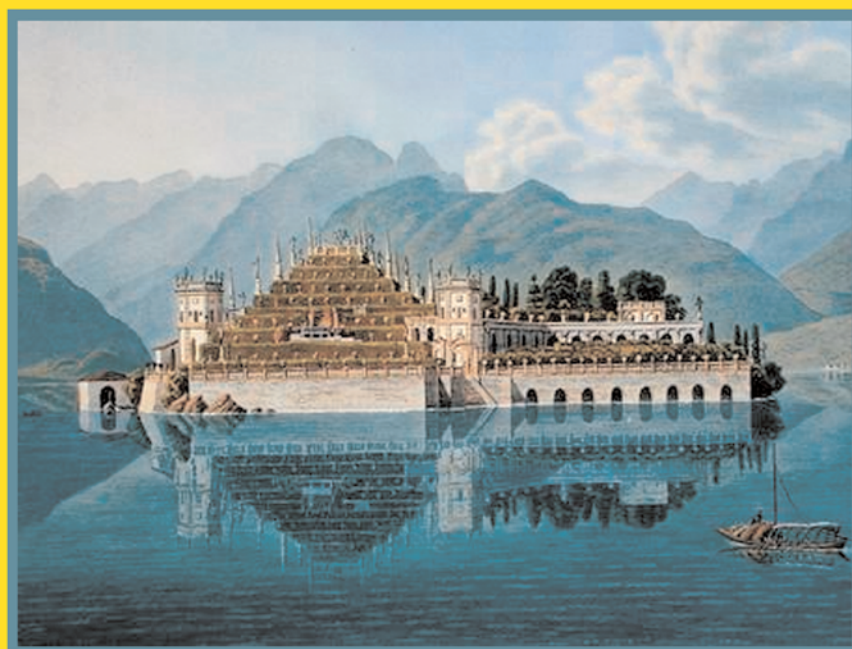


Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi

*A cura di: A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi,
P. Picozzi, E. Motti*



Proceedings

2019



Teaching Course
- LIX Congresso Nazionale SNO -
8 maggio 2019, Stresa

PROCEEDINGS 

8



*Atti del Teaching Course
"Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica
nei meningiomi: stato dell'arte"
- LIX Congresso Nazionale SNO -
8 maggio 2019, Stresa*

NEURORADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA NEI MENINGIOMI

A cura di:

Antonio Nicolato
Roberto Foroni
Michele Longhi
Piero Picozzi
Enrico Motti



NEW MAGAZINE EDIZIONI

DR. ANTONIO NICOLATO

*USO di Radiochirurgia e Neurochirurgia Stereotassica,
UOC di Neurochirurgia B, Dipartimento ad Attività Integrata di Neuroscienze,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

DR. ROBERTO FORONI

*UOC di Fisica Sanitaria,
Dipartimento ad Attività Integrata di Patologia e Diagnostica,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

DR. MICHELE LONGHI

*USO di Radiochirurgia e Neurochirurgia Stereotassica,
UOC di Neurochirurgia B, Dipartimento ad Attività Integrata di Neuroscienze,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

DR. PIERO PICOZZI

*Gamma Knife Unit, Dipartimento di Neurochirurgia,
"Humanitas" Research Hospital, Rozzano (Milano)*

DR. ENRICO MOTTI

*Gamma Knife Unit,
"Villa Maria" Hospital, Cotignola (RA)*

In copertina tavola incisa all'acquatinta "Isola Bella Lago Maggiore i giardini terrazzati",
inclusa nella raccolta "Voyage pittoresque de Genève à Milan par le Simplon" (1811)
di Mathias Gabriel Lory (1784-1846), pittore e incisore svizzero.

Gli Autori, i Curatori e l'Editore hanno posto particolare attenzione affinché, in base
alle più recenti conoscenze mediche, procedure, farmaci e dosaggi siano riportati correttamente.

Declinano, comunque, ogni responsabilità sul loro uso e consigliano di consultare

le note informative delle Industrie produttrici ed i dati della letteratura.

I riferimenti legislativi sono stati controllati, ma il rimando alle pubblicazioni ufficiali è d'obbligo.

La correttezza delle affermazioni e delle citazioni bibliografiche

è sotto la diretta responsabilità degli Autori.

© Copyright 2019 by new MAGAZINE

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted,
in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise,
without written permission of the copyright holder.

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo senza il permesso scritto dell'Editore.

new MAGAZINE edizioni
via dei Mille, 69 - 38122 TRENTO

www.newmagazine.it

1^a edizione 2019

ISBN 978-88-8041-121-5

INDICE

❑ Editoriali

- 7 Gruppo di Studio Italiano di Neuroradiocirurgia
D. Consoli, B. Zanotti
- 9 Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica
nei meningiomi: stato dell'arte
*A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi,
P. Picozzi, E. Motti*

❑ Articolo storico

- 13 Sviluppo storico della radiocirurgia cerebrale
e della Gamma Knife
D. Leksell

❑ Comunicazioni

- 19 Aspetti fisici della radiocirurgia intracranica
*A. del Vecchio, S. Broggi, C. Bassetti,
E. De Martin, E. Zivelonghi*
- 25 Studio neuroradiologico dei meningiomi
*G.K. Ricciardi, A. Agnello, A. Bucci,
F. Alessandrini, E. Ciceri*
- 29 Trattamento sistemico nei meningiomi
di grado II e di grado III (WHO)
M. Caccese, V. Zagonel, G. Lombardi
- 33 Radiocirurgia Gamma Knife nel trattamento
dei meningiomi della fossa cranica posteriore:
stato dell'arte
*A. La Camera, F. Leocata, M. Picano, V. Arienti,
H.S. Mainardi, M.G. Brambilla, A.F. Monti, L. Berta*
- 43 La radiocirurgia stereotassica nei meningiomi
della loggia cavernosa
Esperienza del Centro di Verona
e revisione della letteratura

*M. Longhi, R. Foroni, G. Bulgarelli,
E. Zivelonghi, G.K. Ricciardi, P. Polloniato,
S. Dall'Oglio, J. Lardani, A. Nicolato*

- 57 Meningiomi della base cranica:
quale frazionamento?
*A. Conti, A. Pontoriero, G. Iatì, A. Cacciola,
S. Lillo, S. Pergolizzi, A. Germanò*
- 69 I meningiomi WHO grado II/III:
quale ruolo per la radiocirurgia stereotassica?
Esperienza di un Centro Gamma Knife
*A. Franzin, C. Giorgi, L. Giudice, C. Bassetti,
O. Vivaldi, M. Bignardi*
- 73 Trattamento dei meningiomi atipici (WHO grado II)
con metodica Cyberknife
Z. Perini, U. Fornezza, L.S. Casentini
- 79 Trattamento combinato microchirurgico
e radiocirurgico nei meningiomi intracranici
L.R. Barzaghi, A. Spina, V. Parisi, P. Mortini
- 91 I meningiomi di riscontro incidentale:
se e quando trattarli con radiocirurgia stereotassica
*G. Pecchioli, F. Battista,
L. Bordi, A. Della Puppa*
- 97 Radiocirurgia dei meningiomi spinali
in singola e multipla sessione: un trattamento possibile
Esperienza monoistituzionale
e breve revisione della letteratura
M. Marchetti, V. Pinzi, L. Fariselli
- 105 Il trattamento radiocirurgico
del meningioma intracranico mediante LINAC
*F. Lupidi, P. Ricci, P. Cavazzani, G. Coscia,
V. Fontana, F. Grillo Ruggieri*
- 109 **Indice alfabetico degli Autori**

Editoriale

□ Gruppo di Studio Italiano di Neuroradiochirurgia

Fin dalla sua nascita, la Neuroradiochirurgia, ha avuto una fortissima propensione alla multidisciplinarietà. Non solo Neurochirurghi, ma anche Neuroradiologi, Neurooncologi, Neurologi, Fisici, Medici Nucleari, ecc. si sono ritrovati a gestire, in varia combinazione, patologie oncologiche o funzionali endocraniche in un contesto di trattamento neuroradiochirurgico.

D'altra parte, la SNO stessa, ha nel suo DNA la multidisciplinarietà.

Era quindi gioco forza che il primo *Gruppo di Studio Italiano di Neuroradiochirurgia*, coordinato da Antonio Nicolato, trovasse la sua casa nella stessa SNO. Costituito il Gruppo di Studio, le attività hanno avuto un impulso notevolissimo portando alla realizzazione di un Corso, in seno al Congresso Nazionale SNO di Stresa del maggio 2019, sul trattamento dei meningiomi intracranici con metodica neuroradiochirurgica.

Non solo, in considerazione del fatto che tale Gruppo comprende sostanzialmente tutte le realtà neuroradiochirurgiche italiane, si è reso promotore per realizzare delle linee di indirizzo al fine di uniformare, confrontandole con gli standard internazionalmente riconosciuti, le prestazioni sanitarie fornite. Questo fascicolo didattico è il primo di tanti che speriamo seguiranno e che SNO Service è ben lieta di supportare in quanto la principale *mission* della nostra Società è promuovere ed implementare con tutti i mezzi possibili la formazione culturale e professionale dei cultori delle neuroscienze.

DOMENICO CONSOLI
Presidente SNO Service

BRUNO ZANOTTI
Segretario Nazionale SNO

Corrispondenza: Dr. Bruno Zanotti, Redazione new Magazine edizioni, via dei Mille 69, 38122 Trento (TN), e-mail: bruno.zanotti@rivistamedica.com

Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 7.

Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiochirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

Editoriale

□ Il trattamento di Neuroradiochirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte

A. NICOLATO*, R. FORONI**, M. LONGHI*, P. PICOZZI***, E. MOTTI****

*USO di Radiochirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, UOC di Neurochirurgia B, Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona

** UOC di Fisica Sanitaria, DAI di Patologia e Diagnostica, AOUI, Verona

*** Gamma Knife Unit, Dipartimento di Neurochirurgia, "Humanitas Research" Hospital, Rozzano, (Milano)

**** Gamma Knife Unit, "Villa Maria" Hospital, Cotignola (Ravenna)

L'incidenza annuale media dei meningiomi intracranici (MN) è di 5-6 nuovi casi per ogni 100.000 persone/anno^(6,7,8,12,35,42,43,47), con il rischio correlato all'età che aumenta drasticamente dalla popolazione pediatrica fino ad un picco durante la sesta e settima decade^(38,39). Negli adulti (età 24-84 anni), si verificano in 2,4 casi per 100.000 persone/anno⁽³⁾. Il rapporto femmina/maschio varia da circa 2:1 a 3:1^(16,30,34,42) e questa prevalenza è presumibilmente correlata ad una citotattivazione mediata da recettori estrogenici non ancora completamente nota^(39,42,46).

I MN originano dalle cellule del cappuccio aracnoideo o cellule "meningoteliali" e rappresentano la sfida neuro-oncologica più frequentemente riportata, rappresentando dal 12% al 30% di tutti i tumori intracranici primitivi^(5-8,35,42,43). In generale, l'indice di crescita è stato stimato fra 2 e 24 mm/anno, sebbene le forme calcifiche di MN tendono molto raramente a crescere nel tempo⁽¹⁴⁾.

La microchirurgia rappresenta ancora il trattamento di prima scelta dei MN. Tuttavia, le percentuali attuali di Controllo Tumorale Locale (CTL) a 10 e 15 anni per MN grado I (GI) in base alla classificazione

dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dopo resezione microchirurgica completa (Simpson di grado I/III) variano tra il 61-80% ed il 40-76%, rispettivamente, e dopo asportazione incompleta (Simpson grado IV/V) fra 0-48% e 9-32%, rispettivamente. Dopo 20 anni, il CTL generale scende al 43% dopo asportazione completa e al 32% dopo resezione parziale^(11,13,41). Inoltre, se si considerano le sedi anatomiche critiche come i MN della base cranica (MNBC), nonostante gli enormi progressi nella tecnica e nelle attrezzature neurochirurgiche, l'incidenza dei deficit permanenti postoperatori sui nervi cranici è stimata intorno al 56% e i tassi di mortalità riportati raggiungono il 9% (mediana, 3,6%)⁽⁹⁾. Anche per tutti questi motivi, negli ultimi decenni, la RadioChirurgia Stereotassica (RCS) è diventata un'alternativa interessante alla microchirurgia in casi selezionati.

Il primo caso di MN intracranico trattato con RCS è stato riportato da E.O. Backlund nel 1971⁽²⁷⁾. Successivamente, l'ampia diffusione delle moderne tecnologie di imaging (Tomografia Computerizzata: TC ad alta definizione e Risonanza Magnetica: RM) e la lo-

Corrispondenza: Dr. Antonio Nicolato, USO di Radiochirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, piazzale Stefani 1, 37126 Verona (VR), tel. +39-(0)45-8123023, fax +39-(0)458-123145, e-mail: antonio.nicolato@aovr.veneto.it
Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 9-12.

Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiochirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

ro combinazione con i sistemi di RCS ha ampiamente favorito la diffusione in tutto il mondo dei trattamenti di RCS per numerose patologie intracraniche, inclusi i MN. Infatti, sin dai primi anni '90, il ruolo della RCS all'interno dello spettro delle opzioni terapeutiche per i MN intracranici è stato sempre più enfatizzato anche come trattamento primario alternativo alla microchirurgia, specialmente negli anziani e nei tumori localizzati in sedi critiche. L'impatto significativo che ciò ha avuto sulla morbidità chirurgica, sulla mortalità e sulle recidive postoperatorie, e quindi sulla qualità della vita dei pazienti e di chi li assiste, ha innescato un drammatico cambiamento nel paradigma terapeutico. La modifica di approccio e di strategia terapeutica nei MNBC rappresenta un esempio classico di questo fenomeno. Attualmente, la maggior parte di questi tumori viene trattata direttamente con la RCS, limitando gli approcci chirurgici alla citoreduzione dei MN più grandi. Per quanto riguarda la localizzazione, i MNBC - in particolare quelli del seno cavernoso e della fossa cranica posteriore - sono i più indicati per un trattamento di tipo non invasivo radiocirurgico.

Fino a dicembre 2017, i pazienti sottoposti in tutto il mondo a RCS per MN con la sola Gamma Knife sono stati oltre 167.000⁽²⁸⁾, ai quali si devono aggiungere migliaia di altri casi trattati con dispositivi diversi (LINAC, Cyberknife, Proton terapia). Il numero crescente di pazienti sottoposti a RCS per MN può essere spiegato da diversi fattori. In primo luogo, le caratteristiche vantaggiose della procedura radiocirurgica stessa che prevedono un piano di trattamento semplice, di facile e rapida esecuzione, modellato con isocentri multipli, ed una metodica non invasiva che richiede, nella maggior parte dei casi, solo alcune ore di ospedalizzazione. La Dose di Prescrizione (DP) o periferica consigliata ed utilizzata da tutti i centri di RCS varia fra 10 Gy e 16 Gy, in base al volume ed alla sede del bersaglio, al 50-80% di isodose di prescrizione, in base alla tecnologia utilizzata per il trattamento radiocirurgico.

In secondo luogo, le caratteristiche biologiche intrinseche alla maggior parte dei MN. Moltissimi MN sono tumori a crescita lenta: per i MN OMS GI, il tasso di crescita riportato è di circa di 0,8 mm/anno⁽⁴⁴⁾. Ciò significa che, dal punto di vista radiobiologico, il MN appartiene ad un gruppo con basso rapporto α/β ⁽³⁵⁾ ed in questi tipi di tumore una DP compresa tra 10 e 16 Gy viene considerata efficace nel lungo termine sul CTL ed estremamente ben tollerata dal tessuto cerebrale normale circostante, con un rischio molto basso

di complicanze neurologiche permanenti radiotossiche. Questa caratteristica di tumore a lenta crescita (basso rapporto α/β) consente di usufruire di un tempo adeguato affinché si realizzino gli effetti citotossici e di oblitterazione vascolare voluti ed indotti in seguito alla irradiazione.

In terzo luogo, le caratteristiche neuroradiologiche tipiche dei MN li rendono bersagli ideali per la RCS. Infatti, si presentano di solito con base durale, posizione extra-assiale e con una chiara demarcazione dal normale tessuto cerebrale. Pertanto, è possibile ottenere una localizzazione accurata mediante immagini stereo-RM. Inoltre, presentano abitualmente una captazione omogenea del mezzo di contrasto, margini chiari e ben definiti, e con una ottima delimitazione della coda durale della lesione. Le sequenze di RM selezionate, tutte con mezzo di contrasto, per ottenere una localizzazione accurata del MN per il trattamento di RCS di solito includono: sequenze assiali T1, sequenze T1 per i grassi saturi (per ottenere una chiara demarcazione del volume, della morfologia e dei confini del MN) e sequenze Constructive Interference in Steady State: CISS (per una definizione chiara dei nervi cranici e delle altre strutture cerebrali critiche da preservare nel corso del trattamento radiocirurgico).

In quarto luogo, i risultati eccellenti in termini di efficacia e sicurezza riportati in tutta la letteratura di questi anni. Infatti, i dati riportati risultano estremamente interessanti: tassi attuariali di sopravvivenza con CTL a 5 anni compresi fra il 86,2% ed il 97,9%^(1,2,4,10,11,17,18,21,22,25,29,31,37,40), condizioni neurologiche stabili o migliorate nella stragrande maggioranza dei casi⁽²⁶⁾, tassi di morbidità molto bassi, con grave peggioramento neurologico estremamente raro, assenza di mortalità secondaria al trattamento di RCS^(15,23,24), soprattutto quando vengono rispettate le indicazioni usualmente raccomandate, in particolare per quanto riguarda il volume tumorale (inferiore a 15-20 cc) ed il grado istologico (MN OMS GI e piccoli residui-recidive di MN OMS GII).

Recentemente, le indicazioni al trattamento di RCS per i MN intracranici sono state ampliate. Nell'ultimo decennio, MN di maggiori dimensioni e MN prossimi a strutture cerebrali critiche - come le vie ottiche anteriori o il tronco encefalico - sono stati sempre più spesso trattati con RCS grazie alla introduzione di tecniche e modalità di irradiazione innovative quali lo "staging volume" (trattamento di porzioni della lesione in tempi diversi) e la RCS frazionata (3-5 frazioni consecutive)^(19,20,32,33,36,45).

Così come il numero di pazienti affetti da MN intracranico trattati con RCS è cresciuto esponenzialmente in queste ultime 2 decadi, analogamente, anche la mole di pubblicazioni scientifiche relative a tale problematica è di conseguenza aumentata. Ad agosto 2018, il numero complessivo di pubblicazioni su questo argomento era superiore a 1.000 lavori scientifici. Infine, in questi ultimi anni si sono registrati importanti cambiamenti nella gestione dei MN intracranici dovuti alla pubblicazione e diffusione di linee guida per la loro diagnosi e trattamento, alla nuova classificazione OMS dei tumori del sistema nervoso centrale, compresi i MN, ai risultati su ampie serie di pazienti con periodo minimo di osservazione di almeno 10 anni al fine di valutare nel lungo termine l'effetto del trattamento radiocirurgico su tumori a tasso di crescita solitamente lento.

In questo volume, verrà presentata una visuale completa dei differenti aspetti legati al trattamento radiocirurgico dei MN del sistema nervoso centrale. Saranno presentati e discussi i risultati del trattamento radiocirurgico sui MN localizzati nelle diverse sedi intracraniche e spinali. Particolare attenzione sarà rivolta anche alla prognosi del trattamento radiocirurgico nelle forme di MN atipico ed anaplastico (OMS GII e GIII) ed alle nuove modalità di trattamento radiocirurgico frazionato.

Infine, alcuni capitoli saranno dedicati agli aspetti fisico-medici del trattamento radiocirurgico sui MN del sistema nervoso centrale, alle caratteristiche e peculiarità dell'imaging finalizzate sempre al trattamento radiocirurgico, alla gestione delle problematiche neurologiche che si possono manifestare prima o dopo il trattamento radiocirurgico dei MN ed al trattamento farmacologico adiuvante alla RCS nelle forme con caratteristiche istologiche aggressive.

□ BIBLIOGRAFIA

- Adler Jr. JR, Gibbs IC, Puataweepong P, Chang SD. Visual field preservation after multisession cyberknife radiosurgery for perioptic lesions. *Neurosurgery* 2008; 62 (Suppl. 2): 733-743.
- Adler Jr. JR, Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 1999; 44 (6): 1299-1306.
- Arora RS, Alston RD, Eden TO, Estlin EJ, Moran A, Birch JM. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England. *Neuro-Oncology* 2009; 11 (4): 403-413.
- Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm³) benign meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 112 (5): 951-956.
- Cahill KS, Claus EB. Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. *J Neurosurg* 2011; 115 (2): 259-267.
- Central Brain Tumor Registry in the United States. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1992-1997. Hinsdale (Illinois): Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), 2001.
- Central Brain Tumor Registry of the United States. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002. Hinsdale (IL): CBTRUS, 2005.
- Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005; 57 (6): 1088-1095.
- Cohen-Inbar O, Lee CC, Schlesinger D, Xu Z, Sheehan JP. Long-term results of stereotactic radiosurgery for skull base meningiomas. *Neurosurgery* 2016; 79 (1): 58-68.
- Colombo F, Casentini L, Cavedon C, Scalchi P, Cora S, Francescon P. Cyberknife radiosurgery for benign meningiomas: short-term results in 199 patients. *Neurosurgery* 2009; 64 (2 Suppl.): A7-13.
- Day SE, Halasz LM. Radiation therapy for WHO grade I meningioma. *Chin Clin Oncol* 2017; 6 (Suppl. 1): S4.
- Elia AE, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23(4): E5.
- El-Khatib M, El Majdoub F, Hunsche S, Hoevels M, Kocher M, Sturm V et al. Stereotactic LINAC radiosurgery for the treatment of typical intracranial meningiomas. Efficacy and safety after a follow-up of over 12 years. *Strahlenther Onkol* 2015; 191 (12): 921-927.
- Fariselli L, Biroli A, Signorelli A, Broggi M, Marchetti M, Biroli F. The cavernous sinus meningiomas' dilemma: Surgery or stereotactic radiosurgery? *Rep Pract Oncol Radiother* 2016; 21: 379-385.
- Flannery TJ, Kano H, Lunsford LD, Sirin S, Tormenti M, Niranjana A et al. Long-term control of petroclival meningiomas through radiosurgery. *J Neurosurg* 2010; 112 (5): 957-964.
- Goldsmith BJ. Meningioma. In: SA Leibel, TJ Phillips (editors): *Textbook of radiation oncology*. Philadelphia (USA): WB Saunders, 1998: 324-340.
- Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Iizuka H, Ishii D. Long-term outcomes of Gamma knife surgery for cavernous sinus meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107 (4): 745-751.
- Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H. Gamma knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. *J Neurosurg* 2008; 109 (5): 804-810.
- Jo KI, Im YS, Kong DS, Seol HJ, Nam D-H, Kim Y-D et

- al. Multisession Gamma Knife surgery for benign orbital tumors. *J Neurosurg* 2012;117(Suppl.):102-107.
20. Kim JW, Im YS, Nam DH, Park K, Kim JH, Lee JJ. Preliminary report of multisession gamma knife radiosurgery for benign perioptic lesions: visual outcome in 22 patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 44 (2): 67-71.
21. Kollova A, Liscak R, Novotny J, Vladyka V, Simonova G, Janouskova L. Gamma knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107 (2): 325-336.
22. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 62 (1): 53-58.
23. Kondziolka D, Nathoo N, Flickinger JC, Niranjan A, Maitz AH, Lunsford LD. Long-term results after radiosurgery for benign intracranial tumors. *Neurosurgery* 2003; 53 (4): 815-821.
24. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (10): 1425-1430.
25. Lee JY, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery for intracranial meningiomas. *Prog Neurol Surg* 2007; 20: 142-149.
26. Lee JY, Niranjan A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002; 97 (1): 65-72.
27. Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand* 1971; 137 (8): 763-765.
28. Leksell Gamma Knife Society. Leksell Gamma Knife Treatment Statistics Report, 1968-2016 (published: 2017).
29. Liscak R, Kollova A, Vladyka V, Simonová G, Novotný J Jr. Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta Neurochir* 2004; 91 (Suppl.):65-74.
30. Longstreth Jr. WT, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer* 1993; 72 (3): 639-648.
31. Malik I, Rowe JG, Walton L, Radatz MW, Kemeny AA. The use of stereotactic radiosurgery in the management of meningiomas. *Br J Neurosurg* 2005; 19 (1): 13-20.
32. Marchetti M, Bianchi S, Milanese I, Bergantin A, Bianchi L, Broggi G et al. Multisession radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas - an effective option: preliminary results of a single-center experience. *Neurosurgery* 2011; 69 (5): 1116-1122.
33. Marchetti M, Bianchi S, Pinzi V, Tramacere I, Fumagalli ML, Milanese IM et al. Multisession radiosurgery for sellar and parasellar benign meningiomas: long-term tumor growth control and visual outcome. *Neurosurgery* 2016; 78 (5): 638-646.
34. McDermott MW, Quiñones-Hinojosa A, Fuller GN. Meningiomas. In: VA Levin (editor): *Cancer in the Nervous System*. New York: Oxford University; 2002: 269-299.
35. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery* 2005; 57 (3): 538-550.
36. Nicolato A, Picozzi P, Arienti VM, Arilli C, Attuati L, Berti P et al. Multicenter study for the treatment of meningioma close to anterior optic-pathways or involving the optic nerve sheath with Gamma Knife: Preliminary results with stereotactic hypo-fractionation approach on a series of 180 patients with at least 2-year-FU. *J Radiosurgery SBRT* 2017; 5: 110.
37. Patil CG, Hoang S, Borchers 3rd DJ, Sakamoto G, Soltys SG, Gibbs IC et al. Predictors of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery of supratentorial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 63 (3): 435-440.
38. Perry A, Dehner LP. Meningeal tumors of childhood and infancy. An update and literature review. *Brain Pathol* 2003; 13 (3): 386-408.
39. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW. Meningeal tumors. In: DN Louis, H Ohgaki, OD Wiestler, WK Cavenee (editors): *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2007.
40. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (4): 1000-1005.
41. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley T, McDermott M, Raizer J et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015; 122 (1): 4-23.
42. Rogers L, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (4): E4.
43. Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, Reddy C, Chao ST, Barnett GH et al. Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (2): 427-432.
44. Sadik ZHA, Lie ST, Leenstra S, Hanssens PEJ. Volumetric changes and clinical outcome for petroclival meningiomas after primary treatment with Gamma Knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2018; 129 (6): 1623-1629.
45. Stieber VW. Radiation therapy for visual pathway tumors. *J Neuroophthalmol* 2008 (3); 28: 222-230.
46. Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric* 2003; 6 (4): 285-292.
47. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet* 2004; 363 (9420): 1535-1543.

Articolo storico

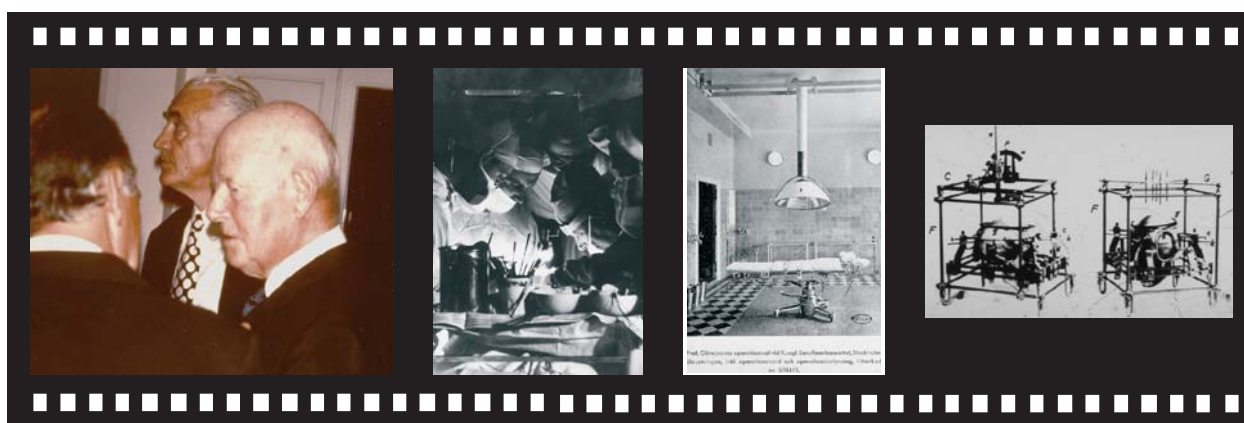
□ Sviluppo storico della radiochirurgia cerebrale e della Gamma Knife

D. LEKSELL

Elekta Instrument AB, Stockholm, Sweden

La radiochirurgia è nata in risposta alle difficoltà che incontrava la neurochirurgia negli anni '20 e '30. Infatti, quando il giovane Lars Leksell, divenuto neurochirurgo, incominciò il suo tirocinio, sotto Herbert Olivercrona (uno dei pionieri della neurochirurgia e, in Europa, meta di apprendistato per molti neurochirurghi), rimase impressionato dalla mortalità operatoria di quel tempo. Questo lo portò a cercare soluzioni meno traumatiche e meno invasive per aiutare i pazienti colpiti da tumore o da altre patologie intracerebrali. Va tenuto presente che negli anni '30 la specialità di anestesia non esisteva ancora ed i pazienti nel nostro ospedale (il Serafimerlsarettet di Stoccolma) veniva-

no addormentati dal custode, in pratica quello che alla sera chiudeva i cancelli. Il custode stava seduto per terra, sotto il paziente e gli buttava etere in faccia. Olivercrona spesso mi raccontava che il paziente era soltanto mezzo addormentato ed anche lo stesso neurochirurgo era mezzo addormentato e questo, a mio parere, contribuì indubbiamente ai risultati del tempo. Nel 1908 Robert Henry Clarke aveva pubblicato un articolo nel quale descriveva per la prima volta uno strumento che chiamò stereotach. Si trattava di una specie di gabbia, da posizionare sopra la testa. Ogni punto nel volume racchiuso in questo cubo poteva essere determinato mediante le coordinate cartesiane X, Y e Z. Il la-



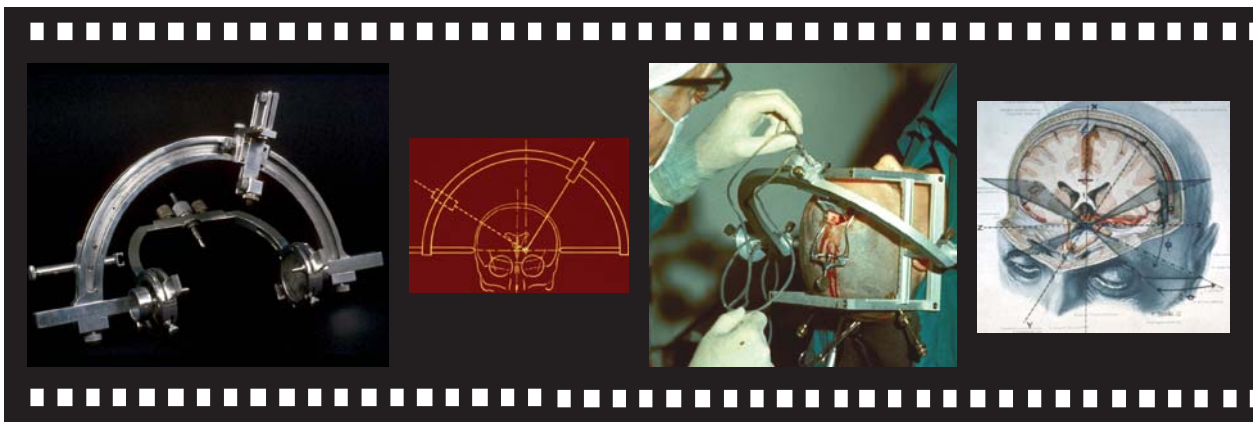
Corrispondenza: Redazione new Magazine edizioni, via dei Mille 69, 38122 Trento, e-mail: bruno.zanotti@rivistamedica.com
Per gentile concessione della Rivista Medica. Articolo pubblicato su Rivista Medica 2005; 11 (1-2): 13-18.

Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 13-18.

Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiochirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

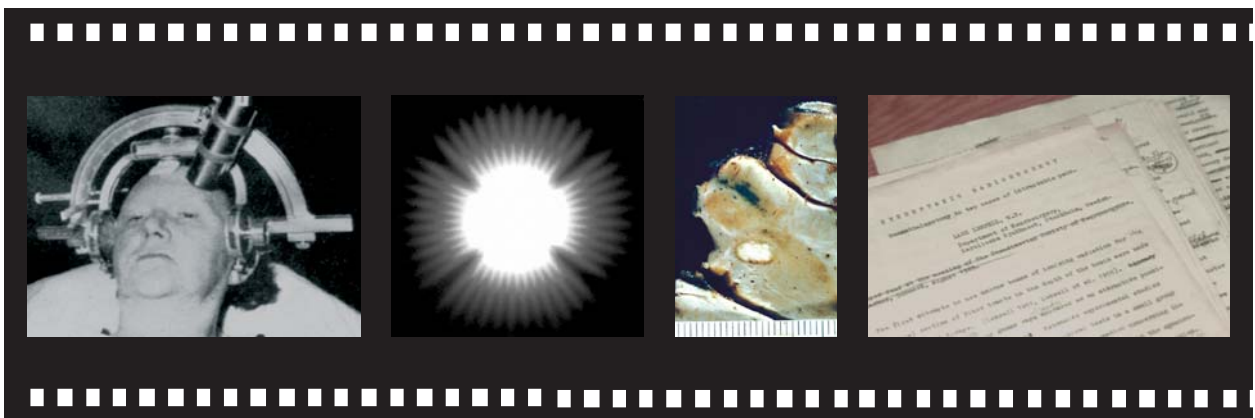
ISBN: 978-88-8041-121-5



voro di Clarke, che mirava a studiare la funzione cerebellare nelle scimmie, in pochi anni venne dimenticato. Fu però riscoperto verso la fine degli anni '40 da alcuni neurochirurghi che sulla base di questa esperienza costruirono i loro strumenti stereotassici. Anche Lars Leksell sviluppò il suo, a Stoccolma nel 1949, ed utilizzò nel farlo un nuovo concetto: quello dell'arco-quadrante, una struttura mobile inserita su un mezzo fisso stretto sulla testa del paziente. Lo strumento di Leksell fu il primo ad essere utilizzato nella chirurgia umana ed è costituito in modo tale per cui si può entrare nel cervello da qualsiasi punto intorno alla scatola cranica e centrare l'obiettivo, che si trova al centro dell'arco stereotassico, mediante un elettrodo o altro strumento avente una lunghezza pari al raggio dell'arco stesso. In quegli anni, dal 1950 al '70, la chirurgia stereotassica veniva utilizzata quasi esclusivamente per patologie funzionali, come il morbo di Parkinson, l'epilessia o la nevralgia trigeminale, vale a dire condizioni in cui la radiologia tradizionale non evidenzia alterazioni strutturali.

Nel 1951 Leksell ebbe l'idea di utilizzare, invece dei classici elettrodi, molteplici raggi di energia radiante, in grado di attraversare la scatola cranica intatta per poi incrociarsi tutti in un punto comune, corrispondente al bersaglio chirurgico intracerebrale. Esegui i primi esperimenti attaccando un tubo convenzionale di raggi X al casco stereotassico. Spostando il tubo radiologico lungo l'arco stereotassico ed anche muovendo l'arco in posizione antero-posteriore si simulavano molteplici raggi. Ogni raggio apporta pochissima energia radiante e non provoca danni, mentre nel punto di intersezione di tutti i raggi è possibile deporre grandi quantità di energia radiante e causare una lesione.

L'effetto clinico determinato da questa strumentazione è quindi una lesione molto ben circoscritta ed è questo il principio che sta alla base della neurochirurgia stereotassica, una disciplina che abbina la neurochirurgia alla radiologia nella terapia di numerose patologie cerebrali. Questo presupposto è completamente diverso dalla radioterapia, dove invece si uti-





lizzano sistemi che disperdono di più la radiazione data al paziente.

Con l'intenzione di dimostrare, sia a noi stessi che al mondo, che questo principio di chirurgia cerebrale totalmente non invasiva funzionava veramente, effettuiamo, tra il 1951 ed il 1968, molti esperimenti in Svezia. In verità, durante i primi anni, noi stessi non riuscivamo a capire bene il tutto.

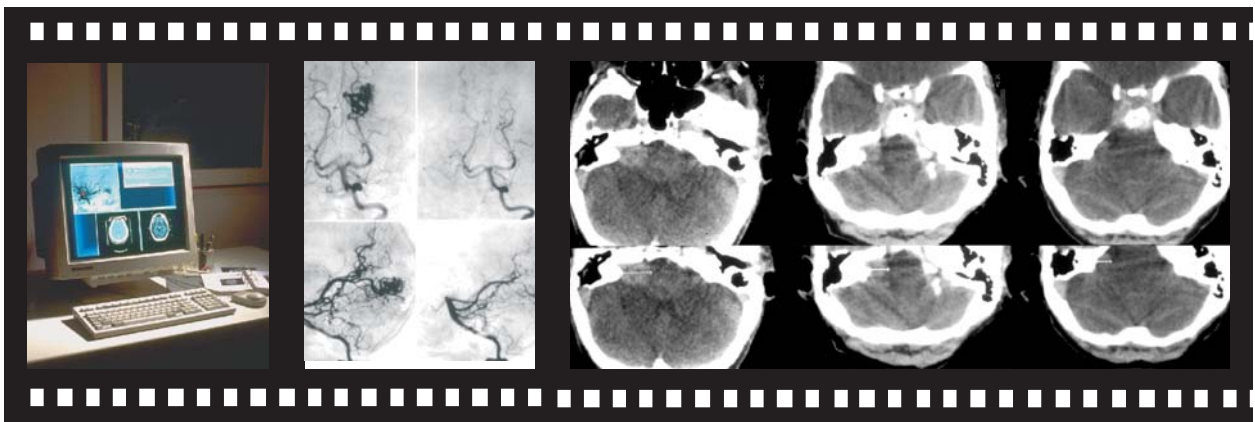
Nel 1951 furono trattati i primi due casi di dolore intrattabile da cancro con un gran successo, nel senso che i pazienti quando morirono del tumore primario non avevano più alcun dolore. Ed erano questi due pazienti a stimolarci a fare tutto il lavoro necessario per giungere ad avere una nuova metodica credibile.

Nel 1968, grazie alla donazione di una famiglia benestante svedese, siamo stati in grado di costruire il primo prototipo della Gamma Knife, che fu installato presso l'ospedale Sophiahemmet, sempre a Stoccolma. Leksell coniò il termine Gamma Knife, perché i raggi gamma vengono usati in modo simile ad un bisturi.

La sala operatoria radiochirurgica era molto diversa da quelle normalmente conosciute, non c'erano bisturi, né sangue, né dolore. E alla fine del giorno era davvero "fuori dall'ordinario", perché quando il paziente entrava nella Gamma Knife chiamavamo la cucina che ci portava panini e buona birra svedese. A fine intervento il paziente era molto contento in quanto andava a casa lo stesso giorno ed il chirurgo era più sorridente del solito, forse perché aveva bevuto troppa birra!

Nel 1974 si sono verificati contemporaneamente alcuni avvenimenti. Innanzitutto è stata installata una seconda Gamma Knife, lievemente modificata rispetto alla precedente per permetterne un utilizzo più vasto. Pochi mesi dopo è stata annunciata la scoperta della dopamina da parte del Prof. Arvid Carlsson, che per la sintesi di questa sostanza ha ottenuto, nell'anno 2000, il Premio Nobel. Con l'arrivo della dopamina in forma di pillola, in poco più di un anno i neurologi hanno smesso di inviare parkinsoniani al neurochirurgo. E visto che, in quel periodo, oltre il 90% dei





pazienti trattati con interventi stereotassici, operati sia a cielo aperto mediante elettrodi posizionati con l'ausilio del casco stereotassico sia con la radiochirurgia mediante Gamma Knife, erano parkinsoniani, arrivammo alla conclusione che la chirurgia stereotassica era finita.

Sempre nel 1974 è stata rivelata un'altra scoperta: la tomografia assiale computerizzata (TC), per cui, cinque anni dopo, sarebbe stato insignito del Premio Nobel il suo inventore, Godfrey Newbold Hounsfield. Con la TC si potevano, per la prima volta, visualizzare direttamente le patologie cerebrali su una lastra radiografica. Prima di questo avvento, era possibile ottenere informazioni soltanto indirette della presenza di un processo patologico intracerebrale, usando l'angiografia oppure la pneumoencefalografia. Con l'arrivo della TC siamo entrati nell'era computerizzata della medicina e della chirurgia. In seguito alla comparsa di questa nuova metodica di immagine, l'attività della Gamma Knife, che, fino ad allora, era mirata esclusivamente al trattamento di condizioni funziona-

li e più che altro dei pazienti col morbo di Parkinson, si spostò verso patologie intracerebrali tumorali e vascolari.

Scoprimmo presto che, usando la radiochirurgia sui tumori cerebrali benigni, la neoplasia si riduceva drammaticamente di dimensione e spesso scompariva del tutto entro un anno o due. Naturalmente abbiamo continuato a pubblicare le nostre esperienze, malgrado il fatto che la comunità neurochirurgica mondiale credesse poco nel nostro lavoro. L'opposizione era piuttosto massiccia e quando viaggiavo per parlare ai congressi di neurochirurgia in tutto il mondo, il mio discorso di rado veniva apprezzato. Un paio di volte, a dire il vero, sono stato anche fisicamente rimosso dal convegno e tacciato come mago. Cominciavo sempre i miei discorsi congressuali con una diapositiva che mostrava un disegno del tedesco Matthias Greuther del 1600, che illustrava come ai suoi tempi si pensasse di poter trattare le malattie mentali. Dicevo al pubblico in sala: "Non spaventatevi, non vi racconterò nulla di nuovo! Infatti, questo si faceva

PHYSICAL TREATMENT FOR MENTAL DISORDER. After MATTHIAS GREUTHER cap. 1600

Establishment Attitudes

Whenever a new discovery is reported to the scientific world, they say first, "It's probably not true."

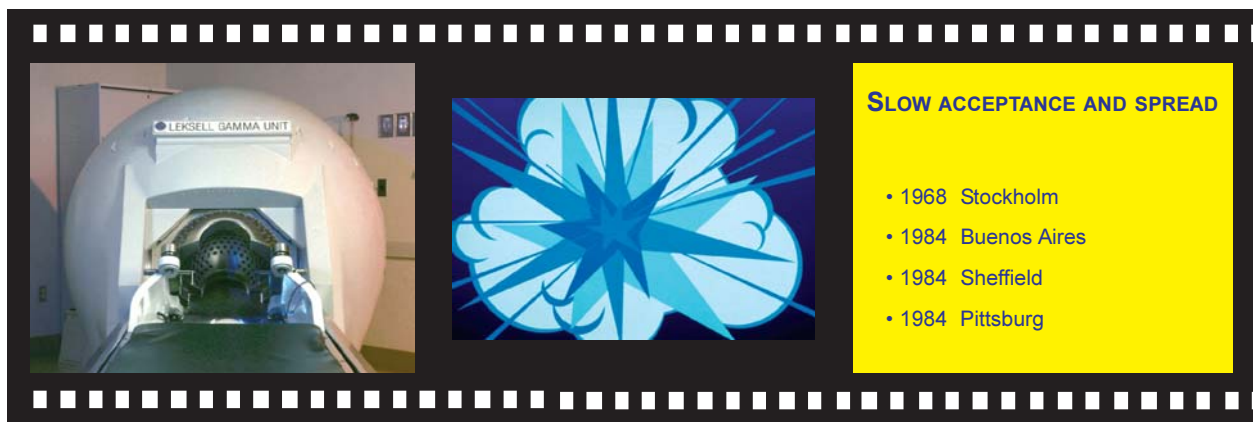
Thereafter when the truth of the proposition has been demonstrated beyond question, they say, "Yes, it may be true, but it is not important."

Finally, when sufficient time has elapsed to fully evidence its importance, they say, "Yes, surely it is important, but it is no longer new."

- Michel de Montaigne (1533-1592)

Journal of Neurosurgery

Darryl! with best regards
[Signature]



già nel 1600. E qui potete vedere in pratica la Gamma Knife con il lettino del paziente e le malattie mentali che escono dal paziente.” I partecipanti inizialmente ridevano, ma poi alla fine del mio discorso non rideva più nessuno.

La predisposizione della comunità neurochirurgica verso le novità era come quella descritta in passato dal filosofo Michel de Montaigne. Quando viene riferita una nuova scoperta al mondo scientifico, dapprima gli addetti ai lavori dicono che non è una cosa vera, poi, quando la verità della proposta viene dimostrata, dicono che può essere vera ma non è importante ed infine, quando è trascorso sufficiente tempo per dimostrare appieno l'importanza della scoperta, dicono che certo è importante ma non è più una cosa nuova!

Questa attitudine scientifica sul nuovo metodo da noi proposto continuò per 35 anni, fino al 1988 circa, quando fu installata la prima Gamma Knife negli Stati Uniti, all'Università di Pittsburgh. I medici americani iniziarono, immediatamente, a studiare gli effetti della radiocirurgia con Gamma Knife sui costi

di cura dell'ospedale e cominciarono a pubblicare i loro risultati. Ciò creò una vera esplosione di interesse, non solo nell'ambito della comunità neurochirurgica, ma, poco dopo, anche tra i pazienti stessi. Non solo si incominciava adesso a credere che la radiocirurgia funzionasse davvero, ma, dal momento che era anche meno costosa e soprattutto totalmente non invasiva, chiaramente non si poteva più negarla.

In seguito alla prima installazione statunitense il numero dei pazienti trattati con Gamma Knife ha incominciato progressivamente ad aumentare. La stessa cosa è successa con i lavori scientifici, pubblicati nelle riviste mediche di vari paesi.

La prima installazione giapponese è avvenuta nel 1990 ed è stata rapidamente seguita da molte altre. Attualmente sono presenti oltre 200 Centri Gamma Knife in tutto il mondo ed il numero totale dei pazienti trattati fino al dicembre 2004 è superiore ai 350.000. Il numero delle pubblicazioni scientifiche è di oltre 2.000 e molti studi hanno tempi di follow-up dei pazienti che superano i 25 anni.





radiochirurgia sta prendendo il posto della radioterapia frazionata integrale del cervello. Durante gli ultimi 7 anni abbiamo visto come la metodologia stereotassica venga sempre più utilizzata per la radioterapia frazionata, la quale si sta modernizzando grazie al-

Oggi la radiochirurgia è diventata parte integrale della neurochirurgia e viene usata per tutti i vari tipi di neoplasie cerebrali non maligne, in un numero significativo ed in aumento di tumori gliali e soprattutto per tumori cerebrali metastatici. In questi ultimi la

l'aggiunta della stereotassi con integrazione dell'informazione radiologica del paziente prima dell'inizio della terapia stessa.

Si sta riducendo il numero di frazioni di radiazione e si sta, invece, aumentando la dose delle frazioni individuali.

Nel prossimo futuro i pazienti con tumori maligni dei polmoni, del fegato, del colon ed altri non saranno più trattati con radioterapia frazionata convenzionale, ma con radioterapia accelerata e di alta precisione. È ancora troppo presto per sapere come questa nuova forma di radioterapia influenzerà la prognosi dei pazienti con cancro. Ma una cosa è chiara fin da ora e cioè che la qualità di vita di questi pazienti, che spesso sono in fase terminale, con l'avvento di questa radioterapia moderna, sarà migliorata.

Senza il lavoro fatto per sviluppare la radiochirurgia cerebrale questi nuovi sviluppi della radioterapia oncologica non ci sarebbero stati. Questo significa che, anche se pensiamo di aver fatto molto, ciò che resta da fare è molto di più.

(Testo elaborato da Angela Verlicchi e Bruno Zanotti)

Comunicazione

□ **Aspetti fisici della radiocirurgia intracranica**

A. DEL VECCHIO*, S. BROGGI*, C. BASSETTI**, E. DE MARTIN***, E. ZIVELONGHI****

* Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Scientifico Ospedale "S. Raffaele", Milano

** Servizio di Fisica Sanitaria, Fondazione Poliambulanza, Brescia

*** Direzione Sanitaria, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

**** UOC di Fisica Sanitaria, Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) Patologia e Diagnostica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona

□ **INTRODUZIONE**

La radiocirurgia encefalica, è una metodica tramite la quale è possibile trattare bersagli intracranici con radiazioni ionizzanti. Il trattamento radiocirurgico prevede l'erogazione della dose in una singola seduta o, nel caso della cosiddetta radiocirurgia multi-sessione, in un numero ridotto di frazioni^(4,6,13). I requisiti fondamentali di trattamento radiocirurgico sono un'elevata copertura del target (trattamento ablativo) e un gradiente di dose più ripido possibile in modo da minimizzare la dose ai tessuti sani circostanti. Per rendere questo possibile, è necessario garantire un'elevata accuratezza meccanica, geometrica e dosimetrica dell'apparecchiatura utilizzata e un'accuratezza submillimetrica del posizionamento del paziente. Avendo infatti a che fare con un numero limitato di frazioni, l'impatto di tutte le possibili incertezze sistematiche e random tende ad essere più significativo rispetto ad un trattamento convenzionale. L'elevata accuratezza spaziale nel posizionamento del paziente può essere ottenuta mediante sistemi di immobilizzazione diversi a seconda della tecnologia utilizzata che prevedono o l'applicazione di un casco stereotassico o l'utilizzo di una maschera termopla-

stica con un sistema di correzione della posizione, con un'accuratezza spaziale comunque inferiore ad 1 mm. Schematicamente si può parlare di tecniche radiocirurgiche *frame-based*, in cui il posizionamento e la localizzazione del paziente è basata sostanzialmente su un sistema stereotassico di coordinate esterne o di tipo *framless* nel caso in cui il posizionamento è invece basato sull'acquisizione di immagini. È bene sottolineare come una tecnica frame-based ha senso solo se il paziente è rigidamente connesso alla sorgente di radiazione; in alternativa un accurato posizionamento del paziente deve prevedere l'implementazione di un sistema guidato da immagini (*image-guided*).

Le peculiarità delle apparecchiature dedicate (descritte di seguito), le rendono utilizzabili non solo per trattamenti di tipo oncologico, ma anche per applicazioni funzionali quali ad esempio le nevralgie del trigemino, la malattia di Parkinson o le Malformazioni Artero-Venose (MAV)⁽⁵⁾. In generale possiamo dire che nei trattamenti radiocirurgici la conformazione della distribuzione di dose è ottenuta attraverso l'uso di campi piccoli, non coplanari, non isocentrici ed è quasi sempre altamente disomogenea. Per tale motivo la dose di prescrizione viene generalmente pre-

Corrispondenza: Dr.ssa Antonella del Vecchio, Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Scientifico Ospedale S. Raffaele, via Olgettina 60, 20132 Milano (MI), tel. +39-(0)2-26432279, fax +39-(0)2-26432773, e-mail: delvecchio.antonella@hsr.it

Neuroradiocirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 19-24.
 Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

scritta all'isodose minima in grado di coprire completamente il volume bersaglio.

L'accuratezza di somministrazione di un trattamento stereotassico, che prevede l'acquisizione delle immagini radiologiche, il trasferimento della stesse al software di pianificazione, la stesura del piano di cura e l'erogazione della dose, deve essere verificata tramite opportuni fantocci dedicati multimodali e dosimetri specifici adatti alla complessità della tecnica. Sia per quanto riguarda l'aspetto dosimetrico che di pianificazione, questa linea guida rimanda ai documenti tecnici specifici quali l'International Commission on Radiation Units and measurements (ICRU) Report 91 per la definizione dei volumi e la prescrizione/valutazione piano di trattamento, e l'International Atomic Energy Agency (IAEA) Technical Reports Series (TRS) N. 483 per la dosimetria con fasci esterni di campi piccoli.

□ APPARECCHIATURE E ASPETTI TECNOLOGICI

Tecnicamente, le principali apparecchiature disponibili per eseguire trattamenti di radiocirurgia sono:

1. acceleratore lineare (LINear ACcelerator: LINAC);
2. cyberknife;
3. tomoterapia;
4. Gamma Knife.

Di queste, l'ultima è dedicata esclusivamente al trattamento di lesioni encefaliche, mentre le prime tre possono essere impiegate anche in altri distretti corporei. Tutte le apparecchiature citate impiegano fasci di fotoni di alta energia e, ad eccezione della Gamma Knife Perfexion, hanno un sistema integrato di imaging per il controllo del posizionamento del paziente. Infatti la differenza sostanziale tra le varie apparecchiature descritte di seguito è sostanzialmente correlata al tipo di tecnica/sistema che viene utilizzato per localizzare il paziente. La Gamma Unit è l'unica apparecchiatura di tipo frame-based in cui la localizzazione del paziente avviene grazie ad un casco stereotassico rigidamente fissato alla testa del paziente. Nel caso di acceleratore lineare e tomoterapia la localizzazione del paziente avviene grazie alla presenza di un sistema di imaging bidimensionale o volumetrico che permette la verifica del posizionamento solo prima dell'inizio del trattamento. Il Cyberknife è invece l'unica apparecchiatura dotata di un sistema di tracking in grado di localizzare il paziente e verificarne il suo corretto posizionamento non solo prima del trattamento ma anche durante.

□ **ACCELERATORE LINEARE.** In generale, un acceleratore lineare (LINAC) è l'apparecchiatura utilizzata per la radioterapia a fasci esterni. Esso genera fasci di fotoni di alta energia (tipicamente, 6-18 MegaVolts: MV) ed è costituito da una testata (gantry), da un sistema di conformazione dei fasci (collimatore multilamellare o MultiLeaf Collimator: MLC) e da un tavolo porta-paziente. Queste tre componenti ruotano intorno a tre assi, la cui intersezione definisce l'isocentro della macchina. Il tavolo porta-paziente può traslare e ruotare nello spazio, consentendo l'esecuzione di trattamenti con fasci non coplanari. L'unità radiante è corredata da dispositivi atti a verificare e a correggere il posizionamento del paziente in corso di trattamento: tra questi, sistemi isocentrici di imaging planare (portal imaging) o volumetrico (Cone Beam: CT) e sistemi esterni di tracking ottico (ad infrarossi). Nel caso specifico di impiego per radiocirurgia, sono utilizzati fasci di fotoni da 6 MV e il LINAC è in genere ulteriormente equipaggiato con particolari dispositivi atti a conseguire il più elevato livello di accuratezza balistica necessaria per il trattamento, quali ad esempio:

- a) collimatori micro-multilamellari o collimatori conici in grado di conformare fasci radianti di piccole dimensioni (da qualche decina di mm a qualche mm) con gradienti di dose più netti rispetto ai dispositivi MLC per utilizzo generale;
- b) tavolo porta-paziente con sistema di movimentazione a sei gradi di libertà per la correzione del posizionamento del paziente basato sull'acquisizione di immagini.

□ **CYBERKNIFE.** Il Cyberknife è un sistema per radiocirurgia costituito da: un acceleratore lineare compatto da 6 MV montato su un braccio robotico, un lettino di trattamento riposizionabile, due tubi a raggi X con relativi rivelatori e un sistema di targeting computerizzato. Il braccio robotico permette di somministrare centinaia di fasci di radiazione altamente focalizzata da direzioni multiple, che si incontrano alla posizione del volume bersaglio. Questo sistema non richiede l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione stereotassici in quanto monitora e compensa variazioni nella posizione del paziente che avvengono durante il trattamento. Il sistema operativo confronta ripetutamente nel corso dell'irradiazione immagini radiografiche acquisite live con la scansione CT di pianificazione, permettendo di determinare la posizione real-time del paziente e del volume bersaglio⁽⁹⁾. L'informazione che ne de-

riva viene poi trasferita al braccio robotico, in modo che possa compensare qualsiasi cambiamento nella posizione del paziente tramite il riposizionamento del LINAC. La possibilità di utilizzare la guida di immagini per seguire il movimento del target si traduce in un elevato grado di conformazione e accuratezza intra-trattamento ed è utile anche nell'ottica di una radiocirurgia multi-frazione. Un altro vantaggio include la possibilità di trattare targets sia intracranici che extracranici e lesioni di maggiori dimensioni o localizzate nella corteccia cerebrale eloquente.

- **TOMOTERAPIA.** La tomoterapia elicoidale, pur non essendo un'apparecchiatura dedicata all'esecuzione di trattamenti stereotassici, è stata dimostrata^(1,11) come una apparecchiatura in grado di garantire un grado di precisione e di accuratezza simile a quello di sistemi dedicati. La Tomoterapia elicoidale (modello Highly-Adaptive Radiation Therapy: Hi-ART II) è un'unità di trattamento dedicata all'irradiazione con fasci modulati in cui il trattamento radiante viene erogato in modalità elicoidale grazie al movimento rotazionale del gantry con il concomitante movimento longitudinale del lettino e con un sistema di image guided completamente integrato in grado di acquisire scansioni volumetriche MegaVoltage Computed Tomography (MVCT) del paziente prima del trattamento. La sorgente di radiazione, un acceleratore lineare con fotoni da 6 MV posto su un gantry circolare simile ad uno scanner CT con un'accuratezza di posizionamento dell'isocentro di 0,2 mm, ruota in sincronia con i movimenti longitudinali continui del lettino, creando così un fascio ad intensità modulata con andamento a spirale che viene collimato da un sistema di collimatori primari in grado di generare un campo di dimensione massime di 40 cm (x) x 5 cm (y) e da un MLC binario associato, composto da 60 lamelle, ciascuna con una dimensione trasversale di 6,25 mm. Tre larghezze di campo sono generalmente commissionate e utilizzate nella pratica clinica, 10, 25 e 50 mm. Per ridurre la penombra e minimizzare la caduta di dose in direzione longitudinale il sistema può essere dotato di collimatori primari di tipo dinamico (dynamic jaws). Peculiarità dell'apparecchiatura è che il sistema di image guided è completamente integrato, cioè la stessa fonte radiogena utilizzata per il trattamento può essere utilizzata per acquisire immagini CT utilizzando un'energia inferiore; il confronto tra le immagini CT su cui viene pianificato

il piano di trattamento e le immagini MVCT permette una valutazione del corretto posizionamento e dell'anatomia del paziente.

- **GAMMA KNIFE.** L'apparecchiatura Leksell Gamma Knife è un'unità dedicata alla radiocirurgia intracranica. Il principio di funzionamento è semplice ma efficace: 192 fasci gamma originati da altrettante sorgenti di ⁶⁰Co, sono focalizzati in un singolo punto chiamato Unit Centre Point (UCP), nel quale l'energia rilasciata è la somma delle energie dei singoli fasci. In questo modo ogni sorgente contribuisce per 1/192° alla dose totale permettendo di minimizzare l'irraggiamento delle strutture sane massimizzando la dose al target. Al contrario delle altre apparecchiature nelle quali il fascio si muove attorno alla lesione da trattare, nella GK è il target che si muove attorno allo UCP per mezzo del Patient Positioning System (PPS). Il PPS è un sistema motorizzato che muove con accuratezza sub-millimetrica il lettino porta-paziente secondo coordinate stereotassiche definite in fase di pianificazione spostando la lesione da trattare nella posizione voluta. L'alta precisione del PPS (ripetibilità del posizionamento < 0,05 mm) è completata dall'utilizzo del casco stereotassico (Leksell Coordinate Frame G) che viene fissato rigidamente alla teca del paziente in modo da non consentire alcun movimento durante tutto il trattamento. Nella versione tradizionale dell'apparecchiatura non è quindi necessario avere un sistema di controllo della posizione del paziente. L'ultima versione della macchina (Icon) permette di erogare i trattamenti utilizzando una speciale maschera termoplastica anziché il casco. La precisione dell'erogazione è garantita da un sistema ad infrarossi per il monitoraggio continuo dei movimenti del paziente e di una Cone Beam Computed Tomography (CBCT) integrata per la determinazione delle coordinate stereotassiche. Se il paziente si muove durante l'irraggiamento, il trattamento viene automaticamente interrotto e le coordinate riallineate attraverso l'acquisizione di una CBCT di controllo a bassa dose.

□ **APPROCCIO ALLA PIANIFICAZIONE NELLA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA**

In radiocirurgia, per ogni paziente che deve sottoporsi ad un trattamento deve essere studiato un piano di trattamento specifico.

I concetti di volume tumorale macroscopicamente evidente (Gross Tumor Volume: GTV), di volume bersaglio oncologicamente rilevante (Clinical Target Volume: CTV) e di volume bersaglio pianificato (Planning Target Volume: PTV) descritti nei vari Reports ICRU (50, 62, 71, 78, 83 e 91), storicamente, non sono mai stati strettamente utilizzati nei trattamenti radiocirurgici anche se ultimamente sembrano essere stati rivalutati sia perché si è passati da trattamenti in singola seduta a trattamenti frazionati^(4,6,13) sia perché l'implementazione delle tecniche radiocirurgiche prevede l'utilizzo di una serie di apparecchiature non dedicate in cui la testa non è rigidamente connessa alla sorgente di radiazione. Una valutazione accurata dei margini sia per il tumore che per gli organi a rischio permette durante il processo di pianificazione di ottenere un migliore compromesso tra una adeguata copertura del volume bersaglio e una dose "sicura" al di sotto dei limiti di tolleranza agli organi a rischio.

❑ DEFINIZIONE DEI VOLUMI

Nell'ICRU 91 viene sottolineato come la definizione di alcuni volumi specifici e relativi sia a target che a organi a rischio risultano indispensabili sia per la fase di pianificazione che per la fase di report e registrazione.

In un trattamento radiocirurgico dovrebbero essere definiti e considerati:

- GTV: lesione identificabile grazie ad immagini radiologiche. Quasi tutti i trattamenti radiocirurgici sono generalmente basati sulla presenza di un GTV, ad eccezione del trattamento di una cavità chirurgica;
- CTV: è un volume di tessuto che contiene un GTV e/o un tessuto di malattia subclinica che tiene conto delle infiltrazioni microscopiche del tumore. Storicamente in radiocirurgia la distinzione tra GTV e CTV viene raramente implementata nella pratica clinica con l'idea che la dose della regione di penombra sia sufficiente per trattare l'infiltrazione microscopica del tumore. L'ICRU 91 suggerisce la necessità di una definizione più chiara del CTV in modo che la dose al CTV sia più chiaramente prescritta e riportata;
- PTV: è un concetto geometrico che tiene conto di tutte le possibili incertezze tale che la dose di prescrizione sia erogata con una probabilità accettabile a tutto il CTV;

- Organs At Risk (OAR): sono organi che se irradiati potrebbero essere soggetti a significative complicanze e quindi influenzare il piano di trattamento;
- Planning Organ at Risk (POAR): come nel caso del CTV anche per gli organi a rischio è necessario tenere conto di un margine che tenga conto di possibili incertezze e variazioni nella posizione dell'organo a rischio durante il trattamento;
- Remaining Organ at Risk (RVR): definito come la differenza tra il volume del body e i volumi di CTV e di OARs che sono stati definiti su ciascuna slice.

❑ PRESCRIZIONE E VALUTAZIONE DEL PIANO DI TRATTAMENTO

Come nei trattamenti radioterapici convenzionali la valutazione della distribuzione di dose dovrebbe essere quantificata dall'uso degli Istogrammi Dose Volume (Dose-Volume Histogram: DVH)⁽³⁾. In radiocirurgia le definizioni di GTV, CTV e PTV non sono considerate utilizzando come prescrizione e valutazione del piano un'isodose di prescrizione e non informazioni derivate dal DVH. L'isodose di copertura ha sempre rappresentato una sorta di dose minima al target, poiché era relativa all'utilizzo di tecniche con collimatori fissi circolari. Secondo l'ICRU 91, la prescrizione della dose consiste in un insieme di valori finali accettati che, unitamente ai dati tecnici, rappresentano il piano di trattamento finale accettato. La dose assorbita dovrebbe essere prescritta all'isodose superficiale che copre un volume percentuale del PTV ottimale compatibilmente con i limiti massimi di dose agli organi a rischio.

La valutazione e il report di un piano di trattamento si basano su informazioni di dose e volume ottenute dal DVH. Il report e la valutazione di un piano radiocirurgico dovrebbero includere:

- dose mediana assorbita al PTV, D50%; nel caso in cui siano definiti anche GTV e CTV la dose mediana al CTV e GTV potrebbero essere riportate e valutate;
- D near-max: indica la dose prossima alla dose massima. Per PTV con un volume uguale o superiore a 2 cm³, D near-max coincide con il valore della dose corrispondente al 2% del volume del PTV (D 2%); per PTV di volume più piccolo (< 2 cm³), D near-max corrisponde ad una dose corrispondente ad un volume assoluto di 0,035 cm³;
- D near-min: indica la dose prossima alla dose minima. Per PTV con un volume uguale o superiore a 2

cm³, D near-min coincide con il valore della dose corrispondente al 98% del volume del PTV (D 98%); per PTV di volume più piccolo (< 2 cm³), Dnear-min corrisponde ad una dose corrispondente ad un volume assoluto di 0,035 cm³ e in tal caso DV-0,035 cm³ dovrebbe essere riportato.

IL PTV è un concetto geometrico che viene generalmente definito per tenere conto delle possibili incertezze e inaccuratezze legate alla catena radioterapica e il piano di trattamento è generalmente pianificato in modo che il PTV riceva alla sua superficie una dose più bassa rispetto al suo volume centrale; questo significa che la dose effettivamente erogata al CTV sia più vicina alla distribuzione di dose desiderata. Per tale motivo il DVH del PTV tende ad esagerare le disomogenità presenti nel CTV; il DVH del CTV, unitamente alla dose mediana, dovrebbero essere più costanti. Questo suggerirebbe che nei trattamenti radiochirurgici gli stessi parametri indicati per PTV dovrebbero essere indicati anche per CTV/GTV.

Relativamente agli organi a rischio i parametri che dovrebbero essere valutati e riportati sono differenti a seconda che si tratti di una struttura di tipo parallelo o seriale.

Per strutture di tipo parallelo dovrebbe essere valutata e riportata la dose media o il volume di tessuto (definito in valore percentuale o in valore assoluto) che riceve una dose considerata clinicamente correlata ad una complicanza. Relativamente agli organi considerati di tipo seriale, dovrebbe invece essere valutata la dose prossima alla dose massima, definita come la dose corrispondente al volume del 2% se il volume della struttura considerata ha un volume superiore a 2 cm³ o la dose corrispondente a 0,035 cm³ se il volume della struttura è piccolo ed inferiore a 2 cm³.

Un'indicazione dei possibili limiti di dose che possono essere clinicamente utilizzati per l'ottimizzazione e la valutazione dei piani di trattamento radiochirurgici (singola frazione, 3-5 frazioni) possono essere trovati nel documento *The report of American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group 101*⁽²⁾ o sul *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)*⁽¹⁰⁾.

Oltre a questi parametri la valutazione di un piano di trattamento potrebbe essere basata sui seguenti indici:

- **Omogeneità della dose** (Homogeneity Index: HI): un indice che è correlato all'uniformità della distribuzione di dose. In letteratura sono stati proposti e utilizzati differenti indici e definizioni dell'omogeneità della distribuzione di dose. In radiochirurgia l'omogeneità della distribuzione di dose è general-

mente bassa. La dose è infatti prescritta ad un'isodose tra il 50-80% in modo da avere dosi elevate all'interno del volume bersaglio;

- **Conformità della dose** (CI) : indice che quantifica il grado in cui la regione di alta dose conforma il volume bersaglio PTV. L'indice maggiormente utilizzato è il Paddick Conformity Index (PCI) ($PCI = TVPIV2 / (TV \times PIV)$), dove TV indica il volume del target, TVPIV il volume del target compreso entro il volume dell'isodose di prescrizione e PIV il volume dell'isodose di prescrizione. Un valore ottimale dovrebbe essere $CI > 0,85$;
- **Indice di gradiente** (GI): indice che dà un'indicazione sul grado del gradiente della distribuzione di dose. È generalmente definito come $GI = PIV_{halp} / PIV$, cioè come il rapporto tra il volume dell'isodose pari a metà rispetto all'isodose di prescrizione e il volume dell'isodose di prescrizione. Un valore ideale potrebbe essere $GI < 3$.

Nell'ottimizzazione e nella valutazione di un piano di trattamento una particolare attenzione dovrebbe essere data anche al tempo totale di trattamento. Un aumento significativo del tempo di trattamento da una parte potrebbe infatti ridurre l'accuratezza del posizionamento del paziente soprattutto nel caso di tecniche non invasive o non dotate di sistemi di tracking e dall'altra potrebbe ridurre l'efficacia, tenendo conto del fatto che esiste un riparo del danno da parte dei tessuti tumorali.

□ RADIOBIOLOGIA

Si definisce radiosensibilità l'attitudine delle cellule ad essere danneggiate o inattivate dalle radiazioni ionizzanti. Per confrontare la radiosensibilità dei diversi organi e/o tessuti, possiamo avvalerci di parametri derivati da modelli matematici o dalle curve di sopravvivenza cellulare per irraggiamenti alla dose standard (2 Gy) anche se in realtà i modelli classici di riferimento sono stati creati e validati per la radioterapia e la loro applicazione nel campo della radiochirurgia rimane molto controversa^(7,8,12). Nonostante il disaccordo tra i diversi Autori, il modello lineare quadratico (Linear quadratic: LQ) e i concetti di Biologically Effective Dose (BED) e di Equivalent Dose in 2 Gy fractions (EQD2) sono largamente utilizzati anche in radiochirurgia dove la necessità di modelli predittivi è fortemente sentita. Diversi studi sostengono che in regime di ipofrazionamento il modello LQ sovrastimi il rate di morte cellulare. Altri

Autori invece ritengono che il modello LQ abbia dimostrato una buona predittività del danno radioindotto fino a dosi di 18 Gy erogate in singola frazione. Sopra i 10 Gy sembra diventare progressivamente meno accurato ma, sulla base di dati derivati da esperimenti su animali, ancora accettabile.

Il grosso limite non solo del modello LQ ma di tutti i modelli matematici e radiobiologici ad oggi disponibili, rimane il rapporto α/β che è in genere mutuato dalla radioterapia ma che si sospetta essere notevolmente diverso in radiocirurgia. La scelta del parametro α/β è decisiva nel calcolo di tutti gli indici radiobiologici ed anche nell'utilizzo del modello LQ, le differenze in termini di dose massima ammissibile e/o di dose di prescrizione per frazione variano moltissimo a seconda del valore α/β che si decide di adottare. Il fatto che non ci siano stati problemi clinici nei casi in cui il modello LQ è stato utilizzato in radiocirurgia, pur con la grande incertezza legata al valore di α/β , significa probabilmente che per quanto riguarda gli organi sani sovrastima il rischio di danno mentre sui tumori sottostima il valore dell'equivalente di dose erogata.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Agostinelli S, Garelli S, Gusinu M, Zeverino M, Cavagnetto F, Pupillo F, Bellini A, Taccini G. Dosimetric analysis of Tomotherapy-based intracranial stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Phys Med* 2018; 52: 48-55.
2. American Association of Physicists in Medicine. Report of AAPM Task Group 101. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101 (2010) [cited 2019, April 11]. Available from: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1118/1.3438081>
3. American Association of Physicists in Medicine. Report of AAPM Task Group 166. The use and QA of biologically related models for treatment planning (2012) [cited 2019, April 11]. Available from: https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_166.pdf
4. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18 (4): 234-239.
5. Chaudhary N, Finley Caulfield AK, Chang SD. Stereotactic radiosurgery. In: M Kumar, J Levine, J Schister, WA Kofke (editors). *Neurocritical care management of the neurosurgical patient*. Elsevier, 2017: 253-259.
6. Garcia LM, Leblanc J, Wilkins D, Raaphorst GP. Fitting the linear-quadratic model to detailed data sets for different dose ranges. *Phys Med Biol*. 2006; 51 (11): 2813-2823.
7. Gilbert CW, Hendry JH, Major D. The approximation in the formulation for survival $S = \exp(-\alpha D + \beta D^2)$. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1980; 37 (4): 469-471.
8. Macià I Garau M. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Rep Pract Oncol Radiother* 2017; 22 (2): 86-95.
9. Patel KS, Chapman PH, Bussiere M, Loeffler YS, Clark CC. Applications of stereotactic radiosurgery in neuro-oncology. In: HB Newton (editor). *Handbook of neuro-oncology neuroimaging* (2nd edition). Elsevier Science Publishing, 2016: 257-271.
10. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl.): 1-160.
11. Soisson ET, Tomé WA, Richards GM, Mehta MP. Comparison of linac based fractionated stereotactic radiotherapy and tomotherapy treatment plans for skull-base tumors. *Radiother Oncol* 2006; 78 (3): 313-321.
12. Song CW, Kim MS, Cho LC, Dusenbery K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *Int J Clin Oncol* 2014; 19 (4): 570-578.
13. Sperduto PW, Song CW, Kirkpatrick JP, Glatstein E. A hypothesis: indirect cell death in the radiosurgery era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91 (1): 11-13.

Comunicazione

□ Studio neuroradiologico dei meningiomi

G.K. RICCIARDI, A. AGNELLO, A. BUCCI, F. ALESSANDRINI, E. CICERI

UOC di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona

□ INTRODUZIONE

La Risonanza Magnetica (RM) è attualmente diventata lo standard di riferimento per il targhettaggio delle lesioni in radiocirurgia; le sequenze dipendenti dal T1 più Mezzo di Contrasto (MdC) e quelle dipendenti dal T2, forniscono il miglior contrasto tra i tessuti molli e la migliore definizione dei target e delle strutture critiche.

La pianificazione diretta sulla RM rimuove gli errori sistematici che si possono verificare a causa della registrazione TC-RM ed elimina l'esposizione radiante dovuta ad uno studio TC^(3,4,8). Comunque questo va bilanciato con gli svantaggi potenziali che provengono dal non utilizzare lo studio TC, che includono la possibile distorsione spaziale dovuta alla non linearità della codifica di gradiente ed alla disomogeneità del campo magnetico indotte dalla presenza nello scanner del paziente stesso. Sono frequenti inoltre le distorsioni locali, ad esempio alle interfacce aria-tessuto, che possono causare errori geometrici di 1-2 mm a breve distanza dall'interfaccia (< 1 cm)⁽⁹⁾.

Inoltre la mancanza di informazioni sulla densità elettronica, che viene utilizzata per il calcolo della distribuzione del coefficiente di attenuazione e la verifica del posizionamento del paziente durante l'esecuzione del trattamento nei sistemi robotizzati di radiocirurgia stereotassica (Cyberknife)⁽¹⁾, può rappresentare un problema senza adeguate correzioni.

Con lo scopo di combinare i vantaggi della RM e del-

la TC è stato storicamente necessario registrare tutte queste immagini nel sistema di pianificazione del trattamento. Bisogna sempre tenere in considerazione che nonostante lo sviluppo tecnologico metta a disposizione algoritmi di coregistrazione tra studi RM e TC sempre più precisi, in questo tipo di approccio è sempre insita la possibilità di errori nel raggiungimento della perfetta corrispondenza anatomica tra i due studi⁽³⁾. Nonostante la precisione degli algoritmi di coregistrazione disponibili nelle diverse apparecchiature sia variabile ed in continuo miglioramento, la verifica da parte di chi esegue la procedura è comunque tutt'ora necessaria e spesso operatore dipendente.

Tecniche di risonanza magnetica avanzate come la spettroscopia, la diffusione, il tensore di diffusione, la perfusione e la risonanza magnetica funzionale, forniscono informazioni fisiologiche aggiuntive da aggiungere a quelle anatomiche e strutturali di risonanza magnetica convenzionale, sebbene questi strumenti e la loro interpretazione rimangano ancora ampiamente oggetto di studio.

Tra le tecniche di imaging non radiologiche vanno ricordate la Positron Emission Tomography: PET-TC e la PET-RM⁽¹¹⁾, che possono essere utili in casi selezionati per distinguere residui o recidive lesionali rispetto a componenti cicatriziali post-operatorie (come il 111 indium-octotride nei residui di meningiomi operati o nei meningiomi difficilmente delimitabili da altre strutture che assumono MdC).

Corrispondenza: Dr. Giuseppe K. Ricciardi, UOC di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, piazzale Stefani 1, 37126 Verona (VR), Italia, tel. +39-(0)45-8123023, fax +39-(0)45-8123145, e-mail: giuseppe.ricciardi@aovr.veneto.it

Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 25-27. Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

In casi selezionati è possibile eseguire i trattamenti gamma-knife con dispositivo “extend frame”, dove la RM è usata per definire il target al primo trattamento e per generare il contorno della testa, mentre nelle sessioni successive si registra la RM iniziale con la TC, che viene anche utilizzata attraverso algoritmo di convoluzione per valutare l’eterogeneità tessuti.

□ LESIONI IN SEDI SPECIFICHE

Nel caso del trattamento radiochirurgico dei meningiomi che non possono essere asportati radicalmente, come quelli localizzati in adiacenza alle strutture vascolari o nervose critiche in alcune sedi strategiche (seno cavernoso, petro-clivali, guaina del nervo ottico) è veramente importante la scelta adeguata della tecnica di esame⁽⁷⁾.

Una delle situazioni che merita maggiore attenzione è lo studio di meningiomi con base di impianto in corrispondenza del basicranio o in prossimità di questo; in questo caso le lesioni tendono spesso ad infiltrare l’osso rendendo difficilmente individuabile l’interfaccia ossea a causa della spontanea iperintensità nelle sequenze T1 di tali strutture. Infatti il bersaglio del trattamento viene scontornato nelle T1 dopo somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto; in questo caso il tumore, disomogeneamente iperintenso, può essere difficilmente distinguibile dall’osso spongioso. Sempre a livello del basicranio, i meningiomi localizzati a cavallo tra lo spazio intra- ed extra-cranico, soprattutto in corrispondenza della fossa infratemporale, sono difficili da distinguere dal grasso preponderante in tale sede. In tutti questi casi è fortemente utile l’acquisizione immagini T1 dopo mezzo di contrasto con soppressione del grasso che aumentano in maniera marcata la visibilità della reale estensione lesionale.

Un’altra sede in cui la delimitazione dei margini lesionali è spesso problematica è quella retro- e intra-orbitaria. Meningiomi in tale sede devono essere attentamente distinti dal nervo ottico al fine di evitare una sovraesposizione radiante di quest’ultima struttura altamente sensibile alle radiazioni. Meningiomi con sviluppo intra-orbitario o a cavallo del forame ottico, devono essere attentamente studiati con tecnica multiplanare e soppressione del grasso al fine di ottenere un’accurata identificazione dell’interfaccia tra tumore e struttura nervosa.

In sede retro-orbitaria una problematica complessa è rappresentata dallo studio di lesioni impiantate sulle

clinoidi anteriore e posteriore e sulle pareti dei seni cavernosi. In questa sede, oltre che dal grasso della spongiosa, è importante la distinzione rispetto alle strutture vasali. Nonostante le acquisizioni volumetriche possano dare dettaglio anatomico iso-voxel multiplanare, esse presentano il limite di rappresentare come strutture fortemente iperintense dopo MdC importanti vasi come i sifoni carotidei. In questi casi gli esatti rapporti rispetto alla neoformazione devono essere ben identificati per tale motivo mediante utilizzo di sequenze spin-echo bidimensionali dopo mezzo di contrasto nelle quali i vasi appaiono ipointensi anche dopo MdC.

Sempre nel caso di meningiomi che coinvolgano in vario modo le pareti dei seni cavernosi⁽¹³⁾, vari Autori hanno sottolineato l’importanza di acquisire immagini marcatamente pesate in T2 (Constructive Interference in Steady State: CISS, FIESTA-C: Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition-Cycled; Fast Spin Echo: FSSE; Balanced Fast Field Echo: BFFE) dopo MdC⁽¹⁰⁾, che possano permettere la differenziazione del tumore iperintenso rispetto a strutture nervose adiacenti o avvolte, che appaiono ipointense, altrimenti difficilmente distinguibili dal tumore.

Sempre con le sequenze fortemente pesate in T2, anche l’interfaccia rispetto ad altri organi a rischio, come i nervi cranici ed il tronco, può essere meglio evidenziata.

□ MENINGIOMI ANAPLASTICI E ATIPICI

Il ruolo delle metodiche radio-chirurgiche è anche particolarmente importante nei meningiomi di II e III grado, nei quali la recidiva è molto frequente^(5,12). Di fronte a una diagnosi post-operatoria di questo tipo di lesione sarà dunque necessario uno stretto follow-up per immagini per individuare eventuali recidive precoci, più frequenti ai margini dell’opercolo chirurgico, quando queste presentino ancora dimensioni facilmente trattabili con radiochirurgia. In questo ambito numerosi tentativi sono stati effettuati nel corso degli anni per identificare dei markers di imaging convenzionale o avanzato che permettessero una accurata identificazione di questo tipo di tumori prima del trattamento operatorio. L’identificazione precoce di questo tipo di caratteristiche permetterebbe anche di effettuare interventi di rimozione di lesioni con un’alta probabilità di recidiva quando queste presentino dimensioni ancora contenute che di norma sono considerate di scarso interesse neurochirurgico, soprattutto se asintomatiche.

Tecniche RM avanzate come la spettroscopia, la perfusione e la diffusione sono state esplorate in questo ambito ai fini di ottenere una più accurata caratterizzazione dei meningiomi, senza comunque identificare una correlazione significativa tra i rilievi e la successiva diagnosi patologica.

Le informazioni più affidabili nell'individuazione di meningiomi atipici o anaplastici (grado II e grado III) sono considerate ormai da numerosi anni i rilievi ottenuti con imaging convenzionale; le caratteristiche dei meningiomi più comunemente associabili ad un comportamento maligno sono state anche di recente riassunte nei seguenti punti^(2,6):

1. localizzazione alla convessità (vs localizzazione al basicranio);
2. esteso edema peri-lesionale;
3. assenza di interfaccia tra tumore e tessuto nervoso adiacente, soprattutto nelle immagini T1 senza MdC.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Adler JR Jr., Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 1999; 44 (6): 1299-1306.
2. Cornelius JF, Sloty PJ, Steiger HJ, Hänggi D, Polivka M, George B. Malignant potential of skull base versus non-skull base meningiomas: clinical series of 1,663 cases. *Acta Neurochir* 2013; 155 (3): 407-413.
3. Devic S. MRI simulation for radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 2012; 39 (11): 6701-6711.
4. Donahue BR, Goldberg JD, Golfinos JG et al. Importance of MR technique for stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol* 2003; 5 (4): 268-274.
5. Kano H, Takahashi JA, Katsuki T, Araki N, Oya N, Hiraoka M, Hashimoto N. Stereotactic radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *J Neurooncol.* 2007; 84 (1): 41-47.
6. Lin BJ, Chou KN, Kao HW, Lin C, Tsai WC, Feng SW, Lee MS, Hueng DY. Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma. *J Neurosurg* 2014; 121 (5): 1201-1208.
7. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Maluta S, Bricolo A, Gerosa M. The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 992-1000.
8. Pinnaduwage MR. Simulation And Planning Are We There Yet, 2012 (Online Resource, no longer available).
9. St George EJ, Butler P, Plowman PN. Can magnetic resonance imaging alone accurately define the arteriovenous nidus for gamma knife radiosurgery? *J Neurosurg* 2002; 97 (5 Suppl): 464-470.
10. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E 3rd, Kooy HM, Flickinger JC. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27 (2): 215-221.
11. Valotassiou V, Leondi A, Angelidis G, Psimadas D, Georgoulas P. SPECT and PET imaging of meningiomas. *Sc World J* 2012; 412580.
12. Wang WH, Lee CC, Yang HC, Liu KD, Wu HM, Shiau CY, Guo WY, Pan DH, Chung WY, Chen MT. Gamma Knife radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *World Neurosurg* 2016; 87: 557-564.
13. Zeiler FA, McDonald PJ, Kaufmann AM, Fewer D, Butler J, Schroeder G, West M. Gamma Knife radiosurgery of cavernous sinus meningiomas: an institutional review. *Can J Neurol Sci* 2012; 39 (6): 757-762.

Comunicazione

□ **Trattamento sistemico nei meningiomi di grado II e di grado III (WHO)**

M. CACCESE*[‡], V. ZAGONEL*, G. LOMBARDI*

* Dipartimento di Oncologia, Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto (IOV) - IRCCS, Padova

[‡] Dipartimento delle Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Corso di Dottorato in Oncologia e Immunologia Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova

□ **INTRODUZIONE**

I meningiomi rappresentano le neoplasie cerebrali primitive più frequenti, classificati secondo i criteri della World Health Organization (WHO) in grado I, grado II (meningiomi atipici) e grado III (meningiomi anaplastici) a seconda delle caratteristiche istologiche di aggressività e invasività⁽¹⁴⁾. Il trattamento standard dei meningiomi di nuova diagnosi consiste in un approccio chirurgico più ampio e sicuro possibile, seguito o meno da un trattamento radioterapico (a seconda del grading tumorale e dall'entità della resezione chirurgica). Per quanto riguarda invece, la possibilità di un trattamento efficace nel setting dei meningiomi recidivati dopo il trattamento neurochirurgico e refrattari al trattamento radioterapico, poche sono le evidenze presenti in letteratura a supporto di un approccio terapeutico sistemico con casistiche poco numerose e con dati prospettici scarsi. Tuttavia, la maggior conoscenza dell'aspetto molecolare e genetico della patologia meningiomatosa, ha portato alla sperimentazione di nuove strategie di terapia sistemica che hanno elevato potenziale di ottenere un maggior controllo di questo tipo di patologia e garantire miglior outcome a questa popolazione di pazienti. Il trattamento sistemico, ad oggi, è raccomandato solo

nei casi di recidiva di meningioma, quando ulteriori approcci chirurgici o radioterapici non sono possibili. Il farmaco maggiormente studiato è stato l'idrossiurea: alcuni studi retrospettivi hanno mostrato una stabilità della malattia o una modesta risposta al trattamento con idrossiurea, in pazienti con recidiva di meningioma non resecabile^(10,12,16). Due più recenti serie retrospettive di casi clinici invece, non hanno dimostrato risposte radiologiche nei pazienti con recidiva di meningiomi di grado I, II e III, trattati con idrossiurea^(2,6). Per quanto riguarda invece la possibilità di aggiungere un trattamento sistemico come terapia adiuvante, dopo la chirurgia, un piccolo studio prospettico, che ha arruolato 14 pazienti, ha dimostrato una risposta parziale in 3 pazienti e una stabilità radiologica di malattia in 11 pazienti, trattati, dopo la chirurgia, con radioterapia e con uno schema di chemioterapia a base di ciclofosfamide, adriamicina e vincristina, ottenendo peraltro un mediana di sopravvivenza globale (Overall Survival: OS) di 5,3 anni⁽¹⁾. In relazione all'elevata espressione di recettori per il progesterone nota nei meningiomi, alcuni agenti ormonali sono stati studiati come possibile terapia sistemica in questi pazienti: uno studio di fase II, ha dimostrato in 19 pazienti che, con l'utilizzo del tamoxifene, in casi di meningioma non resecabile e refrat-

Corrispondenza: Dr. Giuseppe Lombardi, Dipartimento di Oncologia, Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto, via Gattamelata 64, 35128 Padova (PD), e-mail: giuseppe.lombardi@iov.veneto.it

Neuroradiocirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 29-31.
 Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).
 Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

tario, si sono ottenute 3 risposte parziali e 6 stabilità di malattia⁽⁵⁾. In un più ampio studio, randomizzato, di fase III (SouthWest Oncology Group: SWOG S9005)⁽⁷⁾, il mifepristone, un agente anti-progestinico, non ha dimostrato significativa differenza in termini di sopravvivenza globale rispetto al solo placebo.

Un altro tipo di approccio terapeutico studiato è stato quello con gli analoghi della somatostatina; in un piccolo studio, su 16 pazienti con recidiva di meningioma che mostravano avere un'overespressione dei recettori della somatostatina, l'utilizzo di un analogo della somatostatina stessa ha dimostrato una risposta parziale in 5 pazienti e una stabilità di malattia in altri 5 pazienti⁽³⁾. Contrariamente da ciò, uno studio prospettico di fase II, utilizzando l'octreotide come analogo della somatostatina in 9 pazienti, non ha ottenuto risposte radiologiche con una best response di stabilità di malattia nel 33% dei pazienti⁽¹⁹⁾; allo stesso modo, un altro studio di fase II che ha utilizzato la pasireotide (analogo con elevata affinità per il recettore della somatostatina), non ha mostrato risposte radiologiche e nessun vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (6 m Progression Free survival: PFS) nei pazienti con meningiomi di grado I, II e III (WHO)⁽¹³⁾. Uno studio di fase II di combinazione con octreotide e un inibitore di mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), everolimus, è attualmente in corso (NCT02333565).

La possibilità di utilizzare terapie target in questa popolazione di pazienti è stata studiata, ottenendo fino ad ora, risultati piuttosto modesti. L'elevata espressione di fattori pro-angiogenetici nei meningiomi, ha fatto rivolgere l'attenzione della ricerca su possibili terapie anti-angiogenetiche; a tale proposito, in uno studio di fase II, è stata valutata l'efficacia di sunitinib, piccola molecola con azione di inibitore tirosin-kinasico di Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) e Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR), nei pazienti con meningiomi di grado II e grado III (WHO), riportando dei tassi di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (6 m PFS) del 42% con una sopravvivenza globale (OS) di 24,6 mesi⁽⁸⁾ ma con circa il 60% dei pazienti con tossicità di grado 3-4 secondo Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). In un altro studio retrospettivo, invece, è stato valutato il farmaco bevacizumab (anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare: VEGF), dimostrando un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (6m PFS) del 43,8% nei meningiomi di alto grado e dell'86% nei meningiomi di grado I, II e III (WHO)^(9,11);

in un altro studio di fase II, il bevacizumab è stato testato in 40 pazienti con diagnosi di meningioma di grado I, II e III secondo WHO mostrando come miglior risposta al trattamento una risposta parziale (Partial Response: PR) solo nel 5% dei meningiomi atipici e una stabilità di malattia (Stable Disease: SD) nel 100%, 85% e 82% rispettivamente⁽⁶⁾. Terapie di associazione con bevacizumab sono state sperimentate, in particolare in uno studio di fase II in cui è stato associato al trattamento anti-angiogenetico con bevacizumab alla terapia target diretta contro mTOR, everolimus, ottenendo come miglior risposta una stabilità di malattia in 15 dei 17 pazienti arruolati e mostrando un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (6 m PFS) del 69% con una sopravvivenza media (median Overall Survival: mOS) di 23,8 mesi⁽¹⁸⁾. Vatalanib (inibitore tirosin-kinasico diretto contro il recettore per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare: VEGFR) è stato testato in uno studio di fase II che ha coinvolto solo pazienti affetti da meningioma di grado II e grado III secondo WHO, con un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (6 m PFS) del 64,3% e 37,5% rispettivamente⁽¹⁷⁾.

La miglior comprensione degli aspetti molecolari e genetici della patologia meningiomatosa ha portato allo sviluppo di diversi trial, la maggior parte dei quali ancora non conclusi, per lo studio di molecole target che possano rendere il trattamento di tali patologie sempre più personalizzato. Per esempio, è in corso un trial di fase II con vismodegib (inibitore delle vie di trasduzione del segnale Hedgehog utilizzato nel trattamento con carcinoma basocellulare) associato ad un farmaco inibitore della kinasi di adesione focale (Focal Adhesion Kinase-1: FAK) (GSK2256098SMO) nei pazienti affetti da neoplasie con mutazioni di SMOothened protein/Protein paThed Homolog 1 (SMO/PTCH1); tale trial è ancora in fase di reclutamento e non sono disponibili al momento risultati (NCT02523014). Un altro trial di fase II sta sperimentando l'utilizzo di vistusertib (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1: mTORC 1/2 inibitore) nei pazienti affetti da meningioma recidivato e presenza o assenza della mutazione di NeuroFibromatosis 2: NF2 (NCT03071874). Ulteriori farmaci innovativi sono in corso di sperimentazione, come la trabectedina, nuovo farmaco antineoplastico, che viene utilizzato in uno studio di fase II nei pazienti con meningioma di alto grado, di cui non sono disponibili ancora i risultati; tale farmaco però ha dimostrato notevole attività in vitro nelle linee cellulari di meningioma di alto grado⁽¹⁵⁾. Il crescente interesse nell'ambito oncologico internazio-

nale per il trattamento immunoterapico con immune-checkpoint inibitori e i risultati eccezionali ottenuti con questo approccio terapeutico in vari tipi di neoplasie ha dato impulso allo studio di tali farmaci nei pazienti affetti da meningioma; ci sono infatti, in corso, trial che stanno testando l'efficacia di nivolumab (NCT02648997) e pembrolizumab (NCT03016091) nei pazienti affetti da meningioma. L'utilizzo di pembrolizumab in pazienti con meningioma recidivato e mutazioni del mismatch-repair system sono in corso anche in alcuni centri neuro-oncologici italiani.

Sebbene il meningioma rappresenti la più frequente neoplasia cerebrale, solo da pochi anni sta emergendo un profilo genetico e molecolare più chiaro che possa indirizzare le scelte della più adeguata ed efficace terapia sistemica. Molti sforzi sono ancora necessari per chiarire quale sia veramente il ruolo della terapia sistemica nei meningiomi recidivati o refrattari ai trattamenti locoregionali e ulteriori studi prospettici, tra i quali l'immunoterapia, sono più che necessari per chiarire quello che ad oggi rimane una sfida per la moderna oncologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg* 1996; 84 (5): 733-736.
2. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol* 2012; 107 (2): 315-321.
3. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology* 2007; 69 (10): 969-973.
4. Chamberlain MC, Johnston SK. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series. *J Neurooncol* 2011; 104 (3): 765-771.
5. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaeckle KA, Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1993; 15 (1): 75-77.
6. Grimm SA, Priya Kumthekar P, Marc C. Chamberlain MC et al. Phase II trial of bevacizumab in patients with surgery and radiation refractory progressive meningioma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15 Suppl): 2055.
7. Ji Y, Rankin C, Grunberg S et al. Double-blind phase III randomized trial of the antiprogesterin agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 2015; 33 (34): 4093-4098.
8. Kaley TJ, Wen P, Schiff D et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol* 2015; 17 (1): 116-121.
9. Lou E, Sumrall AL, Turner S et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol* 2012; 109 (1): 63-70.
10. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, Hariharan S, Cruz CR, Abrey LE. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg* 2002; 97 (2): 341-346.
11. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2012; 109 (1): 187-193.
12. Newton HB, Scott SR, Volpi C. Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up. *Br J Neurosurg* 2004; 18 (5): 495-499.
13. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology* 2015; 84 (3): 280-286.
14. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol* 2018; 20 (Suppl. 4): iv1-iv86.
15. Preusser M, Spiegl-Kreinecker S, Löttsch D et al. Trabectedin has promising antineoplastic activity in high-grade meningioma. *Cancer* 2012; 118 (20): 5038-5049.
16. Rosenthal MA, Ashley DL, Cher L. Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea. *J Clin Neurosci* 2002; 9 (2): 156-158.
17. Raizer JJ, Grimm SA, Rademaker A et al. A phase II trial of PTK787/ZK 222584 in recurrent or progressive radiation and surgery refractory meningiomas. *J Neurooncol* 2014; 117 (1): 93-101.
18. Shih KC, Chowdhary S, Rosenblatt P et al. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *J Neurooncol* 2016; 129 (2): 281-288.
19. Simó M, Argyriou AA, Macià M et al. Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73 (5): 919-923.

Comunicazione

□ Radiochirurgia Gamma Knife nel trattamento dei meningiomi della fossa cranica posteriore: stato dell'arte

A. LA CAMERA*, F. LEOCATA*, M. PICANO*, V. ARIENTI**, H.S. MAINARDI***,
M.G. BRAMBILLA***, A.F. MONTI***, L. BERTA***

* SC di Neurochirurgia - Centro Gamma Knife, Grande Ospedale Metropolitano "Niguarda", Milano

** SC di Radioterapia, Grande Ospedale Metropolitano "Niguarda", Milano

*** SC di Fisica Sanitaria, Grande Ospedale Metropolitano "Niguarda", Milano

□ INTRODUZIONE

I meningiomi della Fossa Cranica Posteriore (MFP) costituiscono una quota compresa tra il 7 e il 12% di tutti i meningiomi intracranici⁽¹⁸⁾. Essi rappresentano a tutt'oggi una formidabile sfida per il Neurochirurgo a causa della complessa sede anatomica e in considerazione delle dimensioni spesso rilevanti raggiunte da questi tumori prima che vengano diagnosticati.

L'exeresi chirurgica, notevolmente migliorata grazie ai progressi nelle tecniche microchirurgiche, endoscopiche, anestesilogiche e del monitoraggio intraoperatorio, rappresenta il trattamento elettivo per i pazienti con MFP^(1-4,8,14,19,23,27-28,32,36,55,63).

Essa risulta tuttavia gravata da tassi di incidenza di complicanze e mortalità non trascurabili, poiché richiede spesso una prolungata dissezione e manipolazione dei nervi cranici, del tronco cerebrale e delle strutture vascolari, nonché da una percentuale non irrilevante di exeresi incomplete^(6,12,23,33,40,42,54,59,62,66). Pertanto, pur restando la chirurgia "open" la prima scelta terapeutica nelle lesioni sintomatiche o in caso di ipertensione endocranica, essa viene adesso affianca-

ta nell'armamentario neurochirurgico dalla Radiochirurgia Stereotassica (Stereotactic RadioSurgery: SRS) sia come trattamento di prima scelta nelle lesioni di ridotte dimensioni sia nel trattamento complementare di residui o di recidive post-chirurgiche, queste ultime possono infatti verificarsi anche dopo resezione grado I di Simpson^(6,29,53,69).

La SRS viene ormai eseguita, da oltre un ventennio, con Gamma Knife (GK) (Elekta AB, Svezia)^(13,16,43,51-52,74) o con apparecchiature LINear ACcelerator (LINAC)-based^(10,15,20-22,30,34,48) o ancora con Protonterapia e Adroterapia⁽⁴⁶⁾.

Alcune casistiche riportano risultati paragonabili, per controllo tumorale e sopravvivenza libera da recidiva, nei pazienti trattati chirurgicamente con asportazione grado I di Simpson e in quelli trattati con SRS per un meningioma grado I della World Health Organization (WHO)^(5,61) e dati migliori, per la morbidità, rispetto alla chirurgia per lesioni sino a 3 cm in alcune specifiche sedi (seno cavernoso e MFP)⁽⁶²⁾.

L'evoluzione della SRS ha indotto a rivedere anche il concetto di asportazione radicale del tumore a tutti i costi, a discapito della funzionalità neurologica, so-

Corrispondenza: Dr. Alessandro La Camera, Centro Gamma Knife, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano (MI), Italia, tel. +39-(0)2-64442150, fax +39-(0)2-64444873, e-mail: alessandro.lacamera@ospedaleniguarda.it

Neuroradiocirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 33-42.

Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

Autore (anno)	N. casi	Precedente chirurgia (%)	WHO grading	TV (cc)	DM	FU (m)	Controllo di malattia (%)	Complicanze° (%)	Morbilità permanente (%)
Nicolato (2001)	57	43,5	I*	5,9	15,2	29	95	7	0
Flannery (2010)	168	40	I	6,1	13	72	90	8	15
Starke (2011)	152	51	I	5,7	13,4	84	87	9	9
Sheehan (2015)	675	43,3	I	6,5	13,6	60	91	7,7	7,7
Patibandla (2018)	120	35	I	4	15	79	89	7,5	5,8

Tabella 1. Sintesi delle casistiche più rilevanti sui MFP trattati con SRS-GK. *Legenda:* * = 7/27 grado II/III; ° = effetti collaterali transitori e permanente. DM = dose mediana al margine; FU (m) = follow-up (mesi); N. = numero; TV = volume tumorale medio; WHO = World Health Organization.

prattutto nei meningiomi del basicranio, sostenendo una parte della comunità neurochirurgica che una exeresi subtotale seguita dalla SRS, possibilmente anche dopo l'intervento (e senza quindi attenderne la crescita del residuo), possa essere un approccio più valido nell'era contemporanea, nella quale l'incremento della incidenza di meningiomi di grado WHO II dopo la revisione del grading avvenuta nel 2000, non giustifica oltremodo una "eroica" asportazione tumorale⁽³³⁾.

□ SCOPI

In questo lavoro vengono analizzati i dati delle serie più importanti riportate in letteratura sul trattamento con GK dei MFP grado I WHO e la loro rilevanza nello spostamento del paradigma dell'exeresi radicale nel trattamento di questi meningiomi, discutendo al contempo alcuni aspetti peculiari dell'uso della SRS-GK per questo gruppo di tumori.

□ MATERIALI E METODI

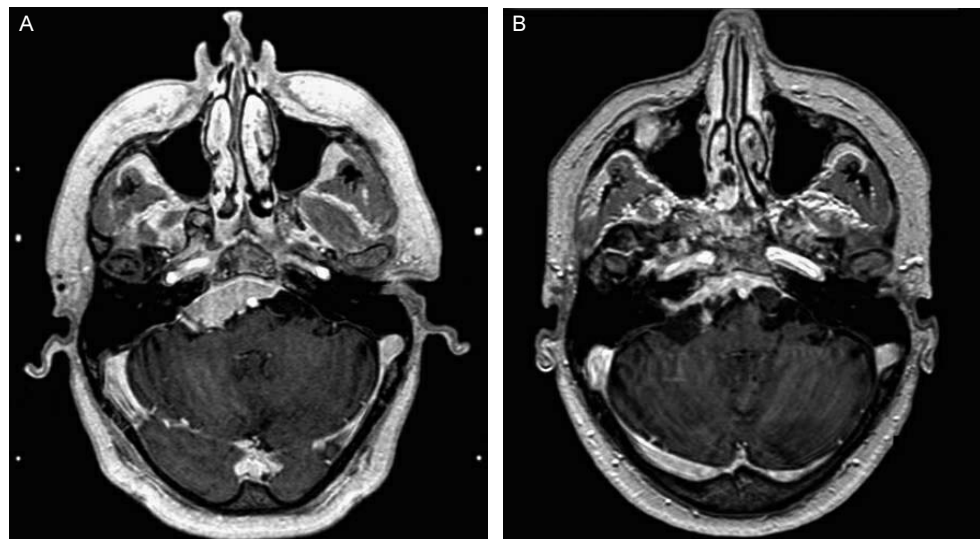
In questo lavoro sono stati presi in considerazione studi che raccolgono casistiche esclusivamente di tumori della fossa cranica posteriore trattati con SRS-GK (Tabella 1), si tratta di studi monocentrici eccetto uno multicentrico^(25,56,60,68,71).

Questi studi, come d'altra parte la maggioranza di analoghi lavori sui meningiomi, combinano nella loro analisi casi precedentemente sottoposti a chirurgia con MFP di grado I WHO in massima parte, dimostrato all'esame istologico, e casi mai trattati, con caratteristiche cliniche e neuroradiologiche che hanno fatto propendere per un MFP di grado I WHO, escludendo quindi lavori centrati sui gradi II e III WHO. Nonostante ciò i dati in esame non sono facilmente sovrapponibili.

□ RISULTATI

Lo studio più datato (del 2001) di Nicolato e coll.⁽⁵⁶⁾ rappresenta la prima casistica rilevante su questo gruppo di Meningiomi trattati con SRS-GK e raccoglie 57 casi con 62 MFP, dei quali 49 della regione petro-clivale. In 43,5% dei casi si trattava di residui o recidive (7 di questi erano WHO II e III). Gli Autori riportano un follow-up mediano di 29 mesi (da 6 a 64), con 53 su 57 pazienti vivi e in condizioni neurologiche stabili. Due decessi furono dovuti alla progressione tumorale e due non correlati alla malattia di base. La valutazione neuroradiologica documentava riduzione del meningioma in 34/62 (55%) casi, stabilità in 25/62 (40%) e una progressione solo in 3/62 (5%, dei quali due WHO II e III). Gli effetti collaterali osservati sono stati di natura transitoria a causa dell'edema post-radiochirurgico (6,5%). L'unico fattore che è risultato influire in modo significativo sull'efficacia della radiochirurgia per il controllo della crescita tumorale è stata la natura biologica (WHO I) del meningioma. Nello studio di Flannery e coll. (del 2010)⁽²⁵⁾ la SRS-GK è stata utilizzata come trattamento primario o adiuvante (nel 40% dei casi) di 168 meningiomi petroclivali, trattati nell'arco di 21 anni, con un follow-up mediano di 72 mesi. Il controllo tumorale (riduzione o stabilità) si è ottenuto nel 90% dei casi, mentre in 16 (10%), è stato necessario ricorrere a ulteriori trattamenti (otto pazienti hanno ripetuto SRS-GK, 4 sono stati sottoposti a exeresi chirurgica e 4 a radioterapia frazionata). I valori di sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival: PFS) a 5 e 10 anni sono stati rispettivamente del 91 e dell'86%. Tra le complicanze post-radiochirurgia si è registrato l'idrocefalo, che è stato trattato con shunt ventricolo-peritoneale in 7 pazienti (4%), mentre la morbidità neurologica permanente (15%) è la più alta riportata negli studi qui considerati ed è stata cor-

Figura 1. Caso di meningioma petroclivale (WHO 1), sottoposto a chirurgia subtotale. A. RM (T1 con mezzo di contrasto) di pianificazione del trattamento radiochirurgico Gamma Knife del residuo. B. RM di controllo a 12 mesi dal trattamento.



relata al volume lesionale $> 8 \text{ cm}^3$, perciò gli Autori concludono per una indicazione della SRS-GK in pazienti con meningiomi petroclivali sintomatici di volume ridotto.

Nella casistica⁽⁷¹⁾ dell'Università della Virginia (del 2011) viene analizzata in 152 pazienti, 77 dei quali (51%) precedentemente operati, la presenza di fattori predittivi dell'outcome (inteso come progressione tumorale e quindi insuccesso della SRS-GK) sia pre che post-radiochirurgia, individuandoli nell'età maggiore di 65 anni e nella dose decrescente al margine tumorale ($< 12 \text{ Gy}$) e, rispettivamente, nella comparsa di idrocefalo shunt-dipendente. Inoltre la sede petro-clivale risulta predittiva di un aumento del rischio di insorgenza o peggioramento di deficit neurologici, pari al 9% nella casistica in questione.

Nello studio multicentrico del North American Gamma Knife Consortium (del 2015)⁽⁶⁸⁾, nel quale confluiscono anche i dati del precedente lavoro, si analizzano 675 pazienti con meningiomi della fossa posteriore trattati con SRS-GK attraverso un'esperienza multi-istituzionale che abbraccia più di due decenni. Una exeresi chirurgica era stata eseguita nel 43,3% del campione in esame. Con un follow-up medio di 60 mesi, il controllo della crescita del tumore è stato del 95%, 92% e 81% a 3, 5 e 10 anni dopo la radiochirurgia. I fattori predittivi della progressione del tumore dopo SRS-GK includevano età superiore a 65 anni, storia precedente di radioterapia con LINAC e aumento del volume del tumore. Stabilità o miglioramento clinico è stato raggiunto nel 92,3% dei pazienti. Dopo la SRS-GK, vengono riportati successivi trattamenti per l'idrocefalo o per la progressione del

tumore (shunt ventricolo-peritoneale, chirurgia “open” e radioterapia con LINAC sono stati eseguiti rispettivamente nell'1,6%, 3,6% e 1,5%). In questo studio il volume tumorale e l'assenza di precedenti trattamenti radioterapici sono riportati quali fattori che hanno maggiore probabilità di avere una risposta favorevole dopo SRS-GK.

Lo studio più recente (del 2018)⁽⁶⁰⁾, includente nel 35% dei casi pazienti con residuo/recidiva post-chirurgica, rileva che il controllo tumorale ad un follow-up mediano di quasi 80 mesi raggiunge l'89%. In questo studio si identificano 9 progressioni tumorali nel campo di irradiazione e 4 al di fuori di questo, due di questi 13 pazienti sono stati operati e due ritrattati con SRS-GK. Il controllo di malattia sembra correlarsi ad una dose mediana più elevata rispetto agli altri studi ($\geq 16 \text{ Gy}$) senza che ciò si traduca in un aumento delle complicanze da radio tossicità (7,5%) o di morbidità post-SRS (5,8%) registrate.

Gli Autori di questo studio concludono che la risposta lesionale precoce a 3 anni è predittiva del controllo di malattia a 5 e 10 anni.

Quest'ultimo lavoro consente anche di evidenziare il fondamentale aspetto rappresentato dalla modalità di valutazione della risposta tumorale alla radiochirurgia. Data la particolare anatomia topografica della regione, i MFP assumono forme particolarmente irregolari, pertanto misurazioni lineari basate sul diametro maggiore falliscono nel fornire una corretta valutazione dell'entità lesionale, sia pre che post-trattamento. Sarebbe perciò raccomandata una misurazione volumetrica^(24,70), analoga a quella ottenuta con la segmentazione della lesione durante la pianificazione

della SRS-GK, essa è però ancora difficile da attuarsi nella pratica dei controlli radiologici.

È ancora interessante notare che proprio il tasso di crescita volumetrica e non lineare è stato di recente chiamato in causa quale fattore potenzialmente correlato a predire il grading istologico e l'outcome clinico⁽²⁶⁾.

□ DISCUSSIONE

L'obiettivo principale della SRS è il controllo della malattia, ossia l'ottenere uno stop della crescita tumorale nel corso del tempo, mantenendo integra la funzione del tessuto cerebrale e dei nervi cranici adiacenti alla malattia.

L'uso della SRS-GK per i meningiomi intracranici è ormai largamente descritto in letteratura^(37-38,41,47).

Il più ampio studio fino ad oggi condotto sui meningiomi trattati con SRS-GK è stato condotto dalla European Gamma Knife Society⁽⁶⁵⁾. Esso ha incluso 4.565 pazienti trattati con SRS-GK, utilizzando una dose marginale media di 14 Gy. Gli Autori hanno evidenziato che la SRS-GK determina una PFS (ossia il tempo che intercorre dall'intervento prima che si verifichi una progressione di malattia) a 5 e 10 anni rispettivamente del 95,2 e 88,6%. Inoltre tale studio ha rilevato che il controllo radiologico del tumore era migliore per quei pazienti che non avevano subito un precedente intervento chirurgico in modo statisticamente significativo ($p < 0,001$).

Ai nostri giorni il ricorso più diffuso alla diagnostica per immagini dell'encefalo con la RM fa sì che si abbia un riscontro, spesso incidentale, di piccole e ben demarcate lesioni anche della base cranica, asintomatiche, eleggibili per la SRS, giacché la chirurgia "open" in questa regione è associata, come già detto, a un più elevato rischio di danni nervosi e vascolari^(6,12,23,33,40,42,54,59,62,66).

Dati presenti in letteratura d'altro canto mostrerebbero che nella storia naturale dei meningiomi asintomatici si nota una crescita solo nell'11-37% dei pazienti con follow-up superiore a 5 anni⁽⁷⁶⁾.

Ma la storia naturale dei meningiomi coincide raramente con una regressione del tumore pertanto tali percentuali di quiescenza possono essere paragonabili ai tassi di stabilità tumorale osservati dopo SRS-GK, a seguito della quale è invece anche possibile e non infrequente la regressione del tumore.

In una recente indagine condotta presso le Neurochirurgie del Regno Unito, la SRS in generale è risultata essere l'approccio preferito per meningiomi incidentali in crescita del basicranio⁽⁴⁹⁾.

Nel caso dei MFP per la SRS quindi è fondamentale formulare una diagnosi precoce e, al momento della diagnosi radiologica (con TC e RM senza e con mezzo di contrasto, quest'ultima con sequenze che consentano una ricostruzione 3D della malattia, come le T1 volumetriche - ad esempio, Fast Field Echo: FFE o Multi-Planar-Reconstruction MPR - con sezioni di 1 mm), indispensabile definire il sito di origine, ossia il sito di impianto durale spesso non di univoca attribuzione allorquando il tumore ha raggiunto una dimensione discreta.

Proprio sulla base del sito d'origine occorre brevemente ricordare che a oggi non esiste una univoca modalità di classificazione dei meningiomi di questa regione anatomica ma vi è un discreto e variegato numero di classificazioni, dalla prima proposta di Cushing a quella di Castellano e Ruggiero⁽⁹⁾, che suddivide i MFP in base al sito evidenziato in sede intraoperatoria (convessità cerebellare, tentorio, faccia posteriore della rocca, clivus, foramen magnum), e in tempi recenti di Yasargil, che ha proposto un'ulteriore classificazione (clivus, suddivisi in petroclivali e sfenopetroclivali, foramen magnum e angolo pontocerebellare).

Altro momento fondamentale dell'imaging neuroradiologico per la SRS-GK si realizza durante la pianificazione del trattamento radiochirurgico⁽⁷⁰⁾. Dato che i MFP si trovano in una regione che include strutture critiche (ad es. nervi cranici, il tronco cerebrale, vasi piccoli e grandi, seni venosi e la coclea), è necessaria un'attenta pianificazione radiochirurgica, basata sulle immagini eseguite con il casco stereotassico, per fornire i presupposti per una corretta definizione del target e una costruzione di una isodose al margine lesionale che copra completamente il tumore riducendo al minimo il danno alle strutture circostanti, facendo con ciò riferimento a quelli che sono gli indici tipici della radiochirurgia⁽⁵⁸⁾. Grazie alla peculiarità della SRS-GK nel poter usare multipli isocentri è possibile adeguare la forma dell'isodose a quella della lesione ("tailored" SRS), spesso irregolare, mantenendo nel contempo una ripida caduta di dose al di fuori del target.

In riferimento al presente lavoro, sono stati analizzati quegli studi comprendenti l'insieme dell'eterogenea popolazione dei MFP, con un corposo follow-up, dato essenziale per valutare gli effetti della SRS-GK, tanto che in tutti gli studi si richiama l'importanza di un follow-up a lungo termine.

Entrando nel dettaglio il primo aspetto da considerare, dal punto di vista radiobiologico, nel porre indicazione a SRS-GK è quello relativo alle dimensioni del tumore (nelle casistiche considerate il target volume

Figura 2. Caso di meningioma della faccia posteriore della rocca petrosa, non sottoposto ad alcuna terapia in precedenza. A. RM (T1 con mezzo di contrasto) di pianificazione del trattamento radiocirurgico Gamma Knife del tumore. B. RM di controllo a 48 mesi dal trattamento.



medio è compreso tra 4 e 6,5 cm³). È noto che l'aumento del volume tumorale è associato a peggiori esiti della SRS-GK, in generale, e in particolare per il meningioma della base cranica. Alcuni Autori^(7,73) hanno esaminato i risultati della SRS-GK per i meningiomi della base cranica più grandi, ottenendo per TV superiori a 8 cm³ (che corrisponde a un diametro di circa 2,5 cm) valori di PFS di 5 e 10 anni rispettivamente di 88,6 e 77,2%. Inoltre i pazienti con tumori superiori a 14 cm³ avevano maggiori probabilità di progressione dopo SRS-GK.

Altro aspetto rilevante dal punto di vista radiobiologico è la dose mediana somministrata al margine tumorale. I meningiomi sono classicamente considerati tessuti “late responding” e la SRS-GK appare in grado per le sue caratteristiche fisiche e tecniche di attribuire a questo tipo di tumori una dose biologica efficace (Biological Effective Dose: BED) più elevata rispetto alla radioterapia convenzionale frazionata o alla SRS con LINAC (ad esempio l'isodose di riferimento al margine è di solito intorno al 50% nella SRS-GK rispetto all'80% in quella con LINAC).

In generale per i MFP le dosi < 12 Gy risultano associate ad un mancato controllo della crescita del meningioma, mentre le dosi > 16 Gy lo sono a un rischio di edema post-radiochirurgico aumentato senza con ciò che si abbia un miglioramento del controllo tumorale. A conferma di quanto riportato in letteratura^(31,35,37,39), ove si evidenzia che dosi al margine tra 12 e 15 Gy forniscono il miglior equilibrio tra valido controllo tumorale e accettabile radiotossicità, negli studi di cui alla tabella 1 la dose mediana al margine è compresa tra 13 e 15,2 (quest'ultima nello studio in cui so-

no compresi alcuni meningiomi WHO II e III). I fattori che hanno influenzato la scelta della dose includono il volume del tumore, la vicinanza della lesione al tronco cerebrale e ad altre strutture neurovascolari critiche, una storia di precedente radioterapia frazionata e la presenza di un preesistente deficit neurologico.

I dati degli studi considerati riguardanti il controllo della crescita del tumore e la sopravvivenza libera da ripresa di malattia sono paragonabili ai risultati delle migliori casistiche chirurgiche.

L'effetto collaterale più comune dopo SRS-GK è l'edema come descritto anche per altre sedi^(57,67) di solito ad insorgenza tardiva (da 6 a 36 mesi dopo SRS-GK) e transitorio. Esso è rilevabile sulla RM eseguita al follow-up, ma non sempre sintomatico. L'incidenza riportata in letteratura è minore rispetto ai meningiomi della convessità⁽¹¹⁾.

Per la posizione del meningioma trattato i possibili danni da SRS-GK nei MFP includono le neuropatie craniche e i danni al tronco encefalico, individuati come organi a rischio durante la pianificazione radiochirurgica.

È nota la tolleranza dei nervi somatomotori (ad esempio i nervi oculomotori) che possono sopportare dosi > 20 Gy e addirittura possono mostrare un recupero funzionale, dopo SRS-GK, come rilevato in altre sedi del basicranio⁽⁶⁴⁾; mentre per il nervo trigemino si considera una soglia di tolleranza di dose a 19 Gy, laddove il settimo e l'ottavo nervi cranici nel trattamento di un meningioma non dovrebbero essere sottoposti a una dose > 12 Gy^(35,39,50).

Indipendentemente da ciò, gli studi che hanno combinato i risultati di tutti i meningiomi della base cra-

nica hanno dimostrato un tasso di neuropatia cranica nuova o progressiva dall'1,5 all'8,6% dei pazienti^(72,75). I rischi di neuropatie craniche sembrano associati al volume del target, come riportato nella SRS-GK per i meningiomi di grandi dimensioni ($> 10 \text{ cm}^3$) in tutti i siti con un riscontro di neuropatia cranica dell'8%⁽⁷⁾. Nella casistica di Flannery⁽²⁵⁾ si è registrata una neuropatia cranica di nuova insorgenza o un peggioramento di un preesistente deficit in quasi il 15% dei pazienti con SRS per tumori superiori a 8 cm^3 .

Il tronco cerebrale da parte sua può tollerare una dose massima di 15 Gy, anche se con rischi aumentati di danno collaterale per i nervi acustico e faciale⁽¹³⁾. Poiché i MFP possono essere direttamente adiacenti o comprimere il tronco cerebrale, l'esposizione alle radiazioni dello stesso con SRS-GK è spesso inevitabile. L'ideale target radiochirurgico è rappresentato da un tumore ancora distanziato di alcuni millimetri dalla superficie del tronco cerebrale.

L'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) ha condotto un'analisi dei dosaggi massimi di radiazioni tollerati dal tessuto normale denominata QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic). Lo studio specifico del tronco cerebrale, sulla base di precedenti lavori di radioterapia e radiochirurgia per lesioni adiacenti al tronco cerebrale, ha concluso che dosi del tronco cerebrale inferiori o uguali a 12,5 Gy erano associate a un rischio di complicanze inferiore al 5%^(44,45).

Nello studio multicentrico⁽⁶⁸⁾ di 675 casi di MFP non è stato però registrato alcun caso con evidente tossicità del tronco cerebrale.

Anche una lesione vascolare è una potenziale complicazione della SRS-GK, in particolare alla base del cranio, ma il rischio di lesioni gravi a una struttura cerebrovascolare da radiochirurgia per un meningioma della base cranica è piuttosto raro. Meno rari, a causa del rigonfiamento del tumore dopo SRS-GK, l'ostruzione ventricolare e il conseguente idrocefalo, favorito anche dal volume tumorale se questo supera gli 8 cm^3 ⁽²⁵⁾. Nello studio multicentrico prima descritto su 675 pazienti trattati con SRS per meningiomi della fossa posteriore, il 2,1% dei pazienti ha sviluppato idrocefalo nelle RM di follow-up e nel 1,6% è stato necessario un intervento chirurgico.

Proprio al fine di minimizzare gli effetti collaterali per volumi lesionali elevati, a ridosso del tronco encefalico, è stata prospettata la possibilità di trattamenti con SRS-GK multi-sessione (ipofrazionati).

Infine un cenno al temuto rischio di tumori indotti da radiazioni, evenienza questa potenziale, specialmente

nei pazienti con lesioni benigne, ma raramente riportata in letteratura, in ciò favorita probabilmente, nel caso della SRS-GK nei MFP, dalla ripida caduta di dose e dall'uso di dosi al margine contenute entro i 16 Gy. Peraltro va ipotizzato che la trasformazione maligna dopo SRS-GK potrebbe derivare dal decorso naturale della malattia piuttosto che dalla radiochirurgia in sé o da una errata attribuzione del grado istologico in fase diagnostica anche, come detto sopra, alla luce dell'ultima revisione della classificazione istologica dei meningiomi^(33,35).

Proprio per monitorare sia la risposta lesionale (non potendosi escludere riprese della malattia anche a distanza ragguardevole di tempo) che gli effetti collaterali, la gestione dei meningiomi benigni, in generale, e dei MFP, in particolare, dovrebbe includere una sorveglianza tramite RM a 6 e 12 mesi dopo la SRS-GK, quindi annualmente da allora in poi per i primi 5 anni e poi ogni 2-3 anni per il resto della vita del paziente^(17,75).

Nelle Figure 1 e 2, a titolo esemplificativo della risposta lesionale nel tempo, sono messe a confronto le RM eseguite all'atto del trattamento radiochirurgico con le RM di controllo di due casi trattati presso il Centro Gamma Knife dell'Ospedale Niguarda di Milano.

□ CONCLUSIONI

I MFP rappresentano una sfida formidabile per il neurochirurgo. Altri sono infatti i rischi di lesioni alle strutture neurovascolari adiacenti al tronco cerebrale. La asportazione chirurgica è la prima scelta per i MFP, ma il tumore residuo o ricorrente non è raro nonostante i progressi microchirurgici e anestesilogici, incluso il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio. Poiché molti di questi tumori si scoprono incidentalmente, l'osservazione è un'opzione importante per questi pazienti, in particolare nei pazienti anziani o con tumori asintomatici non in crescita volumetrica. La SRS-GK è stata utilizzata per trattare i MFP con un elevato tasso di controllo locale e una bassa incidenza di effetti collaterali. La selezione del paziente è perciò fondamentale per una corretta indicazione della SRS-GK per i MFP (Tabella 2).

SRS-GK come indicazione "primaria": sono più adatti al trattamento con SRS-GK i tumori in crescita asintomatici, di dimensioni contenute entro i $2,5 \text{ cm}$ di diametro massimo (intorno a 8 cm^3 di volume massimo) e, dato che, in generale, la morbilità della SRS-GK è significativamente inferiore alla chirurgia

Indicazione primaria	Indicazione secondaria
Tumori non trattati con reperti radiologici coerenti con meningioma WHO I, di piccole dimensioni, in crescita e privi di effetto massa	Dopo chirurgia, in presenza di residuo
Pazienti anziani con controindicazioni all'intervento (in caso di lesioni voluminose, va presa in considerazione una SRS-GK multisessione)	Al follow-up, in presenza di recidiva post-chirurgia o SRS o radioterapia

Tabella 2. Sintesi delle indicazioni all'uso di SRS-GK nel MFP.

“open”, includendo anche i rischi associati all'anestesia generale, i pazienti che sono più anziani e/o che presentano maggiori comorbidità. Nei pazienti giovani e con tumori in sedi in cui l'exeresi chirurgica totale può essere agevole, la chirurgia offre la possibilità di una conferma istologica del tumore e del suo grado e di un controllo della malattia di lunga durata. *SRS-GK come indicazione “secondaria”*: la SRS-GK trova applicazione nelle recidive tumorali e nei residui, dopo resezione subtotale (pianificata o meno) con risparmio della funzionalità neurologica, già dopo alcuni mesi dall'intervento (senza quindi attendere la crescita del residuo).

Per comprendere più chiaramente i benefici della SRS-GK sul controllo di meningiomi di grado WHO I, saranno necessari futuri studi osservazionali in modalità “caso-controllo” con il matching di pazienti trattati a casi non trattati.

La SRS-GK offre quindi la possibilità di controllare la crescita del tumore e di preservare le funzioni neurologiche. Una nuova prospettiva orientata al paziente in cui l'obiettivo del neurochirurgo è di raggiungere, attraverso un accettabile compromesso tra exeresi del tumore e conservazione della funzione, il mantenimento di una valida qualità della vita invece di puntare a una asportazione radicale fatta di “sangue, sudore e lacrime”.

☐ BIBLIOGRAFIA

- Almefty R, Dunn IF, Pravdenkova S, Abolfotoh M, Almefty O. True petroclival meningiomas: results of surgical management. *J Neurosurg* 2014; 120 (1): 40-51.
- Bassiouni H, Ntoukas V, Asgari S, Sandalcioğlu EI, Stolke D, Seifert V. Foramen magnum meningiomas: clinical outcome after microsurgical resection via a posterolateral suboccipital retrocondylar approach. *Neurosurgery* 2006; 59 (6): 1177-1187.
- Beer-Furlan A, Todeschini AB, Carrau RL, Prevedello DM. Endoscopic Endonasal Approach for Posterior Fossa Tumors. In: W Couldwell (editor). *Skull base surgery of the posterior fossa*. Springer, 2018: 75-86. ISBN 978-3-319-67037-9
- Bertalanffy H, Gilsbach JM, Mayfrank L, Klein HM, Kawase T, Seeger W. Microsurgical management of ventral and ventrolateral foramen magnum meningiomas. *Acta Neurochir* 1996; 65: 82-85.
- Bir SC, Patra DP, Maitl TK, Bollam P, Minagar A, Nanda A. Direct comparison of gamma knife radiosurgery and microsurgery for small size meningiomas. *World Neurosurg* 2017; 101: 170-179.
- Black PM, Villavicencio AT, Rhoads C, Loeffler JS. Aggressive surgery and focal radiation in the management of meningiomas of the skull base: preservation of function with maintenance of local control. *Acta Neurochir* 2001; 143 (6): 555-562.
- Bledsoe JM, Link MJ, Stafford SL, Park PJ, Pollock BE. Radiosurgery for large-volume (> 10 cm³) benign meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 112(5): 951-956.
- Bruneau M, George B. Foramen magnum meningiomas: detailed surgical approaches and technical aspects at Lariboisière Hospital and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2008; 31 (1): 19-33.
- Castellano F, Ruggiero G. Meningiomas of the posterior fossa. *Acta Radiol* 1953; 104: 1-177
- Chang SD, Adler JR Jr. Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery* 1997; 41 (5): 1019-1027.
- Chang JH, Chang JW, Choi JY, Park YG, Chung SS. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (2): 226-230.
- Chen CM, Huang AP, Kuo LT, Tu YK. Contemporary surgical outcome for skull base meningiomas. *Neurosurg Rev* 2011; 34 (3): 281-296.
- Chin LS, Szerlip NJ, Regine WF. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003; 14 (5): E6.
- Cho CW, Al-Mefty O. Combined petrosal approach to petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2002; 51 (3): 708-718.
- Chuang CC, Chang CN, Tsang NM, Wei KC, Tseng CK,

- Chang JT et al. Linear accelerator-based radiosurgery in the management of skull base meningiomas. *J Neuro-oncol* 2004; 66 (1-2): 241-249.
16. Cohen-Inbar O, Lee CC, Sheehan JP. The contemporary role of stereotactic radiosurgery in the treatment of meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27 (2): 215-228.
 17. Couldwell WT, Cole CD, Al-Mefty O. Patterns of skull base meningioma progression after failed radiosurgery. *J Neurosurg* 2007; 106 (1): 30-35.
 18. Cudlip SA, Wilkins PR, Johnston FG, Moore AJ, Marsh HT, Bell BA. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 52 cases. *Acta Neurochir* 1998; 140(10): 1007-1012.
 19. de Divitiis O, Bonney PA, Somma T, Frio F, Zada G. Instrumentation (Micro, Endo, IGS, MRI Application). In: P Cappabianca, D Solari D (editors). *Meningiomas of the skull base: treatment nuances in contemporary neurosurgery*. Thieme, 2018: 29-36.
 20. De Salles AA, Frighetto L, Grande CV, Solberg TD, Cabatan-Awang C, Selch MT et al. Radiosurgery and stereotactic radiation therapy of skull base meningiomas: proposal of a grading system. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 76: 218-229.
 21. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001; 19 (15): 3547-3553.
 22. Deinsberger R, Tidstrand J, Sabitzer H, Lanner G. LINAC radiosurgery in skull base meningiomas. *Minim Invasive Neurosurg* 2004; 47 (6): 333-338.
 23. Erkmén K, Pravdenkova S, Al-Mefty O. Surgical management of petroclival meningiomas: factors determining the choice of approach. *Neurosurg Focus* 2005; 19 (2): E7.
 24. Feigl GC, Samii M, Horstmann GA. Volumetric follow-up of meningiomas: a quantitative method to evaluate treatment outcome of gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2007; 61 (2): 281-287.
 25. Flannery TJ, Kano H, Lunsford LD, Sirin S, Tormenti M, Niranjan A et al. Long-term control of petroclival meningiomas through radiosurgery. *J Neurosurg* 2010; 112 (5): 957-964.
 26. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirollos R, Santarius T. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir* 2017; 159 (3): 435-445.
 27. George B, Lot G, Boissonnet H. Meningioma of the foramen magnum: a series of 40 cases. *Surg Neurol* 1997; 47 (4): 371-379.
 28. Goel A, Desai K, Muzumdar D. Surgery on anterior foramen magnum meningiomas using a conventional posterior suboccipital approach: a report on an experience with 17 cases. *Neurosurgery* 2001; 49 (1): 102-107.
 29. Gousias K, Schramm J, Simon M. The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg*. 2016; 125 (3): 551-560.
 30. Hamm K, Henzel M, Gross MW, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R. Radiosurgery/stereotactic radiotherapy in the therapeutic concept for skull base meningiomas. *Zentralbl Neurochir* 2008; 69 (1): 14-21.
 31. Han JH, Kim DG, Chung HT, Park CK, Paek SH, Kim C et al. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningiomas: long-term radiologic and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72 (5): 1324-1332.
 32. Harrison MJ, al-Mefty O. Tentorial meningiomas. *Clin Neurosurg* 1997; 44: 451-466.
 33. Heald JB, Carroll TA, Mair RJ. Simpson grade: an opportunity to reassess the need for complete resection of meningiomas. *Acta Neurochir* 2014; 156 (2): 383-388.
 34. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T et al. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2006; 59 (6): 1188-1194.
 35. Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H. Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. *J Neurosurg* 2008; 109 (5): 804-810.
 36. Kandenwein JA, Richter HP, Antoniadis G. Foramen magnum meningiomas-experience with the posterior suboccipital approach. *Br J Neurosurg* 2009; 23 (1): 33-39.
 37. Kollová A, Liscák R, Novotný J Jr., Vladyka V, Simonová G, Janoušková L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107 (2): 325-336.
 38. Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Clinical research in stereotactic radiosurgery: lessons learned from over 10,000 cases. *Neurol Res* 2011; 33 (8): 792-802.
 39. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (10): 1425-1430.
 40. Jung MH, Moon KS, Lee KH, Jang WY, Jung TY, Jung S. Surgical experience of infratentorial meningiomas: clinical series at a single institution during the 20-year period. *J Korean Neurosurg Soc* 2014; 55 (6): 321-330.
 41. Liscák R, Kollová A, Vladyka V, Simonová G, Novotný J Jr. Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta Neurochir* 2004; 91: 65-74.
 42. Little KM, Friedman AH, Sampson JH, Wanibuchi M, Fukushima T. Surgical management of petroclival meningiomas: defining resection goals based on risk of neurological morbidity and tumor recurrence rates in 137 patients. *Neurosurgery* 2005; 56 (3): 546-559.
 43. Leksell D, Lunsford L. D.: The origins and birth of the Leksell Gamma Knife. In: LD Lunsford, JP Sheehan (editors). *Intracranial stereotactic radiosurgery*. New York: Thieme Medical Publishers, 2016: 1-10.
 44. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl. 3): 10-19.

45. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl. 3): 36-41.
46. McGregor JM, Sarkar A: Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy in the treatment of skull base meningiomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2009; 42 (4): 677-688.
47. Mehta GU, Zenonos G, Patibandla MR, Lin CJ, Wolf A, Grills I et al. Outcomes of stereotactic radiosurgery for foramen magnum meningiomas: an international multi-center study. *J Neurosurg* 2018; 129 (2): 383-389.
48. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (3): 858-863.
49. Mohammad MH, Chavredakis E, Zakaria R, Brodbelt A, Jenkinson MD. A national survey of the management of patients with incidental meningioma in the United Kingdom. *Br J Neurosurg* 2017; 31 (4): 459-463.
50. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D: Risk of injury to cranial nerves after Gamma Knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 1999; 90 (1): 42-49.
51. Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for anterior foramen magnum meningiomas. *Surg Neurol* 1999; 51 (3): 268-273.
52. Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for tentorial meningiomas. *Acta Neurochir* 1998; 140 (3): 315-321.
53. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg*. 2017; 126 (1): 201-211.
54. Nanda A, Vannemreddy P: Recurrence and outcome in skull base meningiomas: do they differ from other intracranial meningiomas? *Skull Base* 2008; 18 (4): 243-252.
55. Nanda A, Vincent DA, Vannemreddy PS, Baskaya MK, Chanda A. Far-lateral approach to intradural lesions of the foramen magnum without resection of the occipital condyle. *J Neurosurg* 2002; 96 (2): 302-309.
56. Nicolato A, Foroni R, Pellegrino M, Ferraresi P, Alessandrini F, Gerosa M et al. Gamma Knife radiosurgery in meningiomas of the posterior fossa. Experience with 62 treated lesions. *Minim Invasive Neurosurg* 2001; 44 (4): 211-217.
57. Novotný J Jr, Kollová A, Liscák R. Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 2006; 105 (Suppl.): 120-126.
58. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J Neurosurg* 2000; 93 (Suppl. 3): 219-222.
59. Paterniti S, Fiore P, Levita A, La Camera A, Cambria S: Basal meningiomas. A retrospective study of 139 surgical cases. *J Neurosurg Sci* 1999; 43 (2): 107-113.
60. Patibandla M. R. et al. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I posterior fossa meningiomas: long-term outcomes with volumetric evaluation *J Neurosurg* 2018; 129 (5): 1249-1259.
61. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade I resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (4): 1000-1005.
62. Reinert M, Babey M, Curschmann J, Vajtai I, Seiler RW, Mariani L. Morbidity in 201 patients with small sized meningioma treated by microsurgery. *Acta Neurochir* 2006; 148 (12): 1257-1266.
63. Roberti F, Sekhar LN, Kalavakonda C, Wright DC. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases. *Surg Neurol* 2001; 56 (1): 8-21.
64. Roche PH, Régis J, Dufour H, Fournier HD, Delsanti C, Pellet W et al. Gamma knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2000; 93 (Suppl. 3): 68-73
65. Santacrose A, Walier M, Régis J et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012; 70 (1): 32-39.
66. Sekhar LN, Swamy NK, Jaiswal V, Rubinstein E, Hirsch WE Jr., Wright DC. Surgical excision of meningiomas involving the clivus: preoperative and intraoperative features as predictors of postoperative functional deterioration. *J Neurosurg* 1995; 81 (6): 860-868.
67. Sheehan, JP, Lee C, Xu Z, Przybylowski CJ, Melmer PD, Schlesinger D. Edema following Gamma Knife radiosurgery for parasagittal and parafalcine meningiomas, *J Neurosurg* 2015; 123 (5): 1287-1293.
68. Sheehan JP Sr, Starke RM, Kano H, Barnett GH, Mathieu D, Chiang V et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg* 2015; 122 (6): 1479-1489.
69. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20 (1): 22-39.
70. Snell JW, Sheehan J, Stroila M, Steiner L. Assessment of imaging studies used with radiosurgery: a volumetric algorithm and an estimation of its error. Technical note. *J Neurosurg* 2006; 104 (1): 157-162.
71. Starke RM, Nguyen JH, Rainey J, Williams BJ, Sherman JH, Savage J et al. Gamma Knife surgery of meningiomas located in the posterior fossa: factors predictive of outcome and remission. *J Neurosurg* 2011; 114 (5): 1399-1409.
72. Starke RM, Williams BJ, Hiles C, Nguyen JH, Elsharkawy MY, Sheehan JP. Gamma knife surgery for skull base meningiomas. *J Neurosurg* 2012; 116 (3): 588-597.
73. Starke RM, Przybylowski CJ, Sugoto M et al. Gamma

- Knife radiosurgery of large skull base meningiomas. J Neurosurg 2015; 122 (2): 363-372.
74. Subach BR, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Flickinger JC. Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 1998; 42 (3): 437-445.
75. Vera E, Iorgulescu JB, Raper DM et al. A review of stereotactic radiosurgery practice in the management of skull base meningiomas. J Neurol Surg B Skull Base 2014; 75 (3): 152-158.
76. Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. J Neurosurg 2006; 105 (4): 538-543.

Comunicazione

□ **La radiocirurgia stereotassica nei meningiomi della loggia cavernosa Esperienza del Centro di Verona e revisione della letteratura**

M. LONGHI[◇], R. FORONI^{*}, G. BULGARELLI[◇], E. ZIVELONGHI^{*}, G.K. RICCIARDI^{**},
P. POLLONIATO^{*}, S. DALL'OGGIO^{***}, J. LARDANI^{****}, A. NICOLATO[◇]

[◇] *USO di Radiocirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, UOC Neurochirurgia B, Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona*

^{*} *UOC di Fisica Sanitaria, DAI di Patologia e Diagnostica, AOUI, Verona*

^{**} *UOC di Neuroradiologia, DAI di Patologia e Diagnostica, AOUI, Verona*

^{***} *UOC di Radioterapia, DAI di Chirurgia e Oncologia, AOUI, Verona*

^{****} *UOC di Neurochirurgia B, DAI di Neuroscienze, AOUI, Verona*

□ **INTRODUZIONE**

I Meningiomi della Loggia Cavernosa (MNLC) si verificano nello 0,5/100.000 persone nella popolazione generale e rappresentano oltre il 90% dei tumori della loggia cavernosa^(4,13). Dal punto di vista epidemiologico, sono più frequenti nel sesso femminile e nelle decadi medie ed avanzate di vita⁽¹³⁾. Nella maggior parte dei casi, i MNLC sono istologicamente di grado I in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) o comunque mostrano caratteristiche di imaging compatibili con forme benigne^(4,52).

Il trattamento chirurgico rappresenta la prima scelta terapeutica dei meningiomi intracranici; tuttavia, i MNLC costituiscono una sfida chirurgica di elevato profilo per gli stretti rapporti anatomici che intercorrono con strutture vascolo-endocrino-nervose particolarmente delicate e di elevato significato funziona-

le (segmento cavernoso dell'arteria carotide interna, seno petroso superiore ed inferiore, seno basilare, seno intercavernoso, vie ottiche anteriori, peduncolo ipofisario, nervi oculomotori, prima e seconda branca del nervo trigemino, tronco encefalico)⁽⁹⁾. Di conseguenza, l'approccio chirurgico - soprattutto nei tentativi di asportazione radicale e nonostante i notevoli progressi ed evoluzioni della tecnologia neurochirurgica e delle metodiche di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio - è gravato da elevati rischi di gravi e duraturi effetti collaterali. Infatti, in letteratura vengono riportate importanti percentuali di complicanze neurologiche permanenti (17,9-74,0%) ed anche una mortalità post-operatoria che può arrivare fino al 9,5%^(18,55,60).

Pertanto, le caratteristiche non-invasive delle procedure di RadioChirurgia Stereotassica (RCS) associate ad eccellenti risultati per quanto riguarda l'efficacia - elevate percentuali di Controllo tumorale Locale (CTL) -

Corrispondenza: Dr. Antonio Nicolato, USO di Radiocirurgia e Neurochirurgia Stereotassica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, piazzale Stefani, 37126 Verona (VR), tel. +39-(0)45-8123023, fax +39-(0)45-8123145, e-mail: antonio.nicolato@aovr.veneto.it
Neuroradiocirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 43-56.

Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

e la sicurezza - bassissimo rischio di effetti collaterali neurologici permanenti e nessuna mortalità secondaria al trattamento - hanno favorito la rapida diffusione di tale approccio terapeutico in casi selezionati di MNLC (diametro massimo inferiore a 3 cm o volumetria inferiore a 15-20 cm³ e che non compromettano significativamente le vie ottiche anteriori). Infatti, le metodiche radiochirurgiche hanno visto una graduale ma progressiva diffusione in tutto il mondo sia come alternativa terapeutica alla chirurgia (trattamento primitivo, soprattutto quando le caratteristiche morfo-volumetriche del meningioma precludono l'approccio chirurgico) sia come trattamento combinato alla chirurgia (come modalità adiuvante sui residui chirurgici o come modalità di salvataggio nelle forme recidivanti o in progressione tumorale)^(21,39). Oramai, sono oltre 10.000 i MNLC trattati in tutto il mondo con RCS riportati in letteratura e circa 150 i lavori pubblicati. I risultati riportati in letteratura sono eccellenti, sia per quanto riguarda il CTL (85-100% a 5 anni e 75-98% a 10 anni), sia per quanto riguarda il rischio di effetti collaterali permanenti (incidenza compresa fra lo 0% ed il 19%), con 0,0% di mortalità correlata al trattamento radiochirurgico (Tabella 1). Tuttavia, si pone il quesito dei risultati in termini di efficacia e sicurezza della RCS nei MNLC nel lungo termine, cioè dopo un periodo di osservazione di oltre 10 anni.

In questo capitolo, verranno appunto presentati i risultati del nostro studio retrospettivo su 200 pazienti affetti da MNLC trattati con RCS e seguiti a controllo neuroradiologico e clinico per almeno 10 anni. Inoltre, saranno illustrati i dati dell'analisi statistica uni-multivariata praticata al fine di valutare il ruolo prognostico di alcune variabili indipendenti - età, sesso, Volume Tumorale (VT), Dose di Prescrizione (DP), stereo-TC vs stereo-MR, sede limitata alla loggia cavernosa vs diffusione vicina, RCS-LGK (Leksell Gamma Knife) primitiva vs adiuvante/salvataggio, classificazione OMS grado I vs II - sul CTL post-RCS ("end point"). Infine, i dati relativi alla nostra espe-

rienza saranno confrontati con quelli raccolti da un'ampia serie di lavori della letteratura sull'argomento.

OBIETTIVI. Lo studio presentato dagli Autori si prefigge due tipi di obiettivi:

1. valutare la prognosi della RCS su un'ampia serie di pazienti affetti da MNLC e seguiti per un lungo periodo di osservazione - cioè, almeno 10 anni - con particolare riferimento al CTL ed ai rischi di effetti collaterali permanenti secondari al trattamento radiante;
2. confronto dei risultati del nostro studio retrospettivo con quelli di altre serie radiochirurgiche relative ai MNLC e seguiti per un lungo periodo di osservazione.

□ MATERIALI E METODI

Fra febbraio 1993 e dicembre 2007, 200 pazienti affetti da MNLC erano sottoposti a RCS con Leksell Gamma Knife presso il nostro Dipartimento. Tutti i pazienti selezionati venivano seguiti per almeno 10 anni. Al momento del ricovero, si ottenevano i consensi firmati di tutti i pazienti inclusi nello studio in quanto la politica del nostro centro LGK presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona richiede il consenso di tutti i pazienti prima che le loro cartelle cliniche e le immagini radiologiche siano utilizzate a fini di ricerca. I maschi erano 51 e le femmine 149; l'età media era di 53,7 anni (intervallo, 25-83 anni). Per quanto riguarda la sede, i MNLC venivano classificati come limitati alla loggia cavernosa o diffusi anche alle altre strutture vicine del basiscranio. I MNLC OMS grado I erano 97/200, quelli con caratteristiche neuroradiologiche compatibili con una forma benigna erano 91/200 ed i MNLC OMS grado II erano 12/200. La RCS-LGK era praticata come trattamento primitivo in 91/200 (45,5%) pazienti, come adiuvante in 77/200 (38,5%) casi, o come terapia di salvataggio in 32/200 (16,0%) pazienti.

Tabella 1 (pagina seguente). Risultati delle serie relative a MNLC trattati con RCS e con un periodo di osservazione medio/medio inferiore a 62 mesi. *Legenda:* ° = correlato ad un minore probabilità di miglioramento neurologico dopo RCS; * = correlato ad una minore probabilità di CTL; § = in nessuna serie clinica sui MNLC sono riportati casi di mortalità secondari al trattamento di RCS; aa = anni; Ad = trattamento di RCS adiuvante; com. = complessivo; Compl. perm. = complicazioni permanenti; , cop. a dose sub., > est. tum. = copertura a dose subottimale, maggiore estensione tumorale; CTL = controllo tumorale locale; diam. = diametro; DP = dose di prescrizione; fr. = frazionata; GI = grado 1; GII = grado 2; GIII = grado 3; GK = Gamma Knife; Interv. = intervallo; LINAC = acceleratore lineare; Mag. = maggiore; Migl. neur. = miglioramento neurologico; Md = mediano; Mn = medio; MNLC = meningiomi della loggia cavernosa; N. = numero; NC = nervi cranici; paz. = pazienti; OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità; P. oss. = periodo di osservazione; Pr. = trattamento di RCS primitivo; pubb. = pubblicazione; RCS = radiochirurgia stereotassica; RT = radioterapia; Sa = trattamento di RCS di salvataggio; se. = sessioni; un. = unica; Vol. = volume.

Autore, anno pubb., tecnologia	N. paz.	N. se.	Vol. Mn/Md (mL)	DP Mn/Md (Gy)	P. oss. Mn/Md (mesi)	CTL 5 aa (%)	CTL 10 aa (%)	Migl. neur. (%)	Compl. perm. RCS (%)§	Fattori prognostici
Hazar M, 2017, GK ⁽¹⁶⁾	166	Un.	10,0 Mn	13,0 Mn	32,4 Mn	90,1	75,8	40,4	10,8	• RCS Ad/Sa ± RT pre-RCS° • Mag. volume*
Hafez RFA, 2015, GK ⁽¹³⁾	62	Un.	5,7 Mn	14,4 Mn	36,0 Mn	95,0	–	41,7	8,0	–
Kano H, 2013, GK ⁽¹⁸⁾	273	Un.	8,0-7,7 Md	13,0 Mn	62,0 Md	94,0	86,0	28,4 • 37,0Pr • 14,0Ad	11,0	• RCS Ad/Sa°
Zeiler FA, 2012, GK ⁽⁶²⁾	26	Un.	7,9 Me	13,5 Mn	36,1 Mn	92,3	com.	24,0	19,2	–
Hayashi M, 2012, GK ⁽¹⁵⁾	19	Un.	–	12,0 Me	55,0 Me	100,0	com.	–	0,0	–
Kimball MM, 2009, LINAC ⁽²³⁾	47	Un.	5,9 Md	12,86 Md	50,0 Md	100,0	98,0	65,0	3,5	• Numero deficit NC pre-RCS°
Franzin A, 2007, GK ⁽¹⁰⁾	123	Un.	7,99 Me	13,8 Me	36,0 Md	90,5	–	31,1	2,4	–
Hasegawa T, 2007, GK ⁽¹⁴⁾	115	Un.	14,0 Me	13,0 Me	62,0 Md	94,0	92,0	43,0	4,0	–
Pamir MN, 2005, GK ⁽³⁸⁾	26 Pr 12 Ad	Un.	–	–	4,3aa Me 5,2aa Me	94,4	–	• 40,0Pr • 52,4Ad	0,0 Pr 0,0 Ad	–
Pollock BE, 2005, GK ⁽⁴³⁾	49	Un.	10,2 Me	15,9 Me	58,0 Me	80,0	a 7 aa	26,0	14,3	–
Maruyama K, 2004, GK ⁽²⁸⁾	40	Un.	5,4 Md	16,0 Md	47,0 Md	94,1	–	20,0	12,5	–
Iwai Y, 2003, GK ⁽¹⁷⁾	43	Un. (3/43 RCS in 2 se.)	14,7 Me	11,0 Me	49,4 Me	92,0	–	28,6	0,0	–
Spiegelmann R, 2002, LINAC ⁽⁵⁷⁾	42	Un.	8,2 Md 8,4 Me	14,0 Me	36,0 Md 38,0 Me	97,5	a 7 aa	27,8	16,7	–
Nicolato A, 2002, GK ⁽³⁵⁾	122	Un.	8,3 Me	14,6 Me	48,9 Md	96,5	–	69,3	1,0	–
Lee JY, 2002, GK ⁽²⁵⁾	159	Un.	6,5 Md	13,0 Md	39,0 Me	93,1 OMS GI • 96,9 Pr • 90,4 OMS GI • 25,0 OMS GI/III	93,1 OMS GI	29,0	6,7	–
De Salles AAF, 2001, LINAC ⁽⁵⁾	33	Un. (2/33 paz. con RT fr.)	Interv.: 1,6-36,0 m	Interv.: 12,0-22,0 m	30,0 Me	76,0	com.	30,0	7,5	• MNLC più estesi (grado IV-V) *°
Shin M, 2001, GK ⁽⁵³⁾	40	Un. ± RT fraz.	4,3 Md	18,0 Md	42,0 Md	86,4 a 3 aa	82,3	–	2,5	• OMS GI/III, cop. a dose sub, >est tum.*
Roche PH, 2000, GK ⁽⁴⁷⁾	80	Un.	4,7 Md 5,8 Me	28,0 Me	30,5 Md	92,8	–	44,1	3,75	–
Liscak R, 1999, GK ⁽²⁶⁾	53	Un.	7,8 Md	12,0 Me	19,0 Md	100,0	com.	35,8	0,0	–
Sibtain A, 1999, LINAC ⁽⁵⁴⁾	28	Un.	–	–	12-83 mesi	100,0	com.	–	–	–
Chang SD, 1998, LINAC ⁽³⁾	24	Un.	6,83 Me	17,7 Me	45,6 Me	100,0 a 2 aa	–	42,0	4,2	–
Pendl G, 1998, GK ⁽⁴¹⁾	41	Un.	15,4 Me	13,2 Me	39,0 Me	100,0	com.	54,2	0,0	–
Kurita H, 1997, GK ⁽²⁴⁾	18	Un.	23,4 Me (diam.)	17,0 Me	34,8 Me	85,7	–	5,6	5,6	–
Duma CM, 1993, GK ⁽⁷⁾	34	Un.	5,17 Md	16,0 Md	26,0 Md	100,0	com.	24,0	5,9	–

Il giorno del trattamento radiochirurgico veniva applicato al capo del paziente il casco stereotassico di Leksell modello G compatibile con la RM (Elekta Instruments). Quindi, si praticava la stereo-TC in 69 pazienti e la stereo-RM in 131. Attualmente, il nostro protocollo stereo-RM per i MNLC comprende i seguenti algoritmi e sequenze specifiche, tutte con mezzo di contrasto: sequenze T1 per i grassi saturi, sequenze Constructive Interference in Steady State (CISS) e sequenze assiali T1 volumetriche "1-mm-isovoxel".

Le procedure di RCS erano praticate con un'unità LGK modello C 201 con sorgente di Co⁶⁰ e, da giugno 2008, con LGK Perfexion (entrambe di Elekta Instruments). La pianificazione tridimensionale del trattamento veniva sviluppata utilizzando i programmi disponibili in commercio; cioè, Kula (Elekta Instruments) da febbraio 1993 a febbraio 1998 e Leksell Gamma Plan (versioni 4.12, 5.34 e 8.3, Elekta Instruments) dopo febbraio 1998. Il neurochirurgo, il radio-oncologo ed il fisico medico creavano un piano di trattamento estremamente conformazionale utilizzando dei collimatori multipli e quindi selezionavano la dose più adeguata al singolo caso. Il piano di trattamento veniva svolto con l'obiettivo di ottenere una copertura completa ed altamente conformazionale del tumore, risparmiando e preservando le strutture normali circostanti (nervi cranici, peduncolo ipofisario, ecc.). I parametri medi ed i relativi intervalli del piano di trattamento erano i seguenti: VT 9,88 cc (1,4-42,6), DP 14,2 Gy (10-22,5), Isodose di Prescrizione: IP 48,3% (30-60), Dose Massimale: DM 29,8 Gy (16,9-66,7), dose integrale 169,7 mJ (26-713) e numero di fuochi 13,8 (3-35). La DP e la DM del trattamento di RCS venivano prescelte ed erogate in conformità con i livelli di radio-tolleranza noti per il nervo ottico, il chiasma ottico ed il peduncolo ipofisario.

Il primo controllo veniva programmato a 6 mesi dalla RCS, poi annualmente per 2 anni, poi ogni 2-3 anni con RM, studio del campo visivo, schermo di Hess-Lancaster e dosaggio completo del profilo ormonale ipofisario.

Le curve del tasso di CTL attuariale sono state calcolate utilizzando il metodo Kaplan-Meier⁽¹⁹⁾ ed è stata utilizzata l'analisi univariata log-rank per valutare i fattori eventualmente correlati al CTL. La significatività statistica veniva calcolata utilizzando il test esatto di Fisher ("Fisher's exact test"). Successivamente, per valutare la significatività statistica in modo più accurato, le analisi di regressione sono state eseguite

utilizzando un modello logistico. L'analisi statistica uni-multivariata veniva eseguita per valutare quale delle seguenti variabili indipendenti - età, sesso, VT, DP, stereo-TC vs stereo-MRI, sede limitata alla loggia cavernosa vs diffusione vicina, RCS-LGK primitiva vs adiuvante/salvataggio, classificazione OMS grado I vs II - potesse potenzialmente influenzare il CTL ("end point"). Sulla base di criteri internazionalmente accettati, i valori di $p = 0,05$ erano considerati statisticamente significativi. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma Stata, versione 13.1 ("Stata Corp."). Poiché si tratta di uno studio retrospettivo, a singolo centro, non si può escludere la possibilità di una selezione non imparziale dei pazienti.

□ RISULTATI

Il periodo mediano di osservazione era di 165,9 mesi (137,0-256,0). Il quadro neurologico risultava stabile (52/200) o migliorato (121/200) in 173 pazienti (86,5%), indipendentemente dalla riduzione del tumore. L'indice mediano di prestazione clinica in base alla classificazione di Karnofsky passava dal 80,5% nel periodo precedente al trattamento radiochirurgico con LGK al 85,7% all'ultimo controllo clinico-neurologico dopo il trattamento radiochirurgico ($p = 0,041$). Tra i 27/200 pazienti con deterioramento neurologico, 22 erano peggiorati a causa della progressione tumorale. In 5 casi (2,5%) si osservava un modesto deficit permanente del 5° e/o 6° nervo cranico secondario al trattamento di RCS-LGK. Durante il periodo di osservazione, si registravano 10 decessi: un paziente affetto da meningioma OMS grado II alla diagnosi pre-RCS-LGK presentava una drammatica progressione a distanza di malattia che lo conduceva all'exitus; altri 2 pazienti operati per meningioma OMS grado I e successivamente sottoposti a LGK presentavano una incontrollabile progressione locale che li conducevano al decesso; negli altri 7 casi, la causa della morte non risultava correlata al meningioma. In nessun caso della nostra serie clinica si è registrata una mortalità causata dal trattamento radiochirurgico, né alcun caso di tumore radio-indotto né di comprovata trasformazione maligna.

Complessivamente, il CTL si registrava in 171/200 pazienti (85,5%) con un tasso attuariale di CTL del 94%, 91% e 89% a 5, 10 e 15 anni, rispettivamente (Figura 1; Tabella 2). Il confronto fra i MNLC OMS grado I (97/200) o con caratteristiche neuroradiologi-

che compatibili con il meningioma benigno (91/200) ed i MNLC OMS grado II accertati (12/200) mostrava un CTL attuariale a 10, 15 e 20 anni del 94,9%, 94,9% e del 89,3% nei gradi I e del 76,2%, 76,2% e 0,0% nei gradi II (Figura 2, Tabella 3). Fra i 27/200 MNLC che hanno presentato una progressione dopo il trattamento di RCS-LGK, 11/97 (11%) erano originariamente OMS grado I, 9/91 (10%) appartenevano al gruppo di MNLC con caratteristiche neuroradiologiche compatibili con forme benigne e 7/12 (58%) erano originariamente OMS grado II.

All'analisi statistica uni- e multi-variata, le uniche variabili indipendenti che influenzavano significativamente il CTL erano il trattamento primitivo vs adiuvante/salvataggio ($p = 0,037$) e l'istologia (OMS grado I vs grado II) ($p = 0,019$): cioè, i pazienti trattati con RCS-LGK senza aver precedentemente subito l'intervento neurochirurgico e quelli affetti da un MNLC OMS grado I o con caratteristiche neuroradiologiche compatibili con forme benigne presentano una prognosi più favorevole per quanto riguarda la sopravvivenza senza progressione locale di malattia.

□ DISCUSSIONE

▣ EPIDEMIOLOGIA, ANATOMIA E CLINICA

I MNLC si verificano nello 0,5/100.000 persone nella popolazione generale e rappresentano oltre il 90% dei tumori della loggia cavernosa^(4,13). Sono più frequenti nelle decadi mediane di vita, ma si verificano frequentemente anche in età avanzata. Il rapporto fra pazienti di sesso femminile e quelli di sesso maschile è di 2:1⁽¹³⁾. Per le caratteristiche peculiari legate alla loro sede, i MNLC presentano stretti rapporti anatomici con strutture vascolo-endocrino-nervose particolarmente delicate e di elevato significato funzionale come il segmento cavernoso dell'arteria carotide interna, il seno petroso superiore ed inferiore, il seno basilare, il seno intercavernoso, le vie ottiche anteriori, il peduncolo ipofisario, i nervi oculomotori, la prima e la seconda branca del nervo trigemino ed il tronco encefalico⁽⁹⁾. Pertanto, dal punto di vista clinico, tendono a causare sintomi secondariamente alla compressione od invasione delle strutture neurovascolari limitrofe. Spesso si presentano con diplopia, oftalmoplegia e/o ptosi palpebrale. La compressione delle vie ottiche anteriori o l'infiltrazione del canale ottico possono causare deficit visivi fino a una perdita completa dell'acuità visiva, così come può manifestarsi

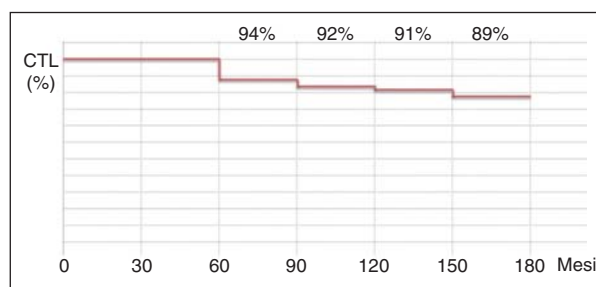


Figura 1. Controllo tumorale locale (CTL) attuariale complessivo sull'intera serie di 200 pazienti con MNLC trattati con RCS-LGK e con un periodo di osservazione di almeno 10 anni.

N. Pazienti	CTL a 5 anni	CTL a 10 anni	CTL a 15 anni
200	94%	91%	89%

Tabella 2. CTL attuariale complessivo sull'intera serie di 200 pazienti a 5, 10 e 15 anni. *Legenda:* N = numero.

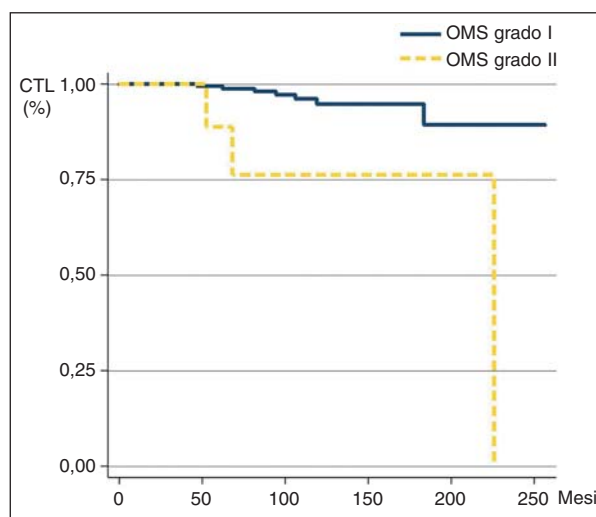


Figura 2. Confronto del CTL attuariale fra i MNLC OMS grado I o con caratteristiche neuroradiologiche compatibili con quelle di una forma benigna ed i MNLC OMS grado II trattati con RCS-LGK e con un periodo di osservazione di almeno 10 anni.

Classif. OMS	CTL a 10 anni	CTL a 15 anni	CTL a 20 anni
Grado 1	94,9%	94,9%	89,3%
Grado 2	76,2%	76,2%	–

Tabella 3. Confronto del CTL attuariale a 10, 15 e 20 anni fra i MNLC OMS grado I o con caratteristiche neuroradiologiche compatibili con quelle di una forma benigna ed i MNLC OMS grado II. *Legenda:* Classif. = classificazione.

una sindrome trigeminale completa o parziale secondaria alla compressione del V nervo cranico. Più raramente, possono associarsi anche deficit ormonali da alterata funzionalità ipofisaria. I pazienti con MNLC derivanti dall'ala sfenoidale e che infiltrano il seno cavernoso possono presentare episodi critici o deficit motori cortico-spinali. Infine, la cefalea si associa frequentemente ai MNLC⁽¹³⁾.

□ IMAGING

Le caratteristiche neuroradiologiche compatibili con quelle di un meningioma sono: localizzazione extra-assiale, assunzione omogenea del mezzo di contrasto, inserzione sulla dura madre, chiara demarcazione dal normale tessuto cerebrale circostante, in alcuni casi calcificazioni tumorali, crescita tumorale lenta e graduale ai ripetuti controlli neuroradiologici ed esclusione di diffusione sistemica metastatica^(39,52). Pertanto, queste caratteristiche morfologiche consentono di ottenere una localizzazione accurata mediante immagini stereo-RM. Inoltre, presentando abitualmente una captazione omogenea del mezzo di contrasto, margini chiari e ben definiti, e con una ottima delimitazione della coda durale della lesione, i meningiomi - ed in particolare i MNLC - rappresentano un bersaglio ideale per i trattamenti di RCS. Le sequenze di RM selezionate, tutte con mezzo di contrasto, per ottenere una localizzazione accurata del MNLC per il trattamento di RCS di solito includono: sequenze T1 per i grassi saturi - al fine di ottenere una chiara demarcazione del volume, della morfologia e dei confini del MN -, sequenze CISS - per una definizione chiara dei nervi cranici e delle altre strutture cerebrali critiche da preservare nel corso del trattamento radiochirurgico - e sequenze assiali T1. Questi protocolli di "imaging" forniscono una eccellente definizione dei confini del tumore all'interno del seno cavernoso e dell'orbita.

□ APPROCCIO CHIRURGICO

L'approccio chirurgico, di solito la prima opzione di cura proposta nei meningiomi intracranici, sebbene tecnicamente possibile nel caso dei MNLC, rappresenta una procedura operatoria molto laboriosa e complessa. Inoltre, si associa anche - per i motivi di cui sopra - ad un rischio molto elevato di effetti collaterali neurologici permanenti e ad una probabilità di mortalità post- e peri-operatoria non trascurabile,

senza assicurare la possibilità di un'asportazione tumorale completa. Infatti, diversi lavori della letteratura, anche recenti e su casistiche numerose di MNLC, riportano danni neurologici permanenti dal 17,9% al 74,0% ed una mortalità post-operatoria compresa fra lo 0,0% ed il 9,5%^(18,55,60). Dopo rimozione chirurgica parziale o subtotale del MNLC, la probabilità di recidiva rimane significativa (13% a 3 anni e 38% a 5 anni)⁽¹³⁾.

□ VANTAGGI

DELLA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA

1. In primo luogo, le *caratteristiche vantaggiose della RCS in quanto tale*. Le peculiarità della procedura radiochirurgica prevedono un piano di trattamento semplice, di facile e rapida esecuzione, modellato con isocentri multipli, ed una metodica non invasiva che richiede, nella maggior parte dei casi, solo alcune ore di ospedalizzazione.
2. *Bassi costi di ospedalizzazione* rispetto alla chirurgia. Il Sistema Sanitario Nazionale Inglese ha pubblicato nel settembre 2013 la politica di autorizzazioni cliniche riferite ai trattamenti di RCS/Radioterapia stereotassica per i MN (National Health Service: NHS England D05/P/e), preparata dal gruppo di riferimento clinico del Sistema Sanitario nazionale inglese per la RCS⁽³⁴⁾. Rispetto alla microchirurgia, la RCS richiede una ospedalizzazione significativamente più breve e un impatto meno dannoso sulla qualità della vita. La mortalità secondaria al trattamento radiochirurgico viene evitata e vi è una minore incidenza di complicanze correlate al trattamento. Infine, vi è evidenza - da uno studio comparativo tra costi della microchirurgia ed i costi della RCS - che la spesa complessiva per la microchirurgia sia più del doppio rispetto a quella della RCS. Per i pazienti sottoposti a RCS piuttosto che a microchirurgia, il risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale Inglese risulta notevole. La RCS viene di solito svolta in regime di "day-surgery" ed in anestesia locale. La resezione microchirurgica, invece, richiede necessariamente l'anestesia generale. I tempi operativi di solito si estendono da 2 a 10 ore o più, a seconda della complessità e della volumetria del meningioma da asportare. Inoltre, i pazienti sottoposti a microchirurgia necessitano un soggiorno minimo di 12-24 ore in un ambiente di terapia intensiva. La degenza ospedaliera è di

solito compresa fra 4 e 10 giorni, ma può estendersi a diverse settimane o mesi qualora si verificano complicanze post-operatorie (come la perdita di liquido cerebro-spinale, gravi deficit motori, ecc.), evenienza che potrebbe mettere a dura prova le risorse neurologiche-riabilitative. Inoltre, la RCS limita la progressione della malattia nella maggior parte dei pazienti, con ridottissimo rischio di ri-trattamento. In conclusione, la RCS, rispetto alla microchirurgia, offre: ospedalizzazione più breve; impatto meno dannoso sulla qualità della vita; nessuna mortalità post-operatoria; minore incidenza di complicanze correlate al trattamento; costi generali molto più bassi.

3. In terzo luogo, le *caratteristiche neuroradiologiche*: come già anticipato, è possibile ottenere una localizzazione estremamente accurata mediante immagini stereo-RM. Infatti, i MNLC presentano abitualmente una captazione omogenea del mezzo di contrasto, margini chiari e ben definiti, ed una ottima delimitazione della coda durale della lesione.
4. In quarto luogo, i *risultati eccellenti* in termini di efficacia e sicurezza. I dati riportati in tutta la letteratura di questi anni risultano estremamente interessanti: tassi attuariali di sopravvivenza con CTL a 5 anni compresi fra 85,7% e 100%; condizioni neurologiche stabili o migliorate nella stragrande maggioranza dei casi; tassi di morbidità molto bassi, con grave peggioramento neurologico estremamente raro; assenza di mortalità secondaria al trattamento di RCS.

❑ CONFRONTO TRA LE DIVERSE CASISTICHE

Oramai, sono già alcune migliaia i pazienti trattati con RCS per MNLC riportati in letteratura (Tabella 1 e 4). Nelle serie cliniche con un periodo medio o mediano di osservazione inferiore o uguale a 62 mesi, il CTL attuariale a 5 anni varia fra 85,7% e 100% ed a 10 anni risulta compreso fra 75,8% e 98% (Tabella 1). Esiste anche una evidente relazione fra il volume del MNLC trattato e la prognosi post-RCS. Infatti, quando il volume di trattamento medio o mediano si mantiene inferiore a 10 mL, il CTL a 5 ed a 10 anni rimane generalmente superiore al 90%. Dal punto di vista clinico, la possibilità di un miglioramento neurologico, soprattutto a carico dei deficit dei nervi cranici, nei pazienti già sintomatici prima del trattamento di RCS risulta molto significativa. Infatti, la fre-

quenza di miglioramento riportata in letteratura varia fra il 20% ed il 69,3% (Tabella 1). Viceversa, il rischio di effetti collaterali permanenti secondari al trattamento di RCS risulta sempre molto contenuto (0,0-19,2%). Ancora una volta, sembra emergere una relazione, questa volta direttamente proporzionale, fra il volume tumorale trattato e l'insorgenza di complicanze. Infatti, di solito il peggioramento iatrogeno da radiazione si mantiene inferiore al 10% nelle serie cliniche con volume di trattamento medio o mediano inferiore a 10 mL. Infine, nelle serie cliniche di pazienti con periodo di osservazione di media durata (= 62 mesi) si sono identificati alcuni fattori prognostici correlati con il CTL e con il miglioramento neurologico (Tabella 1). In particolare, la maggiore estensione e volumetria del MNLC, la copertura subottimale del volume tumorale all'interno della dose di trattamento ed il grado istologico più aggressivo (OMS grado II/III: GII/III) sembrano correlati con una minore probabilità di CTL. Invece, i trattamenti di RCS su MNLC mai precedentemente operati (trattamenti primari) e la presenza di deficit dei nervi cranici modesti per numero ed entità sembrano associati ad una maggiore probabilità di miglioramento neurologico dopo RCS (Tabella 1).

Tuttavia, dal momento che i MNLC rappresentano una patologia di solito benigna e quindi colpiscono pazienti con una prolungata aspettanza di vita, è lecito domandarsi se gli effetti, in termini di efficacia e di sicurezza, raggiunti dal trattamento di RCS su questo tipo di neoformazioni del basicranio si mantengano anche nel lungo termine. Al fine di cercare di fare chiarezza su questa problematica, si sono messi a confronto i risultati di casistiche selezionate che riportavano un elevato numero di osservazioni (sempre superiori a 30 pazienti) e con un periodo di osservazione medio o mediano superiore a 62 mesi (Tabella 4). Anche questi studi confermano la stabilità nel tempo dell'effetto radiocirurgico. Infatti, viene sempre riportata una elevata efficacia della RCS sui MNLC, con percentuali di CTL a 15 anni dal trattamento che variano dal 75% al 94,9%. Nel nostro studio, in particolare, su 200 MNLC trattati con LGK e con un periodo mediano di osservazione di 165,9 mesi, il CTL a 20 anni nei 188 MNLC OMS grado I (GI) o con caratteristiche neuroradiologiche compatibili con una forma benigna si manteneva estremamente elevato (89,3%). Dal punto di vista clinico, queste serie di pazienti seguiti per un lungo periodo di tempo dimostrano come si mantenga inalterata la possibilità di raggiungere, in seguito al trattamento di RCS, an-

Autore, anno pubbl., tecnologia	N. paz.	N. ses.	Vol. Mn/Md (mL)	DP Mn/Md (Gy)	P. oss. Mn/Md (mesi)	CTL 10 anni (%)	CTL 15 anni (%)	CTL 20 anni (%)	Migl. neur. (%)	Compl. perm. post- RCS (%) §	Tum./ trasf. malig.	Fattori prognostici
<i>Park K-J</i> , 2018, GK ⁽³⁹⁾	200	un.	7,5 Md	13,0 Md	101,0 Md	84,0	75,0 • 85,0 Pr • 74,0 Ad • 57,0 Sa	–	26,0	9,0 • 7,5 NC • 1,5 Ipop.	• No tum. • No trasf. malig.	• RCS Sa* • Vol. > 10 mL^ • Nuovi deficit NC dopo ch.°
<i>Correa SFM</i> , 2014, LINAC ⁽⁴⁾	32	un.	6,0 Md	14,0 Md	73,0 Md	95,7	90,3	–	41,6	0,0	• No tum.	–
<i>Nicolato A</i> , 2013, GK ⁽³⁶⁾	170	un.	9,4 Mn	14,6 Mn	160,9 Md	92,0	89,0	–	56,5	2,3	-	• RCS Ad/Sa* • OMS GI*
<i>Pollock BE</i> , 2013, GK ⁽⁴⁴⁾	115	un.	9,3 Md	16,0 Md	89,0 Md	93,0	–	–	31,0	12,0	• No tum. • No trasf. malig.	• Vol. > 9,3 mL^
<i>Santacroce A</i> , 2012, GK ⁽⁵⁰⁾	1.272 MNLC / 5.300 MN	un.	4,8 Md intera serie	14,0 Md intera serie	70,9 Mn intera serie	88,5 intera serie	–	–	53,5 intera serie	10,7 MNLC + reg.sel. + FC media	• No tum. • 8/2.324 (0,34%) OMS GI a GII/III post- RCS	• Sesso M* • RCS Ad/Sa* • Crescita pre-RCS* • MN mult.* • MN conv.*
<i>Dos Santos MA</i> , 2011, LINAC ⁽⁶⁾	88	un.	3,7 Mn RCS Pr 5,9 Mn RCS Ad/Sa	14,0 Mn	86,8 Mn	82,5	–	–	51,1	12,5	–	–
<i>Skeie BS</i> , 2010, GK ⁽⁵⁶⁾	100	un.	7,39 Mn	12,4 Mn	82,0 Md	91,6	–	–	21,0	6,0	–	• Cop. a dose subot. * • OMS GI* • DP < 12,5 Gy*
<i>Spiegelmann R</i> , 2010, LINAC ⁽⁵⁶⁾	102	un.	7,2 Md	13,5 Md	68,0 Mn	-	–	–	32,0	7,8	–	• RCS Ad/Sa°
<i>Metellus P</i> , 2005, GK ⁽³¹⁾	36	un.	5,2 Mn 5,9 Md	14,0 Mn 15,0 Md	63,6 Md	94,4	–	–	58,3	0,0	–	–
<i>Serie attuale</i> , GK	200	un.	9,88 Mn	14,2 Mn	165,9 Md	94,9 OMS GI	94,9 OMS GI	89,3 OMS GI	60,5	2,5	• No tum.	• RCS Ad/Sa* • OMS GI*

Tabella 4. Risultati delle serie relative a MNLC trattati con RCS e con un periodo di osservazione medio/mediano superiore a 62 mesi. **Legenda:** ° = correlato ad un minore probabilità di miglioramento neurologico dopo RCS; * = correlato ad una minore probabilità di CTL; ^ = correlato ad un aumentato rischio di deficit permanenti dei nervi cranici; § = in nessuna serie clinica sui MNLC sono riportati casi di mortalità secondari al trattamento di RCS; Ad = trattamento di RCS adiuvante; ch. = chirurgia; conv. = della convessità; Compl. perm. = complicazioni permanenti; Cop. a dose sub. = copertura a dose subottimale; CTL = controllo tumorale locale; DP = dose di prescrizione; FC = fossa cranica; GI = grado 1; GII = grado 2; GIII = grado 3; GK = Gamma Knife; Ipop. = ipopituitarismo; LINAC = acceleratore lineare; M. = maschile; Migl. neur. = miglioramento neurologico; Md = mediano; Mn = medio; MN = meningiomi; MNLC = meningiomi della loggia cavernosa; mult. = multipli; N. = numero; NC = nervi cranici; paz. = pazienti; (*continua*)

che un miglioramento del quadro neurologico, soprattutto per quanto riguarda il deficit dei nervi cranici (dal 21% al 60,5%) (Tabella 4). Allo stesso modo, pure il rischio di complicanze neurologiche permanenti secondarie al trattamento di RCS - soprattutto per quanto riguarda i nervi cranici - si mantiene particolarmente contenuto, con un numero di eventi che varia fra 0,0% e 12,5%.

Infine, gli studi con lunghi periodi di osservazione e con casistiche numerose (almeno 100 pazienti) hanno identificato alcuni fattori prognostici correlati con il CTL e con la prognosi neurologica. Il trattamento radiocirurgico primitivo, il sesso femminile, i meningiomi OMS GI e di tipo sporadico (cioè, singolo), l'inclusione di tutto il volume del meningioma nel piano di trattamento ed una dose radiante alla superficie del meningioma ≥ 13 Gy sono correlati ad una maggiore probabilità di successo del trattamento di RCS sulla massa tumorale meningiomatosa. Una volumetria meningiomatosa > 10 mL, i trattamenti di RCS adiuvanti o di salvataggio magari associati all'insorgenza di nuovi deficit dei nervi cranici in seguito all'intervento neurochirurgico pre-RCS sono tutti fattori correlati ad una peggiore prognosi neurologica per i pazienti affetti da MNLC (Tabella 4)

❑ COMPLICANZE PARTICOLARI NEL LUNGO TERMINE

■ *Rischio di ictus cerebrale.* Un altro argomento di discussione riguarda il rischio a lungo termine di ictus dopo il trattamento radiocirurgico di MNLC. Mentre il rischio di ictus dopo RT con protoni o fotoni per MN asportato parzialmente è stato esaminato con periodi di osservazione a lungo termine, la frequenza di ictus dopo RCS con singola sessione non è mai stato precedentemente studiato nei pazienti con MN. Un recente studio randomizzato del Massachusetts General Hospital di RT frazionata con protoni o fotoni su 44 pazienti con MN WHO GI recidivo o in progressione precedentemente sottoposti ad asportazione chirurgica incompleta e successivamente trattati con una dose totale minima di 55,8 Gy, ha rivelato che ad un follow-up mediano di 17,1 anni il rischio di sviluppare un ictus in seguito al trattamento radiante frazionato era del 20,5%, con un intervallo medio fra

il termine della RT e la diagnosi di ictus di 5,6 anni⁽⁴⁹⁾. Questo rischio di ictus è fino a 10 volte superiore a quello del 2-6% calcolato e previsto per la popolazione generale di età compresa tra 40 e 79 anni secondo le recenti statistiche sul rischio ictale della "American Heart Association"⁽³³⁾. Più recentemente, sulla base di questi dati, McClelland et al.⁽²⁹⁾ hanno realizzato uno studio dettagliato su PubMed per la ricerca di articoli relativi al trattamento di RCS sui MN. Sono stati selezionati 14 lavori con un follow-up a lungo termine e che soddisfacessero ben precisi e selezionati criteri di inclusione:

- a) follow-up clinico medio/mediano di almeno sei anni (intervallo scelto per garantire che questi studi avessero superato il periodo di 5,6 anni tra il termine della RT la comparsa di ictus stabilito dallo studio di Sanford et al.);
- b) minimo 30 pazienti;
- c) lingua inglese;
- d) pazienti trattati con RCS in singola sessione ed esclusivamente per meningioma;
- e) studi che includessero anche l'analisi della morbidità post-RCS;
- f) pool di pazienti non riportati in più studi pubblicati,

raccogliendo in tal modo un totale di 1.431 pazienti seguiti per un intervallo mediano/medio di tempo compreso tra 75 e 144 mesi. Complessivamente, 24 pazienti riportavano un ictus in seguito al trattamento di RCS, pari a 1,7%. Questa frequenza di ictus a lungo termine dopo RCS con fotoni in singola sessione per MN benigno era più di dodici volte inferiore a quella riportata nelle serie cliniche di RT frazionata con fotoni o protoni ed era paragonabile a quella attesa per la popolazione generale. La maggior parte di questi pazienti veniva sottoposta a resezione chirurgica prima dell'RCS. Gli Autori giungevano alla conclusione che questi risultati stessero ad indicare che i pazienti con MN benigno che desiderassero evitare l'alto rischio di ictus associato alla RT frazionata con protoni o fotoni, dovrebbero essere sottoposti a RCS in quanto questa procedura terapeutica presenta un rischio di ictus paragonabile a quello del periodo di osservazione nella popolazione generale.

■ *Tumorigenesi e trasformazione maligna.* Ci sono due possibili effetti cancerogeni legati ai trattamenti

Tabella 4 (continua). OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità; P. oss. = periodo di osservazione; pubb. = pubblicazione; Pr. = trattamento di RCS primitivo; RCS = radiocirurgia stereotassica; reg.sel. = regione sellare; Sa = trattamento di RCS di salvataggio; ses. = sessioni; Tum. = tumorigenesi; trasf. maligna = trasformazione maligna; un. = unica; Vol. = volume.

di RCS: la Tumorigenesi indotta dalla o Associata alla RCS (TARCS) e la Trasformazione Maligna (TM). In effetti, il rischio reale di TARCS o TM dopo RCS in singola sessione su bersagli intracranici rimane non ben definito nonostante più di 1.000.000 di pazienti siano già stati sottoposti fino ad oggi a tale tipo di trattamento. Tuttavia, sembra essere particolarmente basso ed è di certo significativamente inferiore a quello associato alla RT frazionata. Il termine "tumorigenesi indotta da radiazioni", tuttavia, sembra inappropriato perché implica che ci sia una prova definitiva a livello molecolare che la radiazione rappresenta il fattore causale. Tale informazione non risulta essere mai stata segnalata. Pertanto, il termine "tumorigenesi associata alle radiazioni" potrebbe risultare una definizione più appropriata^(27,37). La definizione di TARCS è ancora basata sui criteri indiretti elaborati da Cahan et al.⁽²⁾ nel 1948: il tumore secondario deve svilupparsi all'interno del campo della precedente irradiazione; non dovrebbe essere presente prima del trattamento radiante; deve esserci un certo periodo di latenza fra il trattamento e la comparsa della neoformazione (di solito 5 anni); il tumore secondario deve essere istologicamente distinto dalla patologia originale; non deve esserci una predisposizione genetica per l'insorgenza di una neoplasia secondaria o di progressione del tumore.

Per quanto riguarda il rischio di TARCS, in base ai dati della letteratura, l'incidenza di neoplasie associate alla RCS è compresa tra 0,0 e 3,0 per 200.000 pazienti/anno⁽¹¹⁾, con un rischio più recentemente stimato fra lo 0,04% ed il 2,6% a 15 anni^(40,59). Rowe et al.⁽⁴⁸⁾ hanno condotto uno studio retrospettivo di coorte confrontando l'incidenza di nuove neoplasie del sistema nervoso centrale nei loro pazienti trattati con RCS con l'incidenza nazionale nel Regno Unito. Sulla base di 4.877 pazienti trattati con RCS e oltre 30.000 pazienti seguiti per anni di follow-up (mediana 5,2 anni), gli Autori hanno riportato un nuovo astrocitoma nel gruppo di pazienti sottoposti a RCS rispetto a un'incidenza prevista di 2,5 casi per l'intero periodo di follow-up. Nel 2014, Patel e Chiang hanno rivisto la letteratura pubblicata su questo argomento ed hanno identificato 19 casi di TARCS e 17 casi di TM in seguito a RCS su circa 80.000 pazienti selezionati⁽⁴⁰⁾. Sulla base di questa stima di 80.000 pazienti trattati con RCS per patologia benigna cerebrale e con un periodo di osservazione di almeno 15 anni, si è calcolato che il rischio combinato di formazione di TARCS e TM sia risultato pari allo 0,04% a 15 anni. Rahman et al. hanno confrontato il numero

di casi di cancro osservati in un gruppo di pazienti dopo il trattamento di RCS con LINAC con il numero di casi di cancro che ci si aspetterebbe in un gruppo di pazienti sovrapponibile per età e sesso estratti dal database del "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)"⁽⁴⁶⁾. Su un totale di 627 pazienti con più di 5 anni di follow-up - 202 MN, 223 schwannomi intracranici, 165 Malformazioni Artero-Venose (MAV)³⁷, 37 altri tumori - il tasso di cancro osservato nei pazienti con MN era del 3,96% rispetto al tasso atteso del 10% (intervallo di confidenza binomiale del 95%, CI = 1,85-7,94). Gli Autori concludevano che su una vasta popolazione di pazienti trattati con RCS per MN intracranico e con un lungo periodo di osservazione, non vi era alcun aumento del rischio di neoplasie rispetto alla popolazione generale. Più recentemente, Kondziolka e Lunsford non hanno osservato alcun caso di TARCS su oltre 13.000 pazienti trattati con RCS presso l'Università di Pittsburgh tra il 1987 e il 2013⁽²²⁾. Infine, Pollock et al.⁽⁴⁵⁾ hanno effettuato una revisione retrospettiva su 1.142 pazienti trattati con RCS in singola frazione per 233 MAV, 316 MN, 358 schwannomi vestibolari, 188 adenomi ipofisari, 47 tumori del glomo giugulare presso il "Mayo Clinic College of Medicine" tra il 1990 e il 2009. I pazienti che hanno rifiutato l'autorizzazione alla ricerca, avevano una predisposizione genetica per lo sviluppo di neoformazioni o quelli sottoposti a RT precedente o concomitante alla RCS venivano esclusi. Le 2 popolazioni di pazienti, esclusi ed inclusi nello studio, erano simili per quanto riguarda sesso, età, numero di resezioni chirurgiche precedenti, volume di isodose prescritto e dosi di radiazioni prescritte; ogni eventuale caso di TARCS o TM veniva registrato indipendentemente dalla durata del periodo di osservazione. Il follow-up neuroradiologico mediano dei 1.142 pazienti era di 9,0 anni (range: 5-24,9) dalla RCS. Gli Autori non hanno identificato alcun caso di TARCS su 11.264 pazienti seguiti per tutti gli anni del periodo di osservazione dopo RCS. Pertanto, in base alle conclusioni degli Autori, il rischio di sviluppare un TARCS dopo RCS si manteneva dello 0,0% a 5, 10 e 15 anni.

Complessivamente, questi studi mostrano con certezza che l'incidenza di TARCS è estremamente bassa e che il rischio potenziale di neoplasia secondaria associata a RCS deve essere valutato rispetto ai potenziali benefici. Generalmente, si ritiene che il rischio oncogenetico legato alla RCS sia significativamente inferiore a quello osservato dopo RT frazionata per effetto di gradienti di dose più ripidi, di minimi volumi

irradiati di parenchima cerebrale sano, e di dosi integrali complessivamente significativamente più basse^(12,51). Inoltre, vi è una crescente evidenza che la genesi di nuovi tumori sia più probabile dopo modalità di trattamento combinato (radioterapia e chemioterapia), ormai approccio terapeutico sempre più comune nella pratica clinica^(27,37). Infine, bisogna tenere sempre presente che anche i trattamenti alternativi, se disponibili, non sono esenti da rischi e talvolta non esistono altre opzioni terapeutiche proponibili al posto della RCS.

Il fenomeno della TM o della de-differenziazione tumorale in seguito alla RCS in singola sessione su lesioni intracraniche si verifica quando un tumore benigno presunto o istologicamente provato mostra una progressione successiva alla RCS e l'esame istopatologico all'intervento o al re-intervento rivela un grado più elevato o una vera e propria neoplasia maligna⁽⁴⁵⁾. In particolare per i MN intracranici, è impossibile valutare esattamente il rischio relativo della RCS senza un gruppo di controllo di pazienti non irradiati dal momento che la TM dei MN è stata osservata anche in pazienti mai precedentemente radiotrattati^(1,42). Patel e Chiang⁽⁴⁰⁾ hanno riportato che il rischio di TM era dello 0,04% a 15 anni in 80.000 pazienti trattati con RCS per patologia benigna intracranica e seguiti per almeno 15 anni. Kondziolka et al.⁽²³⁾ hanno pubblicato uno studio retrospettivo su 290 pazienti trattati consecutivamente con RCS con LGK per MN intracranico (97% OMS di grado I o con caratteristiche tipiche di imaging di un MN benigno) tra il 1987 e il 1997 e con un periodo di osservazione clinico mediano dopo RCS di 56 mesi. Nei 6 pazienti sottoposti a resezione chirurgica in seguito alla progressione meningiomatosa documentata dall'imaging dopo RCS, non è mai stata identificata alcuna TM. Lo stesso team⁽³⁹⁾ ha riportato 200 pazienti affetti da CSMN GI in base alla classificazione OMS trattati consecutivamente con RCS-LGK e con un tempo medio di follow-up neuroradiologico di 101 mesi. In questo studio con un lungo periodo di osservazione, nessun paziente ha sviluppato neoplasie secondarie correlate alle radiazioni. Infine, Pollock et al.⁽⁴⁵⁾ hanno valutato la TM su un campione di 1.142 pazienti sottoposti a RCS in singola sessione e con un follow-up neuroradiologico di almeno 5 anni. In particolare, gli Autori hanno osservato una TM in 7 su 316 pazienti con MN (2,2%) e con un periodo mediano di osservazione di 4,9 anni (intervallo, 2,8-13,8) dopo RCS. Il tasso di rischio attuariale di TM a 5, 10 e 15 anni era rispettivamente dello 0,5%, 0,8% e 2,4%.

Tutti i 7 pazienti erano stati sottoposti ad asportazione chirurgica del MN pre-RCS, con conferma istologica di MN GI OMS. Dopo il re-intervento, l'istologia risultava essere MN GII OMS (n = 4) e MN GIII OMS (n = 3). L'analisi statistica ha portato gli Autori a concludere che i pazienti affetti da MN intracranico e con una precedente resezione chirurgica erano ad aumentato rischio di TM. Tuttavia, il 2,2% di TM rappresenta un dato estremamente basso in quanto, se consideriamo gli schemi ed i criteri delle nuove classificazioni isto-patologiche OMS del 2000, 2007 e 2016 relative ai MN, l'incidenza dei tumori GII è drasticamente aumentata di frequenza crescendo dal 3%-4% al 20%-35% dei MN recentemente sottoposti alla prima asportazione e diagnosi^(8,30,61). Inoltre, alcune serie cliniche hanno dimostrato che fino al 2% di tutti i MN benigni si trasformano spontaneamente in forme istologiche di grado più elevato (II o III), mentre fino al 28,5% di tutte le recidive chirurgiche mai precedentemente irradiate di MN benigno si rivelano essere atipici o anaplastici al nuovo esame istologico⁽³²⁾. Infine, le lezioni apprese finora sul rischio di TARCS portano alle seguenti considerazioni e raccomandazioni finali:

- 1) la TARCS può verificarsi sia all'interno della regione a dose piena sia in regioni periferiche esposte a dosi molto basse;
- 2) il rischio di TARCS è sostanzialmente inferiore con la RCS rispetto a quello osservato in pazienti trattati con radiazioni su volumi di maggiori dimensioni e con schemi frazionati di trattamento;
- 3) il periodo di latenza dopo RCS è simile a quello osservato con RT frazionata, con un intervallo compreso fra 6 e 20 anni, ed i tumori maligni presentano un tempo di latenza minore rispetto alle forme radioindotte benigne;
- 4) un periodo di osservazione a lungo termine dovrebbe essere obbligatorio per tutti i pazienti sottoposti a RCS per lesioni cerebrali benigne;
- 5) le indicazioni attuali e standard alla RCS non dovrebbero essere modificate a causa di questo rischio estremamente contenuto di TARCS. Pertanto, in sintesi, è possibile concludere che il rischio di TARCS o TM dopo RCS è molto basso e non dovrebbe essere usato come giustificazione per la scelta di approcci terapeutici alternativi (resezione chirurgica, osservazione) alla RCS in pazienti correttamente selezionati affetti da MN intracranici.

□ CONCLUSIONI

In seguito ai risultati della nostra esperienza ed ai dati raccolti dall'accurata revisione della letteratura in merito, si possono trarre le seguenti conclusioni:

1. la RCS si conferma un'opzione terapeutica sicura, efficace ed affidabile per il trattamento di pazienti sintomatici affetti da MNLC selezionati (con volumetria < 15-20 cc e non aderenti alle vie ottiche anteriori), sia come prima scelta sia nell'ambito di un approccio combinato con la chirurgia (trattamento adiuvante o di salvataggio); la RCS consente di raggiungere nella maggior parte di questi casi un ottimo CTL (riduzione del volume o arresto della crescita tumorale) ed un miglioramento o una stabilizzazione dei deficit neurologici con un minimo rischio di effetti collaterali neurologici permanenti, dati che si confermano anche in seguito a prolungati periodi di osservazione (oltre 10 anni);
2. sono anche stati identificati alcuni fattori prognostici correlati con il CTL e con la prognosi neurologica: il trattamento radiochirurgico primitivo, il sesso femminile, i meningiomi OMS GI e di tipo sporadico (cioè, singolo), l'inclusione di tutto il volume del meningioma nel piano di trattamento ed una dose radiante alla superficie del meningioma ≥ 13 Gy risultano correlati ad una maggiore probabilità di successo del trattamento di RCS sulla massa tumorale meningiomatosa; una volumetria meningiomatosa > 10 mL, i trattamenti di RCS adiuvanti o di salvataggio magari associati all'insorgenza di nuovi deficit dei nervi cranici in seguito all'intervento neurochirurgico pre-RCS sono tutti fattori correlati ad una peggiore prognosi neurologica per i pazienti affetti da MNLC;
3. infine, le numerose casistiche seguite per un lungo intervallo di tempo dimostrano come il trattamento di RCS non esponga questi pazienti ad un aumentato rischio di trasformazione maligna del meningioma rispetto alla storia naturale della malattia o all'incremento dell'incidenza di nuovi tumori rispetto alla popolazione generale.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Al-Mefty O, Kadri PA, Pravdenkova S, Sawyer JR, Stan-geby C, Husain M. Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. *J Neurosurg* 2004; 101 (2): 210-8.
2. Cahan WG, Woodard HQ, Higonbotham NL. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer* 1948; 1 (1): 3-29.
3. Chang SD, Adler JR Jr, Martin DP. LINAC radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71 (1):43-50.
4. Correa SF, Marta GN, Teixeira MJ. Neurosymptomatic carvenous sinus meningioma: a 15-years experience with fractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Radiat Oncol* 2014; 9: 27.
5. De Salles AA, Frighetto L, Grande CV, Solberg TD, Cabatan-Awang C, Selch MT, Wallace R, Ford J. Radiosurgery and stereotactic radiation therapy of skull base meningiomas: proposal of a grading system. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 76 (3-4): 218-229.
6. dos Santos MA, de Salcedo JB, Gutie'rrrez Diaz JA, Calvo FA, Sambla's J, Marsiglia H, Sallabanda K. Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (5): 1436-1441.
7. Duma CM, Lunsford LD, Kondziolka D, Harsh GR 4th, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery* 1993; 32 (5): 699-704.
8. Endo T, Narisawa A, Ali HS, Murakami K, Watanabe T, Watanabe M et al. A study of prognostic factors in 45 cases of atypical meningioma. *Acta Neurochir* 2016; 158 (9): 1661-1667.
9. Fariselli L, Biroli A, Signorelli A, Broggi M, Marchetti M, Biroli F. The cavernous sinus meningiomas' dilemma: Surgery or stereotactic radiosurgery? *Rep Pract Oncol Radiother* 2016; 21 (4): 379-385.
10. Franzin A, Vimercati A, Medone M, Serra C, Marzoli SB, Forti M, Gioia L, Valle M, Picozzi P. Neuroophthalmological evaluation after Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (6): E10.
11. Ganz JC. Gamma knife radiosurgery and its possible relationship to malignancy: a review. *J Neurosurg* 2002; 97 (Suppl. 5): 644-652.
12. Gross BA, Chiocca EA. Neoplasm development after stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. *World Neurosurg* 2014; 82 (3-4): 304-306.
13. Hafez RF, Morgan MS, Fahmy OM. Stereotactic Gamma Knife surgery safety and efficacy in the management of symptomatic benign confined cavernous sinus meningioma. *Acta Neurochir* 2015; 157 (9): 1559-1564.
14. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Iizuka H, Ishii D. Long-term outcomes of Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningioma. *J Neurosurg.* 2007;107 (4): 745-751.
15. Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Tamura M, Horiba A, Konishi Y et al. Gamma knife radiosurgery for benign cavernous sinus tumors: treatment concept and outcomes in 120 cases. *Neurol Med Chir* 2012; 52 (10): 714-723.

16. Hazar M, Kazemi F, Jahanbakhshi A, Chanideh I, Jalessi M, Amini E et al. Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Sinus Meningiomas: Analysis of Outcome in 166 Patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017; 95 (4): 259-267.
17. Iwai Y, Yamanaka K, Morikawa T, Ishiguro T, Honda Y, Matsusaka Y et al. [The treatment for asymptomatic meningiomas in the era of radiosurgery.] *No Shinkei Geka* 2003; 31 (8): 891-897.
18. Kano H, Park KJ, Kondziolka D, Iyer A, Liu X, Tonetti D et al. Does prior microsurgery improve or worsen the outcomes of stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas? *Neurosurgery* 2013; 73 (3): 401-410.
19. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
20. Kimball MM, Friedman WA, Foote KD, Bova FJ, Chi YY. Linear accelerator radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87 (2): 120-127.
21. Klinger DR, Flores BC, Lewis JJ, Barnett SL. The treatment of cavernous sinus meningiomas: evolution of a modern approach. *Neurosurg Focus* 2013; 35 (6): E8.
22. Kondziolka DS, Lunsford L. Black holes, white dwarfs, and supernovas: the complications of radiosurgery. *J Neurosurg* 2015; 122: A1566.
23. Kondziolka D, Patel AD, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term outcomes after gamma knife radiosurgery for meningiomas. *Am J Clin Oncol* 2016; 39 (5): 453-7.
24. Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Taniguchi M, Terahara A, Tago M et al. Role of radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *Acta Neurol Scand* 1997; 96 (5): 297-304.
25. Lee JY, Niranjan A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002; 97 (1): 65-72.
26. Liscák R, Simonová G, Vymazal J, Janousková L, Vladyka V. Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. *Acta Neurochir* 1999; 141 (5): 473-480.
27. Loeffler JS, Niemierko A, Chapman PH. Second tumors after radiosurgery: tip of the iceberg or a bump in the road? *Neurosurgery* 2003; 52 (6): 1436-1440.
28. Maruyama K, Shin M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Kirino T. Proposed treatment strategy for cavernous sinus meningiomas: a prospective study. *Neurosurgery*. 2004; 55 (5): 1068-1075.
29. McClelland S 3rd, Ciporen JN, Mitin T, Jaboin JJ. Long-term stroke risk of single-fraction photon-based stereotactic radiosurgery for meningioma. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 173: 169-12.
30. Messerer M, Richoz B, Cossu G, Dhermain F, Hottinger AF, Parker F et al. Recent advances in the management of atypical meningiomas. *Neurochirurgie* 2016; 62 (4): 213-222.
31. Metellus P, Regis J, Muracciole X, Fuentes S, Dufour H, Nanni I et al. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. *Neurosurgery* 2005; 57 (5): 873-886.
32. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery* 2005; 57 (3): 538-550.
33. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131 (4): e29-322.
34. National Health Service England Clinical Reference Group for Stereotactic Radiosurgery. NHS England D05/P/e. Clinical commissioning policy: stereotactic radiosurgery/radiotherapy for meningioma. September 2013 [cited 2019, 15 April]. Available on: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/09/d05-pe1.pdf>
35. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery* 2002; 51 (5): 1153-1159.
36. Nicolato A, Hasanbelliu A, Foroni R, Longhi M, Ricciardi GK, De Simone A et al. Gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: results on 170 patients with at least 10-year-follow up period. *J Radiosurg SBRT* 2013; 2 (Suppl. 1): 130.
37. Niranjan A, Kondziolka D, Lunsford LD. Neoplastic transformation after radiosurgery or radiotherapy: risk and realities. *Otolaryngol Clin North Am* 2009; 42 (4): 717-729.
38. Pamir MN, Kilic T, Bayrakli F, Peker S. Changing treatment strategy of cavernous sinus meningiomas: experience of a single institution. *Surg Neurol* 2005; 64 (Suppl. 2): S58-66.
39. Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Tonetti DA, Lehecky C et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningioma: long-term follow-up in 200 patients. *J Neurosurg* 2018 Jul 1: 1-10 (Epub ahead of print).
40. Patel TR, Chiang VL. Secondary neoplasms after stereotactic radiosurgery. *World Neurosurg* 2014; 81 (3-4): 594-599.
41. Pendl G, Schrottner O, Eustacchio S, Ganz JC, Feichtinger K. Cavernous sinus meningiomas--what is the strategy: upfront or adjuvant gamma knife surgery? *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998;70 (Suppl. 1): 33-40.
42. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (12): 1455-1465.
43. Pollock BE, Stafford SL. Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus

- meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (5):1427-1431.
44. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery of benign cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2013; 119 (3): 675-682.
 45. Pollock BE, Link MJ, Stafford SL, Parney IF, Garces YI, Foote RL. The risk of radiation-induced tumors or malignant transformation after single-fraction intracranial radiosurgery: results based on a 25-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97 (5): 919-923.
 46. Rahman M, Neal D, Baruch W, Bova FJ, Frentzen BH, Friedman WA. The risk of malignancy anywhere in the body after linear accelerator (LINAC) stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014; 92 (5): 323-333.
 47. Roche PH, Re'gis J, Dufour H, Fournier HD, Delsanti C, Pellet W et al. Gamma knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2000; 93 (Suppl. 3): 68-73.
 48. Rowe J, Grainger A, Walton L, Silcocks P, Radatz M, Kemeny A. Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2007; 60 (1): 60-65.
 49. Sanford NN, Yeap BY, Larvie M, Daartz J, Munzenrider JE, Liebsch NJ et al. Prospective, randomized study of radiation dose escalation with combined proton-photon therapy for benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99 (4): 787-796.
 50. Santacroce A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012; 70 (1): 32-39..
 51. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JA Jr, Laws ER, Kondziolka D et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg* 2005; 102 (4): 678-691.
 52. Sheehan JP, Starke RM, Kano H, Barnett GH, Mathieu D, Chiang V et al. Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. *J Neurosurg* 2015; 122 (6): 1479-1489.
 53. Shin M, Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Tago M, Kawahara N et al. Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2001; 95 (3): 435-439.
 54. Sibtain A, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery. VII. Radiosurgery versus conventionally-fractionated radiotherapy in the treatment of cavernous sinus meningiomas. *Br J Neurosurg* 1999; 13 (2): 158-166.
 55. Sindou M, Wydh E, Jouanneau E, Nebbal M, Lieutaud T. Long-term follow-up of meningiomas of the cavernous sinus after surgical treatment alone. *J Neurosurg* 2007; 107 (5): 937-944.
 56. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, Thorsen F, Pedersen PH. Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery* 2010; 66 (4): 661-668.
 57. Spiegelmann R, Nissim O, Menhel J, Alezra D, Pfeffer MR. Linear accelerator radiosurgery for meningiomas in and around the cavernous sinus. *Neurosurgery* 2002; 51 (6): 1373-1379.
 58. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol* 2010; 98 (2): 195-202.
 59. Starke RM, Yen CP, Chen CJ, Ding D, Mohila CA, Jensen ME et al. An updated assessment of the risk of radiation-induced neoplasia after radiosurgery of arteriovenous malformations. *World Neurosurg* 2014; 82 (3-4): 395-401.
 60. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, McDermott MW, Parsa AT. Factors affecting outcome following treatment of patients with cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 2010; 113 (5): 1087-1092.
 61. Valery CA, Faillot M, Lamproglou I, Golmard JL, Jenny C, Peyre M et al. Grade II meningiomas and Gamma Knife radiosurgery: analysis of success and failure to improve treatment paradigm. *J Neurosurg* 2016; 125 (Suppl. 1): 89-96.
 62. Zeiler FA, McDonald PJ, Kaufmann AM, Fewer D, Butler J, Schroeder G et al. Gamma Knife radiosurgery of cavernous sinus meningiomas: an institutional review. *Can J Neurol Sci* 2012; 39 (6): 757-762.

Comunicazione

□ **Meningiomi della base cranica: quale frazionamento?**

A. CONTI*, A. PONTORIERO**, G. IATÌ**, A. CACCIOLA**,
S. LILLO**, S. PERGOLIZZI**, A. GERMANÒ*

* UOC di Neurochirurgia, Università degli Studi, Messina

** UOC di Radioterapia Oncologica, Università degli Studi, Messina

□ **INTRODUZIONE**

I meningiomi della base cranica sono, nella maggior parte dei casi, lesioni chirurgicamente accessibili, il cui trattamento di scelta è la resezione totale della massa tumorale, idealmente, insieme alla base di impianto. La resezione totale dei meningiomi benigni determina un tasso di controllo della crescita tumorale in media del 95% a 5 anni, del 90% a 10 anni e del 70% a 15 anni^(16,26,32). Tuttavia, vi è un gruppo di tumori complessi, inclusi quelli che coinvolgono o inglobano l'apparato ottico o altre strutture neurovascolari, che non possono essere asportati in sicurezza. Quando un meningioma viene asportato in modo subtotale e il trattamento chirurgico non è seguito dalla RadioTerapia (RT) adiuvante, i tassi di progressione vanno dal 37 al 47% a 5 anni, al 55-63% a 10 anni e al 70% dopo 15 anni^(49,70).

Negli anni '80, i primi studi hanno dimostrato che la radioterapia del fascio esterno (External Beam Radiation Therapy: EBRT) poteva fornire un controllo locale duraturo del tumore in meningiomi benigni non completamente resecati. Le tecniche di radio-oncologia avanzate attualmente disponibili, tra cui la radioterapia stereotassica frazionata (Fractionated Stereotactic Radiotherapy: FSRT), la radioterapia modulata dall'intensità (Intensity-Modulated RadioTherapy: IMRT) e la radiocirurgia stereotassica (Stereotactic RadioSurgery:

SRS) consentono un gradiente di dose più ripido, indicando una distribuzione della dose più favorevole sul bersaglio e sul tessuto normale circostante. Ciò potrebbe migliorare gli effetti sui tumori riducendo, allo stesso tempo, il rischio di effetti collaterali. In particolare, la SRS è progressivamente emersa come trattamento di prima linea sia per il trattamento adiuvante dei tumori residui sia per un efficace trattamento primario di meningiomi selezionati. La radiocirurgia è virtualmente non invasiva, ma comporta il rischio di complicanze indotte da radiazioni. Per i meningiomi questo rischio varia tra il 3 e il 40%⁽¹⁴⁾. Tuttavia, gli effetti avversi indotti dalle radiazioni sembrano essere più frequenti nei meningiomi parasagittali o della convessità rispetto ai tumori della base cranica. In particolare, l'edema cerebrale è una conseguenza piuttosto imprevedibile nei meningiomi parasagittali e della convessità, ma è meno comune nei meningiomi della base cranica. Nei meningiomi della base del cranio, il problema principale riguarda la vicinanza dei nervi cranici, compresi i nervi ottici e il chiasma che sono estremamente sensibili alle complicanze radio-indotte. Forniremo una panoramica del potenziale terapeutico e del rischio di complicanze di diverse tecniche di radioterapia, nonché un'analisi più dettagliata delle problematiche relative alla preservazione dei nervi ottici dal danno radio-indotto.

Corrispondenza: Prof. Alfredo Conti, UOC di Neurochirurgia, Università degli Studi, via Consolare Valeria 1, 98125 Messina (ME), tel. +39-(0)90-2212865, email: alfredo.conti@unime.it

Neuroradiocirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 57-67.
Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

□ **RADIOTERAPIA CONVENZIONALMENTE FRAZIONATA**

Per molto tempo, l'EBRT è stata l'unica tecnica disponibile per il trattamento adiuvante dei meningiomi benigni. Usando una dose di 50-55 Gy in 30-33 frazioni, le percentuali di controllo locale a 10 anni e a 20 anni sono del 70-80%^(2,3,5,21,26,39,42,43,48,54,57,73) (Tabella 1). Dopo l'avvento della pianificazione CT, Goldsmith e collaboratori⁽²⁶⁾ hanno dimostrato che il controllo locale mediante l'utilizzo della radioterapia può competere con quello della resezione chirurgica. Hanno suggerito, inoltre, che la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival: PFS) a 5 anni, con l'ausilio di tecniche più moderne disponibili dopo il 1980, era del 98% rispetto al 77% nei pazienti trattati prima del 1980 ($p = 0,002$).

Il primo problema nel trattamento di un meningioma benigno, utilizzando uno schema di frazionamento standard (1,8-2 Gy/die) riguarda la dose da somministrare. La maggior parte delle serie pubblicate non ha mostrato differenze significative nel controllo del tumore con l'uso di dosi comprese tra 50 e 60 Gy con una frazione giornaliera di 2 Gy. Tuttavia, una dose < 50 Gy è associata a tassi di recidiva più elevati^(48,73). Goldsmith et al.⁽²⁶⁾ hanno riportato che dosi superiori a 52 Gy hanno portato ad un controllo locale a 10 anni del 93% rispetto al 65% ottenuto utilizzando dosi più basse, sebbene all'analisi multivariata la dose non rappresentasse un fattore predittivo indipendente.

Le dimensioni e la sede sono state suggerite come possibili fattori predittivi del controllo del tumore. Connell e collaboratori⁽¹¹⁾ hanno riportato un controllo a 5 anni del 93% per 54 pazienti con meningiomi della base cranica di dimensioni < 5 cm e del 40% per tumori > 5 cm. La tossicità tardiva di EBRT è relativamente bassa, tra lo 0 e il 24% (Tabella 1), e comprende per lo più deficit neurologici, in particolare neuropatia ottica, radionecrosi cerebrale, deficit cognitivi e deficit della funzione pituitaria.

La radionecrosi cerebrale è una complicanza grave e potenzialmente fatale della RT, tuttavia rimane eccezionale quando si adoperano dosi inferiori a 60 Gy ed un sistema di pianificazione 3D.

Goldsmith et al.⁽²⁶⁾ hanno identificato complicanze in 5 di 140 pazienti (3,6%). Gli Autori hanno descritto una retinopatia in 2 pazienti, una neuropatia ottica in

1 paziente e una radionecrosi cerebrale in 2 pazienti. Generalmente le complicanze ottiche sono piuttosto rare con dosi inferiori a 54 Gy, in particolare se si utilizzano dosi frazionate di 2,0 Gy o inferiori^(24,48, 59). Goldsmith et al. hanno generato un modello di radiobiologia per prevedere la tolleranza del nervo ottico, raccomandando una dose massima di 890 retici ottici (corrispondenti a 890 cGy in singola frazione o a 54 Gy in 30 frazioni) da erogare al nervo ottico⁽²⁵⁾.

Altri rischi devono essere considerati. I pazienti con meningioma parasellare sono a rischio di sviluppare un ipopituitarismo tardivo e devono essere attentamente valutati a lungo termine dopo RT.

Le disfunzioni cognitive, inoltre, sono una conseguenza nota della RT quando si irradiano tumori cerebrali di grande volume⁽¹⁵⁾ e sono state occasionalmente riportate nei pazienti irradiati per meningioma della base cranica, in particolare la compromissione della memoria a breve termine^(19,38,39).

Radiazioni ad alte dosi possono essere associate allo sviluppo di un secondo tumore cerebrale. In una vasta serie di 426 pazienti con adenoma ipofisario che avevano ricevuto RT convenzionale presso il Royal Marsden Hospital tra il 1962 e il 1994, Minniti et al. hanno calcolato che il rischio di tumori cerebrali secondari misurato dalla data di RT era del 2,0% a 10 anni e del 2,4% a 20 anni⁽⁴⁷⁾.

□ **RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE STEREOTASSICA FRAZIONATA**

La FSRT utilizza schemi di frazionamento convenzionali usando moderni approcci di radioterapia a guida d'immagine (Image-Guided Radiation Therapy: IGRT) di alta precisione che consentono di migliorare significativamente la precisione rispetto ai paradigmi di radioterapia più vecchi. La FSRT porta ad una riduzione del volume di cervello normale irradiato ad alte dosi. Pertanto, lo scopo principale è quello di ridurre la radiotossicità a lungo termine sulle strutture radiosensibili e aumentare la precisione del trattamento mantenendo o eventualmente aumentandone l'efficacia. È stato riportato che la tossicità è inferiore allo 0-12% (Tabella 1), inclusi deficit dei nervi cranici (che portano soprattutto a problemi visivi), ipopituitarismo e compromissione della funzione neuro-

Tabella 1 (pagina seguente). Risultati della radioterapia a fasci esterni (EBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), radioterapia stereotassica frazionata (FSRT) e terapia protonica nel trattamento dei meningiomi della base cranica. *Legenda:* N. = numero.

Autori	Anno	N. di Pazienti	Tecnica	Dose (Gy)	Follow-up (mesi)	Controllo locale (%)	Tossicità (%)
<i>Carella et al.</i> ⁽⁵⁾	1982	57	EBRT	55-60	NA	95	NA
<i>Forbes et al.</i> ⁽²¹⁾	1984	31	EBRT	53	45	72 a 4 anni	13
<i>Barbaro et al.</i> ⁽²⁾	1987	54	EBRT	52,5	78	68	0
<i>Miralbell et al.</i> ⁽⁴⁸⁾	1992	36	EBRT	45-64	88	84 a 8 anni	16
<i>Goldsmith et al.</i> ⁽²⁶⁾	1994	117	EBRT	54	40	89 a 5 anni; 77 a 10 anni	3,6
<i>Maire et al.</i> ⁽³⁹⁾	1995	91	EBRT	52	40	94	6,5
<i>Peele et al.</i> ⁽⁵⁷⁾	1996	42	EBRT	55	48	100	5
<i>Condra et al.</i> ⁽¹⁰⁾	1997	28	EBRT	53,3	98	87 a 15 anni	24
<i>Connell et al.</i> ⁽¹¹⁾	1999	54	EBRT	54	55	76 a 5 anni	19
<i>Maguire et al.</i> ⁽³⁸⁾	1999	26	EBRT	53	41	81 a 8 anni	8
<i>Nutting et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	1999	82	EBRT	55-60	41	92 a 5 anni; 83 a 10 anni	14
<i>Vendrey et al.</i> ⁽⁷³⁾	1999	156	EBRT	50	40	79 a 5 anni	11,5
<i>Dufour et al.</i> ⁽¹⁹⁾	2001	21	EBRT	52	73	93 a 5 e 10 anni	3,2
<i>Pourel et al.</i> ⁽⁶¹⁾	2001	38	EBRT	56	30	95 a 5 anni	4
<i>Mendenhall et al.</i> ⁽⁴¹⁾	2003	101	EBRT	54	64	95 a 5 anni; 92 a 10 e 15 anni	8
<i>Buglione et al.</i> ⁽⁴⁾	2014	18	EBRT	46-66	42	52,6 a 5 anni; 40 a 8 anni	0
<i>Debus et al.</i> ⁽¹⁷⁾	2001	189	FSRT	56,8	35	97 a 5 anni; 96 a 10 anni	12
<i>Jalali et al.</i> ⁽³¹⁾	2002	41	FSRT	55	21	100	12,1
<i>Lo et al.</i> ⁽³⁷⁾	2002	18	FSRT	54	30,5	93,3	5
<i>Torres et al.</i> ⁽⁷¹⁾	2003	77	FSRT	48,4	24	97,2	5,2
<i>Selch et al.</i> ⁽⁶⁷⁾	2004	45	FSRT	56	36	100 a 3 anni	0
<i>Metellus et al.</i> ⁽⁴²⁾	2005	38	FSRT	53	88,6	94,7	2,6
<i>Milker-Zabel et al.</i> ⁽⁴³⁾	2005	317	FSRT	57,6	67	90,5 a 5 anni; 89 a 10 anni	8,2
<i>Henzel et al.</i> ⁽²⁹⁾	2006	84	FSRT	56	30	100	NA
<i>Brell et al.</i> ⁽³⁾	2006	30	FSRT	52	50	93 a 4 anni	6,6
<i>Hamm et al.</i> ⁽²⁷⁾	2008	183	FSRT	56	36	97 a 5 anni	8,2
<i>Minniti et al.</i> ⁽⁴⁶⁾	2011	52	FSRT	50	42	93 a 5 anni	5,5
<i>Soldà et al.</i> ⁽⁶⁹⁾	2013	222	FSRT	50-55	43	93 a 5 anni; 86 a 10 anni	5
<i>Fokas et al.</i> ⁽²⁰⁾	2014	253	FSRT	50-55,8	50	92,9 a 5 anni	3
<i>Kaul et al.</i> ⁽³³⁾	2014	179	FSRT	57	35	92,7 a 5 anni; 85,8 a 10 anni	0.7
<i>Combs et al.</i> ⁽⁶⁾	2013	507	376 SRT/ 131 IMRT	57,6	107	91 a 10 anni	NA
<i>Uy et al.</i> ⁽⁷²⁾	2002	40	IMRT	50,4	30	93 a 5 anni	5
<i>Pirzkall et al.</i> ⁽⁵⁹⁾	2003	20	IMRT	57	36	100	0
<i>Sajja et al.</i> ⁽⁶⁶⁾	2005	35	IMRT	50,4	19,1	97 a 3 anni	0
<i>Milker-Zabel et al.</i> ⁽⁴⁴⁾	2007	94	IMRT	57,6	52	93,6	4
<i>Wenkel et al.</i> ⁽⁷⁷⁾	2000	46	Prot./Phot.	59	53	100 a 5; 88 a 10 anni	16
<i>Vemimmen et al.</i> ⁽⁷⁴⁾	2001	23	Protons	20,6	38	87	13
<i>Weber et al.</i> ⁽⁷⁶⁾	2004	16	Protons	56	34,1	91,7 a 3 anni	24
<i>Noël et al.</i> ⁽⁵²⁾	2005	51	Prot./Phot.	60,6	21	98 a 4 anni	4
<i>Slater et al.</i> ⁽⁶⁸⁾	2012	72	Protons	59	74	99 a 5 anni	8.3
<i>Combs et al.</i> ⁽⁹⁾	2013	107	Protons	57.6	12	100 (grado I) e 33 (gradi II-III) a 2 anni	0

cognitiva. Il ridotto volume di normali dosi di radiazioni che riceve il cervello può inoltre ridurre il rischio di tumori indotti da radiazioni.

□ **RADIOTERAPIA CON MODULAZIONE DELL'INTENSITÀ**

La IMRT è una modalità avanzata di radioterapia conformazionale 3D che utilizza acceleratori lineari controllati da sistemi informatici di pianificazione avanzati al fine di erogare precise dosi di radiazioni a un tumore maligno o a specifiche aree all'interno del tumore. La IMRT combina due concetti al fine di fornire la radioterapia conformazionale 3D:

- A) la pianificazione inversa (inverse planning) con ottimizzazione computerizzata e
- B) la modulazione di intensità del fascio di radiazioni durante il trattamento.

L'IMRT per i meningiomi potrebbe comportare una migliore conformalità e una migliore copertura target rispetto alla radioterapia 3D-conformazionale (3D-CRT)⁽⁵⁸⁾.

Poche serie sono disponibili sull'uso di IMRT in pazienti con meningioma (19,27-29) (Tabella 1). Milker-Zabel et al.⁽⁴⁴⁾ hanno riportato dati su 94 pazienti con meningiomi a forma complessa trattati con IMRT con un follow-up mediano di 4,4 anni. Il controllo locale complessivo è stato del 93,6%. Sessantanove pazienti avevano una malattia stabile, mentre 19 avevano una riduzione del volume del tumore dopo IMRT. Nel 39,8% dei pazienti, i deficit neurologici preesistenti sono migliorati. Effetti indesiderati transitori, come la cefalea, sono stati osservati in 7 pazienti. La perdita della vista indotta dal trattamento è stata osservata 9 mesi dopo il ritrattamento con IMRT soltanto in 1 paziente su 53 affetto da meningioma di grado 3.

Altri hanno riportato risultati simili in piccole serie, con un controllo locale segnalato del 93-97% al follow-up mediano di 19-36 mesi e bassa tossicità^(59,66,72), suggerendo che l'IMRT è una modalità di trattamento praticabile per il controllo di forme complesse di meningiomi.

□ **RADIOTERAPIA PROTONICA**

La terapia protonica è un tipo di radioterapia a fasci esterni che utilizza un ciclotrone per generare fasci di protoni. I protoni possono essere altamente focalizza-

ti sul tumore garantendo così un basso rischio di effetti collaterali.

Noel et al.⁽⁵²⁾ hanno riportato dati su 17 pazienti trattati al Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO) tra il dicembre 1995 e il dicembre 1999 utilizzando un fascio di protoni di 201-MeV ottenuto combinando fotoni e protoni ad alta energia per circa 2/3 e 1/3 della dose totale. Il controllo locale a 4 anni e i tassi di sopravvivenza erano di $87,5 \pm 12\%$ e $88,9 \pm 11\%$, rispettivamente. Gli Autori hanno registrato stabilità di malattia in 11 pazienti (65%) e cinque risposte parziali (29%).

Wenkel et al.⁽⁷⁷⁾ hanno descritto 46 pazienti con meningiomi asportati parzialmente o recidivanti trattati tra il 1981 e il 1996 con terapia combinata di fotoni e protoni da 160-MeV presso il Massachusetts General Hospital (MGH). La sopravvivenza globale a 5 e 10 anni è stata del 93 e del 77%, rispettivamente. Ad un follow-up mediano di 53 mesi, 8 pazienti (17%) hanno sviluppato tossicità a lungo termine grave da RT, comprese complicazioni oftalmologiche, neurologiche e otologiche.

Ad un follow-up mediano di 40 mesi è stato riportato un controllo del tumore dell'89% da Vernimmen et al.⁽⁷⁴⁾ in 27 pazienti con meningiomi della base di grandi dimensioni trattati con terapia stereotassica a fascio di protoni. Deficit neurologici permanenti sono stati riportati in 3 pazienti.

□ **RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA**

L'irradiazione focalizzata stereotassica a singola frazione è stata ampiamente utilizzata nel trattamento dei meningiomi della base cranica come trattamento alternativo per lesioni non suscettibili di rimozione chirurgica.

Dalla sua introduzione nella pratica clinica nel 1985 descritta da Colombo et al.⁽⁶⁾, la procedura si è dimostrata sicura e affidabile. I risultati riportati, in termini di stabilizzazione clinica e controllo della crescita tumorale, sembrano essere relativamente indipendenti dal dispositivo utilizzato (Gamma Knife: GKS o acceleratore lineare modificato: LINEar ACcelerator o LINAC). La maggior parte degli studi descrive tassi di controllo del tumore a 5 anni di circa il 90-95%, con un tasso di complicazione correlato al trattamento basso o molto basso⁽⁷⁾ (Tabella 2).

Nella più grande serie istituzionale ad oggi riportata, Kondziolka et al.⁽³⁵⁾ hanno descritto una serie di 972 pazienti, per lo più con meningiomi della base crani-

Autori	Anno	Sistema	N. di Pazienti	Follow-up (mesi)	Controllo locale a 5 anni (%)	Tossicità (%)
<i>Roche et al.</i> ⁽⁶²⁾	2000	GKS	92	30	94	2
<i>Villavicencio et al.</i> ⁽⁷⁵⁾	2001	LINAC	56	60	95	9
<i>Nicolato et al.</i> ⁽⁵¹⁾	2002	GKS	122	48	96	2,5
<i>Kreil et al.</i> ⁽³⁶⁾	2005	GKS	200	94	98,5	4,5
<i>Malik et al.</i> ⁽⁴⁰⁾	2005	GKS	309	96	87	3
<i>Friedman et al.</i> ⁽²²⁾	2005	LINAC	210	39	96	2,3
<i>Hasegawa et al.</i> ⁽²⁸⁾	2007	GKS	115	62	94	5,5
<i>Kollovà et al.</i> ⁽³⁴⁾	2007	GKS	368	60	97,9	5,7
<i>Kondziolka et al.</i> ⁽³⁵⁾	2008	GKS	972	48	97	7,7
<i>Patil et al.</i> ⁽⁵⁶⁾	2009	CKS	102	20,9	-	14,7
<i>Colombo et al.</i> ⁽⁷⁾	2009	CKS	199	30	93,5	0,5
<i>Pollock et al.</i> ⁽⁶⁰⁾	2012	GKS	416	60	96	11

Tabella 2. Riassunto dei risultati principali della letteratura sulla radiocirurgia stereotassica nel trattamento dei meningiomi della base cranica. *Legenda:* N. = numero.

ca, sottoposti a Gamma Knife SRS presso l’Università di Pittsburgh. La dose marginale mediana era di 13 Gy. I tassi di controllo del tumore erano del 93% a 5 anni e dell’87% a 10 e 15 anni. Il volume tumorale è diminuito nel 34% dei casi, mentre è rimasto stabile nel 60% e aumentato nel 6% dei pazienti. Nessuna differenza è stata individuata tra 384 pazienti sottoposti a SRS adiuvante e 488 pazienti trattati primariamente con SRS⁽¹¹⁾.

In una meta-analisi pubblicata nel 2010, Pannullo et al. hanno analizzato i dati di 2.734 pazienti da dieci serie cliniche inerenti radiocirurgia Gamma Knife e da cinque inerenti radiocirurgia LINAC. Il volume del tumore variava da 0,11 a 121,8 cm³. Il follow-up variava tra 4 e 144 mesi. La radiocirurgia è stata eseguita come prima linea nello 0-78% dei casi e la proporzione di meningiomi benigni variava dal 77,5 al 100%. Il tasso di controllo del tumore era in media dell’89%. Gli Autori non hanno trovato differenze significative tra le due tecniche⁽⁵⁵⁾.

Più recentemente il sistema di radiocirurgia robotica frameless a guida d’immagine (Cyberknife, Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA) è stato impiegato in pazienti con meningiomi della base cranica. Cyberknife è un sistema basato su un LINAC da 6 MV^(12,63,64). La guida di immagini in “real time” si basa sull’ esecuzione di radiografie craniche ricostruite digitalmente ed utilizzate per localizzare la posizione della testa del paziente durante il trattamento. Due dispositivi di imaging a raggi X posizionati su entrambi i lati del paziente acquisiscono radiografie digitali in tempo reale

del cranio a intervalli ripetuti durante il trattamento.

Le immagini acquisite durante il trattamento vengono automaticamente coregistrate alle radiografie ricostruite digitalmente (Digitally. Reconstructed Radiograph: DRR) derivate dalle scansioni CT di pianificazione del trattamento. Questo processo di registrazione consente di tradurre la posizione istantanea del cranio (e quindi del sito di trattamento) fornendone le coordinate al braccio robotico su cui è montato il LINAC.

La tecnologia Cyberknife (Figura 1) è fondamentalemente progettata per eseguire trattamenti ipofrazionati (usualmente 2-5 frazioni). Tali trattamenti fortemente ipofrazionati permettono l’erogazione di dosi ablative e radiocirurgiche alla lesione insieme a una riduzione degli effetti collaterali sui tessuti adiacenti che ricevono dosi più basse, ma consente anche il recupero dalla tossicità del tessuto sano tra una frazione e la successiva. La radiocirurgia ipofrazionata frameless di lesioni che interessano i nervi cranici, in particolare i nervi ottici, migliora sostanzialmente la sicurezza del trattamento⁽⁶³⁾. Inoltre, i sistemi frameless non si limitano a erogare distribuzioni sferiche della dose (cioè, la pianificazione del trattamento e l’erogazione possono essere non isocentriche). I sistemi convenzionali di radiocirurgia erogano radiazioni a più isocentri sferici all’interno del volume target. La pianificazione non isocentrica fornisce un approccio diretto per il trattamento di lesioni di forma irregolare.

Colombo et al.⁽⁷⁾ in una serie di 199 meningiomi intracranici benigni (157 meningiomi alla base del cra-

nio) hanno riportato un controllo a 5 anni del 93,5%. Tumori più grandi di 8 ml e / o situati vicino a strutture critiche sono stati trattati con tecnica ipofrazionata (da 2 a 5 frazioni giornaliere). Il volume del tumore è diminuito in 36 pazienti, è rimasto invariato in 148 pazienti ed è aumentato in 7 pazienti. I sintomi clinici sono migliorati in 30 pazienti. Il controllo del tumore in 63 pazienti con volume tumorale di 65 ml trattati con ipofrazionamento era simile a quello ottenuto nei meningiomi più piccoli trattati con SRS a singola frazione. Un deterioramento neurologico rappresentato principalmente da un peggioramento della funzione visiva è stato osservato nel 4% dei pazienti. Sebbene il numero limitato di frazioni convenzionalmente utilizzato con il Cyberknife, i trattamenti ipofrazionati sembrano più sicuri della singola frazione per i grandi meningiomi parasellari, in quanto riducono il rischio di insorgenza di neuropatia ottica.

Pochi studi hanno confrontato SRS e FSRT nei meningiomi della base cranica^(37,42,71). Metellus e al.⁽⁴²⁾ hanno documentato un tasso di sopravvivenza libera da progressione del 94,7% in 38 pazienti trattati con FSRT e 94,4% in 36 pazienti trattati con SRS, con morbidità permanente del 2,6% dopo FSRT e 0% dopo SRS. Torres et al.⁽⁷¹⁾ hanno analizzato i dati di 77 pazienti trattati con SRS e 51 pazienti trattati con FSRT. Il controllo del tumore è stato raggiunto nel 90% dei pazienti dopo SRS ad un follow-up mediano di 40 mesi e nel 97% dei pazienti trattati con FSRT ad un follow-up mediano di 24 mesi. Complicanze tardive sono state registrate nel 5% dei pazienti trattati con SRS e nel 5,2% dei pazienti trattati con FSRT.

Le dosi di radiazioni usate per trattare i meningiomi variavano tra 12 e 18 Gy. Nondimeno, negli ultimi anni, le dosi di SRS sono state progressivamente diminuite. Ganz et al.⁽²³⁾ hanno descritto i risultati di 97 pazienti con meningioma (n = 99) di volume medio di 15,9 cm³ trattati con Gamma Knife SRS utilizzando una dose di 12 Gy. Ad un follow-up mediano di 54 mesi, la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni è stata del 100%. Ventisette erano più piccoli e 72 di volume invariato. Tre pazienti hanno manifestato effetti avversi. Complessivamente, sembra che usando 12-14 Gy i tassi di controllo del tumore a 5 anni rimangano nel range del 90-95% rispetto alle dosi più elevate^(23,34,45).

In generale, il concetto di controllo del tumore dopo irradiazione del meningioma consiste nella stabilizzazione delle sue dimensioni. Una parte dei casi può mostrare un certo grado di contrazione volumetrica, che varia dal 16% al 69% nelle diverse serie, e tende

ad aumentare con il passare del tempo. Un miglioramento variabile delle funzioni neurologiche è stato dimostrato nel 10-60% dei pazienti, con un consistente recupero dei deficit dei nervi cranici. L'analisi dei fattori che predicono il controllo locale del tumore nella maggior parte delle serie non mostra differenze significative tra i pazienti sottoposti a SRS come trattamento primario e i pazienti trattati per meningioma resecato o recidivante incompleto. L'età, il sesso, la localizzazione del meningioma e lo stato neurologico non hanno influenzato significativamente l'esito nella maggior parte delle serie pubblicate, tuttavia i meningiomi più grandi sono associati ad un peggiore controllo locale a lungo termine^(18,35). DiBiase et al.⁽¹⁸⁾ hanno riportato un controllo di malattia a 5 anni più alto nei pazienti con meningiomi < 10 ml rispetto a quelli con tumori più grandi (92% vs 68%, p = 0,038). Nella serie di Kondziolka et al.⁽³⁵⁾ risulta una correlazione tra controllo di malattia e volume (p = 0,01).

Le complicanze della radiocirurgia si manifestano nel 3-40% dei casi. Kondziolka et al.⁽³⁵⁾ hanno descritto deficit neurologici permanenti a 10 e 15 anni nel 9% dei 972 pazienti trattati. Il tasso di morbidità per meningiomi del seno cavernoso risultava del 6,3%, inclusi deterioramento visivo, paralisi dell'abducente e neuropatia del trigemino. Nella serie di Nicolato et al.⁽⁵¹⁾, le complicazioni tardive si sono verificate nel 4,5% dei pazienti, transitorie nell'80% dei casi, e tassi di complicanze simili sono stati riportati nelle principali serie pubblicate (Tabella 2). Altre complicanze come epilessia, occlusione della carotide interna e ipopituitarismo sono state segnalate raramente (meno dell'1-2%). È stata riportata una chiara correlazione tra volume del target ed effetti collaterali, oltre ad una chiara dipendenza dalla dose; questo vale sia per la tossicità dei nervi cranici che per lo sviluppo di edema intracranico^(50,5360). Sulla base di questi dati, si possono individuare dei limiti all'uso della radiocirurgia per il trattamento di lesioni di grandi dimensioni e adiacenti agli organi a rischio, mentre i trattamenti ipofrazionati (2-10 frazioni) sono associati ad un miglior profilo terapeutico indipendente dal volume o dal diametro del tumore^(8,17,27,29,30,45,46).

Uno dei problemi principali riguarda i meningiomi "periottici", lesioni localizzate entro 2 mm dall'apparato ottico che possono tuttavia essere trattate con regimi ipofrazionati (2-5 frazioni) come quelli tipicamente adottati con il Cyberknife. Adler e coll. hanno trattato 49 pazienti con tumori periottici, compresi 27 meningiomi, in 2-5 sedute con una dose marginale media cumulativa di 2030 cGy⁽¹⁾. A un follow-up di

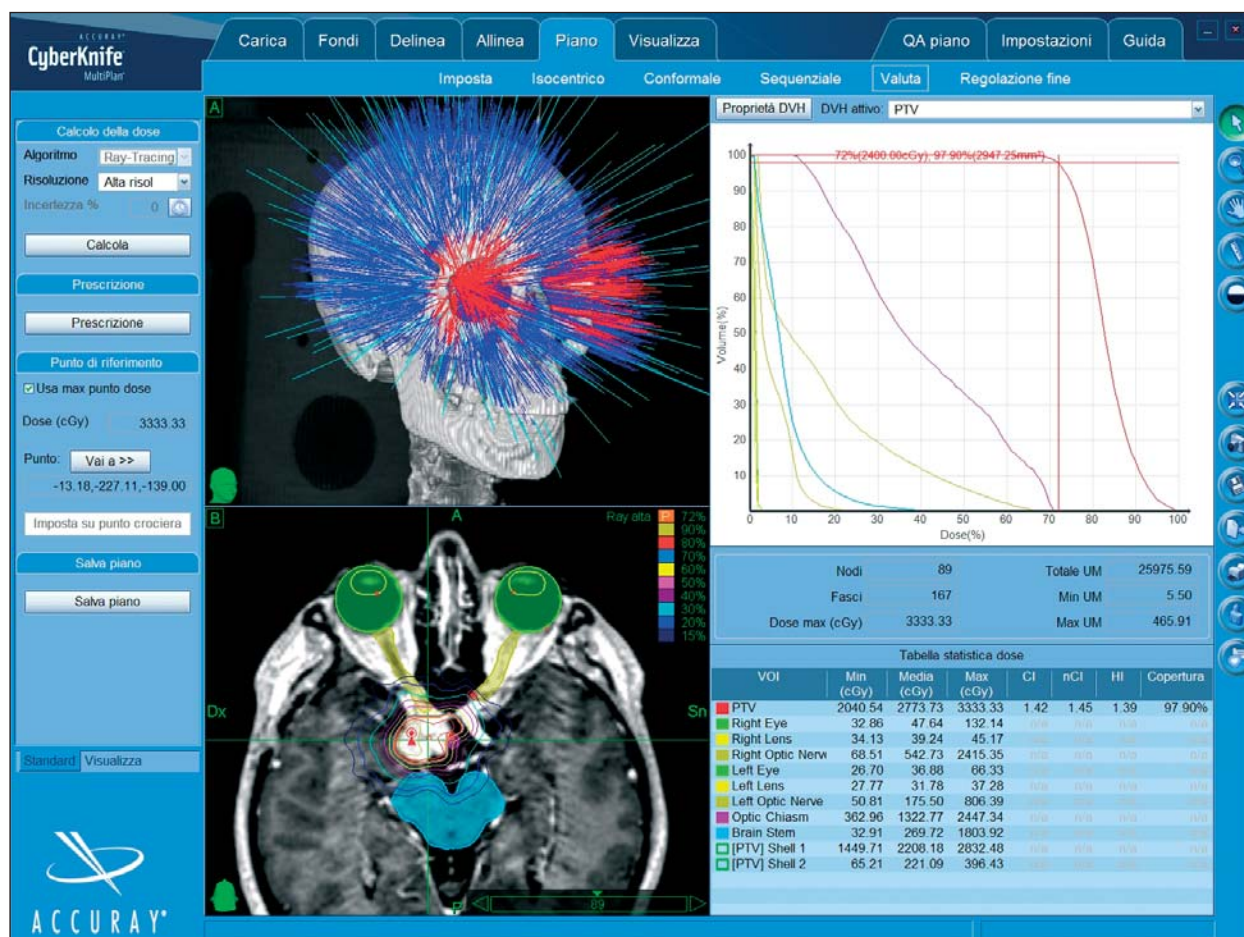


Figura 1. Piano di trattamento di un meningioma periottico mediante radiochirurgia ipofrazionata (dose erogata 24 Gy in 5 frazioni alla isodose del 72%, dose massima 33 Gy).

49 mesi, la funzione visiva è migliorata in otto pazienti (16%), ma peggiorata in tre (6%). In due casi il deterioramento è stato attribuito alla progressione del tumore, ma l'uso di 2100 cGy in 3 sessioni ha determinato la perdita della vista in un paziente. Romanelli e coll. hanno descritto quattro pazienti con meningioma della guaina del nervo ottico trattati con 2000 cGy in 4 sessioni con conservazione ottimale della vista dopo un follow-up di 37 mesi⁽⁶⁵⁾. Colombo e coll. hanno trattato 29 meningiomi periottici utilizzando fino a 5 frazioni e fino a 2500 cGy⁽⁷⁾. Gli Autori hanno registrato un peggioramento visivo in 2 casi (1% della serie generale) ascrivibili alla progressione del tumore. Conti et al.⁽¹³⁾ hanno descritto 49 pazienti trattati prospetticamente con una dose biologicamente isoefficace (Biologically Effective Dose: BED) media di 84,7 Gy e fino a 500cGy / frazione sulle strutture ottiche senza registrare alcun peggioramen-

to neurologico né progressione del tumore a un follow-up medio di 48 mesi.

CONCLUSIONI

La terapia radiante per il trattamento dei meningiomi benigni della base cranica offre risultati soddisfacenti con tassi di controllo locale che rivalgono con quelli della chirurgia. Attualmente, con l'ausilio di moderne tecniche di radioterapia, la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è in media del 95% e a 10 anni, e si raggiungono tassi di controllo locale dell'80-90% nella maggior parte delle serie. In particolare, la radiochirurgia è progressivamente emersa come trattamento di prima linea sia per il trattamento adiuvante dei tumori residui sia per un efficace trattamento primario dei meningiomi della base cranica complessi. La radiochirurgia è virtualmente non inva-

siva, ma comporta il rischio di complicanze indotte da radiazioni. Il problema principale, in tali tumori, riguarda la vicinanza dei nervi cranici, in particolare dei nervi ottici e del chiasma, che sono sensibili alle radiazioni. Un'altra possibile complicazione è rappresentata dall'ipopituitarismo radioindotto, per il quale i pazienti devono essere controllati per un lungo periodo dopo il trattamento. Anche i nervi oculomotori e trigeminali possono essere danneggiati da alte dosi di radiazioni, ma raramente sono stati riportati deficit permanenti. La radioterapia stereotassica frazionata ha fornito risultati interessanti con rischi molto limitati in termini di neuropatia ottica e, sebbene siano ancora necessari risultati a lungo termine per identificare i migliori schemi dose / frazionamento, si candida come valida alternativa per lesioni di volume maggiore e per lesioni in stretta relazione con le vie ottiche anteriori.

BIBLIOGRAFIA

- Adler JR, Gibbs IC, Puataweepong P, Chang SD. Visual field preservation after multisession Cyberknife radiosurgery for perioptic lesions. *Neurosurgery* 2006; 59 (2): 244-254.
- Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery* 1987; 20 (4): 525-528.
- Brell M, Villà S, Teixidor P, Lucas A, Ferrán E, Marín S et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of exclusive cavernous sinus meningioma: functional outcome, local control, and tolerance. *Surg Neurol* 2006; 65 (1): 28-33.
- Buglione M, De Bari B, Trevisan F, Ghirardelli P, Pedretti S, Triggiani L et al. Role of external beam radiotherapy in the treatment of relapsing meningioma. *Med Oncol* 2014; 31 (3): 866.
- Carella RJ, Ransohoff J, Newall J. Role of radiation therapy in the management of meningioma. *Neurosurgery* 1982; 10 (3): 332-339.
- Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Zanardo A, Avanzo RC, Chierego G et al. Stereotactic radiosurgery utilizing a linear accelerator. *Appl Neurophysiol* 1985; 48(1-6): 133-145.
- Colombo F, Casentini L, Cavedon C, Scalchi P, Cora S, Francescon P. Cyberknife radiosurgery for benign meningiomas: short-term results in 199 patients. *Neurosurgery* 2009; 64 (Suppl. 2): A7-13.
- Combs SE, Adeberg S, Dittmar J-O, Welzel T, Rieken S, Habermehl D et al. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol* 2013; 106 (2): 186-191.
- Combs SE, Kessel K, Habermehl D, Haberer T, Jäkel O, Debus J. Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors and tumors of the skull base. *Acta Oncol* 2013; 52 (7): 1504-1509.
- Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB, Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (2): 427-436.
- Connell, Macdonald, Mansur, Nicholas, Mundt. Tumor size predicts control of benign meningiomas treated with radiotherapy. *Neurosurgery*. 1999; 44 (6): 1194-1119.
- Conti A, Pontoriero A, Arpa D, Siragusa C, Tomasello C, Romanelli P et al. Efficacy and toxicity of Cyberknife re-irradiation and "dose dense" temozolomide for recurrent gliomas. *Acta Neurochir* 2012; 154 (2): 203-209.
- Conti A, Pontoriero A, Midili F, Iati G, Siragusa C, Tomasello C et al. Cyberknife multisession stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy for perioptic meningiomas: intermediate-term results and radiobiological considerations. *Springerplus* 2015; 4 (1): 37.
- Conti A, Pontoriero A, Salamone I, Siragusa C, Midili F, La Torre D et al. Protecting venous structures during radiosurgery for parasagittal meningiomas. *Neurosurg Focus* 2009; 27 (5): E11.
- Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994; 12 (3): 627-642.
- Cusimano MD, Sekhar LN, Sen CN, Pomonis S, Wright DC, Biglan AW et al. The results of surgery for benign tumors of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1995; 37 (1): 1-9.
- Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001; 19 (15): 3547-3553.
- DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, Arena C, Naqvi S, Temple R et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol* 2004; 60 (5): 1515-1519.
- Dufour H, Muracciole X, Métellus P, Régis J, Chinot O, Grisoli F. Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: is there an alternative to aggressive tumor removal? *Neurosurgery* 2001; 48 (2): 285-294.
- Fokas E, Henzel M, Surber G, Hamm K, Engenhart-Cabillie R. Stereotactic radiation therapy for benign meningioma: long-term outcome in 318 patients. *Int J Radiat Oncol* 2014; 89 (3): 569-575.

21. Forbes AR, Goldberg ID. Radiation therapy in the treatment of meningioma: the Joint Center for Radiation Therapy experience 1970 to 1982. *J Clin Oncol* 1984; 2 (10): 1139-1143.
22. Friedman WA, Murad GJ, Bradshaw P, Amdur RJ, Mendenhall WM, Foote KD et al. Linear accelerator surgery for meningiomas. *J Neurosurg* 2005; 103 (2): 206-209.
23. Ganz JC, Reda WA, Abdelkarim K. Gamma Knife surgery of large meningiomas: early response to treatment. *Acta Neurochir* 2009; 151 (1): 1-8.
24. Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH. The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18 (4): 755-761.
25. Goldsmith BJ, Rosenthal SA, Wara WM, Larson DA. Optic neuropathy after irradiation of meningioma. *Radiology* 1992; 185 (1): 71-76.
26. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. *J Neurosurg* 1994; 80 (2): 195-201.
27. Hamm K, Henzel M, Gross MW, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R. Radiosurgery/stereotactic radiotherapy in the therapeutic concept for skull base meningiomas. *Zentralbl Neurochir* 2008; 69 (1): 14-21.
28. Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Iizuka H, Ishii D. Long-term outcomes of Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107 (4): 745-751.
29. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T et al. Significant tumor volume reduction of meningiomas after stereotactic radiotherapy: results of a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2006; 59 (6): 1188-1194.
30. Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T et al. Stereotactic Radiotherapy of Meningiomas. *Strahlentherapie und Onkol* 2006; 182 (7): 382-388.
31. Jalali R, Loughrey C, Baumert B, Perks J, Warrington AP, Traish D et al. High precision focused irradiation in the form of fractionated stereotactic conformal radiotherapy (SCRT) for benign meningiomas predominantly in the skull base location. *Clin Oncol* 2002; 14 (2): 103-109.
32. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery* 1992; 31 (1): 2-12.
33. Kaul D, Budach V, Wurm R, Gruen A, Graaf L, Habbel P et al. Linac-based stereotactic radiotherapy and radiosurgery in patients with meningioma. *Radiat Oncol* 2014; 9 (1): 78.
34. Kollová A, Liščák R, Novotný J, Vladyka V, Šimonová G, Janoušková L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107 (2): 325-336.
35. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 62 (1): 53-60.
36. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (10): 1425-1430.
37. Lo SS, Cho KH, Hall WA, Kossow RJ, Hernandez WL, McCollow KK et al. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for meningiomas. *Can J Neurol Sci* 2002; 29 (3): 240-248.
38. Maguire PD, Clough R, Friedman AH, Halperin EC. Fractionated external-beam radiation therapy for meningiomas of the cavernous sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 (1): 75-79.
39. Maire J-P, Caudry M, Guérin J, Célérier D, San Galli F, Causse N et al. Fractionated radiation therapy in the treatment of intracranial meningiomas: Local control, functional efficacy, and tolerance in 91 patients. *Int J Radiat Oncol* 1995; 33 (2): 315-321.
40. Malik I, Rowe J, Walton L, Radatz M, Kemeny A. The use of stereotactic radiosurgery in the management of meningiomas. *Br J Neurosurg* 2005; 19 (1): 13-20.
41. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Foote KD, Friedman WA. Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. *Cancer* 2003; 98 (7): 1473-1482.
42. Metellus P, Regis J, Muracciole X, Fuentes S, Dufour H, Nanni I et al. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. *Neurosurgery*. 2005; 57 (5): 873-886.
43. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: Long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol* 2005; 61 (3): 809-816.
44. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Huber P, Schlegel W, Debus J. Intensity-Modulated Radiotherapy for complex-shaped meningioma of the skull base: long-term experience of a single institution. *Int J Radiat Oncol* 2007; 68 (3): 858-863.
45. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2009; 4 (1): 42.
46. Minniti G, Clarke E, Cavallo L, Osti MF, Esposito V, Cantore G et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for large benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2011; 6 (1): 36.
47. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (2): 800-804.

48. Miralbell R, Linggood RM, de la Monte S, Convery K, Munzenrider JE, Mirmanoff RO. The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neurooncol* 1992; 13 (2): 157-164.
49. Mirmanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985; 62 (1): 18-24.
50. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D. Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 1999; 90 (1): 42-49.
51. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Maluta S, Bricolo A, Gerosa M. The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 992-1000.
52. Noël G, Bollet MA, Calugaru V, Feuvret L, Haie-Meder C, Dhermain F et al. Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (5): 1412-1422.
53. Novotný Jr. J, Kollová A, Liščák R. Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 2006; 105 (Suppl.): 120-126.
54. Nutting C, Brada M, Brazil L, Sibtain A, Saran F, Westbury C et al. Radiotherapy in the treatment of benign meningioma of the skull base. *J Neurosurg* 1999; 90 (5): 823-827.
55. Pannullo SC, Fraser JF, Moliterno J, Cobb W, Stieg PE. Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. *J Neurooncol* 2011; 103 (1): 1-17.
56. Patil CG, Veeravagu A, Lad SP, Boakye M. Craniotomy for resection of meningioma in the elderly: a multicentre, prospective analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (5): 502-505.
57. Peele KA, Kennerdell JS, Maroon JC, Kalnicki S, Kazim M, Gardner T et al. The role of postoperative irradiation in the management of sphenoid wing meningiomas. A preliminary report. *Ophthalmology* 1996; 103 (11): 1761-1766.
58. Pirzkall A, Carol M, Lohr F, Höss A, Wannenmacher M, Debus J. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex-shaped tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1371-1380.
59. Pirzkall A, Debus J, Haering P, Rhein B, Grosser KH, Höss A et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) for recurrent, residual, or untreated skull-base meningiomas: preliminary clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (2): 362-372.
60. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery for presumed intracranial meningiomas: efficacy and complications from a 22-year experience. *Int J Radiat Oncol* 2012; 83 (5): 1414-1418.
61. Pourel N, Auque J, Bracard S, Hoffstetter S, Luporsi E, Vignaud JM et al. Efficacy of external fractionated radiation therapy in the treatment of meningiomas: a 20-year experience. *Radiother Oncol* 2001; 61 (1): 65-70.
62. Roche PH, Régis J, Dufour H, Fournier HD, Delsanti C, Pellet W et al. Gamma knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2000; 93 (Suppl. 3): 68-73.
63. Romanelli P, Adler JR. Technology Insight: image-guided robotic radiosurgery - a new approach for noninvasive ablation of spinal lesions. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5 (7): 405-414.
64. Romanelli P, Conti A, Pontoriero A, Ricciardi GK, Tomasello F, De Renzis C et al. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurg Focus* 2009; 27 (6): E8.
65. Romanelli P, Wowra B, Muacevic A. Multisession Cyberknife radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (6): E10.
66. Sajja R, Barnett GH, Lee S-Y, Harnisch G, Stevens GHJ, Lee J et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for newly diagnosed and recurrent intracranial meningiomas: preliminary results. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4 (6): 675-682.
67. Selch MT, Ahn E, Laskari A, Lee SP, Agazaryan N, Solberg TD et al. Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol* 2004; 59 (1): 101-111.
68. Slater JD, Loredó LN, Chung A, Bush DA, Patyal B, Johnson WD et al. Fractionated proton radiotherapy for benign cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol* 2012; 83 (5): e633-637.
69. Soldà F, Wharram B, De Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiother Oncol* 2013; 109 (2): 330-334.
70. Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Schomberg PJ et al. Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 2001; 49 (5): 1029-1037.
71. Torres RC, Frighetto L, De Salles AAF, Goss B, Medin P, Solberg T et al. Radiosurgery and stereotactic radiotherapy for intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003; 14 (5): e5.
72. Uy NW, Woo SY, Teh BS, Mai WY, Carpenter LS, Chiu JK et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (5): 1265-1270.
73. Vendrely V, Maire JP, Darrouzet V, Bonichon N, San Galli F, Célérier D et al. [Fractionated radiotherapy of intracranial meningiomas: 15 years' experience at the

- Bordeaux University Hospital Center.] *Cancer Radiother* 1999; 3(4):311-317.
74. Vernimmen FJ, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (1): 99-105.
 75. Villavicencio AT, Shrieve DC, Loeffler JS, Black PM, Fallon MP, Alexander E. Linac Radiosurgery for Skull Base Meningiomas. *Acta Neurochir* 2001; 143 (11): 1141-1152.
 76. Weber DC, Lomax AJ, Peter Rutz H, Stadelmann O, Egger E, Timmermann B et al. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiother Oncol* 2004; 71 (3): 251-258.
 77. Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, Adams J, Lyons S, De La Monte S et al. Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1363-1370.

Comunicazione

□ I meningiomi WHO grado II/III: quale ruolo per la radiochirurgia stereotassica? Esperienza di un Centro Gamma Knife

A. FRANZIN*, C. GIORGI*, L. GIUDICE*, C. BASSETTI**, O. VIVALDI***, M. BIGNARDI****

* *Unità di Gamma Knife, UOC di Neurochirurgia, Istituto Ospedaliero Poliambulanza, Brescia*

** *UOC di Fisica Sanitaria, Istituto Ospedaliero Poliambulanza, Brescia*

*** *UOC di Neurochirurgia, Istituto Ospedaliero Poliambulanza, Brescia*

**** *UOC di Radioterapia, Istituto Ospedaliero Poliambulanza, Brescia*

□ INTRODUZIONE

I meningiomi sono i più frequenti tumori cerebrali benigni. Incidenza negli adulti: 2.4 casi/100.000⁽¹⁾. Il rapporto femmine/ maschi è di 2:1-3:1. Tipicamente nascono dalle cellule della dura endoteliale e costituiscono il 12-30% dei tumori cerebrali primitivi. Talvolta questi tumori sono ricorrenti in alcune famiglie, soprattutto quelle che presentano neurofibromatosi, una sindrome genetica in cui i pazienti sviluppano vari tumori benigni dei nervi e delle meningi.

I meningiomi, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization: WHO), vengono divisi in tre classi. Le revisioni 2007- 2016 del WHO descrivono le caratteristiche che identificano i gradi II e III. I grado I mantengono le note tipiche di basso numero di mitosi (< 4 per 10 High Power Fields: HPF) e assenza di invasione cerebrale, e la divisione in 9 sottotipi istologici. I gradi II mostrano 1 o più di queste caratteristiche: 4-9 mitosi per 10 HPF⁽⁵⁾, 3 almeno di questi 5 indici di atipicità: necrosi spontanea, macronucleoli, perdita di architettura (sheeting), ipercellularità e trasformazio-

ne microcellulare, invasione cerebrale, predominanza di cellule chiare o morfologia cordoide. I gradi III mostrano 20 o più mitosi per 10 HPF, morfologia predominante rabdoide o papillare. La classificazione del 2016 inoltre considera meningioma di grado II la presenza di invasione cerebrale, oltre a 4 o più mitosi per 10 HPF. Questo porta la percentuale dei grado II a 20-35% delle lesioni di nuova diagnosi, contro i 3-4% delle classificazioni precedenti. Il comportamento biologico e la natura dei meningiomi viene ulteriormente definito dalla scoperta di alterazioni molecolari associate a decorsi meno favorevoli, che, unitamente al grading, permette di identificare pazienti ad alto rischio di progressione o recidiva⁽⁸⁾.

I meningiomi asintomatici e di piccole dimensioni crescono molto lentamente o non crescono affatto. In questi casi l'atteggiamento terapeutico consiste nell'osservazione e monitoraggio neuroradiologico (mediante RM) per documentare la velocità di eventuale crescita, che è generalmente poco prevedibile. Non c'è evidenza di classe I o II per sostenere la semplice osservazione dei meningiomi, ma molti studi retrospettivi o review supportano questa strategia^(10,12). La

Corrispondenza: Dr. Alberto Franzin, Unità di Gamma Knife, Istituto Ospedaliero Poliambulanza, via Leonida Bissolati 57, 25124 Brescia (BS), tel. +39-(0)30-3515066, e-mail: alberto.franzin@poliambulanza.it

Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 69-71.
Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiochirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).
Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

chirurgia spesso è il solo trattamento necessario, ma non privo di complicanze o sequele talvolta non sufficientemente considerate⁽¹¹⁾. È importante considerare nelle motivazioni che giustificano l'osservazione, l'importanza delle dimensioni e della vicinanza ad organi critici, che nel caso della radiocirurgia, consigliano invece l'intervento tempestivo^(2,9).

Il trattamento dei meningiomi che dimostrano evidenza di crescita o sintomatici (crisi epilettiche, deficit neurologici, alterazioni comportamentali) dipende sia dalle caratteristiche del paziente (condizioni generali, comorbidità, stato neurologico) sia del tumore stesso (volume, sede, rapporto con strutture vascolari e nervose, che possono essere state inglobate dal tumore). Nei pazienti sintomatici in cui è possibile per sede e dimensioni (convessità, falce, tentorio) eseguire una asportazione pressoché completa della neoplasia con morbidità operatoria ridotta (inferiore al 2%), la chirurgia è curativa e il controllo di malattia a 15 anni supera il 95%. La chirurgia può essere coadiuvata da immagini (neuronavigazione, TC o RM intraoperatoria, fluoroangiografia intraoperatoria), o eventualmente da monitoraggio neurofisiologico.

Nella maggior parte dei casi i meningiomi di grado I possono essere curati efficacemente con la chirurgia, ma alcuni di questi crescono molto vicino o intorno, inglobandole, a strutture vitali nervose, come vasi, nervi, o tronco cerebrale (meningiomi della base cranica), per cui non possono essere trattati con la sola chirurgia, che per mantenere l'integrità funzionale del paziente può essere effettuata in modo parziale o subtotale.

Il primo trattamento radiocirurgico è stato riportato da Backlund nel 1971, pubblicato da Leksell nel 1983⁽⁶⁾. In seguito lo sviluppo delle tecniche di imaging, e la contemporanea diffusione dei metodi per la radiocirurgia hanno reso questa pratica molto applicata. Dai primi anni '90 il ruolo della radiocirurgia nel trattamento dei meningiomi si è sempre più affermato, anche come alternativa di trattamento primario, specie negli anziani e per lesioni in zone critiche. Il confronto con la mortalità, morbidità e le recidive postoperatorie delle casistiche chirurgiche e la superiore qualità di vita nei malati trattati con radiocirurgia hanno significativamente modificato i criteri terapeutici per queste patologie. Un esempio classico è il trattamento dei meningiomi della base, specialmente del seno cavernoso e della fossa posteriore, per i quali l'indicazione al trattamento radiocirurgico prevale, e la chirurgia ha il ruolo di ridurre la massa tumorale.

Attualmente, centinaia di migliaia di meningiomi so-

no stati trattati con radiocirurgia⁽⁵⁾. I numeri sono noti per i trattamenti eseguiti con Gamma Knife, ma migliaia di altri casi vengono trattati con altre tecniche (LINAC, Cyberknife, protoni). La Gamma Knife in particolare è caratterizzata dall'estrema precisione meccanica, dalla mancanza di movimento dei componenti, dalla minore esposizione del resto del corpo alla radiazione, dall'alto gradiente di dose. Inoltre le caratteristiche biologiche dei meningiomi a lenta crescita, tessuto a basso rapporto α/β , danno tempo all'effetto citotossico e all'obliterazione vascolare di attuare un efficace e duraturo controllo della crescita della lesione, senza tossicità ai tessuti circostanti.

I risultati, in termini di efficacia di trattamento e morbidità sono eccellenti: controllo tumorale e assenza di progressione (Local Tumor Control: LTC e Progression-Free Survival: PFS) si assestano su percentuali del 86,2-97,9%⁽⁷⁾.

La recente introduzione di tecniche di volume staging e ipofrazionamento ha allargato l'indicazione al trattamento dei meningiomi, a comprendere lesioni voluminose, vicine a strutture critiche.

Il trattamento dei meningiomi di grado II e III presenta, invece, problematiche diverse.

I meningiomi di grado II o atipici, spesso sono inizialmente indistinguibili dai gradi I, vanno trattati, quando possibile, con una chirurgia estesa (Simposon I); presentano comunque una maggiore tendenza a recidivare (20% a 5 anni).

I meningiomi di grado III (anaplastici) anche dopo chirurgia tendono a recidivare rapidamente e possono anche dare metastasi in altre sedi del sistema nervoso centrale o in altre parti del corpo.

Come per la microchirurgia, anche con la radiocirurgia stereotassica il controllo dei meningiomi WHO II e WHO III è molto inferiore: PFS del 50% a 2 anni e del 17% a 15 mesi⁽⁴⁾.

Anche se gli studi non sono conclusivi, nel caso di una resezione incompleta dei meningiomi di grado II, andrebbe considerato un trattamento di radiocirurgia stereotassica (se il volume tumorale è limitato) o una radioterapia frazionata sul residuo tumorale. Una analisi sistematica pubblicata nel 2017 sui 619 pazienti affetti da residui di meningiomi atipici riporta rispettivamente una media di recidiva tumorale, e di sopravvivenza a 5 anni del 53,5%, e del 74,9%, nel gruppo dei pazienti trattati con radiocirurgia contro 89,8%, e 89,8% nei pazienti non trattati.

Sono comunque in corso studi randomizzati sull'utilizzo della radioterapia adiuvante dopo asportazione dei meningiomi grado II: uno studio Radiation versus

Observation following surgical resection of Atypical Meningioma (ROAM)/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1308 è volto a valutare l'efficacia della radioterapia adiuvante nei pazienti sottoposti a rimozione completa di un meningioma grado II, in particolare in merito al tempo di una eventuale recidiva tumorale.

Nel caso di meningiomi di grado III vi è una maggior indicazione a radioterapia adiuvante rispetto a un trattamento di sola radiocirurgia stereotassica.

Il trial prospettico randomizzato ROAM/EORTC 1308 (endpoint primario la sopravvivenza senza malattia dei malati operati di meningioma anaplastici trattati con radioterapia dopo intervento Gross Total Resection: GTR vs semplice osservazione), partito nel 2015 ha reclutato attualmente 47 pazienti sul target di 190⁽³⁾.

Nel nostro centro viene di solito proposto un protocollo che prevede la radiocirurgia stereotassica con Gamma Knife nel trattamento di residui/recidive di meningiomi di grado II se piccoli o non asportabili chirurgicamente. Nel caso di meningiomi anaplastici viene proposto un boost di radiocirurgia, nel caso di malattia visibile, e un trattamento frazionato sul focolaio chirurgico. Le scelte sono ovviamente guidate anche dalle condizioni generali del paziente, dal volume complessivo da irradiare e da un colloquio approfondito volto a evidenziare le complicanze anche a lungo termine dei trattamenti.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Arora RS, Alston RD, Eden TOB, Estlin EJ, Moran A, Birch JM. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England. *Neuro Oncol* 2009; 11 (4): 403-413.
2. Devriendt D, De Smedt F, Glineur R, Massager N. Five-fraction Gamma Knife radiosurgery using the Extend re-locatable system for benign neoplasms close to optic pathways. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5 (3): e119-125.
3. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16 (1): 519.
4. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 62 (1): 53-58.
5. Leksell Gamma Knife Society. Leksell Gamma Knife® Treatment statistics report 1968-2016. [cited 2019, Apr 7]. Available from: <https://slideplayer.com/slide/12895659/>
6. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46 (9): 797-803.
7. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (4): 1000-1005.
8. Proctor DT, Ramachandran S, Lama S, Sutherland GR. Towards molecular classification of meningioma: evolving treatment and diagnostic paradigms. *World Neurosurg* 2018; 119: 366-373.
9. Seifert V. Clinical management of petroclival meningiomas and the eternal quest for preservation of quality of life. *Acta Neurochir* 2010; 152 (7): 1099-1116.
10. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, McDermott MW, Parsa AT. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113 (5): 1036-1042.
11. Van der Vossen S, Schepers V, Van der Sprenkel J, Visser-Meily J, Post M. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J Rehabil Med* 2014; 46 (5): 430-437.
12. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; 357 (18): 1821-1828.

Comunicazione

□ **Trattamento dei meningiomi atipici (WHO grado II) con metodica Cyberknife**

Z. PERINI, U. FORNEZZA, L.S. CASENTINI

UOC di Neurochirurgia II ad indirizzo Stereotassico, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

□ **INTRODUZIONE**

□ **LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA E IL CYBERKNIFE.** Per radiocirurgia stereotassica si intende la concentrazione di una dose elevata di radiazioni provenienti da una sorgente esterna su un bersaglio all'interno del cranio, o della colonna vertebrale, di cui sia nota la posizione, le dimensioni e la forma. Poiché la radiazione è concentrata con una sorta di "tiro incrociato" sul tessuto malato, la procedura consente di danneggiare al minimo i tessuti sani vicini; va ricordato inoltre che la radiocirurgia è comunque classificata come una *chirurgia mini-invasiva*⁽⁶⁾.

Il Cyberknife è un'apparecchiatura radiocirurgica costituita da un sistema di guida ad immagini TC - che permette di localizzare con precisione il bersaglio - e da un robot - capace di muoversi intorno al paziente - su cui è installato un acceleratore lineare che emette le radiazioni X da indirizzare sul bersaglio. La localizzazione del bersaglio da colpire avviene con un sistema di comparazione di immagini. La forma e la sede della lesione vengono ricostruite tridimensionalmente sulla base dell'elaborazione di immagini TC, RM e/o angiografia. Sulla lesione-bersaglio viene studiato il piano di trattamento; il tutto viene inoltrato al computer del sistema radiocirurgico. Nel locale dove è collocato il robot, il bunker, due apparecchi radiologici (che si potrebbero definire gli "occhi"

della macchina) controllano la posizione del bersaglio confrontandola di volta in volta con le informazioni di sede, forma e dimensione preventivamente introdotte nel sistema.

Le strutture ossee del cranio o dello scheletro vicine alla lesione da trattare forniscono i punti di riferimento radiologico che permettono il controllo della precisione della procedura in tempo reale. Il bersaglio viene quindi mantenuto rilevando e correggendo gli eventuali spostamenti rispetto alla localizzazione iniziale dovuti a movimenti involontari.

I principali vantaggi nell'utilizzo del Cyberknife sono:

1. il "frame" stereotassico, ovvero il sistema di bloccaggio della testa al lettino di trattamento che con Cyberknife avviene in maniera atraumatica, con l'utilizzo di una maschera in materiale termoplastico che viene conformata sul cranio del paziente durante la fase preparatoria al trattamento;
2. la possibilità di eseguire trattamenti ipofrazionati e, conseguentemente, la possibilità di trattare lesioni di grosse dimensioni dapprima ritenute non indicate ad un trattamento radiocirurgico.
3. la possibilità mediante Cyberknife di studiare trattamenti anche per midollo spinale e colonna vertebrale (metastasi, neurinomi spinali, malformazioni-artero venose spinali, ecc.) e altri distretti corporei in ambito radioterapico (polmone, pancreas, linfonodi, ecc.)⁽¹⁾.

Corrispondenza: Dr. Zeno Perini, UOC di Neurochirurgia II, Ospedale S. Bortolo, viale Ferdinando Rodolfi 37, 36100 Vicenza (VI), tel. +39-(0)444-752878, fax +39-(0)444-752897, e-mail: cyberknife@aulss8.veneto.it

Neuroradiocirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 73-78.
 Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

I principali svantaggi consistono in un sistema di guida ad immagini TC, mentre per il cervello il *gold standard* sappiamo essere la RM con contrasto anche se gli odierni miglioramenti/aggiornamenti sia degli esami strumentali (TC in High Definition: HD di ultima generazione e RM 3T) sia di software in ambito di *image fusion*, hanno permesso di migliorare la sovrapposizione di immagini e conseguentemente lo studio dei trattamenti, con eventuali margini di errore ormai submillimetrici.

❑ **MENINGIOMI.** I meningiomi sono i tumori intracranici (e spinali) benigni più comuni nella popolazione generale con un'incidenza pari a circa 7/100.000 abitanti, con una maggiore prevalenza all'interno della popolazione femminile. Essi originano dalle cellule dell'aracnoide ed in particolare dalle cellule dei villi aracnoidei, strutture deputate al riassorbimento del liquido cerebrospinale e che si trovano per lo più a livello del seno sagittale superiore, seno cavernoso, tuberculum sellae, lamina cribrosa, forame magno e del torcolare di Erofilo. La chirurgia è il trattamento di elezione per la maggior parte di essi, quando sintomatici, e spesso si rivela tanto risolutiva quanto più riesce ad essere radicale. Generalmente infatti questi tumori sono globosi, a lenta crescita, ben capsulati e attaccati alla dura, in grado di comprimere il parenchima cerebrale sottostante ma senza invaderlo. Per queste ragioni generalmente sono tumori ben isolabili e questo li rende più facilmente asportabili chirurgicamente. Diverse lesioni tuttavia, sovente, si localizzano in aree del cranio difficilmente aggredibili con la chirurgia (aree appunto come il seno cavernoso, la rocca petrosa o il clivus) in quanto questa esporrebbe il paziente ad un alto grado di morbidità e mortalità; a questo va aggiunto che spesso i soggetti affetti da questo tipo di patologia sono anziani e quindi maggiormente esposti sia ad un rischio di carattere anestesilogico che prettamente chirurgico. Secondo la classificazione World Health Organization (WHO) del 2007, i meningiomi vengono correntemente suddivisi in tre gradi principali:

1. *meningioma benigno* (grado I): lesione senza caratteri di malignità che generalmente, se asportata in maniera radicale, porta a completa guarigione con solo sporadiche recidive; Questo tipo di lesioni possono poi essere suddivise in tanti piccoli sottogruppi istopatologici (meningotelomatoso, psammomatoso, angioblastico, cistico, transizionale, fibroso, ecc.);
2. *meningioma atipico* (grado II): lesione dall'ampia capacità di recidivare, senza chiari e completi ca-

atteri di malignità (1-2 mitosi per campo ed un indice mitotico superiore al 3%) senza capacità di metastatizzazione a distanza ma in grado di creare localizzazioni multiple all'interno del cranio. La chirurgia è la scelta di elezione ed è ancora oggetto di dibattito se la radiocirurgia o la radioterapia su residuo, o pregresso campo lesionale, debbano divenire terapia adiuvante;

3. *meningioma anaplastico* (grado III): definito anche papillare o sarcomatoso: lesione ad invasione corticale, caratterizzata da un alto indice mitotico in grado di recidivare velocemente nonostante una asportazione macroscopicamente radicale. Mitoi frequenti e struttura papillare sono indici prognostici di malignità. Le metastasi oltre il sistema nervoso centrale sono rare ma possibili e gli organi più frequentemente interessati sono polmoni, fegato linfonodi e cuore.

Attualmente la radiocirurgia viene considerata come prima opzione solo dove non possa essere praticata la chirurgia a causa, per esempio, di limiti di età, presenza di comorbidità importanti da parte del paziente (ad esempio, gravi cardiopatie) o in caso di rifiuto della chirurgia.

Può essere, inoltre, di supporto in ambito post-chirurgico, per esempio su residuo lesionale. In questo tipo di applicazione a tutt'oggi la radiocirurgia, sia con l'utilizzo di raggi X che di raggi gamma, ha raggiunto livelli più che soddisfacenti in ambito di controllo di malattia (specie nei tumori di grado I) che di equivalenza delle metodiche.

Il divario si pone tuttavia tra gli ottimi risultati che si possono ottenere nel trattamento dei meningiomi di grado I (dove si ottiene un controllo di malattia superiore a circa 90-92% a 5 anni dal trattamento radiocirurgico)⁽¹⁰⁾ e i *tiepidi* risultati ottenuti nell'irradiazione dei meningiomi di grado II, i così detti atipici. Ancor peggiori sono quelli ottenuti nell'ambito dei gradi III nei quali la nostra personale esperienza (Cyberknife di Vicenza) è quanto mai limitata (Tabella 1).

Esponiamo uno studio retrospettivo sulla nostra esperienza di trattamento dei meningiomi atipici con particolare attenzione ai tempi di controllo di malattia.

Grading istologico	Grado I	Grado II	Grado III
N. Pazienti trattati	784	102	4

Tabella 1. Numero di pazienti affetti da meningioma trattati con Cyberknife a Vicenza dal 30 gennaio 2003 al 31 dicembre 2018. *Legenda:* N. = numero.

□ MATERIALI E METODI

Come già ampiamente descritto, le lesioni, tutte endocraniche, sono state trattate con metodica radiocirurgica Cyberknife® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA); dal gennaio 2003 al dicembre 2018 sono stati irradiati 890 pazienti, di cui 102 affetti da meningioma grado II e 4 affetti da meningioma grado III.

Dei 102 pazienti oggetto di studio (45 femmine e 57 maschi), 74 erano stati previamente sottoposti a chirurgia (in media circa 77 mesi prima della radiocirurgia), 25 a chirurgia e RadioTerapia (RT) e 3 solo a RT. Di essi, 39 (38%) presentavano più di una lesione: 14 (14%) con una sola seconda lesione e 25 (1/4 della coorte) con localizzazioni multiple, per un totale di 182 lesioni trattate. Tuttavia, per oggettive difficoltà riguardanti il follow-up, sono state esaminate le 102 lesioni considerate in prima istanza.

L'età, all'epoca del trattamento, era compresa tra 25 e 82 anni (media 60,3) e i tumori si localizzavano soprattutto a livello frontale e del basicranio anteriore: 34 lesioni in totale di cui 21 prettamente frontali e 13 a livello etmoido-sfenoidale, clinoido anteriore e frontale parasagittale; 30 lesioni a livello del lobo temporale (16) e della fossa cranica media (11), come seno cavernoso e rocca petrosa; 30 lesioni parietali di cui 11 a livello parasagittale (III medio o posteriore del seno). Meno le lesioni occipitali (4) e della fossa cranica posteriore (4), come clivus, angolo ponto-cerebellare e torcolare di Erolfo.

Nel corso dei mesi successivi sono stati effettuati 13 ritrattamenti su medesima lesione: 2 pazienti sono stati sottoposti a 2 ritrattamenti mentre 1 paziente a 3 ritrattamenti; il più precoce dopo 24 mesi dalla prima radiocirurgia mentre il più longevo dopo 180 mesi. L'obiettività neurologica di questi pazienti evidenziava per lo più paresi dei singoli arti o emiparesi (24/102), epilessia (7/102) deficit del visus (4/102) con amaurosi; i restanti presentavano deficit del V e VII nervo cranico, deficit della Motilità Oculare Estrinseca (MOE) ed in uno di essi era presenta anacusia.

Dei 24 pazienti con paresi/emiparesi, in 11 di loro erano comparse nel post-intervento mentre nei pazienti affetti da epilessia solo in due casi si poteva definire iatrogena.

I volumi lesionali trattati erano compresi in un intervallo tra 70 e 45103 mm³ (media 4459 mm³) mentre le dosi massime di trattamento erogate erano comprese tra 15 e 28 Gy (media 22,71 Gy). Le isodosi tra 10,5 e 21 Gy (media 17,63 Gy). In particolare, su 42 pazienti (40%) è stata usata una dose massima di 25

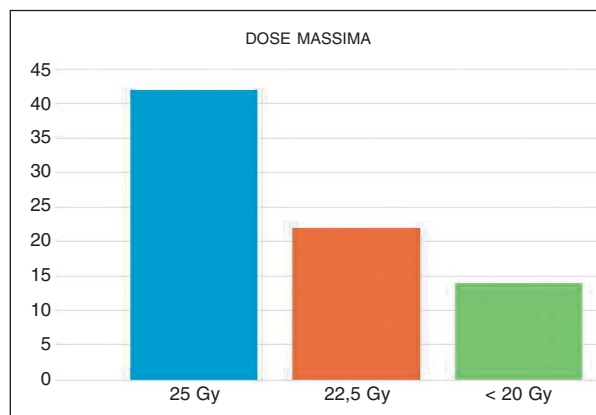


Figura 1. Dose massima distribuita. La maggior parte dei pazienti (70%) non è stata trattata al di sotto dei 22,5 Gy.

Gy mentre su 22 pazienti si è utilizzata una massima di 22,5 Gy; su 14 pazienti è stata erogata una massima inferiore a 20 Gy (Figura 1).

Le isodosi si sono invece così distribuite: 20 Gy su 33 pazienti, 18 Gy su 25 mentre 27 pazienti sono stati sottoposti a un'isodose pari o inferiore a 18 Gy.

Per quanto riguarda il frazionamento, la maggior parte dei pazienti, 72/102, è stata sottoposta a più frazioni mentre in 30 sono stati sottoposti a singola sessione di trattamento (Figura 2). Ogni frazione di trattamento non ha superato i 35-40 minuti.

Il programma di follow-up da noi attuato consiste in un primo controllo ambulatoriale con RMN encefalo con mezzo di contrasto, a circa 3-4 mesi dal trattamento e altri due controlli successivi a 4 mesi circa l'uno dall'altro. Se il decorso radiocirurgico viene

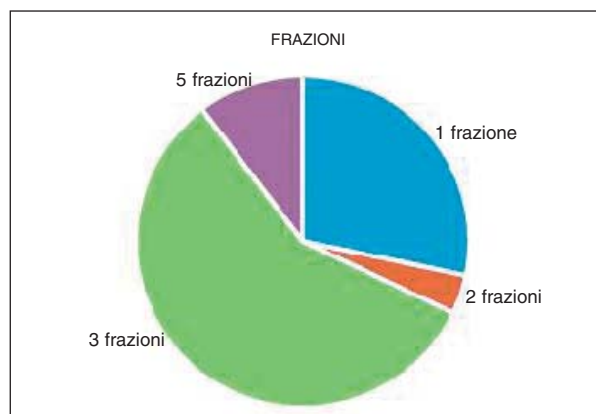


Figura 2. Riepilogo di frazionamento dei trattamenti. Si noti come il frazionamento riguardi la maggior parte dei pazienti e come nessuno di essi sia stato sottoposto a 4 frazioni.

considerato regolare (stabilità dimensionale e clinica) i controlli successivi vengono allungati a circa 6 mesi fino ad arrivare a 36 mesi, o poco più, dal trattamento radiochirurgico. Da quel momento in poi i controlli possono essere ulteriormente allungati (circa 9 mesi) fino a divenire a cadenza annuale, passati i 60 mesi dal trattamento.

Il follow-up inerente questo studio è stato di 3461 mesi in totale con una media di circa 34 mesi; 51 pazienti (50 %) hanno eseguito un follow-up pari o superiore ai 24 mesi mentre 18 di loro non si sono presentati ai controlli programmati.

□ RISULTATI

Dei 102 pazienti osservati, 36 hanno manifestato una progressione di malattia (Progression of Disease: PD): il più precoce già dopo tre mesi dal trattamento mentre il più tardivo a 203 mesi; 17 sono stati pertanto rioperati 3 sottoposti a radioterapia o radiochirurgia e uno solo ad entrambi. 45 pazienti hanno evidenziato una stabilità delle dimensioni lesionali (Stable Disease: SD) mentre in 3 sono andati incontro a lieve regressione (Regression of Disease: RD). 18 pazienti non si sono mai presentati ai controlli ambulatoriali. Riguardo i pazienti andati in progressione di malattia la media di evidenza di PD è stata di circa 43 mesi dopo il trattamento radiochirurgico.

Dei 51 pazienti con un follow-up pari o superiore a 24 mesi, 23 (45%) hanno manifestato progressione di malattia mentre 26 (51%) hanno evidenziato una stabilità dimensionale; 2 (4%) sono andati incontro ad una lieve regressione (Tabella 2).

Andando ad osservare i risultati, considerando le dosi, si è potuto osservare come, per quanto concerne le dosi massime, si hanno 42/102 pazienti sottoposti a 25 Gy, di cui 27 con un follow-up pari o superiore ai 24 mesi (grafico 3); 11/27 pazienti (41%) hanno manifestato PD mentre 14/27 (52%) hanno evidenziato SD; due sono andati incontro a lieve regressione.

Per quanto riguarda i 22 pazienti con dose massima di

22,5 Gy di cui 10 con un follow-up pari o superiore ai 24 mesi (grafico 3), si può dire che i risultati siano all'incirca simili: 5/10 (50%) hanno evidenziato progressione mentre gli altri 5 hanno dimostrato una stabilizzazione di malattia; nessuna regressione è stata appurata.

Dal punto di vista clinico, in 3 pazienti si è osservato un lieve peggioramento della sindrome epilettica pretrattamento, che ha richiesto un semplice adeguamento della terapia anticonvulsiva già in atto, mentre non sono stati osservati casi di radionecrosi né dal punto di vista neuroradiologico né clinico.

□ DISCUSSIONE

I risultati ottenuti in questo studio non sono certo di facile interpretazione. Sembrerebbe infatti che molti dei parametri radiochirurgici generalmente utilizzati nelle patologie correntemente trattate, come la dose massima di trattamento e l'isodose, abbiano poco effetto, quantomeno scarso, nei confronti del controllo locale di malattia (SD). L'aumento della dose massima infatti (si veda per esempio il confronto ottenuto tra i pazienti a cui sono stati erogati 25 Gy e quelli di a cui sono stati somministrati 22,5 Gy) sbilancia, forse, solo di poco favorevolmente, le percentuali di stabilizzazione contro quelle di progressione di malattia (Figura 4); si ottiene poi sostanzialmente lo stesso risultato con l'osservazione delle isodosi di 18 e 20 Gy. L'importanza della dose tuttavia, viene ribadita sia nel recente lavoro di Valery et al. (2016)⁽⁹⁾ che in uno appena precedente, di Sethi RA et al (2015)⁽⁸⁾, entrambi con metodica Gamma Knife, in cui si sostiene che la lesione debba essere trattata con una dose minima non inferiore a 12 Gy perché vi sia un auspicabile controllo di malattia anche se la relazione tra dose e controllo non è statisticamente significativa ($p = 0,09$)⁽⁹⁾; Sethi et al. sostengono altresì che per meningiomi di grado II e III, dove le strutture critiche lo consentano, la dose dovrebbe essere compresa tra 16 e 20 Gy⁽⁸⁾.

L'unica differenza che abbiamo potuto osservare, riferendosi ad un follow-up pari o superiore a 24 mesi, è quella dimostrata dal frazionamento; si evince infatti come la progressione di malattia si manifesti più frequentemente con un ipofrazionamento di dose piuttosto che con un trattamento in singola sessione. Se infatti con una singola somministrazione, su 50 pazienti con follow-up maggiore di 24 mesi, abbiamo 9/50 progressioni di malattia, nei casi ipofrazionati questa percentuale arriva addirittura al doppio (18/50); natural-

Risultati	SD	PD	RD
N. Pazienti con follow-up totale	45	36	3
N. Pazienti con follow-up ≥ 24 mesi	26	23	2

Tabella 2. Risultati su follow-up totale e pari o superiore a 24 mesi. *Legenda:* N. = numero; PD = progressione di malattia; RD = regressione di malattia; ST = stabilità di malattia.

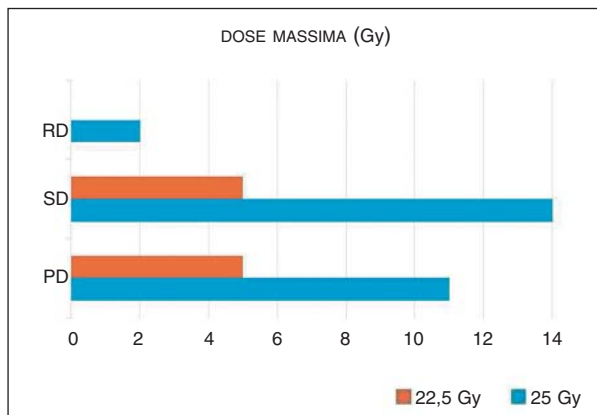


Figura 3. Dose massima in pazienti con follow-up pari o superiore a 24 mesi. Le uniche due regressioni si sono osservate nel gruppo da 25 Gy. *Legenda:* PD = progressione di malattia; RD = regressione di malattia; ST = stabilità di malattia.

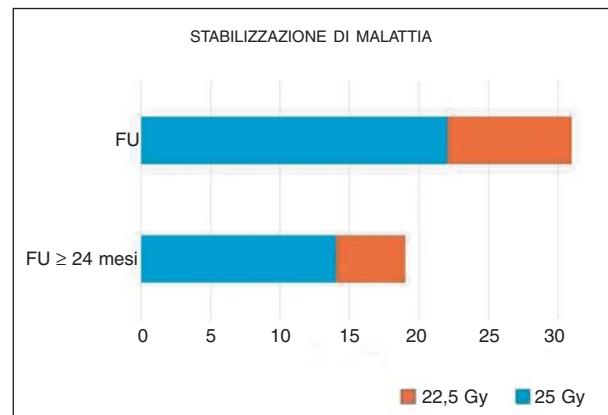


Figura 4. Stabilizzazione di malattia in base alla Dmax nel follow-up generale e nel follow-up pari o a 24 mesi. *Legenda:* FU = follow-up.

mente però, questo dato viene falsato dal volume lesionale trattato; è chiaro infatti che l'ipofrazionamento consente di trattare volumi che per ovvi motivi radiobiologici con una singola sessione di trattamento non si possono affrontare.

Considerando poi il problema dal punto di vista dei volumi lesionali, si è notato come il volume nei casi di PD fosse pressoché sovrapponibile a quello di SD (4300 vs 4200 mm³); la stessa cosa è poi risultata nel confronto effettuato tra pazienti con follow-up superiore a 24 mesi (3552 vs 3763 mm³) il che farebbe supporre che nemmeno il volume abbia una fondamentale importanza nel decorso di malattia. Di opinione contraria tuttavia, sembrerebbe essere il lavoro di Kaprelian et al. (2016) in cui si sostiene, dopo un'analisi univariata, che parametri quali l'alto grado di malignità lesionale, un grosso volume di trattamento e lo *SRS setting*, siano associati ad uno scarso controllo di malattia a 5 anni⁽³⁾.

Una differenza statistica si ottiene se si osservano i pazienti con previo intervento chirurgico, ed in taluni casi con somministrazione di radioterapia adiuvante (25 casi): 35/100 pazienti hanno evidenziato progressione di malattia contro 46/100 pazienti che hanno manifestato SD; Questa differenza si attenua quando andiamo osservare i risultati con un follow-up pari o superiore a 24 mesi: 27/51 SD VS 24/51 PD.

Dei 25 pazienti sottoposti a chirurgia e RT adiuvante, 11 avevano un follow-up pari o superiore a 24 mesi: 6 hanno manifestato SD mentre in 5 sono andati incontro a PD.

Sulla presunta importanza ed utilità che possa avere la radiocirurgia adiuvante nel trattamento di queste

patologie, appaiono interessanti due studi recentemente pubblicati: il primo, di Lagman et al. (2017), in cui si evince come la radiocirurgia in fase adiuvante possa fornire un valido aiuto nel controllo di queste malattie, a distanza di 5 anni, e di come forse dovrebbe essere ascritta tra le linee guida del trattamento di questi tumori⁽⁶⁾; il secondo, pubblicato da Kessler et al. (2017) in cui viene sostenuta la tesi, dopo un'attenta revisione della letteratura mondiale inerente i meningiomi GII e GIII, secondo la quale vi sarebbero dei benefici clinici dall'utilizzo di agenti chemioterapici adiuvanti in pazienti presentanti metastasi sistemiche⁽⁴⁾. A questo proposito, a mio avviso in contrapposizione a questi due lavori, si pone il lavoro di Messerer et al. (2016) in cui si ipotizza che la radiocirurgia o la radioterapia adiuvanti, dovrebbero essere utilizzate in casi selezionati e di come una terapia target volta ad alterare l'assetto molecolare della lesione possa essere la chiave per rivoluzionare la prognosi di questi pazienti⁽⁷⁾.

CONCLUSIONI

Mentre a tutt'oggi si sono ottenute ottime risposte in termini di controllo di malattia nei confronti dei meningiomi di grado I, i gradi II e III si presentano ancora come ostici e di difficile trattamento⁽¹¹⁾. I risultati ottenuti ci spingono a pensare che forse la capacità della malattia di rispondere alle cure da noi somministrate risiede soprattutto nella natura della malattia stessa e non nei protocolli utilizzati e probabilmente, proprio come sostenuto da Messerer et al.⁽⁷⁾, il vero

bersaglio da perseguire per curare queste malattie si trova a livello molecolare.

Dal nostro punto di vista tuttavia, appare interessante incrementare gli sforzi per eseguire nuovi studi, possibilmente randomizzati, sull'utilità e l'efficacia della radiochirurgia in fase adiuvante. Dai nostri risultati infatti, si evince che solo un quarto dei pazienti era stato sottoposto a radiochirurgia o radioterapia adiuvanti con esiti parzialmente incoraggianti.

Alcuni di questi studi sono già in corso (Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma (ROAM)/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1308 trial)⁽²⁾ ma altri, nel corso degli anni futuri, sono e saranno necessari al fine di ottenere, auspicabilmente, una migliore prognosi per questi pazienti.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Adler JR Jr., Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 1999; 44 (6): 1299-1306.
2. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 519.
3. Kaprelian T, Raleigh DR, Sneed PK et al. Parameters influencing local control of meningiomas treated with radiosurgery. *J Neurooncol* 2016; 128 (2): 357-364.
4. Kessler RA, Garzon-Muvdi T, Yang W et al. Metastatic atypical and anaplastic meningioma: a case series and review of the literature. *World Neurosurg* 2017; 101: 47-56.
5. Lagman C, Bhatt NS, Lee SJ et al. Adjuvant radiosurgery versus serial surveillance following subtotal resection of atypical meningioma: a systematic analysis. *World Neurosurg* 2017; 98: 339-346.
6. Lunsford LD, Sheehan JP. *Intracranial stereotactic radiosurgery* (2nd edition). Thieme, 2015.
7. Messerer M, Richoz B, Cossu G et al. Recent advances in the management of atypical meningiomas. *Neurochirurgie* 2016; 62 (4): 213-222.
8. Sethi RA, Rush SC, Liu S et al. Dose-response relationships for meningioma radiosurgery. *Am J Clin Oncol* 2015; 38 (6): 600-604.
9. Valery CA, Faillot M, Lamproglou I et al. Grade II meningiomas and Gamma Knife radiosurgery: analysis of success and failure to improve treatment paradigm. *J Neurosurg* 2016; 125 (Suppl. 1): 89-96.
10. Winn HR. *Youmans Neurological Surgery* (6th edition). Elsevier, 2011.
11. Zhang M, Ho AL, D'Astous M et al. Cyberknife stereotactic radiosurgery for atypical and malignant meningiomas. *World Neurosurg* 2016; 91: 574-581.

Comunicazione

□ **Trattamento combinato microchirurgico e radiochirurgico nei meningiomi intracranici**

L.R. BARZAGHI, A. SPINA, V. PARISI, P. MORTINI

*UO di Neurochirurgia e Radiochirurgia Stereotassica Gamma Knife,
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Ospedale "S. Raffaele",
Università degli Studi "Vita-Salute S. Raffaele", Milano*

□ **INTRODUZIONE**

I meningiomi sono i tumori intracranici più frequenti. L'incidenza stimata è di circa 7.33/100.000 l'anno, con un picco osservato durante la settima decade di vita e una frequenza due volte maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile^(7,45,57). Pur originando dalla trasformazione neoplastica di cellule progenitrici meningoteliali, contenute a livello dell'aracnoide (cap cells), presentano una base di impianto durale e nel 49% dei casi, soprattutto quando si sviluppano a livello della base cranica, sono associati a iperostosi^(12,34,52). La classificazione dei tumori del sistema nervoso centrale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), basata su caratteristiche istologiche e citomorfologiche, stratifica i meningiomi in tre gruppi principali: lesioni benigne (grado I), intermedio o atipico (grado II) e tumori maligni / anaplastici (grado III)⁽³⁴⁾. I meningiomi di grado I, tumori indolenti a lenta crescita, sono quelli diagnosticati più frequentemente; nel 35% dei casi, invece, il comportamento biologico è atipico o maligno con decorso aggressivo, caratterizzato da precoce recidiva dopo asportazione chirurgica, invasione locale e, raramente, metastasi a distanza⁽⁵⁰⁾. I tassi di sopravvivenza globale a 5 e 10 anni dalla chirurgia, indipen-

dentemente dal grado OMS, sono dell'82% e del 64%, rispettivamente, mentre per lesioni di grado II e III sono del 65% e del 51%, rispettivamente^(3,4,48). La storia naturale dei meningiomi non è completamente nota ma i dati disponibili nella letteratura scientifica hanno dimostrato che la crescita del tumore è strettamente correlata alla durata del follow-up e all'età dei pazienti⁽⁹⁾. Nel caso di meningiomi non sottoposti ad alcun trattamento, l'incremento volumetrico è documentato in più del 60% dei pazienti nelle serie che hanno un follow-up medio inferiore a due anni, ma è stato dimostrato che con un follow-up più lungo il 100% dei casi aumenta di dimensioni^(9,42). La percentuale di pazienti che diventa sintomatica è invece inferiore, poiché la progressione radiologica non è sempre correlata all'insorgenza dei sintomi⁽⁹⁾.

Il trattamento dei meningiomi è indicato sicuramente nelle lesioni sintomatiche, raccomandato in presenza di progressione radiologica, soprattutto se in sede critica, ovvero vicino a strutture vascolo-nervose o aree eloquenti del sistema nervoso centrale. È invece dibattuto l'atteggiamento terapeutico in caso di meningiomi asintomatici diagnosticati incidentalmente alla Risonanza Magnetica (RM). La gestione dei meningiomi comprende l'asportazione chirurgica, la radiochirurgia, un atteggiamento conservativo (cosiddetto

Corrispondenza: Dr.ssa Lina Raffaella, UO di Neurochirurgia e Radiochirurgia Stereotassica Gamma Knife, Ospedale S. Raffaele, via Olgettina 60, 20132 Milano (MI), tel. +39-(0)2-2643 2206, fax +39-(0)2-26437302, e-mail: barzaghi.linaraffaella@hsr.it

Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 79-90.
Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiochirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

Grado	Definizione	Recidiva a 10 anni (%)
I	Resezione tumorale completa, incluse il sito di attacco durale e le anomalie ossee	9
II	Resezione tumorale completa, coagulazione del sito di attacco durale	19
III	Resezione tumorale completa senza resezione o coagulazione dell'impianto durale	29
IV	Resezione tumorale incompleta	44
V	Decompressione semplici e (biopsia)	ND

Tabella 1. Classificazione di Simpson sull'entità della resezione tumorale e relative percentuali di recidiva. *Legenda:* ND = non disponibile.

“wait and see”) o infine l’approccio combinato microchirurgico-radiochirurgico. La strategia terapeutica si basa sull’età e sulle condizioni mediche del paziente, sulla localizzazione e sulle dimensioni del tumore, sui rischi di comparsa di nuove focalità neurologiche e sulla preferenza del paziente.

La resezione microchirurgica rappresenta il *gold standard* terapeutico nel caso di tumori che possono essere asportati completamente con basso rischio di morbidità. L’estensione della resezione, così come descritto nel 1957 da Simpson, rappresenta ancora oggi il fattore discriminante per la sopravvivenza libera da malattia, mentre il volume di residuo tumorale conferisce un rischio aumentato di ricrescita (Tabella 1)⁽⁶⁶⁾. La possibilità di ottenere una radicalità chirurgica (inclusa la dura, dove è impiantato il meningioma) è fortemente correlata alla localizzazione della lesione: si ottiene in più del 95% dei meningiomi della convessità e in meno del 33% delle lesioni della base cranica, della falce e del tentorio⁽⁵⁵⁾. Nel caso di residuo tumorale post-chirurgico o recidiva dopo asportazione completa con e senza impianto durale (usualmente indicata come Gross Total Resection: GTR) la progressione sembra essere strettamente influenzata dall’esame istologico, dall’entità della resezione e dalla sede⁽⁹⁾. Considerando ad esempio i meningiomi della base cranica, la recidiva/progressione locale, in studi clinici che dispongono di almeno 10 anni di follow-up, è riportata nel 10-33% dopo GTR (grado I o II della classificazione di Simpson) e nel 55-75% dopo resezione subtotale^(11,25,39,40,46,51,71,73). La radioterapia adiuvante dopo resezione subtotale determina un incremento della sopravvivenza libera da progressione a 5 anni dal 38 al 91%, controllando quindi efficacemente la crescita del residuo di meningioma⁽⁷⁰⁾.

La radiochirurgia, inizialmente introdotta per il trattamento delle recidive o delle ricrescite dei residui post-chirurgici, ha progressivamente assunto un ruolo importante nella gestione dei meningiomi e attual-

mente è indicata anche come trattamento primario in casi selezionati (tumori di piccole dimensioni soprattutto se in sede critica). In particolare la radiochirurgia stereotassica con Gamma Knife permette di erogare in singola sessione una dose elevata di radiazioni a un piccolo volume di tessuto intracranico con estrema selettività e precisione. Esistono numerose evidenze scientifiche in merito all’efficacia del trattamento Gamma Knife nei meningiomi intracranici^(24,26,27,29,38,49,54). Nei tumori di grado I, infatti, garantisce una sopravvivenza libera da progressione a 5 e a 10 anni simile a quanto ottenuto dopo resezione completa (grado I di Simpson) e migliora il controllo locale nei tumori parzialmente asportati^(18,19,24,27,55). I risultati ottenuti nei meningiomi atipici o maligni (grado II e III secondo l’OMS), in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza libera da progressione di malattia e sopravvivenza globale, risultano inferiori rispetto ai tumori di grado I, anche se potrebbero essere migliorati utilizzando differenti dosi di prescrizione in funzione dell’istologia.

Il solo follow-up radiologico, “wait and see”, è generalmente adottato per meningiomi piccoli, asintomatici o di riscontro incidentale, in aree non critiche, nei pazienti anziani o per scelta del paziente.

□ TRATTAMENTO COMBINATO MICROCHIRURGICO E RADIOCHIRURGICO

Nonostante il notevole progresso delle tecniche microchirurgiche in ambito neurochirurgico, l’exeresi radicale in alcune sedi o in presenza di *encasement* neurovascolare è tuttora correlata a un’elevata morbidità e mortalità. Nei meningiomi della base cranica (in presenza ad esempio di coinvolgimento del seno cavernoso o stretta contiguità con il tronco encefalico, o ancora contiguità con nervi cranici o rami del poligo-

no di Willis) e nei meningiomi che invadono i seni durali, è stato dimostrato che la resezione subtotale o parziale è correlata a tassi di morbidità inferiori rispetto a un approccio chirurgico radicale, spesso ottenuto con vie di accesso demolitive o tecniche di ricostruzione vascolare (by-pass). Queste evidenze associate all'elevato controllo locale di crescita ottenuto nei meningiomi con la radiocirurgia, ha modificato l'atteggiamento neurochirurgico nelle sedi critiche (base cranica, falce o tentorio con invasione dei seni durali). L'exeresi parziale o subtotale, meno aggressiva e correlata a una morbidità minore, seguita da radiocirurgia sul residuo tumorale è divenuta una pratica sempre più diffusa e oggi è considerata una valida strategia terapeutica in questi tumori complessi. Tale approccio combinato deve integrare gli aspetti problematici, le limitazioni e i vantaggi sia della chirurgia sia della radiocirurgia. È opportuno che l'intervento chirurgico venga pianificato prevedendo e cercando di ottimizzare la sede, il volume nonché le distanze tra gli organi critici adiacenti e l'ipotetico residuo in funzione del successivo trattamento radiocirurgico; è, infatti, auspicabile la rimozione massima del tumore vicino alle strutture critiche, come nel caso delle vie ottiche o del tronco cerebrale, nonché una significativa riduzione del volume tumorale. Inoltre la radiocirurgia deve essere effettuata appena il residuo è chiaramente identificabile in RM, attendendo quindi la regressione dei fenomeni cicatriziali ma senza aspettare l'evidenza di una progressione radiologica del tumore, al fine di ottenere il massimo vantaggio dal trattamento combinato e ridurre al minimo la morbidità di entrambe le terapie. È comunque necessario effettuare un follow-up radiologico continuo anche in seguito a trattamento combinato multimodale, poiché pur garantendo elevati tassi di controllo sulla crescita locale del meningioma, sono state descritte recidive occasionali^(6,60,62,67,69).

❑ MENINGIOMI DELLA BASE DI CRANICA

I meningiomi della base cranica rappresentano dal 35 al 50% di tutti i meningiomi intracranici⁽²⁾. La resezione completa in questo tipo di tumori è solitamente ostacolata dalle limitazioni proprie dell'accesso chirurgico e dalla relazione stretta con strutture critiche vascolari e nervose⁽⁷³⁾. Tradizionalmente l'exeresi microchirurgica è stata considerata il trattamento di scelta, sebbene la resezione completa non sia sempre possibile (stime variabili dal 26% al 100%) e com-

porti alti tassi di morbidità (tra 0 e 85,7%)⁽⁴³⁾. Le complicanze più frequentemente riportate sono deficit dei nervi cranici, insorti de novo e/o peggioramento di deficit noti, con un'incidenza variabile dal 20% al 44%, se la disfunzione è temporanea, e dal 16 al 56%, se permanente⁽¹⁰⁾. È stata segnalata, inoltre, una significativa mortalità correlata alla chirurgia: dallo 0 al 20% a seconda delle serie, come riportato in Tabella 2. I tassi di recidiva riportati in seguito ad exeresi chirurgica non sono uniformi riflettendo una differente durata dei periodi di follow-up.

Il trattamento con Gamma Knife si è dimostrato efficace nel trattamento primario di meningiomi di piccole dimensioni e nella terapia adiuvante sui residui dopo resezione subtotale. Starke e collaboratori hanno pubblicato una serie composta da 64 pazienti sottoposti a Gamma Knife su meningiomi della base cranica, riportando un tasso di controllo del tumore dell'86% con un follow-up mediano di 78 mesi, senza differenza significativa nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento primario rispetto a quelli trattati con modalità adiuvante. La sopravvivenza libera da progressione osservata è stata del 99% a 3 anni, del 96% a 5 anni e del 79% a 10 anni⁽⁷²⁾. Simili risultati sono stati descritti in altre serie, come mostrato nella Tabella 3.

La gestione combinata multimodale dei meningiomi della base cranica è attualmente la migliore strategia terapeutica. Il debulking chirurgico, con riduzione del volume massimo < 14 cm³, consente di effettuare il trattamento Gamma Knife in sessione singola⁽⁷²⁾. Tuttavia, il volume del tumore non è una limitazione assoluta, poiché è stato recentemente descritto anche il trattamento Gamma Knife multisessione^(12,52,57) che consente di trattare meningiomi di maggiori dimensioni⁽⁷²⁾. Il grado istologico e la dose di prescrizione costituiscono altre variabili per la pianificazione del trattamento Gamma Knife⁽⁷⁷⁾.

I meningiomi del seno cavernoso rappresentano un gruppo eterogeneo costituito essenzialmente da tre distinte localizzazioni anatomiche⁽⁵¹⁾:

1. i tumori che originino all'interno del seno cavernoso ed ivi confinati;
2. quelli che si estendono all'esterno dello stesso con infiltrazione della sua parete laterale;
3. quelli con estensione al di fuori del seno e coinvolgimento delle strutture circostanti.

I tumori provenienti da aree adiacenti, inoltre, possono facilmente invadere il seno cavernoso⁽⁵¹⁾. La rimozione totale di queste lesioni richiede l'apertura del seno cavernoso, la dissezione tumorale dai nervi cranici e dall'arteria carotide interna, in assenza di un

piano aracnoidale⁽⁶³⁾. Per questo motivo la chirurgia intracavernosa è correlata ad elevata morbidità e mortalità ed è raramente radicale, nonostante la natura benigna dei meningiomi⁽¹⁴⁾. Allo stesso modo la progressione del tumore nel compartimento orbitale può rappresentare una sede a elevata morbidità e rischio di recidiva^(17,31,51,63). I dati ricavati dalla letteratura scientifica hanno dimostrato che una strategia chirurgica aggressiva non azzerava il rischio di recidiva, stimato intorno al 10%, causato dall'infiltrazione delle pareti del seno cavernoso, dei nervi, del tessuto connettivo e dell'arteria carotide interna. Il rischio di comparsa di deficit de novo del nervo oculomotore varia dal 19% all'86% a seconda della serie chirurgiche^(1,14,51).

L'attuale metodologia di trattamento dei meningiomi del seno cavernoso, quindi, è quella di effettuare una chirurgia citoreducente seguita da trattamento di radiochirurgia stereotassica con Gamma Knife, riducendo la morbidità correlata al trattamento. In alternativa, bisogna considerare il trattamento Gamma Knife come prima opzione in tumori di piccole dimensioni se e quando sicuro in termini di tossicità per gli organi a rischio⁽³³⁾. Nell'era moderna, la strategia "*wait and see*", deve essere considerata con cautela, perché la crescita tumorale (tumore non trattato, recidiva o residuo) spesso coinvolge l'orbita o le vie ottiche soprasellari, rendendo il trattamento con Gamma Knife più complesso e rischioso, nonostante i recenti progressi tecnologici. Dalla letteratura scientifica emerge che la riduzione volumetrica o almeno il controllo tumorale può essere ottenuto in almeno l'88% dei casi dopo radiochirurgia, con una morbidità accettabile a carico dei nervi cranici (circa il 6%), tuttavia il recupero dei deficit appare migliore nei pazienti per il quale il trattamento radiochirurgico è utilizzato come approccio primario piuttosto che come terapia adiuvante, probabilmente perché l'intervento chirurgico può danneggiare definitivamente le strutture nervose e causare difficoltà nella corretta definizione del target radiochirurgico^(32,44).

I meningiomi petroclivali si estendono tra l'apice petroso e i due terzi superiori del clivus. La loro crescita dimensionale è stata osservata fino al 76% dei casi, con conseguente peggioramento funzionale nel 63% dei casi con un follow-up di cinque anni⁽⁷⁶⁾. Costituiscono lesioni molto complesse che si estendono alle aree sfenopetroclivali, tentoriali e petroclivali fino al seno cavernoso. Considerati inizialmente inoperabili, con l'evoluzione degli approcci alla base cranica questi tumori possono essere trattati chirurgicamente⁽⁴³⁾. Tuttavia, molto spesso, l'exeresi chirurgica totale è resa impossibile dall'estensione del tumo-

re, dall'aderenza al tronco cerebrale e dall'invasione del sistema vertebrobasilare ed è correlata ad elevati tassi di morbidità e mortalità⁽⁴³⁾. Per questo motivo la strategia terapeutica appena descritta, approccio combinato microchirurgico (massima resezione chirurgica possibile con basso rischio di morbidità) e radiochirurgico, è stata raccomandata da diversi Autori che hanno riportato risultati simili alla resezione chirurgica totale, in termini di controllo del volume lesionale, ma con minore morbidità, nei tumori di grosse dimensioni^(2,13,23,29,47,55,58,61,77,78). Il trattamento con Gamma Knife può essere indicato invece come trattamento primario per tumori di piccole e medie dimensioni. Non sono disponibili dati che consentano il confronto tra le diverse strategie di trattamento per questo sottogruppo di meningiomi. I dati riportati in Tabella 3 hanno mostrato che la resezione subtotale seguita da radiochirurgia adiuvante ha una sopravvivenza libera da progressione a 5 anni che va dall'86,7% al 100%, a seconda delle serie, mentre il miglioramento clinico è riportato nell'86,7-100% dei casi con bassi tassi di morbidità (8-14%).

□ MENINGIOMI CON INVASIONE DEI SENI VENOSI DURALI

I meningiomi in stretta relazione anatomica con i principali seni venosi sono spesso considerati un'entità patologica distinta⁽³⁹⁾. L'invasione della parete del Seno Sagittale Superiore (SSS) può pregiudicare la radicalità chirurgica in circa il 25% dei casi; inoltre la percentuale di recidiva varia dall'8 al 13% anche quando l'exeresi è radicale^(8,36,39,68,74). Per ottenere la radicalità è imprescindibile l'utilizzo di procedure prolungate e tecniche impegnative, come ampi bypass e ricostruzioni venose, che potrebbero essere giustificate solo per le lesioni più aggressive, poiché gravate da una significativa morbidità. Questi dati complessivamente hanno orientato molti neurochirurghi verso una strategia chirurgica meno aggressiva^(5,39,56,74).

Per quanto riguarda i meningiomi che invadono il SSS, il trattamento combinato multimodale, ovvero la resezione subtotale seguita da trattamento Gamma Knife (la cosiddetta grado IV di Simpson/gamma), ha garantito un controllo locale di malattia simile alla resezione chirurgica di grado I di Simpson, ma con morbidità nettamente ridotta rispetto alle tecniche di apertura, asportazione e ricostruzione del SSS infiltrato dal meningioma. Tale controllo ottimale della crescita del residuo tumorale non si ottiene quando si

Autore, anno	N.	Localizzazione anatomica	GTR (%)	Morbilità/Mortalità (%)	Recidiva (%)	FU medio (mesi)
<i>Black</i> , 2001	100	Base cranica	47	7 - 0	1	60
<i>Bassiouni</i> , 2007	56	Solco olfattorio	100	ND - ND	8,9	67,2
<i>Bitter</i> , 2013	61	Solco olfattorio	98	26 - 1,6	5	122
<i>Romani</i> , 2009	66	Solco olfattorio	91	33 - 0	9	45
<i>Barzaghi</i> , 2017	21	Doccia olfattoria	100	4,8 - 0	4,8	87
<i>Arai</i> , 2000	21	Tuberculum sellae	100	10 - 0	8,3	36
<i>Chokyu</i> , 2011	34	Tuberculum sellae	81	7,1 - 2,4	2,4	30
<i>Curey</i> , 2012	20	Tuberculum sellae	95	37 - 0	0 (dal sito di attacco durale)	56,3
<i>Fahlbusch</i> , 2002	47	Tuberculum sellae	98	20 - 0	4,2	60
<i>Goel</i> , 2002	70	Tuberculum sellae	84,3	15	1,4	46
<i>Koutourousiou</i> , 2014	75	Tuberculum sellae	76	26 - 1,3	5,2	29
<i>Mathiesen</i> , 2006	29	Tuberculum sellae	85,1	7 - 0	2,7	72
<i>Nakamura</i> , 2006	72	Tuberculum sellae	91,7	12,5 - 2,8	2,8	45,3
<i>Park</i> , 2006	30	Tuberculum sellae	76,7	30 - ND	13,3	75,9
<i>Bassioni</i> , 2009	106	Clinoide anteriore	59	14 - 0	10	81
<i>Lee</i> , 2001	15	Clinoide anteriore	86,7	20 - 0	6,6	37,2
<i>Mariniello</i> , 2012	46	Clinoide anteriore	84,8	3,3	ND	ND
<i>Romani</i> , 2011	73	Clinoide anteriore	78	10 - 4	4	36
<i>Nakamura</i> , 2006	108	Ala dello sfenoide	41,6	5,6 - 0	20	79,4
<i>De Monte</i> , 2004	41	Seno cavernoso	76	21 - 1,3	6,9	60
<i>Couldwell</i> , 1996	109	Petroclivale	69	32,11 - 3,6	13	73
<i>Mayberg</i> , 1986	35	Petroclivale	26	85,7 - 9	8,5	34
<i>Samii</i> , 1988	36	Petroclivale	75	17 - 0	ND	ND
<i>Devèze</i> , 2007	43	Faccia post. rocca petrosa	79,1	6,9 - 0	0	34
<i>Peyre</i> , 2012	17	Faccia post. rocca petrosa	94	ND - ND	9	35
<i>Sanna</i> , 2007	81	Faccia post. rocca petrosa	92,5	6,1 - 0	ND	23,8
<i>Schaller</i> , 1999	17	Faccia post. rocca petrosa	88	29 - 22,5	ND	ND
<i>Batra</i> , 2002	10	Angolo ponto-cerebellare	ND	0 - 11	ND	ND
<i>Nakamura</i> , 2005	347	Angolo ponto-cerebellare	85,9	ND	ND	62,3
<i>Roberti</i> , 2001	154	Fossa cranica posteriore	57	41 - 2,5	13,7	> 24
<i>Bassiouni</i> , 2004	81	Tentoriale	91	19,8 - 2,5	7,4	5,9
<i>Arnautovic</i> , 2000	18	Forame magno	75	55,5 - 0	ND	40
<i>Bassiouni</i> , 2004	81	Tentoriale	91	19,8 - 2,5	7,4	5,9
<i>Bakar</i> , 2010	96	Forame giugulare	85,7	30,6	16,1	ND
<i>Ramina</i> , 2006	10	Forame giugulare	50	50 - 20	0	71,8
<i>Sanna</i> , 2007	13	Forame giugulare	84,6	7,6 - 0	0	42,8

Tabella 2. Serie chirurgiche pubblicate. *Legenda:* FU = follow-up; N. = numero; ND = non disponibile; GTR = gross total resection.

effettua il trattamento adiuvante radiocirurgico dopo progressione del meningioma residuo^(39,55,59,77). Utilizzando un trattamento combinato multimodale in questi meningiomi, solitamente, se si verifica una reci-

diva, è all'esterno del campo di trattamento; ciò sottolinea i limiti della Gamma Knife nel controllo di questa malattia, analoghi a quelli della chirurgia, soprattutto quando si tratta di meningiomi atipici o anaplastici.

Autore, anno	N.	Local. anat.	Pregr. ch. (%)	Dose media (Gy)	5 anni/10anni PFS	Miglior. cl. (%)	Regr. tum. (%)	Compl. (%)	Volume tumorale medio (cm ³)	FU medio (mesi)
Stafford, 2001	190	tutte	8,2	16	93/-	8	56	13	8,2	47
Flickinger, 2003	219	tutte	5	14	93,2/-	-	-	8,8	5	29
Pollock, 2003	62	tutte	7,4	17,7	95/-	13	-	10	7,4	64
DiBiase, 2004	137	tutte	4,5	14	86,2/-	-	28	8,3	4,5	54
Feigl, 2007	211	tutte	58,3	13,6	86,3% a 4 anni	43	74,5	24,8	6,46	24
Kollová, 2007	331	tutte	6,3	12,5	98/-	62	70	10	6,3	68
Kondziolka, 2008	972	tutte	7,4	14	97/87	11	42	8	7,4	48
Bledsoe, 2010	116	tutte	17,5	15,1	99/92	-	-	23	17,5	70
Zada, 2010	116	tutte	3,4	16	99/84	-	26	8	3,4	75
Santacroce, 2012	4.565	tutte	4,8	14	95,2/88,6	53,5	58	6,6	4,8	63
Pollock, 2012	251	tutte	7,7	15,8	99,4/99,4	-	72,1	11,5	7,7	62,9
Fokas, 2014	269	tutte	44,7	-	92,9/87,5	-	-	-	-	50
Morita, 1999	88	SBM	55	16	95/-	17	68	-	10	35
Aichholzer, 2000	46	SBM	67	16	96/-	33	52	9	-	48
Eustacchio, 2002	121	SBM	6,8	13	99/-	44,6	60	5	6,8	72
Kreil, 2005	200	SBM	6,5	12	98,5/97	41,5	56,5	2,5	6,5	94
Zachenhofer, 2006	33	SBM	69,4	17	94	44	36	12	-	103
Davidson, 200	36	SBM	4,1	16	100/94,7	44	14	2,8	4,1	81
Han, 2008	63	SBM	6,3	12,7	90,2/-	45	44	17	6,3	77
Hayashi, 2011	66	SBM	6,6	12	99/-	-	82	1	6,6	46
Iwai, 2008	125	SBM	8,1	12	93/83	13	46	7,2	8,1	86
Starke, 2012	255	SBM	5	14	96/79	-	49	5,1	5	78
Duma, 1993	34	CS	82	16	100/-	24	56	5,8	5,2	26
Roche, 2000	80	CS	5,8	14	92,8/-	27	31	4	5,8	30,5
Shin, 2001	40	CS	4,3	28	91,3/91,3	-	37,5	2,5	4,3	42
Nicolato, 2002	11	CS	8,1	14,8	96/-	66	61	4,5	8,1	48,2
Lee, 2002	159	CS	6,8	13	93,1/93,1	29	34	5	6,8	35
Iwai, 2003	42	CS	12,4	11	92/-	29	59,5	4,7	12,4	42
Maruyama, 2004	40	CS	32,5	16	94,1/-	20	70	25	5,4	47
Pollock, 2005	49	CS	10,2	15,9	100/-	26	59	14	10,2	58
Hasegawa, 2007	115	CS	13,8	13	94/92	46	-	12	13,8	62
Skeie, 2010	100	CS	7,4	12,4	94/91,6	21	22	6	7,4	82
Williams, 2011	138	Parasel.	7,5	13,7	95,4/69	-	78	10	7,5	84
Subach, 1998	62	Petrocl.	63	15	86,7/-	21	23	8	-	37
Roche, 2003	32	Petrocl.	-	13	100/-	58	12,5	9,3	-	56
Flannery, 2010	168	Petrocl.	7,7	13	95/-	26	49	14	7,7	72
Williams, 2011	138	Parasel.	7,5	13,7	95,4/69	-	78	10	7,5	84
Kondziolka, 2009	125	Conves.	7,6	12	86/-	-	26	9,6	7,6	31

Tabella 3. Serie radiochirurgiche pubblicate. *Legenda:* Compl. = complicanze; Conves. = convessità; CS = seno cavernoso; FU = follow-up; Loc. anat. = localizzazione anatomica; Miglior. cl. = miglioramento clinico; N = numero; Parasel. = parasellare; Petrocliv. = petroclivale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; Pregr. ch. = pregressa chirurgia; Regr. tum. = regressione tumorale; SBM = meningioma della base cranica.

❑ CARATTERISTICHE DEL TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO STEREOTASSICO CON GAMMA KNIFE

La dose prescritta durante il trattamento di radiocirurgia stereotassica con Gamma Knife varia a seconda della localizzazione anatomica, della vicinanza alle strutture radiosensibili e del grado istopatologico. Gli intervalli di dose riportati per i meningiomi di grado I, II e III sono 12-16, 16-20 e 18-24 Gy, rispettivamente^(16,65). Per i meningiomi di grado I, la dose terapeutica minima riportata è di 12 Gy, mentre i tumori trattati con una dose marginale di 10 Gy, sembrano essere associati a una minore probabilità di controllo tumorale^(20,21,27,30). All'estremo opposto, invece, una dose maggiore o uguale a 16 Gy non condiziona nessun vantaggio in termini di riduzione del volume tumorale a 5 anni⁽⁵⁴⁾. Per quanto riguarda le dimensioni del tumore, risultati ottimali sono stati riportati per tumori con diametro fino a 3 cm o volume fino a 7,5 cm³⁽²⁸⁾. Un migliore controllo locale e minori complicanze (4,8%) sono stati descritti, invece, con tumori < 3,2 cm³, mentre per tumori > 9,6 cm³ di volume, il tasso di complicanze era del 22,6%⁽⁵³⁾. La sopravvivenza libera da progressione a 5 anni osservata per tumori inferiori a 10 cm³ (diametro equivalente di 2,7 cm) è del 91,9%, mentre del 68% per quelli più grandi⁽¹⁵⁾. Il trattamento è eseguito solitamente in una singola sessione, tuttavia alcuni Autori hanno effettuato trattamenti multisessione dimostrando un controllo simile rispetto alla singola frazione con minori effetti collaterali e minore incidenza di edema sintomatico, in particolare per quanto riguarda i meningiomi della base cranica. Il trattamento di radiocirurgia stereotassica con Gamma Knife a sessione singola (più di 14 Gy) e un volume tumorale maggiore (superiore a 4,9 cm³) sono fattori predittivi di comparsa di edema sintomatico post-trattamento^(22,35,37,41,75).

I differenti nervi cranici presentano una significativa differenza nella sensibilità alle radiazioni. Le fibre sensoriali pure come quelle di pertinenza dei nervi ottici e cocleari, infatti, mostrano una maggiore suscettibilità al danno da radiazione, mentre i nervi che attraversano il seno cavernoso o i nervi cranici misti sono caratterizzati da una maggiore tolleranza alle radiazioni⁽⁶⁴⁾. La relazione con i nervi cranici, in particolare gli ottici, influisce significativamente sulla pianificazione del trattamento Gamma Knife. Una stretta relazione tra il nervo ottico e il tumore può limitare la copertura o la somministrazione della dose ottimale del tumore, e va considerato durante la chi-

urgia, che ha tra le finalità proprio quella di distanziare il tumore dalle vie ottiche. I moderni software di pianificazione del Gamma Knife consentono di ridurre al minimo questa limitazione, adottando anche la tecnica multisessione.

❑ CASI CLINICI

■ **CASO 1.** Donna, 38 anni. Comparsa di parestesie formicolanti in territorio di distribuzione periferica della seconda branca trigeminale destra associata a ipostenia all'emisoma omolaterale con esordio riferito circa 1 anno prima. La Risonanza Magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto documenta presenza di una lesione extra - assiale compatibile con meningioma petroclivale gigante di sinistra. La lesione si estende attraverso l'apice della rocca petrosa nella fossa cranica media con effetto massa sul tronco cerebrale (volume di 13,22 cm³; diametro massimo 2D in sezione assiale, coronale e sagittale di 34 x 33 x 32 mm rispettivamente), come mostrato nella Figura 1 A. La paziente è stata sottoposta a trattamento chirurgico con approccio retrosigmoidico. L'esame istopatologico ha documentato la presenza di un meningioma meningo-teliale infiltrante la dura madre (grado I secondo l'OMS). L'esame obiettivo neurologico nel post-operatorio ha evidenziato la comparsa di un deficit periferico del VII nervo cranico (scala di House-Brackmann grado IV) e del VI, associata a riferita ipoestesia dell'emisoma di destra. La RM encefalo con mezzo di contrasto, eseguita dopo 6 mesi, per pianificare trattamento Gamma Knife ha confermato presenza di residuo tumorale nel cavo di Meckel (diametro massimo 9 mm, Figura 1 B). La paziente è stata, quindi, sottoposta a trattamento di radiocirurgia stereotassica su residuo a 18 mesi dall'intervento chirurgico. Il trattamento è stato eseguito con Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta Instruments, AB, Svezia). È stata somministrata una dose di prescrizione di 15 Gy al 50% dell'isodose periferica su un volume target di 1,67 cm³ e un volume di prescrizione del 99%. La RM encefalo eseguita durante l'ultimo follow-up, 33 mesi dopo il trattamento e 52 mesi dopo l'intervento chirurgico, ha documentato riduzione del volume tumorale (Figura 1 C), con un miglioramento della paralisi del nervo facciale (HB II) osservato all'esame obiettivo.

■ **CASO 2.** Uomo, 40 anni. Lamenta ipostenia all'emisoma di destra, problemi di memoria a breve e a lungo termine e visione offuscata. La RM dell'encefalo con mezzo di contrasto evidenzia un meningio-

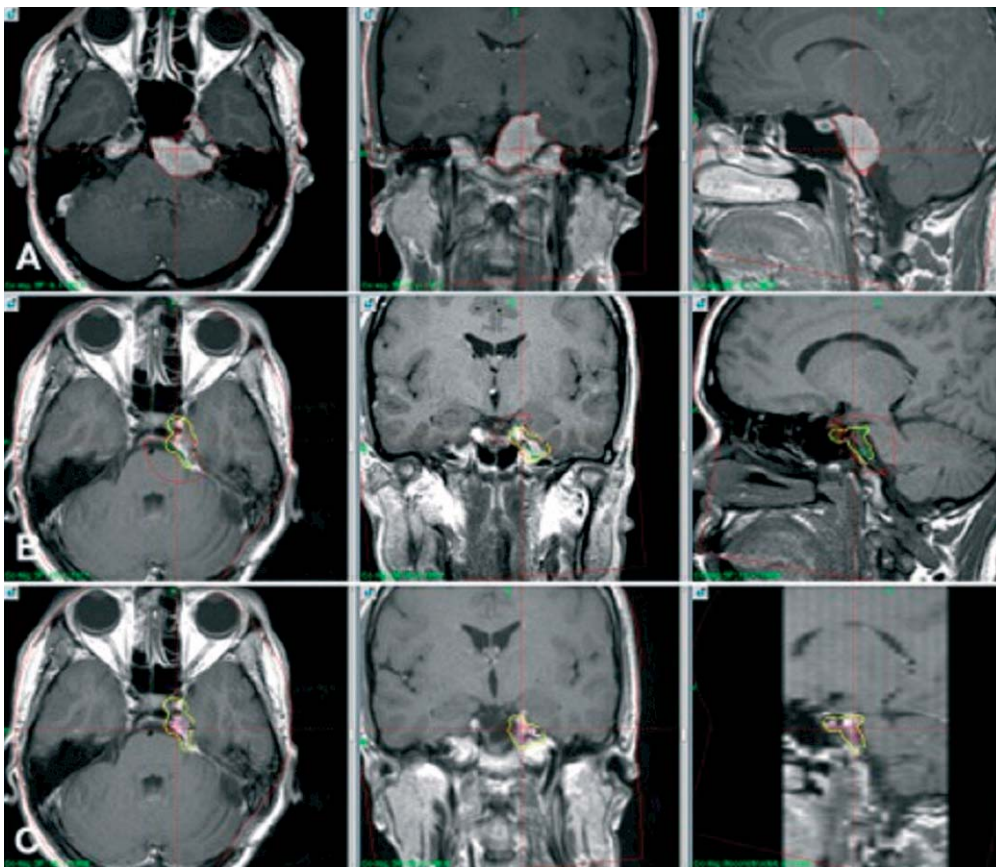


Figura 1. CASO 1. Meningioma petroclivale sinistro. RM dell'encefalo con mezzo di contrasto pre-operatoria (A); trattamento di radiochirurgia stereotassica con Gamma Knife, studio di RM (B); RM all'ultimo follow-up, 52 mesi dopo l'intervento chirurgico (C).

ma parasagittale sinistro che occlude il terzo posteriore del seno sagittale superiore (volume di 45,23 cm³; diametro massimo 2D in sezione assiale, coronale e sagittale di 55 x 50 x 36 mm rispettivamente; Figura 2 A). Il paziente è stato sottoposto a exeresi chirurgica con resezione quasi totale (> 90%). All'esame istologico la lesione è apparsa essere un meningioma atipico (grado II secondo l'OMS). Il tumore residuo (volume di 3,05 cm³), che invadeva il seno sagittale superiore è stato trattato con trattamento di radiochirurgia stereotassica Gamma Knife a frazione singola 6 mesi dopo l'intervento (Figura 2 B). È stata somministrata una dose di prescrizione di 14,5 Gy all'isodose periferica del 50% con un volume di prescrizione del 100%. Dodici mesi dopo l'intervento, il volume tumorale era di 1,39 cm³, significativamente ridotto, e il paziente non mostrava deficit neurologici di nuova insorgenza (Figura 2 C).

■ **CASO 3.** Donna, 62 anni. Riscontro incidentale di meningioma della giunzione cranio cervicale di grosse dimensioni in paziente sintomatica per cervicobrachialgia di lunga durata. La RM dell'encefalo con mezzo di contrasto evidenzia presenza di una massa

mediana/paramediana destra (27 x 39 x 41 mm, volume di 12,78 cm³) condizionante significativo effetto massa sul tronco encefalico e dislocazione dell'arteria vertebrale destra (Figura 3 A). La lesione è stata sottoposta a exeresi chirurgica con approccio "far lateral" destro alle lesioni intradurali del forame magno senza abbattimento condilare. All'esame obiettivo neurologico eseguito nel post-operatorio è stato evidenziato un deficit del XII nervo cranico di destra. La RM dell'encefalo con mezzo di contrasto eseguita nel post-operatorio ha confermato un'exeresi subtotale con piccolo residuo tumorale al passaggio extra/intracranico dell'arteria vertebrale. Il trattamento Gamma Knife in singola frazione è stato pianificato 27 mesi dopo l'intervento chirurgico per consentire recupero funzionale della paziente (Figura 3 B). È stata erogata una dose di prescrizione di 15 Gy all'isodose periferica del 50% a un volume target di 1,76 cm³. All'ultimo follow-up (96 mesi dopo l'intervento chirurgico), la risonanza magnetica dell'encefalo con mezzo di contrasto ha documentato riduzione volumetrica del residuo (988,5 mm³) e la paziente ha mostrato un completo recupero del deficit postoperatorio (Figura 3 C).

Figura 2. CASO 2. Meningioma parasagittale a sinistra che invade il seno sagittale superiore. RM dell'encefalo con mezzo di contrasto pre-operatoria (A); trattamento di radiochirurgia stereotassica con Gamma Knife, studio di RM (B); RM all'ultimo follow-up, 12 mesi dopo l'intervento chirurgico (C).

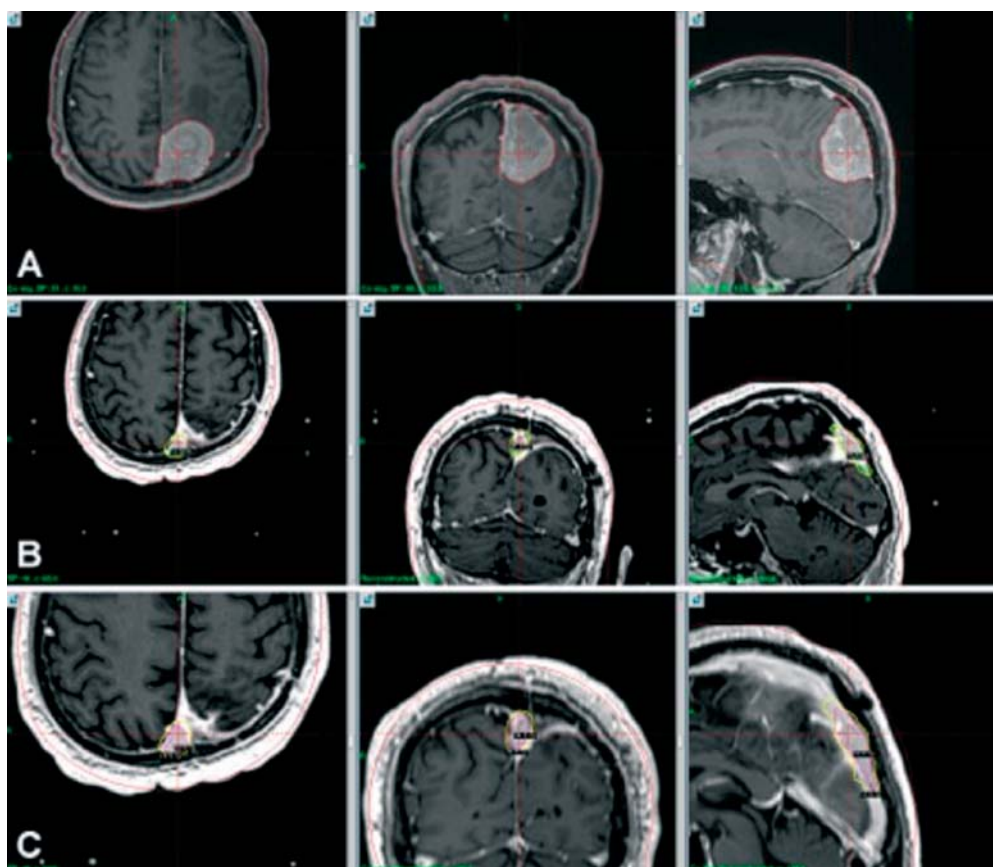
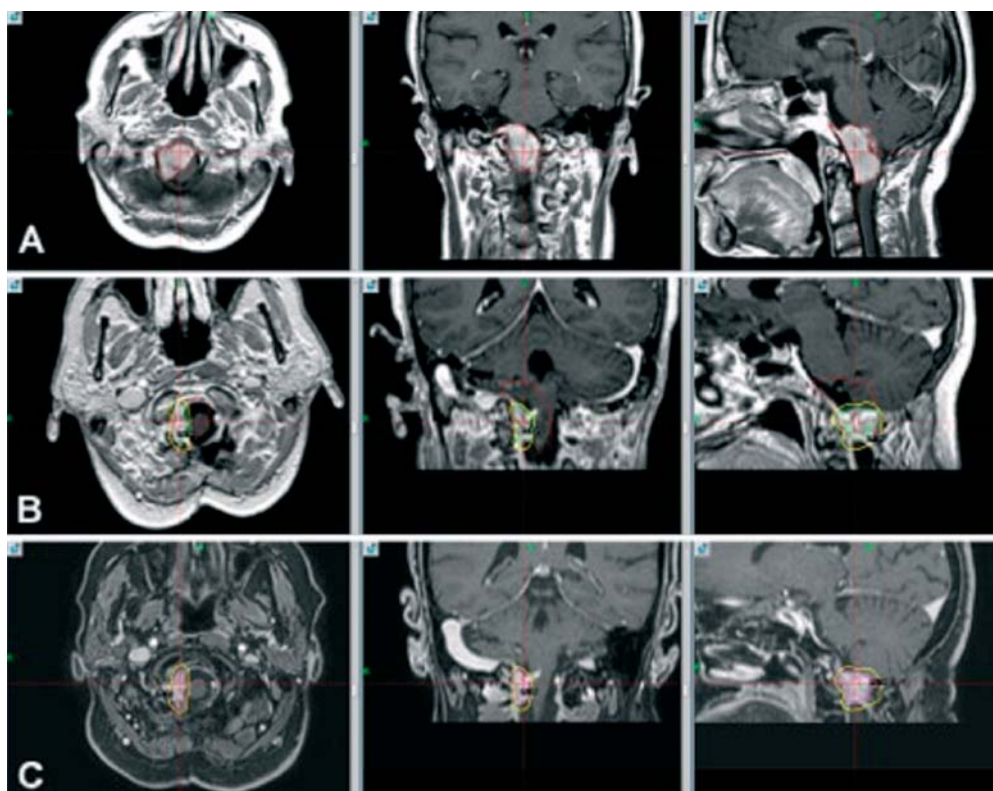


Figura 3. CASO 3. Meningioma della giunzione cranio-cervicale con estensione paramediana destra. RM dell'encefalo con mezzo di contrasto pre-operatoria (A); trattamento di radiochirurgia stereotassica con Gamma Knife, studio di RM (B); RM all'ultimo follow-up, 96 mesi dopo l'intervento chirurgico (C).



□ BIBLIOGRAFIA

1. Abdel-Aziz KM, Froelich SC, Dagnew E, Jean W, Breneman JC, Zuccarello M, van Loveren HR, Tew Jr. JM. Large sphenoid wing meningiomas involving the cavernous sinus: conservative surgical strategies for better functional outcomes. *Neurosurgery* 2004; 54 (6): 1375-1383.
2. Aichholzer M, Bertalanffy A, Dietrich W, Roessler K, Pfisterer W, Ungersboeck K, Heimberger K, Kitz K. Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta Neurochir* 2000; 142 (6): 647-652.
3. Barzaghi LR, Spina A, Gagliardi F, Boari N, Mortini P. Transfrontal-sinus-subcranial approach to olfactory groove meningiomas: surgical results, clinical and functional outcome in a consecutive series of 21 patients. *World Neurosurg* 2017; 101: 315-324.
4. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol* 1996; 29 (3): 197-205.
5. Brotchi J, Patay Z, Baleriaux D. Surgery of the superior longitudinal sinus and neighbouring veins. In: H Hakuba, (editor) *Surgery of the intracranial venous system.*, Tokyo: Springer Verlag, 1996: 207-219.
6. Buster WP, Rodas RA, Fenstermaker RA, Kattner KA. Major venous sinus resection in the surgical treatment of recurrent aggressive dural based tumors. *Surg Neurol* 2004; 62 (6): 522-529.
7. Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT. Incidental meningiomas. *Neurosurg Focus* 2011; 31 (6): E19.
8. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 1984; 60 (1): 52-60.
9. Cho KG. Natural history, growth rates, and recurrence. In: JH Lee (editor). *Meningiomas*. London: Springer-Verlag, 2009: 45-51.
10. Cohen-Inbar O, Lee CC, Sheehan JP. The contemporary role of stereotactic radiosurgery in the treatment of meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27 (2): 215-228.
11. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB, Rhoton Jr. AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (2): 427-436.
12. Cushing, H. The cranial hyperostoses produced by meningeal endotheliomas. *Arch NeurPsych* 1922; 8 (2): 139-154.
13. Davidson L, Fishback D, Russin JJ, Weiss MH, Yu C, Pagnini PG, Zelman V, Apuzzo ML, Giannotta SL. Postoperative Gamma Knife surgery for benign meningiomas of the cranial base. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (4), E6.
14. De Jesus O, Sekhar LN, Parikh HK, Wright, DC, Wagner, DP. Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression, and quality of life. *Neurosurgery* 1996; 39 (5): 915-919.
15. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, Arena C, Naqvi S, Temple R, Regine WF, Amin P, Guo C, Chin LS. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (5): 1515-1519.
16. Ding D, Starke RM, Hantzmon J, Yen CP, Williams BJ, Sheehan JP. The role of radiosurgery in the management of WHO Grade II and III intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2013; 35 (6): E16.
17. Dufour H, Muracciole X, Metellus P, Regis J, Chinot O, Grisoli F. Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: is there an alternative to aggressive tumor removal? *Neurosurgery* 2001; 48 (2): 285-294.
18. Elia AE, Shih HA, Loeffler J.S. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (4): E5.
19. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (3), 801-806.
20. Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The results of Gamma Knife surgery of meningiomas, related to size of tumor and dose. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993; 61 (Suppl. 1): 23-29.
21. Gatterbauer B, Gevsek S, Hofberger R, Lutgendorf-Caucig C, Ertl A, Mallouhi A, Kitz K, Knosp E, Frischer JM. Multimodal treatment of parasagittal meningiomas: a single-center experience. *J Neurosurg* 2017; 127 (6): 1249-1256.
22. Girvigian MR, Chen JC, Rahimian J, Miller MJ, Tome, M. Comparison of early complications for patients with convexity and parasagittal meningiomas treated with either stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy. *Neurosurgery* 2008; 62 (5 Suppl.): A19-27.
23. Heros RC. Radiosurgery and neurosurgeons. *J Neurosurg* 2005; 103 (2): 203-205.
24. Igaki H, Maruyama K, Koga T, Murakami N, Tago M, Terahara A, Shin M, Nakagawa K, Ohtomo K. Stereotactic radiosurgery for skull base meningioma. *Neurol Med Chir* 2009; 49 (10): 456-461.
25. Jung HW, Yoo H, Paek SH, Choi KS. Long-term outcome and growth rate of subtotally resected petroclival meningiomas: experience with 38 cases. *Neurosurgery* 2000; 46 (3): 567-574.
26. Koga T, Shin M, Saito N. Role of gamma knife radiosurgery in neurosurgery: past and future perspectives. *Neurol Med Chir* 2010; 50 (9): 737-748.
27. Kollova A, Liscak R, Novotny Jr. J, Vladyka V, Simonova G, Janouskova L. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107 (2): 325-336.
28. Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B. Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas:

- outcomes from a multicenter review. Gamma Knife Meningioma Study Group. *Neurosurgery* 1998; 43 (3): 405-413.
29. Kondziolka D, Madhok R, Lunsford LD, Mathieu D, Martin JJ, Niranjan A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for convexity meningiomas. *J Neurosurg* 2009; 111 (3): 458-463.
30. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A, Flickinger JC. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 62 (1): 53-58.
31. Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew Jr. JM. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1995; 83 (4): 596-599.
32. Lee JY, Niranjan A, McNerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002; 97 (1): 65-72.
33. Liscak R, Simonova G, Vymazal J, Janouskova L, Vladyka V. Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. *Acta Neurochir* 1999; 141 (5): 473-480.
34. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 803-820.
35. Mahadevan A, Floyd S, Wong E, Chen C, Kasper E. Clinical outcome after hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT) for benign skull base tumors. *Comput Aided Surg* 2011; 16 (3): 112-120.
36. Mahmood A, Qureshi NH, Malik GM. Intracranial meningiomas: analysis of recurrence after surgical treatment. *Acta Neurochir* 1994; 126 (2-4): 53-58.
37. Marchetti M, Bianchi S, Milanese I, Bergantin A, Bianchi L, Broggi G, Fariselli L. Multisession radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas - an effective option: preliminary results of a single-center experience. *Neurosurgery* 2011; 69 (5): 1116-1122.
38. Maruyama K, Shin M, Kurita H, Kawahara N, Morita A, Kirino T. Proposed treatment strategy for cavernous sinus meningiomas: a prospective study. *Neurosurgery* 2004; 55 (5): 1068-1075.
39. Mathiesen T, Pettersson-Segerlind J, Kihlstrom L, Ulfarsson E. Meningiomas engaging major venous sinuses. *World Neurosurg* 2014; 81 (1): 116-124.
40. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985; 62 (1): 18-24.
41. Morimoto M, Yoshioka Y, Shiomi H, Isohashi F, Konishi K, Kotsuma T, Fukuda S, Kagawa N, Kinoshita M, Hashimoto N, Yoshimine T, Koizumi M. Significance of tumor volume related to peritumoral edema in intracranial meningioma treated with extreme hypofractionated stereotactic radiation therapy in three to five fractions. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41 (5): 609-616.
42. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003; 53 (1): 62-70.
43. Natarajan SK, Sekhar LN, Schessel D, Morita A. Petroclival meningiomas: multimodality treatment and outcomes at long-term follow-up. *Neurosurgery* 2007; 60 (6): 965-979.
44. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery* 2002; 51 (5): 1153-1159.
45. O'Sullivan MG, van Loveren HR, Tew Jr. JM. The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1997; 40 (2): 238-244.
46. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013; 15 (Suppl. 2), ii 1-56.
47. Park CK, Jung HW, Kim JE, Paek SH, Kim DG. The selection of the optimal therapeutic strategy for petroclival meningiomas. *Surg Neurol* 2006; 66 (2): 160-165.
48. Pasquier D, Bijmolt S, Veninga T, Rezvoy N, Villa S, Krengli M, Weber DC, Baumert BG, Canyilmaz E, Yalman D, Szutowicz E, Tzuk-Shina T, Mirimanoff RO, Rare Cancer Network. Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 119 irradiated patients. A multicenter, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 (5): 1388-1393.
49. Patil CG, Veeravagu A, Lad SP, Boakye M. Craniotomy for resection of meningioma in the elderly: a multicentre, prospective analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 (5): 502-505.
50. Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, Guthrie BL, Fiveash JB, Palmer CA, Riley K. Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria. *Neurosurg Focus* 2008; 24 (5): E3.
51. Pichierri A, Santoro A, Raco A, Paolini S, Cantore G, Delfini R. Cavernous sinus meningiomas: retrospective analysis and proposal of a treatment algorithm. *Neurosurgery* 2009; 64 (6): 1090-1099.
52. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery* 1999; 44 (4): 742-746.
53. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Brown PD, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery of benign intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2012; 71 (3): 604-612.

54. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade I resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (4): 1000-1005.
55. Pollock BE, Stafford SL. Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5): 1427-1431.
56. Raza SM, Gallia GL, Brem H, Weingart JD, Long DM, Olivi A. Perioperative and long-term outcomes from the management of parasagittal meningiomas invading the superior sagittal sinus. *Neurosurgery* 2010; 67 (4): 885-893.
57. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006; 5 (12): 1045-1054.
58. Roche PH, Pellet W, Fuentes S, Thomassin JM, Regis J. Gamma knife radiosurgical management of petroclival meningiomas results and indications. *Acta Neurochir* 2003; 145 (10): 883-888.
59. Santacrose A, Walier M, Regis J, Liscak R, Motti E, Lindquist C, Kemeny A, Kitz K, Lippitz B, Martinez Alvarez R, Pedersen PH, Yomo S, Lupidi F, Dominikus K, Blackburn P, Mindermann T, Bundschuh O, van Eck AT, Fimmers R, Horstmann GA. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012; 70 (1), 32-39.
60. Schmid-Elsaesser R, Steiger HJ, Yousry T, Seelos KC, Reulen HJ. Radical resection of meningiomas and arteriovenous fistulas involving critical dural sinus segments: experience with intraoperative sinus pressure monitoring and elective sinus reconstruction in 10 patients. *Neurosurgery* 1997; 41 (5): 1005-1016.
61. Seifert V. Clinical management of petroclival meningiomas and the eternal quest for preservation of quality of life: personal experiences over a period of 20 years. *Acta Neurochir* 2010; 152 (7): 1099-1116.
62. Sekhar LN, Chanda A, Morita A. The preservation and reconstruction of cerebral veins and sinuses. *J Clin Neurosci* 2002; 9 (4): 391-399.
63. Sen C, Hague K. Meningiomas involving the cavernous sinus: histological factors affecting the degree of resection. *J Neurosurg* 1997; 87 (4): 535-543.
64. Seung SK, Larson DA, Galvin JM, Mehta MP, Potters L, Schultz CJ, Yajnik SV, Hartford AC, Rosenthal SA. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). *Am J Clin Oncol* 2013; 36 (3): 310-315.
65. Sheehan JP, Williams BJ, Yen CP. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I meningiomas. *J Neurooncol* 2010; 99 (3): 407-416.
66. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20 (1): 22-39.
67. Sindou M. Meningiomas invading the sagittal or transverse sinuses, resection with venous reconstruction. *J Clin Neurosci* 2001; 8 (Suppl. 1), 8-11.
68. Sindou M. Meningiomas involving major dural sinuses: should we attempt at radical removal and venous repair? *World Neurosurg* 2014; 81 (1): 46-47.
69. Sindou MP, Alvernia JE. Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. *J Neurosurg* 2006; 105 (4): 514-525.
70. Soyuer S, Chang EL, Seleky U, Shi W, Maor MH, DeMonte F. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother Oncol* 2004; 71 (1): 85-90.
71. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, Shaw EG. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998; 73 (10): 936-942.
72. Starke RM, Przybylowski CJ, Sugoto M, Fezeu F, Awad AJ, Ding D, Nguyen JH, Sheehan JP. Gamma Knife radiosurgery of large skull base meningiomas. *J Neurosurg* 2015; 122 (2): 363-372.
73. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, Rutkowski MJ, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113 (5): 1029-1035.
74. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Results with judicious modern neurosurgical management of parasagittal and falx meningiomas. Clinical article. *J Neurosurg* 2011; 114 (3): 731-737.
75. Unger KR, Lominska CE, Chanyasulkit J, Randolph-Jackson P, White RL, Aulisi E, Jacobson J, Jean W, Gagnon G.J. Risk factors for posttreatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurgery* 2012; 70 (3): 639-645.
76. Van Havenbergh T, Carvalho G, Tatagiba M, Plets C, Samii M. Natural history of petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2003; 52 (1): 55-62.
77. Vera E, Iorgulescu JB, Raper DM, Madhavan K, Lally BE, Morcos J, Elhamady S, Sherman J, Komotar RJ. A review of stereotactic radiosurgery practice in the management of skull base meningiomas. *J Neurol Surg B Skull Base* 2014; 75 (3): 152-158.
78. Zachenhofer I, Wolfsberger S, Aichholzer M, Bertalanffy A, Roessler K, Kitz K, Knosp E. Gamma-knife radiosurgery for cranial base meningiomas: experience of tumor control, clinical course, and morbidity in a follow-up of more than 8 years. *Neurosurgery* 2006; 58 (1), 28-36.

Comunicazione

□ I meningiomi di riscontro incidentale: se e quando trattarli con radiocirurgia stereotassica

G. PECCHIOLO, F. BATTISTA, L. BORDI, A. DELLA PUPPA

* UO di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria "Careggi", Firenze

□ DEFINIZIONE

Con il termine "meningiomi cerebrali incidentali" ci riferiamo a neoplasie intracraniche con aspetti radiologici tipici dei meningiomi, ma individuate in maniera incidentale durante esami di imaging eseguiti per altro motivo, anche con clinica neurologica, ma non correlata al meningioma stesso^(6,7,18). Grazie all'aumento della diffusione e impiego di imaging cerebrale, i meningiomi asintomatici incidentali stanno diventando rapidamente un problema medico per neurochirurghi e neuro oncologi, arrivando a rappresentare il 30% dei tumori intracranici in prima diagnosi⁽⁶⁾ e i pazienti stanno diventando le cosiddette Vittime Of Modern Imaging Technology (VOMIT)^(4,10,14).

Comunque, dalla letteratura, si ricavano percentuali molto basse per quanto riguarda l'incidenza di meningiomi incidentali: su 2.000 scansioni RM encefalo vengono riportati soli 18 casi (0,9%)⁽²⁵⁾.

Dalla letteratura la crescita del tumore è riportata dal 24% al 76% delle lesioni individuate, suggerendo che siano un gruppo di meningiomi in cui un atteggiamento attivo da parte dei clinici prima o poi vada intrapreso^(11,14,24).

Ad oggi non esiste accordo per quanto riguarda la gestione di questo gruppo di meningiomi.

□ STORIA NATURALE

Fondamentale per la gestione dei meningiomi incidentali e per poter mantenere il vantaggio della diagnosi precoce, è conoscere la storia naturale di queste lesioni.

Dalla letteratura, come detto, si ricava che circa il 37% dei tumori di questo tipo, sottoposti a follow-up, cresce, in circa 90 mesi, con una media di circa 4 mm anno⁽²⁶⁾.

Il tasso di crescita dei meningiomi non trattati chirurgicamente è variabile (Tabella 1). In letteratura sono riportati diversi tassi di crescita: si va da valori di crescita del 22,2% con ingrandimento del diametro medio di circa 0,24 cm/annui⁽¹⁶⁾, a tassi di crescita volumetrici annuali variabili tra 0,03 e 2,62 cm³/anno (media 0,796 cm³/ anno)⁽¹⁴⁾. Il tempo di raddoppiamento del tumore viene riportato da 1,27 a 143,5 anni (media 21,6 anni). Dalla letteratura si evidenzia un incremento di diametro del 0,4 cm all'anno in circa il 46,3% dei meningiomi osservati per 10,5 mesi (range: 3-18 mesi)⁽⁹⁾, con una crescita annuale media di circa il 3,6% del volume⁽¹⁾.

Per quanto riguarda i fattori associati⁽⁷⁾ si osserva una relazione tra le dimensioni del tumore alla diagnosi ed il tasso di crescita: meningiomi con diametro minore o uguale a 2 cm alla diagnosi, hanno rischio di crescita del 36,4%, mentre meningiomi di diametro

Corrispondenza: Dr. Guido Pecchioli, UO di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, largo G. Alessandro Brambilla 3, 50134 Firenze (FI), e-mail: pecchiolig@aou-careggi.toscana.it

Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 91-95.
Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiochirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

Autori (anno)	Casi seguiti	Metodo	Casi con crescita (%)	Media degli anni di follow-up (intervallo)	Tasso di crescita tumorale per anno
<i>Olivero et al. (1995)⁽¹⁶⁾</i>	45	Diametro massimo	10 (22,2%)	2,7 (0,5-15)	0,24 cm
<i>Nakamura et al. (2003)⁽¹¹⁾</i>	47	Volume	Non riportato	3,6 (0,5-8,8)	0,796 cm ³ (0,03-2,62)
<i>Hashiba et al. (2009)⁽³⁾</i>	70	Volume	44 (62,9)	3,3 (1,0-10,3)	15-25%
<i>Oya et al. (2011)⁽¹⁷⁾</i>	273	Diametro	120 (44%)	3,8	Non riportato
<i>Liu et al. (2015)⁽⁹⁾</i>	82	Diametro	38 (46,3%)	10,5 mesi (3-18 mesi)	0,4 cm
<i>Jadid et al. (2015)⁽⁷⁾</i>	65	Diametro	(35,4%): - ≤ 2 cm (36,4%) - > 2 cm (33,3%)	74 mesi	Non riportato

Tabella 1. Sinossi degli studi sui tassi di crescita dei meningiomi. Si noti come il parametro di riferimento più spesso impiegato in questi studi per la definizione di incremento dimensionale, è il diametro massimo della lesione.

maggiore a 2 cm hanno una probabilità di incremento dimensionali del 33,3% in follow-up di 74 mesi⁽²⁶⁾. Si è cercato anche di valutare i pattern di crescita volumetrica dei meningiomi⁽³⁾, non riuscendo a individuare pattern specifici, infatti sono stati riconosciuti sia pattern esponenziali sia lineari non associabili a nessun modello esistente.

Questa indole lenta giustifica il fatto che solo in rari casi meningiomi sottoposti a follow-up radiologico diventino sintomatici nel periodo di osservazione^(15,26), ma non è ancora chiaro quando e come intervenire per prevenire problematiche neurologiche.

La maggior parte dei meningiomi incidentali, comunque, evolve radiologicamente e/o clinicamente tanto da richiedere un trattamento entro 5 anni dalla diagnosi⁽⁶⁾.

La letteratura riporta che il tasso e la velocità di crescita nei meningiomi di riscontro accidentale tende ad essere minore nei pazienti anziani (età superiore a 70 anni)^(23,24).

La dimensione del tumore al momento della diagnosi rappresenta il fattore di rischio principale allo sviluppo di una nuova sintomatologia durante il follow-up radiologico, infatti i meningiomi di diametro inferiore ai 2,5 cm rimangono silenti in un periodo di follow-up di 5 anni^(22,23,24) dalla review di Islim et al. 2019⁽⁶⁾ si ricava che lesioni con diametro superiore a 3 cm hanno tassi di crescita maggiori e rischio aumentato di progressione clinica^(7,21).

Esistono fattori predittivi della crescita dei meningiomi. Uno di questi è la presenza di calcificazioni: più ve ne sono in un meningioma, minore è il rischio di progressione. Inoltre osservano che i meningiomi con alta mHU all'indagine TC, anche senza calcificazione, hanno una minore velocità di crescita^(12,13). L'unità

media di Hounsfield correlata, può essere quindi un buon indicatore quantitativo del tasso e del modello di crescita dei meningiomi.

È importante sottolineare come la probabilità di crescita di un meningioma asintomatico nel tempo, cambi in base al grado World Health Organization (WHO) di appartenenza. A 5 anni i meningiomi di grado WHO II e III hanno un rischio di progressione da 5 a 10 volte maggiore rispetto all'iniziale grado WHO I^(12,13,18). Questi studi hanno suggerito che i meningiomi atipici crescano esponenzialmente, mentre i meningiomi benigni mostrano una crescita esponenziale, lineare o nulla.

È quindi importante intercettare quelle lesioni che hanno una tendenza a crescere in maniera importante rispetto a quelle che non hanno questa capacità, per mantenere il vantaggio diagnostico e individuare quella piccola percentuale di lesioni meningiomatose ad alto pattern di crescita con associata aggressività locale (WHO grado 2, grado 3). Entrambe queste categorie rappresentano la sfida di questo gruppo di meningiomi. È fondamentale individuare un consenso per quanto riguarda il timing del follow-up per poter mantenere il controllo radiologico delle lesioni stesse.

□ GESTIONE

La scelta del tipo di trattamento dipende dalle caratteristiche del meningioma stesso⁽²⁾, anche se mancano dati scientifici precisi riguardo il management: chirurgia, radiochirurgia, radioterapia frazionata e monitoraggio attivo sono opzioni da validare. La gestione conservativa intracranica dei meningiomi in generale è già stata analizzata in molti studi^(5,6,8,11,12,14). La rese-

zione completa, inclusa la base durale e l'osso sottostante, è in genere il trattamento primario per quanto riguarda i meningiomi intracranici sintomatici o che possano prevedibilmente diventarlo. In tutti i casi in cui ciò non sia possibile, viene considerata la radiocirurgia⁽²⁰⁾. La radiocirurgia non raggiunge la rimozione fisica del tumore, come avviene con la resezione microchirurgica radicale, ma punta ad ottenere il controllo del volume del tumore. In particolare, anche per quanto riguarda la gestione dei meningiomi incidentali, questo consiste in chirurgia, radiocirurgia, radioterapia frazionata e monitoraggio attivo⁽¹⁴⁾.

Ad oggi non esistono evidenze statisticamente forti (classe I) sulla gestione di questo gruppo particolare di meningiomi.

Molti di tali meningiomi incidentali circa il 50% secondo la metanalisi di Vernooji et al. (2007) possono essere gestiti mediante follow-up clinico e RM encefalo eseguite annualmente, dopo un intervallo di osservazione iniziale di 6 mesi⁽²⁵⁾. Come detto, ad oggi non esistono evidenze di classe I o II a supporto delle linee guida per la gestione conservativa dei meningiomi, ma molte serie retrospettiche^(6,25) e revisioni^(23,24), convalidano questo concetto (livello di evidenza III, livello di raccomandazione C)⁽²⁾.

Un recente consenso ha prodotto linee guida che suggeriscono come il monitoraggio attivo sia la più appropriata strategia di gestione in prima istanza; però la frequenza e la durata del follow-up non sono specificate. Ciò porta a una varietà di diverse strategie di monitoraggio che ha implicazioni economiche ed è di incerto beneficio per il paziente^(23,24). La radiocirurgia può essere offerta come trattamento anche in meningiomi asintomatici in casi selezionati come: lesioni piccole, non facilmente raggiungibili chirurgicamente o soggetti giovani o secondo volontà del paziente.

Di norma, al momento della diagnosi di un meningioma incidentale, si valutano: dimensioni, sede, sintomi e condizione clinica generale del paziente.

L'intrinseca asintomaticità correlata alla lesione, che definisce questa categoria di meningiomi, permette di non essere sempre costretti ad intervenire tempestivamente al momento della diagnosi, rimane altresì importante capire il momento giusto per farlo.

La presenza di segni indiretti di potenziale quadro evolutivo, quali edema importante, alterazioni intralesionali o lesioni in sede critica difficilmente raggiungibile, impongono un follow-up più stretto con RM encefalica con mezzo di contrasto a 3 mesi; invece, lesioni con aspetti indiretti di assenza quadro evolutivo, cioè assenza edema circostante, calcifica-

zioni importanti intralesionali, dimensioni medio/piccole, sede non critica/facilmente raggiungibile, permettono un monitoraggio con RM encefalica con mezzo di contrasto a 6 mesi ed uno successivo a circa un anno dal riscontro⁽¹⁴⁾.

Al controllo si raccomanda la comparazione volumetrica con fusione delle immagini, metodica ormai comune sia per quanto riguarda moderni sistemi di planning (Gammplan) sia di neuronavigatori ormai facenti parte dell'ordinario strumentario di ogni dipartimento di neurochirurgia.

Per quanto riguarda i meningiomi di dimensioni medie o grandi con lesioni facilmente accessibili in qualunque sede, l'approccio chirurgico è comunque da prendere in considerazione con o senza monitoraggio pre-operatorio radiologico.

I piccoli meningiomi asintomatici dovrebbero essere posti a follow-up radiologico. Non vi sono per questi linee guida precise ed i dati in letteratura non sono univoci.

A seguire dal primo controllo (4/6 mesi) sono consigliati studi RM annuali per i primi 5 anni da anticipare in caso di comparsa di sintomatologia (non esistono classi I e II che supportino linee guida di osservazione nei meningiomi, tuttavia vi sono vari studi di livello III che supportano questa pratica)^(2,23-25) (evidenze class III).

L'indicazione al trattamento dei piccoli meningiomi sottoposti a follow-up viene posta in quelle lesioni in cui è stata documentata la crescita lesionale (si raccomanda di confrontare se possibile le immagini con lo studio più datato e, come già detto, in maniera volumetrica e non mediante diametri assiali), se è comparsa una sintomatologia legata alla presenza della lesione o se sono comparse modificazioni neuroradiologiche che possono fare sospettare una evoluzione verso un comportamento più aggressivo. Tale raccomandazione viene consigliata soprattutto con i pazienti più giovani (dove è presente un periodo di follow-up maggiore e dove è dimostrato un tasso e una velocità di crescita maggiore) (evidenze class III)^(6,19,22,24,25).

Come già detto, devono però essere prese in considerazione altre variabili come:

1. condizioni generali del paziente;
2. età;
3. vicinanza a strutture neurovascolari nobili (ad esempio, nervo ottico, vicinanza ad arterie o seni venosi, ecc.);
4. volontà espressa del paziente di una richiesta di trattamento.

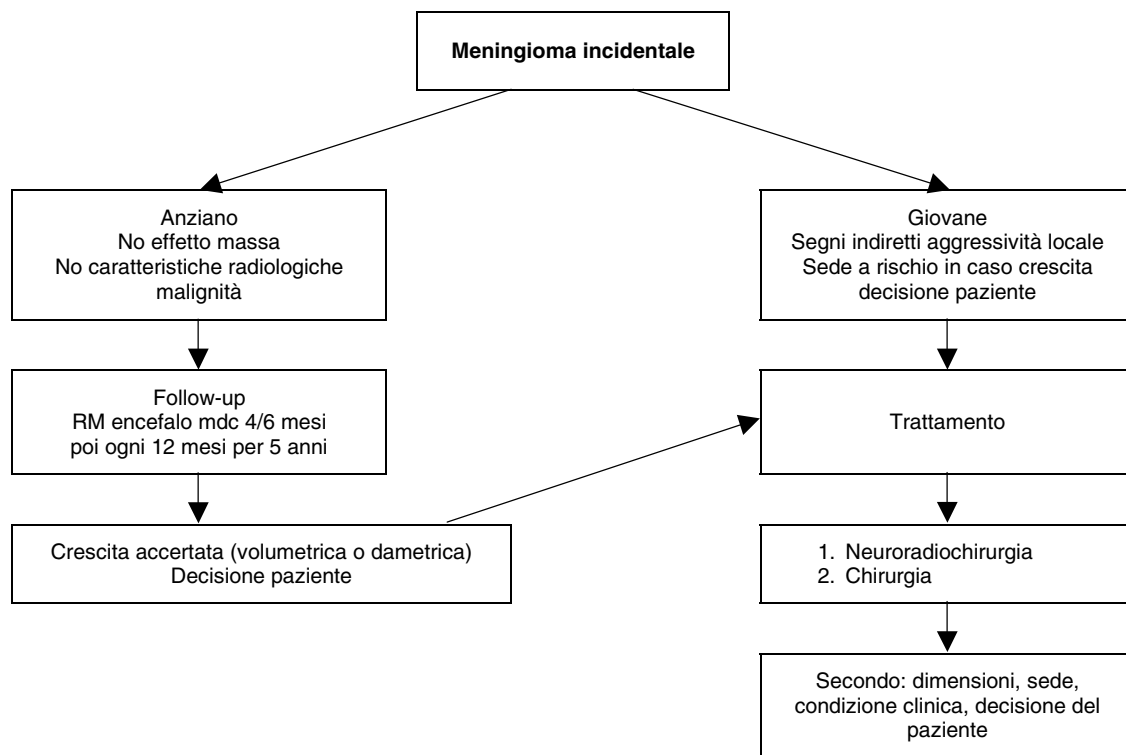


Figura 1. Come scegliere il trattamento del meningioma incidentale.

Per tali ragioni, in pazienti con meningiomi di piccole dimensioni, soprattutto giovani, che per i motivi sopra descritti richiedano un trattamento, deve essere presa in considerazione anche la radiochirurgia^(2,25), essendo un metodo sicuro come indicato dal basso tasso di complicità⁽²⁰⁾.

□ CONCLUSIONI

Una review della gestione attuale dei meningiomi incidentali è molto difficile. Recentemente (2019) Islim et al. hanno pubblicato uno studio in cui hanno raccolto 4.750 studi su meningiomi potendone utilizzare solo 20 che riuscivano ad avere sufficienti dati, raccogliendo così 2.130 casi di meningiomi incidentali⁽⁶⁾. Per questi, il motivo più frequente di esecuzione dell'imaging responsabile della scoperta delle lesioni in oggetto, era un disturbo neurologico non correlato alla lesione (14%), cefalea (13%), sintomi audiovestibolari (11%) e traumi cranici (10%). La maggior parte dei pazienti che hanno progredito clinicamente o radiologicamente, lo ha fatto entro 5 anni dalla diagnosi⁽⁶⁾. Yano et al. in una ampia review del 2006 ribadisce l'assenza di indicazioni al trattamento di que-

sti meningiomi⁽²⁶⁾. L'intervento alla diagnosi può portare a un inutile sovra-trattamento rischioso per mortalità e morbidità. Tra i trattamenti possibili la radiochirurgia ha una posizione di rilievo per i bassi tassi di mortalità e morbidità. In prospettiva sarebbe necessario utilizzare i dati raccolti finora per poter sviluppare un calcolatore di rischio e per individuare meglio le strategie di gestione⁽⁶⁾.

□ RACCOMANDAZIONI CONCLUSIVE

Meningiomi incidentali (cioè di riscontro occasionale e asintomatici): in un soggetto anziano, quando la neoplasia è asintomatica, senza effetto massa importante, se non presenta caratteristiche neuroradiologiche di malignità (assenza di iper-ostosi, assenza di osteolisi, margini netti, assenza di digitazioni o invasioni cerebrali, assenza di edema o invasione cerebrale), è indicato il follow-up clinico e neuroradiologico con RM encefalica con mezzo di contrasto a 4/6 mesi, poi a un anno, se stabile RM encefalica con mezzo di contrasto ogni 12 mesi per 5 anni, se stabile ogni 2 anni. In un soggetto giovane con segni indiretti di aggressività locale o edema importante anche se asinto-

matico in qualunque sede, soprattutto se in sede chirurgicamente non accessibile oppure lesioni localizzate in sedi a rischio in caso di crescita è possibile discussione e valutazione in ottica radiochirurgica. L'indicazione al trattamento viene posta in quelle lesioni in cui è stata documentata la crescita lesionale (si raccomanda di confrontare se possibile le immagini con lo studio più datato e in maniera volumetrica), in cui il meningioma sia diventato sintomatico (particolare attenzione a sintomi anche minori) o se sono comparse caratteristiche neuroradiologiche compatibili con una possibile evoluzione di aggressività della lesione, tenendo sempre conto anche delle possibili richieste e volontà del paziente. Il trattamento radiochirurgico nei meningiomi incidentali che diventano sintomatici trova indicazioni d'intervento al pari degli altri meningiomi, come descritto in letteratura.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Firsching RP, Fischer A, Peters R et al. Growth rate of incidental meningiomas. *J Neurosurg* 1990; 73 (4): 545-547.
2. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol* 2016; 17 (9): e383-391.
3. Hashiba T, Hashimoto N, Izumoto S et al. Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas. *J Neurosurg* 2009; 110 (4): 675-684.
4. Hayward R. VOMIT (victims of modern imaging technology) - an acronym for our times. *BMJ* 2003; 326: 1273.
5. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J et al. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology* 2004; 63 (6): 1133-1134.
6. Islim AI, Mohan M, Moon RDC et al. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol*. 2019; 142 (2): 211-221.
7. Jadid KD, Feychting M, Höjjer J et al. Long-term follow-up of incidentally discovered meningiomas. *Acta Neurochir* 2015; 157 (2): 225-230.
8. Kollová A, Liscák R, Novotný J Jr. et al. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107 (2): 325-336.
9. Liu Y, Li F, Wang C. Clinical features and surgical treatment of asymptomatic meningiomas. *Turk Neurosurg* 2015; 25 (1): 121-125.
10. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr. et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3016.
11. Nakamura M, Roser F, Michel J et al. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003; 53 (1): 62-70.
12. Nakasu S, Fukami T, Nakajima M et al. Growth pattern changes of meningiomas: long-term analysis. *Neurosurgery* 2005; 56 (5): 946-955.
13. Nakasu S, Onishi T, Kitahara S et al. CT Hounsfield Unit is a good predictor of growth in meningiomas. *Neurol Med Chir* 2019; 59 (2): 54-62.
14. Niino M, Yatsushiro K, Nakamura K et al. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68 (1): 25-28.
15. Nishizaki T, Ozaki S, Kwak T, Ito H. Clinical features and surgical outcome in patients with asymptomatic meningiomas. *Br J Neurosurg* 1999; 13 (1): 52-55.
16. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 1995; 83 (2): 222-224.
17. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 2011; 114 (5): 1250-1256.
18. Perry A. Meningiomas. In: RE McLendon, MK Rosenblum, DD Bigner (editors). *Russel and Rubinstein's Pathology of tumors of the nervous system* (7th edition) London (UK): Hodder Arnold, 2006: 427-474.
19. Rubin G, Herscovici Z, Laviv Y et al. Outcome of untreated meningiomas. *Isr Med Assoc J* 2011; 13 (3): 157-160.
20. Santacrose A, Walier M, Régis J et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012; 70 (1): 32-39.
21. Soon WC, Fountain DM, Koczyk K et al. Correlation of volumetric growth and histological grade in 50 meningiomas. *Acta Neurochir* 2017; 159 (11): 2169-2177.
22. Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113 (5): 1029-1035.
23. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D et al. Factors affecting outcome following treatment of patients with cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113 (5): 1087-1092.
24. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D et al. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J Neurosurg* 2010; 113 (5): 1036-1042.
25. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; 357 (18): 1821-1828.
26. Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006; 105 (4): 538-543.

Comunicazione

□ Radiochirurgia dei meningiomi spinali in singola e multipla sessione: un trattamento possibile Esperienza monoistituzionale e breve revisione della letteratura

M. MARCHETTI, V. PINZI, L. FARISELLI

*Unità di Radioterapia, Dipartimento di Neurochirurgia,
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

□ INTRODUZIONE

I tumori della colonna vertebrale e del midollo spinale sono lesioni rare. Nel loro complesso rappresentano circa il 15% delle neoplasie che coinvolgono il sistema nervoso centrale.

I meningiomi rappresentano dal 25 al 46% dei tumori primitivi spinali, hanno sede intradurale, extramidollare e sono in genere benigni⁽¹⁴⁾.

Originano dalle cellule capillari dell'aracnoide, in prossimità dell'emergenza delle radici nervose o, in alternativa, dai fibroblasti contenuti all'interno della dura o della pia madre. L'origine di questi tumori condiziona la sede di sviluppo, degli stessi, all'interno del canale spinale. Le lesioni saranno infatti laterali nel primo caso, ventrali o dorsali nel secondo.

Per quanto possano comparire ad ogni età, l'incidenza massima è fra quinta e la settima decade. Le donne sono maggiormente colpite (75-85%).

Nell'80% dei casi è affetto il tratto dorsale della colonna. Seguono, in ordine di frequenza, la colonna cervicale superiore e il forame magno. In tal caso non è infrequente il coinvolgimento dei nervi cranici bassi. Il tratto cervicale inferiore e la colonna lombo-sa-

crane sono localizzazioni relativamente infrequenti^(19,30,46-48).

Solitamente sono lesioni singole, ma nell'1-2% dei casi si possono avere multiple localizzazioni⁽³¹⁾.

Nella maggior parte dei casi i meningiomi sono completamente intradurali ma nel 10% dei casi possono avere uno sviluppo intra-extradurale o essere completamente extradurali⁽³⁰⁾.

La base d'impianto è spesso più estesa di quanto ci si possa aspettare. Calcificazioni intralesionali sono possibili. Nel caso dei meningiomi spinali il coinvolgimento dell'osso è estremamente raro, soprattutto in ragione della ben definita rappresentazione dello spazio epidurale in tale sede.

□ QUADRO DI PRESENTAZIONE E DIAGNOSI

I meningiomi sono caratterizzati da una crescita lenta. Al momento della diagnosi, spesso, i pazienti lamentano sintomi che possono risalire anche a 1-2 anni prima. Questi sintomi sono in genere dovuti alla compressione delle strutture nervose adiacenti e va-

Corrispondenza: Dr. Marcello Marchetti, Unità di Radioterapia, Istituto Neurologico C. Besta, via Celoria 11, 20133 Milano (MI), tel. +39-(0)2-23943210, fax +39-(0)2-23942462, e-mail: marcello.marchetti@istituto-besta.it

Neuroradiocirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 97-104.
Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

riano in ragione della sede di sviluppo del tumore. Si manifestano spesso come un comune mal di schiena, ma possono configurarsi come una complessa mielopatia o come una radicolopatia sensitivo-motoria^(12,13,15).

La diagnosi è in genere basata sulle immagini di Risonanza Magnetica (RM) in cui i meningiomi appaiono come isointensivi al midollo spinale sia nelle sequenze T1 che T2 di base e sono caratterizzati da una omogenea assunzione di mezzo di contrasto. La presenza del caratteristico “dural tail” aiuta a distinguerli dai neurinomi e dai neurofibromi rispetto ai quali peraltro tendono meno spesso a svilupparsi attraverso i forami di coniugazione^(10,13,22).

La diagnosi di certezza resta comunque quella istopatologica.

□ STRATEGIE TERAPEUTICHE

Le possibili strategie di trattamento dei meningiomi includono la chirurgia e la radioterapia.

La microchirurgia, di cui sicurezza ed efficacia sono ben documentate, rappresenta a tutt'oggi il trattamento d'elezione per questi tumori^(6,10,17,32,44,45). Va però considerato che, in alcuni casi, i pazienti sono tutt'altro che buoni candidati chirurgici a causa dell'età o delle coesistenti comorbidità, in ragione della natura ricorrente delle lesioni o della loro multicentricità. È inoltre da considerare che la chirurgia è gravata da un tasso di morbidità non trascurabile e spesso, poiché non è possibile ottenere un'asportazione radicale, non è da sola in grado di garantire un soddisfacente controllo locale di malattia. Il ruolo della radioterapia nel trattamento delle metastasi vertebrali è ormai consolidato, ma il midollo spinale ha una bassa tolleranza alle radiazioni e il rischio di mielopatia radio-indotta e di edema post-attinico è accertato. Proprio il rischio di mielopatia radio-indotta, stimato dello 0,2-5% alla dose convenzionale di 45 Gy in 22-24 frazioni, rappresenta il principale limite all'utilizzo delle dosi necessarie ad ottenere un controllo ottimale di questi tumori^(1,3,16,18,25,33,42).

La radiochirurgia che permette di limitare la dose agli organi a rischio appare di conseguenza come un'alternativa estremamente interessante. D'altro canto, l'efficacia e la sicurezza della radiochirurgia nel trattamento dei meningiomi intracranici appare oggi un dato di fatto^(2,5,34).

Sebbene i primi sistemi di radiochirurgia fossero “frame based” e quindi inadatti al trattamento di tu-

mori extracranici, lo sviluppo di sistemi guidati dalle immagini che non richiedono l'utilizzo di sistemi di riferimento rigidamente fissati al paziente, ha permesso di applicare questa tecnica anche in caso di lesioni spinali e vertebrali.

Considerate le potenzialità, l'utilizzo di questi sistemi per il trattamento dei tumori maligni della colonna si è presto sviluppato^(7,26-28,36,38,39).

Le tecniche di radiochirurgia per le lesioni benigne della colonna, inclusi i meningiomi, si sono invece sviluppate più lentamente. Infatti, probabilmente, la prognosi favorevole e la lunga aspettativa di vita dei pazienti affetti da queste lesioni rendono più che mai centrale la preoccupazione inerente la mielopatia radio-indotta che spesso è ritardata.

Ciò nonostante, la letteratura si è gradualmente arricchita di esperienze positive, tali da poter proporre oggi la radiochirurgia come un trattamento sicuro ed efficace anche nel caso di queste lesioni benigne della colonna^(8,9,20,40,41,43).

Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della radiochirurgia nei pazienti sottoposti a trattamento per uno o più meningiomi spinali.

□ MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso fra giugno 2004 e gennaio 2018, 21 pazienti (23 lesioni) sono stati sottoposti a trattamento radiochirurgico con Cyberknife per un meningioma spinale. L'età media al momento del trattamento è di 61 anni (range 39-81; mediana 62 anni). Diciotto dei pazienti analizzati sono di sesso femminile e solo 3 sono di sesso maschile.

Il trattamento è stato eseguito in 8 casi a livello cervicale, in 13 casi a livello dorsale e in 2 casi in sede lombare.

Due pazienti sono stati sottoposti a trattamento di più lesioni. In un caso il trattamento è stato effettuato simultaneamente, nel secondo caso i trattamenti sono stati effettuati a distanza di anni, per progressione radiologica di una seconda lesione.

Sedici dei 21 pazienti sono stati sottoposti a una pregressa chirurgia ed hanno pertanto una conferma istologica della diagnosi, in 5 casi la diagnosi è stata esclusivamente radiologica.

Nessuno dei pazienti analizzati era stato, al momento del trattamento, sottoposto ad altra radioterapia.

I pazienti sono stati sottoposti a trattamento per residuo, recidiva o perché l'asportazione era controindi-

cata. In nessun caso erano presenti evidenti segni di instabilità vertebrale o deficit neurologici rapidamente progressivi.

In tutti i casi una blanda terapia steroidea (Desametasone fosfato 4-8 mg i.m.) è stata somministrata, a scopo profilattico, nel periodo del trattamento.

■ **TRATTAMENTO.** Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento radiochirurgico con apparecchiatura dedicata (Cyberknife). In tutti i casi il bersaglio del trattamento (Planning Target Volume: PTV) e gli organi a rischio sono stati delineati su immagini TC e RM a strato sottile. Per quanto concerne le immagini RM sono state usate sequenze a lungo tempo di rilascio (T2) per la definizione volumetrica del midollo e sequenze T1 con mezzo di contrasto (in alcuni casi con soppressione del grasso) per la definizione del volume tumorale.

Il PTV è stato definito, in tutti i casi, come il volume tumorale senza margini.

Le dosi di trattamento sono derivate dalla più vasta esperienza nel trattamento delle lesioni intracraniche e dalla radioterapia convenzionale. La dose di prescrizione è stata comunque adattata al volume delle lesioni e alla tolleranza del midollo spinale. Per quanto concerne la dose al midollo, nei trattamenti in singola frazione, in genere si è cercato di non superare i 10 Gy su di un volume di midollo non superiore a 0,25 cc. Nei casi in cui non è stato possibile rispettare questo limite, si è optato per un trattamento in multipla sessione. In caso di trattamento in 5 frazioni (5 giorni consecutivi) la dose al midollo è stata contenuta al di sotto dei 22,5 Gy, sempre su un volume inferiore ai 0,25 cc. In tutti i casi, l'isodose di prescrizione ha compreso almeno il 95% del volume tumorale. Un esempio di piano di trattamento è rappresentato in Figura 1.

Sino al giugno 2006, in caso di lesione cervicale alta (sino a C3) il sistema di tracciamento delle lesioni è stato basato sul riconoscimento di reperi ossei del cranio (Skull Tracking System) ed i pazienti sono stati trattati con una maschera di immobilizzazione personalizzata, in materiale termoplastico. Le lesioni cervicali basse, dorsali e lombo-sacrali, sono state tracciate basandosi sul riconoscimento di markers aurei, impiantati (3 pazienti) e tramite software dedicato (Spine Tracking System). Dopo tale data, è stato utilizzato il sistema di tracciamento X-Sight™.

La tecnica di trattamento è stata precedentemente descritta in dettaglio⁽²⁰⁾.

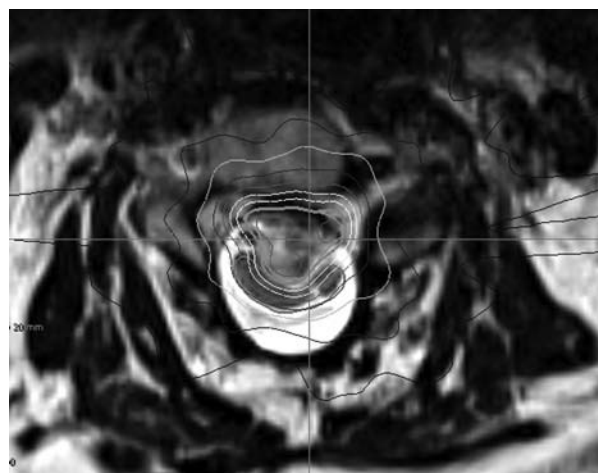


Figura 1. Meningioma ventrale di C4-C5 che determina una discreta compressione del midollo. La lesione è contornata e le principali isodosi di riferimento sono rappresentate.

■ **FOLLOW-UP.** Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up radiologico mediante RM. La valutazione del controllo locale è stata principalmente basata sulle immagini T1 post-contrasto.

La risposta radiologica è stata definita come segue:

- risposta completa (Complete Response: CR): completa scomparsa della lesione, sulle immagini RM;
- risposta parziale (Partial Response: PR): riduzione significativa della lesione rispetto alle immagini pre-trattamento;
- progressione di malattia (Progression Disease: PD): in caso di qualunque aumento della lesione rispetto alle immagini pre-trattamento. In caso di precedente riduzione è stato considerato come progressione di malattia, un aumento della lesione tale da ricondurre la lesione stessa almeno al volume che la lesione aveva al momento del trattamento;
- stabilità di malattia (Stable Disease: SD): ogni altro caso.

□ **RISULTATI**

Tutti i pazienti analizzati sono stati sottoposti a trattamento radiochirurgico.

Al momento della presente analisi, tutti i pazienti con l'eccezione di uno sono vivi. Un paziente è deceduto per cause non connesse al trattamento o alla lesione trattata.

Il tempo medio di osservazione, complessivo, è di 66 mesi (range: 4-147 mesi; mediana 58 mesi).

❑ RADIOCHIRURGIA IN SINGOLA SESSIONE

Sette pazienti sono stati sottoposti a trattamento radiochirurgico in singola frazione (Single session RadioSurgery: sRS).

Il volume medio di trattamento è stato di 1,2 cc (range: 0,4-2,7 cc; mediana 1 cc). La dose media di trattamento è stata di 11,9 Gy (range: 10-13 Gy; mediana 12 Gy) prescritta ad una isodose mediana dell'80% (range: 73-81%). L'indice di conformalità mediano (New Conformity Index: NCI) è stato di 1,53. L'indice di omogeneità mediano (Homogeneity Index: HI) è stato di 1,25.

La media della dose massima ricevuta dal midollo è stata di 12,42 Gy (range: 10,98-13,80 Gy; mediana 12,80).

Dopo un follow-up medio di 62 mesi (range: 4-131 mesi; mediana 47 mesi), 1 paziente (14,3%) ha evidenziato una progressione di malattia, 2 pazienti (28,6) una risposta parziale e 4 pazienti (57,1%) una stabilità radiologica di malattia.

❑ RADIOCHIRURGIA IN MULTIPLA SESSIONE

Quattordici pazienti (16 tumori) sono stati trattati con radiochirurgia in multipla sessione (Multisession RadioSurgery: mRS).

Il volume medio di trattamento è stato di 6,7 cc (range: 0,07-25 cc; mediana 2,3 cc). La dose media di trattamento è stata di 23 Gy (range: 19-25 Gy; mediana 23,3 Gy), somministrata in 4-6 frazioni (in giorni consecutivi) e prescritta ad una isodose mediana dell'80% (range: 68-83%). L'indice di conformalità mediano (NCI) è stato di 1,70. L'indice di omogeneità (HI) è stato di 1,25.

La media della dose massima al midollo per i pazienti trattati con 4 frazioni è stata di 19,75 Gy (range: 11,12-23,16 Gy; mediana 20,37 Gy). La media della dose massima al midollo per i pazienti trattati con 5 frazioni è stata di 21,62 Gy (range: 18,00-26,64 Gy; mediana 21,52 Gy). L'unico paziente trattato con 6 frazioni ha ricevuto una dose massima puntuale al midollo di 26,00 Gy.

Il follow-up medio, in questo gruppo di pazienti è di 68 mesi (range: 10-147 mesi; mediana 58 mesi).

La valutazione delle immagini (RM) di controllo ha documentato la progressione di malattia in 3 casi (18,7%); la parziale riduzione del meningioma in 4 casi (25%) e la stabilità in 9 casi (56,3%).

❑ RISULTATI CLINICI E TOSSICITÀ

Il quadro neurologico dei pazienti si è in genere mantenuto stabile.

Una paziente trattata nel 2015, dopo rifiuto alla chirurgia, per progressione di un residuo di meningioma a livello di D10 (12,7 cc) con una dose di 20 Gy alla isodose di riferimento dell'83%, somministrati in 4 frazioni, ha evidenziato un possibile moderato peggioramento della preesistente paraparesi. Le delicate condizioni psicologiche della paziente rendono però di difficile valutazione il quadro e potrebbero aver influito negativamente sul quadro (deficit da disuso).

Il dolore dove presente nel medio-lungo termine si è sempre dimostrato responsivo al trattamento.

In nessun caso la tossicità da trattamento è stata tale da richiedere ospedalizzazione e/o terapie chirurgiche. Per un aumento transitorio del dolore a distribuzione radicolare è stato talvolta necessario prolungare o reimpostare (se già interrotta) la terapia steroidea, comunque con dosi non superiori a 8 mg/die di desametasone fosfato.

❑ DISCUSSIONE

I meningiomi spinali sono lesioni rare ciò non di meno il loro trattamento, considerati gli intimi rapporti che tali lesioni contraggono con il midollo spinale e talora la difficoltà di accesso, rappresenta di sovente una vera e propria sfida per i clinici.

L'asportazione microchirurgica completa di queste lesioni dovrebbe essere considerata il trattamento di riferimento, ma la radicalità non è sempre perseguibile e la morbidità post-chirurgica risulta, almeno in alcune serie, degna di nota^(4,12,23,24,32,37).

Inoltre, molti pazienti non sono buoni candidati chirurgici a causa delle possibili comorbidità o semplicemente per l'età.

Per queste ragioni e per questi pazienti, la radiochirurgia rappresenta un trattamento di estremo interesse. Le più recenti revisioni della letteratura hanno, peraltro, sancito il ruolo di tale trattamento per la controparte intracranica di queste lesioni^(2,5,34).

La mancanza di sistemi dedicati, sviluppati solo relativamente di recente, e le preoccupazioni inerenti la mielotossicità post-attinica sono probabilmente alla base del ritardo nello sviluppo della radiochirurgia.

Questo è tanto più vero in caso di pazienti come quelli affetti da meningioma spinale che in considerazione della prognosi "quod vitam" estremamente favore-

Autori	Meningiomi (lesioni totali)	FU medio (mesi)	Medio volume (Range) (cc)	Sistema	Dose di prescrizione media Range (Gy)	Frazioni	Controllo locale (%)	Tossicità
<i>Gerszten et al.</i> 2008 ⁽⁸⁾	13 (73)	37	4,9 (0,8-16)	CK	21,25 (17,5-25)	1	100	1 paziente
<i>Sachdev et al.</i> 2011 ⁽⁴⁰⁾	32 (103)	33	3,03 (0,14-11,5)	CK	20,6 (16-30)	1-5	100	1 sindrome di Brown- Sequard transitoria
<i>Gerszten et al.</i> 2012 ⁽⁹⁾	8 (40)	26 (mediano)	5,1 (0,37-94,5)	Synergy	sRS 14 (11-17) mRS 18-21	1 (o 3)	100	0
<i>Marchetti et al.</i> 2013 ⁽²⁰⁾	13 (21)	43	5,2 (0,5-17,7)	CK	sRS 11,6 (10-12) mRS 22,7 (18,5-25)	1-6	100 (25% PR)	0
<i>Serie attuale</i>	23	66	5,07 (0,07-25)	CK	sRS 11,9 (10-13) mRS 23 (19-25)	1-6	80	Solo transitorie

Tabella 1. Principali parametri di trattamento e risultati dei maggiori studi pubblicati e della presente serie. *Legenda:* CK = Cyberknife; mRS = radiocirurgia in multipla sessione; PD = progressione di malattia; PR = risposta parziale; SD = malattia stabile; sRS = radiocirurgia in singola sessione.

vole, avrebbero maggiori possibilità di sviluppare una tossicità midollare. Tale tossicità può infatti essere anche estremamente ritardata, secondo alcuni Autori potrebbe svilupparsi anche oltre i 24 mesi post trattamento^(8,11,21,35).

Dati relativamente recenti hanno almeno in parte mitigato queste apprensioni.

Kirkpatrick et al.⁽¹⁶⁾ in ambito del progetto Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) hanno stimato, per i trattamenti radiocirurgici, un rischio di mielopatia < 1% per una dose massima al midollo spinale inferiore ai 13 Gy se somministrata in un'unica frazione e inferiore ai 20 Gy se somministrata in 3 frazioni. Tuttavia gli stessi Autori concludono che i dati attuali sono insufficienti per calcolare un'effettiva relazione di tipo dose/volume relativa allo sviluppo di mielopatia per i trattamenti radiocirurgici sia in singola che in multipla sessione.

Gibbs et al. nel 2009⁽¹¹⁾ hanno riportato 6 casi di mielo-tossicità su oltre 1000 pazienti sottoposti a radiocirurgia spinale (lesioni benigne e maligne). Di particolare interesse il fatto che solo 3 di questi pazienti hanno ricevuto una dose al midollo considerevolmente superiore alla media.

Sulla base delle osservazioni neuro-patologiche, gli Autori ipotizzano che la mielopatia sia mediata da un danno della sostanza bianca e contemporaneamente, della vascolarizzazione locale. Di comune riscontro appaiono infatti la demielinizzazione, la necrosi, l'aumento della vascolarizzazione, le teleangectasie, la degenerazione ialina, gli aspetti di tipo vasculitico,

l'essudazione di fibrina, le trombosi e l'edema. Gli Autori concludono la loro analisi sottolineando la bassa incidenza di complicanze del trattamento radiocirurgico delle lesioni spinali (< 0,6%) e indicando che, per quanto una precisa relazione dose/volume per la mielo-tossicità sia ancora da definire, la limitazione del volume di midollo irradiato può contribuire a ridurre i rischi di una sua esposizione.

Infine in una recente revisione di pazienti sottoposti a re-irradiazione del midollo è stato indicato un valore cut-off della Biologically Effective Dose (BED) al di sotto del quale non si avrebbe mielopatia. In tale studio, infatti, nessuno dei pazienti trattati con BED₂ cumulativa inferiore a 102 Gy (BED₃ 85 Gy) ha sviluppato segni o sintomi riferibili a tossicità midollo-correlata. Secondariamente, gli Autori hanno documentato l'assenza di tossicità in caso di intervallo, fra i trattamenti, superiore ai 2 anni⁽²⁹⁾.

In attesa di dati meglio definiti riguardo la tolleranza del midollo, le prime esperienze cliniche sembrano confermare l'efficacia e la sicurezza della radiocirurgia per trattare i meningiomi spinali. Le principali esperienze cliniche nel trattamento dei meningiomi spinali sono riportate in Tabella 1.

Nel 2011 il gruppo della Stanford University ha pubblicato la propria esperienza nel trattamento radiocirurgico sia in singola che multipla sessione, di 103 lesioni spinali benigne intradurale extramidollari fra cui 32 erano meningiomi⁽⁴⁰⁾. Il volume medio dei meningiomi trattati è 3,03 cc (0,14-11,5 cc) e la dose media è di 20,6 Gy (16-30 Gy) somministrata in 1-5 frazioni. Dopo un periodo medio di osservazione di

33 mesi (range: 6-87 mesi; mediana 29 mesi) nessuno dei meningiomi trattato è andato incontro a progressione (47% stabile; 53% ridotto). Neurologicamente il 91% dei pazienti si è dimostrato stabile o migliorato.

Gerstzen et al. nel 2008 hanno riportato un'esperienza simile che includeva 13 meningiomi, tutti trattati con radiochirurgia in singola frazione⁽⁸⁾. Il Volume medio dei meningiomi trattati è in questo caso di 4,9 cc (0,8-16 cc) con una dose media di prescrizione di 21,25 Gy (17,5-25 Gy). Gli Autori dopo un follow-up medio di 37 mesi (8-71 mesi) non hanno riportato casi di progressione radiologica dei meningiomi trattati. In un caso è stata osservata una transitoria sindrome di Bown-Sequard.

In una precedente esperienza⁽²⁰⁾ il nostro gruppo ha riportato i risultati del trattamento di 21 lesioni benigne intradurali, extramidollari, della colonna, fra cui 13 erano meningiomi. Dopo un periodo medio di osservazione di 43 mesi (32-73 mesi) nessuna delle lesioni trattate ha mostrato una progressione volumetrica ed i pazienti hanno in genere presentato condizioni neurologiche preservate o migliorate.

Gerszten et al nel 2012 ha riportato un'esperienza differente dalla precedente (diversa tecnologia utilizzata), ma con risultati simili⁽⁹⁾.

Il presente studio conferma l'efficacia della radiochirurgia nel trattamento dei meningiomi spinali. Dopo un follow-up medio superiore ai 5 anni il tasso di controllo dei tumori si mantiene infatti superiore all'80%, valore non lontano da quanto riportato nelle esperienze di trattamento dei meningiomi intracranici. Le condizioni neurologiche dei pazienti si sono in genere mantenute. Il rischio di tossicità si è confermato estremamente contenuto e quando si è sviluppata la tossicità si è manifestata esclusivamente con un aumento del dolore e con un disturbo della sensibilità per lo più transitorio.

□ CONCLUSIONI

I risultati del presente studio confermano l'efficacia del trattamento radiochirurgico dei meningiomi spinali. Benché il tasso di controllo nel lungo periodo appaia leggermente inferiore a quanto precedentemente riportato, questo si mantiene comunque a livelli comparabili con quanto riportato per il trattamento di analoghe lesioni in sede intracranica.

Di fatto, il trattamento radiochirurgico si conferma come una valida alternativa per il trattamento dei meningiomi spinali, per lo meno nel caso di pazienti non

suscettibili di asportazione chirurgica, per i residui postchirurgici o in caso di recidiva.

Il miglioramento delle conoscenze in merito alla tolleranza del midollo spinale alle radiazioni come il miglioramento delle tecniche neuroradiologiche per la corretta definizione del volume bersaglio sono punti di estrema attualità nello sforzo di implementare l'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti

□ BIBLIOGRAFIA

1. Abbatucci JS, Delozier T, Quint R, Roussel A, Brune D. Radiation myelopathy of the spinal cervical cord: time, dose and volume factors., *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 4 (3-4): 239-248.
2. Biau J, Khalil T, Verrelle P, Lemaire JJ. Fractionated radiotherapy and radiosurgery of intracranial meningiomas. *Neurochirurgie* 2018; 64 (1): 29-36.
3. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21 (1): 123-35.
4. Cohen-Gadol AA, Zikel OM, Koch CA, Scheithauer BW, Krauss WE. Spinal meningiomas in patients younger than 50 years of age: a 21-year experience. *J Neurosurg* 2003; 98 (3): 258-263.
5. Cohen-Inbar O, Lee CC, Sheehan JP. The Contemporary Role of Stereotactic radiosurgery in the treatment of meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27 (2): 215-228.
6. Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R. Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature. *Surg Neurol* 2004; 61 (1): 34-44.
7. Degen JV, Gagnon GJ, Voyadzis JM, McRae DA, Lunsden M, Dieterich S et al. Cyberknife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine* 2005; 2 (5): 540-549.
8. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, McCue KJ, Quinn AE. Radiosurgery for benign intradural spinal tumors. *Neurosurgery* 2008; 62 (4): 887-895.
9. Gerszten PC, Quader M, Novotny J, Flickinger JC. Radiosurgery for benign tumors of the spine: clinical experience and current trends. *Technol Cancer Res Treat* 2012; 11 (2): 133-139.
10. Gezen F, Kahraman S, Canakci Z, Bedük A. Review of 36 cases of spinal cord meningioma. *Spine* 2000; 25 (6): 727-731.
11. Gibbs IC, Patil C, Gerszten PC, Adler JR Jr, Burton SA. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009; 64 (2): 67-72.
12. Gottfried ON, Gluf W, Quinones-Hinojosa A, Kan P, Schmidt MH. Spinal meningiomas: surgical management and outcome. *Neurosurg Focus* 2003; 14 (6): e2.

13. Hentschel SJ, McCutcheon IE. Intradural extramedullary spinal tumors: In: CA Dickman, MG Fehlings, ZL Gokaslan (editors). *Spinal column and spinal column tumors: principles and practice*. New York (USA): Thieme Medical Publishers, 2006: 335-348.
14. Helseth A, Mork SJ. Primary intraspinal neoplasms in Norway, 1955 to 1986. A population-based survey of 467 patients. *J Neurosurg* 1989; 71 (6): 842-845.
15. King AT, Sharr MM, Gullan RW, Bartlett JR. Spinal meningiomas: a 20-year review. *Br J Neurosurg* 1998; 12 (6): 521-526.
16. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl.): S42-49.
17. Klekamp J, Samii M. Surgery of spinal nerve sheath tumors with special reference to neurofibromatosis. *Neurosurgery* 1998; 42 (2): 279-290.
18. Kopelson G, Linggood RM, Keinman GM, Doucette J, Wang CC. Management of intramedullary spinal cord tumors. *Radiology* 1980; 135 (2): 473-479.
19. Levy WJ, Bay J, Dohn DF. Spinal cord meningioma. *J Neurosurg* 1982; 57 (6): 804-812.
20. Marchetti M, De Martin E, Milanesi I, Fariselli L. Intradural extramedullary benign spinal lesions radiosurgery. Medium- to long-term results from a single institution experience. *Acta Neurochir*. 2013;155(7):1215-1222.
21. Marcus RB Jr., Million R. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (1): 3-8.
22. Matsumoto S, Hasuo K, Uchino A, Mizushima A, Furukawa T, Matsuura Y, et al. MRI of intradural extramedullary spinal neurinomas and meningiomas. *Clin Imaging*. 1993; 17 (1): 46-52.
23. McCormick P. Surgical management of dumbbell and paraspinal tumors of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurgery* 1996; 38 (1): 67-74.
24. McCormick P. Surgical management of dumbbell tumors of the cervical spine. *Neurosurgery* 1996; 38 (2): 294-300.
25. McCunniff AJ, Liang MJ. Radiation tolerance of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16 (3): 675-678.
26. Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J. Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (1): 162-167.
27. Murphy MJ, Adler JR, Bodduluri M, Dooley J, Forster K, Hai J et al. Image guided radiosurgery for the spine and pancreas. *Comput Aided Surg* 2000; 5 (4): 278-288.
28. Murphy MJ, Chang S, Gibbs I, Le QT, Martin D, Kim D. Image guided radiosurgery in the treatment of spinal metastases. *Neurosurg Focus* 2001; 11 (6): 1-7.
29. Nieder C, Grosu AL, Andrasschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (3): 851-855.
30. Nittner K. Spinal meningiomas, neurinomas and neurofibromas, and hourglass tumours. In: PH Vinken, GW Bruyn (editors). *Handbook of clinical neurology*. New York (USA): Elsevier, 1976: 177-322.
31. Okazaki H. *Fundamentals of neuropathology*. New York (USA): Igaku-Shoin, 1983.
32. Parsa A, Lee J, Parney I, Weinstein P, McCormick M, Ames C. Spinal cord and intradural-extraparenchymal spinal tumors: current best care practices and strategies. *J Neurooncol* 2004; 69 (1-3): 291-318.
33. Phillips TL, Buschke F. Radiation tolerance of the thoracic spinal cord. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969; 105 (3): 659-664.
34. Pinzi V, Biagioli E, Roberto A, Galli F, Rizzi M, Chiappa F et al. Radiosurgery for intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 113: 122-134.
35. Rampling R, Symonds P. Radiation myelopathy. *Curr Opin Neurol* 1998; 11 (6): 627-632.
36. Romanelli P, Schaal DW, Adler JR. Image-guided radiosurgical ablation of intra- and extra-cranial lesions. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5 (4): 421-428.
37. Roux F, Nataf F, Pinaudeau M, Borne G, Devaux B, Meder J. Intraspinal meningiomas: review of 54 cases with of poor prognosis factors and modern therapeutic management. *Surg Neurol* 1996; 46 (5): 458-463.
38. Ryu S, Fang Yin F, Rock J, Zhu J, Chu A, Kagan E et al. Image guided and intensity modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis. *Cancer* 2003; 97 (8): 2013-2018.
39. Ryu SI, Chang SD, Kim DH, Murphy MJ, Le QT, Martin DP et al. Image guided hypo-fractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions. *Neurosurgery* 2001; 49 (4): 838-846.
40. Sachdev S, Dodd RL, Chang SD, Soltys SG, Adler JR, Luxton G et al. Stereotactic radiosurgery yields long-term control for benign intradural, extramedullary spinal tumors. *Neurosurgery* 2011; 69 (3): 533-539.
41. Sahgal A, Chou D, Ames C, Ma L, Lamborn K, Huang K et al. Image-guided robotic stereotactic body radiotherapy for benign spinal tumors: the University of California San Francisco preliminary experience. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6 (6): 595-604.
42. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31(5): 1093-1112.
43. Selch MT, Lin K, Agazaryan N, Tenn S, Gorgulho A, DeMarco JJ et al. Initial clinical experience with image-guided linear accelerator-based spinal radiosurgery for treatment of benign nerve sheath tumors. *Surg Neurol* 2009; 72 (6): 668-674.
44. Seppala M, Haltia M, Sankila R, Jääskeläinen J, Heiska-

- nen O. Long-term outcome after removal of spinal neurofibroma. *J Neurosurg* 1995; 82 (4): 572-577.
45. Seppala M, Haltia M, Sankila R, Jääskeläinen J, Heiskanen O. Long term outcome after removal of spinal schwannoma: a clinicopathological study of 187 cases. *J Neurosurg* 1995; 83 (4): 621-626.
46. Sloof JL, Kernohan JW, MacCarthy CS. Intramedullary tumours of the spinal cord and the filum terminale. Philadelphia (USA): WB Saunders Company, 1964.
47. Solero CL, Fornari M, Giombini S. Spinal meningiomas: review of 174 operated cases. *Neurosurgery* 1989; 25 (2): 153-160.
48. Stein BM, Leeds NE, Taveras JM. Meningiomas of the foramen magnum. *J Neurosurg* 1963; 20: 740-751.

Comunicazione

□ **Il trattamento radiochirurgico del meningioma intracranico mediante LINAC**

F. LUPIDI*, P. RICCI*◇, P. CAVAZZANI*, G. COSCIA**, V. FONTANA***, F. GRILLO RUGGIERI◇

* SSC di Radiochirurgia Stereotassica, Ente Ospedaliero Ospedali "Galliera", Genova

** SC di Fisica Sanitaria, Ente Ospedaliero Ospedali "Galliera", Genova

*** Unità di Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico "S. Martino", Genova

◇ SC di Radioterapia, Ente Ospedaliero Ospedali "Galliera", Genova

□ **INTRODUZIONE**

Negli ultimi decenni la radiochirurgia stereotassica ha avuto un crescente impiego nel trattamento dei meningiomi intracranici^(5,9); tale metodica ha mostrato ottimi risultati in termini di controllo della crescita tumorale e basse percentuali di complicazioni. La maggior parte delle serie pubblicate concernono la radiochirurgia mediante Gamma Knife (GK) e, più recentemente, Cyberknife. Meno fiorente è la letteratura inerente trattamenti in singola seduta con LINAC (LINear ACcelerator) dedicato.

In questo studio abbiamo valutato retrospettivamente i risultati della nostra esperienza di radiochirurgia mediante LINAC, eseguita in singola seduta, su meningiomi cerebrali benigni.

□ **MATERIALI E METODI**

Da maggio 1997 a maggio 2018 sono stati trattati 170 pazienti (37 maschi e 133 femmine) affetti da meningioma cerebrale, per un totale di 181 lesioni. L'età mediana era 67 anni (intervallo 25-85 anni). Tutti i

pazienti avevano un periodo di osservazione disponibile di almeno sei mesi. La radiochirurgia costituiva il trattamento primario nel 59,7% dei casi, mentre nel 40,3% dei casi era stata preceduta da intervento chirurgico. Sono stati reclutati solo pazienti con meningioma benigno; nei casi non verificati chirurgicamente, il meningioma è stato considerato tale sulla base di criteri neuroradiologici⁽³⁾. Il volume medio del bersaglio era 6,58 cc (intervallo 0,8-24,0 cc; deviazione standard $\pm$ 5,0 cc). La sede del meningioma era: falce/parasagittale nel 23,8% dei casi, convessità 17,7%, seno cavernoso 12,2%, tentorio/seno laterale 10,5%, fossa cranica posteriore 22,0%, altre sedi 13,8%. Il 34,1% dei pazienti presentava una sintomatologia neurologica al momento del trattamento. La procedura è stata precedentemente descritta: brevemente, la radiochirurgia era praticata in singola seduta, con posizionamento di casco stereotassico; fino ad agosto 2002 sono stati utilizzati il casco di Leksell®, il sistema di pianificazione Plato® Nucletron™, ed il LINAC 6 MV (600 C Varian™) con collimatori conici; da settembre 2002 sono stati utilizzati il casco BrainLab™, i sistemi di pianificazione BrainScan® ed iPlan®, il microMultiLeaf Collimator (mMLC) BrainLab™; sono

Corrispondenza: Francesco Lupidi, SSC di Radiochirurgia Stereotassica, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Mura delle Cappuccine 14, 16128 Genova (GE), Italia, tel. +39-(0)10-5634573, fax +39(0)10-5634571, e-mail: francescolupidi@hotmail.com

Neuroradiocirurgia stereotassica nei meningiomi (Atti a cura di A. Nicolato, R. Foroni, M. Longhi, P. Picozzi, E. Motti): 105-108. Proceedings SNO: Teaching Course: "Il trattamento di Neuroradiocirurgia Stereotassica nei meningiomi: stato dell'arte" - LIX Congresso Nazionale SNO, 8 maggio 2019, Stresa (VB).

Copyright © 2019 by new Magazine edizioni s.r.l., Trento, Italia. www.newmagazine.it

ISBN: 978-88-8041-121-5

stati impiegati usualmente 5 archi dinamici, in 9 casi è stata eseguita tecnica Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)⁽¹⁾. La dose mediana prescritta all'isocentro era 16,0 Gy (intervallo 12,7-21,0 Gy), con copertura in periferia usualmente all'80% della dose prescritta. Il controllo della crescita tumorale è stato valutato su esami neuroradiologici seriati RM o TC, classificando la risposta volumetrica secondo i criteri Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)⁽⁹⁾. La probabilità di sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival: PFS) a 3, 5 e 10 anni dal trattamento è stata stimata utilizzando la metodologia di Kaplan-Meier. Per fornire una misura della differenza in PFS tra le categorie dei fattori prognostici è stato stimato il rapporto tra tassi di progressione (Hazard Ratio: HR), la cui significatività statistica è stata saggiata attraverso il log-rank test. Infine, il livello di precisione delle stime di rischio (PFS e HR) ottenute è stato valutato attraverso l'intervallo di confidenza al 95% (95% Confidence Interval: CI).

□ RISULTATI

Il periodo di osservazione mediano era 32,7 mesi (intervallo 6 mesi - 18,2 anni). All'ultima osservazione il controllo della crescita tumorale era complessivamente del 95,0%, con una stabilità volumetrica del meningioma nel 66,3% delle lesioni trattate. Una progressione di malattia si verificava in 9 casi (5,0%). PFS era 98% a 3 anni (95% CI = 0,93-0,99), 94% a 5 anni (95% CI = 0,85-0,98) e 87% a 10 anni (95% CI = 0,70-0,94) (Figura 1). L'evento progressione si verificava con maggiore frequenza nei pazienti precedentemente sottoposti ad intervento chirurgico, in maniera statisticamente significativa (HR 5,23; 95% CI = 1,08-25,4; p: 0,022) (Figura 2). Tale evento risultava inoltre più frequente nel gruppo di pazienti trattati prima del 2010 (HR 5,67; 95% CI = 1,06-30,3; p: 0,028).

In due pazienti, sottoposti ad intervento chirurgico in seguito alla progressione, occorsa a distanza di 7 e 12 anni dalla radiochirurgia, l'esame istologico documentava un meningioma di grado II secondo World Health Organization (WHO): nel primo caso, il meningioma era stato diagnosticato grado I alla prima operazione; nel secondo caso, il meningioma non era stato verificato.

Complicazioni persistenti all'ultima osservazione si sono verificate in 9 casi (5,3% dei pazienti); si è trattato di edema post-attinico, che ha comportato una

sintomatologia neurologica resistente alla terapia steroidea; un caso di radionecrosi sintomatica è stato trattato chirurgicamente. Vi era una relazione lineare significativa tra l'aumentare della dose prescritta ed il rischio di complicazioni (Odds Ratio: OR = 1,47; 95% CI = 1,01-2,15; p = 0,046); ogni incremento di un Gy della dose prescritta comportava, nella popolazione in oggetto, un aumento di 0,5 volte della probabilità di avere effetti avversi.

□ DISCUSSIONE

La radiochirurgia ha ormai un ruolo consolidato nel trattamento dei meningiomi di dimensioni medio-piccole e ad elevato rischio chirurgico; pur in assenza di un livello di evidenza 1, i risultati sinora pubblicati su un rilevante numero di pazienti appaiono favorevoli^(5,8,9).

In uno studio multicentrico, Santacroce ha riportato su 4585 meningiomi trattati con GK un controllo della crescita tumorale del 92,5%, con un periodo di osservazione mediano di 63 mesi; la PFS era 95,2% e 88,6% rispettivamente a 5 e 10 anni⁽¹⁰⁾. In un recente lavoro pubblicato da Kondziolka su 268 pazienti con lungo periodo di osservazione, il tasso di controllo a 20 anni è risultato dell'87,2%; veniva confermata dunque una stabilità duratura della risposta al trattamento⁽⁶⁾.

Le casistiche di radiochirurgia sui meningiomi con LINAC sono meno numerose. Friedman aveva eseguito una analisi retrospettiva su 210 pazienti con un periodo di osservazione di almeno 24 mesi: per i tumori di grado I il controllo locale attuariale era 96% a 5 anni⁽⁴⁾. In serie di meningiomi del basiscranio trattati con LINAC, sono stati riportati un controllo della crescita tumorale del 95% con periodo di osservazione mediano di 26 mesi, ed un controllo attuariale a 5 anni del 98%^(12,14).

El-Kathib et al. nel 2015 hanno pubblicato una serie di meningiomi tipici con un lungo periodo di osservazione (mediana 12 anni): il controllo della crescita tumorale era ottenuto nel 95,2% dei casi, con riduzione volumetrica della lesione nel 44,6%; la PFS era 92% a 5 anni, 89% sia a 10 che a 15 anni; la PFS risultava significativamente migliore per i pazienti non precedentemente operati⁽²⁾.

L'incidenza riportata di complicazioni dopo radiochirurgia per meningioma varia dal 2,5% al 23%⁽⁸⁻¹⁰⁾. Vari fattori sono stati correlati al verificarsi di eventi avversi come il volume della lesione, la dose pre-

scritta, la sede della neoplasia (parafalcina/parasagitale)^(7,11,13). Unger ha trovato che la radiocirurgia stereotassica in singola seduta aveva un aumentato rischio di edema post-trattamento rispetto alla radiocirurgia frazionata⁽¹³⁾.

Nel nostro studio abbiamo incluso solo pazienti affetti da meningioma di grado I oppure non verificati, ma con caratteristiche radiologiche di tumore benigno. Pur avendo casi con lungo periodo di osservazione, il tempo mediano era inferiore a tre anni. I risultati nella nostra serie, in termini di controllo complessivo della crescita tumorale, sono sovrapponibili alle casistiche radiochirurgiche relative al LINAC e comparabili alle serie GK.

Anche nella nostra esperienza, la PFS è risultata migliore nei pazienti in cui la radiocirurgia costituiva il trattamento primario. La progressione era più frequente nel gruppo di pazienti trattati prima del 2010: ciò può essere correlato principalmente al più lungo periodo di osservazione, ma vanno anche considerati il miglioramento tecnologico e la maggiore esperienza del team radiochirurgico nel corso degli anni.

La maggior parte delle lesioni, sulla base dei criteri di valutazione adottati, è apparsa volumetricamente stabile all'ultima osservazione; la minore percentuale di riduzione volumetrica del meningioma, rispetto ai dati riportati in letteratura, è probabilmente imputabile al breve intervallo mediano di tempo trascorso dal trattamento.

In due pazienti, alla progressione occorsa a 7 e 12 anni dal trattamento, veniva diagnosticato un grado istologico più elevato del meningioma; alla luce di tale evento, pur essendo infrequente, è consigliabile mantenere una osservazione seriata anche in presenza di stabilità volumetrica dopo 5 anni trascorsi dalla radiocirurgia.

Nella nostra serie, eventi avversi si sono verificati nel 5,3% dei pazienti, dato comparabile alle casistiche radiochirurgiche più numerose; la dose prescritta è risultata l'unico fattore relato al verificarsi di complicazioni.

Un possibile bias del nostro studio è costituito dalla selezione dei pazienti; non sono stati inclusi i casi sottoposti a trattamenti frazionati (ad esempio, pazienti con meningioma in contiguità con le vie ottiche).

CONCLUSIONI

In attesa di ulteriori studi con lunghi periodi di osservazione e dell'esito dei trials clinici, la nostra espe-

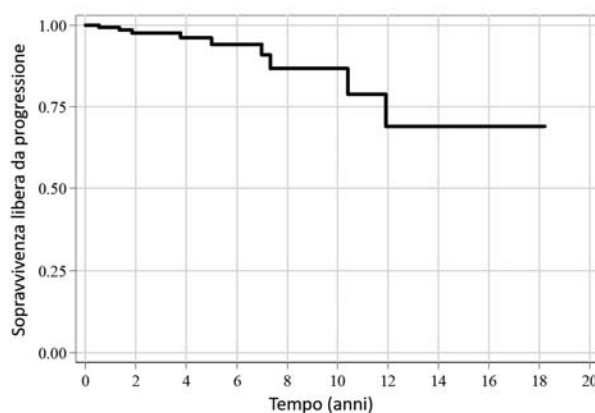


Figura 1. Sopravvivenza libera da progressione nell'intera serie.

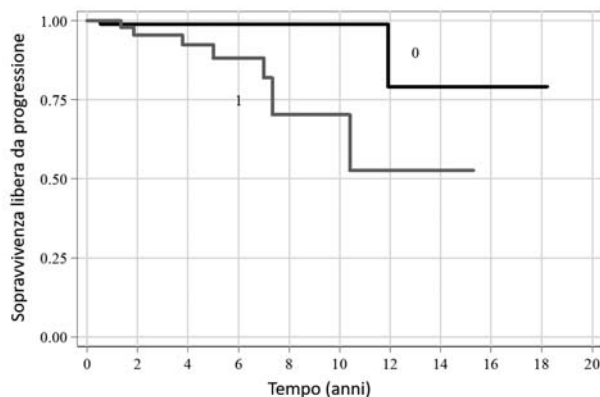


Figura 2. Sopravvivenza libera da progressione nei gruppi meningioma non verificato (0) e meningioma precedentemente operato (1).

rienza conferma che anche la radiocirurgia stereotassica in singola seduta mediante LINAC è efficace e sicura nel trattamento dei meningiomi intracranici benigni. Considerando il notevole sviluppo tecnologico in tale settore, nonché il prevedibile aumento in futuro del numero di pazienti candidabili, la radiocirurgia con LINAC può essere proposta come valida opzione terapeutica, valorizzando l'ampia diffusione sul territorio di tali dispositivi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavazzani P, Grillo Ruggieri F, Coscia G. Intracranial meningioma: radiosurgical treatment with linear accelerator. *Rivista Medica* 2007; 13 (1): 99-104.

2. El-Khatib M, El Majdoub F, Hunsche S, Hoevels M, Kocher M, Sturm V et al. Stereotactic LINAC radiosurgery for the treatment of typical intracranial meningiomas. Efficacy and safety after a follow-up of over 12 years. *Strahlenther Onkol* 2015; 191 (12): 921-927.
3. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (3): 801-806.
4. Friedman WA, Murad GJ, Bradshaw P, Amdur RJ, Mendenhall WM, Foote KD et al. Linear accelerator surgery for meningiomas. *J Neurosurg.* 2005; 103 (2): 206-209.
5. Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, Martin JJ, Madhok R, Niranjan A et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 62(1): 53-60.
6. Kondziolka D, Patel AD, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas. *Am J Clin Oncol* 2016; 39 (5): 453-457.
7. Kuhn EN, Taksler GB, Dayton O, Loganathan A, Bourland D, Tatter SB et al. Is there a tumor volume threshold for postradiosurgical symptoms? A single-institution analysis. *Neurosurgery* 2014; 75 (5): 536-545.
8. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery* 2002; 51 (5): 1153-1161.
9. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015; 122 (1): 4-23.
10. Santacrose A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C et al. Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012; 70 (1): 32-39.
11. Sheehan JP, Lee CC, Xu Z, Przybylowski CJ, Melmer PD, Schlesinger D. Edema following Gamma Knife radiosurgery for parasagittal and parafalcine meningiomas. *J Neurosurg* 2015; 123 (5): 1287-1293.
12. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol* 2010; 98 (2): 195-202.
13. Unger KR, Lominska CE, Chanyasulkit J, Randolph-Jackson P, White RL, Aulisi E et al. Risk factors for post-treatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurgery* 2012; 70 (3): 639-645.
14. Villavicencio AT, Black PM, Shrieve DC, Fallon MP, Alexander E, Loeffler JS. Linac radiosurgery for skull base meningiomas. *Acta Neurochir* 2001; 143 (11): 1141-1152.

INDICE DEGLI AUTORI

Agnello A., 25
Alessandrini F., 25
Arienti V., 33

Barzaghi L.R., 79
Bassetti C., 19, 69
Battista F., 91
Berta L., 33
Bignardi M., 69
Bordi L., 91
Brambilla M.G., 33
Broggi S., 19
Bucci A., 25
Bulgarelli G., 43

Caccese M., 29
Cacciola A., 57
Casentini L.S., 73
Cavazzani P., 105
Ciceri E., 25
Consoli D., 7
Conti A., 57
Coscia G., 105

Dall'Oglio S., 43
De Martin E., 19

del Vecchio A., 19
Della Puppa A., 91

Fariselli L., 97
Fontana V., 105
Fornezza U., 73
Foroni R., 9, 43
Franzin A., 69

Germanò A., 57
Giorgi C., 69
Giudice L., 69
Grillo Ruggieri F., 105

Iati G., 57

La Camera A., 33
Lardani J., 43
Leksell D., 13
Leocata F., 33
Lillo S., 57
Lombardi G., 29
Longhi M., 9, 43
Lupidi F., 105

Mainardi H.S., 33

Marchetti M., 97
Monti A.F., 33
Mortini P., 79
Motti E., 9

Nicolato A., 9, 43

Parisi V., 79
Pecchioli G., 91
Pergolizzi S., 57
Perini Z., 73
Picano M., 33
Picozzi P., 9
Pinzi V., 97
Polloniato P., 43
Pontoriero A., 57

Ricci P., 105
Ricciardi G.K., 25, 43

Spina A., 79

Vivaldi O., 69

Zagonel V., 29
Zanotti B., 7
Zivelonghi E., 19, 43

PROCEEDINGS 

*Collana dedicata
alle pubblicazioni di Atti Congressuali
sotto il patrocinio della*

Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri

Libro stampato su carta ecologica non riciclata
che non contiene acidi, cloro ed imbiancante ottico

Finito di stampare
nel mese di maggio 2019
presso le Nuove Arti Grafiche
via dell'òra del Garda, Z.I. sett.e A - 38122 GARDOLO (TN)
per conto della
new MAGAZINE edizioni
via dei Mille, 69 - 38122 TRENTO

www.newmagazine.it

PRINTED IN ITALY



Neuroradiochirurgia stereotassica nei meningiomi

A cura di:
Antonio Nicolato
Roberto Foroni
Michele Longhi
Piero Picozzi
Enrico Motti



NEW MAGAZINE EDIZIONI

€ 20,00



www.newmagazine.it