100.000 abitanti, IC 95% 6.85-11.09). Viceversa nei centri con numero di abitanti inferiore si ha generalmente un netto calo del tasso di incidenza dei tumori cerebrali primitivi (a San Severo, ad esempio risulta di 3.95 per 100.000 abitanti IC 95% 1.61-6.28) con rare eccezioni. Anche il rischio cumulativo calcolato per comune ha mostrato come non vi siano differenze tra i vari centri che possano essere imputabili a specifici fattori. Ciò dimostrerebbe ancora una volta l'eziologia multifattoriale dei tumori cerebrali primitivi, in quanto dai primi dati esaminati non emergerebbe una correlazione con le zone o con fattori ambientali particolari.

Questo poiché dei centri dove l'inquinamento ambientale è più elevato: SYNDIAL (ex ENICHEM) a Manfredonia, ripetitori televisivi nei dintorni del comune di San Giovanni Rotondo e presenza del parco eolico a Lucera, il tasso

di incidenza non presenta, almeno per i primi due centri, differenze significative rispetto al tasso di incidenza cumulativo del nostro studio: Manfredonia 6.98 per 100.000 abitanti (IC 95% 3.92-10.05); San Giovanni Rotondo 4.50 per 100.000 abitanti (IC 95% 0.9-8.10); 9.76 per 100.000 abitanti invece per Lucera (IC 95% 5.12-14.4).

Nel caso specifico della città di Lucera il dato emerso non è, almeno per quanto ci è noto, spiegabile con fattori particolari.

Anche la distribuzione per età dei tumori cerebrali è sovrapponibile a quanto emerso nel registro AIRT.

Al contrario, i dati restanti raccolti rappresentano invece una novità circa il registro tumori AIRT, in quanto in tale registro, essendo più generico e riferendosi quindi ai tumori in generale, non è focalizzata l'attenzione solo sui tumori cerebrali non ampliando quindi tale discorso nella sua particolarità.

Table e figure

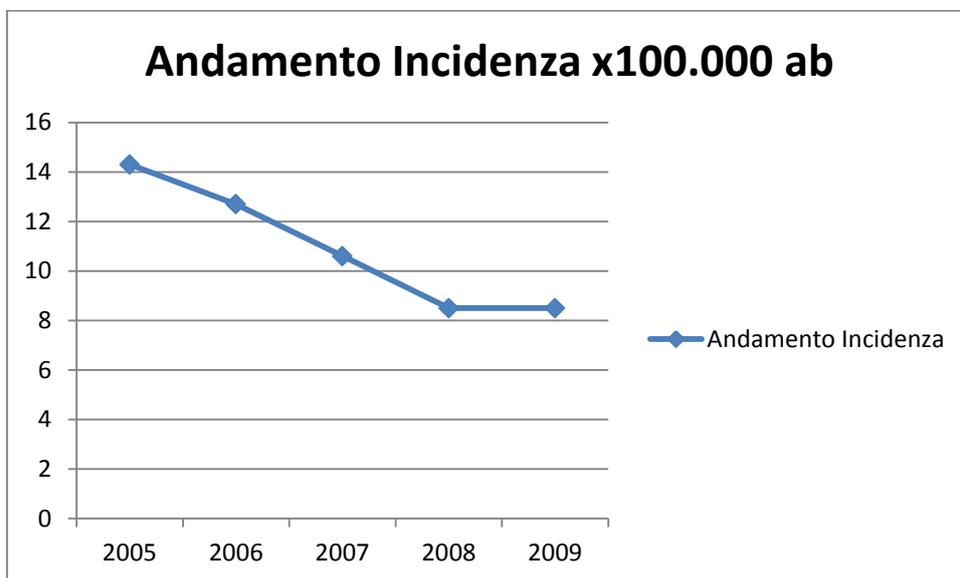


Fig. 2: Andamento del tasso di incidenza per 100.000 abitanti.

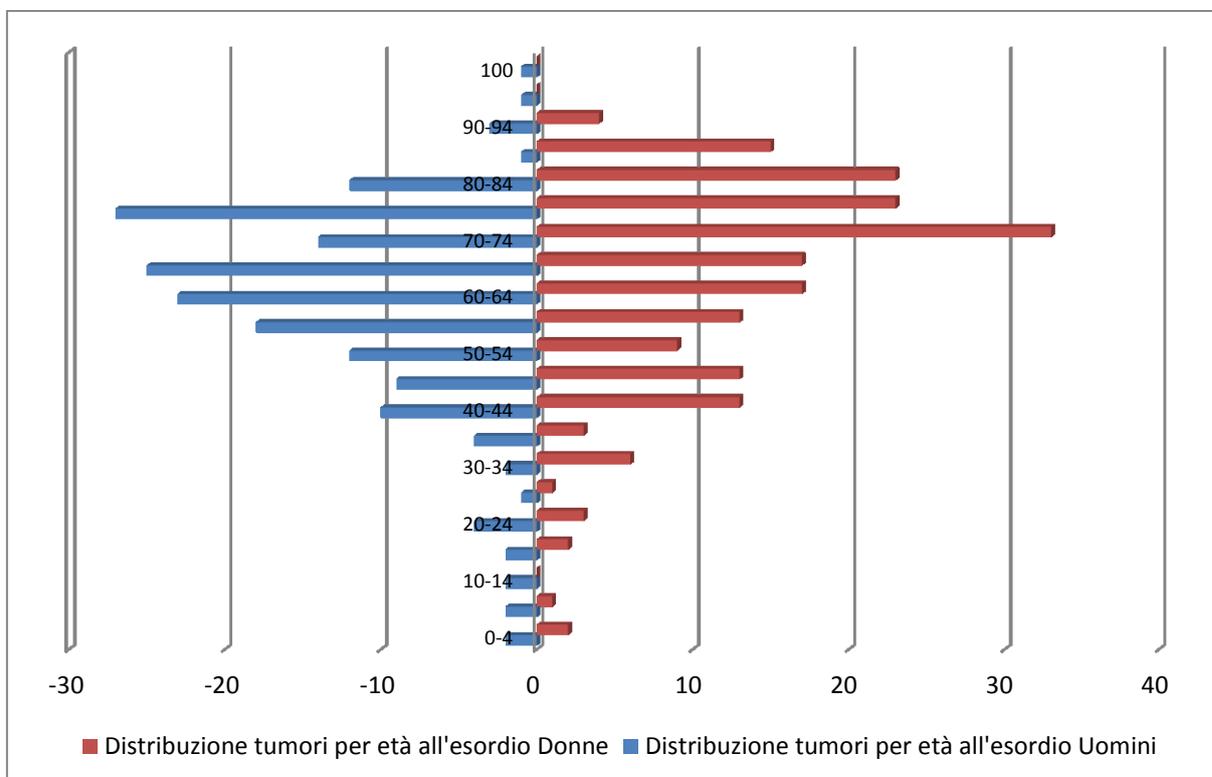


Fig. 3: Distribuzione per sesso ed età dei tumori all'esordio clinico.

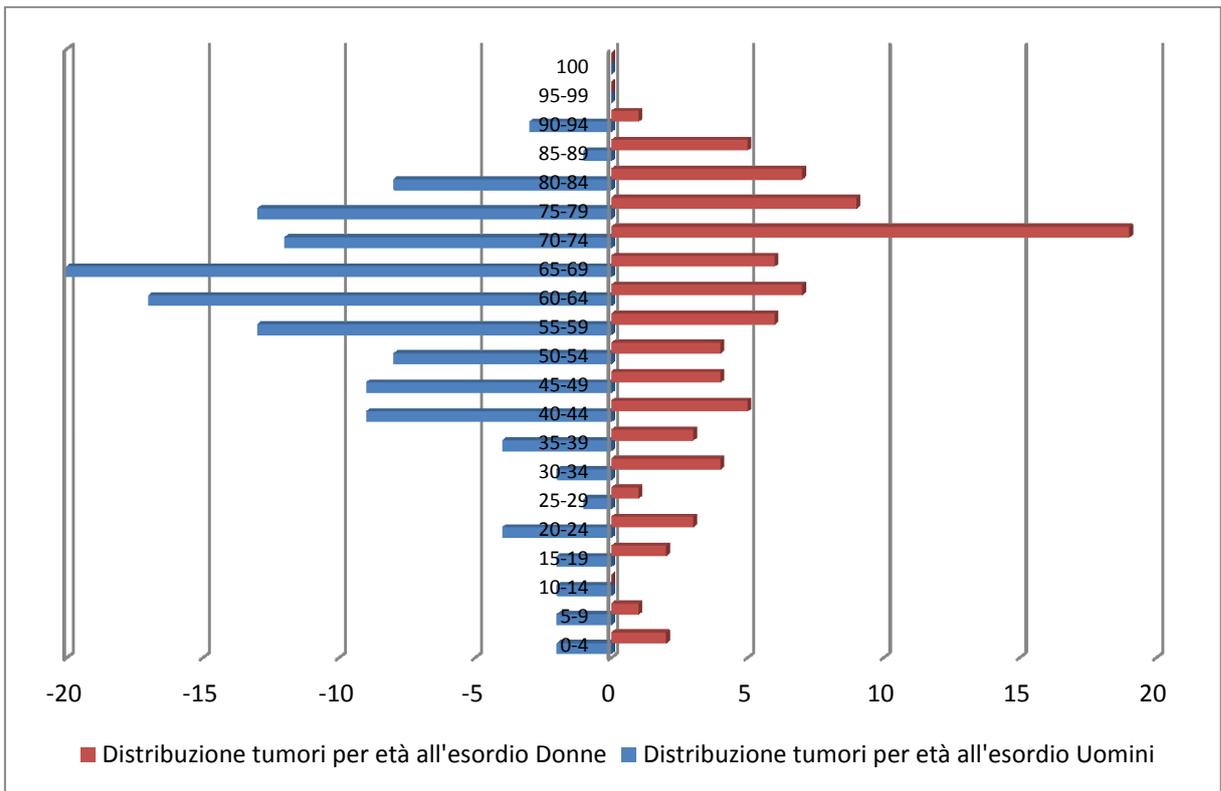


Fig. 4: Distribuzione per sesso ed età dei tumori all'esordio clinico al netto dei meningiomi.

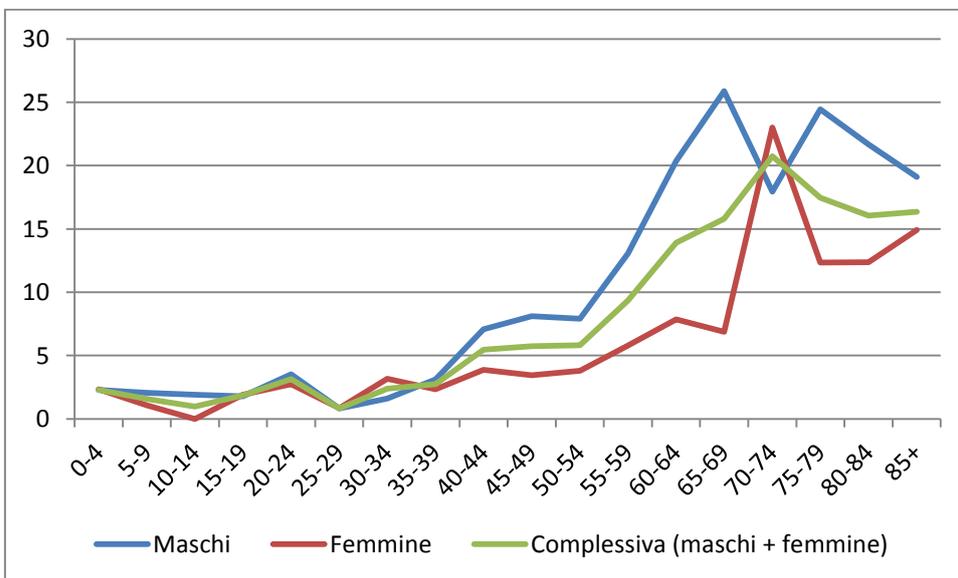


Fig. 5: Tasso di incidenza per fasce d'età (x 100,000) al netto dei meningiomi.

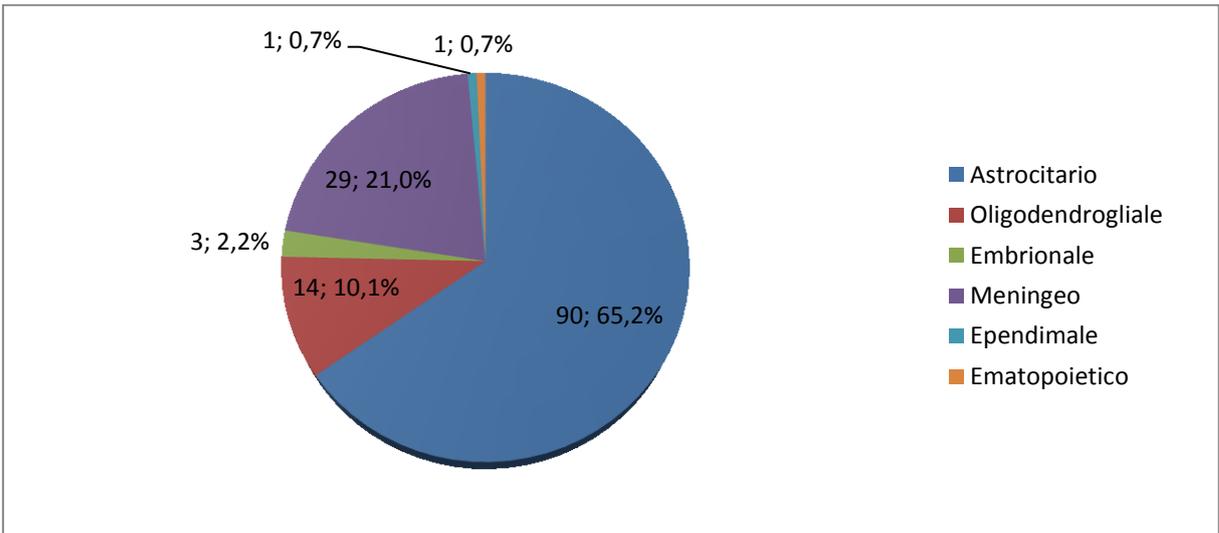


Fig. 6: Distribuzione dei referti anato-patologici delle neoplasie cerebrali esaminate divise in base all'origine istologica.

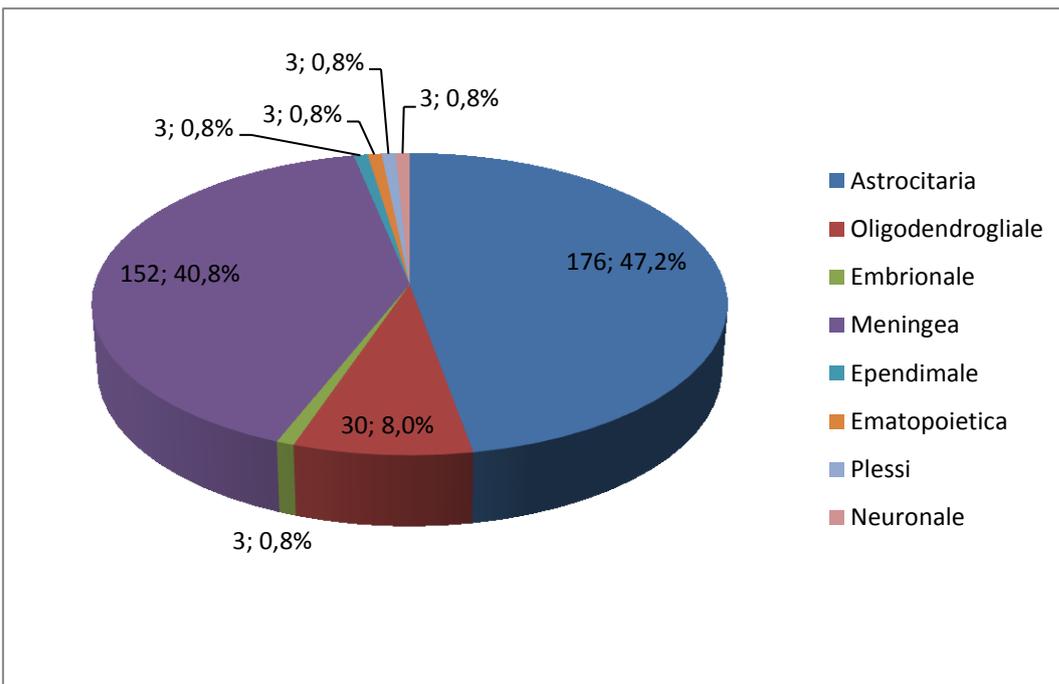


Fig. 7: Distribuzione dei referti neuro radiologici delle neoplasie cerebrali divise in base all'origine istologica

		Età media esordio clinico in anni (DS)
Tumori del tessuto neuroepiteliale (Tumours of Neuroepithelial Tissue)		
Tumori astrocitari		
	Astrocitoma pilocitico (grado I WHO)	10.7 (6.5)
	Astrocitoma diffuso (grado II WHO)	59.9 (18.3)
	Astrocitoma anaplastico (grado III WHO)	60.3 (11.9)
	Glioblastoma Multiforme (grado IV WHO)	63.1 (18)
Tumori oligodendrogliali		
	Oligodendroglioma (grado II WHO)	49.4 (15)
	Oligodendroglioma anaplastico (grado III WHO)	47.7 (16.6)
	Gliomatosi cerebrale (grado IV WHO)	68.2 (10.1)
Tumori ependimali		45 (36.7)
Tumori dei plessi corioidei		55 (21.7)
Tumori neuronali		
	DNET (Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumour – grado I WHO)	33 (14.8)
Tumori embrionali		
	Medulloblastomi (grado IV WHO)	24 (16.7)
Tumori delle meningi (Tumours of the Meninges)		
Tumori meningoendoteliali		
	Meningiomi (grado II-III WHO)	68.2 (14.2)
Tumori ematopoietici		
	Linfomi primitivi maligni	58.3 (21)

Fig. 8: Età media all'esordio

		Distribuzione percentuale dei sintomi
Astrocitoma pilocitico (grado I WHO)		
	Deficit motorio	57.1%
	Cefalea	28.6%
	Atassia	28.6%
	Vomito	28.6%
	Crisi comiziali	14.3%
Astrocitoma diffuso (grado II WHO)		
	Deficit motorio	21.4%
	Cefalea	28.6%
	Crisi comiziali	28.6%
	Disturbo della vigilanza	7.1%
	Disturbo della sensibilità	21.4%
Astrocitoma anaplastico (grado III WHO)		
	Deficit motorio	29.6%
	Cefalea	44.4%
	Atassia	29.6%
	Disturbo della vigilanza	11.1%
	Deficit nervo cranico centrale	7.4%
	Crisi comiziali	18.5%
	Disturbo della sensibilità	7.4%
	Vomito	7.4%
Glioblastoma multiforme (grado IV WHO)		
	Deficit motorio	50.4%
	Cefalea	28%
	Crisi comiziali	22.5%
	Disturbo della vigilanza	10.1%
	Atassia	14%
	Disturbo della sensibilità	9.3%
	Deficit nervo cranico centrale	3.9%
	Vomito	7.8%
	Disturbi visivi	0.8
Oligodendroglioma (grado II WHO)		
	Crisi comiziali	72.7%
	Deficit motorio	18.2%
	Vomito	9.1%
	Cefalea	18.2%
Oligodendroglioma anaplastico (grado III WHO)		
	Cefalea	22.2%
	Crisi comiziali	50%
	Deficit motorio	22.2%
	Disturbi visivi	11.1%
Gliomatosi cerebrale (grado IV WHO)		
	Deficit motorio	45.5%
	Crisi comiziali	27.3%
	Deficit nervo cranico centrale	27.3%

	Disturbo della sensibilità	27.3%
	Cefalea	9.1%
	Atassia	9.1%
Ependimomi (gradi II e III WHO)		
	Crisi comiziali	33.3%
	Vomito	33.3%
	Deficit motorio	33.3%
	Cefalea	33.3%
	Atassia	33.3%
Plesso papillomi (gradi I e II WHO)		
	Cefalea	66.6%
	Disturbo della sensibilità vomito	33.3%
DNET (grado I WHO)		
	Crisi comiziali	100%
	Deficit motorio	33.3%
Medulloblastomi (grado IV WHO)		
	Cefalea	33.3%
	Disturbo della sensibilità	33.3%
	Vomito	33.3%
	Atassia	33.3%
	Deficit motorio	33.3%
Meningiomi (gradi II e III WHO)		
	Cefalea	30.3%
	Deficit motorio	21.9%
	Crisi comiziali	23.7%
	Disturbo della sensibilità	18.4%
	Atassia	12.5%
	Disturbo della vigilanza	7.7%
	Vomito	6.5%
	Deficit nervo cranico centrale	5.8%
	Disturbi visivi	1.9%
Linfomi primitivi maligni		
	Cefalea	33.3%
	Deficit motorio	33.3%
	Disturbo della vigilanza	33.3%
	Crisi comiziali	33.3%

Fig. 9: Sintomatologia d'esordio

Bibliografia

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon, France: IARC Press, 2007.
- Therese A Dolecek, Jennifer M Propp, Nancy E Stroup, Carol Kruchko. CBTRUS statistical report: primary brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 14: v1-v49, 2012. <http://www.cbtrus.org/>
- Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 2007;25:867-90.
- Sant M, et al. Survival rates for primary malignant brain tumors in Europe. EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998.
- Legler JM, et al. Cancer surveillance series [corrected]: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 1999.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109. [Erratum, *Acta Neuro pathol* 2007;114:547].
- Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev* 2007;21:2683-710.
- Lee da Y, Gutmann DH. Cancer stem cells and brain tumors: uprooting the bad seeds. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:1581-90.
- Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007;170:1445-53.
- Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 1996;6:217-23.
- Ueki K, Ono Y, Henson JW, Efird JT, von Deimling A, Louis DN. CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Res* 1996;56:150-3.
- Glantz M, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 2000;54:1886-93.
- Foy PM, Copeland GP, Shaw MDM. The natural history of postoperative seizures. *Acta Neurochir* 1981;57:15-22.
- Foy PM, Chadwick DW, Rajgoplan N, et al. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:753-7.

- Beenem LFM, Lindeboom J, Kasteleijn-Nolst Trenitè DGA, et al. Comparative double blind clinical trial of phenytoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability, and cognitive effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:474-80.
- De Santis A, Villani R, Sinisi M, et al. Add-on Phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. *Epilepsia* 2002;43(2):175-82.
- Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early post-craniotomy seizures. *Surg Neurol* 1989;31:361-4
- Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, et al. Effectiveness of antiepileptic drug prophylaxis used in supratentorial craniotomies. A metanalysis. *Seizure* 1996;5:291-8.
- Kvuam D, Loftus CM, Copeland B, et al. Seizures during the immediate postoperative period. *Neurosurgery* 1983;12(1):14-7.
- Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumors. *Acta Neurochir* 1990;103:47-51.
- Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, et al. Post-operative EEG and seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1212-9.
- Mintzer S, Nasreddine W, Passaro E, et al. Predictive value of early EEG after epilepsy surgery. *J Clin Neurophysiol* 2005;22(6):410-4.
- Hildebrand J, Lecaille C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 2005;65:212-5.
- Oberdorfer M, Piribauer M, Marosi C, et al. P450 enzymes inducing and non-enzymes inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* 2005;272:255-60.
- Hildebrand J. Management of epileptic seizures. *Curr Opin Oncol* 2004;16:314-7.
- When PY, Marks PW. Medical management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2002;14:299-307.
- De Angelis L. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344(2):114-23.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1094-120.

- Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav.* 2005 Sep;7 Suppl 1:S1-64.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ Jr, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE Jr, Sachdeo RC, Beydoun A, Glauser TA; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2004 Apr 27;45(5):401-23.
- Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology.* 2006 Dec 26;67(12 Suppl 4):S10-3.
- Newton HB, Goldlust SA, Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J Neurooncol.* 2006 May;78(1):99-102.
- Maschio M, Albani F, Baruzzi A, Zarabla A, Dinapoli L, Pace A, Pompili A, Carapella CM, Occhipinti E, Jandolo B. Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J Neurooncol.* 2006 Oct;80(1):97-100.
- Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, Vecht CJ. Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure.* 2003 Dec;12(8):585-6.
- Perry JR, Sawka C. Add-on gabapentin for refractory seizures in patients with brain tumours. *Can J Neurol Sci.* 1996 May;23(2):128-31.
- Khan RB, Hunt DL, Thompson SJ. Gabapentin to control seizures in children undergoing cancer treatment. *J Child Neurol.* 2004 Feb;19(2):97-101.
- Khan RB, Hunt DL, Boop FA, Sanford RA, Merchant TE, Gajjar A, Kun LE. Seizures in children with primary brain tumors: incidence and long-term outcome. *Epilepsy Res.* 2005 May;64(3):85-91.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000 May 23;54(10):1886-93.
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Mar;61(3):246-55.
- Khafaga YM, Jamshed A, Allam AA, Mourad WA, Ezzat A, Al Eisa A, Gray AJ, Schultz H. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncol.* 1999;38(1):111-6.
- Eralp Y, Aydiner A, Taş F, Saip P, Topuz E. Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving anticonvulsant therapy during cranial irradiation. *Am J Clin Oncol.* 2001 Aug;24(4):347-50.

- D, Pazo R, Durán I, Terrasa J, Arrivi A, Manzano H, Martín J, Rifá J. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *Aguiar J Neurooncol.* 2004 Feb;66(3):345-50.
- Mamon HJ, Wen PY, Burns AC, Loeffler JS. Allergic skin reactions to anticonvulsant medications in patients receiving cranial radiation therapy. *Epilepsia.* 1999 Mar;40(3):341-4.
- Fadul CE, Meyer LP, Jobst BC, Cornell CJ, Lewis LD. Agranulocytosis associated with lamotrigine in a patient with low-grade glioma. *Epilepsia.* 2002 Feb;43(2):199-200.
- Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.* 2003 Jul;2(7):404-9.
- Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: Drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol.* 2003 Dec;30(6 Suppl 19):49-52.
- Lehmann DF, Hurteau TE, Newman N, Coyle TE. Anticonvulsant usage is associated with an increased risk of procarbazine hypersensitivity reactions in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Aug;62(2):225-9.
- Villikka K, Kivistö KT, Mäenpää H, Joensuu H, Neuvonen PJ. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Dec;66(6):589-93.
- Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, Schold SC Jr, Spence AM, Berger MS, Mehta M, Pollack IF, Rankin C, Prados MD. A Phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma using different doses depending upon the concomitant use of anticonvulsants: a North American Brain Tumor Consortium report. *Cancer.* 2001 Jan 15;91(2):417-22.
- Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10 Suppl 4):S3-8.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol.* 2003 Aug;2(8):473-81.
- French JA, Gidal BE. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 8:S30-6.
- Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia.* 2002 Apr;43(4):365-85.
- Gajjar A, Chintagumpala MM, Bowers DC, Jones-Wallace D, Stewart CF, Crews KR. Effect of inpatient dosage escalation of irinotecan on its pharmacokinetics in pediatric patients who have high-grade gliomas and receive enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Cancer.* 2003 May 1;97(9 Suppl):2374-80.

- Cloughesy TF, Filka E, Kuhn J, Nelson G, Kabbinavar F, Friedman H, Miller LL, Elfring GL. Two studies evaluating irinotecan treatment for recurrent malignant glioma using an every-3-week regimen. *Cancer*. 2003 May 1;97(9 Suppl):2381-6.
- Cavaliere R, Wen PY, Schiff D. Novel therapies for malignant gliomas. *Neurol Clin*. 2007 Nov;25(4):1141-71.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96.
- Su YW, Chang MC, Chiang MF, Hsieh RK. Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2005 Feb;71(3):315-8.
- Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, Dugan M, Bigner SH, Henry AJ, Ashley DM, Krischer J, Lovell S, Rasheed K, Marchev F, Seman AJ, Cokgor I, Rich J, Stewart E, Colvin OM, Provenzale JM, Bigner DD, Haglund MM, Friedman AH, Modrich PL. DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1998;Dec;16(12):3851-7.
- Belanich M, Pastor M, Randall T, Guerra D, Kibitel J, Alas L, Li B, Citron M, Wasserman P, White A, Eyre H, Jaeckle K, Schulman S, Rector D, Prados M, Coons S, Shapiro W, Yarosh D. Retrospective study of the correlation between the DNA repair protein alkyltransferase and survival of brain tumor patients treated with carmustine. *Cancer Res*. 1996 Feb 15;56(4):783-8.
- Jaeckle KA, Eyre HJ, Townsend JJ, Schulman S, Knudson HM, Belanich M, Yarosh DB, Bearman SI, Giroux DJ, Schold SC. Correlation of tumor O6 methylguanine-DNA methyltransferase levels with survival of malignant astrocytoma patients treated with bis-chloroethylnitrosourea: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998 Oct;16(10):3310-5.
- Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000 Nov 9;343(19):1350-4. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Dec 7;343(23):1740.
- La Rocca RV, Mehdorn HM. Localized BCNU chemotherapy and the multimodal management of malignant glioma. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jan;25(1):149-60.
- Brandes AA, Nicolardi L, Tosoni A, Gardiman M, Iuzzolino P, Ghimenton C, Reni M, Rotilio A, Sotti G, Ermani M. Survival following adjuvant PCV or temozolomide for anaplastic astrocytoma. *Neuro Oncol*. 2006 Jul;8(3):253-60. Epub 2006 May 24.
- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, Amistà P, Gardiman M, Labianca R, Bianchini C, Ermani M, Reni M. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Sep;64(4):769-75.

- Raymond E, Fabbro M, Boige V, Rixe O, Frenay M, Vassal G, Faivre S, Sicard E, Germa C, Rodier JM, Vernillet L, Armand JP. Multicentre phase II study and pharmacokinetic analysis of irinotecan in chemotherapy-naïve patients with glioblastoma. *Ann Oncol.* 2003 Apr;14(4):603-14.
- Cloughesy TF, Filka E, Kuhn J, Nelson G, Kabbinavar F, Friedman H, Miller LL, Elfring GL. Two studies evaluating irinotecan treatment for recurrent malignant glioma using an every-3-week regimen. *Cancer.* 2003 May 1;97(9 Suppl):2381-6.
- Prados MD, Lamborn K, Yung WK, Jaeckle K, Robins HI, Mehta M, Fine HA, Wen PY, Cloughesy T, Chang S, Nicholas MK, Schiff D, Greenberg H, Junck L, Fink K, Hess K, Kuhn J; North American Brain Tumor Consortium. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.* 2006 Apr;8(2):189-93.
- Storm PB, Renard VM, Moriarity JL, Tyler B, Wilentz RE, Brem H, Weingart JD. Systemic BCNU enhances the efficacy of local delivery of a topoisomerase I inhibitor against malignant glioma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 Oct;54(4):361-7.
- Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh J, Sampson JH, Provenzale JM, Walker A, Badruddoja M, Tourt-Uhlig S, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Affronti ML, Jackson S, Allen D, Ziegler K, Silverman S, Bohlin C, Friedman AH, Bigner DD, Friedman HS. Phase 2 trial of BCNU plus irinotecan in adults with malignant glioma. *NeuroOncol.* 2004 Apr;6(2):134-44.
- Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Aug;8(8):610-22.
- Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin* 2007;25:947-73.
- van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol.* 2009 Sep;256(9):1519-26.
- Rosati A, Tomassini A, Pollo B, Ambrosi C, Schwarz A, Padovani A, Bonetti B. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol.* 2009 Jul;93(3):395-400.
- Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics.* 2009 Jul;6(3):478-86.
- Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD007415.
- Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008 Jul 31;359(5):492-507.
- Casartelli G, Dorcaratto A, Ravetti JL, Sola S, Vitali A, Merlo DF, Frosina G. Survival of high grade glioma patients depends on their age at diagnosis. *Cancer Biol Ther.* 2009 Sep 6;8(18).

