

IL CONTROLLO DELLE RECIDIVE DEI MENINGIOMI E IL TRATTAMENTO DELLE LESIONI MENINGIOMATOSE NON ASPORTABILI COMPLETAMENTE.

*L. Magrassi, G. Butti, G. Spanu, D. Adinolfi, R. Knerich,
G. Sangiovanni, S. Pezzotta, L. Infuso.*

*SEZIONE DI NEUROCHIRURGIA, DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA,
UNIVERSITA DEGLI STUDI DI PAVIA
I.R.C.C.S. POLICLINICO S. MATTEO, 27100 PAVIA.*

STATO ATTUALE DELLA CHIRURGIA DEI MENINGIOMI

I meningiomi rappresentano circa il 20% delle neoplasie endocraniche (Walker e al. '85) ; anche se meno del 7% dei meningiomi ha caratteristiche istologiche di atipicità o malignità il trattamento definitivo di questi tumori è ancora un'importante problema neurochirurgico.

Le difficoltà ad ottenere un trattamento definitivo sono dovute sia all'elevata incidenza di meningiomi in pazienti con età avanzata, sia all'elevata incidenza di recidive che giunge fino al 50% dopo vent'anni dalla resezione (Marks e al. '86), sia all'occorrenza di alcuni di questi tumori in sedi, quali ad esempio il seno cavernoso, ove per la densità delle strutture vascolo nervose è particolarmente elevato il rischio di morbidità permanente per il paziente, dopo un intervento radicale.

Per queste ragioni nonostante la chirurgia rimanga il trattamento elettivo di queste neoplasie si è cercato di sviluppare terapie aggiuntive che aiutino ad ottenere una cura definitiva.

Lo scopo di questa comunicazione è di riferire riguardo a nostre esperienze cliniche di terapia farmacologica di meningiomi recidivanti o delle lesioni residue discutendo delle possibili basi biologiche di alcuni di questi trattamenti.

TERAPIE ADIUVANTI

La radioterapia ha rappresentato per anni l'unico provvedimento terapeutico attuato per i meningiomi accanto alla chirurgia (Goldsmith et al. 1994). La radioterapia può sicuramente arrestare la crescita di meningiomi per anni, pero raramente è in grado di dare una riduzione significativa della massa e sono sempre

possibili effetti collaterali sul parenchima cerebrale compreso o adiacente al campo di irradiazione del meningioma.

Una delle ragioni dell'inefficienza del trattamento radioterapico dei meningiomi è la relativa lentezza della proliferazione di queste neoplasie che associano ad un indice mitotico basso una scarsa radiosensibilità. Sono spesso inoltre evidenti fenomeni distrofici quali calcificazioni e formazioni di psammomi che confermano la relativa lentezza della crescita.

Per le stesse ragioni la chemioterapia con farmaci convenzionali ciclo-specifici è risultata di scarsa efficacia anche nel trattamento delle lesioni più aggressive o maligne (Krytsis '96). L'idrossiurea è tra i farmaci chemioterapici usati da tempo per il trattamento della leucemia mieloide cronica che come i meningiomi ha una storia naturale molto prolungata. Questo farmaco è dotato di una scarsa tossicità e presenta una buona biodisponibilità e capacità di passare la barriera ematoencefalica.

Da qualche anno è stato proposto l'impiego dell'idrossiurea nel trattamento dei meningiomi recidivanti o incompletamente resecabili (Schrell et al. '96). I dosaggi attuali relativi all'impiego dell'idrossiurea nei meningiomi comprendono l'assunzione giornaliera di 20 mg/Kg di farmaco somministrato per via orale. La durata del trattamento è al momento indeterminata ma si mette in conto un trattamento di prova di almeno sei mesi al termine del quale se non vi sarà stata regressione volumetrica del meningioma o arresto nella crescita della neoplasia il trattamento potrà essere considerato inefficace e sospeso.

Le casistiche pubblicate sono ancora estremamente limitate per consistenza e durata del follow-up ma risposte obiettive con riduzione di volume dopo il trattamento sono state documentate fino al 70% dei casi (Schrell et al. '97).

Gli effetti collaterali del trattamento con idrossiurea sono modesti e principalmente ematologici. Inoltre la semplice riduzione della dose fino ad un mezzo di quella consigliata è di solito sufficiente ad indurre la regressione dei segni di tossicità ematologica rappresentati soprattutto dalla comparsa di una persistente e significativa anemia.

La nostra esperienza nel trattamento di meningiomi con idrossiurea è attualmente limitata a quattro pazienti di età compresa fra 43 e 62 anni. Due pazienti presentavano lesioni plurirecidivanti con residuo minimo all'inizio della terapia, due invece avevano subito una resezione parziale con residuo programmato interessante le strutture del seno cavernoso.

Tutti i pazienti sono stati trattati per almeno sei mesi: tre sono tuttora in trattamento mentre uno ha presentato una recidiva evidenziatasi radiologicamente al dodicesimo mese di terapia. In tutti gli altri casi non si è avuta evidenza di ripresa della crescita del meningioma. Il follow-up medio dei pazienti è di quindici mesi.

Pur essendo la nostra esperienza, così come quella degli altri gruppi, limitata possiamo dire che la terapia è stata ben tollerata e ha richiesto la sospensione temporanea della terapia per la comparsa di tossicità ematologica

(anemizzazione) in un solo caso. Circa l'ottanta per cento dei pazienti non ha presentato finora una ripresa della crescita della neoplasia.

Un altro trattamento recentemente proposto sia per i meningiomi recidivanti che per quelli maligni è basato sull'impiego dell'interferon 1- alpha 2B (Wober-Bingol e al. '95, Kaba e al. '97). Il farmaco va somministrato tramite iniezione sottocutanea alla dose di 4 mU/m² al giorno per cinque giorni alla settimana.

Anche per questo farmaco la durata della terapia è indefinita, ma si ammette che sia necessario proseguirla per almeno qualche mese prima di valutarne l'efficacia.

Con interferon 1 - alpha 2B si sono ottenute soprattutto stabilizzazioni di malattia, però questa terapia è stata efficace anche nei meningiomi atipici o francamente maligni (Kaba et al. 1997).

A differenza dell'idrossiurea che è ben tollerata dai pazienti, l'interferon 1 - alpha 2B provoca una fastidiosa sindrome simil-influenzale nella maggioranza dei pazienti, soprattutto all'inizio del trattamento. La tossicità clinicamente significativa è però molto ridotta e anche questa di tipo essenzialmente ematologico (leucopenia). I costi della terapia cronica con interferon 1 - alpha 2B sono attualmente di due ordini di grandezza superiori a quelli della terapia con idrossiurea.

Queste considerazioni ci fanno prospettare un uso limitato interferon 1 - alpha 2B soprattutto riservato ai meningiomi atipici o francamente maligni.

BASI BIOLOGICHE DEI TRATTAMENTI PROPOSTI

Gli effetti dell'idrossiurea sui meningiomi sono stati studiati sia in vitro sia in vivo, dopo trapianto di frammenti di meningioma umano in topi nudi. In entrambi i modelli sperimentali l'idrossiurea ha indotto una diminuzione significativa della velocità di crescita mediata dall'arresto nella fase S del ciclo cellulare delle cellule di meningioma trattate. Successivamente all'arresto mitotico provocato dall'idrossiurea le stesse cellule vanno incontro ad apoptosi (Schrell et al. 1997a). L'aumento della quota delle cellule che vanno incontro ad apoptosi potrebbe evidentemente spiegare i risultati clinici indicanti una stabilizzazione della crescita o una regressione dei meningiomi trattati con idrossiurea. Rimangono invece poco chiari i meccanismi con cui idrossiurea riesce ad evocare l'arresto mitotico e l'apoptosi.

E' noto per contro che gli effetti dell'interferon 1 - alpha 2B sono dovuti al controllo dell'espressione genica esercitato tramite una cascata di effettori molecolari che comprende il recettore di membrana, le Janus chinasi citoplasmatiche (JAK) e i fattori trascrizionali STAT che passano dal citoplasma al nucleo, dopo essere stati attivati tramite fosforilazione dall'azione delle chinasi JAK (Schindler e Darnell '95).

Tra le STAT, le proteine STAT1 e STAT3 sono particolarmente importanti come trasduttori finali dell'azione dell'interferon 1 - alpha 2B. Abbiamo studiato pertanto dapprima se le proteine JAK1 e JAK2 e STAT1 e STAT3 fossero presenti in campioni derivati da meningiomi umani sottoposti ad intervento, quindi avendo dimostrato che queste proteine erano effettivamente presenti nella maggioranza di questi tumori (Magrassi e al. '99), abbiamo studiato se in colture a breve termine di meningiomi umani, il trattamento con interferon 1 - alpha 2B fosse in grado di attivare la via delle JAK/STAT come in cellule non neoplastiche.

I nostri studi hanno dimostrato che effettivamente le proteine STAT1 e STAT3 dopo trattamento delle cellule in vitro con interferon 1 - alpha 2B sono fosforilate e passano nel nucleo dove possono modulare la sintesi di geni specifici. (Magrassi e al. '99).

La nostra speranza è che la possibilità di studiare direttamente le proteine responsabili dell'effetto dell'interferon 1- alpha 2B ci permetta di identificare i meningiomi sensibili a questa sostanza, evitandoci di sottoporre ad un prolungato trattamento con interferon quei pazienti portatori di meningiomi non sensibili.

BIBLIOGRAFIA

Goldsmith B J, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotaly resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J. Neurosurgery* 80: 195-201, 1994.

Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, Kyritsis AP, Jaeckle KA, Levin V, Yung WK. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery* 40: 271-275, 1997.

Kyritsis AP. Chemotherapy for meningiomas. *J Neurooncol.* 29: 269-272, 1996.

Magrassi L, De-Fraja C, Conti L, Butti G, Infuso L, Govoni S, Cattaneo E. Expression of the JAKs and STATs superfamilies in human meningiomas. *J. Neurosurgery* in press. 1999.

Marks SM, Whitewell HL, Lye RH. Recurrence of meningiomas after operation. *Surg. Neurol.* 25: 436-440, 1986.

Schindler C, Darnell Jr JE. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Ann. Rev. Biochem.* 64: 621-651, 1995.

Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Kiesewetter F, Marschalek R, Koch UH, Fahlbusch R. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. I. Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway. *J Neurosurg* 86: 845-852, 1997.

Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Koch UH, Marschalek R, Kiesewetter F, Fahlbusch R. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent

meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg* 86: 840-844, 1977.

Schrell UMH, Rittig MG, Koch U, Marschalek R, Anders M. Hydroxyurea for treatment of unresectable meningiomas. *Lancet* 348: 888-889, 1996.

Walker AE, Robbins H, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasm. *Neurology* 35: 219-226, 1985.

Wober-Bingol C, Wober C, Marosi C, Prayer D. Interferon alpha-2B for meningioma. *Lancet* 345: 331, 1995.