

RADIOTERAPIA

La Radiologia Medica - Radiol Med 107: 128-135, 2004
Edizioni Minerva Medica - Torino

La radioterapia dei gliomi maligni. I risultati delle modalità tradizionali di trattamento e le prospettive delle tecniche avanzate

Giovanni RUBINO - Palmino SACCO* - Alfonso CERASE**
Luca VOLTERRANI* - Lucio SEBASTE
Fiorella PEPI - Luigi PIRTOLI

Scopo. I risultati del trattamento radioterapico postoperatorio dei gliomi maligni sono deludenti, con valori mediani di sopravvivenza di 16-70 settimane e di sopravvivenza a 2 anni del 8,5%-25%, in letteratura. Una prognosi lievemente migliore è dimostrabile negli astrocitomi anaplastici, rispetto ai glioblastomi multiformi, nei Pazienti di età meno avanzata rispetto a quelli più anziani, quando la durata dei sintomi è stata più lunga, prima della diagnosi, nelle evenienze in cui l'intervento chirurgico è stato macroscopicamente radicale. Un miglioramento dei risultati di cura è ipotizzabile attraverso l'impiego di metodiche avanzate di definizione dei volumi di interesse radioterapico e di trattamento.

Materiale e metodi e risultati. La nostra esperienza con metodiche di trattamento radiante tradizionale, dimostra risultati terapeutici concordanti con quelli di altre istituzioni. I valori di sopravvivenza ottenuti nella casistica complessiva, costituita da 134 Pazienti, sono di 50 settimane di mediana e del 10% a 2 anni. Nei Pazienti affetti da astrocitoma anaplastico sono stati ottenuti valori di mediana di sopravvivenza di 58 settimane e del 17% di sopravvivenza a 2 anni, contro le 47 settimane e l'8% ottenuti per i glioblastomi multiformi ($p > 0,05$, non significativo, verosimilmente in relazione alla scarsa numerosità). L'età inferiore o uguale a 60 anni incide in misura statisticamente favorevole sulla prognosi: è stata ottenuta una mediana di sopravvivenza di 59 settimane ed una percentuale a 2 anni del 16%, contro valori di 44 settimane e del 4% nei Pazienti più anziani ($p < 0,05$). La durata dei sintomi inferiore o uguale a 6 mesi condiziona una prognosi peggiore rispetto ad un esordio più remoto nel tempo: nel primo caso la mediana è di 49 settimane e sopravvivono a 2 anni il 7% dei Pazienti, nel secondo si hanno valori di 68 settimane e del 40% ($p < 0,05$). La presenza di residuo neoplastico dopo la chirurgia, infine, costituisce un fattore sfavorevole: in questa evenienza si ha una mediana di 41 settimane ed una sopravvivenza a 2 anni del 7%, contro valori di 68 settimane e del 13% ($p < 0,05$) dopo un intervento macroscopicamente radicale.

Discussione e conclusioni. A tutt'oggi, la TC resta la tecnica indispensabile per il piano di trattamento radioterapico. La RM, tuttavia, fornisce una migliore definizione dell'estensione neoplastica. La possibilità di evidenziare l'estensione della neoplasia con la fusione dei dati neuroimaging TC e RM, insieme alle tecniche di radioterapia stereotassica, consentono lo sviluppo e la attuazione ottimali del piano di trattamento tridimensionale, quindi l'erogazione di dosi elevate ai volumi di interesse ed il risparmio delle altre regioni dell'encefalo non interessate dal tumore. Un reale miglioramento della prognosi dei gliomi maligni, inoltre, non potrà prescindere anche dai risultati della ricerca nei settori della biologia tumorale e del neuroimaging funzionale.

PAROLE CHIAVE: Gliomi maligni - Radioterapia - Tomografia Computerizzata (TC), Risonanza Magnetica (RM) - Fusione di immagini - Radioterapia Conformazionale.

Radiotherapy of malignant gliomas: results from conventional treatment methods and the prospects of advanced techniques

Purpose. The results of post-operative radiation therapy of malignant gliomas are disappointing, with mean survival time (MST) of 16-70 weeks and 2-year survival rates ranging from 8.5% to 25% in the literature. A slightly more favourable prognosis is found in the following cases: in anaplastic astrocytomas with respect to glioblastoma multiforme; in younger patients with respect to the more elderly; the longer the duration of symptoms before diagnosis; and in the event in which surgery has been macroscopically radical. An improvement in treatment outcome is foreseeable with the use of advanced volume definition techniques for radiation therapy.

Materials and methods and results. Our experience with conventional radiation treatment shows therapeutic results in agreement with other institutions. In the overall 134 cases MST was 50 weeks and the 2-year survival rate was 10%. In patients affected by anaplastic astrocytoma MST was 58% and 2-year survival rate was 17%, whereas the figures for glioblastoma multiforme were 47 weeks and 8% ($p > 0,05$, not statistically significant, probably due to the small number of cases). Patients of sixty years of age or less showed a more statistically favourable prognosis: MST was 59 weeks and 2-year survival rate was 16%, compared with 44 weeks and 4% in patients above 60 years of age ($p < 0,05$). The duration of symptoms of 6 months or less had a less favourable prognosis with respect to symptom onset of greater than 6 months: in the former MST was 49 weeks and 2-year survival was 7%, and in the latter the figures were 68 weeks and 40% ($P < 0,05$). Lastly, the presence of residual neoplastic tissue after surgery is an unfavourable element: in this case MST was 41 weeks and 2-year survival was 7%, compared with 68 weeks and 13% ($P < 0,05$) after macroscopically radical surgery.

Discussion and conclusions. Computed tomography (CT) is still today an indispensable technique for radiation therapy planning. Magnetic Resonance (MR) imaging, nonetheless, provides greater definition of the neoplastic extension. The possibility of combining CT and MR neuroimaging data together with stereotactic radiotherapy techniques enables the optimal development of the three-dimensional treatment plane. This translates into high dose delivery to the neoplastic volumes without affecting the regions of the brain with no tumour involvement. Furthermore, a real improvement in the prognosis of malignant gliomas must also consider the results from research in the fields of tumour biology and functional neuroimaging.

KEY WORDS: Malignant gliomas - Radiotherapy - Computed Tomography (CT) - Magnetic Resonance (MR) - Image Fusion - Conformal Radiotherapy.

Unità Operative di Radioterapia - *Radiologia Universitaria - **Neuroradiologia Diagnostica e Terapeutica - Universitaria di Siena ed Azienda Ospedaliera Universitaria Senese - Siena.

Pervenuto alla Redazione il 18.2.2003; revisionato il 16.6.2003; restituito corretto il 26.6.2003; accettato per la pubblicazione il 10.7.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Prof. L. Pirtoli - UO Radioterapia dell'Università - Policlinico Le Scotte - Viale Bracci 2 - 53100 Siena SI.

Introduzione

Il trattamento dei gliomi maligni, Glioblastoma Multiforme (GBM) ed Astrocitoma Anaplastico (AA) [1], costituisce una delle sfide più impegnative in oncologia. In questo gruppo di neoplasie non sono ottenibili, attualmente, risultati terapeutici soddisfacenti e quasi tutti i Pazienti decedono entro due anni dalla diagnosi. La strategia di cura è multidisciplinare ed è basata sull'intervento chirurgico, che ha la finalità di asportare la massima parte della lesione, compatibilmente con il risparmio delle aree critiche dell'encefalo e sulla successiva radioterapia. In molte esperienze si esegue anche un trattamento chemioterapico, ma non esiste l'evidenza definitiva dell'utilità di quest'ultimo.

L'irradiazione deve includere tutto il tumore eventualmente residuo all'intervento (Gross Tumor Volume, GTV) [2, 3] più un ampio margine di tessuto apparentemente sano (Clinical Target Volume, CTV) [2, 3], per la spiccata attitudine all'infiltrazione per continuità di queste neoplasie. Le tecniche di neuroimaging tradizionale (angiografia, scintigrafia) presentavano notevoli limiti intrinseci e di impiego pratico nel definire l'estensione neoplastica ai fini della definizione del volume radioterapico. Tali limiti sono stati superati dalle tecniche più recenti Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM), tuttavia l'infiltrazione microscopica sconfinava spesso oltre i margini dell'alterazione morfologica. Gli studi riguardanti l'applicazione di indagini funzionali, RM Funzionale (fRM) [4], Spettroscopia RM [5], Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) [7], Tomografia ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT) [7] sono ancora in fase iniziale.

L'intrinseca radioresistenza [8] e la vivace cinetica cellulare [9] dei gliomi maligni impongono dosi radioterapiche elevate, da somministrare in tempi non eccessivamente lunghi. Questi parametri non possono essere applicati a regioni molto vaste dell'encefalo, pena la comparsa di gravi lesioni radioindotte (necrosi cerebrale) nei sopravvissuti per periodi relativamente lunghi.

La pratica di irradiare tutto l'encefalo fino ad una certa dose (whole brain irradiation, WBI) restringendo poi la regione alla quale somministrare dosi più elevate (sopradosaggio), restata in auge fino ai primi anni '90, era basata sulla mancanza di dati certi d'estensione tumorale. La tendenza più moderna consiste nell'irradiazione della porzione d'encefalo che mostra alterazioni TC o RM, ed un «margine di sicurezza» di due o tre centimetri. Studi autoptici [10, 11] hanno evidenziato cellule neoplastiche prevalentemente in questa sede, che si è dimostrata, inoltre, la sede più frequente di recidiva di malattia nei Pazienti sottoposti a ripetuti e sistematici controlli TC o RM dopo la cura [12-14]. Il volume così definito s'identifica con il cosiddetto Planning Target Volume (PTV) [3]. La relativa immobilità dell'encefalo nel cranio e la facilità d'immobilizzazione della testa del Paziente fanno sì che il trattamento possa essere riprodotto agevolmente per tutte le sedute.

La moderna tecnologia offre molteplici risorse per la definizione dei volumi d'interesse per il planning radioterapico, mediante la «fusione» [15] delle immagini TC (a tutt'oggi indispensabili per il calcolo tridimensionale della distribuzione di dose) con le immagini RM (utili per la migliore identificazione topografica della lesione). Esistono, inoltre, metodiche avanzate per ottenere gradienti dose ottimali fra il PTV ed il tessuto cerebrale sano, basate ad esempio sulla radioterapia intrao-

Introduction

The treatment of malignant gliomas-glioblastoma multiforme (GBM) and anaplastic astrocytoma (AA) [1], is one of the greatest challenges in oncology today. Satisfactory therapeutic results are unattainable in this group of tumours, and almost all patients die within 2 years of diagnosis. The treatment strategy is multidisciplinary and is based both on surgery, which has the aim of resecting the largest possible part of the lesion and sparing the critical areas of the brain, and on adjuvant radiation therapy. In many cases chemotherapy is also performed, although to date there is no definitive evidence regarding its effectiveness.

Irradiation needs to include all of the residual tumour after surgery (gross tumour volume, GTV) [2, 3] and a broad margin of apparently healthy tissue (clinical target volume, CTV) [2, 3], owing to the significant tendency of diffuse infiltration of these tumours. Conventional neuroimaging techniques (angiography, scintigraphy) presented considerable intrinsic and practical limits in defining the neoplastic extension for the purposes of the definition of the radiotherapy volume. Those limits have been overcome by the more recent techniques of computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR), although microscopic infiltration often exceeds the margins of the morphological alterations. Studies regarding the application of functional studies, functional MR (fMR) [4], MR spectroscopy [5], positron emission tomography (PET) [7], single photon emission computed tomography (SPECT) are still in the early stages.

The intrinsic radioresistance [8] and the vibrant cellular kinetics [9] of malignant gliomas require high radiotherapy doses to be administered in not excessively long times. These parameters cannot be applied to vast regions of the brain without risking the development of severe radio-induced lesions (cerebral necrosis) in survivors for relatively long periods.

The practice of irradiating the entire brain up to a certain dose (whole brain irradiation, WBI) then restricting the region to which higher doses are administered remained in practice until the early 1990s and was based on the lack of precise data regarding the extent of the tumour. The modern tendency involves the irradiation of a part of the brain which shows CT or MR alterations and a "safety margin" of 2 or 3 cm. Autopsy studies [10, 11] have shown the presence of neoplastic cells prevalently in this site, which is also the most frequent site of recurrence in patients who have undergone repeated and systematic CT and MR follow-up after treatment [12-14]. The volume identified in this manner is known as planning target volume (PTV) [3]. The relative immobility of the brain in the skull and the ease of immobilising the patient's head make it possible for the treatment to be easily reproduced in each of the sessions.

Modern technology offers a variety of resources for the definition of volumes of interest for radiation therapy planning, via the fusion [15] of CT images (still today indispens-

peratoria [16, 17], sull'irradiazione con fasci di particelle cariche ad alto Linear Energy Transfer (LET) [18, 19], sulle metodiche d'irradiazione stereotassica con dose singola [20, 21] o frazionata [22, 23], sulla brachiterapia [24-26].

Altre ricerche si sono svolte sul versante della radiobiologia clinica, utilizzando frazionamenti non convenzionali della dose [27-29], associati o meno alla somministrazione di farmaci antitumorali.

I risultati dell'integrazione chirurgico-radioterapica sono così migliorati, nel corso degli anni '90, passando dai valori di sopravvivenza mediana di 20-50 settimane, conseguiti in genere nelle epoche precedenti, a quelli di 50-70 settimane ottenibili attualmente, grazie alla possibilità di erogare dosi più elevate (o trattamenti maggiormente efficaci) al tumore, senza incremento dimostrabile di danno grave. I valori di sopravvivenza definitivi restano però deludenti, con percentuali a due anni che, in genere, non superano il 20% delle casistiche complessive.

Scopo di questo contributo è la valutazione retrospettiva dei risultati terapeutici nei Pazienti affetti da gliomi maligni, sottoposti a trattamento radiante presso la nostra Unità Operativa e l'analisi comparativa di questi dati con quelli della letteratura internazionale. Sono delineate su queste basi, inoltre, le possibili linee future di ricerca clinica.

Materiale e metodi

Centotrentaquattro Pazienti affetti da gliomi ad alto grado di malignità sono stati inviati consecutivamente per trattamento radiante postoperatorio dal 1 luglio 1984 al 30 giugno 2001. Essi costituiscono il materiale clinico di questa pubblicazione. La diagnosi istologica era di Glioblastoma Multiforme (GM) in 105 (78,5%), di Astrocitoma Anaplastico (AA), in 29 (21,5%). Ottantacinque Pazienti erano di sesso maschile, 49 di sesso femminile. L'età era compresa fra 14 e 78 anni, con media di 57 e mediana di 59 anni. Settanta presentavano un Performance Status secondo Karnofsky (52,25%) superiore al 70%, 64 (47,75%) inferiore. La durata dei sintomi prima della diagnosi era di 7-360 giorni (media 65, mediana 40). Tutti i Pazienti sono stati sottoposti a TC o RM dopo l'intervento chirurgico: veniva documentata una resezione macroscopicamente totale in 60 casi (44,75%), subtotale in 74 (55,25%). Tutti i Pazienti sono stati sottoposti ad irradiazione encefalica con telecobaltoterapia o raggi X da 6 MeV di un acceleratore lineare. Sono stati utilizzati due campi contrapposti laterali isocentrici in 122 casi (91%), includenti tutto il contenuto cranico (WBI). La dose totale al riferimento (isocentro) è stata di 50 Gy. È stato poi eseguito un sopradosaggio fino a 60 Gy totali, attraverso un campo diretto omolaterale, su un volume ridotto, valutato in base alle immagini TC, con punto di riferimento dosimetrico a metà dello spessore della lesione lungo il raggio centrale del fascio [2]. In 12 Pazienti, selezionati sulla base del volume neoplastico (diametro massimo della lesione inferiore o uguale a 6 cm) negli ultimi 2 anni di reclutamento della casistica, sono stati utilizzati fin dall'inizio due o più campi isocentrici con vari angoli di incidenza reciproca, coplanari, conformati automaticamente sulla base della morfologia della lesione mediante blocchi di materiale basso fondente personalizzati, includenti un margine di 3 cm dall'impregnazione di mezzo di contrasto ed in ogni caso tutto l'edema perile-

abile for the 3D calculation of dose distribution) with MR images (useful for improved topographical identification of the lesion). There are also advanced methods for obtaining optimal dose gradients between PTV and healthy cerebral tissue, for example based on intraoperative radiotherapy [16, 17], particle beam radiation therapy also known as high linear energy transfer [18, 19], single-dose [20, 21] and fractionated dose [22, 23] stereotactic irradiation, and brachytherapy [24-26].

Research is also being carried out in the field of clinical radiobiology, using non conventional dose fractionation [27-29], with or without the administration of anti-neoplastic drugs.

The results of the integration of surgery and radiation therapy improved throughout the 1990s, such that mean survival time (MST) has improved from 20-50 weeks to the 50-70 weeks achievable today, owing to the possibility of delivering higher doses (or more effective treatment) to the tumour, without a demonstrable increase in severe damage. Nonetheless, MSTs are still disappointing, with the 2-year survival rate generally not exceeding 20%.

The aim of the present study is to retrospectively assess the therapeutic results in patients with malignant gliomas who underwent radiotherapy at our institute, and to perform a comparative analysis of these data with those published in the literature. On this basis, possible areas of future clinical research are also outlined.

Materials and methods

Between 1 July 1984 and 30 June 2001 134 consecutive patients with high-grade malignant gliomas underwent postoperative radiotherapy. Histological diagnosis was GBM in 105 patients (78.5%) and AA in 29 patients (21.5%). Of the patients 85 were male and 49 female. Age range was 14-78 years, with a mean age of 57 and a median age of 59 years. Seventy patients (52.25%) presented a Karnofsky performance scale score above 70% and 64 (47.75%) below 70%. The duration of the symptoms before diagnosis was 7-360 days (mean 65, median 40). All patients underwent CT or MR after surgery. Macroscopic resection was documented in 60 cases (44.75%) and subtotal in 74 cases (55.25%). All of the patients underwent brain radiation therapy with telecobalt therapy or X-rays of 6 MeV of a linear accelerator. Two isocentric opposing lateral fields were used in 122 cases (91%), including WBI. Total dose to the isocentre was 50 Gy. A booster dose of up to 60 Gy was performed via a direct homolateral field on a reduced volume assessed on the basis of the CT images, with the dosimetric isocentre half the thickness of the lesion along the central radius of the beam [2]. In 12 patients selected on the basis of tumour volume (maximum diameter ≤ 6 cm) in the last 2 years of patient enrolment two or more isocentric coplanar fields were used from the beginning of treatment with various angles of reciprocal incidence, and automatically conformed on the basis of the lesion morphology through personalised blocks of low-flux material,

sionale, sulla base di una TC di centraggio. Quest'ultima procedura è stata attuata da quando (estate 1999) è diventata operativa una connessione in fibra ottica (Ethernet 100 Mb) fra l'unità TC ed il treatment planning, nonché la risorsa di calcolo tridimensionale della distribuzione di dose. Sono stati somministrati 60 Gy al riferimento (isocentro) anche in questi Pazienti. Il frazionamento della dose è stato convenzionale, con 5 sedute settimanali da 200 cGy.

In tutti i casi è stata praticata una terapia anticomiziale con barbiturici ed antiedemigena con desametasone. La radioterapia è stata sospesa alla dose di 24 Gy per rifiuto alla prosecuzione da parte di un Paziente, ed in ulteriori 2 casi alle dosi di 44 e 48 Gy per patologia concomitante (cardiopatologia). In tutti gli altri non si sono avute interruzioni significative del trattamento. Questo, della durata di 6 settimane, si è protratto in media fino al 96° giorno a partire dalla data dell'intervento chirurgico.

Tutti i casi sono stati inclusi nella valutazione dei risultati. Questa è stata effettuata nel dicembre 2001, mediante analisi della sopravvivenza, stimata a due anni, con un follow-up minimo di 6 mesi dalla data della chirurgia. Nel corso del follow-up, non sono stati eseguiti sistematicamente esami di neuroimaging (TC, RM) dell'encefalo. Questi sono stati eseguiti solo sulla base di indicazioni cliniche individuali in casi selezionati, nelle evenienze in cui poteva essere ipotizzato un nuovo intervento o un secondo trattamento radiante. Tutti i Pazienti deceduti sono stati considerati morti per la neoplasia. Un solo Paziente è risultato perduto al follow-up. La valutazione della sopravvivenza è stata effettuata con il metodo di Kaplan e Meyer [32]. Questo dato è stato analizzato secondo alcuni parametri prognostici di valore noto, sulla base delle precedenti esperienze riportate in letteratura, quali l'istotipo (GBM o AA), l'età (\leq , >60 anni), la durata dei sintomi prima della diagnosi (\leq , >6 mesi, rispettivamente in 124 e 10 casi), l'assenza o la presenza di residuo neoplastico macroscopico documentabile dopo la chirurgia. La significatività statistica delle differenze osservate in funzione di questi criteri è stata analizzata con il log-rank test [33].

Risultati

Non sono stati osservati danni neurologici acuti, in relazione all'irradiazione, tali da richiedere la sospensione del trattamento. La valutazione dei danni tardivi non è stata effettuata sistematicamente; in nessun caso, tuttavia, gli esami di controllo eventualmente richiesti in corso di follow-up (TC, RM) hanno evidenziato lesioni riferibili con verosimiglianza a radionecrosi. I sintomi, i segni obiettivi ed i risultati degli esami praticati in fase terminale hanno indicato la persistenza o la recidiva della neoplasia quale causa presumibile di morte in tutti i casi di decesso.

La sopravvivenza mediana, per la casistica complessiva, è di 50 settimane. La sopravvivenza percentuale a 1 e 2 anni è, rispettivamente, del 48% e del 10%. Sono attualmente viventi 19 pazienti, dei quali 13 ad almeno 2 anni dall'intervento.

L'analisi dei risultati in funzione dei vari parametri prognostici considerati (istotipo, età, durata dei sintomi prima della diagnosi, residuo neoplastico dopo l'intervento) è riportata in tabella I. In particolare, il risultato terapeutico è lievemente migliore (mediana di 58 settimane, sopravvivenza

including a 3-cm margin from the contrast-enhancing tumour and the entire perilesional oedema in all cases, on the basis of CT centring. This procedure was implemented when in summer 1999 a fibre-optic connection (Ethernet 100 Mb) became operative between the CT unit and treatment planning, together with 3D dose distribution calculation capabilities. In these patients 60 Gy was administered to the isocentre. Dose fractionation was conventional, with five weekly sessions of 200 cGy.

All cases received barbiturates as antiepileptic therapy and dexamethasone for cerebral oedema. Radiotherapy was interrupted at 24 Gy in one case owing to the patient's refusal to proceed, and in 2 other cases at 44 and 48 Gy owing to concomitant pathology (cardiopathy). In all other patients there were no significant interruptions of treatment. Treatment, of 6 weeks' duration, was extended on average to the 96th day from the date of surgery.

All the cases were included in the assessment of the results. This was carried out in December 2001, by analysis of survival, estimated to 2 years, with a minimal follow-up performed 6 months after surgery. Systematic neuroimaging examinations (CT, MR) of the brain were not performed during follow-up. The survival assessment was performed with the Kaplan and Meyer method [32]. This figure was assessed according to a number of known prognostic parameters, on the basis of previous experience published in the literature, such as histological type (GBM or AA), age (≤ 60 years, > 60 years), the duration of symptoms before diagnosis (≤ 6 months, > 6 months, respectively in 124 and 10 cases) and the absence or presence of residual macroscopic neoplastic tissue after surgery. The statistical significance of the observed differences as a function of these criteria was analysed with the log-rank test [33].

Results

In relation to the irradiation no acute neurological damage was observed which necessitated discontinuation of the treatment. Late-onset damage was not systematically assessed; however, in no case did the follow-up examinations (CT, MR) show lesions attributable to radionecrosis. In all cases of death the signs and symptoms and the results of examinations performed in the terminal phase indicated the persistence or recurrence of the tumour as the presumed cause of death.

MST for the entire case series was 50 weeks. The 1- and 2-year survival rates were 48% and 10% respectively. Of the 19 patients still alive, 13 have survived for at least 2 years after surgery.

The analysis of the results as a function of the various prognostic parameters considered (histological type, age, duration of symptoms before diagnosis, residual neoplastic tissue after surgery) is summarised in Table I. Outcome is slightly better in AA (MST 58 weeks, 2-year survival 17%) than in GBM (MST 47 weeks, 2-year survival 8%), a difference which is not statistically significant ($p > 0.05$). Age, in contrast, had a marked impact on prognosis, with

TABELLA I. — Analisi dei risultati di sopravvivenza.

		N. di pazienti	Sopravvivenza mediana	Sopravvivenza a 2 anni	Significatività statistica
Casistica totale		134	50 settimane	10%	
Istotipo	Astrocitoma anaplastico Glioblastoma multiforme	29 105	58 settimane 47 settimane	17% 8%	p>0,05
Età	< = 60 anni > 60 anni	67 67	59 settimane 44 settimane	16% 4%	p<0,05
Durata sintomi	< = 6 mesi > 6 mesi	124 10	49 settimane 68 settimane	7% 40%	p<0,05
Res. dopo chirurgia	Presente Assente	74 60	41 settimane 69 settimane	7% 13%	p<0,05
RT volume limitato		12	65 settimane	—	

TABLE I.—Analysis of survival results.

		No. of patients	Mean survival	2-year survival	Statistical significance
Total cases		134	50 weeks	10%	
Histology	Anaplastic astrocytome Glioblastoma multiforme	29 105	58 weeks 47 weeks	17% 8%	p>0,05
Age	< = 60 anni > 60 anni	67 67	59 weeks 44 weeks	16% 4%	p<0,05
Duration of symptoms	< = 6 mesi > 6 mesi	124 10	49 weeks 68 weeks	7% 40%	p<0,05
Residual after surgery	Presente Assente	74 60	41 weeks 69 weeks	7% 13%	p<0,05
Radiotherapy on limited volume		12	65 weeks	—	

a 2 anni del 17%) negli AA che nei GBM (valori rispettivi di 47 settimane e dell'8%); tale differenza non raggiunge la significatività statistica ($p>0,05$). L'età ha invece dimostrato valore prognostico, con mediana di 59 settimane e sopravvivenza a 2 anni del 16% nei Pazienti di età inferiore a 60 anni, e con valori rispettivi di 44 settimane e del 4% in quelli di età superiore ($p<0,05$). L'analisi in base alla durata dei sintomi prima della diagnosi si è dimostrata significativa ($p<0,05$), con valori di mediana e di sopravvivenza a 2 anni rispettivamente di 49 settimane e del 7% e di 68 settimane e del 40%, nei gruppi con sintomi perduranti meno o più di sei mesi. Per quanto riguarda il residuo macroscopico di malattia dopo l'intervento, esso ha condizionato negativamente la prognosi: nei pazienti con TC o RM che non evidenziava residuo, la mediana è di 68 settimane e la sopravvivenza a 2 anni del 13%, negli altri i valori rispettivi sono di 41 settimane e del 7% ($p<0,05$). I 12 pazienti trattati su volumi limitati, dopo selezione in base alle dimensioni della lesione nel corso degli ultimi 2 anni di reclutamento della casistica, mostrano valori di mediana di 65 settimane. L'osservazione non è stata condotta su un numero sufficiente di casi per periodi superiori a 18 mesi, così da consentire una stima attendibile della soprav-

MST of 59 weeks and 2-year survival of 16% in patients below 60 years of age, compared with 44 weeks and 4% in patients above 60 years of age ($p<0.05$). The duration of the symptoms before diagnosis was also statistically significant ($p<0.05$); MST and 2-year survival in patients with symptoms for less than 6 months were 49 weeks and 7%, compared with 68 weeks and 40% in patients with symptoms for more than 6 months before diagnosis. Macroscopic residual neoplastic tissue after surgery had a negative impact on prognosis; MST and 2-year survival in patients who underwent CT and MR and showed no residual tissue were 68 weeks and 13%, compared with 41 weeks and 7% in the other patients ($p<0.05$). The 12 patients treated on limited volumes, after being selected on the basis of size of the lesion during the last 2 years of patient enrolment in the case series, showed an MST of 65 weeks. The observation was not performed on a sufficient number of cases for a period greater than 18 months so that reliable estimates can be given for the 2-year survival rate. Furthermore, a comparison of this result with that obtained in the rest of the case series was not consid-

violenza a 2 anni. Non si è ritenuto opportuno, inoltre, un confronto di questo risultato con quello ottenuto nel resto della casistica, per il criterio di selezione menzionato.

Discussione

La composizione della serie di Pazienti oggetto di questo studio è comparabile con quelle riportate da altri autori [27-29, 34, 35]. I valori di mediana di sopravvivenza, desumibili dalla stessa letteratura, variano da 16 a 60-70 settimane mentre la percentuale di Pazienti sopravvissuti a 2 anni dall'8,7% a circa il 25%. Il risultato terapeutico da noi complessivamente ottenuto si colloca in questo ambito. La nostra analisi della sopravvivenza in funzione dell'istotipo, non dimostra significatività statistica, al contrario di quanto riportato dal Brain Tumor Cooperative Group [36]. La scarsa numerosità della nostra casistica può spiegare tale discrepanza. Gli altri parametri prognostici confermano invece la loro importanza [36].

Il risultato da noi ottenuto nei 12 pazienti trattati in epoca recente su volumi limitati, dopo essere stati selezionati in base all'estensione relativamente ridotta della lesione, è relativamente buono (mediana di sopravvivenza di 65 settimane) in apparenza. Nessuna significatività può essere attribuita a tale osservazione, tuttavia, dato il tempo di follow-up molto breve di quest'ultimo campione e, soprattutto, il criterio di selezione (lesione inferiore o uguale a 6 cm nel suo massimo diametro). Il punto di vista prevalente nella letteratura attuale, tuttavia, è che l'irradiazione di volumi limitati offra risultati di sopravvivenza almeno pari a quelli della WBI, con minore tossicità [37, 38].

L'analisi dei risultati della nostra esperienza ed il confronto di questa con i dati della letteratura sono stati effettuati nell'ambito preliminare di un programma di ricerca multicentrico nazionale (Ministero dell'Istruzione Universitaria e della Ricerca, 2001), finalizzato alla definizione di criteri ottimali nell'impiego delle metodiche di neuroimaging avanzate per il piano di trattamento radioterapico dei gliomi maligni. Esistono i presupposti, infatti, perché una migliore definizione dei volumi d'interesse, grazie a queste ultime, consenta la somministrazione di dosi più elevate, limitando il danno al tessuto cerebrale sano. Ciò potrà essere reso praticabile, inoltre, dalla disponibilità di apparecchiature di collimazione del fascio conformazionali dinamiche di elevata precisione, operanti su archi multipli non coplanari, ed utilizzabili in associazione a dispositivi di riferimento spaziale ed immobilizzazione del Paziente non invasivi, così da consentire trattamenti frazionati.

Nella prospettiva di evoluzione della radioterapia dei gliomi maligni, la tecnica di fusione di immagini sembra rivestire un ruolo fondamentale [15, 39]. Le immagini RM sono più attendibili nella definizione di estensione della neoplasia e, mediante appropriate trasformazioni tridimensionali di coordinate, possono essere esattamente «registrate» con quelle acquisite con la TC che, allo stato attuale di evoluzione dei sistemi di treatment planning, restano indispensabili per calcolare la distribuzione della dose. In questo modo, sulle immagini di fusione TC-RM è possibile contornare i volumi d'interesse rispetto all'estensione della neoplasia evidenziata dalla RM, e quindi elaborare il piano di trattamento.

La possibilità di definire con precisione i PTV e di utilizzare tecniche di planning tridimensionale e d'irradiazione ad elevata selettività topografica (radioterapia stereotassica con

ered appropriate, owing to the abovementioned selection criteria.

Discussion

The composition of the case series in our study is comparable to those published by other authors [27-29, 34, 35]. The reported MST varies from 16 to 60-70 weeks, whereas the 2-year survival rate ranges from 8.7% to 25%. The overall therapeutic result obtained by us is collocated in this context. Our analysis of survival as a function of histological type is not statistically significant, which is in contrast with the findings of the Brain Tumor Cooperative Group [36]. The limited number of cases included in our study is the probable explanation for this discrepancy. The importance of the other prognostic parameters, however, was confirmed by our findings [36].

The results obtained in the 12 patients treated on limited volumes in the last period of patient enrolment, after having been selected on the basis of the relatively limited extension of the lesion, are relatively good (MST 65 weeks). However, no statistical significance can be attributed to this observation owing to both the very short follow-up time and the selection criteria (lesion smaller than or equal to 6 cm maximum diameter). The prevailing stance in the literature, nonetheless, is that irradiation of limited volumes provides survival results at least equal to those attained with WBI, but with lower toxicity [37, 38].

The analysis of the results of our study and their comparison with published data were performed in the preliminary context of a national multicentre research programme (Ministry of University Education and Research, 2001) aimed at defining the optimal criteria for the use of advanced neuroimaging in planning radiation therapy of malignant gliomas. In fact, it appears reasonable to suggest that an improved definition of the neoplastic volumes, made possible by the advanced neuroimaging techniques, enables the administration of higher doses of irradiation while reducing the damage to healthy tissue. This can be made possible by high-precision dynamic conformal-beam collimators, operating on multiple noncoplanar arcs, which can be used in association with spatial reference and non-invasive patient immobilisation devices, thus enabling fractionated treatments.

The technique of image fusion appears to be taking on a fundamental role in the evolution of radiotherapy of malignant gliomas [15, 39]. MR images are the most reliable in defining the extension of the tumour, and with the appropriate three-dimensional transformations of the coordinates they can be fused with those acquired using CT, which at the current state of treatment planning systems are still indispensable for calculating the dose distribution. In this way, using the fused CT-MR images the volumes of interest can be traced with respect to the extension of the tumour shown by MR, and the treatment plan can be established.

The possibility of precisely defining the PTV and using 3D planning techniques together with highly selective irra-

dose frazionata, mediante le apparecchiature conformazionali prima citate) consentirebbe di erogare dosi radioterapiche notevolmente più elevate rispetto a quelle impiegate tradizionalmente, alle regioni encefaliche interessate dalla neoplasia, contenendo verosimilmente il danno al parenchima sano circostante. Valori più elevati di dose potrebbero essere somministrati al residuo tumorale macroscopico post-chirurgico, dosi relativamente minori alla cavità poroencefalica residua all'intervento ed al parenchima ritenuto sede di infiltrazione microscopica. È dimostrabile dai dati della letteratura, infatti, la possibilità di ottenere un incremento del risultato di cura in funzione della dose, fra 40 e 75 Gy, con incremento della mediana di sopravvivenza da 15 a 60-70 settimane. Esperienze, da considerare al momento preliminari, dimostrano che il procedimento descritto migliora il controllo locale della neoplasia: Nakagawa *et al.* [22] hanno osservato la recidiva a partire dalla sede del tumore solo in 4 su 13 Pazienti (30,75%) ai quali fu somministrata una dose di 90 Gy al volume di sopradosaggio, con radioterapia stereotassica, contro un'incidenza del 84,25% (recidiva locale in 16 su 19 Pazienti) nei casi in cui la dose era nell'ambito di 60-80 Gy ($p=0,012$). Il risultato terapeutico complessivo di questa esperienza è stato compromesso, d'altronde, da un numero significativamente più elevato di recidive a partire da sedi encefaliche distanti da quella di esordio della neoplasia e da due evenienze di radionecrosi, nel gruppo di pazienti sottoposti ad irradiazione a dosi più elevate. Deve essere sottolineato, comunque, come la definizione dei contorni, nello studio citato, non sia stata eseguita su immagini di fusione TC-RM.

Un'ulteriore prospettiva del neuroimaging è costituita dalla possibilità di delineare i volumi bersaglio tramite la Spettroscopia RM. In uno studio su 34 Pazienti, Pirzkall *et al.* [5] hanno dimostrato che nell'88% di essi la neoplasia risultava estesa al di fuori della zona di alterato segnale nelle sequenze T2-dipendenti. In particolare, il tumore si estendeva oltre le alterazioni evidenti nelle sequenze T2-dipendenti e T1-dipendenti dopo mdc paramagnetico ev fino ad un massimo di 9 mm e 30 mm rispettivamente per gli AA, di 8 mm e 18 mm rispettivamente per i GBM.

Gli attuali sviluppi delle risorse di neuroimaging e della tecnologia radioterapica offrono, quindi, nuove prospettive per la ricerca clinica sui gliomi maligni. Non è possibile prevedere, tuttavia, se i risultati che ne deriveranno potranno tradursi in un reale miglioramento della prognosi di queste neoplasie, finora rivelatesi elusive nei confronti di tutti i tentativi in questo senso. La loro complessità richiederà grande impegno nella ricerca di parametri di selezione per le modalità ottimali di trattamento, verosimilmente anche su base biologica [8, 9, 41, 42].

diation (stereotactic radiotherapy with fractionated doses administered with conformal-beam collimators) would enable the administration of markedly higher radiotherapy doses to the region of interest, while at the same time confining the damage to the surrounding healthy parenchyma. Higher doses could be administered to the post-surgical macroscopic residual neoplastic tissue, whereas relatively lower doses could be administered to the brain tumour resection cavity and to the parenchyma considered the site of microscopic infiltration. Data reported in the literature demonstrate the possibility of obtaining an increase in MST from 14 to 60-70 weeks following an increase in the dose from 40 to 75 Gy. Preliminary results show that the described procedure improves the local control of the tumour. Nakagawa et al. [22] reported relapse at the tumour site in only 4 of 13 patients (30.75%) in whom a booster dose of 90 Gy to the volume was administered with stereotactic radiotherapy, compared with an incidence of 84.25% (local relapse in 16 of 19 patients) in cases in which the dose was within the range of 60-80 Gy ($p=0.012$). The overall therapeutic result of this study was compromised by a significantly high number of recurrences in regions of the brain distant from the original tumour site and by two cases of radionecrosis in the group of patients receiving higher irradiation doses. It should be pointed out, however, that the definition of the margins of the lesions in the study by Nakagawa et al. [22] was not performed with fused CT-MR images.

Another neuroimaging technique involves the definition of the target volumes with the use of MR spectroscopy. In a study on 34 patients, Pirzkall et al. [5] reported that in 88% of cases the tumour extended beyond the region of altered signal in the T2- and T1-weighted sequences after intravenous administration of paramagnetic contrast material by as much as 9 mm and 30 mm respectively for AA and 8 mm and 18 mm for GBM.

The current developments in neuroimaging and radiotherapy techniques offer new prospects for clinical research on malignant gliomas. However, it is not possible to forecast whether the results arising from such research will be translated into a real improvement in the prognosis of these tumours, which to date have responded poorly to treatment. Their complexity will require significant efforts in the search for the selection criteria for the optimal means of treatment, which will also probably have a biological basis [8, 9, 41, 42].

Bibliografia/References

- 1) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumors of the nervous system. 2000.
- 2) International Commission on Radiation Units and Measurements. Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Publications, Bethesda, 1993.
- 3) International Commission on Radiation Units and Measurements. Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU

Report 50). ICRU Publications, Bethesda, 1999.

- 4) Hamilton RJ, Sweeney PJ, Pelizzari CA *et al*: Functional imaging in treatment planning of brain lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 181-188, 1997.
- 5) Pirzkall A, McKnight TR, Graves EE *et al*: MR-spectroscopy guided target delineation for high grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 915-928, 2001.
- 6) Gross MW, Weber WA, Feldman HJ *et al*: The value of F-18-Fluorodeoxyglucose PET for the 3D radiation treatment

planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:989-995, 1998.

- 7) Grosu AL, We W, Feldman HJ *et al*: First experience with I-123-alpha-methyltyrosine SPECT in the 3D radiation treatment planning of brain gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 517-526, 2000.
- 8) Gerweck LE, Kornblith PL, Burlett P *et al*: Radiation sensitivity of cultured human glioblastoma cells. *Radiology* 125: 231-234, 1977.
- 9) Budach W, Gioioso D, Taghian A *et al*: Repopulation capacity during frac-

tionated irradiation of squamous cell carcinomas and glioblastomas in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 743-750, 1997.

- 10) Hochberg FH, Pruitt A: Assumption in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30: 907-911, 1980.
- 11) Burger PC, Dubois PJ, Schold SC *et al*: Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 58: 159-169, 1983.
- 12) Wallner KE, Galicich JH, Krol G *et al*: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and ana-

- plastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1405-1409, 1989.
- 13) Garden AS, Maor MH, Yung WKA *et al*: Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 20: 99-110, 1991.
- 14) Lee SW, Fraass BA, Marsh LH *et al*: Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 79-88, 1998.
- 15) Morris DE, Bourland JD, Rosenman JG *et al*: Three-dimensional conformal radiation treatment pleyarsng and delivery for low- and intermediate grade gliomas. *Sem Radiat Oncol* 11: 124-137, 2001.
- 16) Matsusani M, Nakamura O, Nagashima T *et al*: Intraoperative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, methods and treatment results of cerebral glioblastomas. *Acta Neurochir* 131: 80-90, 1994.
- 17) Ortiz de Urbina D, Santos M, Garcia-Bercoval I *et al*: Intraoperative radiation therapy in malignant glioma: early clinical results. *Neurol Res* 17: 289-294, 1995.
- 18) Castro J, Phillips T, Prados M *et al*: Neon heavy charged particle radiotherapy of glioblastoma of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 257-261, 1997.
- 19) Pickles T, Goodman GB, Rheume D *et al*: Pion radiation for high-grade astrocytoma. Results of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 491-497, 1997.
- 20) Gannet D, Stea B, Lulu B *et al*: Stereotactic radiosurgery as an adjunct to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 461-468, 1995.
- 21) Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS *et al*: Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 931-941, 1995.
- 22) Nakagawa K, Aoki Y, Fujimaki T *et al*: High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 1141-1149, 1998.
- 23) Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ *et al*: Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 1133-1141, 1999.
- 24) Laperriere NJ, Leung PMK, McKenzie S *et al*: Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 1005-1011, 1998.
- 25) Videtic GMM, Gaspar LE, Zamorano L *et al*: Use of the RTOG recursive partitioning analysis to validate the benefit of iodine-125 implants in the primary treatment of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 687-692, 1999.
- 26) Micke O, Schäfer U, Prott FJ *et al*: High dose rate brachytherapy in malignant brain tumors. *J Brachytherapy Int* 16: 63-72, 2000.
- 27) Deutsch M, Green SB, Strike TA *et al*: Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1389-1396, 1989.
- 28) Furst-Nelson D, Curran WJ, Scott C *et al*: Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma – possible advantage observed at 72.0 Gy in 1.2 Gy BID fractions: report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 193-207, 1993.
- 29) Buatti JM, Marcus RB, Mendenhall WM *et al*: Accelerated hyperfractionated radiotherapy for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 785-792, 1996.
- 30) Botturi M, Fariselli L: Clinical results of unconventional fractionation radiotherapy in central nervous system tumors. *Tumori* 84: 176-187, 1998.
- 31) Genc M, Zorlu AF, Atahan IL: Accelerated hyperfractionated radiotherapy in supratentorial malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 56:233-238, 2000.
- 32) Kaplan EL, Meyer P: Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1953.
- 33) Mantel N, Haenszel W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 22: 719-748, 1959.
- 34) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979.
- 35) Miller PJ, Hassanein RS, Shankar Giri PG *et al*: Univariate and multivariate statistical analysis of high-grade gliomas: the relationship of radiation dose and other prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 275-280, 1990.
- 36) Curran WJ, Scott CB, Horton J *et al*: Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85: 704-710, 1993.
- 37) Shapiro WR, Green SB, Burger PC: Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma: BTOG trial 8001. *J Neurosurg* 71: 1-9, 1989.
- 38) Urtasun RC, Cosmatos D, Delrowe J *et al*: Iododeoxyuridine (IUdR) combined with radiation in the treatment of malignant glioma: a comparison of short versus long intravenous dose schedules (RTOG 86-12). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 207-214, 1993.
- 39) Thornton AF, Sandler HM, Haken RK *et al*: The clinical utility of magnetic resonance imaging in 3-Dimensional treatment planning of brain neoplasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 767-775, 1992.
- 40) Salazar OM, Rubin P, Feldstein R *et al*: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1733-1740, 1979.
- 41) Haas-Kogan DA, Yount G, Haas M *et al*: p53-dependent G1 arrest and p53-independent apoptosis influence the radiobiological response of glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 95-103, 1996.
- 42) Barker FG, Simmons ML, Chang SM *et al*: EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 410-418, 2001.

Prof. L. Pirtoli
 UO Radioterapia dell'Università
 Policlinico Le Scotte
 Viale Bracci 2
 53100 Siena SI