



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA
Gruppo di Studio Sistema Nervoso Centrale

Razionale per l'istituzione di un *data-base* nazionale AIRO dei Pazienti affetti da meningioma afferenti ai Centri italiani di Radioterapia.

A cura di:

Giovanni Rubino, Pietro Gennari, Gina Belmonte*, Clelia Miracco**, Luigi Pirtoli***
UO di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena;
UO di *Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena;
Sezioni di **Anatomia Patologica e ***Scienze Radiologiche, Dip. di Patologia Umana e
Oncologia, Università degli Studi, Siena.
ISTITUTO TOSCANO TUMORI

Il data-base per la raccolta dati sarà inviato via e-mail ai Centri di Radioterapia che vorranno aderire al progetto. I Centri interessati a ricevere il programma del data-base con le relative istruzioni per l'installazione e l'utilizzo potranno contattare Giovanni Rubino o Gina Belmonte all'indirizzo: databasemeningioma@gmail.com

INDICE

RAZIONALE	pag. 3
1. Proposito.....	pag.3
2. Sistema di raccolta dei dati.....	pag.4
3. Razionale di utilizzazione del <i>data-base</i> storico.....	pag.5
4. Razionale di utilizzazione futura del <i>data-base</i> nei pazienti reclutati dopo il 1/I/2008.....	pag.7

RAZIONALE

1. Proposito

La comunità scientifica radioterapica ha sviluppato un interesse crescente verso i meningiomi, negli ultimi decenni, per i seguenti principali motivi:

- la disponibilità di risorse affidabili per la diagnosi patologica (morfologia, immunoistochimica, biologia molecolare, genetica) e clinica di meningioma (TC, RM, *imaging* funzionale), in ordine sia alla natura, sia all'estensione della malattia;
- l'esistenza di metodiche radioterapiche di trattamento con dosi elevate, altamente selettive per l'irradiazione della lesione ed il risparmio degli organi a rischio;
- l'emergere nella letteratura più recente di indicazioni, più estese che in passato, per il trattamento radiante dei meningiomi, anche se ancora identificate sulla base di criteri piuttosto generici.

Esistono, infatti, ragioni per cui le informazioni derivanti dalla letteratura non sono esaurienti, in quanto:

- i meningiomi, nel loro complesso, includono entità differenti per connotazioni istologiche, biologiche e cliniche, correlate alla prognosi;
- i sistemi di grading istologico dei meningiomi, compresi i più recenti, non sono sempre correlabili con il reale comportamento biologico;
- le numerosissime casistiche disponibili sono spesso, però, monoistituzionali e retrospettive; il più delle volte consistono di pazienti reclutati nel corso di intervalli temporali lunghi, durante i quali le definizioni nosologiche, le metodiche di *imaging*, le tecniche chirurgiche e – soprattutto - le modalità di trattamento radioterapiche, sono mutate;
- la scarsa aggressività della massima parte dei meningiomi ha indotto una certa inerzia, nella pratica professionale, verso l'impegno scientifico e la collaborazione a progetti di ricerca;
- la progettazione e la conduzione di studi prospettici *random* significativi è risultata ardua, per i motivi già esplicitati. La nostra ricerca in rete di *trials* sulla radioterapia dei meningiomi (PubMed, 26 aprile 2011), sebbene abbia evidenziato 49 *items* correlati, ha rivelato che l'ipotesi sperimentale è incentrata sul trattamento radiante solo in 7 di essi. Negli altri casi, l'argomento è principalmente farmacologico, con un numero elevato di studi concernenti gli anticorpi monoclonali. Fra i *trials* propriamente radioterapici, al massimo 4 sono basati su ipotesi di lavoro che appaiano realisticamente suscettibili di influenzare la condotta clinica nel prossimo decennio. Tenendo conto di questo *background*, riteniamo che la raccolta dei casi clinici di meningioma afferenti ai Centri Italiani di Radioterapia in un unico *data-base* nazionale, nel quale vengano incluse le informazioni più complete possibili, relative a ciascun caso, con i parametri attualmente ritenuti significativi dal punto di vista istologico, biologico, clinico (diagnosi di estensione, inquadramento e terapia) e di *follow-up*, possa condurre ad un risultato di notevole importanza, sia dal punto di vista scientifico, sia per la conseguente elaborazione di orientamenti condivisi per la condotta clinica più idonea.

In questo documento vengono descritti la struttura e il razionale del *data-base* proposto.

2. Sistema di raccolta dei dati.

Il *data-base* per l'inserimento dei dati si estende dal 01/1/1995 (epoca alla quale la maggior parte dei Centri italiani di Radioterapia già disponeva di risorse adeguate allo standard di cura moderno, simulazione TC, 3D-CRT, irradiazione stereotassica) al 31/12/2007 (entrata in uso della classificazione istologica WHO 2007), quindi prospetticamente fino al verificarsi di una nuova necessità di implementazione, per nuove acquisizioni scientifiche.

Il data-base per la raccolta dati sarà inviato via e-mail ai Centri di Radioterapia che vorranno aderire al progetto. I Centri interessati a ricevere il programma del data-base con le relative istruzioni per l'installazione e l'utilizzo potranno contattare Giovanni Rubino o Gina Belmonte all'indirizzo: databasemeningioma@gmail.com

Molti degli elementi da riportare sono già previsti, allo scopo di consentire studi retrospettivi multicentrici. Essi si riferiscono a variabili prognostiche note, inerenti o di possibile pertinenza alla condotta clinica; si intende lasciare, tuttavia, spazio per altri *items*, ritenuti significativi da ciascun compilatore ai fini dell'utilizzazione del *data-base* per la ricerca in settori particolari. Il campo relativo alla Radioterapia contiene, con criterio particolarmente analitico, dati relativi a tecnica, dose, frazionamento e volumi (*target* e OAR), per le analisi finalizzate al risultato terapeutico, agli effetti collaterali acuti, ai danni cronici o tardivi. Criterio analogo (con minor dettaglio, anche per l'obiettivo scarsa rilevanza attuale dell'argomento) è stato seguito per la terapia farmacologica. In queste due sezioni e in quella relativa al follow-up sono stati proposti i “*Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*” (CTCAE) del 2009 per la nomenclatura e la classificazione degli eventi iatrogeni; per quanto riguarda i determinanti di danno radioterapico, si è fatto riferimento alle pubblicazioni QUANTEC 2010.

In ordine all'utilizzazione prospettica del *data-base*, non è possibile prevedere per quanto tempo la strutturazione dei campi sarà adeguata alla evoluzione delle conoscenze.

3. Razionale di utilizzazione del data-base storico

Il *data-base* per l'inserimento dei dati retrospettivi si estende, per i motivi già accennati, dal 01/1/1995 al 31/12/2007. In questo periodo di tempo, la raccolta di dati su scala nazionale dovrebbe consentire la raccolta di una casistica sufficientemente numerosa da valorizzare, dal punto di vista statistico, alcune variabili inerenti alla malattia, al paziente, alle procedure diagnostiche e terapeutiche. Esse sono riportate sinteticamente di seguito.

Ambito	dati
Dati anagrafici	sexso, età, data di reclutamento (1995-2000 / 2001-2007)
Anamnesi	Neurofibromatosi II, ca. mammario, esposizione a radiazioni ionizzanti
E.O. neurologico	epilessia, deficit motori / sensitivi, turbe del visus, esoftalmo, deficit dei nn. cranici, ipoacusia.
Valutazione stato generale e neuro-psichico	PSK, NPS
<i>Imaging</i> preoperatorio	TC, RM, TC+RM, TCA, RMA, sRM, DWI-RM, PWI-RM, PET
	lesione unica / multipla
Chirurgia	data
	Grado di Simpson
<i>Imaging</i> postoperatorio	TC, RM, TC+RM, residuo
E.O. neurologico postoperatorio	epilessia, deficit motori / sensitivi, turbe del visus, esoftalmo, deficit dei nn. cranici, ipoacusia.
Valutazione stato generale e neuro-psichico postoperatorio	PSK, NPS
Anatomia Patologica	Grading WHO (1993, 2000, 2007), istotipo, Mib 1, recettori ormonali, immunoistochimica, biologia molecolare.
<i>Imaging</i> pre-radioterapia	TC, RM, TC+RM, residuo
E.O. neurologico pre-radioterapia	epilessia, deficit motori / sensitivi, turbe del visus, esoftalmo, deficit dei nn. cranici, ipoacusia.
Valutazione stato generale e neuro-psichico postoperatorio	PSK, NPS

Radioterapia	trattamento iniziale, ritrattamento
	sede, dimensione, rapporti anatomici della lesione
	intento del trattamento (radicale, palliativo)
	post-operatorio, full-therapy Rx
	Sorgente (acc. lineare, altro)
	modalità (2D, 3D-CRT, SRS, FSRT, IMRT, altro)
	data inizio, data fine
	dose totale, dose per frazione
	modalità, dose e frazionamento boost
	PTVtot, volume, dose massima, minima, media.
	PTVboost, volume, dose massima, minima, media.
	OAR1, volume incluso alla dose di riferimento QUANTEC, BED per la dose di riferimento
	OAR2, OAR3, ecc. (idem)
	tossicità acuta (CTCAE grado I-V)
impiego di steroidi e antiepilettici	
Trattamento farmacologico	inizio, fine
	tipo di chemioterapia, n° cicli, ormonoterapia, terapia biologica
	tossicità acuta (CTCAE grado I-V)
Follow-up	presso: centro di radioterapia / altro centro
	data ultimo controllo
	EO neurologico: epilessia, deficit motori / sensitivi, turbe del visus, esoftalmo, deficit dei nn. cranici, ipoacusia
	Valutazione stato generale e neuro-psichico: PSK, NPS
	<i>Imaging</i> (specificare: TC, RM, ecc.): invariato, riduzione, progressione.
	tossicità sub-acuta, danni cronici e tardivi (CTCAE grado I-V)
Eventuale decesso	data e causa del decesso (meningioma, tossicità da trattamento, altre cause)

Il tipo di analisi effettuata negli scorsi anni dal Gruppo di Studio sulle Neoplasie del Sisema Nervoso Centrale dell'AIRO per i Gliomi di Alto Grado (HGG: Magrini e Coll., *IJROBP*, 65-3;788-799;2006; Scoccianti e Coll., *Neurosurgery*, 67-2:446-458;2010) potrebbe consentire significative conclusioni anche riguardo ai meningiomi, tenendo conto dell'eterogeneità di questo

gruppo di neoplasie e della variabilità della condotta diagnostica e terapeutica nei 13 anni coperti retrospettivamente dallo studio, nonostante la sopravvivenza assai più lunga correlata a questi tumori e la maggiore rilevanza del risultato terapeutico in termini di controllo locale (quindi, la maggior difficoltà legata al reperimento di controlli - almeno di *imaging* - dopo il trattamento), rispetto agli HGG. La raccolta sistematica di altri dati, oltre quelli già considerati (es.: variabili biologiche) da parte di uno o più Centri, potrebbe consentire ulteriori risultati scientifici.

4. Razionale di utilizzazione futura del *data-base* nei pazienti reclutati dopo il 1/I/2008

La sistematica adozione della classificazione anatomo-istologica WHO 2007 potrà consentire, in un prossimo futuro (una volta raggiunto un tempo di *follow-up* sufficiente) un'analisi comparativa del valore prognostico del *grading*, al confronto con la casistica precedente, come già è accaduto in passato (Pearson, *Neurosurg. Focus* 24-5:1-8;E3 2008). Anche l'impiego di metodiche di trattamento particolari in radioterapia (protoni, particelle pesanti, sistemi stereotassici robotici, ecc.) potrà essere utilmente analizzato.

