

EVOLUZIONE DEL PROFILO COGNITIVO NEI PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE

Costanza Papagno
Università di Trento, CIMeC
CeRiN,
Centro di Riabilitazione
Neurocognitiva, Rovereto

SOMMARIO

- Classificazione
- Valutazione
- Effetto lato e sede
- Effetti di chemio/radioterapia
- Predire il ritorno alla precedente attività
- Predire le ricadute

TUMORI DEL SNC

1% di tutti i tumori dell'adulto

Incidenza di 6-11 nuovi casi ogni 100000 abitanti/anno nei maschi e 4-11 casi ogni 100000 abitanti/anno nelle femmine

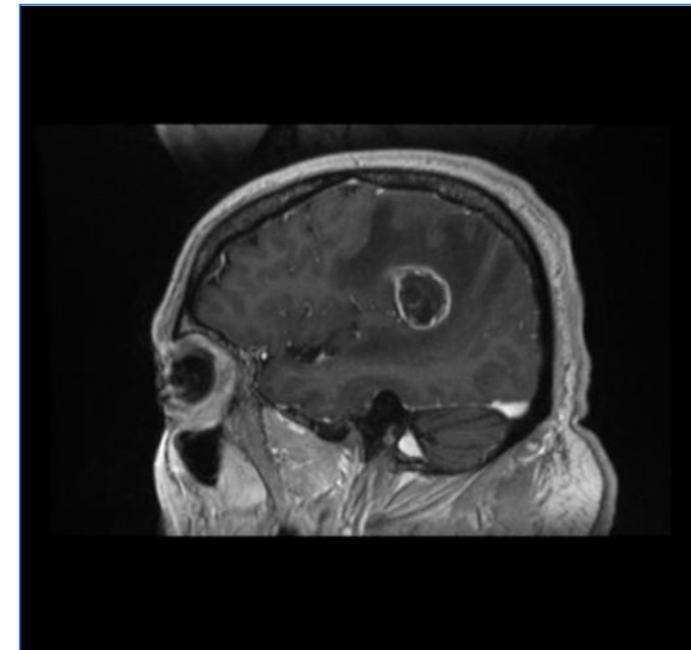
Mortalità di circa 4-7 casi su 100000 abitanti/anno negli uomini e 3-5 nelle donne

PRIMARI

- *Tumori neuro epiteliali*
- *Tumori dei nervi cranici e paraspinali*
- *Tumori delle meningi*
- *Tumori della linea germinale*
- *Tumori della regione sellare*

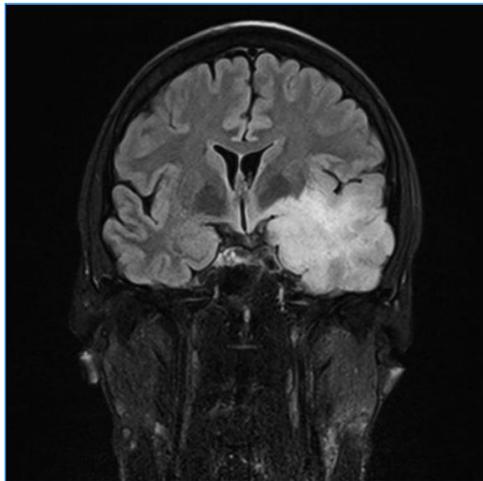
SECONDARI

- *Metastasi*



GLIOMI

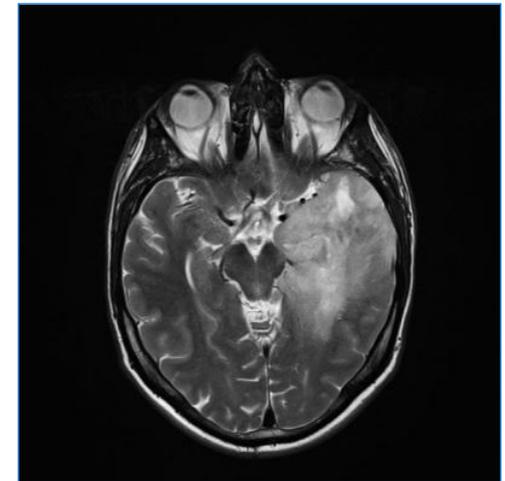
- Sono tumori neuroepiteliali
- Sono i più frequenti tumori cerebrali intrinseci
- Rappresentano circa il 50-60% dei tumori primitivi dell'encefalo
- Sono più frequenti nella popolazione adulta (40 anni)
- In base alla loro origine cellulare vengono classificati in:



OLIGODENDROGLIOMI

ASTROCITOMI

EPENDIMOMI



GLIOMI

- Possono originare in qualsiasi punto del SNC ma prevalentemente nelle regioni sovratentoriali.
- Si localizzano in stretto rapporto con aree funzionali:

SMA

INSULA

AREE DEL LINGUAGGIO (FRONTALI E TEMPORALI)

CORTECCIA SENSITIVA PRIMARIA

CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA

- Hanno la caratteristica di forte invasività e infiltrano il parenchima attraverso i fasci di fibre e lungo i vasi.

CLASSIFICAZIONE WHO 2007

- Fino al 2015 i tumori cerebrali sono stati suddivisi in **LOW GRADE GLIOMA** e **HIGH GRADE GLIOMA** in base al loro potere proliferativo, individuando una scala a quattro gradi:

GRADING WHO 2007

- 1. Basso potenziale proliferativo***
- 2. Bassa attività proliferativa ma possibile recidiva***
- 3. Alta attività proliferativa, atipia nucleare***
- 4. Elevata proliferazione, vivacità mitotica, necrosi***

- La storia naturale della malattia prevede un passaggio lento o repentino da un grado al successivo, che può variare in funzione delle terapie.

CLASSIFICAZIONE WHO 2016

- Attualmente la classificazione WHO 2016 dà un peso maggiore alle caratteristiche molecolari ed in particolare alla presenza/assenza di alcune mutazioni sui geni **IDH1** e **IDH2**, rispettivamente su cromosomi 2 e 15. Questi geni codificano enzimi chiamati **ISOCITRATE DEHYDROGENASE 1 e 2**, coinvolti nel Ciclo dell'Acido Citrico.
- Sulla base di queste caratteristiche suddividiamo i gliomi in:

IDH MUTANT

IDH WILDTYPE

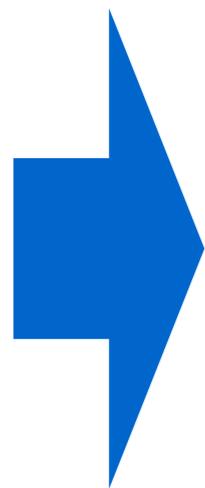
- I tumori **IDH MUTANT** hanno le caratteristiche dei **LGG** e possono essere LGG effettivi (II grado) o LGG in evoluzione (III-IV grado)
- I tumori **IDH WILDTYPE** hanno le caratteristiche degli **HGG** anche quando in apparenza sembrano LGG

OUTCOME FUNZIONALI

Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis

Philip C. De Witt Hamer, Santiago Gil Robles, Aeilko H. Zwinderman, Hugues Duffau, and Mitchel S. Berger

- De Witt Hamer et al. (2012) suggeriscono che due variabili sono predittive dell'outcome della chirurgia dei gliomi che coinvolgono l'emisfero sinistro dominante: il **MAPPAGGIO INTAROPERATORIO** in **AWAKE SURGERY** e l'**EOR**.
- Abbiamo replicato lo studio su 217 pazienti (170 awake, 47 asleep)



- I pz che hanno subito il mappaggio intraoperatorio in awake neurosurgery mostrano meno difficoltà sia a breve termine (46.52% vs. 61.76%) che un mese dopo l'intervento (4.1% vs. 29.4%)
- Più estesa è la resezione, migliori sono gli outcomes funzionali e le possibilità di recupero ($p=0.038$; $p=0.011$)

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Post-surgery assessment
(one week after surgery)

before starting
chemotherapy
/radiotherapy

Follow-up assessment
(three months after surgery)

**Follow-up every three
months**
(with MRI, DTI)

Test sensibili, standardizzati, con dati normativi, forme
parallele

LINGUAGGIO

- Fluenza verbale(Novelli et al. 1986)
- Denominazione di personaggi famosi (Quaranta et al. 2015)*
- Denominazione di oggetti (Catricalà, Ginex et al. 2011)*
- Denominazione di azioni(Crepaldi et al. 2014)

- Denominazione su descrizione (Novelli et al. 1986)
- Token Test (De Renzi e Faglioni, 1978)

- Associazione parola-figura
- Associazione frase-figura[comprendo]
- Ripetizione (BADA)

MEMORIA

A breve e a lungo termine, verbale e visuo-spaziale

FUNZIONI "ATTENTIVO-ESECUTIVE"

TMT A e B, Stroop, Matrici Attentive
WCST, Weigl, Raven Matrici Progressive Colorate

COGNIZIONE SPAZIALE

- Bisezione di linee (sei linee orizzontali)
 - Cancellazione di linee(Albert, 1973)
- Cancellazione di lettere (Diller et al., 1974)
- Cancellazione di stelle (Wilson et al., 1987)
- Lettura di frasi(Pizzamiglio et al., 1992)
 - Disegno (copia e a memoria)

LINGUAGGIO SCRITTO

- Scrittura sotto dettato
- Denominazione scritta
- Lettura

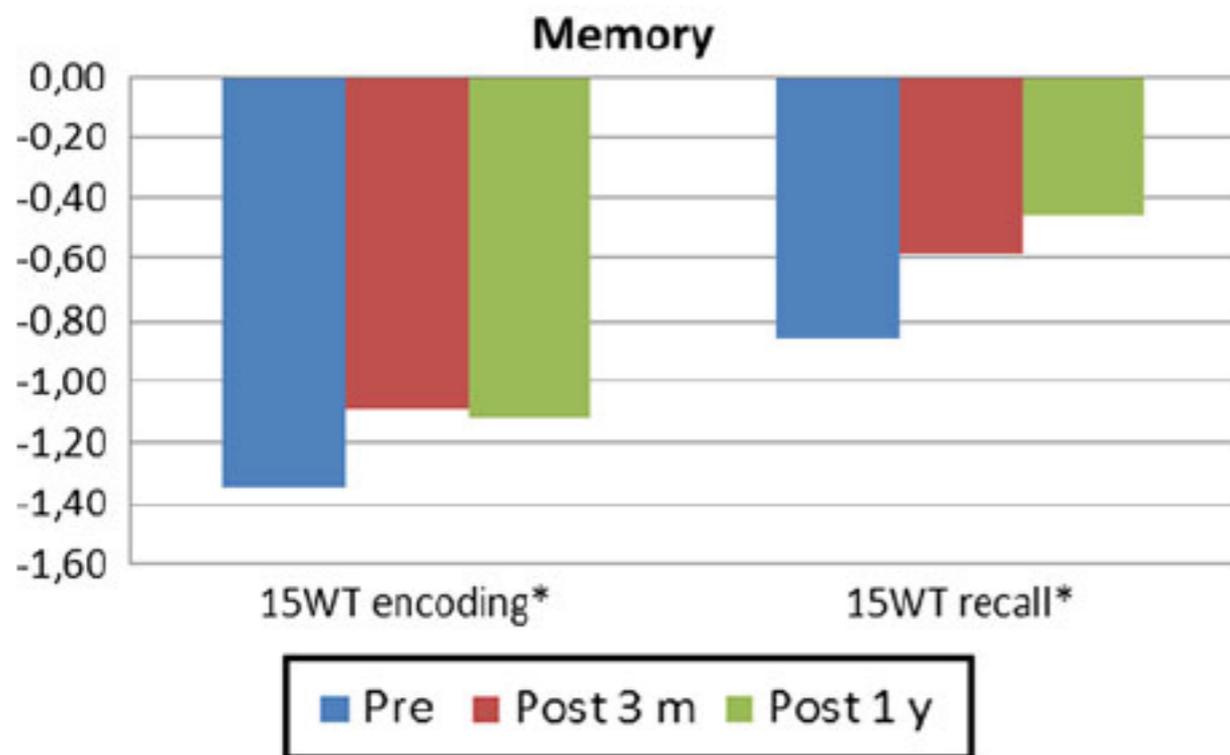
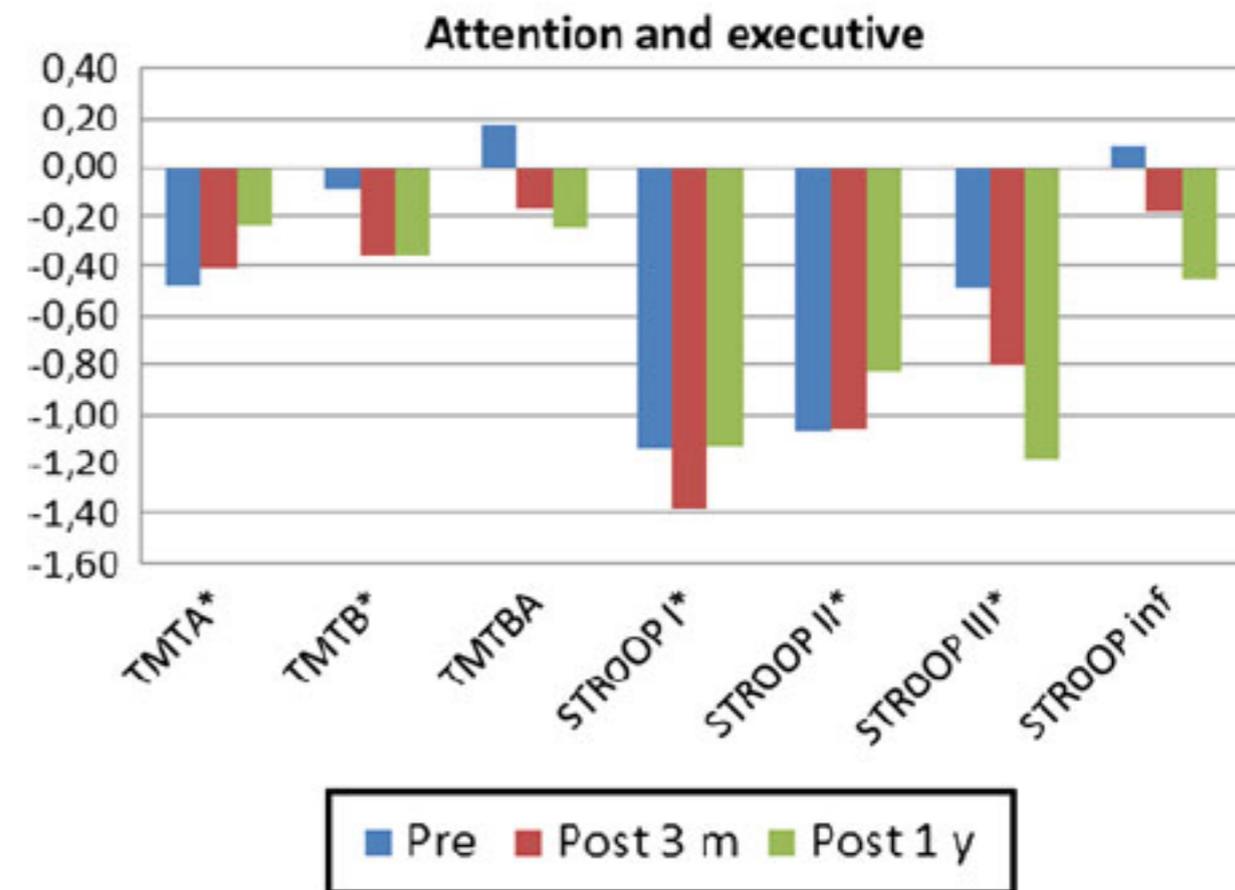
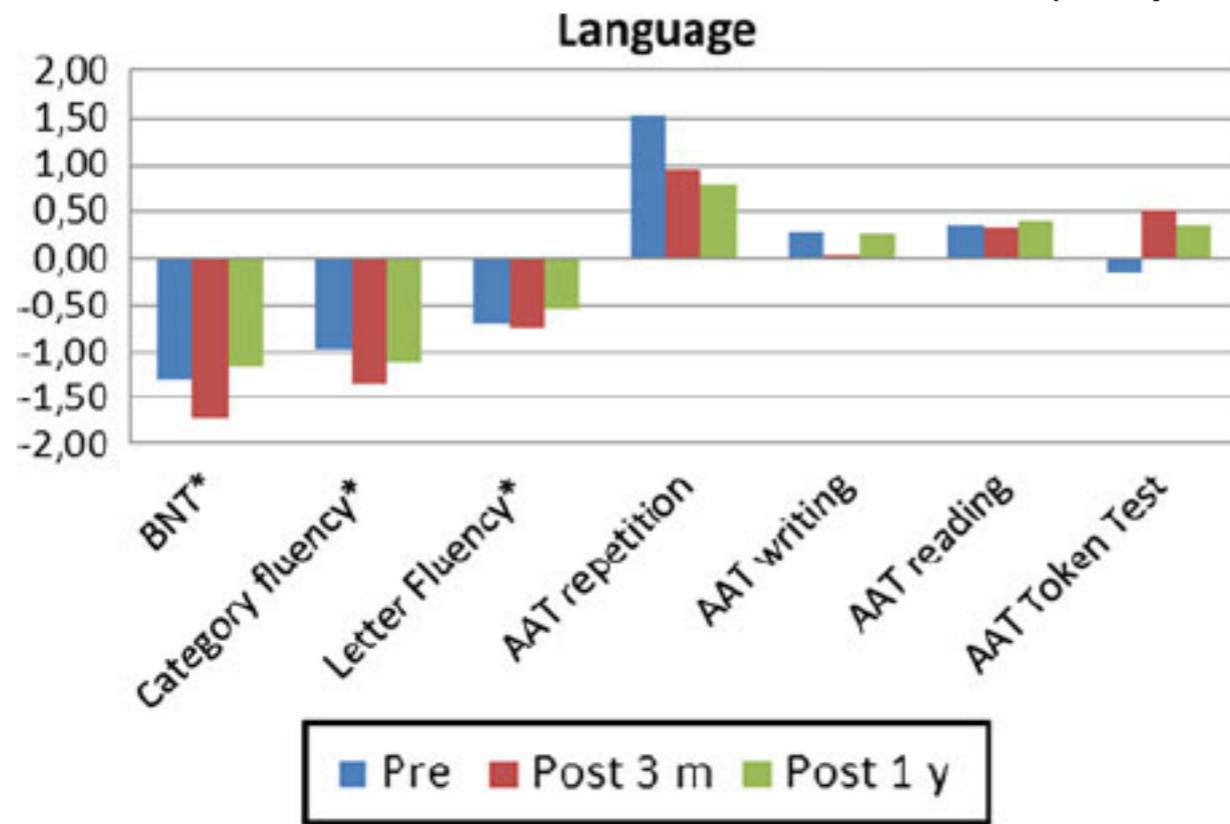
AGGIUNTIVI

Giudizi semantici: triplete
Tempi di risposta in denominazione

Long-term evaluation of cognition after glioma surgery in eloquent areas

(45 pazienti)

[Satoer et al. 2014]



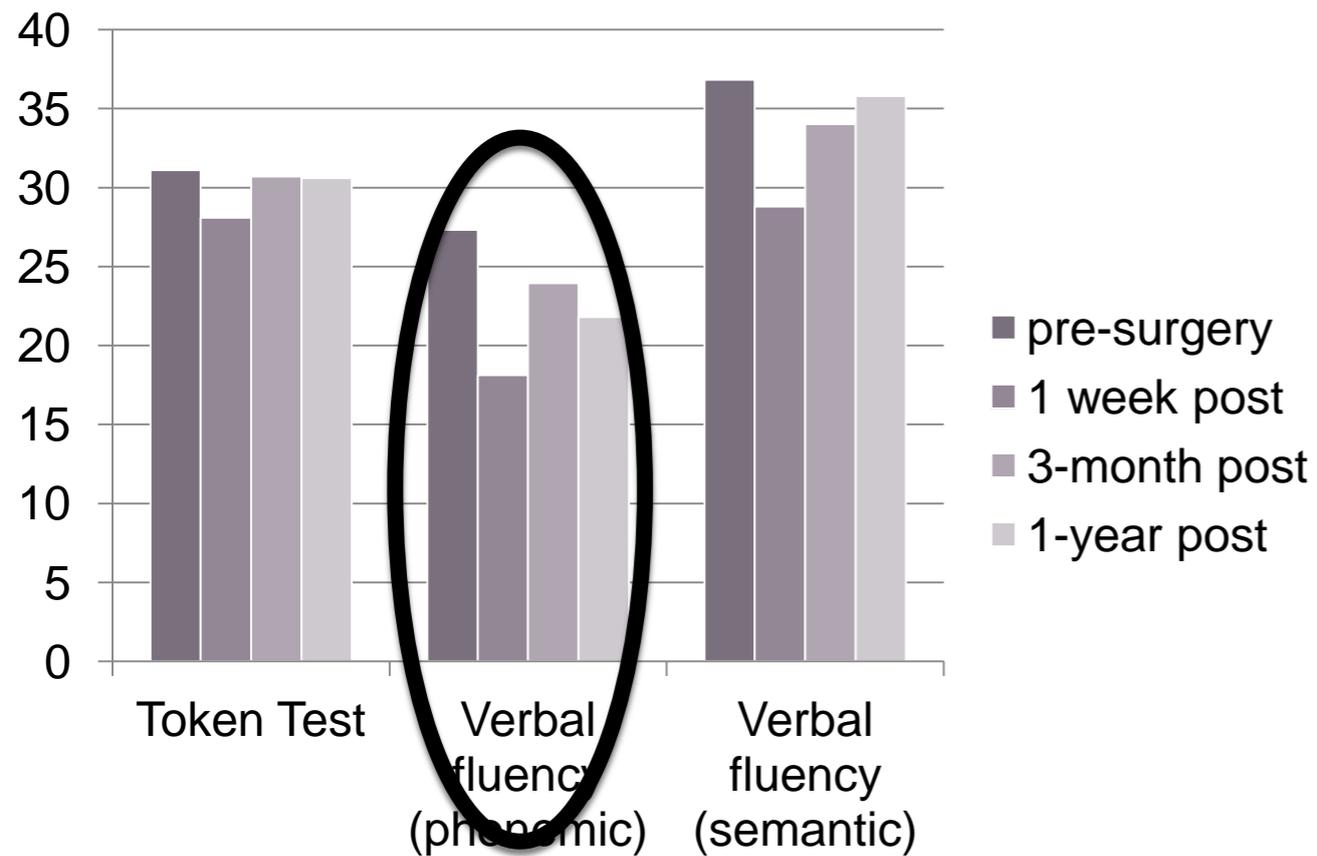
Numero di pazienti	312
età (sd)	43.426 (13.125)
Scolarità (sd)	12.699 (3.805)

	LGG	HGG	GBM	altro
LGG	159	0	0	3
HGG	0	91	57	2

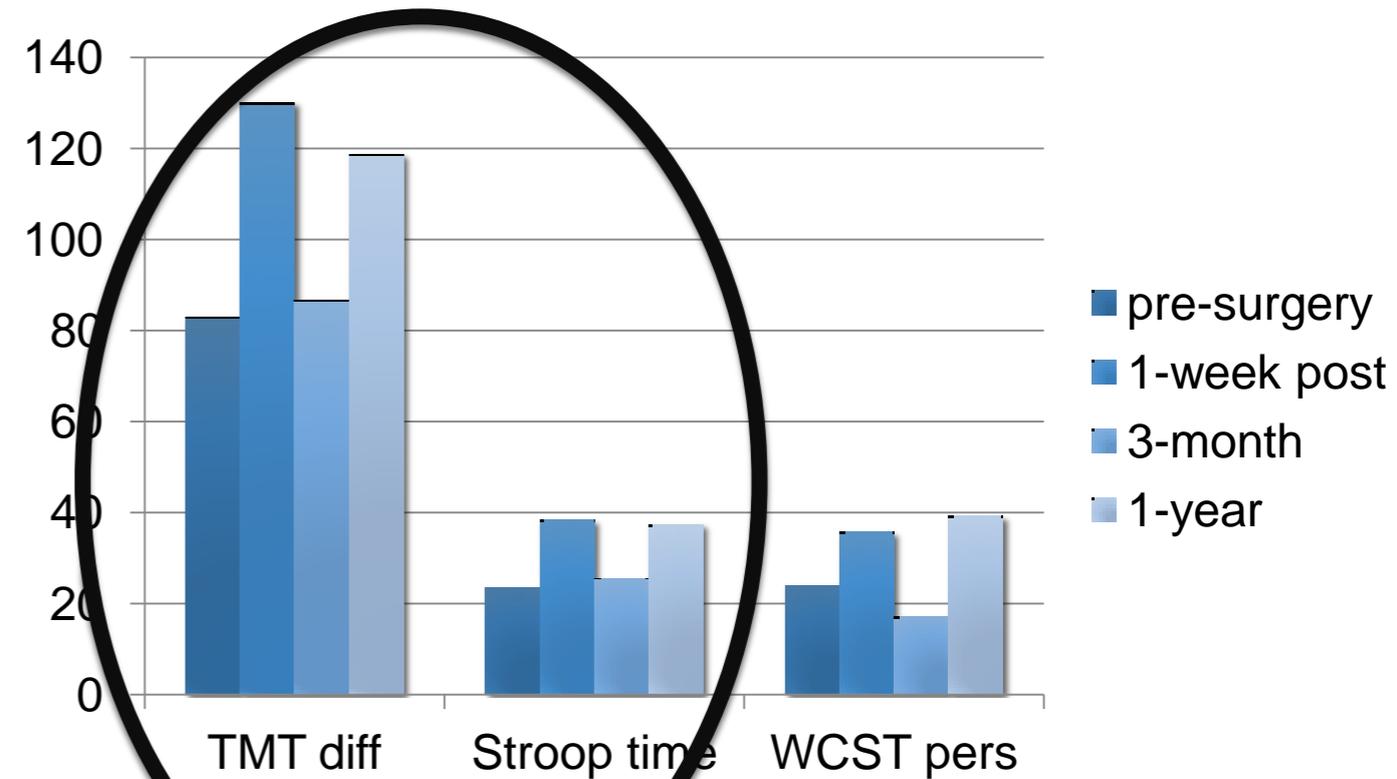
	FRONTALE	TEMPORALE	PARIETALE
SINISTRI	116	73	28
DESTRI	51	24	20

Valutazione a lungo termine post-intervento dei gliomi

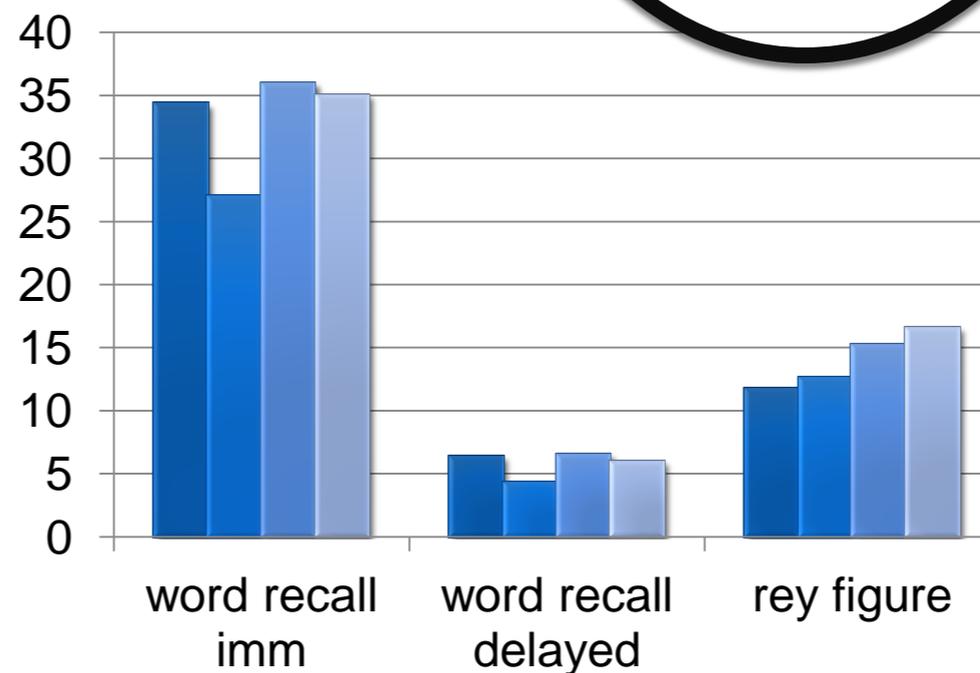
language



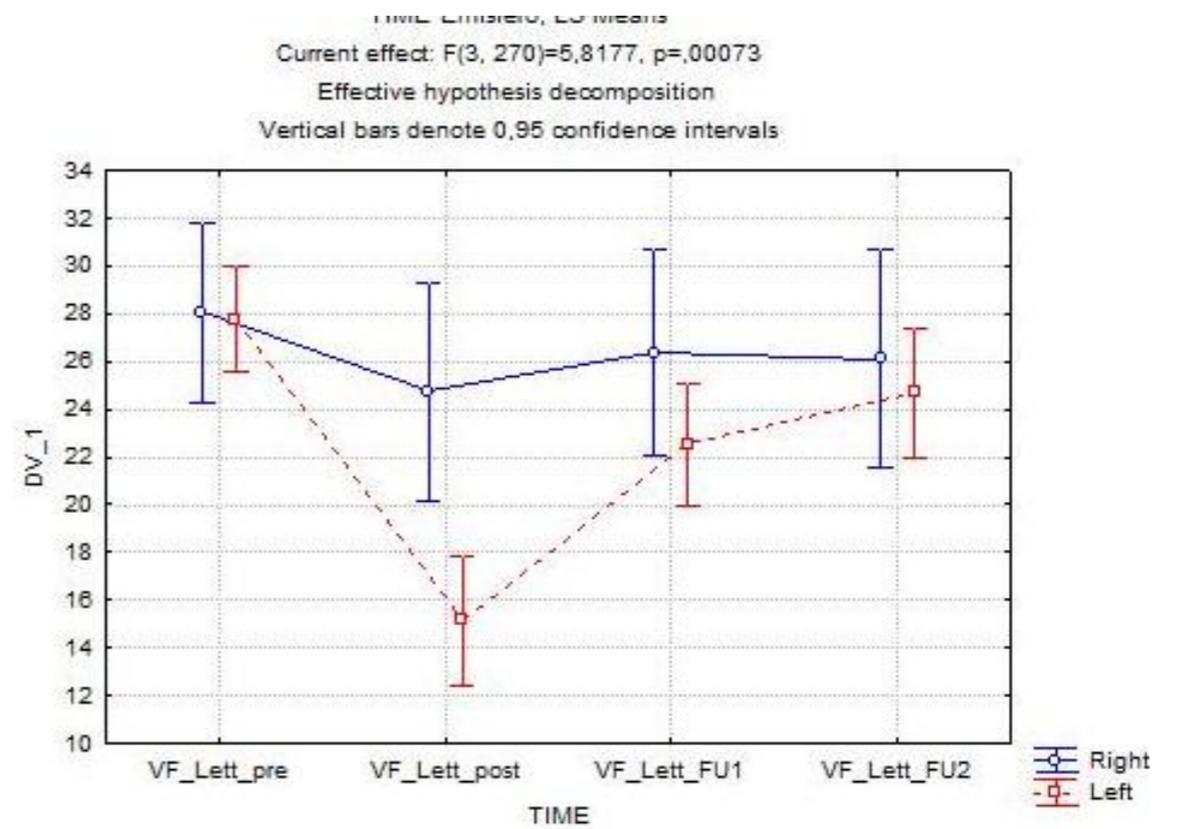
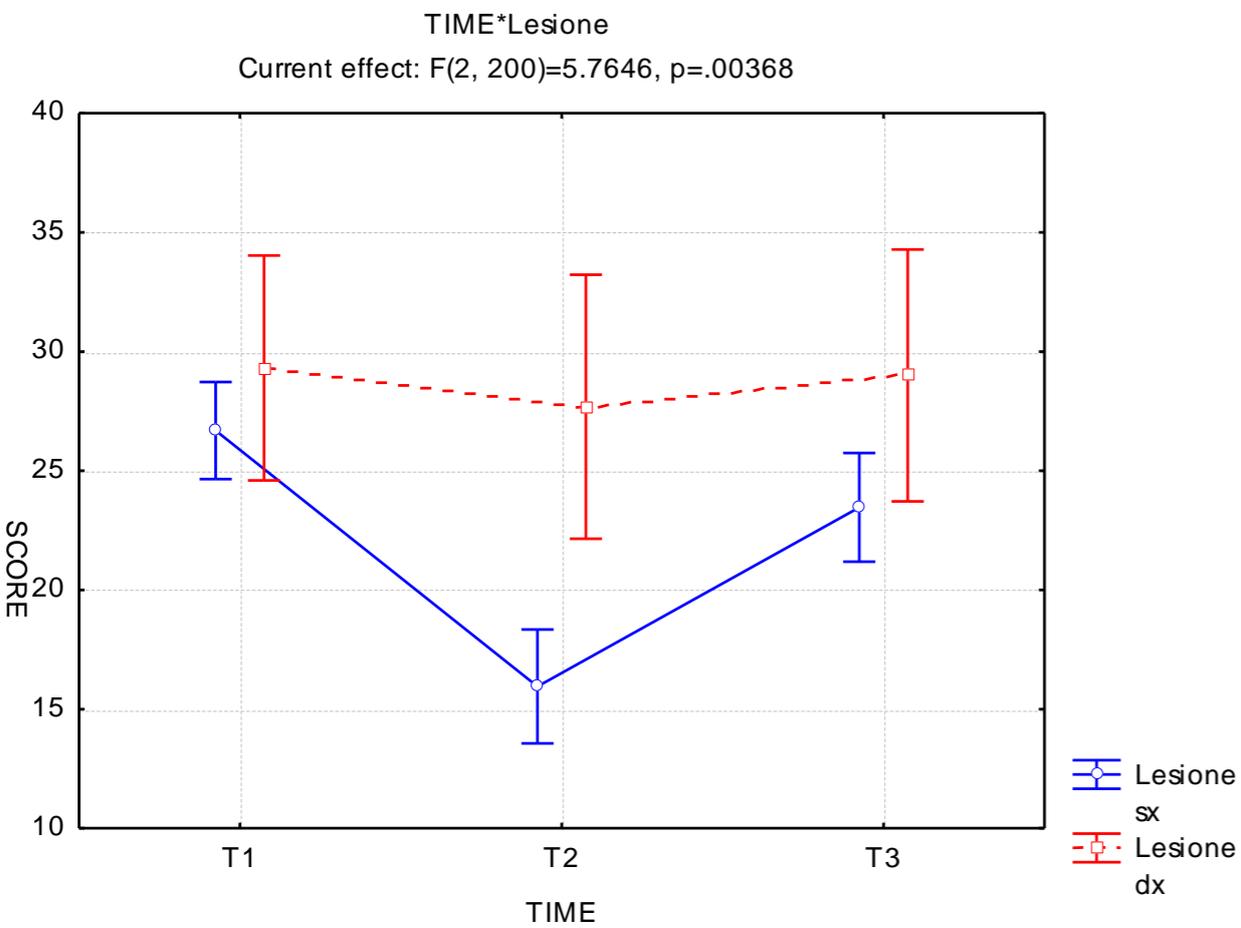
Executive functions



memory



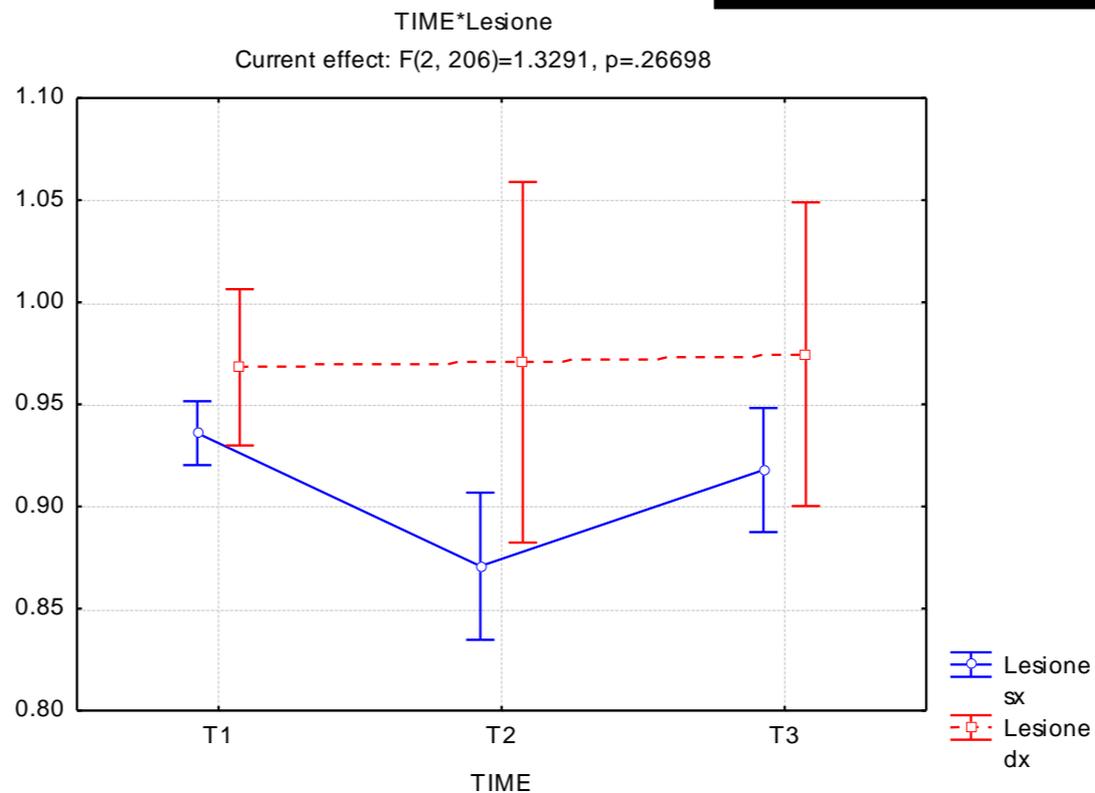
EFFETTO «LATO»



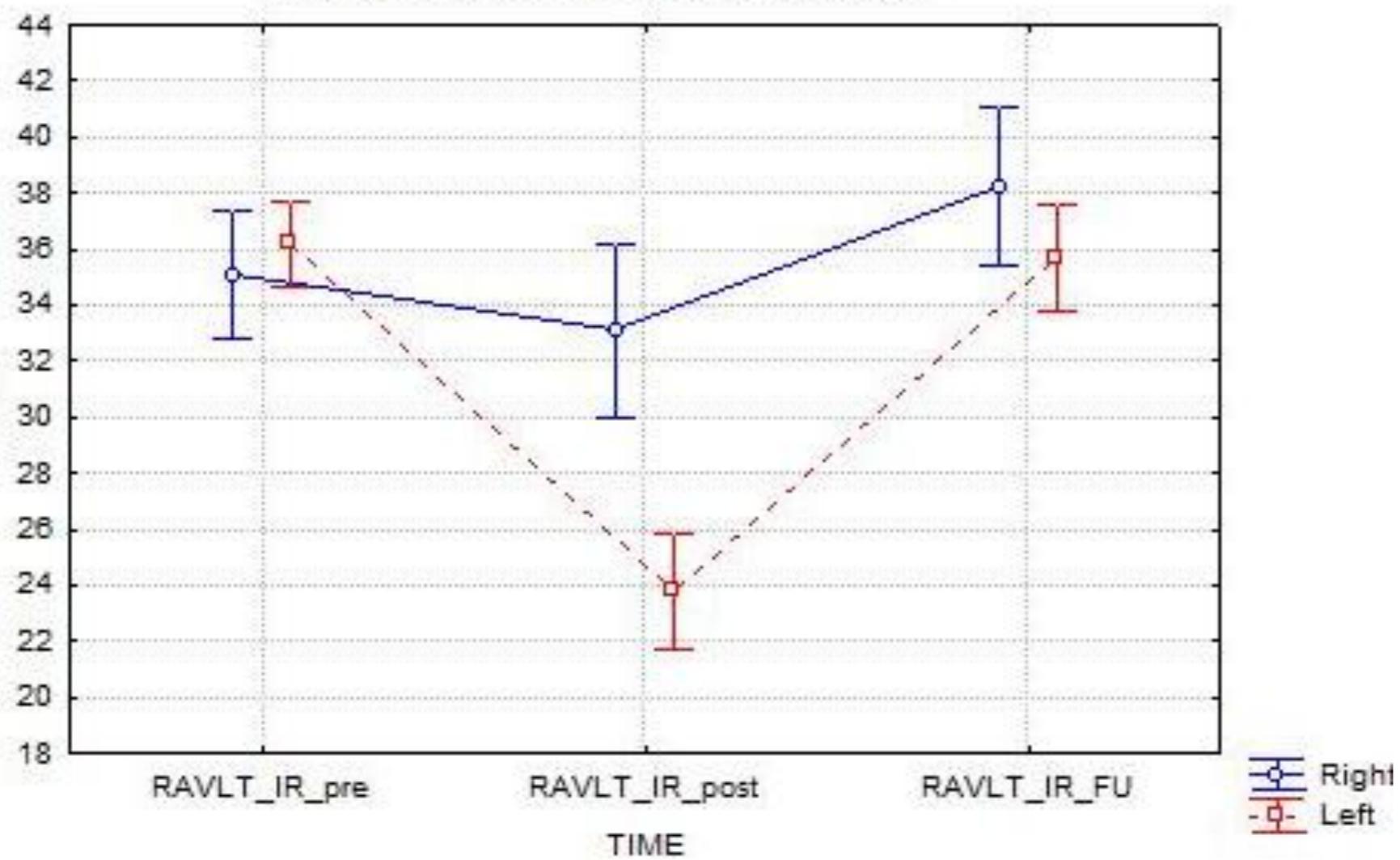
FLUENZA SEMANTICA

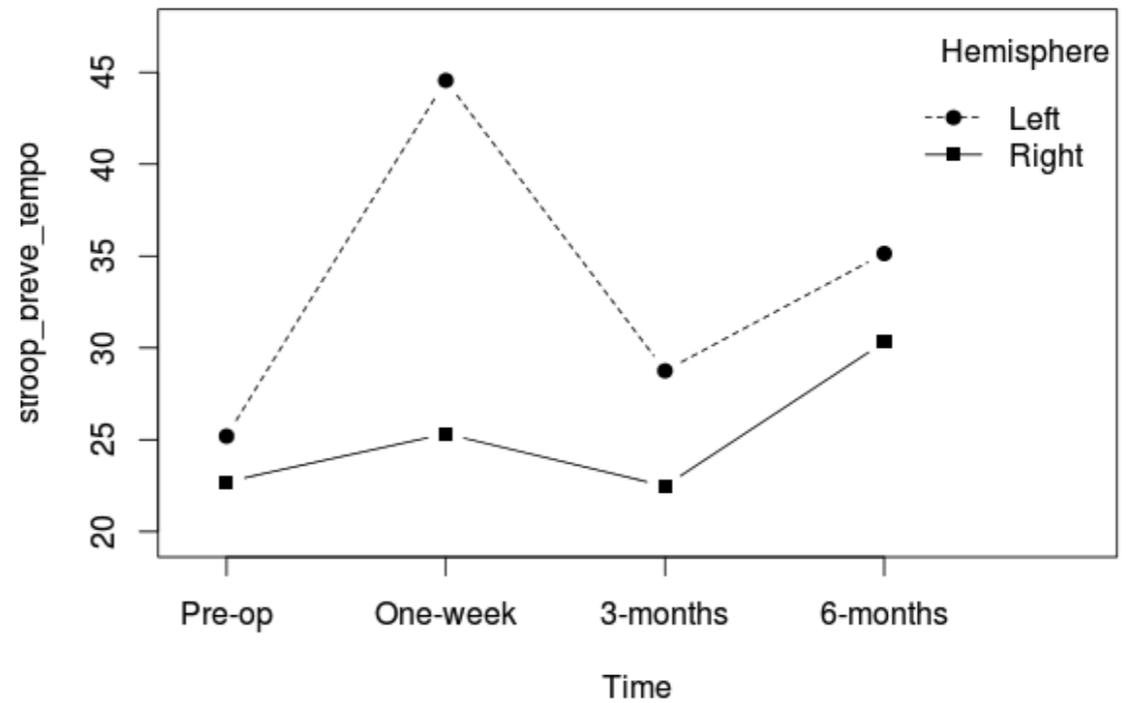
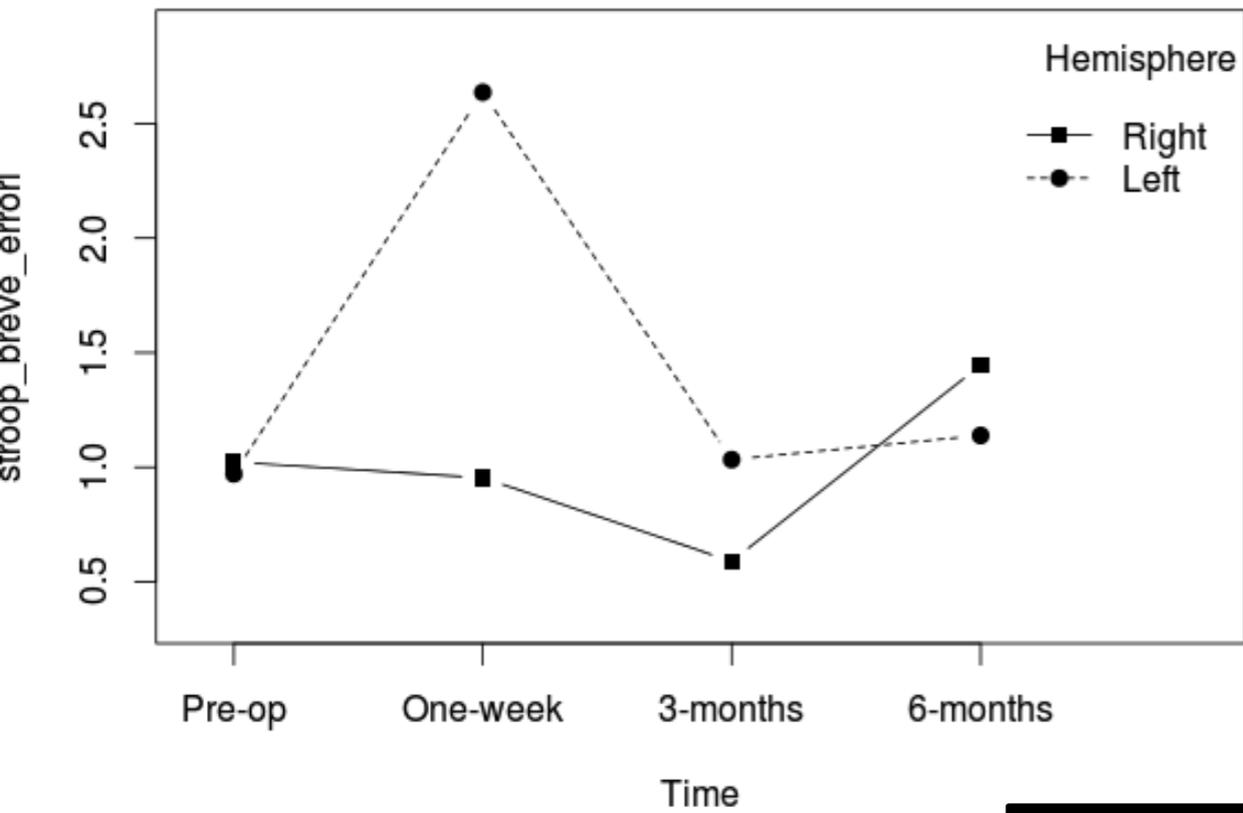
FLUENZA FONEMICA

DENOMINAZIONE DI OGGETTI

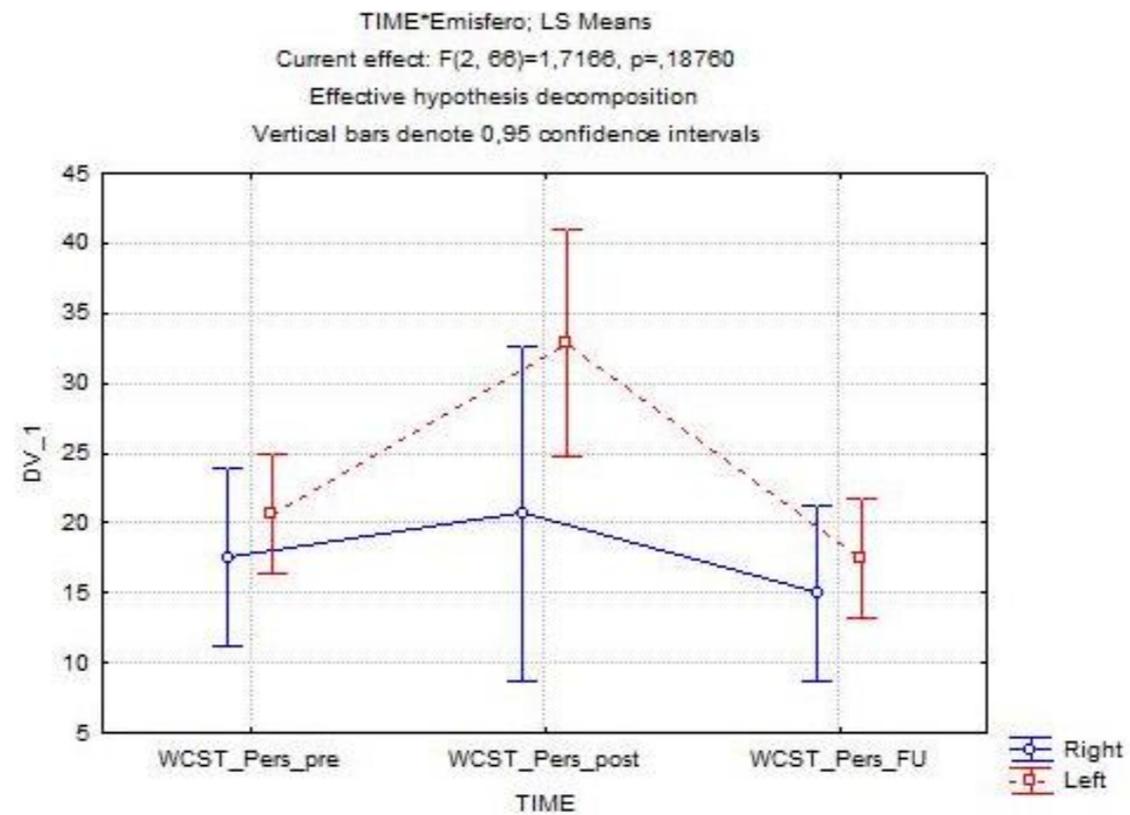


Vertical bars denote 0,95 confidence intervals



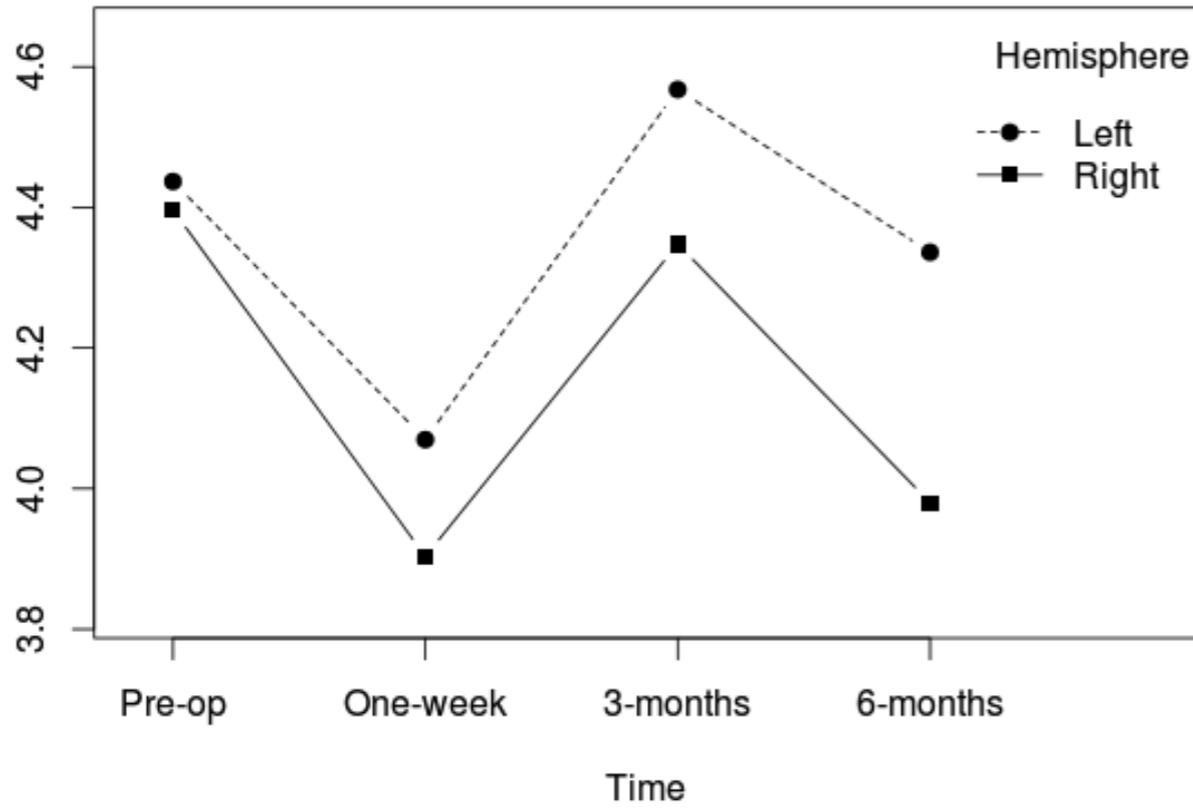


TEST DI STROOP



WCST

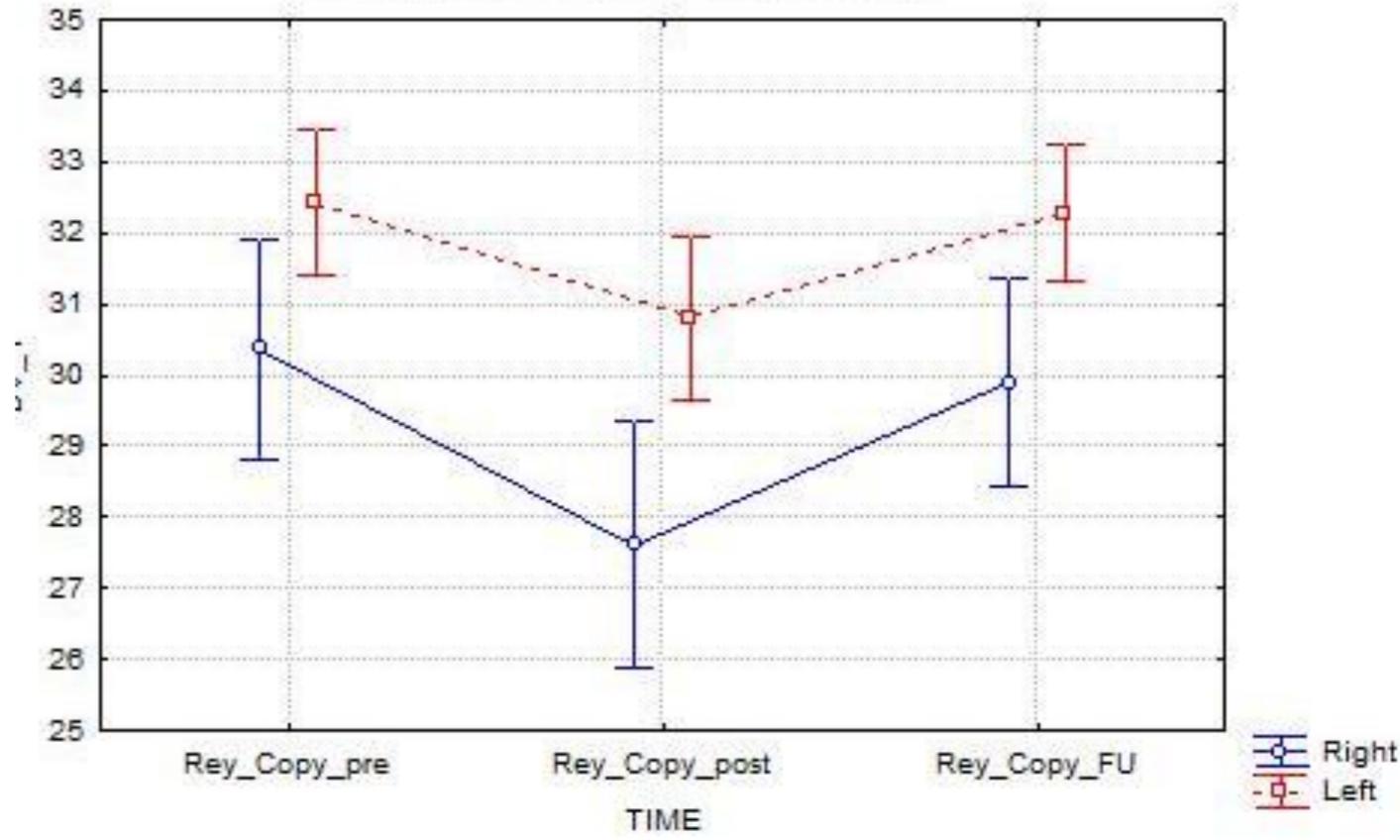
corsi



TEST DI CORSI

COPIA FIGURA COMPLESSA

TIME*Emisfero; LS Means
 Current effect: $F(2, 358)=1,0580, p=,34823$
 Effective hypothesis decomposition
 Vertical bars denote 0,95 confidence intervals



EFFETTO SEDE

DECISION-MAKING IN OFC LGG

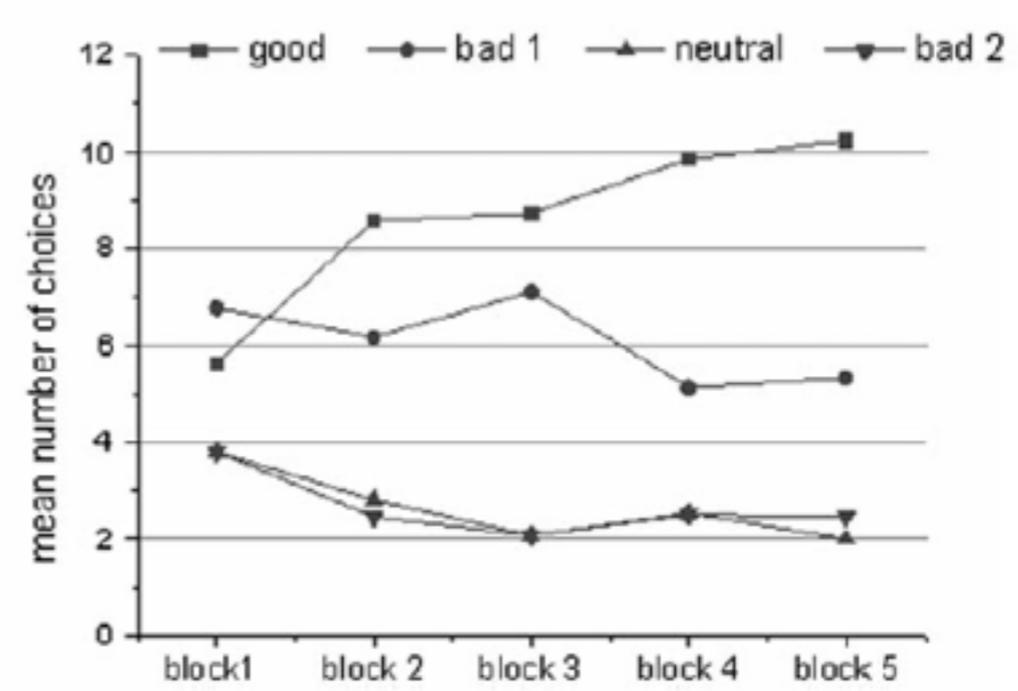
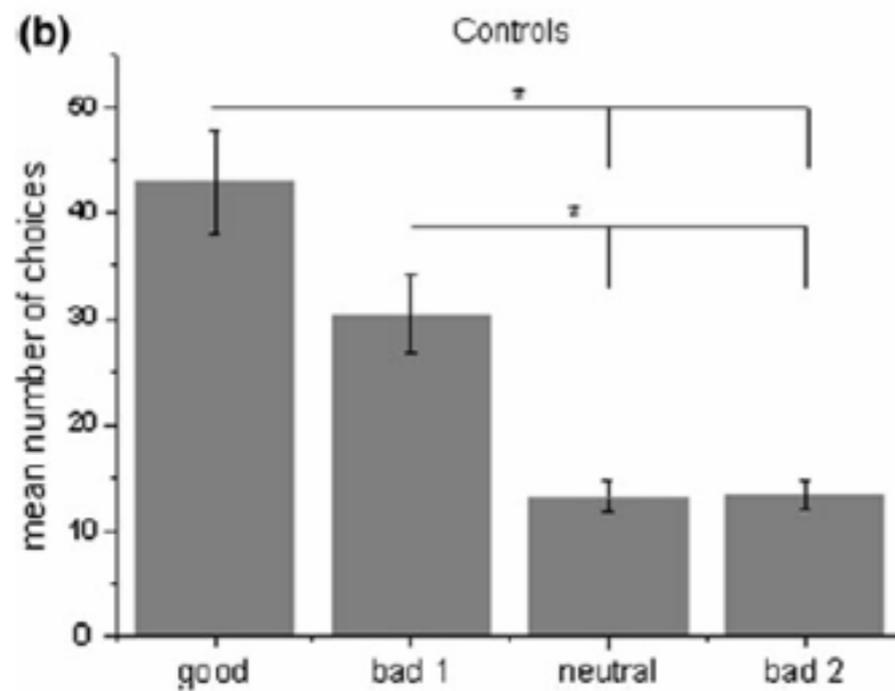
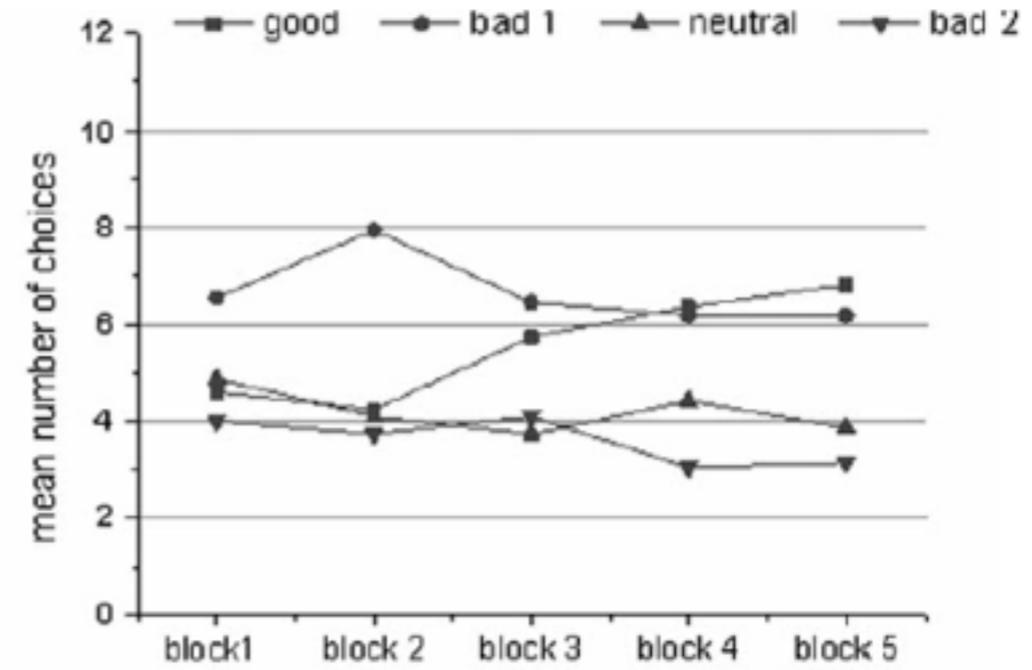
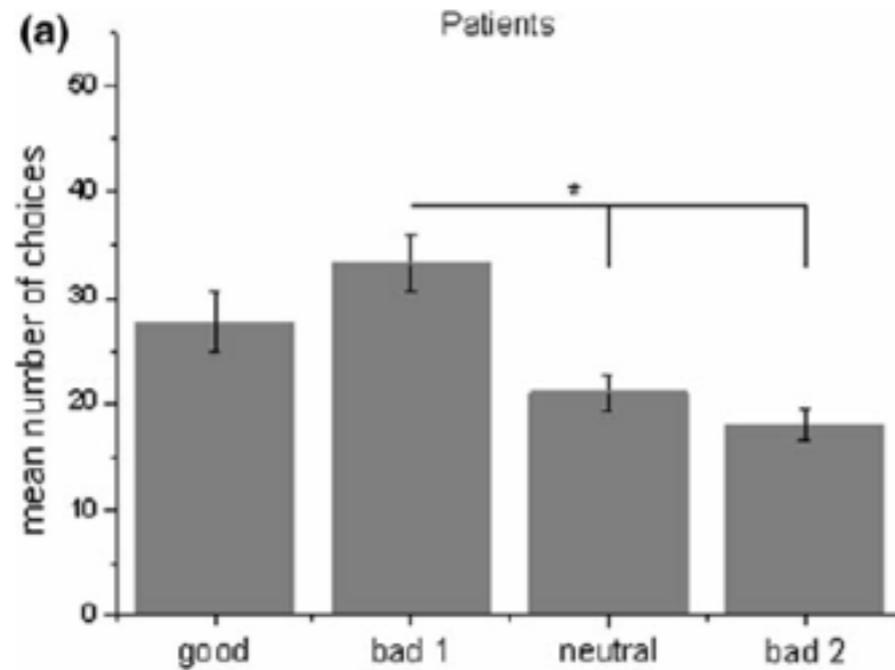
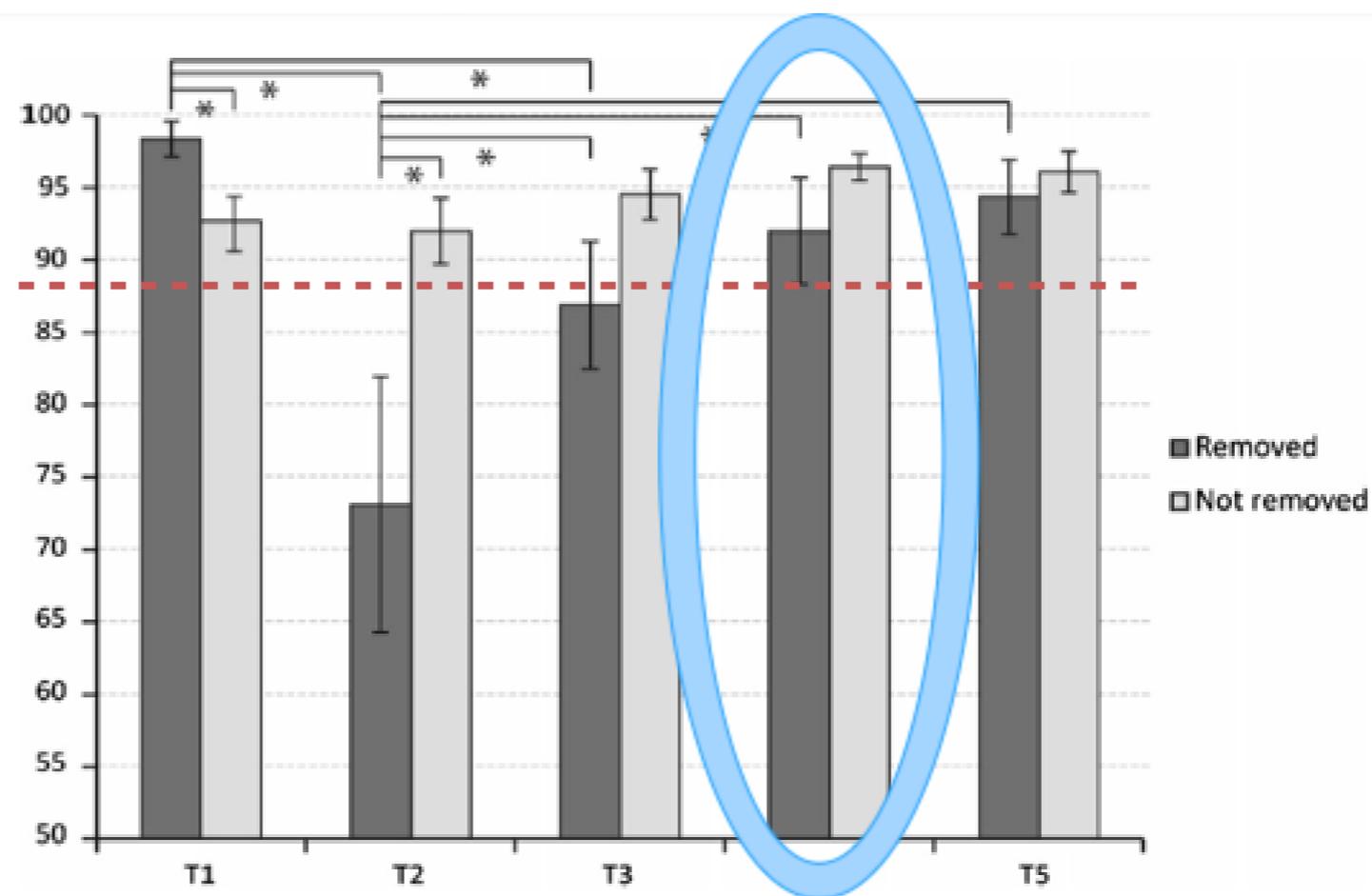
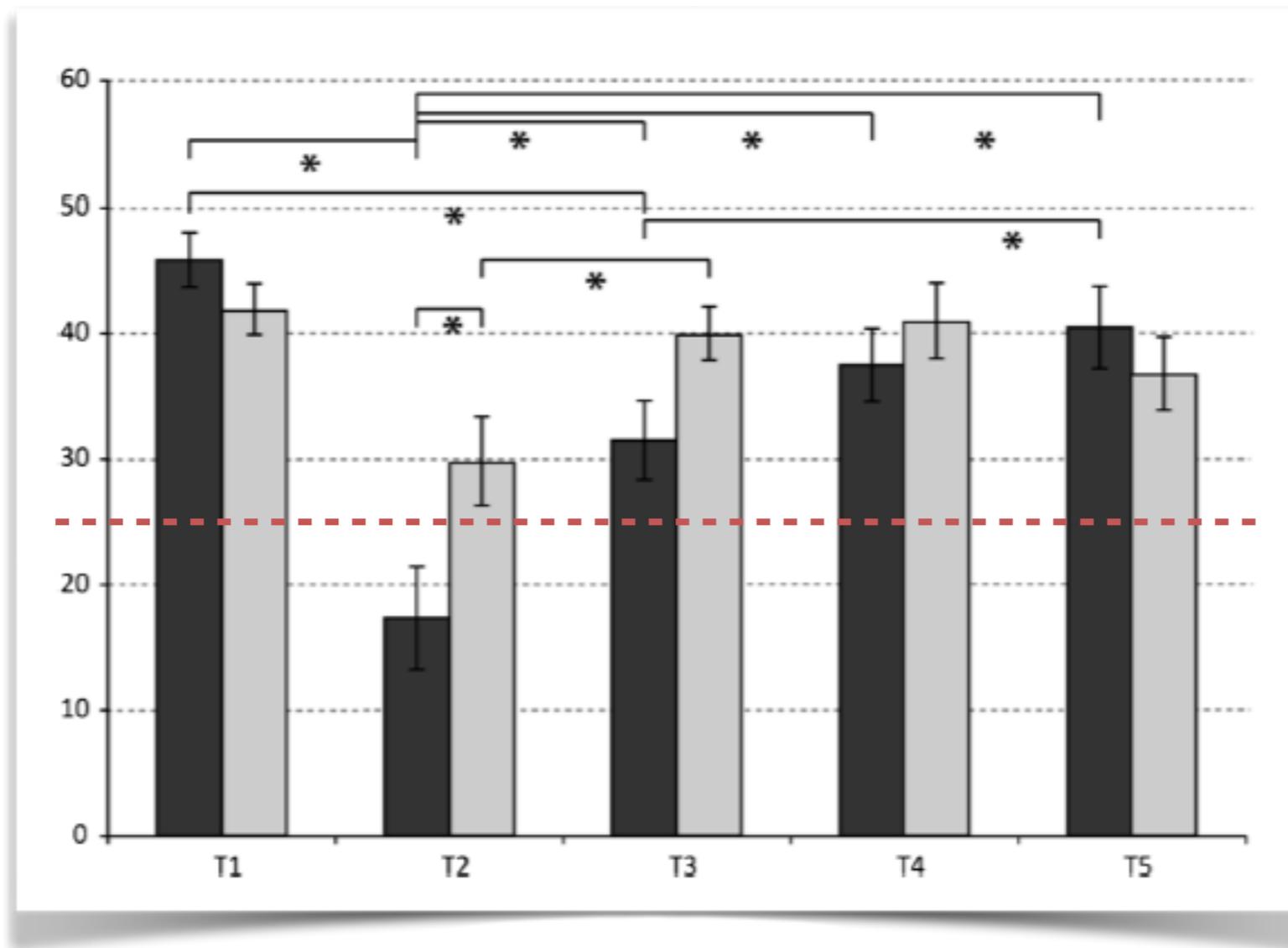


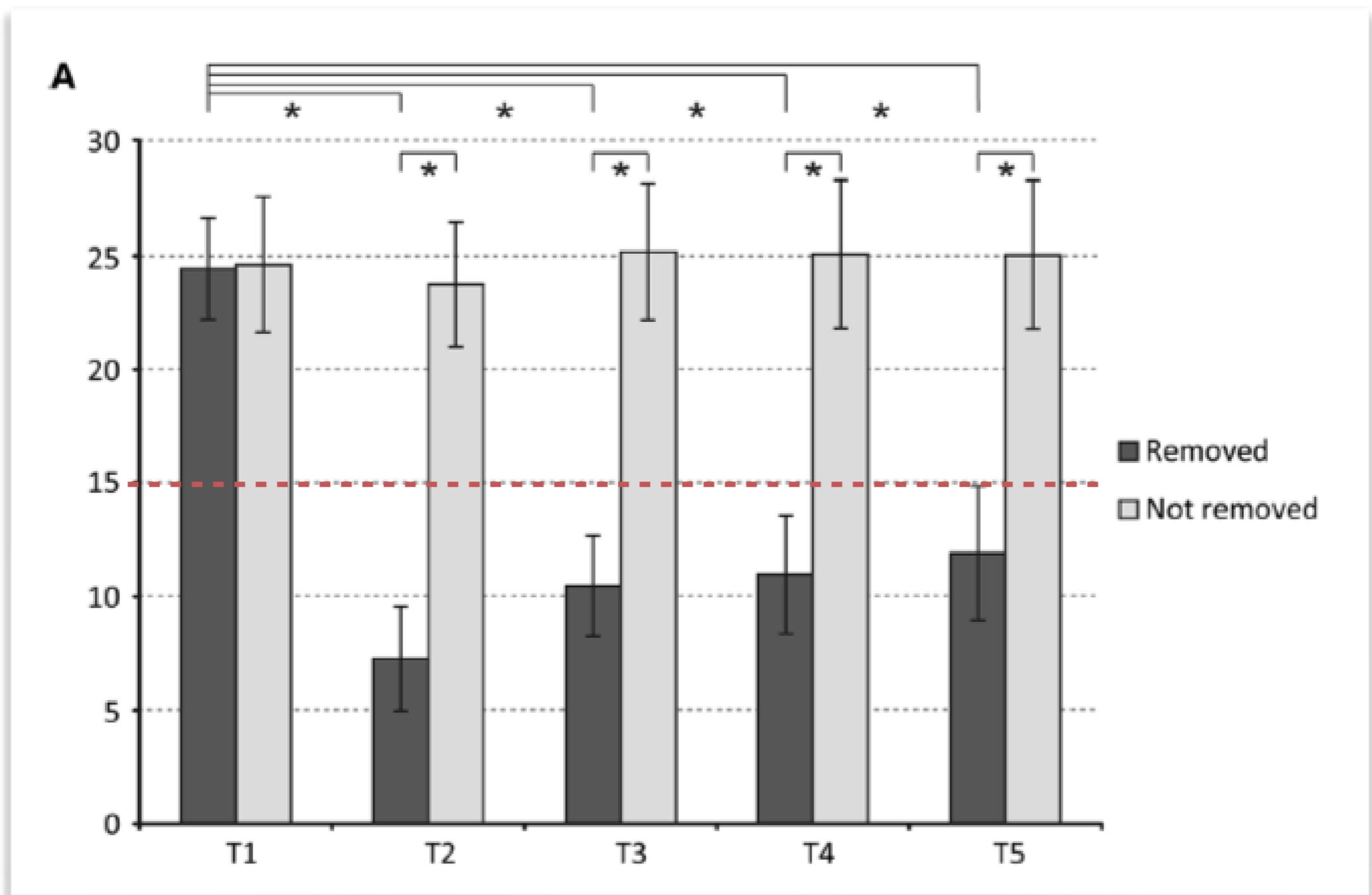
Fig. 2 Mean percentage of correct responses on picture naming of objects for patients with removal (*black*) and sparing (*grey*) of the uncinate fasciculus at the different testing sessions (see Fig. 1)



DENOMINAZIONE DI FIGURE DI OGGETTI



FLUENZA VERBALE PER CATEGORIA



NOMI PROPRI

EFFETTI DI ALTRE TERAPIE

Chemioterapia e radioterapia

EFFETTI DI CHEMIO/RADIO TERAPIA

Dal momento che i pazienti possono avere iniziato la chemioterapia (o radioterapia) in momenti diversi dopo la chirurgia, definiamo pazienti in terapia quei pazienti che sono entrati in terapia entro tre mesi dopo l'intervento

LG G : MATRICI ATTENTIVE

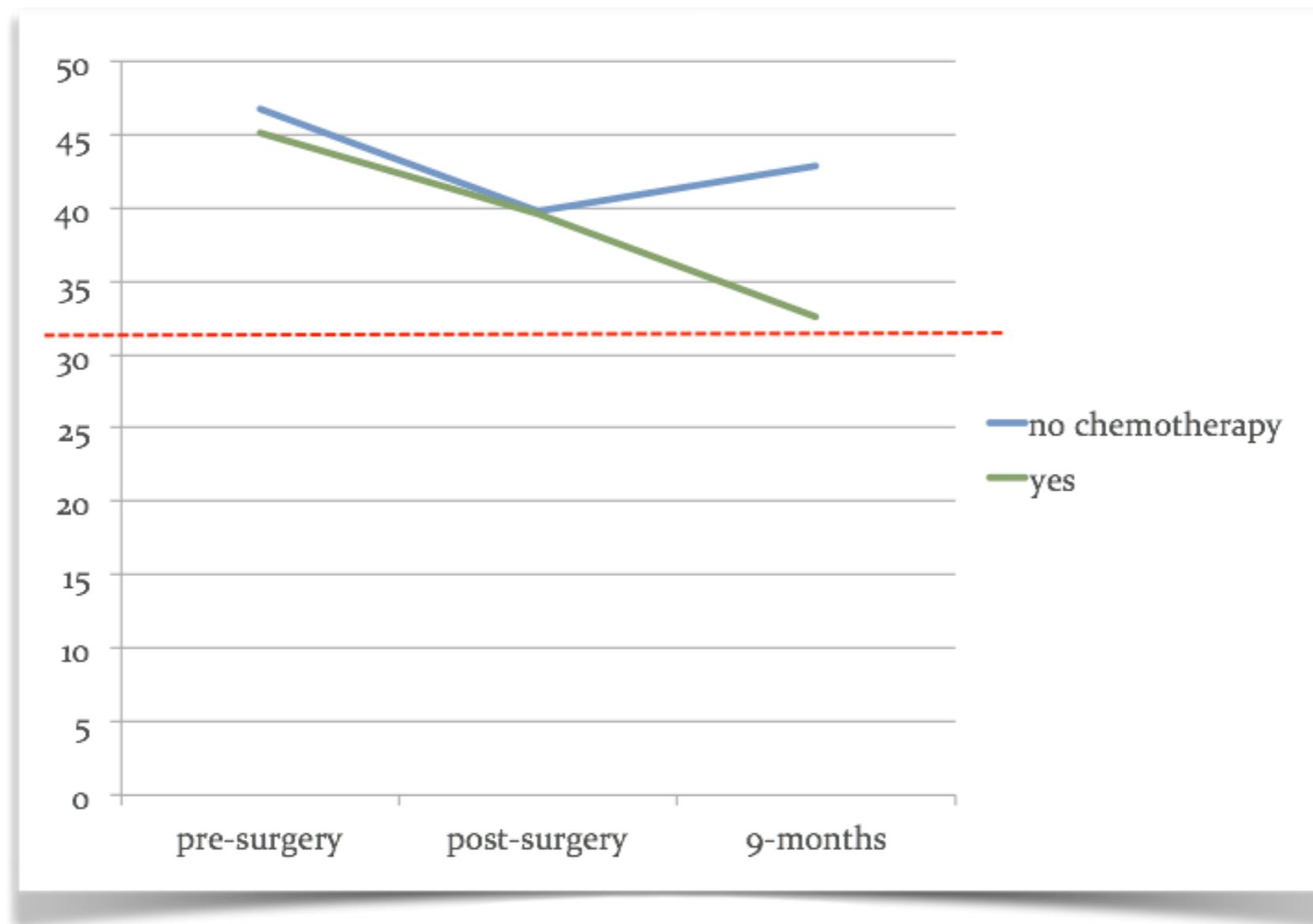
(p = .032)

yes

no

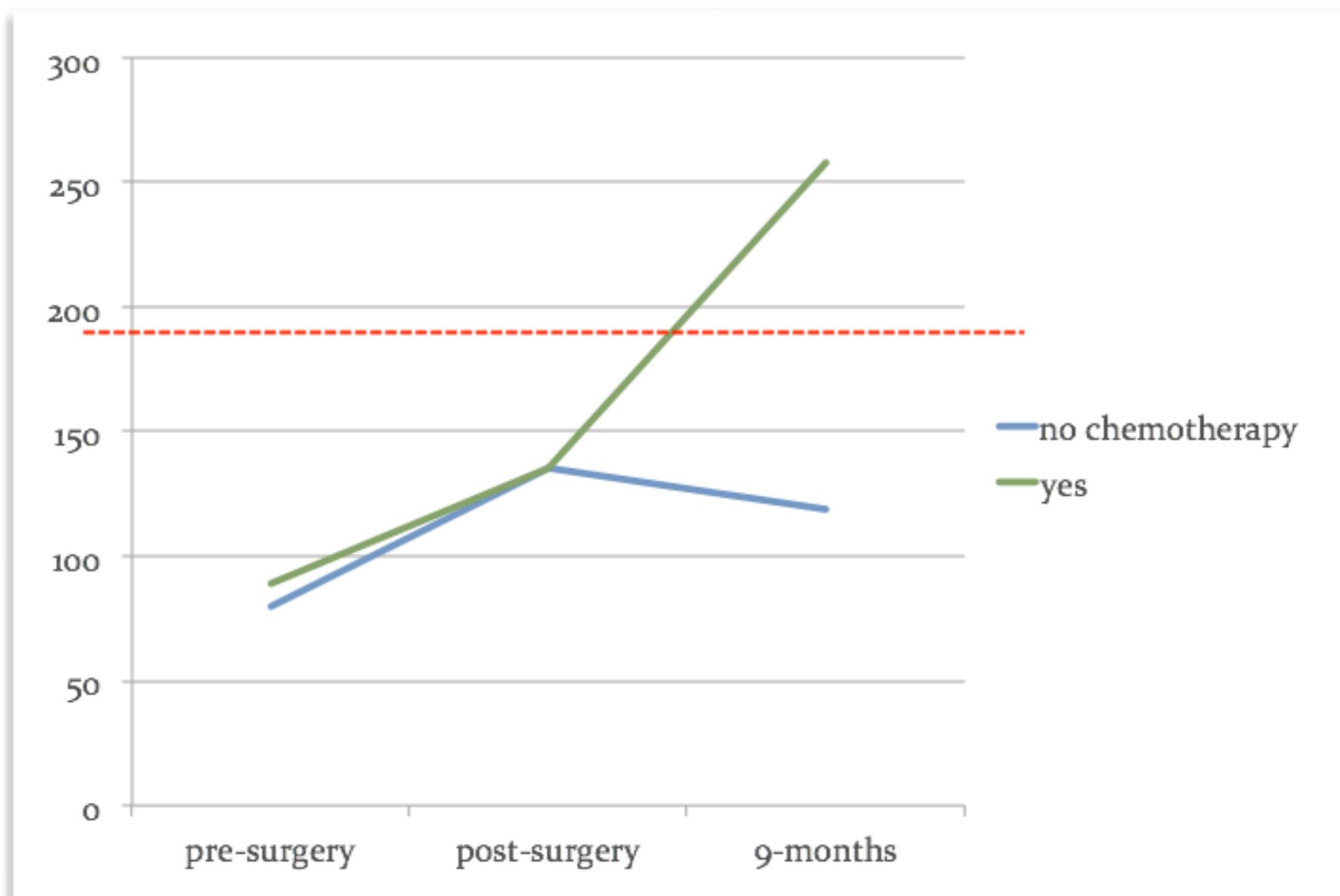
46

74



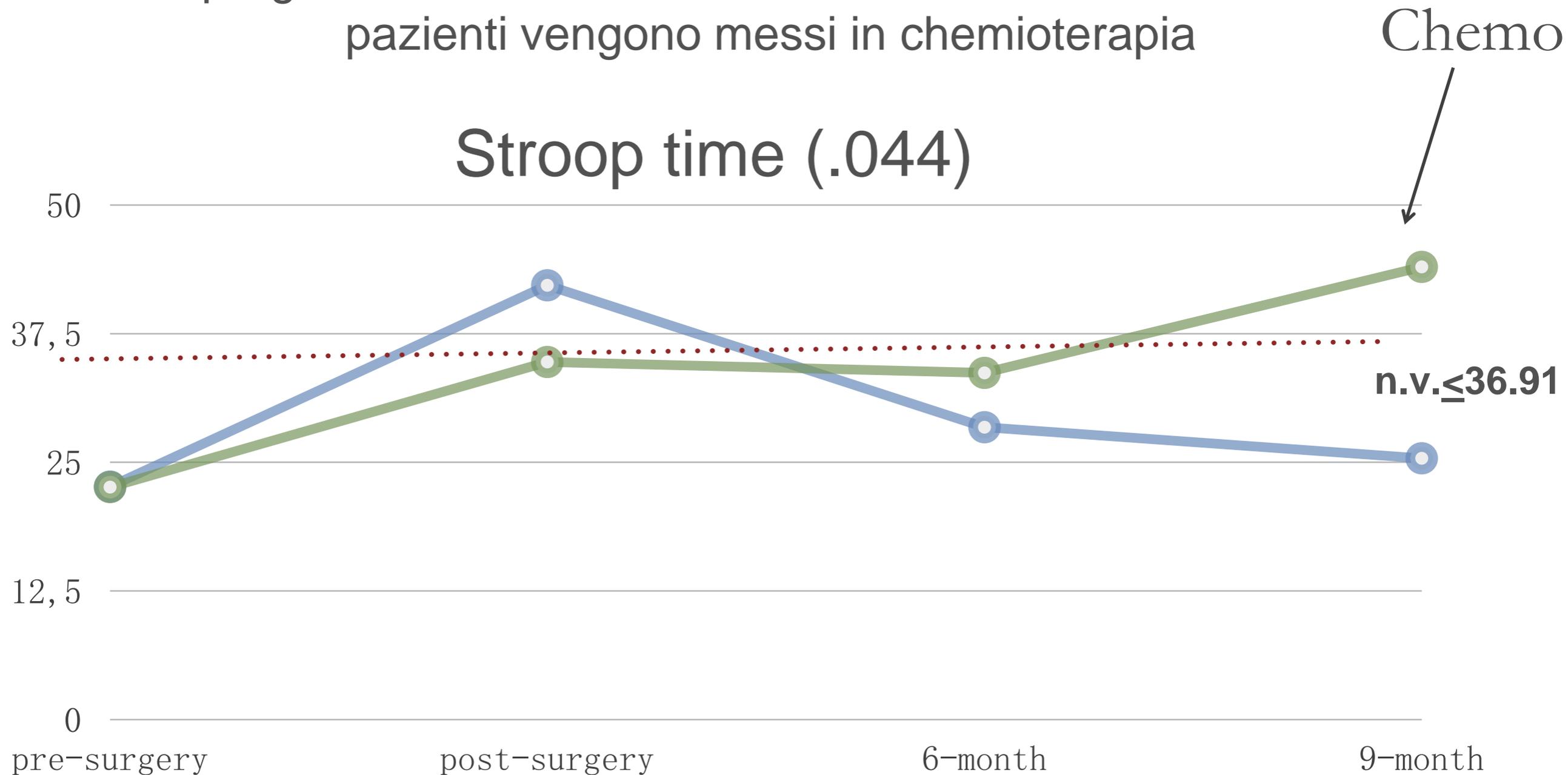
TMT B_A (p = .007)

yes	no
46	71

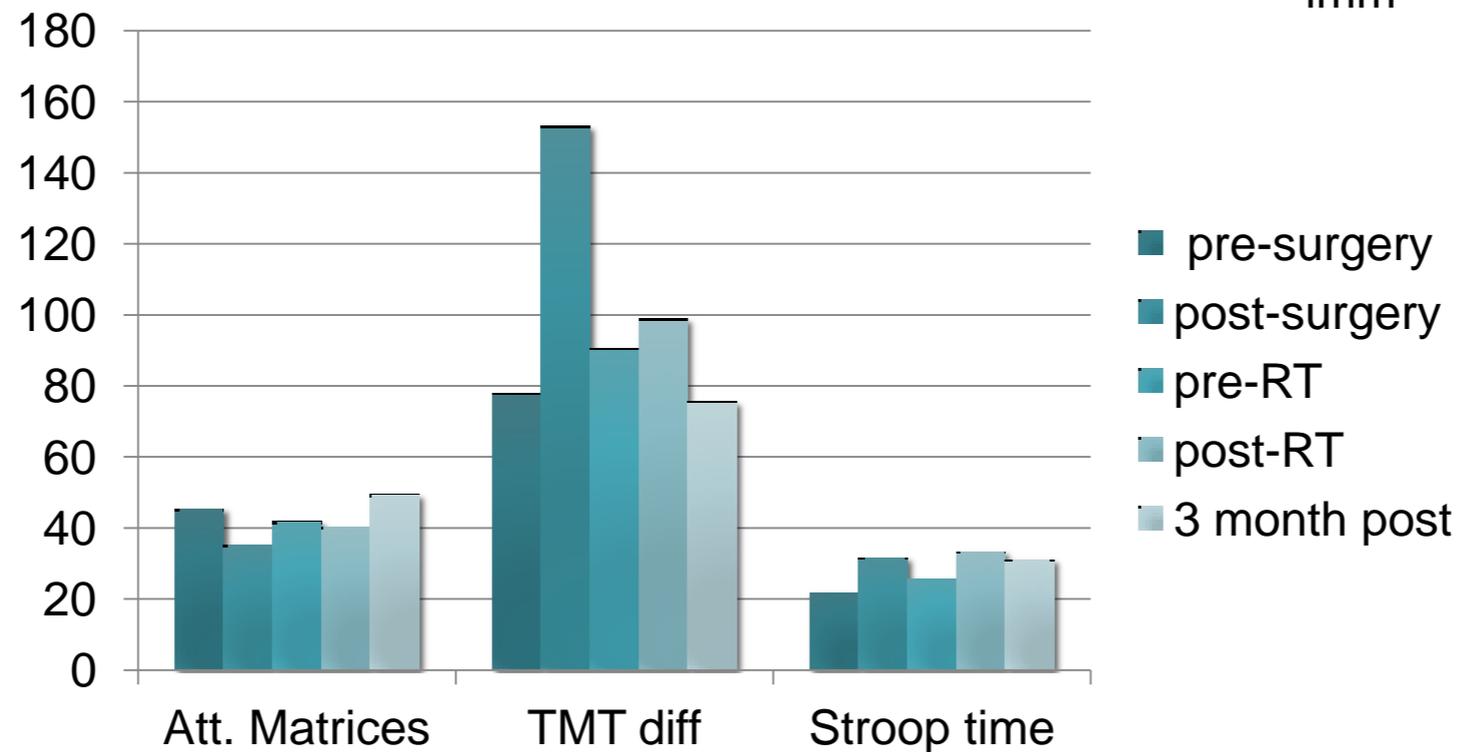
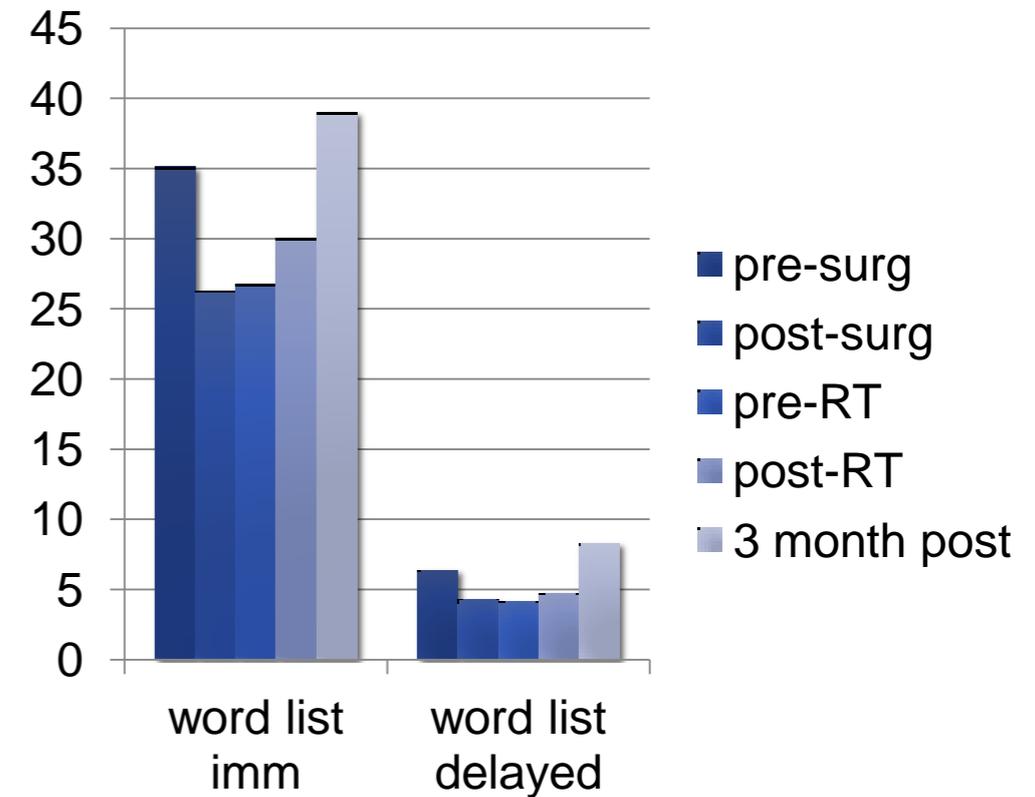
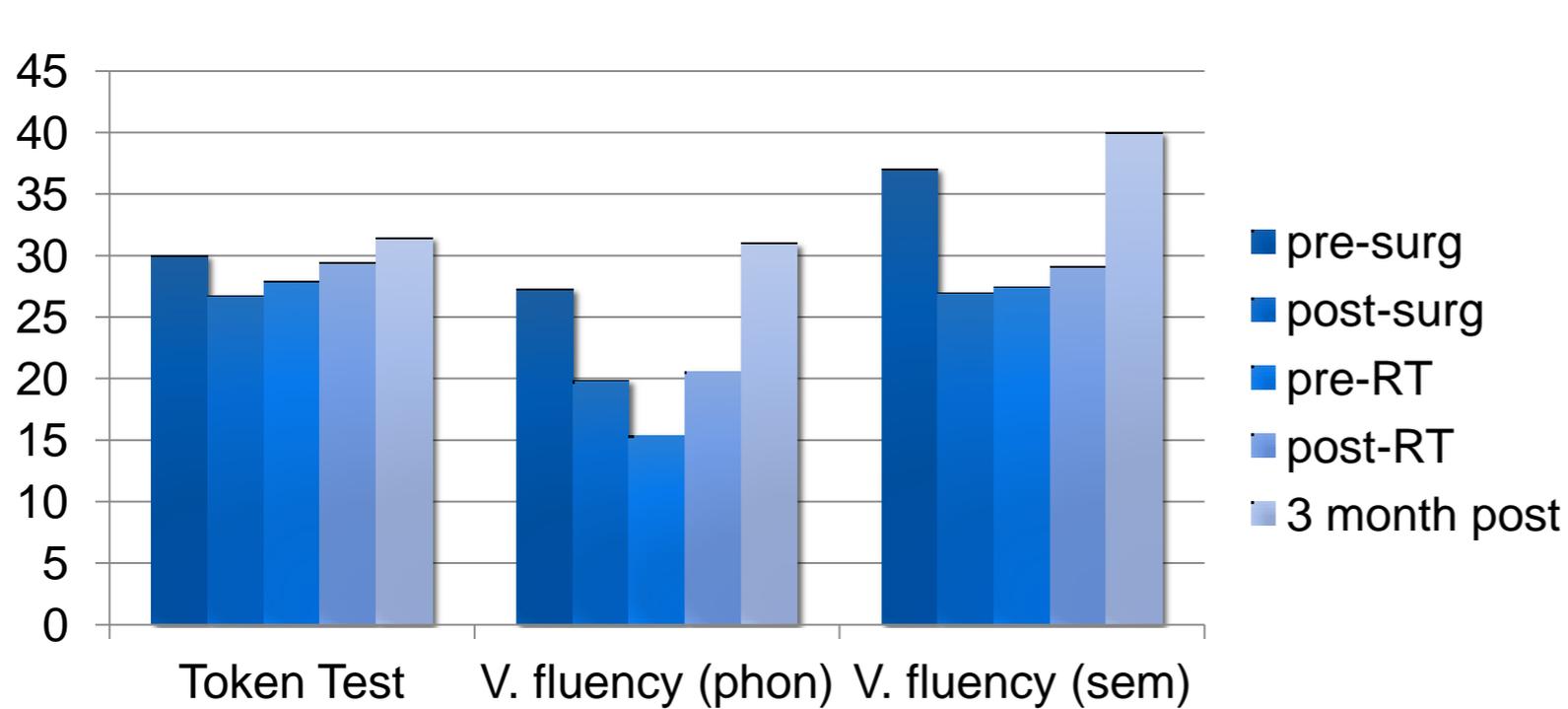


CHEMIOTERAPIA «CUMULATIVA» (LGG)

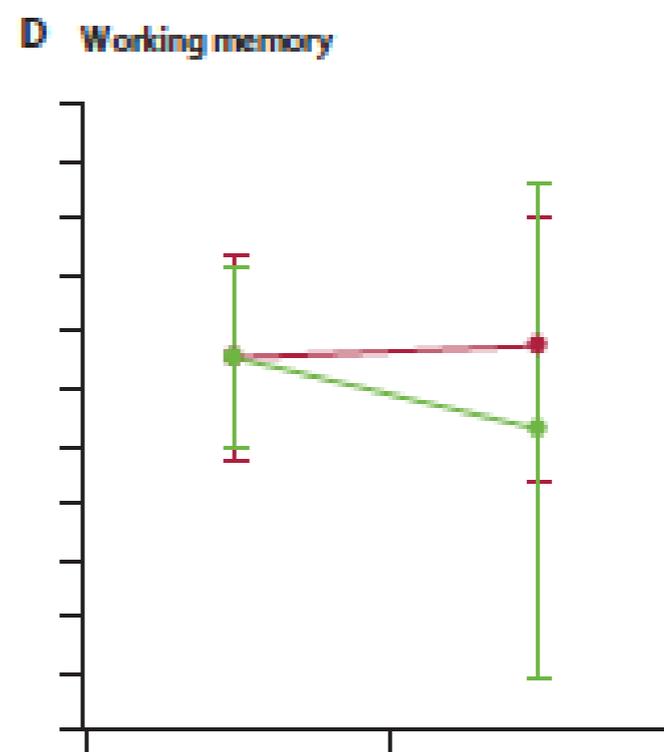
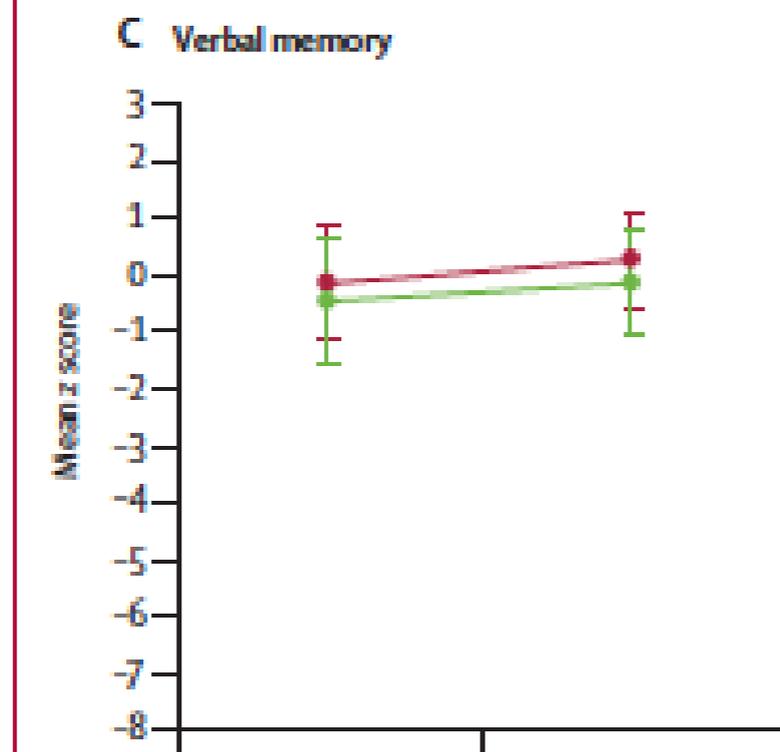
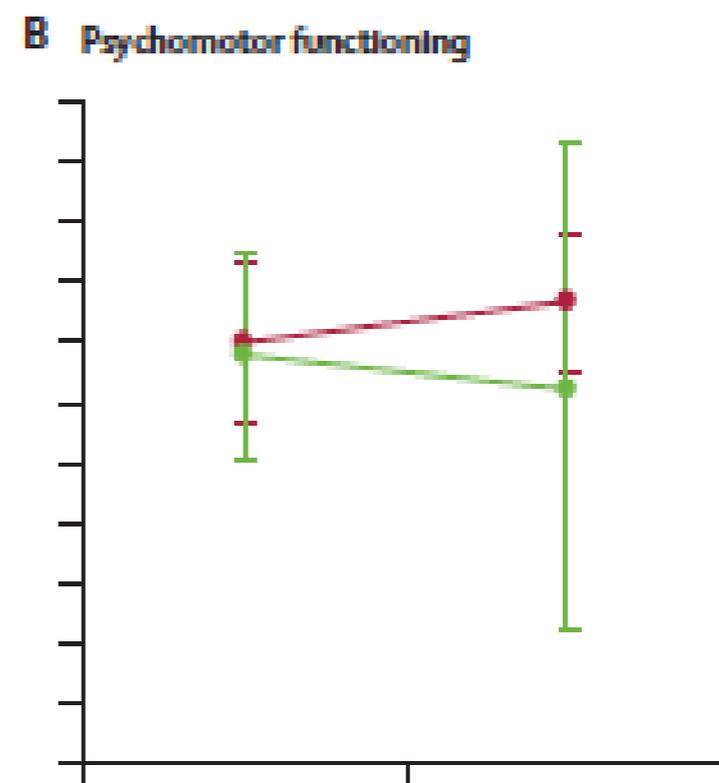
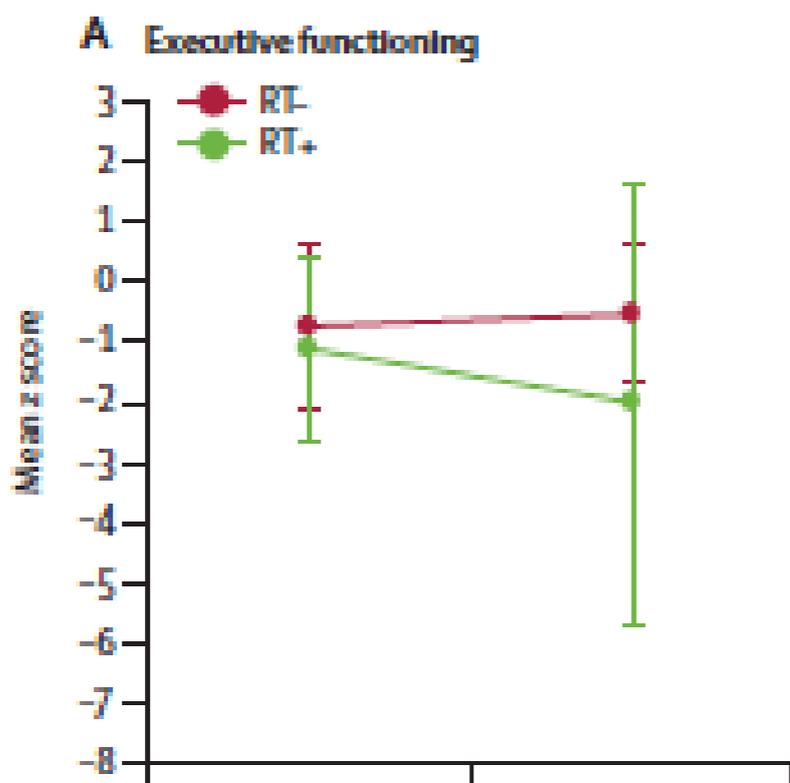
inclusi i pazienti sotto chemio prima dell'intervento e progressivamente aumentando il numero dato che altri pazienti vengono messi in chemioterapia



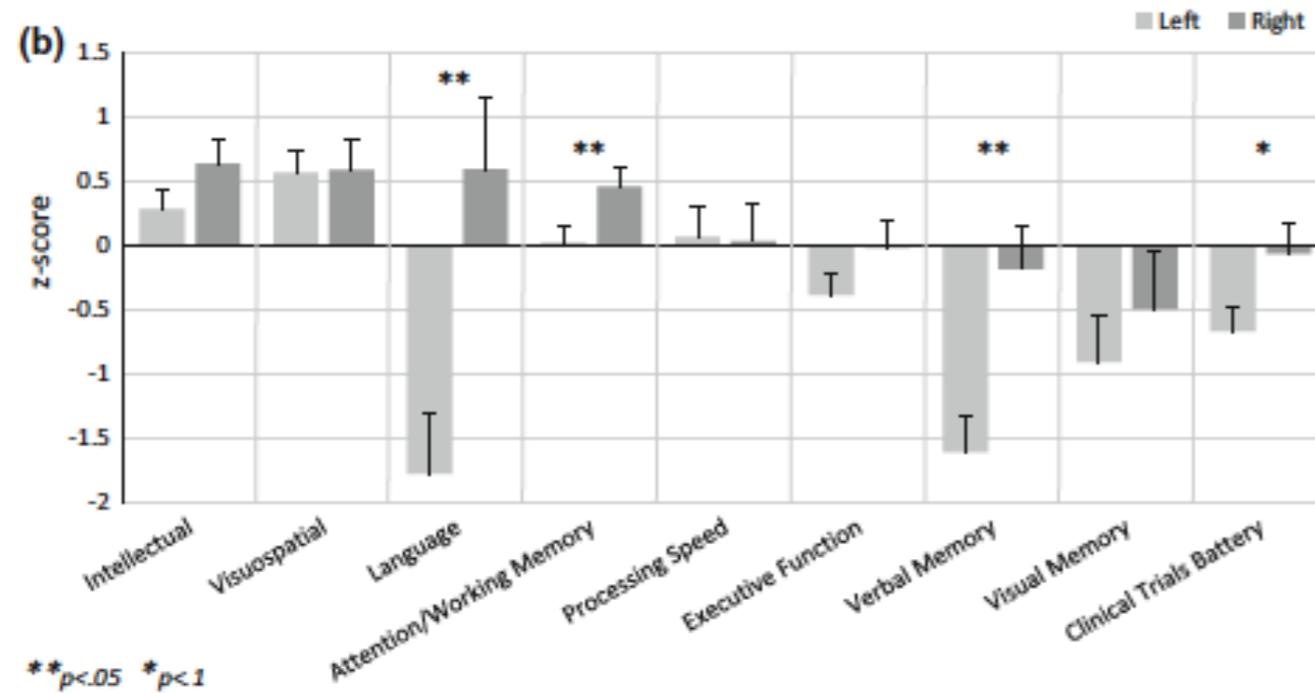
EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA SUI HG



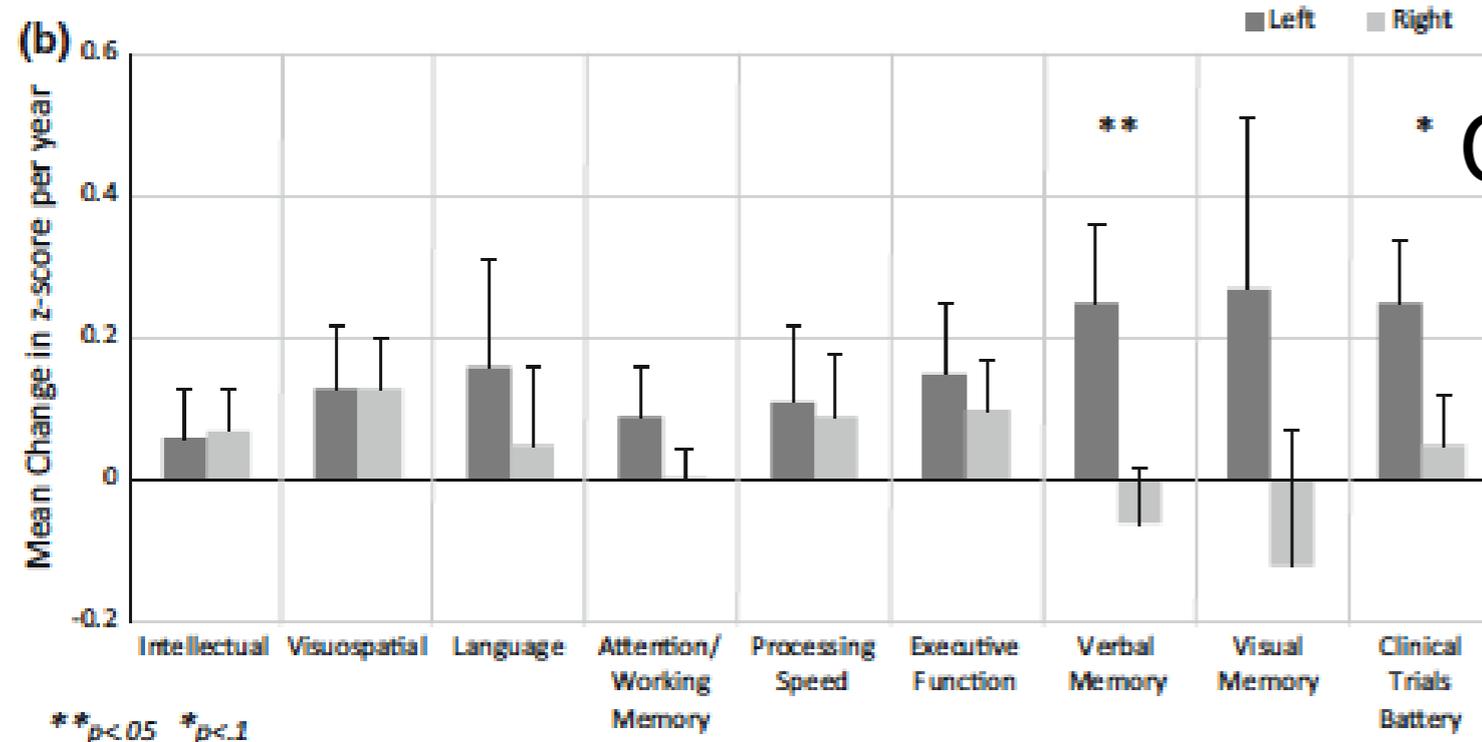
65 pz
6-28 anni
M=12



EFFETTI DELLA PROTONTERAPIA SUI LGG



Funzioni cognitive alla baseline



* Cambiamenti medi all'anno

RITORNO ALLA PRECEDENTE OCCUPAZIONE

12 LGG

NAMING SPEED: studio prospettico

(Moritz-Gasser et al. 2012)

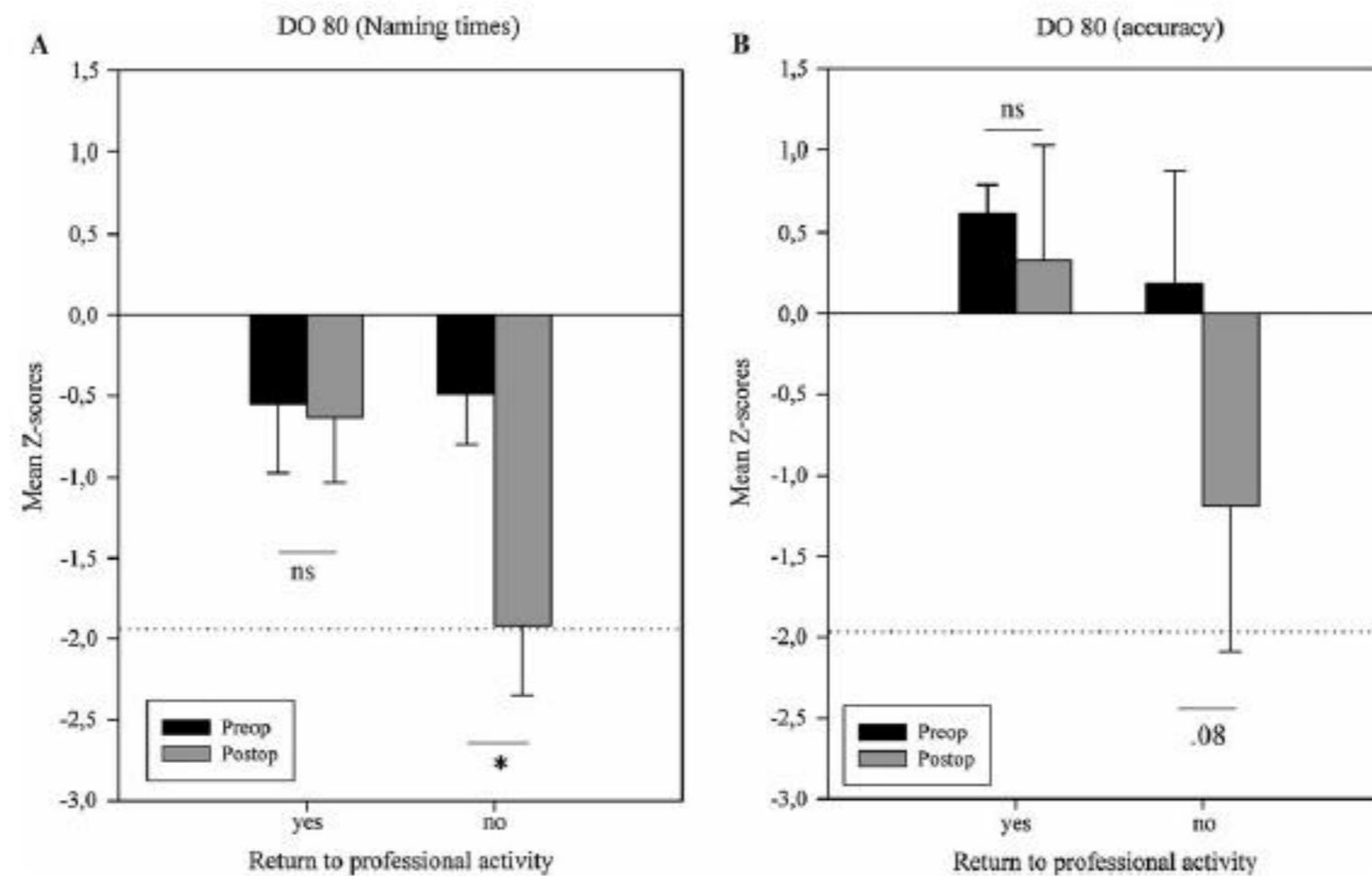
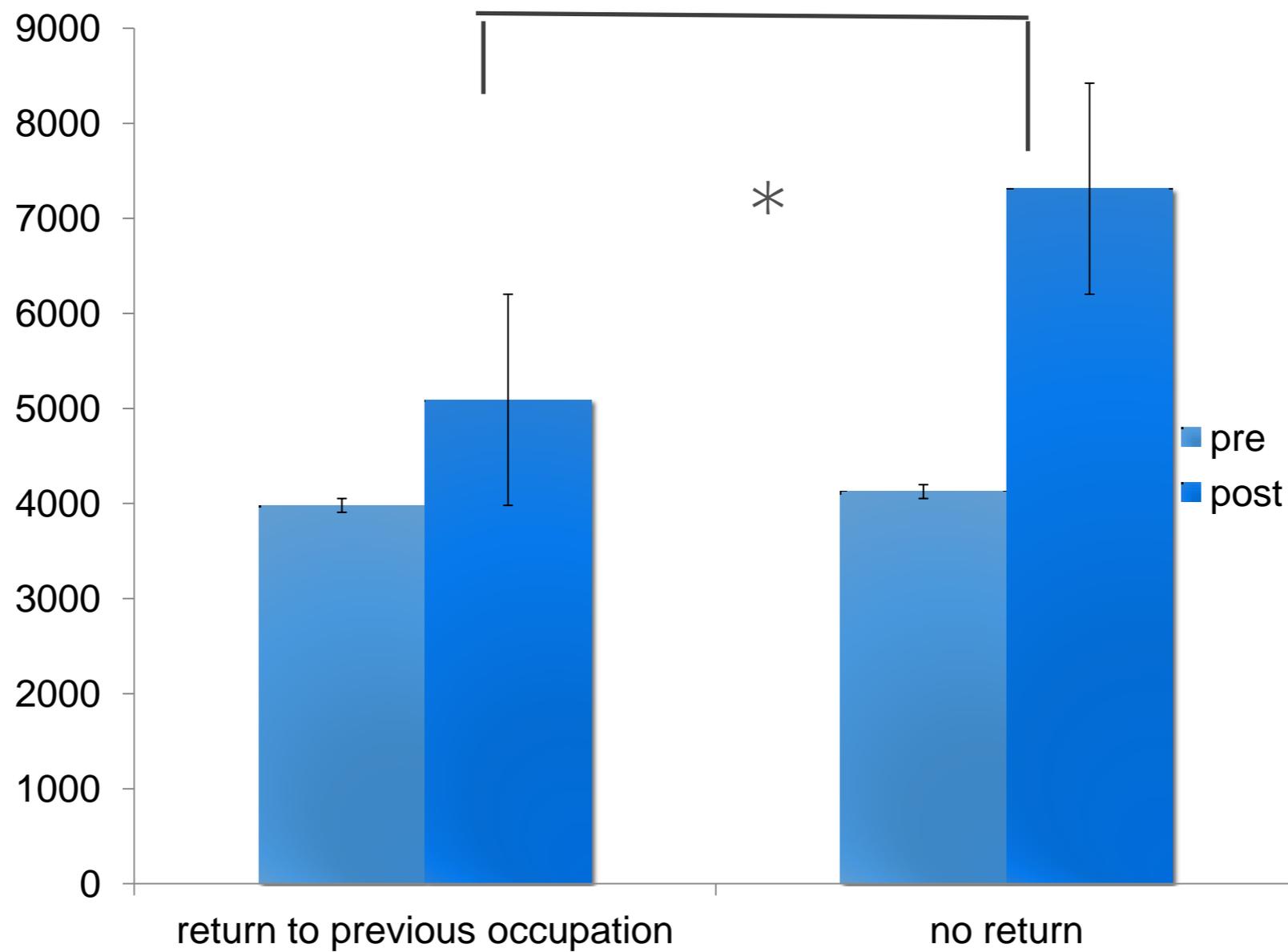


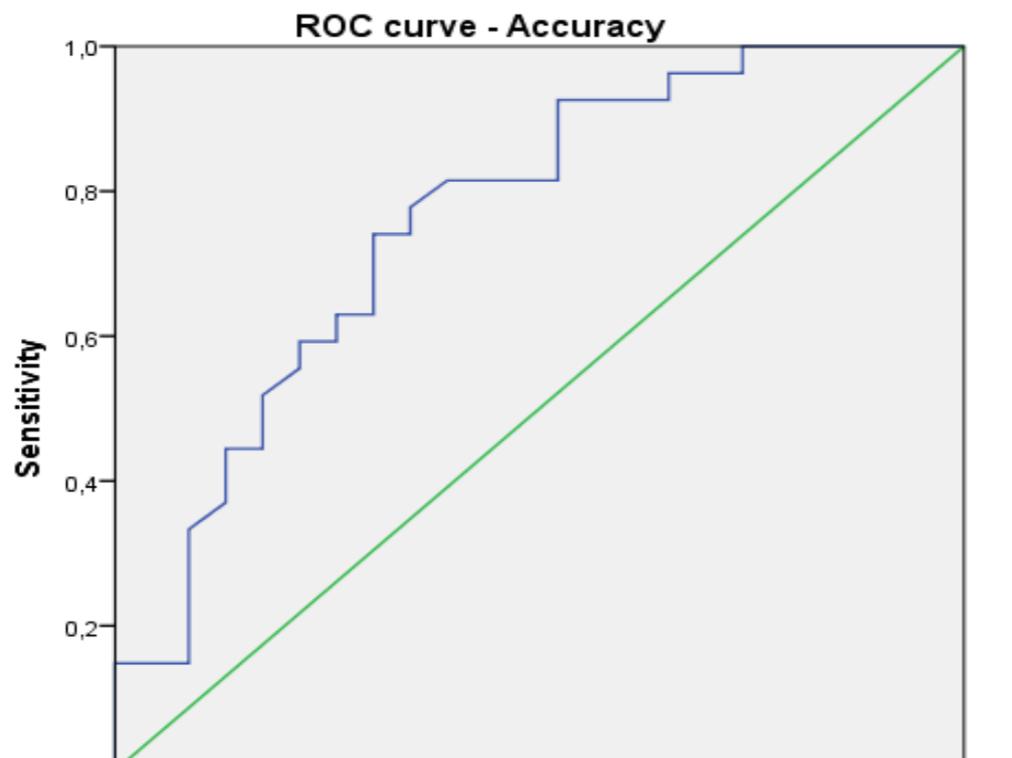
Fig. 2 Study 2—behavioural performance in the picture-naming task by group of patients pre and post-operatively, according to their capacity to return to their previous professional activity

38 LGG, 17 tornati
allo stesso lavoro a
6 mesi



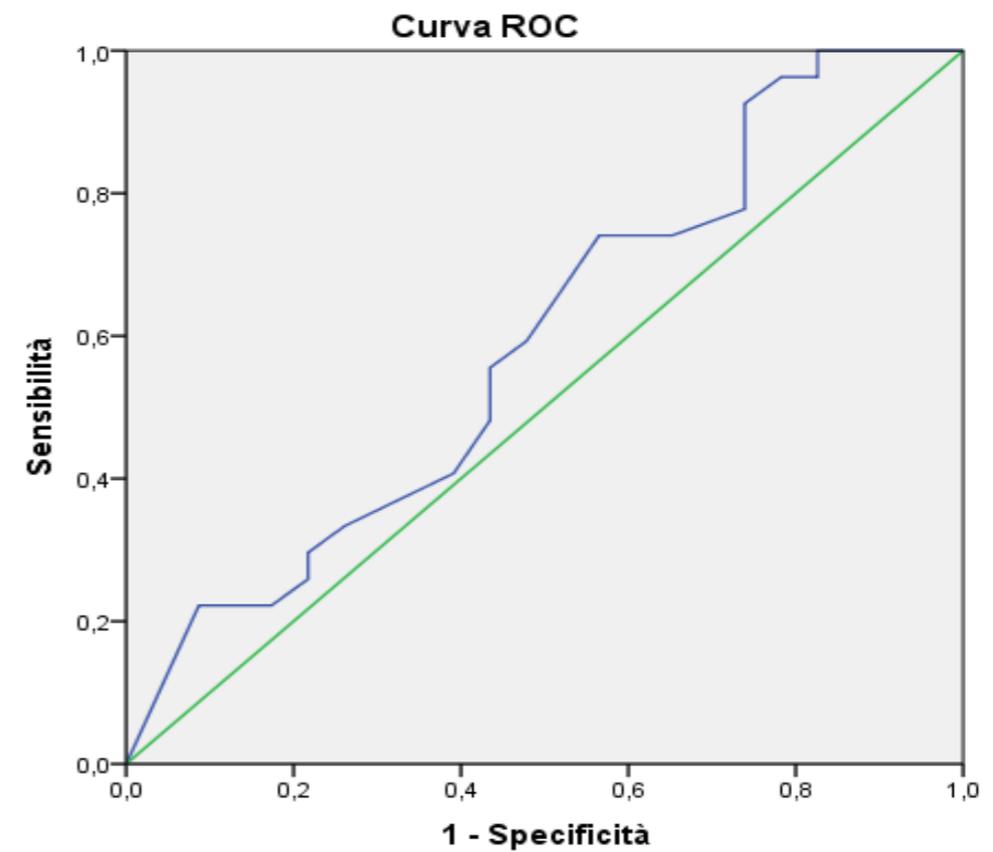
RT nella comprensione di frasi

Comprensione di frasi

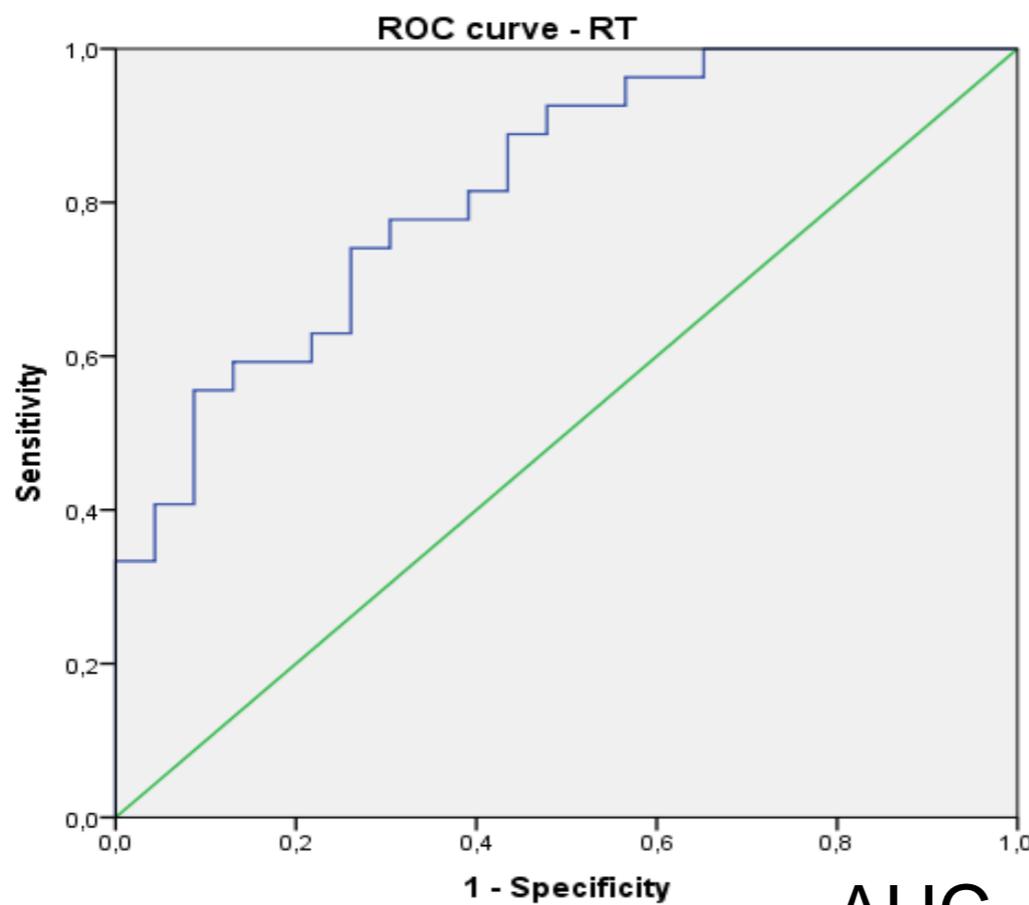


AUC=.762

Raven



AUC=.591



AUC =.82

TEST PREDITTORI DI RICADUTA

PREDIRE LE RICADUTE IN BASE AGLI ESITI NEUROPSICOLOGICI

Ricadute (almeno una durante il periodo di osservazione)	Nessun episodio di ricaduta
66	246
RICADUTE ASSOCIATE A	P-value
grado	.006
istologia	.018
Volume dopo intervento	.011

PREDIRE LE RICADUTE IN BASE AGLI ESITI NEUROPSICOLOGICI

TEST	P-value post-intervento
WCST	.017

solo LGG

TEST	P-value post-intervento
Fluenza verbale per categoria	.002

CONCLUSIONI

Il funzionamento neurocognitivo è un'importante misura degli esiti, perché i deficit neurocognitivi hanno un grosso impatto sulla qualità della vita (Klein 2012)

Esistono diversi test che forniscono informazioni rilevanti sul ritorno al lavoro (velocità di elaborazione), sugli effetti della psicoterapia (prove attenzionali), sulla ripresa dopo la malattia (fluenza semantica) .