

TUMORI CEREBRALI

PROSPETTIVE ATTUALI

DI TRATTAMENTO BASATE

SULL'EVIDENZA SCIENTIFICA

Pr. Francesco **SIGNORELLI**

Cattedra ed U.O. Neurochirurgia

Università “Magna Græcia”,

Catanzaro

EBM SCATURISCE DA ESIGENZA PRATICA

GOAL: TROVARE ED APPLICARE AL
TRATTAMENTO DEL PAZIENTE LA
MIGLIORE EVIDENZA (QUALITA')

DIAGNOSI

QUESITI CRUCIALI:

- SENSIBILITA'
- SPECIFICITA'
- AFFIDABILITA' (RIPRODUTTIVITA' INTER-E D INTRA OBSERVER)

METODI:

- COORTE DI PZ OTTENUTA PROSPETTICAMENTE*
- RAPPRESENTATIVI DI OGNI FASE DELLA MALATTIA (ANCHE SANI)
- RANDOMIZZATI FRA CASE E CONTROL (ttt gold standard)
- TTT TESTATI DA VARI OSSERVATORI
- RITESTATI DAGLI STESSI OSSERVATORI

PROGNOSI

QUESTITI CRUCIALI:

- ESATTE CARATTERISTICHE DEI PZ*
- FATTORI INFLUENZANTI TALE PROGNOSI
- NEI PZ SPECIFICATI, CON TALI FATTORI, COME EVOLVE LA MALATTIA?

METODI:

- SERIE PROSPETTICA
- F.U. SUFFICIENTE
- OUTCOME MISURATO ACCURATAMENTE ED OGGETTIVAMENTE, IN MODO DA IDENTIFICARE OGNI SOTTOGRUPPO

TERAPIA

QUESITI:

-COME VARIA L'OUTCOME IN GRUPPI DI PZ COMPARABILI SOTTOPOSTI A TTT DIVERSI?

METODI:

-RANDOMIZZAZIONE: la decisione del ttt non è presa né dal pz né dai medici)

-STUDI DI EFFICACIA: criteri rigidi di inclusione, protocolli rigidi di attuazione (efficacia ttt in condizioni ideali)

-STUDI DI REALIZZABILITA' (efficacia del ttt in condizioni reali)

NUMERO DI PAZIENTI AMPIO DETERMINA MIGLIOR
PRECISIONE (superamento di problemi di variazioni “per caso”)

NUMEROSE OSSERVAZIONI INFLUENZATE NON
INTENZIONALMENTE CAUSANO ERRORI DI
INTERPRETAZIONE NON MENO DI POCHE OSSERVAZIONI

CONTA LA QUALITA' DELL'OSSERVAZIONE (LIVELLO DELL'EVIDENZA)

- 1-2 da trials randomizzati
- 3 Controlli contemporanei (retrosp. o prospett.)
- 4 Controlli storici
- 5 Tutti gli altri studi senza controlli (case-series, case reports, expert opinions)

TECNICHE DI COMBINAZIONE DEI DATI

CRITICALLY APPRAISED TOPICS

- Strumento pratico per applicare i dati di EBM nella pratica clinica
- Riassunto dell'analisi critica di un numero limitato di studi di alta qualità, fatto da medici "locali", spesso approfondito ma non esaustivo
- Comprende uno specifico quadro clinico, le domande generate da esso ed il risultato degli studi esaminati sintetizzato in una risposta alle domande poste

REVIEW SISTEMATICA

- Ricerca completa, valutazione della qualità delle evidenze tratte e delle conclusioni ad esse correlate
- Bias: ricerca eventualmente incompleta; evidenza reputata importante senza valutarne la sua qualità

METANALISI

È LO STRUMENTO DI ANALISI DELLE MIGLIORI REVIEW SISTEMATICHE

- Sono stati esaminati tutti gli studi sull'argomento?
- Qual è la qualità degli studi inclusi e quale quella degli studi esclusi?
- E' possibile considerare i risultati di ogni studio esaminato nella metanalisi come se ogni studio facesse parte di uno studio multicentrico?
(necessaria omogeneità di metodi e risultati)

PRACTICE PARAMETERS

- **STANDARDS:** principi di ttt universalmente accettati, che riflettono un alto grado di evidenza
- **GUIDELINES:** raccomandazioni di trattamento che riflettono un livello di evidenza medio
- **OPTIONS:** altre strategie terapeutiche basate su evidenze di livello inferiore, inconclusive, discordanti o opinioni di esperti

Il processo di applicazione delle linee guida comincia spesso con un quesito ampio.

Utile sviluppare uno specifico q.c., che fa porre una serie di quesiti sui suoi vari aspetti, A CIASCUNO DEI QUALI BISOGNA RISPONDERE UTILIZZANDO PRACTICE PARAMETERS

PRACTICE PARAMETERS DEVONO ESSERE USATI IN MANIERA CRITICA: necessario valutare metodi degli studi da cui derivano ed applicare tali parametri con saggezza individualizzandoli per ogni paziente

SITI: National Guideline Clearing House, Scientific Statement of American Heart Association, Cochrane library

Canadian Centres for Health Evidence, National Health Service Centre for EBM, Sheffield University

EVIDENZE IN
CONTINUA
EVOLUZIONE

COMPITO DEL MEDICO:

- CERCARE SOMMARIO PARAMETRI PRATICI
- ANALIZZARE CRITICAMENTE TALI PARAMETRI
- APPLICARE TALI PARAMETRI SAGGIAMENTE NELLA REALTA' INDIVIDUALE DI OGNI PZ

IL NEUROCHIRURGO RICHIEDE, E L'EBM OFFRE DI
CONOSCERE SIA IL QUANDO CHE IL COME
TRATTARE OGNI SINGOLO PZ

VI E' CONVERGENZA DI INTENTI: LA MIGLIORE
EVIDENZA INFORMA E RENDE POSSIBILE IL TTT
MIGLIORE PER OGNI SINGOLO PAZIENTE

diagnosi clinica e prima resezione chirurgica di tumore cerebrale

J.H. Jackson 1880

enormi progressi tecnici negli ultimi 30 anni

microscopio e bipolare

tecniche di cartografia intraoperatoria

neuronavigazione, RM intraoperatoria

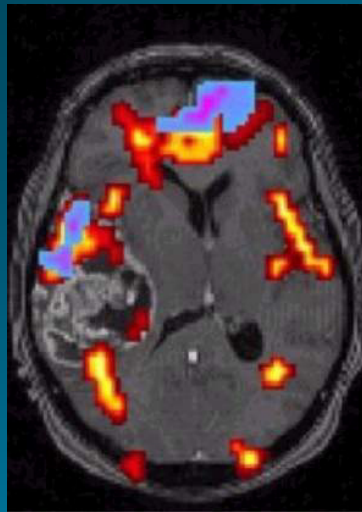
PET e SPECT (nuovi recettori bersaglio di radionuclidi)

RMf, DWI, MEG

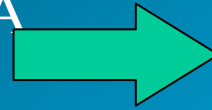
RxT – ChT – Terapia Genica



progressi in termini di **sopravvivenza** e **qualità di vita**



CHIRURGIA
+RxT



GRADO	SOPRAVVIVENZA MEDIA
I	8-10 anni
II	7-8 anni
III	2 anni
IV	<1anno

ISTOTIPO	SR 1 anno	SR 2 anni
AA	73%	50%
GB	36%	12%

sopravvivenza approssimativa dopo trattamento ottimale

GLIOMI DI BASSO GRADO

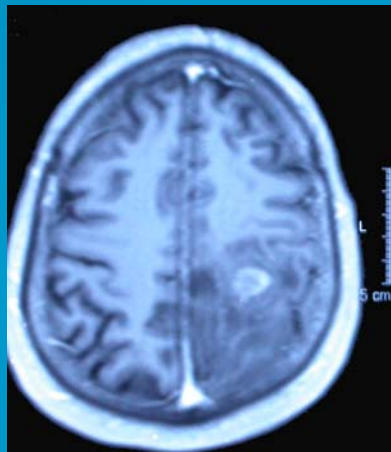
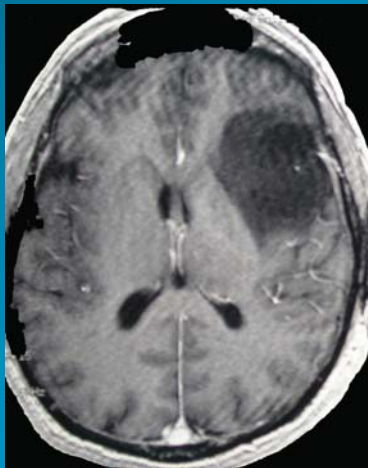
•SOPRAVVIVENZA 5 ANNI: 50%

•fattori prognostici positivi: età < 40 anni, istotipo, aspetto circoscritto, volume <10 cc, enhancement, ipometabolismo alla PET

•SOLO 25% SOPRAVVIVE 10 ANNI

•(età media alla diagnosi 37 anni)

•50-75% MUORE PER PROGRESSIONE TUMORALE



PROGNOSI

Fattori determinanti la prognosi:

- ↑ grading istologico
 - ↑ KPS all'inizio del trattamento
 - ↑ età
 - ↑ presenza di malattie concomitanti
 - ↑ estensione dell'asportazione chirurgica
 - ↑ radio- e chemiosensibilità della lesione
- } CLASSE I

INDICAZIONI ALLA TERAPIA CHIRURGICA e/o RxT/ChT

- DIPENDONO DA
 - CONDIZIONI GENERALI e NEUROLOGICHE DEL PAZIENTE
 - SPERANZA DI VITA (exp. se tumori secondari)
 - SEDE ED ESTENSIONE DELLA LESIONE
 - DIAGNOSI ISTOLOGICA (se biopsia preliminare)
 - VOLONTA' DEL PAZIENTE (autonomia)

EVIDENCE BASED NEUROSURGERY

TUMORI CEREBRALI

DISCORDANZA RISULTATI fra STUDI FASE I - FASE II e STUDI FASE III

FASE I: test efficacia su modello animale e dimostrazione relativa mancanza di eff.coll su pazienti

FASE II: per popolazioni ristrette di pazienti verifica di efficacia di nuovo trattamento quantificando

a. regressione del volume tumorale (tumor response trials)

b. aumento di OST (overall survival time), SWR (survival without recurrence), QOL (quality of life)

FASE III: studio caso-controllo (nuovo ttt vs ttt convalidato) randomizzato, exp. multicentrico

*N.B. a volte assenza di studi di fase I
opp. pazienti arruolati per fase I*

-gravità della malattia
-modello animale assente

CAUSE DI DISCORDANZA

-nei tumor response trials: discordanza di obiettivi fra fase I-II e fase III

-selezione dei pazienti in fase II*

necessario individuare, a partire da un'estesa base di dati,
un gruppo di controllo formato da pazienti che presentino

GLI STESSI FATTORI PROGNOSTICI

dei pazienti del gruppo di studio



individuazione di studi degni di essere approfonditi in fase III



concentrazione di risorse materiali ed umane e conclusioni più rapide

difficoltà ad attuare studi case-control randomizzati per ottenere evidenze di classe I e II riguardo a terapia chirurgica dei tumori cerebrali:

- etiche
- scarsità di casi (*necessaria stratificazione per istotipi*)
- tempo (*necessario follow-up molto lungo per tumori a lenta evoluzione*)
- strategie acquisite variano a seconda del centro di trattamento*

gli studi case-control randomizzati sono gli unici a proteggere contro bias sconosciute, ma non sono gli unici studi validi



esistono evidenze derivate da studi diversi da quelli randomizzati che possono essere correttamente applicate dopo averne vagliato i fattori di influenza

1. meta-analisi

(metodo formale utilizzato per combinare i risultati di progetti di ricerca)*

1. qual è la **qualità**** degli studi inclusi?
2. può ogni studio essere considerato il risultato dell'attività di un centro coinvolto in uno studio **multicentrico*****?

2. studi retrospective matched

3. prospective observational trials****

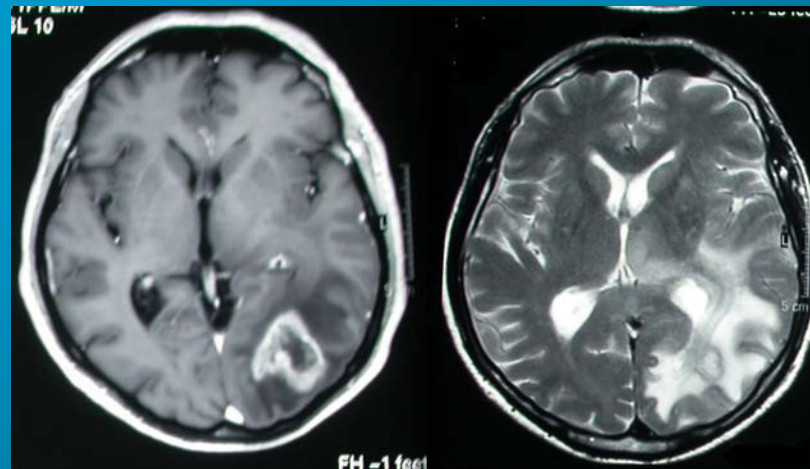
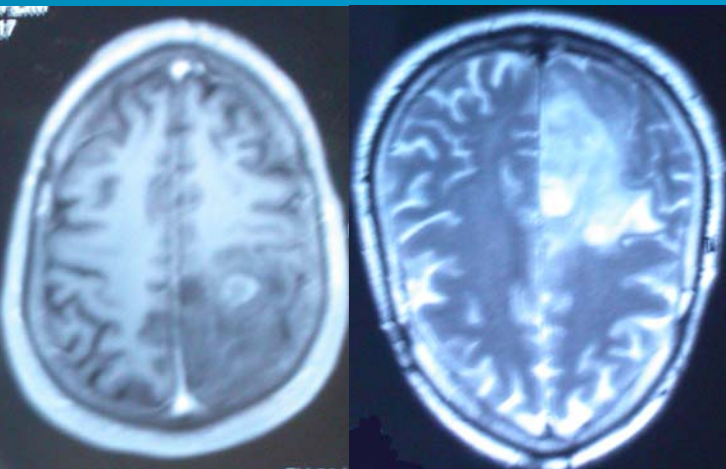
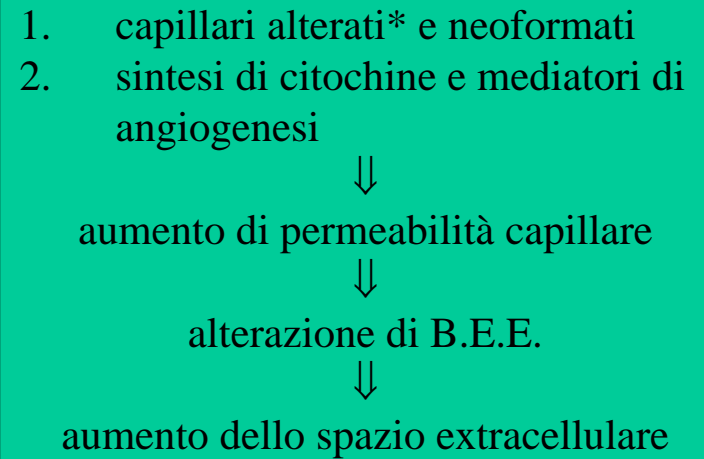
TRATTAMENTO DEI TUMORI CEREBRALI E.B.-GUIDATO

TRATTAMENTO DELL'EDEMA PERITUMORALE (VASOGENICO):

- corticosteroidi (DXM, MPR)
- diuretici osmotici

options
options

dose: DXM 16-96 mg/dì MPR96-500 mg/dì
riduzione graduale (exp. per ttt>3 sett)
effetti collaterali di somministrazione e di riduzione



- **GLIOMI MALIGNI (AA, GB)**

- CHIRURGIA+PBRT (40 Gy a telencefalo+2-3 cm margine+20 Gy focus in frazioni di 180 cGy per 6-7 sett.) (BTSG 1978 chir. vs Rxt vs biopsia+RxT) evidenza classe I (standard) *in assenza di controindic.*
- altri regimi (iperfrazionamento, WBRT, Brachiterapia, radiochirurgia) non hanno mostrato la loro efficacia in trials di fase III e/o non sono meno tossici, o lo sono di più
- BCNU (carmustina) (200 mg/m² e.v. ogni 8 settimane fino a 1500 mg/m² 6 sett dopo RxT) prolunga la sopravvivenza in 20-25% dei pazienti con gliomi maligni (metaanalisi 1993*, studio fase III 1995**) evidenza classe II (guideline)
- PROCARBAZINA e CICLOEXICLOROETILNITROSUREA (CCNU) farmaci di seconda linea per gliomi maligni dopo RxT (option)
- TEMOZOLOMIDE più efficace di PROCARBAZINA come farmaco di 1^a linea nei gliomi maligni recidivanti, evidenza classe I (standard)
- CHEMIOTERAPIA IN SITU efficacia limitata, tossicità locale***

BRACHITERAPIA

impianto di I^{125} opp. Ir^{192} al centro del tumore per via stereotassica (5270-15 cGy decrescenti fino a 0,5 cm fuori presa di contrasto)

razionale: - necessità di alte dosi di radioattività al centro del tumore
- risparmiare il tessuto sano
- diminuire le recidive, in genere locali

STUDI FASE II INCORAGGIANTI (exp. efficacia per gliomi maligni recidivanti*)
seguiti da **STUDI FASE I** (B. efficace in associazione)

STUDI FASE III (vs WBRT w/wo SURGERY) inconcludenti

criteri di selezione stretti:

- criteri geometrici e di sede (-Ø max 6 cm -t. non diffuso -non al c.call., infratentoriale, subependimale, vicino vasi maggiori, zone funzionali, f.c.m., plurifocale,)
- criteri clinici ($KPS \geq 70\%$, età < 70 anni)

- **GLIOMI MALIGNI (ODG ANAPLASTICI)**

- CHIRURGIA+ PCV (procarbazine, CCNU, vincristina) per 2 cicli→controllo radiologico: risposta →4 cicli → PBRT (40 Gy a telencefalo+2-3 cm margine+20 Gy focus in frazioni di 180 cGy per 6-7 sett.) (guideline), oppure PCV ad alte dosi con trapianto di cellule staminali e, se recidiva, PBRT (option)

- **METASTASI**

- unica o duplice: CHIRURGIA+WBRT (guideline) dipende anche da speranza di vita

- **LINFOMI PRIMITIVI SNC**

- ChT (metotrexate) ev o intratecale (exp.VP) (guideline)
- corticosteroidi (guideline)
- WBRT posticipata (guideline)

• GLIOMI DI BASSO GRADO

- **diagnosi istologica necessaria** prima di iniziare il trattamento complementare (35% di casi in cui diagnosi istologica non confermava la diagnosi di LGG posta con TC/RM*) (evidenza di classe I o standard)
- **chirurgia** metaanalisi** 2001 (option)
 - benefici di chirurgia (precoce, alla diagnosi):
 1. riduzione dell'effetto massa
 2. diminuzione del rischio di recidiva
 3. diminuzione del rischio di viraggio all'anaplasia (secondo le varie casistiche vi è trasformazione maligna, in un periodo che va fra i 28 ed i 60 mesi nel 13-86% dei casi)
 4. diminuzione del rischio di nuovi deficit da infiltrazione di aree eloquenti***
 5. migliore controllo dell'epilessia***
- **radioterapia** subito dopo resezione completa, oppure solo per resezioni parziali, oppure **alla recidiva**, sono tutte **opzioni** accettabili.

- **EPENDIMOMI** (guideline)

prognosi: bambini (30% a 5 anni) adulti (41% a 5 anni)

- chirurgia (limite “accettabile”: tronco encefalico)
- RxT post-chirurgica (45 Gy su focolaio, + altri 15 Gy se recidiva)
- RxT spinale
 - se LCR +: basse dosi intero asse spinale
 - se LCR+ e drop mets: basse dosi intero asse spinale + boost su mets
- ChT (cisplatino, carboplatino, etoposide, nitrosuree, temozolomide*)
options

- **MEDULLOBLASTOMI** (guideline)

- chirurgia (limite “accettabile”: tronco encefalico)
- RxT cranio-spinale post-chirurgica (25 [RT]-40 [RP] Gy su asse cranio-spin. + 10-15 Gy su focolaio e su eventuali drop mets). Consigliato ritardare RxT a dopo il 3° anno di età.
- ChT (CCNU, vincristina) options

- ADENOMI IPOFISARI (guidelines)
 - **PRL-secernenti**
 - *PRL > 500 ng/ml*
 - ChT (parlodel*, norprolac*)
 - CHIRURGIA (entro 6 mesi da inizio ChT)**:
 - sintomi persistenti o aggravantisi
 - mancato controllo PRL
 - ↑dimensioni lesione
 - *PRL < 500 ng/ml*
 - CHIRURGIA e, se PRL persiste alta, ChT

- ADENOMI IPOFISARI (guidelines)
 - **non PRL-secernenti**
 - *GH-secernenti*
 - CHIRURGIA
 - ChT (parlodel [1^a scelta], octreotide [2^a scelta], opp. in associazione) se chirurgia inefficace (GH alto p.o. o recidiva) o controindicata
 - *ACTH-secernenti*
 - CHIRURGIA
 - rimozione adenoma
 - emiipofisectomia (lato di \uparrow [ACTH]_{sangue seno petroso})
 - ipofisectomia subtotale + ter. ormonale sostitutiva
 - ChT (ketoconazolo, ciproeptadina, mitotano, metirapone) se chirurgia inefficace (ACTH alto p.o. o recidiva) o controindicata
 - RIMOZIONE SURRENALI


- ADENOMI IPOFISARI (guidelines)
 - **non secernenti**
 - *MICROADENOMI ($\emptyset < 1$ CM)*
 - OSSERVAZIONE CLINICO-RADIOLOGICA
 - *CHIRURGIA: -necessità di diagnosi - m. sintomatici (APOPLESSIA IPOFISARIA)*
 - *MACROADENOMI ($\emptyset > 1$ CM)*
 - *CHIRURGIA: -necessità di diagnosi - m. sintomatici – m. sollevanti il chiasma (option)*

RADIOCHIRURGIA:

salvage therapy: CHIRURGIA e ChT inefficaci o controindicate (exp. infiltrazione seno cavernoso)

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

- RADIONUCLIDI-CHEMIOTERAPICI LEGATI AD AG PER RECETTORI TUMORALI SPECIFICI
 - SST per MEDULLOBLASTOMI (SST1) ed EPENDIMOMI (SST1 ed SST2)
- OPTICAL IMAGING (uso di composti fluorescenti dotati di tropismo per cell. tumorali)
 - DERIVATI PORFIRINICI, VERDE INDOCIANINA, BLU EVANS
- ANALISI GENETICA (tipo di alterazione⇒tipo di ttt adiuvante)
 - ODG con delezione braccio corto cromosoma 1p⇒ chemiosensibilità)
- TERAPIA GENICA
 - a ***trasferimento nel genoma delle cellule tumorali di geni che ne promuovano la morte o l'arresto della proliferazione***
 - vari vettori: - retrovirus –herpes simplex –virus adenoassociati* -liposomi
 - vari effetti: -attivazione farmaci antivirali –induzione di risposta immune contro le cell. tumorali –inibizione dell'angiogenesi tumorale –attivazione apoptosi –modulazione dell'espressione di oncogeni e tumor-suppressor genes
 - b ***trasferimento nei tessuti danneggiati di cell. geneticamente modificate sintetizzanti neurotrasmettitori o fattori neurotrofici***

- 
- glia inibisce la rigenerazione assonale
 - mancanza in tessuto nervoso danneggiato di fattori neurotrofici

TERAPIA GENICA

- DIFFICOLTA'

- tecnica di inoculazione nel tumore
- ostacoli alla diffusione nel tumore*
- inattivazione dei composti per risposta immune dell'organismo ospite

- RIMEDI

- ↑↑ temporaneo permeabilità B.E.E
- inoculazione intratumorale di cell. geneticamente modificate sintetizzanti vettori di agente antitumorale