

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Direttore: Chiar.mo Prof. Raffaele De Caro

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI NEUROCHIRURGIA

PEDIATRICA E FUNZIONALE

Direttore: Prof. Domenico d'Avella

TESI DI LAUREA

**GLIOMI TALAMICI IN ETÀ PEDIATRICA:
INTEGRAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE NELLA
PIANIFICAZIONE DELL'INTERVENTO CHIRURGICO**

Relatore: Prof. Luca Denaro

Correlatrice: Dott.ssa Giulia Melinda Furlanis

Laureanda: Giorgia Benin

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
PARTE I – INTRODUZIONE	7
1. Tumori del Sistema Nervoso Centrale.....	7
1.1. Epidemiologia	8
1.2. Classificazione WHO	9
2. Tumori talamici in età pediatrica	15
2.1. Generalità sui tumori talamici e del tronco encefalo.....	15
2.2. Classificazione dei tumori talamici	20
2.2.1. Tumori talamici unilaterali.....	20
2.2.2. Tumori talamici bilaterali.....	20
2.2.3. Tumori talamo-peduncolari.....	21
2.3. Epidemiologia	21
2.4. Istologia	22
2.4.1. Focus su gliomi e astrocitomi	22
2.4.2. Astrocitomi infiltranti	25
2.4.3. Astrocitomi non infiltranti: astrocitoma pilocitico ..	28
2.5. Eziologia.....	30
2.6. Caratteristiche molecolari	30
2.7. Presentazione clinica	35
2.8. Presentazione radiologica	39
2.9. Trattamento: il ruolo della chirurgia nei tumori talamici.....	45
2.9.1. Excursus sulle modalità terapeutiche.....	46
2.9.2. Approcci per la resezione chirurgica	50
2.10. Fattori prognostici	56
2.11. Follow up	57

3. Ruolo del neuroimaging funzionale avanzato	59
3.1. Utilità nel planning chirurgico pre-operatorio.....	59
3.1.1. Risonanza magnetica funzionale.....	63
3.1.2. Trattografia	64
3.1.3. Stimolazione magnetica transcranica navigata	66
3.2. Utilità in sede di intervento	70
3.2.1. Complicanze dell'intervento	70
3.2.2. Tecniche di monitoraggio intraoperatorio.....	72

PARTE II – ESPERIENZA DELLA NEUROCHIRURGIA PEDIATRICA PADOVANA 75

4. SCOPO DELLO STUDIO	75
5. MATERIALI E METODI.....	77
5.1. Disegno dello studio e popolazione.....	77
5.2. Neuroimaging avanzato	78
5.2.1. Trattografia	78
5.2.2. Stimolazione magnetica transcranica navigata	79
5.3. Neuronavigazione	81
5.4. Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio	81
5.4.1. BAER	82
5.4.2. PEV	84
5.4.3. PESS	86
5.4.4. PEM	88
5.5. Tecnica chirurgica	89
6. RISULTATI	91
6.1. Presentazione clinico-radiologica	91
6.2. Dislocazione del CST al neuroimaging	93

6.3. Resezione del tumore.....	108
6.3.1. Approccio transsilvano	110
6.3.2. Approccio transtemporale.....	110
6.4. Istologia tumorale	113
6.5. Decorso neurologico post-operatorio e follow up.....	113
7. DISCUSSIONE.....	117
8. CONCLUSIONI.....	123
BIBLIOGRAFIA	127

RIASSUNTO

Introduzione: i tumori talamici sono un gruppo di neoplasie che interessano il talamo, rappresentando l'1-5% di tutti i tumori cerebrali. Insorgono maggiormente durante le prime due decadi di vita e sono più frequentemente astrocitomi pilocitici. Il più efficace iter diagnostico-terapeutico è, tutt'oggi, in fase di definizione. In passato questi tumori erano considerati inoperabili per l'eloquenza delle strutture anatomiche coinvolte, per questo motivo i pazienti erano indirizzati al solo trattamento radioterapico, con una prognosi per lo più infausta. Oggi, invece, lo sviluppo di nuove metodiche di neuroimaging avanzato ed il miglioramento delle tecniche microchirurgiche, associate al monitoraggio intraoperatorio, permettono una programmazione chirurgica più accurata con conseguente rimozione più efficace e più sicura della lesione.

Scopo dello studio: lo scopo di questo studio è di determinare se e quali caratteristiche di neuroimaging avanzato, anatomico e funzionale, possono guidare il trattamento dei tumori talamici pediatrici ed in che misura la pianificazione chirurgica può contribuire ad influenzare l'outcome neurologico di questi pazienti.

Materiali e metodi: in questo studio retrospettivo sono stati analizzati 6 pazienti, di età pediatrica, sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione di tumore talamico, presso l'U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedale Università di Padova, dal 2008 al 2021. Per ciascun paziente sono stati valutati: sesso, età alla diagnosi, sede del tumore, diagnosi istologica, quadro clinico e neuroradiologico all'esordio (presenza di idrocefalo, dislocazione della capsula interna e del fascio cortico-spinale in RM e nelle ricostruzioni trattografiche anatomiche e funzionali, volume tumorale pre- e post-operatorio), approccio chirurgico e monitoraggio intraoperatorio, follow-up oncologico, neurologico e radiologico.

Risultati: è stata analizzata una serie chirurgica di 6 pazienti, con un rapporto F:M di 2:1 ed età media alla diagnosi di 9,8 anni; tutti presentavano un tumore talamico unilaterale, di cui cinque talamo-peduncolari ed un talamico puro, il 50% con localizzazione a sinistra ed il 50% a destra. Il quadro neuroradiologico era compatibile con astrocitoma pilocitico. L'istologia è stata confermata in 5 casi su 6, mentre un

caso è stato classificato come astrocitoma pilocitico di grado I WHO/astrocitoma indeterminato. 4 pazienti su 6 si sono presentati con emiparesi spastica progressiva, controlaterale al tumore, in un caso distonica, in 2 casi accompagnata da paralisi del VII nervo cranico. Gli altri 2 pazienti hanno esordito con sintomi da ipertensione endocranica (cefalea con o senza vomito) ma senza deficit neurologici.

Mediante la DTI-FT si è studiata la dislocazione del CST in 4 pazienti su 6; 3 pazienti hanno eseguito uno studio di nTMS al fine di ottenere la rappresentazione grafica delle mappe corticali motorie e del CST. L'approccio transsilviano è stato adottato nel 67% dei casi e quello transtemporale nel 33%, permettendo nel 100% dei casi un'asportazione di più del 90% della lesione (nel 33% dei casi è stata ottenuta una GTR e nel 67% una STR). 5 pazienti sono stati sottoposti a neuronavigazione e monitoraggio elettrofisiologico intraoperatorio. Per quanto riguarda il decorso clinico post-operatorio, i pazienti che all'esordio presentavano emiparesi spastica hanno mostrato un quadro neurologico stabile o migliore dopo l'intervento chirurgico ed un adeguato ciclo di riabilitazione neuromotoria; di questi, un paziente ha sviluppato, però, una paralisi del III nervo cranico in seguito alla chirurgia.

Dei pazienti presentatisi all'ingresso con sintomi da ipertensione endocranica, uno si è mantenuto neurologicamente invariato, mentre l'altro ha sviluppato una lieve emiparesi, progressivamente migliorata grazie alla fisioterapia. Nessun paziente è stato sottoposto a chemio-radioterapia. Il follow-up clinico-radiologico medio è di 52 mesi: tutti i pazienti presentano attualmente residuo stabile od assenza di malattia ai controlli radiologici.

Conclusioni: la DTI-FT e lo studio in nTMS delle mappe corticali e delle vie motorie sono strumenti indispensabili in un adeguato planning chirurgico, al fine di ridurre l'attraversamento di strutture cerebrali nobili. Il monitoraggio elettrofisiologico intraoperatorio consente di preservare nella maggioranza dei casi la funzionalità dei nervi cranici, delle vie motorie e sensitive. L'approccio transsilviano e transtemporale permettono di ottenere una STR o GTR nel 100% dei casi, associandosi ad un miglioramento clinico rispetto al pre-operatorio nella maggior parte dei casi. Tutti i pazienti presentano un residuo stabile o sono liberi da malattia e nessuno è stato sottoposto a chemio-radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: thalamic tumors are a group of neoplasms, which affect the thalamus, accounting for 1-5% of all brain tumors. They generally occur within the first two decades of life and in most cases are pilocytic astrocytomas. The optimal management for these tumors remains unclear. In the past they were often considered inoperable, because of the eloquence of the anatomical structures involved, and they were managed with radiant therapy, with poor prognosis. However, contemporary microsurgical techniques, advanced neuroimaging and intraoperative monitoring allow STR or GTR to be accomplished in a safer way, with a good outcome.

Aim of the study: the aim of this study is to determine whether an advanced neuroimaging study, merging anatomical and functional features, could guide treatment and to what extent these features may influence neurological outcome.

Materials and methods: we retrospectively reviewed 6 pediatric patients, undergoing surgery for thalamic tumors between 2008 and 2021 in our Pediatric Neurosurgery Unit (Azienda Ospedale Università, Padua).

For each patient we considered: sex, age at diagnosis, tumor site, histological diagnosis, clinical and radiological presentation (presence of hydrocephalus, dislocation of the internal capsule and cortico-spinal tract in MRI and in anatomo-functional tractographic reconstructions, pre- and post-operative tumor volume), surgical approach and intraoperative monitoring, neurological and radiological status at follow-up.

Results: we considered a surgical series of 6 patients, 2 boys and 4 girls, medium age at diagnosis 9,8 years; they all presented a unilateral thalamic tumor, 5 were thalamopeduncular tumors and 1 was a thalamic tumor, 50% left and 50% right.

The neuroimaging was consistent with pilocytic astrocytoma and the histological diagnosis was confirmed in 5 out of 6 cases, while one case was classified as pilocytic astrocytoma I WHO/undetermined low-grade glioma.

4 out of 6 patients presented with progressive spastic hemiparesis, contralateral to the tumor, in one case dystonic, in 2 cases with facial nerve palsy. The other 2

patients showed symptoms of intracranial hypertension (headache, with or without vomit) without neurological deficits.

The CST was studied with DTI-FT in 4 out of 6 patients and with nTMS in 3 patients. We used trans-sylvian approach in 67% of the patients and transcortical transtemporal approach in 33%, allowing the removal of more than 90% of the lesion in all cases (GTR in 33% of the patients and STR in 67%). All but one patient underwent neuronavigation and intraoperative neuromonitoring.

With regard to the post-operative clinical course, the patients who presented with spastic hemiparesis at the onset showed a stable or improved neurological status after surgery and neuromotor rehabilitation; however, one patient developed a III cranial nerve palsy, as a surgical complication. Among the patients who presented with symptoms of intracranial hypertension, one patient developed a mild hemiparesis, gradually improved with physio-kinesiotherapy.

Medium follow up time is 52 months: all the patients currently have a stable residual or are disease free and none of them received adjuvant therapies.

Conclusions: DTI-FT and nTMS motor mapping are essential tools to identify eloquent cerebral structures and plan the most adequate and safe surgery.

Intraoperative monitoring is routinely used to preserve motor, sensory and cranial nerve functions.

Trans-sylvian and transcortical transtemporal approaches allow STR or GTR, with a clinical improvement of the pre-operative neurological status after surgery in the majority of cases. All the patients have a stable residual or are disease free at long-term follow up and none of them needed chemo- or radiotherapy.

PARTE I – INTRODUZIONE

1. Tumori del Sistema Nervoso Centrale

I tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) possono configurarsi come neoplasie primitive o secondarie. I tumori primitivi sono rari e rappresentano circa l'1-2% di tutti i tumori dell'uomo, con un'incidenza di circa 10-20 casi su 100.000 abitanti¹. Molto più frequenti sono, invece, le neoplasie secondarie, con le metastasi che si posizionano al primo posto per frequenza tra le neoplasie del SNC. Circa il 25% dei tumori metastatici presenta infatti almeno una localizzazione a livello del SNC e le neoplasie che più frequentemente si associano ad interessamento del parenchima cerebrale sono polmone, mammella, melanoma, rene e colon retto¹.

Per quanto riguarda le neoplasie primitive, è necessario fare una distinzione tra i tumori intra- ed extra-assiali, dove con il termine asse si vuole intendere il sistema formato da encefalo, tronco encefalo, cervelletto e midollo spinale: alcuni tumori, infatti, hanno origine dal tessuto nervoso che costituisce queste strutture, mentre altri derivano dai loro rivestimenti (meningiomi), dalle ossa del cranio (condromi e condrosarcomi, osteomi e osteosarcomi), dai vasi, dai nervi cranici (neurinomi o schwannomi) o dal tessuto ghiandolare dell'ipofisi (adenomi ipofisari)².

Per quanto riguarda i tumori intra-assiali si distinguono due grandi gruppi di cellule da cui possono derivare: i neuroni, cellule eccitabili, che costituiscono la sostanza grigia e la sostanza bianca, e la nevroglia, cellule non eccitabili, di sostegno, a loro volta distinte in macroglia (astrociti, oligodendrociti e glioblasti) e microglia².

Sia i tumori intra- che extra- assiali si distinguono ulteriormente in sopra- e sotto-tentoriali, se si sviluppano rispettivamente sopra o sotto il forame di Pacchioni del tentorio, struttura costituita da un lembo di dura madre e che separa il cervelletto dai lobi occipitali. Molto schematicamente, pur con le dovute eccezioni, si può dire che in generale i tumori intra-assiali sono solitamente a prognosi infausta, mentre i tumori extra-assiali sono solitamente curabili e a prognosi più favorevole².

1.1. Epidemiologia

Le neoplasie del SNC, seppur rare, si associano ad un elevato tasso di morbilità e mortalità, in tutte le età e in entrambi i sessi. Nonostante siano stati condotti molti studi per definire l'eziologia di queste neoplasie, ad oggi non sono stati identificati dei chiari fattori di rischio, motivo per cui si parla di patologia multifattoriale³.

Dal punto di vista epidemiologico, i tumori del SNC si collocano al primo posto per incidenza nei bambini di età tra 0 e 14 anni e al secondo posto negli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni, seguendo le neoplasie ematologiche, che si portano al primo posto; in particolare, l'incidenza è maggiore nei bambini di età compresa tra 0 e 5 anni. Le neoplasie del SNC sono quindi le più comuni tra i tumori solidi in età pediatrica, rappresentando circa il 30% di tutti i tumori. La maggior parte sono maligne e gli istotipi più frequenti sono: i gliomi, i tumori embrionali, tra cui il medulloblastoma, e i tumori a cellule germinali. Le neoplasie non maligne sono invece meno comuni in questa fascia d'età e gli istotipi più frequenti sono: i tumori della ghiandola pituitaria, l'astrocitoma pilocitico, facente parte del gruppo dei gliomi e con sede preferenziale soprattutto a livello cerebellare, ed il craniofaringioma, facente parte del gruppo dei tumori embrionali. I tumori del SNC sono la prima causa di morte correlata a cancro nei bambini di età compresa tra 0 e 14 anni; la sopravvivenza globale dipende ampiamente dall'istologia tumorale³.

Per quanto riguarda l'età adulta, i tumori del SNC si collocano all'ottavo posto per incidenza. La maggior parte dei tumori diagnosticati in età adulta sono non maligni (i più frequenti sono i meningiomi, che coprono un terzo dei tumori diagnosticati, e i tumori della ghiandola pituitaria), mentre i tumori maligni sono meno frequenti in questa fascia d'età (l'istotipo più frequente sono i gliomi, i quali coprono un altro terzo dei tumori diagnosticati). I tumori del SNC sono la sesta più frequente causa di morte correlata a cancro nell'adulto; la sopravvivenza globale varia ampiamente a seconda dell'istologia tumorale³.

Dunque, circa il 30% delle neoplasie cerebrali nell'età adulta hanno caratteristiche di malignità, mentre i restanti due terzi sono benigne o presentano caratteristiche borderline; il tasso di patologie maligne raddoppia, invece, nell'età pediatrica⁴. Nei bambini sono inoltre più frequenti i tumori sotto-tentoriali: infatti, nel 70% dei casi

sono localizzati in fossa cranica posteriore (tronco encefalico e cervelletto), motivo per cui i primi sintomi sono motori e per lo più legati all'equilibrio; una percentuale simile negli adulti è rappresentata invece dai tumori sopra-tentoriali, più frequenti in questa fascia d'età¹.

1.2. Classificazione WHO

I tumori del SNC non seguono la classificazione TNM come le neoplasie degli organi solidi, bensì utilizzano la classificazione WHO (*World Health Organization*). Fino al 2007, tale classificazione si basava essenzialmente su due parametri: l'istotipo tumorale ed il grado WHO. Si riteneva, quindi, che le varie entità tumorali potessero essere caratterizzate e distinte sulla base della cellula di origine e del loro livello di differenziazione. Negli ultimi due decenni, numerosi studi si sono concentrati sulle basi genetiche della tumorigenesi, aprendo la possibilità che tale caratterizzazione potesse contribuire alla classificazione delle neoplasie cerebrali. Alcune mutazioni genetiche erano già conosciute con la classificazione del 2007, tuttavia, all'epoca, non era ancora chiaro se tali alterazioni potessero essere usate per definire meglio le singole entità tumorali⁵.

Nel 2016 è stata pubblicata una revisione della classificazione WHO dei tumori del SNC che è andata a sostituire la precedente classificazione WHO del 2007. Rispetto a quest'ultima, la classificazione WHO del 2016 introduce una importante novità: in questa versione vengono, infatti, combinate le caratteristiche istopatologiche e molecolari all'interno della diagnosi⁴.

L'integrazione di criteri fenotipici e genotipici garantisce una maggior obiettività al processo diagnostico, tradizionalmente basato sulle caratteristiche microscopiche delle cellule tumorali; la recente introduzione del pattern molecolare, quale nuovo parametro per definire una entità tumorale, rompe con la tradizione precedente, aprendo così la strada verso la definizione di entità tumorali biologicamente simili e con comportamento analogo; ciò dovrebbe portare ad una diagnosi più accurata, ad un miglioramento del management del paziente e, in ultima istanza, ad una più accurata determinazione della prognosi e della risposta al trattamento⁵.

Nonostante l'importanza acquisita oggi in ambito oncologico, la genetica, da sola, non permette di capire il significato nosologico e clinico delle specifiche alterazioni molecolari, per comprendere il quale ha ancora adesso un ruolo chiave l'istologia⁵. Altro motivo per cui l'istologia rimane essenziale nel processo diagnostico è legato al fatto che non tutte le varie entità tumorali rientrano negli stretti criteri fenotipici e genotipici; alcuni istotipi mancano di una specifica caratterizzazione molecolare e quindi non rientrano in uno specifico gruppo della classificazione WHO del 2016⁵.

Figura 1. Classificazione WHO dei tumori del SNC (2016)⁵.

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glia tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	9400/3	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	9493/0
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	9401/3	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
Epithelioid glioblastoma	9440/3	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*	Tumours of the pineal region	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Pineoblastoma	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, NOS	9451/3	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
Oligoastrocytoma, NOS	9382/3	Embryonal tumours	
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	9382/3	Medulloblastomas, genetically defined	
Other astrocytic tumours		Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*
Piloxyoid astrocytoma	9425/3	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastoma, group 3	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastoma, group 4	
Ependymal tumours		Medulloblastomas, histologically defined	
Subependymoma	9383/1	Medulloblastoma, classic	9470/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Ependymoma	9391/3	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Papillary ependymoma	9393/3	Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Clear cell ependymoma	9391/3	Medulloblastoma, NOS	9470/3
Tanycytic ependymoma	9391/3	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Ependymoma, RELN fusion-positive	9396/3*	Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS	9478/3
Anaplastic ependymoma	9392/3	Medulloepithelioma	9501/3
Other gliomas		CNS neuroblastoma	9500/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Angiocentric glioma	9431/1	CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Astroblastoma	9430/3	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
Choroid plexus tumours		CNS embryonal tumour with rhabdoid features	9509/3
Choroid plexus papilloma	9390/0	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	Schwannoma	9560/0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Cellular schwannoma	9560/0
		Plexiform schwannoma	9560/0

Figura 2. Classificazione WHO dei tumori del SNC (2016)⁵.

Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0		
Plexiform neurofibroma	9550/0	Melanocytic tumours	
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanocytoma	8728/1
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanoma	8720/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Meningeal melanomatosis	8728/3
MPNST with perineurial differentiation	9540/3		
		Lymphomas	
Meningiomas		Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Meningioma	9530/0	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Meningothelial meningioma	9531/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Fibrous meningioma	9532/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Transitional meningioma	9537/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Psammomatous meningioma	9533/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Angiomatous meningioma	9534/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Microcystic meningioma	9530/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Secretory meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Motoplastic meningioma	0600/0	MALT lymphoma of the dura	0000/0
Chordoid meningioma	9538/1		
Clear cell meningioma	9538/1	Histiocytic tumours	
Atypical meningioma	9539/1	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Papillary meningioma	9538/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Rhabdoid meningioma	9538/3	Rosai-Dorfman disease	
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Juvenile xanthogranuloma	
		Histiocytic sarcoma	9755/3
Mesenchymal, non-meningothelial tumours			
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Germ cell tumours	
Grade 1	8815/0	Germinoma	9064/3
Grade 2	8815/1	Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 3	0015/3	Yolk sac tumour	9071/3
Haemangioblastoma	9161/1	Choriocarcinoma	9100/3
Haemangioma	9120/0	Teratoma	9080/1
Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3	Mature teratoma	9080/0
Angiosarcoma	9120/3	Immature teratoma	9080/3
Kaposi sarcoma	9140/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Ewing sarcoma / PNET	9364/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Lipoma	8850/0		
Angiolipoma	8861/0	Tumours of the sellar region	
Hibernoma	8880/0	Craniopharyngioma	9350/1
Liposarcoma	8850/3	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Myofibroblastoma	8825/0	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Plutocytoma	9432/1
Benign fibrous histiocytoma	8830/0	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Fibrosarcoma	8810/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3	Metastatic tumours	
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [742A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions. *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O. Italics: Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.

Ad oggi, quindi, la diagnosi dei tumori del SNC è una diagnosi integrata e costituita da tre livelli: istotipo, grado WHO e pattern molecolare⁴. In seguito alla definizione dell'istotipo, si va a valutare il livello di differenziazione delle cellule tumorali, per cui, ad ogni istotipo, possono essere assegnati diversi gradi (da I a IV), indicativi di malignità crescente. Si distinguono, pertanto, tumori di basso grado (I e II) e tumori di alto grado (III e IV)¹.

Più nello specifico:

- Il grado I identifica lesioni che hanno un bassissimo potenziale proliferativo e sono solitamente benigne e non infiltranti. Queste lesioni possono essere trattate tramite resezione chirurgica, che garantisce, di solito, la guarigione del paziente.
- Il grado II identifica lesioni che, pur mantenendo sostanziali caratteristiche di benignità, intesa come bassa attività proliferativa, sono correlate ad una maggior aggressività locale. Queste lesioni infatti non sono più circoscritte ed, in seguito a resezione chirurgica, tendono a recidivare, ripresentandosi anche dopo molti anni.
- Il grado III identifica lesioni che acquisiscono caratteristiche istologiche di malignità, come le atipie nucleari, e dotate di una intensa attività mitotica. Spesso, queste lesioni presentano neoangiogenesi. Il trattamento in questi casi deve essere più aggressivo e comprendere la resezione chirurgica, seguita da un trattamento chemioterapico e/o radiante.
- Il grado IV identifica lesioni a più alta malignità con maggiori caratteristiche di anaplasia e maggiori capacità infiltrative, che corrispondono a maggiore aggressività clinica. Possono presentare delle regioni necrotiche, che sono espressione dell'elevato potenziale mitotico: la neoangiogenesi tumorale, infatti, non riesce a garantire un sufficiente nutrimento a tutte le cellule ad alta replicazione e pertanto le zone più lontane dall'apporto ematico vanno incontro a necrosi¹.

Figura 3. Grado di alcuni tumori del SNC secondo la classificazione WHO (2016)⁵.

WHO grades of select CNS tumours			
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Papillary glioneuronal tumour	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Central neurocytoma	II
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant	IV	Cerebellar liponeurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Tumours of the pineal region	
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III	Pineocytoma	I
Other astrocytic tumours		Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Pilocytic astrocytoma	I	Pineoblastoma	IV
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Papillary tumour of the pineal region	II or III
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Embryonal tumours	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Ependymal tumours		Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Subependymoma	I	Medulloepithelioma	IV
Myxopapillary ependymoma	I	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Ependymoma	II	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV
Anaplastic ependymoma	III	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Other gliomas		Schwannoma	I
Angiocentric glioma	I	Neurofibroma	I
Chordoid glioma of third ventricle	II	Perineurioma	I
Choroid plexus tumours		Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Choroid plexus papilloma	I	Meningiomas	
Atypical choroid plexus papilloma	II	Meningioma	I
Choroid plexus carcinoma	III	Atypical meningioma	II
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours		Anaplastic (malignant) meningioma	III
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	Mesenchymal, non-meningothelial tumours	
Gangliocytoma	I	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
Ganglioglioma	I	Haemangioblastoma	I
Anaplastic ganglioglioma	III	Tumours of the sellar region	
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumour	I
		Pituicytoma	I
		Spindle cell oncocyoma	I

Istotipo, grado e pattern molecolare vengono, infine, integrati e combinati insieme per poter definire la singola entità tumorale ed il suo comportamento dal punto di vista biologico e clinico. Tali parametri non hanno solo un valore diagnostico, bensì anche un valore prognostico, in quanto da essi dipende il tipo di trattamento e, di conseguenza, il tasso di sopravvivenza del paziente⁵.

2. Tumori talamici in età pediatrica

2.1. Generalità sui tumori talamici e del tronco encefalo

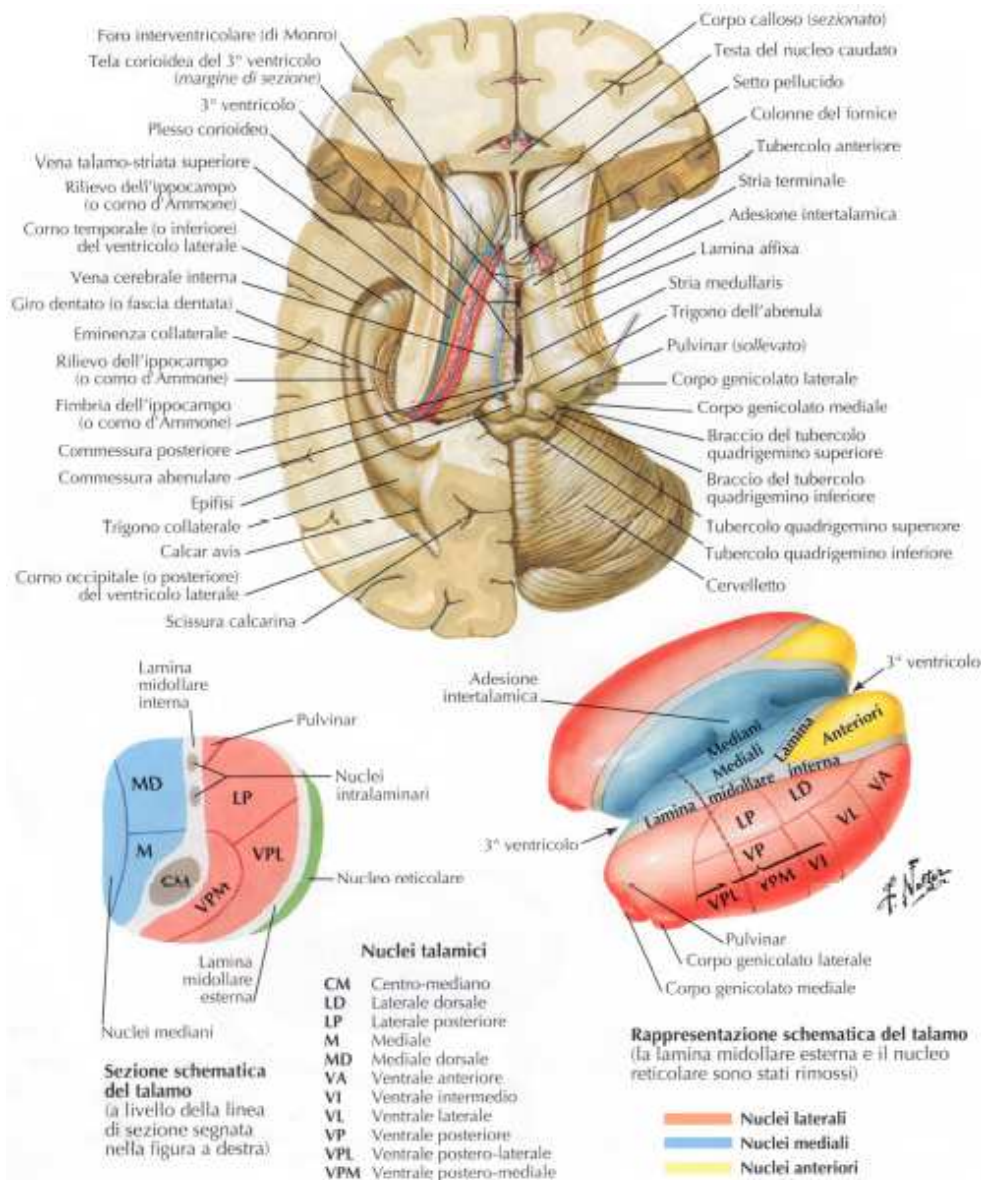
I tumori talamici e del tronco encefalo sono neoplasie profonde, cosiddette *deep-seated*, e rappresentano circa il 20% di tutti i tumori intracranici, con un'incidenza rispettivamente del 5% e 15%⁶.

Situato al centro dell'encefalo, superiormente al tronco encefalo ed inferiormente al corpo calloso, il talamo è una struttura pari, di forma ovoidale, connessa alla sua porzione controlaterale dalla cosiddetta adesione intertalamica. Esso rappresenta la componente più voluminosa del diencefalo ed è costituito prevalentemente da sostanza grigia (i nuclei talamici) ed in minima parte da sostanza bianca⁷.

Si individuano un polo anteriore, proiettato in direzione ventrale, e un polo posteriore, orientato in direzione dorsale, dal quale originano due protuberanze, denominate corpi genicolati mediale e laterale⁷.

Dal punto di vista topografico, il talamo si colloca:

- Superiormente al mesencefalo (la porzione apicale del tronco encefalo), al subtalamo e all'ipotalamo;
- Inferiormente al corpo calloso;
- Lateralmente al terzo ventricolo;
- Medialmente al braccio posteriore della capsula interna (PLIC), dalla quale è separato dal nucleo reticolare⁷.

Figura 4. Talamo⁸.

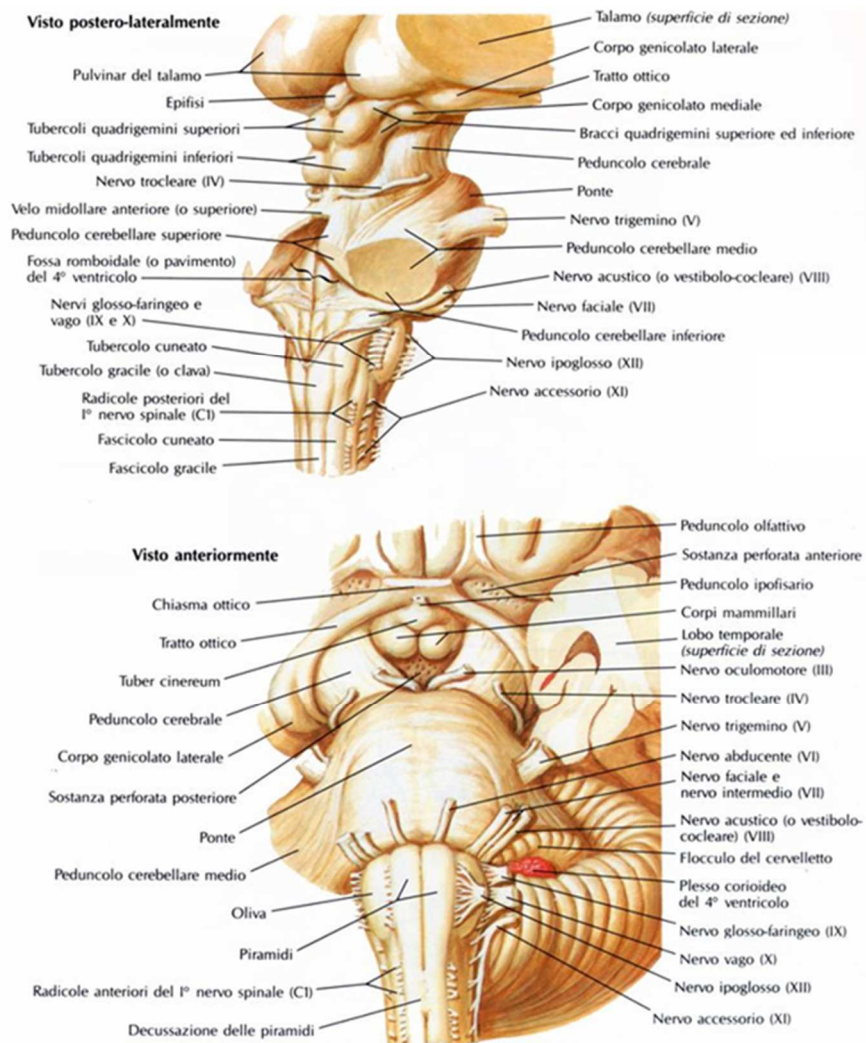
Come già anticipato, la sostanza grigia è rappresentata dai nuclei talamici, mentre la sostanza bianca va a formare le 2 lamine midollari, interna ed esterna. La lamina midollare esterna separa il nucleo reticolare dal resto della sostanza grigia, mentre la lamina midollare interna si biforca anteriormente a Y, dividendo il talamo in nuclei anteriori (compresi all'interno della biforcazione), mediali e laterali (quest'ultimi, distinti, loro volta, in dorsali e ventrali). Vi sono, inoltre, i nuclei interlaminari, situati nello spessore segnata della lamina midollare interna, il nucleo reticolare localizzato lungo la superficie laterale del talamo (separandolo dalla capsula interna) e i nuclei

della linea mediana del talamo, posti sulla superficie mediale dello stesso. Il talamo rappresenta una stazione di integrazione, elaborazione e trasmissione dei segnali nervosi e infatti, tramite i suoi nuclei, stabilisce numerose connessioni con diverse aree della corteccia cerebrale, il tronco encefalo ed il sistema limbico. Queste connessioni sono sia di natura afferente (cioè conducono il segnale nervoso al talamo) che di natura efferente (ovvero smistano il segnale nervoso al di fuori del talamo) e, grazie ad esse, il talamo partecipa al funzionamento di tutti i sistemi sensoriali (escluso il sistema olfattivo) e gioca, inoltre, un ruolo chiave nella regolazione del ciclo sonno-veglia e dello stato di coscienza, nel controllo dei movimenti volontari e delle emozioni ed in alcuni aspetti della capacità di memoria⁷.

Il tronco encefalo è una struttura nervosa che collega diencefalo e midollo spinale e si colloca anteriormente al cervelletto. Sede di origine di 10 delle 12 paia di nervi cranici, è suddiviso in tre porzioni, che, dall'alto verso il basso, sono: mesencefalo, ponte e midollo allungato; ospita inoltre vari nuclei e, per la sua intera estensione, è percorso da fasci nervosi, con funzione motoria (fasci discendenti), con funzione sensitiva (fasci ascendenti) e con funzione modulatrice (formazione reticolare). Da un punto di vista funzionale, esso smista le informazioni provenienti dalla periferia e dirette centralmente, a cervello, cervelletto e diencefalo, e viceversa; tramite la formazione reticolare, è coinvolto, inoltre, nel controllo del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa, nella regolazione della respirazione e dello stato di coscienza, nel controllo del tono muscolare, nel coordinamento del ciclo sonno-veglia e nella modulazione del dolore⁷.

Anatomicamente, i tumori del tronco encefalo possono interessare il mesencefalo, il ponte o il midollo allungato: i tumori del ponte tendono a essere maligni, mentre quelli del mesencefalo e del midollo allungato tendono a essere benigni⁹.

Oltre che da un punto di vista anatomico, questi tumori possono essere classificati anche in base alla loro natura. Si distinguono infatti tumori diffusi, poco o per nulla circoscritti, che interessano, tipicamente, il ponte e hanno una prognosi peggiore; tumori cervico-midollari, che coinvolgono invece il midollo allungato e il segmento rostrale del midollo spinale; tumori focali, masse ben circoscritte, che interessano, tipicamente, il mesencefalo e hanno una prognosi migliore⁹⁻¹⁰.

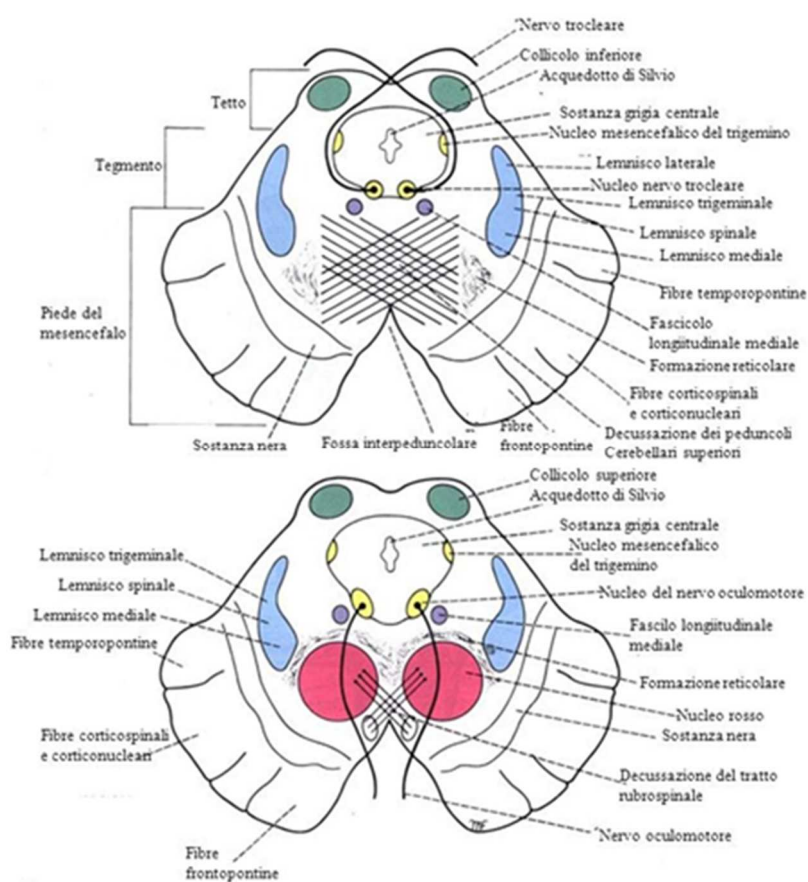
Figura 5. Tronco encefalo⁸.

I tumori che originano primariamente dal mesencefalo rappresentano solo un 10% di tutti i tumori del tronco encefalo e possono essere a loro volta classificati in tre gruppi in base alla sede d'origine: tetto, tegmento o regione periacqueduttale, anche se non è così infrequente che una massa tumorale coinvolga più di una regione allo stesso tempo^{9, 11-12}.

Situato sotto al talamo, il mesencefalo è la porzione craniale del tronco encefalo. Sede dei nuclei del III e IV paio di nervi cranici, è diviso in due porzioni: il tegmento, ventralmente, con i peduncoli cerebrali, ed il tetto, dorsalmente, con l'acquedotto cerebrale di Silvio. Il tetto comprende due collicoli superiori (in comunicazione con i nuclei genicolati laterali del talamo ed implicati nel processamento dell'informazione visiva) e due collicoli inferiori (in comunicazione invece con i nuclei genicolati

mediali del talamo ed implicati nel processamento dell'informazione acustica). Anteriormente al tetto, si trova l'acquedotto di Silvio, che collega terzo e quarto ventricolo. Attorno all'acquedotto, il mesencefalo presenta un'area di materia grigia, chiamata sostanza grigia periacqueduttale, centro di controllo primario per la modulazione discendente del dolore. Ancora più anteriormente ci sono il tegmento e i due peduncoli cerebrali, separati tra loro dalla substantia nigra⁷.

Figura 6. Sezione trasversale del mesencefalo⁸.



I tumori del mesencefalo interessano nel 50% dei casi il tetto e nel restante 50% il tegmento. Dal mesencefalo possono estendersi rostralmente, verso il talamo, e/o caudalmente, verso il ponte, fino all'angolo ponto-cerebellare, oltre a coinvolgere le strutture circostanti, come le cisterne liquorali e il lobo temporale^{9, 11-12}.

In passato, i tumori talamici con estensione caudale al mesencefalo erano indistinguibili dai tumori mesencefalici con estensione rostrale al talamo; oggi invece, grazie alle scansioni tridimensionali fornite dalla RM, è possibile differenziare i due tipi

di tumore, identificando il loro epicentro: i tumori del peduncolo cerebrale hanno, infatti, il loro centro di crescita primario nel mesencefalo, mentre quelli talamici a livello del talamo⁹.

2.2. Classificazione dei tumori talamici

In passato, i tumori talamici sono stati identificati in vario modo; mancando di una specifica classificazione, erano raggruppati in un'unica grande categoria insieme a tumori di altra origine che potevano coinvolgere secondariamente il talamo, come i tumori dei gangli della base e del tronco encefalo¹³⁻¹⁷: avendo, però, una diversa origine, presentavano anche differenti caratteristiche cliniche, istologiche e radiologiche, differenti opzioni terapeutiche e, quindi, differente prognosi¹⁷. Di recente, molti autori¹⁷⁻²¹ hanno iniziato a parlare di tumori talamici primari, finchè nel 2007 è stata introdotta una nuova classificazione (*Puget et al.*), che li distingue in 3 sottogruppi: talamici unilaterali, talamici bilaterali e talamo-peduncolari²².

2.2.1. Tumori talamici unilaterali

I tumori talamici unilaterali sono i più frequenti. Originano da un talamo e possono poi estendersi alle strutture circostanti, compreso il talamo controlaterale; infatti, meno della metà di queste lesioni sono confinate solamente al talamo²².

2.2.2. Tumori talamici bilaterali

I tumori talamici bilaterali originano da entrambi i talami; si distinguono dai tumori talamici unilaterali, con estensione al talamo controlaterale, in quanto all'imaging i due talami appaiono simmetricamente ingranditi²².

2.2.3. Tumori talamo-peduncolari

I tumori talamo-peduncolari insorgono all'interfaccia tra diencefalo (talamo) e mesencefalo (peduncoli cerebrali): prendono quindi origine dalla giunzione tra queste strutture, con estensione simmetrica sopra- e sotto-tentoriale, verso il talamo superiormente e verso i peduncoli cerebrali del mesencefalo inferiormente; sono tipicamente unilaterali e possono essere pertanto considerati come un sottogruppo dei tumori talamici unilaterali²². Questa sottoclassificazione fu introdotta da *Puget et al.*²² nel 2007 per meglio descrivere questi tumori, che si differenziano dagli altri tumori talamici per la loro peculiare manifestazione clinica⁶.

2.3. Epidemiologia

I tumori talamici sono tumori sopratentoriali relativamente rari; essi costituiscono circa l'1-5% di tutti i tumori cerebrali^{17, 20, 22, 23-32}, anche se le differenti nomenclature utilizzate, oltre al numero limitato di studi, rendono difficile quantificarne con precisione l'incidenza⁶. Possono insorgere in tutte le fasce d'età^{6, 17-27, 30, 31} pur essendo rari nei pazienti adulti, interessando principalmente le prime due decadi di vita, quindi bambini e adolescenti, con età media alla diagnosi intorno a 8-10 anni^{6, 17-38}. Dai dati della letteratura non sembra esserci una predilezione di genere^{6, 17-22, 24, 27, 30, 31}.

I tumori talamici unilaterali sono quelli più frequenti; meno frequenti sono, invece, i tumori talamo-peduncolari e talamici bilaterali²², anche se i pochi dati disponibili in letteratura non consentono di definire con esattezza questo dato⁶.

2.4. Istologia

Dal punto di vista istologico, i tumori che interessano la regione talamica sono per lo più astrocitomi, che, in oltre la metà dei casi, sono astrocitomi pilocitici, lesioni di basso grado, con pattern di crescita lenta e focale, quindi ben circoscritte e non infiltranti, con decorso generalmente favorevole; sono, però, in grado di dislocare le strutture circostanti. Più raramente si tratta di lesioni di alto grado, a carattere infiltrante e con outcome sfavorevole, più frequenti negli adulti rispetto ai bambini dove prevalgono, invece, le lesioni di basso grado^{9, 17-20, 22, 29-31, 37-44}.

Al contrario dei pazienti con lesioni benigne, dove i deficit neurologici sono correlati all'effetto massa esercitato dal tumore, per cui vanno tipicamente incontro ad un miglioramento clinico in seguito alla resezione, nei pazienti con lesioni maligne i deficit neurologici possono non migliorare anche dopo resezione radicale, perché è più probabile che siano dovuti ad infiltrazione, più che all'effetto massa^{19, 31}.

Altre possibili istologie, anche se molto più rare, sono: ependimoma, oligodendroglioma, oligoastrocitoma, ganglioglioma, tutti facenti parte del grande gruppo dei gliomi^{20, 42}.

Non ci sono specifiche caratteristiche radiologiche, che permettono di predire, con certezza assoluta, la natura istologica del tumore²², però ci sono comunque aspetti informativi del loro aspetto in risonanza magnetica e delle caratteristiche spettroscopiche che possono orientare il sospetto e che permettono di proporre una diagnosi istologica attendibile^{22, 42}.

2.4.1. Focus su gliomi e astrocitomi

I gliomi sono tra i tumori cerebrali primitivi più frequenti, coprendo quasi il 40% di tutti i tumori del SNC; originano dalle cellule della glia e comprendono un gruppo eterogeneo e variegato di entità patologiche, con caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari differenti. Tipicamente, queste neoplasie crescono nella sostanza bianca, per poi diffondere attraverso i fasci commissurali intra- ed inter-emisferici ed attraverso le vie liquorali; raramente metastatizzano al di fuori del SNC, anche se di alto grado. Possono interessare l'intero SNC, tuttavia si localizzano prevalentemente in sede sopratentoriale, a livello degli emisferi cerebrali^{1, 45, 46}.

Da un punto di vista istologico, si distinguono diversi istotipi: l'astrocitoma, l'oligodendroglioma, l'oligoastrocitoma, l'ependimoma e il papilloma dei plessi coroidei. Oltre all'istotipo, la classificazione WHO del 2016⁴ valuta anche il grado tumorale. Le caratteristiche istologiche prese in considerazione per la definizione del grado tumorale sono: 1) atipia nucleare; 2) attività mitotica; 3) proliferazione endoteliale e 4) necrosi. In base al numero di caratteristiche istologiche presenti, vengono definiti 4 gradi:

- Grado I: nessuna delle precedenti caratteristiche istologiche;
- Grado II: presenza di una sola caratteristica istologica, solitamente l'atipia nucleare;
- Grado III: presenza di due caratteristiche istologiche, generalmente l'atipia nucleare e l'elevata attività mitotica;
- Grado IV: presenza di tre caratteristiche istologiche, generalmente l'atipia nucleare, l'elevata attività mitotica e la proliferazione endoteliale (indice di neoangiogenesi) con o senza necrosi¹.

Si distinguono, quindi, gliomi di basso grado e gliomi di alto grado. I gliomi di basso grado sono più frequenti dai 10 ai 40 anni, mentre i gliomi di alto grado hanno una insorgenza, in genere, più tardiva, dai 40 ai 70 anni⁴.

I gliomi di basso grado includono tutte le forme astrocitarie di grado I (astrocitoma pilocitico) e di grado II (astrocitoma diffuso), l'oligoastrocitoma di grado II, l'oligodendroglioma di grado II e l'ependimoma di grado I e II. Hanno la tendenza a crescere lentamente, ma possono evolvere in senso anaplastico, soprattutto nei soggetti di età superiore ai 40 anni⁴.

I gliomi di alto grado includono, invece, tutte le forme astrocitarie di III e IV grado (rispettivamente astrocitoma anaplastico e glioblastoma multiforme), l'oligoastrocitoma anaplastico, l'oligodendroglioma anaplastico e l'ependimoma anaplastico, tutti di grado III⁴.

Tale classificazione può essere distinta anche per fasce d'età: nel bambino, i gliomi di basso grado (più frequentemente l'astrocitoma pilocitico e l'ependimoma) rappresentano il 45% dei tumori, percentuale che scende al 10% in età adulta; i gliomi di alto grado, invece, costituiscono il 35% di tutte le neoplasie cerebrali dell'adulto,

mentre nel bambino sono solo il 5%¹. Facendo riferimento alla popolazione pediatrica, i gliomi (in particolare gli astrocitomi) sono i tumori cerebrali più comuni nei bambini. Rappresentano circa il 30-45% dei tumori sopra-tentoriali e quelli meno biologicamente aggressivi sono di gran lunga il gruppo più frequente di neoplasie; il picco di incidenza è nella prima e seconda decade di vita^{42, 47}.

All'interno del gruppo dei gliomi, gli astrocitomi sono l'istotipo più frequente, rappresentando circa il 75% di tutti i gliomi. Secondo la classificazione WHO, si distinguono diversi sottotipi, che si differenziano per caratteristiche istologiche, localizzazione anatomica, età di insorgenza, decorso clinico e prognosi:

- Astrocitoma pilocitico (grado I);
- Astrocitoma diffuso (grado II): ne esistono più di 100 istotipi; i più frequenti sono quello fibrillare, gemistocitico e protoplasmatico;
- Astrocitoma anaplastico (grado III);
- Glioblastoma multiforme (grado IV): può essere primitivo, quindi insorgere de novo, con caratteristiche di malignità tipiche del grado IV fin dal principio e un pattern di mutazioni peculiare, o può essere l'evoluzione maligna di un'altra forma, quindi derivare da una dedifferenziazione di gradi minori (per esempio, può svilupparsi a partire da un astrocitoma diffuso o anaplastico)¹.

Figura 7. Classificazione WHO degli astrocitomi¹.

WHO grade	WHO designation	designation	Histologic criteria
I	Pilocytic astrocitoma		
II	Diffuse astrocitoma	Astrocytoma grade 2	One criterion, usually nuclear atypia
III	Anaplastic astrocitoma	Astrocytoma grade 3	Two criteria usually nuclear atypia and mitotic activity
IV	Glioblastoma multiforme	Astrocytoma grade 4	Three criteria: nuclear atypia, mitosis, endothelial proliferation and/or necrosis

Generalmente gli astrocitomi si dividono in non infiltranti e infiltranti¹.

Gli astrocitomi non infiltranti sono tipici dell'età pediatrica e giovane adulta; il più frequente in assoluto è l'astrocitoma pilocitico, di grado I, che nella maggior parte dei casi è localizzato a livello cerebellare e può essere asportato chirurgicamente, con guarigione completa del paziente. Altre forme sono: l'astrocitoma subependimale a cellule giganti di grado I e lo xantastrocitoma pleomorfo di grado II¹.

Gli astrocitomi infiltranti sono più frequenti in età adulta e rientrano in questa categoria: l'astrocitoma diffuso di grado II, l'astrocitoma anaplastico di grado III, l'oligoastrocitoma misto di grado II, l'oligoastrocitoma anaplastico di grado III e il glioblastoma multiforme di grado IV, che rappresenta l'istotipo più frequente¹.

2.4.2. Astrocitomi infiltranti

Gli astrocitomi infiltranti sono abitualmente localizzati a livello degli emisferi cerebrali in sede sopratentoriale, motivo per cui la presentazione clinica tipica è caratterizzata dalla comparsa di crisi convulsive, ma più raramente possono svilupparsi anche in sede sottotentoriale, a livello del cervelletto o del tronco encefalo; insorgono generalmente tra la IV e VI decade di vita e la sopravvivenza si aggira intorno a 7-8 anni nel grado II, a 2-3 anni nel grado III, mentre nel grado IV scende a 12-18 mesi^{1, 45, 46}.

L'astrocitoma diffuso (grado II) si manifesta soprattutto tra i 30 e i 40 anni con una predilezione per il sesso maschile. Dal punto di vista macroscopico, presenta margini indistinti, e non del tutto identificabili, rispetto al parenchima cerebrale circostante: pur trattandosi di un tumore a basso grado di malignità, ha infatti maggiore tendenza ad infiltrare. Dal punto di vista microscopico, si osservano un incremento da lieve a moderato del grado di cellularità, rare atipie nucleari, variabile pleomorfismo e assenza di mitosi. Si distinguono diversi sottotipi istologici: il più frequente è il sottotipo fibrillare, con positività all'immunoistochimica per la proteina GFAP, ma esistono anche un sottotipo gemistocitico e un sottotipo protoplasmatico, più rari¹.

Generalmente, l'astrocitoma diffuso esercita solo un piccolo effetto massa sul parenchima cerebrale adiacente, non presenta edema perilesionale e ha scarsa attività metabolica: si tratta infatti di lesioni a crescita lenta (come dimostrato dall'assenza o dalla presenza di poche mitosi) e per questo, alla PET RM, l'area corrispondente alla lesione risulta fredda. Inoltre, le lesioni sono angiograficamente avascolari, per cui non captano il mezzo di contrasto agli esami radiologici^{45, 46}.

Avendo crescita lenta, gli astrocitomi diffusi possono rimanere stabili oppure possono progredire lentamente nel corso degli anni evolvendo in astrocitoma anaplastico o glioblastoma multiforme. L'accumulo di mutazioni può portare, infatti, nel tempo ad una dedifferenziazione dell'astrocitoma, soprattutto nel sottotipo gemistocitico e nei tumori che presentano una mutazione di p53 (ciò non toglie che un tumore possa nascere primariamente di grado III o IV)¹.

L'astrocitoma anaplastico (grado III) si manifesta soprattutto verso 40-50 anni, con una predilezione per il sesso maschile. Dal punto di vista macroscopico, è indistinguibile dall'astrocitoma diffuso; dal punto di vista istopatologico, presenta una cellularità più elevata con molte atipie nucleari ed un marcato pleomorfismo, anaplasia focale o diffusa ed una attività mitotica maggiore, dunque uno spiccato potenziale proliferativo. Tutte queste caratteristiche rendono conto della maggiore aggressività e del potenziale evolutivo verso il glioblastoma multiforme. Dal punto di vista radiologico, l'astrocitoma anaplastico può captare o meno il mezzo di contrasto a seconda della presenza o assenza di neoangiogenesi, che in genere è discreta; ci possono essere edema perilesionale e talvolta aree emorragiche^{1, 45, 46}.

Il glioblastoma multiforme è il tumore più aggressivo e anche il più frequente nella popolazione adulta; si può manifestare a tutte le età, con un picco di incidenza tra 50 e 70 anni (anche se negli ultimi anni si sta abbassando l'età media di insorgenza, a 30-40 anni) ed una leggera predilezione per il sesso maschile. Può derivare dalla dedifferenziazione di gradi minori, ossia dall'evoluzione maligna di astrocitomi diffusi od anaplastici, anche se, più frequentemente, insorge de novo, classificandosi fin da subito come neoplasia di grado IV. Solitamente, ha una storia clinica breve, a causa della sua importante capacità proliferativa ed infiltrativa: ancora oggi, con il massimo delle terapie (chirurgia seguita da chemio- e radio-terapia), ha una prognosi media di 12-18 mesi¹.

Macroscopicamente si presenta come una massa di elevate dimensioni, infiltrante e comprimete il parenchima circostante, con presenza di edema e una parte centrale necrotico-emorragica. Considerate le dimensioni, determina lo spostamento delle strutture della linea mediana e può estendersi all'emisfero controlaterale¹.

Dal punto di vista istopatologico, è caratterizzato da pleomorfismo, con numerose aberrazioni cellulari ed atipie nucleari, e un gran numero di mitosi, anche atipiche; si riscontra inoltre la presenza di emorragie, necrosi e proliferazione vascolare, raramente calcificazioni (più frequenti, invece, nelle lesioni di basso grado, a crescita lenta). La neoangiogenesi non garantisce la perfusione di tutta la massa tumorale, che va quindi incontro a necrosi nella parte centrale (la necrosi è una caratteristica propria del glioblastoma multiforme, che lo distingue dagli altri gradi)¹.

Il glioblastoma multiforme capta mezzo di contrasto e ciò identifica la presenza di una alterazione della barriera ematoencefalica, espressione di neoangiogenesi. La captazione è in genere ad anello, con una zona di necrosi centrale, espressione del tasso replicativo estremamente elevato, ed enhancement periferico, a livello della zona di ipercellularità e neoangiogenesi. Alla PET RM, si osserva la presenza di uno spot francamente ipermetabolico rispetto a quello freddo degli astrocitomi diffusi. Spesso le lesioni di grado IV (a volte quelle di grado III) si accompagnano ad edema perilesionale (ipodenso in T1 e iperdenso in T2 e FLAIR), anch'esso espressione di una alterazione della barriera ematoencefalica e di neoangiogenesi tumorale^{45, 46}. Determinate alterazioni genetiche correlano con la progressione degli astrocitomi infiltranti dal basso all'alto grado. Tra le alterazioni più frequenti negli astrocitomi di basso grado vi sono mutazioni che colpiscono p53 e l'iperespressione del PDGF-A e del suo recettore. La transizione ad astrocitomi di grado più elevato si associa all'inattivazione di due geni oncosoppressori ben conosciuti, RB e p16/CDKNaA, e di un possibile oncosoppressore presente sul cromosoma 19q. Già prima dei progressi nelle analisi genetiche, era ben noto che il glioblastoma tende a presentarsi con due quadri clinici: più comunemente come una malattia di nuova insorgenza, tipicamente negli individui più anziani (glioblastoma primitivo) oppure nei pazienti più giovani, come progressione di un astrocitoma di basso grado (glioblastoma secondario). Se da un lato i glioblastomi primitivi e secondari mostrano alcune differenze, le alterazioni molecolari riscontrate tendono a condividere le stesse vie. Per

esempio, mentre i glioblastomi secondari mostrano solitamente mutazioni di p53, i glioblastomi primitivi presentano più comunemente un'amplificazione di MDM2, gene che codifica per un inibitore di p53. Allo stesso modo, mentre i glioblastomi secondari presentano un aumento delle vie di segnalazione, attraverso il recettore PDGF-A, i glioblastomi primitivi hanno spesso i geni che codificano per il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) mutati od amplificati, con la conseguente produzione di forme alterate di EGFR, note come EGFRvIII. Entrambi i tipi di mutazione determinano un aumento di attività della tirosin-chinasi recettoriale e l'attivazione della via di RAS e della chinasi PI3 stimolando la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali^{1, 48}.

2.4.3. Astrocitomi non infiltranti: astrocitoma pilocitico

L'astrocitoma pilocitico (grado I) si distingue dagli altri gradi per il suo aspetto istopatologico e il comportamento relativamente benigno. Si manifesta soprattutto in età pediatrica e nei giovani adulti, senza predilezione di genere: insieme all'ependimoma e al medulloblastoma, è uno dei tre tumori più frequenti in età pediatrica; è molto raro invece in età adulta, dove prevalgono le forme infiltranti di alto grado. La sintomatologia specifica dipende dalla sede interessata. Si localizza tipicamente nella fossa cranica posteriore, a livello sottotentoriale: la prima sede per frequenza è rappresentata infatti dal cervelletto e ciò rende conto del fatto che la tipica presentazione clinica è caratterizzata da instabilità e disturbi dell'equilibrio; il tumore è suscettibile di resezione macroscopicamente radicale, con guarigione completa del paziente. Più raramente, si può presentare lungo la linea mediana, a livello del tronco encefalo o del midollo spinale, oppure può essere sopratentoriale, coinvolgendo il nervo ottico, il chiasma, il talamo, l'ipotalamo e i nuclei della base. In questo caso, la sintomatologia d'esordio è caratterizzata per esempio da cecità o anoressia per disfunzione ipotalamica; questi tumori tendono ad avere un decorso clinico ed una prognosi più sfavorevole rispetto all'astrocitoma pilocitico cerebellare, perché a causa della loro localizzazione non sono passibili di asportazione radicale. Ancora meno frequentemente si sviluppano a livello degli emisferi cerebrali^{1, 45, 46}.

Dal punto di vista macroscopico si presenta come una massa rotondeggiante e circoscritta, ben delimitata rispetto al parenchima cerebrale circostante, con crescita lenta e senza carattere infiltrante. Dal punto di vista istologico, invece, sono visibili i pilociti, cellule allungate, fusiformi e bipolari, con prominenti prolungamenti, lunghi e sottili, ma nuclei rotondeggianti e regolari¹.

Pur essendo una lesione biologicamente benigna, a crescita lenta e non infiltrante, mostra una buona captazione del mezzo di contrasto. Solitamente, le lesioni benigne non prendono contrasto; mano a mano che diventano maligne, aumentano la cellularità, il numero di atipie e la neoangiogenesi e iniziano così a prendere il contrasto, avendo zone più attive. Nell'astrocitoma pilocitico, invece, l'enhancement è marcato e spesso disomogeneo. Dal punto di vista radiologico, la lesione mostra infatti un aspetto peculiare: è caratterizzata da una componente cistica e una componente solida, captante il mezzo di contrasto e definita nodulo murale^{42, 45, 46}.

L'astrocitoma pilocitico si associa a un outcome generalmente favorevole, con una sopravvivenza a 5 anni dell'85-100%; la prognosi è più negativa nel caso in cui insorga in sedi difficilmente operabili, fortunatamente rari¹.

Esiste, inoltre, una variante rara di astrocitoma pilocitico, il cosiddetto astrocitoma pilomixoide (PMA), di grado II, che presenta un decorso clinico più aggressivo e un alto tasso di ricorrenza locale^{31, 49}.

Anche i tumori con caratteristiche istologiche benigne (basso indice mitotico e crescita lenta) possono, dunque, infiltrare regioni cerebrali adiacenti. A causa del loro carattere infiltrante, non è sempre possibile resecare la massa in modo completo, senza la compromissione delle funzioni neurologiche. Inoltre, come già detto, possono interessare, anche se raramente, zone critiche e vitali, per cui possono avere conseguenze fatali, oppure zone più difficili da raggiungere chirurgicamente, come il talamo e il tronco encefalo¹.

2.5. Eziologia

L'eziologia è per lo più sconosciuta, anche se, in alcuni casi, questi tumori possono associarsi ad alcune forme sindromiche (come la neurofibromatosi, la sindrome di Gardner, la sindrome di Li Fraumeni o la sclerosi tuberosa). Inoltre, recentemente, sono state condotte indagini molecolari, che hanno portato al riscontro di alcune mutazioni³⁻⁵ (vedi paragrafo successivo).

2.6. Caratteristiche molecolari

La classificazione istopatologica dei gliomi è scarsamente predittiva del loro comportamento biologico e del fattore prognostico, per cui gli sforzi più recenti si sono concentrati sulla caratterizzazione molecolare delle lesioni tumorali determinando il passaggio ad una classificazione basata sia sul fenotipo che sul genotipo.

La caratterizzazione molecolare di tali lesioni è importante, perché cambia la mediana di sopravvivenza, sia globale che libera da malattia^{4,5}.

La presenza di mutazioni, come per esempio la metilazione del promotore MGMT, o la mutazione dei geni IDH1-IDH2, determina un buon outcome, associandosi ad una migliore risposta alla chemioterapia rispetto alle forme wild-type; va considerata anche la presenza di altri marcatori, quali TERT, TP53, ATRX ed EGFR⁴.

In passato i tumori astrocitari e oligodendrogliali erano distinti tra loro, mentre ora tutti i gliomi diffusamente infiltranti (sia astrocitari che oligodendrogliali) sono raggruppati insieme, tenendo conto non solo del fenotipo istologico, ma anche delle mutazioni genetiche condivise. Lo status molecolare sembra essere, infatti, correlato al comportamento biologico e clinico della lesione, con differenze tra neoplasie che hanno stessa localizzazione e stessa diagnosi istologica, ma distinte alterazioni molecolari⁵.

La mutazione dei geni IDH1-IDH2 è l'elemento molecolare caratterizzante il sottogruppo dei gliomi infiltranti e il più significativo fattore prognostico favorevole indipendente; l'assenza di questa mutazione (IDH1-IDH2 wildtype) identifica invece un sottotipo di gliomi a prognosi estremamente sfavorevole⁵.

Questa nuova classificazione permette quindi di raggruppare insieme i tumori che condividono gli stessi marcatori prognostici; questo è utile anche dal punto di vista della gestione dei pazienti, in quanto guida l'uso di terapie (convenzionali o mirate) per entità biologicamente e geneticamente simili⁵.

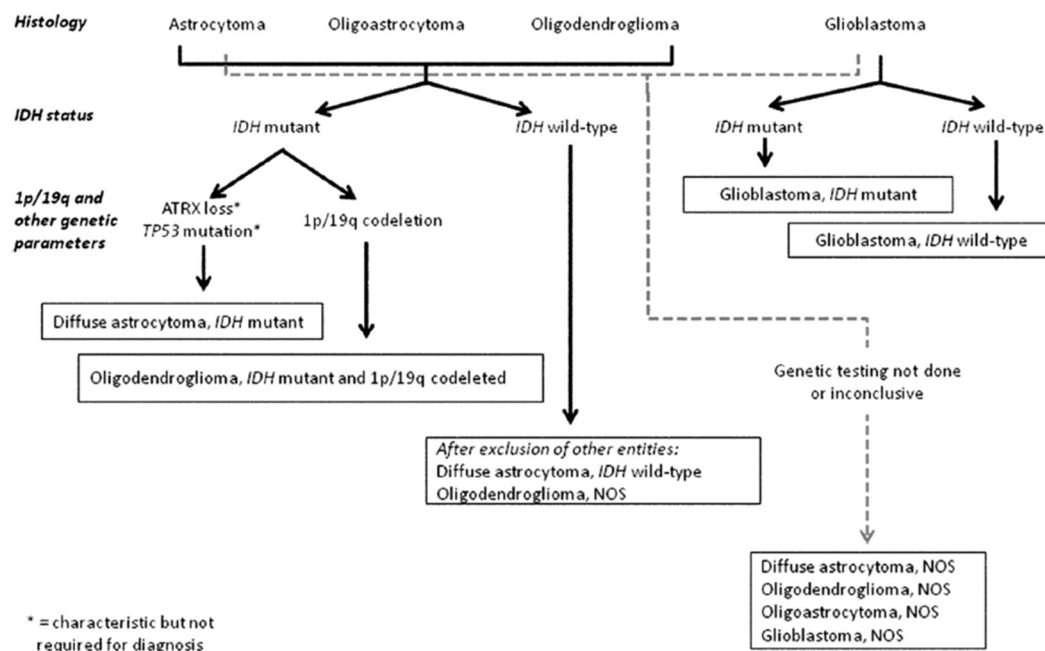
Gli astrocitomi diffusi di grado II e gli astrocitomi anaplastici di grado III sono divisi nelle categorie IDH-mutante, IDH-wildtype e NOS (= non altrimenti specificato). In entrambi i casi, la maggior parte delle lesioni rientra nella categoria IDH-mutante, se è disponibile il test molecolare. Se l'immunoistochimica per la proteina mutante R132H IDH1 ed il sequenziamento per le mutazioni del codone 132 nel gene IDH1 e del codone 172 nel gene IDH2 sono entrambi negativi o se il sequenziamento per le mutazioni del codone 132 nel gene IDH1 e del codone 172 nel gene IDH2 da solo è negativo, allora la lesione può essere diagnosticata come IDH wildtype⁵.

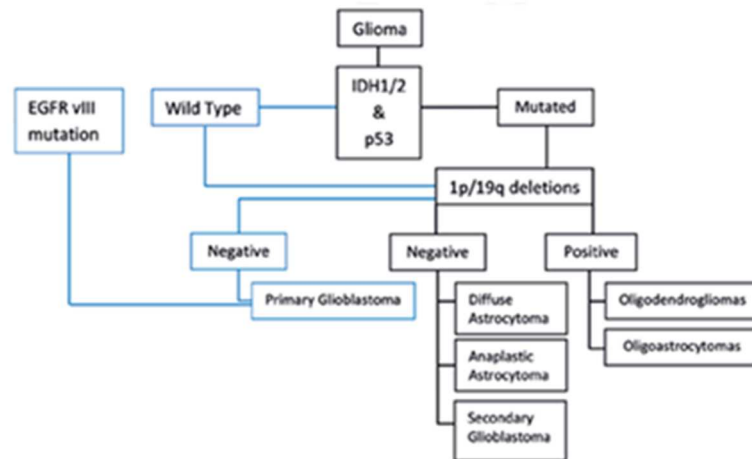
Anche i glioblastomi sono divisi nelle tre categorie:

- Glioblastoma, IDH-wildtype: è la forma più frequente (circa il 90% dei casi) e corrisponde al glioblastoma primitivo, tipico dei pazienti di età avanzata, superiore a 55 anni, aggressivo e a prognosi infausta^{5, 50}.
Nel 40% dei casi EGFR è mutato o amplificato, nel 30% dei casi PTEN è mutato, in meno del 10% dei casi MDM2 è amplificato o overespresso, mentre nel 50-80% dei casi si ha una perdita di eterozigotà del cromosoma 10⁵.
- Glioblastoma, IDH-mutante: corrisponde al glioblastoma secondario, l'evoluzione maligna di un astrocitoma di grado inferiore, e insorge di solito nei pazienti più giovani, dove ha un decorso clinico più lento rispetto al primitivo^{5, 50}. È meno frequente delle forme de novo (circa il 10% dei casi) e possiede mutazioni genetiche differenti: prevalgono, infatti, la metilazione del promotore MGMT e le mutazioni dei geni IDH1-IDH2, presenti nell'60-90% dei casi⁵.
- Glioblastoma, NOS: questa diagnosi è riservata a quei tumori nei quali una completa valutazione IDH non può essere eseguita⁵.

Un ulteriore fattore molecolare di rilievo, sia da un punto di vista diagnostico che prognostico, è rappresentato dalla presenza o meno della co-delezione dei cromosomi 1p e 19q. La co-delezione 1p, 19q identifica, infatti, le forme oligodendrogliali ed è associata ad una sopravvivenza migliore. La diagnosi di oligodendroglioma di grado II ed oligodendroglioma anaplastico di grado III richiede la dimostrazione sia di una mutazione della famiglia dei geni IDH sia della co-delezione 1p, 19q. In assenza dell'immunoistochimica positiva per la mutazione R132H IDH1, il sequenziamento del codone 132 di IDH1 e del codone 172 di IDH2 è raccomandato. In caso di risultati genetici inconcludenti, un oligodendroglioma istologicamente tipico dovrebbe essere diagnosticato come NOS. Nel caso di un oligodendroglioma anaplastico con risultati genetici non diagnostici un'attenta valutazione delle caratteristiche genetiche del glioblastoma dovrebbe essere intrapresa⁵.

Figure 8 e 9. Classificazione molecolare dei gliomi infiltranti^{4, 5}.





Rimangono fuori da tale classificazione i gliomi non infiltranti, dotati di un pattern di crescita più circoscritto: la distinzione istologica di questi tumori dagli altri astrocitomi è supportata dalla rarità delle mutazioni genetiche riscontrate, invece, negli astrocitomi infiltranti; essi mancano, infatti, delle alterazioni a carico della famiglia dei geni IDH e hanno frequentemente alterazioni di BRAF (astrocitoma pilocitico e xantastrocitoma pleomorfo) o di TSC1-TSC2 (astrocitoma subependimale a cellule giganti)⁵.

In passato, i gliomi pediatrici sono stati raggruppati con le loro controparti adulte, nonostante le diversità di comportamento. Le recenti informazioni acquisite sulle differenti anomalie genetiche sottostanti ai gliomi diffusi pediatrici permettono di distinguere alcune di queste entità dalle controparti adulte istologicamente simili. Un sottogruppo di neoplasie che si sviluppano tipicamente nei bambini (ma a volte anche negli adulti) è caratterizzato dalla mutazione K27M dell'istone H3 nel gene H3F3A o, meno comunemente, nel gene correlato HIST1H3B: queste lesioni hanno un pattern di crescita diffuso e localizzazione sulla linea mediana (talomo, tronco cerebrale e midollo spinale). Questa nuova entità nosologica è denominata glioma diffuso della linea mediana, H3 K27M-mutante, e comprende tumori precedentemente identificati come glioma pontino intrinseco diffuso (DIPG). L'identificazione di questo insieme di tumori, fenotipicamente e molecolarmente definito, fornisce un razionale per terapie dirette contro gli effetti di tali mutazioni⁵.

Per quanto riguarda i gliomi di basso grado pediatrici, sono state identificate delle alterazioni nella pathway di MAPK come meccanismo driver^{40, 51-53}. In particolare,

le indagini molecolari hanno portato al riscontro di specifiche mutazioni dello stato di PCGP: la fusione KIAA1549-BRAF e la mutazione puntiforme BRAF V600E, tra di loro mutuamente esclusive⁴⁰.

La fusione KIAA1549-BRAF è ricorrente negli astrocitomi pilocitici pediatrici^{40, 54-59}, con maggiore frequenza tra i tumori sottotentoriali (tronco encefalo e cervelletto) rispetto ai tumori diencefalici⁵³, e in particolare si riscontra in più dell'80% dei tumori talamo-peduncolari. L'alto tasso di positività per tale mutazione tra gli astrocitomi pilocitici talamo-peduncolari è più coerente con i tassi osservati per i tumori sottotentoriali. Nella serie riportata da *Ryan P. Lee et al.*, i due tumori fusione negativi presentavano delle caratteristiche atipiche, con multifocalità e con tendenza all'infiltrazione delle strutture circostanti; generalmente questi tumori sono infatti lesioni benigne, di basso grado, ben circoscritte, con un pattern di crescita lenta e senza carattere infiltrante⁴⁰.

Se lo stato di BRAF è normale, si possono ricercare altre alterazioni, più rare, come la fusione FGFR1-TACC1 (che va ad attivare le vie MAPK/ERK e PI3K) o la mutazione puntiforme Tmprss11d:p.R6S⁴⁰.

La presenza di tali alterazioni genetiche, soprattutto le mutazioni di BRAF, offre un target aggiuntivo per future nuove terapie mediche, che potrebbero andare a sostituire la radioterapia⁴⁰ e la chemioterapia convenzionale, fino ad oggi dimostrata scarsamente vantaggiosa⁶⁰⁻⁶⁴, nelle lesioni che non possono essere aggredite chirurgicamente per l'alto rischio di complicanze o che vanno incontro a ricorrenza o progressione⁴⁰.

Attualmente, la mutazione puntiforme BRAF V600E è l'unica alterazione di BRAF a essere target farmacologico nei gliomi di basso grado pediatrici: il Vemurafenib è un farmaco facente parte delle *small molecules*, in grado di inibire la proteina BRAF mutante. L'utilizzo di questi farmaci nei pazienti fusione positivi (KIAA1549-BRAF) causa l'attivazione paradossale della pathway di MAPK⁴⁰. Una seconda generazione di inibitori cosiddetti *paradox-breaking* sono stati sviluppati e sembrano essere in grado di interrompere il signaling del prodotto di fusione⁶⁵⁻⁶⁷. La loro specifica applicazione nei gliomi di basso grado pediatrici deve essere ancora testata, ma offre buone aspettative^{40, 65-67}.

Target alternativi, a valle di BRAF, sono in corso di valutazione, tra cui MEK e mTOR^{68, 69}; questi target potrebbero essere sfruttati per i tumori talamo-peduncolari caratterizzati da mutazioni meno comuni, come la fusione FGFR1-TACC1, oppure nel caso in cui la pathway di BRAF sembri essere coinvolta, pur non riuscendo ad identificare la specifica alterazione⁴⁰.

2.7. Presentazione clinica

Parlando in generale, i segni e i sintomi d'esordio più comuni delle neoplasie cerebrali sono distinti in:

- Generali: ipertensione endocranica;
- Focali: a loro volta distinti in irritativi (crisi epilettiche) o deficitari (sindromi neurologiche specifiche in rapporto alla sede anatomica colpita)^{2, 45, 46}.

Per quanto riguarda i tumori talamici, possono presentarsi dal punto di vista clinico con tre sindromi:

- Sindrome da ipertensione endocranica.
- Sindrome motoria con emiparesi controlaterale.
Queste sindromi sono definite sindromi para-talamiche¹⁷ e sono dovute: la prima all'effetto massa (a sua volta legato al volume tumorale ed all'edema eventualmente associato) od alla compromissione del deflusso del liquido cefalorachidiano (per crescita intraventricolare o compressione delle strutture della linea mediana, con ostacolo al drenaggio e conseguente idrocefalo ostruttivo); la seconda all'interessamento della capsula interna³⁹.
- Sindrome talamica (più rara): è l'insieme di deficit sensitivi e cognitivi derivanti dalla lesione di specifici nuclei del talamo o del subtalamo; nella maggior parte dei casi la lesione è di origine vascolare¹⁷.

Si distinguono diversi segni e sintomi da interessamento del talamo: a) lesioni anteriori (dell'emisfero dominante), che causano afasia, inattenzione, disturbi mnesici e, se è coinvolta la regione subtalamica, emiballismo controlaterale; b) lesioni del talamo posteriore che portano ad anestesia associata a sensazione di dolore parossistico (anestesia dolorosa) nell'emisoma

controlaterale e deficit del campo visivo; c) lesioni del talamo mediale, con disturbi della memoria recente, apatia, turbe del sonno, agitazione, deficit dell'attenzione e talora coma; d) lesioni del talamo laterale, che conducono a disestesia (alterazione della sensibilità) e, spesso, a una sensazione di dolore parossistico nell'emisoma controlaterale^{2, 45}.

Il dolore talamico è un sintomo relativamente raro ma altamente specifico: descritto come molto sgradevole e talvolta urente, è riferito alla superficie corporea e esacerbato da minima stimolazione tattile della cute (allodinia, cioè un dolore prodotto da uno stimolo normalmente non doloroso). Compare, in genere, nella fase di recupero dei deficit sensitivi^{2, 45}.

La presentazione clinica più comune nei pazienti con tumore talamico comprende segni e sintomi da ipertensione endocranica e/o deficit motori; meno comuni sono i deficit sensitivi o i disturbi del visus^{9, 16-30, 35, 37, 39, 41, 70, 71}.

Un'entità nosologica a parte di recente introduzione sono i tumori talamo-peduncolari, che hanno il loro epicentro a livello dell'interfaccia tra queste due strutture ed una peculiare presentazione clinica rispetto ai tumori solo talamici, proprio per l'interessamento dei peduncoli cerebrali²². Questa manifestazione prende il nome di sindrome talamo-peduncolare ed è caratterizzata da un'emiparesi spastica progressiva, di vario grado e lateralizzata (con interessamento del lato controlaterale alla lesione), frequentemente associata ad iperreflessia (accentuazione esagerata dei riflessi profondi osteo-tendinei) e risposta estensoria plantare (segno di Babinski); questi sono segni del coinvolgimento del tratto cortico-spinale (CST), facente parte delle vie nervose che dai centri superiori si dirigono al midollo spinale per il controllo del movimento^{6, 40}. I tumori talamici e talamo-peduncolari sono, di solito, lesioni benigne, solo raramente a carattere infiltrante; sono però in grado di dislocare le strutture vicine, tra cui il CST, e ciò rende conto della loro peculiare presentazione clinica legata al coinvolgimento della capsula interna e dei peduncoli cerebrali⁶.

La via piramidale è un sistema di vie nervose discendenti somato-motorie, che originano dalla corteccia cerebrale e raggiungono i muscoli scheletrici, tramite i nervi spinali e i nervi cranici; è deputata alla realizzazione dei movimenti volontari. Consiste fondamentalmente di due vie principali: la via cortico-spinale, che raggiunge

i muscoli del tronco e degli arti, attraverso i nervi spinali, e la via cortico-nucleare, che, attraverso i nervi cranici, innerva i muscoli della testa. La via cortico-spinale è costituita da fibre motorie, che originano dalla corteccia motoria, situata nel giro precentrale del lobo frontale, e terminano a livello delle corna anteriori del midollo spinale. Queste fibre formano il tratto cortico-spinale anteriore (fascio piramidale diretto) e il tratto cortico-spinale laterale (fascio piramidale crociato)⁷.

L'area del cervello deputata al movimento volontario è la circonvoluzione precentrale (l'area 4 di Brodmann) ed è organizzata somatotopicamente (partendo dall'apice della circonvoluzione, e procedendo verso il basso, si trovano i neuroni deputati rispettivamente al movimento dei muscoli di piede, arto inferiore, tronco, arto superiore, mano, collo e testa); questa distribuzione spaziale permette di rappresentare le varie parti del corpo umano, associate alle rispettive aree corticali (homunculus motorio). Le fibre nervose, ovvero gli assoni delle cellule della corteccia, si portano nel centro semiovale, dove convergono, e poi discendono, attraverso la capsula interna (di cui occupano la parte anteriore del braccio posteriore), per raggiungere il bulbo, a livello del quale si posizionano anteriormente a formare le piramidi bulbari. Nella parte inferiore del bulbo, la maggior parte delle fibre piramidali si incrocia sulla linea mediana con quelle controlaterali per raggiungere il cordone laterale opposto del midollo spinale formando la decussazione delle piramidi (fascio piramidale crociato). Un piccolo contingente di fibre non decussa e si porta nel cordone anteriore del proprio lato (fascio piramidale diretto). Le fibre dei tratti cortico-spinali entrano, dunque, in sinapsi con i motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale: le fibre del fascio diretto raggiungono il corno del lato opposto, passando attraverso la commessura bianca anteriore, mentre quelle del fascio crociato raggiungono il corno omolaterale⁷.

I motoneuroni sono la seconda stazione della via. Gli assoni lasciano il midollo spinale attraverso le radici anteriori dei nervi spinali e poi decorrono lungo i rispettivi nervi fino alle fibre muscolari da innervare; qui si ramificano ed ogni ramificazione forma delle connessioni neuro-muscolari, chiamate placche motrici⁷.

A differenza dei fasci cortico-spinali, le fibre somato-motrici dei nervi cranici non presentano i propri motoneuroni nel midollo spinale, ma nel tronco encefalico, nei

nuclei motori dei rispettivi nervi. Per questo motivo tale via prende il nome di cortico-nucleare⁷.

Gli unici nervi cranici privi di una componente motoria somatica sono i nervi olfattivo (I), ottico (II) e vestibolo-cocleare (VIII). Gli altri presentano nuclei motori, che ricevono fibre cortico-nucleari da entrambi gli emisferi: la doppia innervazione fa sì che, in tali nuclei motori, le lesioni piramidali unilaterali non diano praticamente sintomi. L'eccezione alla regola riguarda i nervi facciale (VII), accessorio (XI) ed ipoglosso (XII):

- Il nervo facciale riceve le fibre cortico-nucleari bilateralmente, per quanto riguarda i motoneuroni destinati all'innervazione della metà superiore del volto, e monolateralmente-controlateralmente, per i motoneuroni che innervano la metà inferiore del volto;
- Il nervo accessorio riceve fibre dal solo emisfero omolaterale;
- Il nervo ipoglosso riceve fibre dal solo emisfero controlaterale⁷.

Tornando a parlare della sintomatologia dei tumori talamici, oltre ai deficit motori, preponderanti nei talamo-peduncolari, possono essere presenti segni e sintomi da ipertensione endocranica (più frequenti nei tumori talamici e meno nei tumori talamo-peduncolari): cefalea, nausea, vomito, papilledema (valutabile con un esame del fundus oculi), fino alla letargia e al coma; può essere legata al volume occupato dalla massa tumorale oppure alla presenza di idrocefalo ostruttivo^{6, 9, 22, 40}. La presentazione clinica dipende anche dalla localizzazione del tumore: nei tumori localizzati anteriormente, od antero-lateralmente, la sindrome predominante è quella motoria, caratterizzata da emiparesi, eventualmente accompagnata da deficit sensitivi, mentre nei tumori localizzati posteriormente, o postero-medialmente, i sintomi prevalenti sono legati all'ipertensione endocranica e all'idrocefalo ostruttivo, per la vicinanza con l'acquedotto di Silvio^{22, 72}.

I pazienti talamici possono presentare anche disturbi visivi, legati all'ipertensione endocranica o ad interessamento diretto della pathway visiva da parte del tumore, come emianopsia omonima (a causa di una lesione del chiasma o del tratto ottico) e paralisi del nervo oculomotore ipsilaterale (con ptosi o oftalmoplegia), che sono comunque di non comune riscontro^{9, 22, 37, 39, 40}.

Solo occasionalmente, questi tumori si presentano con convulsioni o crisi epilettiche focali^{22, 37}.

Sono stati riportati alcuni casi di esordio drammatico, a causa di idrocefalo acuto, o emorragia intratumorale, caratterizzati da rapido incremento della pressione endocranica, peggioramento dell'emiparesi e/o convulsioni e rapido deterioramento del livello di coscienza fino a GCS (Glasgow Coma Scale) pari a 3 con pupille midriatiche e necessità di intervento in urgenza^{9, 39, 41}.

Nonostante il ruolo del talamo nel controllo del movimento, i tumori talamici non sono frequentemente associati a disturbi del movimento (raramente si hanno tremore, atassia, distonia, corea, atetosi, spasticità), mentre sono molto più frequenti i deficit motori, soprattutto nei tumori talamo-peduncolari^{22, 37, 39}, visto il coinvolgimento del tratto cortico spinale, ma non dei gangli della base; se presenti, questi disturbi sono appunto legati alla compromissione della via extrapiramidale^{6, 39}.

Nonostante il massivo coinvolgimento dei peduncoli cerebrali da parte dei tumori talamo-peduncolari, i sintomi di presentazione sono spesso limitati a lieve emiparesi controlaterale, con o senza segni di idrocefalo; è relativamente raro che questi pazienti si presentino con paralisi oculare o con movimenti involontari legati a disfunzione del tegmento del mesencefalo⁹.

2.8. Presentazione radiologica

L'obiettivo del neuroimaging è quello di determinare, innanzitutto, l'epicentro primario del tumore, definendo se si tratta di un tumore talamico unilaterale, bilaterale o talamo-peduncolare, in accordo con la classificazione di *Puget et al.* del 2007^{22, 32}. Per quanto riguarda i tumori talamici unilaterali, dai dati della letteratura non sembra esserci una prevalenza nella lateralizzazione, anche se meno della metà di queste lesioni sono confinate al talamo, avendo la tendenza a estendersi al talamo controlaterale e alle strutture vicine²². I tumori talamo-peduncolari sono un sottogruppo dei talamici unilaterali: è importante distinguere queste lesioni dai tumori talamici unilaterali che si estendono al mesencefalo; i tumori talamo-peduncolari,

infatti, originano dalla giunzione tra queste due strutture, estendendosi poi superiormente al talamo ed inferiormente ai peduncoli cerebrali. Anche in questo caso, non sembra esserci una predominanza nella lateralizzazione del tumore^{6, 22}.

I tumori talamici bilaterali, invece, appaiono all'imaging con entrambi i talami che risultano simmetricamente ingranditi^{22, 73}.

Oltre alla sede di localizzazione, si vanno a valutare anche altri parametri: i margini della lesione, la sua estensione e l'eventuale coinvolgimento delle strutture circostanti³⁹, la natura solida o cistica, l'aspetto omogeneo o disomogeneo, la presenza o meno di idrocefalo, l'eventuale presenza di edema peri-lesionale, calcificazioni, necrosi o emorragia⁴¹ e l'enhancement in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto³². Importante è anche l'esclusione delle lesioni non neoplastiche, non sempre di facile distinzione⁴¹: alcuni processi patologici (come malattie vascolari, infettive od infiammatorie) possono, infatti, imitare i tumori talamici, richiedendo un'attenta analisi degli esami radiologici³².

Non ci sono specifiche caratteristiche radiologiche, che permettono di predire, con certezza assoluta, la natura istologica del tumore²², però ci sono comunque aspetti informativi del loro aspetto in risonanza magnetica e delle caratteristiche spettroscopiche che possono orientare il sospetto e che permettono di proporre una diagnosi istologica attendibile^{22, 42}.

Lo studio pre-operatorio prevede, innanzitutto, l'esecuzione di una risonanza magnetica (RM), con e senza mezzo di contrasto, ad oggi diventata lo strumento diagnostico standard per i tumori intracranici, superando la tomografia computerizzata (TC), che è invece preferita nelle situazioni di urgenza-emergenza³².

Si basa sull'applicazione di diverse sequenze di imaging (essenzialmente immagini pesate in T1 e in T2), prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto per via endovenosa. Di fronte ad un sospetto tumore talamico, alle sequenze convenzionali, Spin Echo (SE) e Turbo-Spin Echo (TSE), dovrebbero essere aggiunte anche le sequenze Flow-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) e T1-weighted Inversion Recovery (IR); immagini FLAIR ed IR a fette sottili (3 mm) possono essere ottenute con tempi di acquisizione più brevi, utilizzando le sequenze TSE, per migliorare la definizione dei margini della lesione con gli spazi liquorali (FLAIR) e con le strutture

profonde critiche, come la capsula interna, il tronco encefalico e i gangli della base (IR)³².

Possono essere prese in considerazione anche nuove tecniche di imaging non anatomiche (funzionali) basate sulla risonanza magnetica: la perfusion-weighted imaging (PWI) e la spettroscopia, utili in casi selezionati³².

Fondamentalmente, la PWI utilizza particolari sequenze di risonanza magnetica ed un mezzo di contrasto paramagnetico per analizzare lo stato di perfusione dell'encefalo. I dati acquisiti vengono poi post-elaborati per ottenere delle curve concentrazione/tempo, con diversi parametri (volume di sangue e flusso sanguigno regionale, tempo di transito medio e tempo di picco), sulla base dei quali vengono infine costruite delle mappe di perfusione. La PWI potrebbe costituire, inoltre, un modo alternativo per valutare l'anaplasia tumorale supponendo che il volume sanguigno (e il letto capillare) sia aumentato nelle lesioni maligne³².

Talvolta la RM risulta non dirimente da sola nella definizione del grado di malignità della lesione a causa della mancanza di specificità dei segni radiologici nell'indicare se si tratta di un tumore di alto o di basso grado; in questi casi, si può ricorrere alla RM spettroscopia (RMS), introdotta recentemente, nell'ultimo decennio del XX secolo. Questa metodica fornisce informazioni sulla presenza di alcuni metaboliti che vengono prodotti nelle diverse aree cerebrali; i dati più significativi riguardano:

- La colina (Cho), indice di proliferazione;
- Il lattato, prodotto in condizioni di ipossia;
- L'N-acetil-aspartato (NAA), indice di funzionalità neuronale^{32, 42, 74}.

Rispetto ad una RMS in un soggetto sano, in un paziente con una lesione tumorale si assiste ad una modifica dello spettro, con variazione dei picchi, poiché cambia il metabolismo cellulare. In particolare, si osservano: un picco altissimo di colina, un aumento del lattato e una riduzione dell'N-acetil-aspartato^{32, 42, 74}.

L'N-acetil-aspartato è un marker di funzionalità neuronale: la sua riduzione riflette una perdita o una disfunzione dei neuroni, qualunque sia il processo patologico in atto⁴². La colina è un indicatore della sintesi e della degradazione della membrana: il suo aumento è indice di un elevato tasso di proliferazione, che, di solito, ha luogo nei tumori maligni di alto grado, dove è sostenuta da alterazioni della normale via di produzione energetica³². Un livello anomalo di colina potrebbe essere, tuttavia,

riscontrato anche in un processo non neoplastico; inoltre, i tumori necrotici, come il glioblastoma multiforme, possono mostrare bassi livelli di colina, il che, paradossalmente, indicherebbe una neoplasia di grado inferiore^{42, 75}. Anche il livello di lattato è indice di iperproliferazione e di un processo espansivo in atto, essendo questo metabolita prodotto in condizioni di ipossia, legate alla marcata proliferazione cellulare^{42, 76}; d'altra parte un aumento di lattato si osserva anche nelle lesioni necrotiche e questo è stato riscontrato sia nelle lesioni altamente proliferanti, come il glioblastoma multiforme, che nelle lesioni non neoplastiche caratterizzate da necrosi^{32, 42}. In ogni caso è l'analisi dell'intero spettro di metaboliti ad essere utile per classificare le neoplasie cerebrali e stabilirne il grado di malignità^{42, 75}.

Dunque, la caratterizzazione del tumore basata sulle tecniche di risonanza magnetica di cui sopra sembra essere estremamente utile nelle lesioni profonde, come i tumori talamici, nei quali il campionamento del tessuto richiede approcci chirurgici sofisticati, invasivi e potenzialmente pericolosi; sia la PWI che la RMS sono state di recente utilizzate anche nei pazienti pediatrici con gliomi talamici, per distinguere tra neoplasie a bassa ed alta aggressività³².

Come per altre neoplasie cerebrali, l'individuazione dei tumori talamici è più accurata nelle immagini T2 pesate (T2-WI), utilizzando sia sequenze SE/TSE che FLAIR; la sensibilità di queste immagini è di gran lunga superiore a quella di qualsiasi immagine TC o T1 pesata (T1-WI). Utilizzando una RM multiplanare, l'epicentro della lesione può essere chiaramente localizzato all'interno del talamo; inoltre, può essere valutata l'estensione della neoplasia e l'eventuale coinvolgimento di strutture adiacenti. Il tumore dovrebbe essere distinto dall'edema peri-lesionale adiacente (se presente) ed il segnale (intensità) del tessuto neoplastico dovrebbe essere esaminato al fine di individuare aree solide e/o cistiche, calcificazioni, aree emorragiche o necrotiche³².

L'effetto massa, dovuto all'allargamento neoplastico del talamo e all'edema associato, risulta, solitamente, nello spostamento o nella compressione degli adiacenti spazi liquorali e nella dislocazione della capsula interna e dei gangli della base³².

Come in altre sedi, il tessuto tumorale solido dovrebbe essere esaminato attentamente in T2-WI concentrandosi sull'intensità di segnale, sull'omogeneità e soprat-

tutto sui margini. Un'alta intensità T2-WI indica che il tumore talamico ha una costituzione microcistica e/o una bassa cellularità; queste caratteristiche si trovano, di solito, nella maggior parte degli astrocitomi, mentre un'intensità relativamente bassa corrisponde a un'alta cellularità. Allo stesso modo, la non omogeneità in un astrocitoma talamico solido suggerisce la presenza di anaplasia; la differenziazione tra vere cisti e necrosi merita la massima attenzione, perché le cisti si trovano, di solito, negli astrocitomi pilocitici talamici e negli oligodendrogliomi, mentre la necrosi è quasi specifica del glioblastoma multiforme. L'attento esame dei margini e dell'estensione del tumore è di fondamentale importanza per i tumori talamici: le lesioni con margini netti (tumori circoscritti) vanno distinte da quelle con margini mal definiti (tumori infiltranti); margini mal definiti sono, generalmente, indicativi della natura infiltrante del tumore talamico, che può, quindi, andare a coinvolgere il restante talamo sano, le strutture subtalamiche, l'ependima ventricolare, la capsula interna, i gangli della base e i peduncoli cerebrali³².

Nel talamo gli astrocitomi pilocitici sono molto meno frequenti che nel cervelletto, ma sono comunque l'istotipo più frequente nella popolazione pediatrica. Rappresentano il prototipo di astrocitomi circoscritti benigni, con margini netti e ben definiti, di solito senza tendenza ad infiltrare il tessuto adiacente e a progredire verso l'anaplasia, caratteristiche, invece, degli astrocitomi diffusi e anaplastici e del glioblastoma multiforme⁴².

Gli astrocitomi pilocitici presentano un aspetto istologico più o meno eterogeneo, alternando aree meno dense e cistiche con altre aree più cellulari e solide. Macroscopicamente possono essere visti come tumori prevalentemente solidi, prevalentemente cistici o misti (solido-cistici)^{6, 22, 32, 42, 47, 77, 78}. La tipica presentazione cerebellare come tumore cistico, con un nodulo murale in periferia, o un bordo spesso solido, è di raro riscontro nel talamo dove predominano i tumori solidi, con o senza piccole aree cistiche³².

Le immagini radiologiche riflettono queste caratteristiche. La TC mostra una massa ben circoscritta e omogenea, nel caso di tumori solidi, o prevalentemente solidi, o eterogenea, nelle lesioni cistiche. Le aree cistiche sono ipodense e simili al liquido cerebrospinale; le porzioni solide sono da iso- ad ipodense rispetto al parenchima cerebrale⁷⁶. Occasionalmente, si possono riscontrare delle calcificazioni iperdense

a livello delle porzioni solide^{6, 22, 32, 42}. Le emorragie intratumorali sono molto insolite, ma possibili^{32, 42, 78}.

Alla RM le cisti possono essere iso- o iperintense rispetto al liquido cerebrospinale, in tutte le sequenze, anche se il grado di iperintensità dipende dalle caratteristiche biochimiche del fluido cistico. A causa della loro composizione, a volte le cisti possono essere difficili da distinguere dalle aree solide; quest'ultime sono solitamente iso-intense o discretamente ipointense rispetto al parenchima cerebrale sano nelle immagini pesate in T1, mentre sono solitamente iperintense nelle immagini pesate in T2^{42, 78-80}. Questa iperintensità può essere però relativa: infatti, tali aree dovrebbero essere rilevate come iperintense rispetto alla materia bianca, relativamente iso-intense rispetto alla materia grigia ed ipointense rispetto al liquido cerebrospinale⁴². Quando presenti, le calcificazioni possono essere impercettibili alla RM. Se molto rappresentate, esse inducono normalmente una diminuzione del segnale in tutte le sequenze; più raramente, se la concentrazione minerale è importante, può essere apprezzato un paradossale aumento dell'intensità nelle immagini pesate in T1⁴². Le lesioni sono di dimensioni variabili ed, in genere, hanno un discreto effetto massa; l'edema peri-lesionale dovrebbe essere minimo o non rilevabile⁴². Di solito, la porzione solida del tumore assume contrasto, dopo somministrazione di gadolinio^{6, 22, 32, 42, 78, 81}; salvo rare eccezioni (tra cui l'astrocitoma pilocitico), l'enhancement dopo somministrazione di gadolinio è tipico delle forme di alto grado (le neoplasie gliali di basso grado sono usualmente prive di enhancement e se presente è indice di possibile trasformazione focale in alto grado)⁴.

Rispetto all'astrocitoma pilocitico, gli astrocitomi infiltranti sono molto più eterogenei, con un maggiore grado di cellularità e di vascolarità, enhancement marcato in seguito alla somministrazione del mezzo di contrasto, variabile effetto massa ed edema peri-lesionale, ma più marcati rispetto agli astrocitomi non infiltranti^{32, 42}.

Riassumendo: i gliomi di basso grado si evidenziano difficilmente alla TC e alle sequenze T1 pesate, dove sono ipointensi, mentre si vedono meglio nelle sequenze T2 pesate e FLAIR, dove sono iperintensi⁴. Le lesioni di alto grado sono tipicamente disomogenee e con spiccato enhancement, mentre quelle di basso grado tendono ad essere più omogenee e con un enhancement meno marcato; la disomogeneità

dell'aspetto degli astrocitomi pilocitici può portare al sospetto di astrocitoma maligno, tuttavia i margini ben definiti, l'enhancement luminoso dopo somministrazione del mezzo di contrasto e la mancanza di aree necrotiche portano di solito ad una corretta diagnosi pre-operatoria³².

2.9. Trattamento: il ruolo della chirurgia nei tumori talamici

Storicamente i tumori talamici erano considerati inoperabili, a causa degli alti tassi di morbidità e mortalità: la difficoltà dell'approccio chirurgico è legata alla stretta vicinanza con strutture critiche che possono essere lesionate durante l'intervento. Per questo motivo, in passato, il trattamento di queste lesioni era considerato solo palliativo, associandosi a un outcome sfavorevole: la resezione estesa della massa tumorale sarebbe risultata all'epoca troppo dannosa per le strutture circostanti³⁴. Al giorno d'oggi, il trattamento di questi tumori è ancora controverso e non esiste uno standard condiviso, tuttavia lo sviluppo di nuove tecniche di imaging, che permettono un accurato planning pre-operatorio, e di tecniche microchirurgiche sempre più sofisticate ha permesso di trattare chirurgicamente queste lesioni, con intento più radicale, a fronte di una minima morbidità ed un tasso di mortalità quasi nullo⁴¹.

I pazienti che presentano tumore circoscritto, con margini ben definiti, senza infiltrazione ed estensione alle strutture circostanti, e che assume mezzo di contrasto, sono i candidati ideali per la resezione, con intento radicale e curativo^{22, 30, 31, 37, 82-84}.

L'intervento chirurgico ha quindi ad oggi un ruolo centrale nel trattamento di questi tumori. L'obiettivo è la resezione chirurgica radicale se possibile, altrimenti subtotale o parziale, con il risparmio delle strutture eloquenti; l'estensione della resezione si associa ad un miglioramento della sopravvivenza, totale e libera da malattia, e può essere raggiunta con minimi tassi di morbidità e mortalità e con un basso rischio di ricorrenza. Per determinare la resecabilità della lesione e per preservare la funzionalità delle strutture neurali adiacenti sono fondamentali il neuroimaging funzionale e il planning chirurgico pre-operatorio^{6, 22, 40, 41}.

I tumori che non riescono ad essere resecati in sicurezza, quindi non suscettibili di intervento chirurgico per sede od estensione, vanno comunque investigati tramite biopsia, per escludere entità patologiche non neoplastiche e decidere una terapia adiuvante (farmacologica o radiante) sulla base della diagnosi istologica (le terapie adiuvanti non dovrebbero essere, infatti, considerate in assenza di una chiara diagnosi eziologica)²². La radioterapia e la chemioterapia danno uno scarso beneficio in termini di controllo della patologia tumorale e dovrebbero essere, pertanto, riservate ai pazienti con lesioni maligne di alto grado, o con evidenza clinica, o strumentale, di progressione tumorale, e non aggredibili chirurgicamente^{6, 9, 17, 20, 22, 30}.

2.9.1. Excursus sulle modalità terapeutiche

Purtroppo, ad oggi ci sono ancora pochi dati in letteratura relativamente al trattamento e all'outcome dei pazienti con tumore talamico: trattandosi di tumori piuttosto rari, infatti, la casistica è limitata.

La prima serie chirurgica di pazienti con tumore talamico, sottoposti ad intervento di resezione, risale al 1984 con *Bernstein et al.*¹⁸: il trattamento era conservativo e l'approccio di scelta tradizionale prevedeva una biopsia (open, ossia a cielo aperto, o stereotassica) oppure una resezione parziale, se considerata sicura, da un parte per fare diagnosi istologica e indirizzare così la successiva terapia radiante, dall'altra per decomprimere il compartimento intra-cranico¹⁸; all'epoca, i primi tentativi di chirurgia radicale (sia totale, che sub-totale) erano stati, infatti, caratterizzati da un elevato tasso di mortalità e di morbidità (in termini di complicanze post-operatorie e deficit neurologici residui)^{24-28, 85}, per cui si prediligeva la resezione parziale, o la sola biopsia, seguite, eventualmente, da un trattamento adiuvante radioterapico (sempre previa definizione istologica)¹⁸.

Nel 1987 *Beks et al.* proponeva la biopsia stereotassica seguita da terapia radiante come approccio di scelta, mentre la resezione parziale era indicata solo nel caso in cui fosse necessario ridurre l'ipertensione endocranica²³.

Successivamente, nel 1989, *Kelly et al.* ha osservato che la resezione stereotassica era associata ad una miglior sopravvivenza rispetto alla sola biopsia, seguita eventualmente da radioterapia¹⁹, come dimostrato anche da altri autori⁸⁶⁻⁸⁸.

Nel 1994 *Franzini et al.* proponeva ancora un approccio conservativo, basato sulla strategia del *wait and see*³³. A partire dagli anni 90' (*Villarejo et al.* nel 1994, *Krouwer et al.* nel 1995 e *Cuccia and Monges* nel 1997) è stato dimostrato che l'approccio conservativo costituisce una forma di trattamento subottimale, essendo ormai ampiamente accettato che le neoplasie benigne di basso grado dovrebbero essere rimosse chirurgicamente (in modo radicale se possibile), per prevenire la progressione tumorale (o quantomeno ritardarla, allungando l'intervallo di sopravvivenza libero da malattia) e l'evoluzione maligna della lesione^{17, 20, 21}.

È stato osservato, inoltre, che l'aggiunta della radioterapia si associa ad un più alto rischio di ricorrenza ed a più precoci trasformazioni maligne rispetto alla resezione senza radioterapia³³.

Con *Villarejo et al.*²⁰, in accordo con quanto già suggerito da altri autori^{16, 29, 89, 90}, l'obiettivo del trattamento dei tumori talamici è diventato, quindi, la resezione radicale, soprattutto nei pazienti pediatrici, dove nella maggior parte dei casi si tratta di lesioni benigne e di basso grado, con margini ben definiti e senza estensione alle strutture adiacenti. Era raccomandato il trattamento chirurgico, preferendo la craniotomia open alla biopsia stereotassica, poichè questo tipo di approccio permette di ottenere una resezione totale, o sub-totale, della lesione²⁰. La resezione parziale non mostra, infatti, differenze significative in termini di sopravvivenza rispetto alla sola biopsia, mentre un approccio chirurgico open con intento radicale la migliora, associandosi ad un outcome favorevole²¹.

Secondo *Cuccia and Monges*¹⁷, l'istologia della lesione, quindi l'istotipo tumorale, e l'estensione della resezione chirurgica sono i fattori maggiormente correlati alla prognosi. Sia i tumori di basso grado che quelli di alto grado (pur avendo una prognosi peggiore) trovano indicazione per l'intervento chirurgico¹⁷ con un rischio accettabile in termini di morbidità e mortalità⁹¹. Nella maggior parte dei casi i tumori talamici sono tumori benigni, di basso grado, suscettibili pertanto di resezione radicale, con intento curativo. Anche i tumori maligni, di alto grado, possono essere

approcciati chirurgicamente: in questo caso il tumore è, di solito, parzialmente riducibile ma non del tutto asportabile; l'obiettivo della resezione, infatti, non è curativo, ma di ridurre l'effetto massa, aumentando il tasso di sopravvivenza e riducendo, o ritardando, il rischio di recidiva o progressione della malattia. L'approccio chirurgico può essere eventualmente seguito dalla terapia adiuvante, la cui scelta dipende dalla definizione istologica del tumore e dall'età del paziente. In ogni caso, l'outcome finale non è buono come nei tumori di basso grado^{17, 72}.

Al momento, non c'è ancora un consenso riguardo il management dei pazienti con tumori di alto grado, tuttavia la dimostrazione di un vantaggio in termini di sopravvivenza fornito dalla resezione dovrebbe indurre a sottoporre anche i tumori maligni ad una chirurgia aggressiva con intento il più possibile radicale, prima dell'inizio della radioterapia o della chemioterapia adiuvante^{17, 72, 92, 93}.

Nelle neoplasie di alto grado, anche se la prognosi resta sfavorevole, una resezione parziale del tumore, specie se di grandi dimensioni, è raccomandata come primo step di trattamento, sempre facendo attenzione alla preservazione della funzione neurologica. La chirurgia citoriduttiva riduce infatti il volume target della radioterapia e può favorire il successivo trattamento radio e/o chemioterapico, oltre che aiutare il management dell'idrocefalo^{39, 41}.

Purtroppo, la possibilità di un impatto del debulking chirurgico sulla sopravvivenza è difficile da determinare, per la presenza di poche serie chirurgiche, tra l'altro con un numero limitato di pazienti. Ci sono però diversi dati in letteratura che indicano il debulking chirurgico come opzione preferibile alla biopsia e alla radioterapia per prolungare la sopravvivenza^{41, 93}. Quest'ultime sono ancora considerate come gold standard di trattamento in molti centri, con tassi di successo variabili⁹⁴⁻⁹⁶, tuttavia la radioterapia non previene sempre la recidiva e a volte può lasciare sequele, potendo portare allo sviluppo di neoplasie secondarie nel campo di irradiazione, oltre che a disturbi intellettivi e del comportamento od endocrinopatie^{9, 22, 97}. Radioterapia e chemioterapia dovrebbero essere pertanto riservate ai tumori maligni di alto grado, in progressione od in caso di recidiva, qualora il tumore non sia nuovamente aggredibile chirurgicamente^{20, 22, 98}.

Inoltre, i tumori di alto grado possono beneficiare, talvolta, di un approccio multi-step, necessitando di più di una singola procedura chirurgica, per raggiungere una resezione radicale¹⁷.

Nel 2002 *Özek and Türe*³⁰ rimarcano la nuova direzione operativa dei neurochirurghi pediatrici: essi sono del parere che tutti i tumori talamici dovrebbero ricevere una diagnosi istologica e andare incontro ad un tentativo di resezione totale o sub-totale, se possibile, soprattutto nel caso di tumori benigni di basso grado, non infiltranti, nei quali una resezione radicale resta la miglior modalità di trattamento, essendo questa strettamente correlata alla prognosi³⁰. Ad oggi è, infatti, possibile operare una resezione con tassi di morbidità e di mortalità post-chirurgici accettabili e una prognosi eccellente nel lungo termine^{20, 22, 99}. Bisogna comunque sempre valutare caso per caso: la saggezza di un chirurgo sta, infatti, nel capire se ciò che è fattibile è anche consigliabile³⁷.

A causa di limitazioni anatomiche, o dell'istologia maligna, si possono avere indubbiamente resezioni incomplete nel tentativo di preservare la funzione neurologica e, in questo caso, le lesioni devono essere seguite con la diagnostica per immagini di routine, in modo tale da intercettare eventuali recidive o progressioni⁷².

Bisogna, però, considerare che non sempre la presenza di malattia residua implica un esito negativo; anche la resezione sub-totale e parziale sembra avere un effetto benefico, poichè nella maggior parte dei casi, essendo lesioni di basso grado, i residui non progrediscono e non ricorrono, anzi rimangono stabili dopo l'intervento chirurgico, oppure possono ridursi di dimensioni andando incontro ad involuzione spontanea^{9, 72}.

Nei casi in cui la resezione radicale non possa essere raggiunta, la prognosi dipende altamente dall'istologia del tumore³⁰. La differenziazione istologica è pertanto fondamentale, essendo questa correlata in parte alle caratteristiche cliniche e di presentazione radiologica, ma soprattutto alla prognosi^{6, 9, 17-23, 30, 33, 36}.

Per quanto riguarda il sottogruppo specifico dei tumori talamo-peduncolari, la review di *Albright et al.* (nel 2004) ha messo in dubbio la sicurezza dell'asportazione macroscopicamente radicale di queste lesioni, così come dei tumori di alto grado, per i quali non era ancora chiaro se ci fosse un effettivo beneficio; conferma invece

la resezione radicale come goal di trattamento nei tumori di basso grado, considerando i bassi tassi di mortalità e i tassi di morbidità accettabili³⁷.

Al contrario, *Tomita e Cortes* (nel 2002)⁹ e successivamente *Puget et al.*²² e *Baroncini et al.*³⁹ (entrambi nel 2007) hanno presentato le loro serie di asportazioni complete o sub-totali di tumori talamo-peduncolari, con minima morbidità e quasi nulla mortalità.

Puget et al. conferma che una maggiore estensione della resezione, sia nei pazienti con tumore di basso grado che nei pazienti con tumore di alto grado, si associa ad un miglioramento della prognosi. Ciò implica che il goal del trattamento, se possibile, dovrebbe essere sempre la resezione radicale²².

In *Baroncini et al.* gli autori ribadiscono ancora una volta che la resezione totale, o sub-totale, dei tumori talamici si associa a tassi di mortalità e morbidità trascurabili, permettendo anche di ottenere in molti casi un miglioramento del quadro clinico rispetto allo status preoperatorio. La chirurgia da sola può essere curativa nei tumori di basso grado, mentre nei tumori di alto grado e/o infiltranti la resezione chirurgica è solo una parte del management oncologico complessivo: la riduzione del volume tumorale, infatti, non solo permette di trattare l'effetto massa e i sintomi ad esso correlati, ma costituisce anche una base per altri trattamenti oncologici successivi, garantendo in alcuni casi il miglioramento della risposta alle terapie adiuvanti. In ultima analisi, l'outcome oncologico sembra giovare della resezione, specialmente se questa riesce ad essere il più possibile radicale³⁹.

2.9.2. Approcci per la resezione chirurgica

Come già detto, attualmente i dati della letteratura sembrano essere a favore della resezione radicale quale miglior modalità di trattamento.

Ha intento curativo nei tumori di basso grado, soprattutto nel caso di astrocitomi pilocitici pediatrici; i neurochirurghi pediatrici hanno, infatti, dimostrato una maggiore aggressività nell'approcciare i tumori talamici perché i bambini godono di un maggior grado di neuroplasticità, che garantisce loro un recupero migliore rispetto

agli adulti dopo la resezione radicale³⁹. Nei tumori maligni di alto grado non è sempre possibile ottenere una resezione radicale, tuttavia si può optare per una resezione sub-totale o parziale che, pur non garantendo la guarigione, permette di aumentare il tasso di sopravvivenza e di ridurre il rischio di ricorrenza locale (o quantomeno ritardarne la comparsa), rispetto alla sola terapia medica o radiante, dopo biopsia stereotassica^{39, 41}.

La resezione, pur mirando alla radicalità, deve sempre accompagnarsi alla preservazione della funzione neurologica. Per questo motivo sono fondamentali una profonda conoscenza anatomica e una lunga esperienza chirurgica, dato che la stretta vicinanza alle strutture nobili limita e rende più difficoltoso ottenere una resezione totalmente radicale³⁰.

In alcuni casi, se l'intervento di resezione radicale si associa a un'elevata complessità ed alto rischio di complicanze, si può prendere in considerazione la possibilità di eseguire una procedura in più step. Questo tipo di approccio multistep è raccomandato sia nei tumori di dimensioni considerevoli, in stretto rapporto con strutture altamente funzionali (il tratto piramidale, i gangli della base e la restante porzione di talamo sana) che rischiano di essere lesionate nel tentativo di attuare l'intervento in un'unica procedura, sia nelle lesioni di alto grado, con margini scarsamente definiti. Si può usare lo stesso approccio (sfruttando la traiettoria del primo intervento), ma anche approcci differenti, scelta che permette di raggiungere porzioni diverse del tumore, garantendo così una resezione quanto più possibile radicale²². Di solito, il primo intervento mira alla resezione sicura del maggiore volume tumorale possibile (> 70-80%), lasciando le porzioni più difficili e più pericolose da rimuovere (perché più profonde od in prossimità di strutture nobili) per il secondo intervento. Il tessuto tumorale e il piano di clivaggio, i quali possono essere difficili da riconoscere al termine della prima procedura, per via del lungo tempo dedicato alla resezione, possono essere identificati più facilmente durante la seconda procedura, nella sede della precedente cavità chirurgica, rendendo in questo modo la rimozione completa del tumore più facile e sicura. Anche se l'intento primario è di ottenere la resezione radicale con una singola procedura, il chirurgo deve sempre riservarsi la possibilità di interrompere la manovra, sulla base delle caratteristiche

del tessuto tumorale e della definizione dei margini rispetto al tessuto sano circostante, per poi intervenire in un secondo momento qualora fosse necessario⁴¹.

Nei tumori maligni, diffusamente infiltranti, si può decidere di non ricorrere all'intervento di resezione, optando invece per la sola biopsia stereotassica, così da ottenere una diagnosi istologica, sulla base della quale valutare la successiva terapia adiuvante da intraprendere^{22, 39}.

Anche la recidiva e la progressione possono essere trattate chirurgicamente, sempre se c'è indicazione (in questo caso, si può sfruttare il corridoio creato nel primo intervento)⁴¹; in caso contrario, si ricorre a terapie adiuvanti sulla base dell'istotipo tumorale³⁷.

Dunque, l'approccio chirurgico dovrebbe essere considerato in tutti i pazienti con tumore talamico, sia alla presentazione che in caso di ricorrenza, specialmente nei gliomi di basso grado, eventualmente associando una terapia adiuvante sulla base del riscontro istologico nelle forme recidivanti⁴¹.

In generale, i tumori talamici sono facilmente distinguibili dalla materia cerebrale, avendo il tessuto un colore grigio-giallastro⁶, e riescono ad essere separati agevolmente dalle delicate strutture neurali adiacenti, grazie all'utilizzo di strumenti chirurgici, come il microscopio e l'aspiratore ad ultrasuoni: quest'ultimo consente di disintegrare il tessuto tumorale e contestualmente aspirarlo, garantendo l'asportazione di lesioni, anche di grandi dimensioni, ma con estrema precisione (aspetto che permette di far ricorso ad accessi relativamente piccoli)^{6, 9, 31}.

L'idrocefalo ostruttivo è un problema severo nei tumori talamici, potendo presentarsi sia prima che dopo la resezione chirurgica, come segno radiologico di presentazione, o come complicanza dell'intervento chirurgico; in entrambi i casi deve essere trattato³⁹. In presenza di idrocefalo, si procede al posizionamento di una derivazione esterna temporanea o di una derivazione ventricolo-peritoneale^{9, 17-22, 30, 39}, oppure si opta per una terzo ventricolo cisternostomia endoscopica^{9, 17, 22, 39, 41}, per garantire la decompressione cerebrale prima dell'asportazione chirurgica della massa tumorale³⁹. La resezione, oltre che curativa, consente di evitare la necessità di un futuro shunt⁶.

Il trattamento chirurgico dei tumori talamici è ancora oggi una sfida: si tratta infatti di un intervento difficile per la complessità dell'apporto vascolare, la localizzazione

profonda e la prossimità a strutture eloquenti, che potrebbero essere lese durante l'intervento, oltre al fatto che il talamo è una regione altamente funzionale³⁷.

Tuttavia, grazie alle novità introdotte in ambito neurochirurgico, anche tali lesioni possono essere approcciate chirurgicamente, in modo sicuro ed accurato, permettendo così un atteggiamento più aggressivo, e con intento radicale, a fronte di una minima morbilità e mortalità. Grazie alle nuove metodiche di neuroimaging è possibile non solo visualizzare il tumore, ma anche localizzarlo accuratamente nei suoi rapporti con la capsula interna e tutto il CST, aiutando nella scelta del più corretto approccio chirurgico, che permetta di essere radicali e allo stesso tempo di risparmiare le strutture sane non coinvolte dal tumore³⁷.

La porzione ventro-laterale del talamo costituisce una zona proibita, inaccessibile dal punto di vista chirurgico^{30, 39, 91}, per la vicinanza con la capsula interna e le radiazioni talamiche. La porzione caudale si trova al di sopra del tronco encefalo, del subtalamo e dell'ipotalamo. La porzione posteriore (che guarda verso la commissura posteriore e l'acquedotto di Silvio), quella mediale (rivolta verso il terzo ventricolo) e quella superiore (a contatto con la stria midollare, correlata, a sua volta, al terzo ventricolo e alla tela coroidea) sono superfici libere, spesso ingrandite dal tumore e quindi più facilmente accessibili³⁹.

L'approccio ai tumori talamici necessita, pertanto, di essere pianificato⁴¹. Esistono differenti approcci chirurgici, ognuno dei quali presenta specifiche indicazioni e si associa ad un certo rischio di complicanze post-operatorie³⁰. La scelta del migliore approccio mira a garantire la massima radicalità possibile, con preservazione della funzione⁴¹ e non dipende soltanto dalla localizzazione del tumore, dalla sua estensione e dal rapporto che instaura con le strutture neurali critiche, che si trovano in prossimità (le quali possono essere dislocate o infiltrate), ma anche dall'esperienza e dalla confidenza del neurochirurgo³⁹.

- Approccio transcorticale transventricolare: l'accesso può avvenire a livello frontale, attraverso il giro frontale medio, per i tumori localizzati anteriormente¹⁷⁻¹⁹, oppure a livello occipitale¹⁷, parietale^{41, 100}, parieto-occipitale⁹¹, occipito-temporale^{19, 101} o più frequentemente temporale^{6, 20, 31}, attraverso il giro temporale medio, tra T1 e T2, per i tumori localizzati posteriormente.

La scelta di dove operare la sezione corticale dipende dall'epicentro del tumore, dalla direzione del suo sviluppo e dalle dimensioni del sistema ventricolare³⁹. I tumori talamici si associano spesso a idrocefalo ostruttivo e il conseguente allargamento dei ventricoli costituisce un vantaggio dal punto di vista chirurgico in quanto favorisce l'accesso al tumore; se l'idrocefalo è tollerato, si può decidere di non trattarlo prima della resezione e farlo successivamente, in sede di intervento, dopo la rimozione del tumore^{30, 39}.

Gli approcci transcorticali permettono un accesso diretto alla massa tumorale e si associano ad un rischio minore di lesionare strutture e vasi importanti. Lo svantaggio è che è necessario operare una incisione corticale, con conseguente rischio epilettogeno post-operatorio, soprattutto se si ricorre a questo tipo di approccio in assenza di idrocefalo, il che richiederebbe l'interruzione di un'ampia porzione di corteccia e di materia bianca³⁰.

- Approccio subtemporale transtentoriale: pur evitando l'incisione della corteccia, questo approccio richiede una significativa retrazione del lobo temporale; per facilitare questa manovra, in assenza di idrocefalo, si può posizionare un drenaggio lombare esterno, che verrà poi rimosso subito, al termine dell'intervento. Inoltre questa traiettoria, a differenza dell'approccio transtemporale, limita l'accesso alla porzione più superiore del tumore. In alcuni casi, infatti, può essere necessario resecare parzialmente il giro fusiforme e/o paraippocampale, per poter raggiungere la porzione più rostrale del tumore, minimizzando anche la retrazione forzata del lobo temporale. L'ippocampo, soprattutto dal lato dominante, deve essere, invece, preservato, costituendo un centro importante per la memoria^{6, 9, 22}.
- Approccio anteriore interemisferico transcallosale, per le neoplasie localizzate superiormente e anteriormente, in particolare se dotate di una consistente componente intraventricolare: è infatti raccomandato nei casi in cui una significativa porzione del tumore protruda nel corno frontale del ventricolo laterale oppure se la massa è localizzata immediatamente al di sotto dell'ependima, in prossimità della zona di attacco del plesso coroideo (approccio anteriore interemisferico transcallosale trancoroidale); l'approccio in esame permette quindi di raggiungere agevolmente il ventricolo laterale

con adeguata visualizzazione dell'asse maggiore del tumore, senza interruzione del tessuto emisferico e senza necessità di incisione corticale e di terapia anti-convulsivante post-intervento. Inoltre, non interferisce con il decorso del CST, dislocato generalmente in direzione anterolaterale o posterolaterale, garantendone così la preservazione^{17, 18, 20, 29, 41, 102-105}.

- Approccio posteriore interemisferico transcallosale/transtentoriale, per le lesioni talamiche posteriori, in particolare quelle interessanti il pulvinar. Un approccio alternativo è quello posteriore interemisferico paraspleniale, in cui il tumore viene approcciato attraverso la fessura trasversa di Bichat oppure attraverso un'incisione nella regione precuneale, con il fine di preservare l'integrità della radiazione ottica²⁹.

Per le lesioni del pulvinar si può ricorrere anche ad altri approcci: parieto-, occipito-, parieto-occipito-transcorticale transventricolare e controlaterale infratentoriale sopracerebellare. In quest'ultimo approccio, il talamo viene a trovarsi compreso tra le due vene basali di Rosenthal: si tratta di un approccio poco invasivo, in quanto extra-assiale, tuttavia la finestra tra le due vene basali di Rosenthal è limitata, per cui le lesioni che si estendono lateralmente, per più di 1 cm rispetto alla linea mediana, non possono essere rimosse tramite questa via. Quest'approccio può essere, dunque, utilizzato solo per tumori di piccole dimensioni, che originano dalla porzione mediale del talamo posteriore^{29, 91}.

- Approccio transilviano transinsulare, per tumori localizzati in sede postero-ventrale, che contraggono uno stretto rapporto con la regione insulare²⁹. Per avere un'adeguata visualizzazione dell'insula, la scissura laterale di Silvio deve essere aperta per tutta la sua lunghezza, visualizzando il segmento M2 dell'arteria cerebrale media, al di sopra della corteccia insulare. A questo punto si identifica la porzione posteriore della regione insulare, che indica la direzione dell'esplorazione chirurgica, la quale deve seguire il margine posteriore del braccio posteriore della capsula interna. Dopo aver eseguito una piccola incisione a livello della porzione media del solco postcentrale dell'insula, è possibile identificare la neoplasia appena al di sotto della corteccia insulare^{29, 106}.

Se comparato all'approccio transcorticale temporo-occipitale^{19,101} o trans-temporale^{6,20,31}, l'approccio in esame risulta essere meno invasivo, motivo per cui può essere considerato come una alternativa per la resezione radicale e sicura delle lesioni postero-ventrali, specialmente se queste contraggono uno stretto rapporto con la regione insulare.

Quanto detto finora vale per i tumori talamici unilaterali e i tumori talamo-peduncolari. I tumori talamici bilaterali hanno infatti un comportamento diverso dai tumori talamici unilaterali, anche quelli che si estendono bilateralmente, e pertanto differenti opzioni terapeutiche. Di solito, pur trattandosi di gliomi benigni, di basso grado, presentano carattere infiltrante, con un pattern di crescita diffuso, non assumono di solito mezzo di contrasto e causano un allargamento simmetrico di entrambi i talami^{22,73}. Un tentativo di debulking chirurgico non è considerato in questo caso una opzione ragionevole, per cui tali lesioni sono tipicamente considerate come non chirurgiche ed i pazienti vengono riferiti agli oncologi⁴¹. Dopo il campionamento biottico, per definirne l'istologia (ed escludere altre cause, che possono portare ad un ingrandimento bilaterale del talamo, come encefaliti e disordini metabolici¹⁰⁷, le lesioni possono essere osservate (atteggiamento di vigile attesa, con eventuale trattamento dell'idrocefalo, se sintomatico e non tollerato dal paziente) oppure si può optare per una terapia adiuvante (di cui non si è dimostrato il beneficio). Avendo a disposizione pochi casi, la prognosi e l'outcome finale sono ancora incerti^{22,41,107,108}.

2.10. Fattori prognostici

L'istologia è uno dei principali fattori correlati alla prognosi in termini di ricorrenza, sopravvivenza e mortalità^{6,17-23,30,33,36}; sembra, inoltre, correlare con la presentazione clinica, sia in termini di sindrome dominante che di durata dei sintomi prima della diagnosi^{17,22}. Una diagnosi istologica deve pertanto essere sempre raggiunta, in quanto, oltre ad influenzare la prognosi, è richiesta per impostare il trattamento adiuvante, se necessario⁹.

I pazienti con un piccolo volume tumorale all'imaging e una più lunga storia clinica hanno un outcome significativamente migliore, rispetto ai pazienti con un volume tumorale maggiore e una storia clinica più breve; ciò riflette l'istologia del tumore, considerando che i pazienti con neoplasia maligna, di alto grado, hanno, in genere, una storia clinica più breve e una lesione più estesa al neuroimaging^{17, 22}.

Un altro importante fattore prognostico è l'estensione della resezione. Questa deriva non da una stima diretta del neurochirurgo, essendo un dato soggettivo, bensì da un confronto tra l'imaging pre- e post-operatorio (RM)³⁷ e si distinguono^{9, 22}:

- Resezione radicale o totale: assenza di residuo tumorale visibile all'imaging post-operatorio (*gross total resection, GTR*);
- Resezione sub-totale (> 90%): la dimensione del residuo tumorale è < 10% rispetto alla dimensione originale del tumore (*subtotal resection, STR*).
- Resezione parziale (≤ 90%).

I risultati del trattamento chirurgico dei tumori talamici sono considerati soddisfacenti, se si riesce ad ottenere una resezione radicale e pura (ovvero senza coinvolgimento delle strutture vicine), soprattutto in pazienti con tumori benigni di basso grado. La resezione radicale di quest'ultimi ha, infatti, un intento curativo, mentre la resezione dei tumori maligni di alto grado, e/o infiltranti, pur non essendo curativa, permette di aumentare la sopravvivenza del paziente, migliorarne la qualità di vita e ridurre il rischio di recidiva (o quantomeno ritardarne la comparsa); in tal caso, la resezione è solo una parte del management oncologico completo, che può prevedere terapie adiuvanti radio- e/o chemioterapiche (spesso comunque inefficaci o con beneficio marginale)^{17, 19, 22, 30, 37}, nell'ottica di un trattamento multimodale, che coinvolge un team multidisciplinare. Una resezione incompleta si associa infatti ad una prognosi peggiore²².

2.11. Follow up

Come tutte le patologie neoplastiche, anche per i tumori talamici è fondamentale il follow up e ha lo scopo di individuare, quanto più precocemente possibile, eventuali recidive. Si parla di ricorrenza, se nel follow up si riscontra la comparsa, nella

cavità chirurgica, di tessuto che assume mezzo di contrasto, precedentemente non presente; si parla, invece, di ripresa di malattia nel caso di crescita di un noto residuo tumorale post-operatorio⁴¹.

La recidiva sintomatica delle lesioni non completamente reseccate si associa spesso alla formazione di una cisti, piuttosto che allo sviluppo della componente solida.

Di solito le recidive sono locali, ma possono verificarsi anche in regioni distanti, dal momento che le cellule tumorali possono diffondersi attraverso i fasci commissurali (come il corpo calloso e l'adesione intertalamica) o le vie liquorali, con coinvolgimento dei ventricoli e delle cisterne perimidollari; raramente metastatizzano invece a livello sistemico¹.

Le tempistiche del follow up dipendono dalla natura del tumore e possono essere modificate in base al decorso clinico post-operatorio del paziente: in genere, viene eseguita una RM a 3 mesi dall'intervento, poi ogni 6 mesi per 3 anni ed infine ogni anno per i successivi 3 anni⁴¹.

Per i tumori di basso grado, nella maggior parte dei casi l'intervento chirurgico non è seguito dalla terapia adiuvante; nei tumori di alto grado, invece, si opta per differenti protocolli radio- o chemioterapici, eventualmente combinati tra loro, in accordo con la diagnosi istologica⁴¹.

3. Ruolo del neuroimaging funzionale avanzato

3.1. Utilità nel planning chirurgico pre-operatorio

I tumori talamici, insieme a quelli dei gangli della base e del tronco encefalico, sono considerati parte di un gruppo di tumori profondi, cosiddetti *deep-seated tumors*, localizzati lungo la linea mediana. La letteratura riguardo il trattamento chirurgico di queste lesioni è purtroppo limitata, per cui questo rappresenta ancora oggi una sfida: la difficoltà dell'approccio chirurgico a tali tumori risiede nel loro complesso apporto vascolare, nella loro profonda localizzazione e nella prossimità a strutture nobili, come i gangli della base, la capsula interna, il CST ed il subtalamo. Il recente sviluppo di nuove metodiche di imaging e di tecniche microchirurgiche sempre più sofisticate ha permesso tuttavia di approcciare chirurgicamente queste lesioni con intento radicale ed in modo altrettanto sicuro, risparmiando ai pazienti il ricorso a radio- o chemioterapia^{6, 30, 39}.

I dati della letteratura suggeriscono, infatti, che una maggior aggressività nella resezione sia associata ad un aumento del tasso di sopravvivenza³⁷.

L'approccio chirurgico viene scelto in base alla sede di origine ed all'estensione del tumore, tenendo conto anche della relazione che instaura con le strutture critiche adiacenti. Durante la resezione, infatti, bisogna cercare di risparmiare il più possibile le strutture sane circostanti, le quali possono essere eventualmente dislocate o infiltrate dal tumore. Fondamentale a tale scopo è il planning preoperatorio, effettuato attraverso studi di neuroimaging funzionale che permettono di localizzare la lesione e di evidenziare le strutture circostanti, eventualmente coinvolte, con il fine ultimo di definire il più corretto e sicuro approccio chirurgico, minimizzando il rischio di deficit post-operatori con deterioramento, anche permanente, della funzione neurologica³⁹.

La metodica più frequentemente utilizzata è la risonanza magnetica (RM). Fin dalla sua introduzione, ormai più di 30 anni fa, la risonanza magnetica ha notevolmente migliorato la possibilità di attuare una resezione nei tumori cerebrali, dimostrando

la loro precisa localizzazione e accessibilità e permettendo una precisa valutazione del volume tumorale in fase pre- e post-operatoria³⁹.

In particolare, la RM con le sequenze T2 pesate e le sequenze FLAIR (sezioni assiali) è la metodica più accurata per studiare la relazione che la massa tumorale instaura con la capsula interna ed i gangli basali. Se queste strutture appaiono infiltrate dal tumore di solito si predilige una resezione parziale, se possibile, oppure in alternativa una biopsia stereotassica seguita da radio- e/o chemioterapia; se queste strutture non sono infiltrate (al massimo possono essere dislocate dalla massa) si opta, invece, per una resezione radicale, soprattutto se l'imaging è a favore di un tumore benigno, come un glioma di basso grado³⁹.

Oltre alla sede e all'estensione del tumore, bisogna valutare anche l'eventuale dislocazione del braccio posteriore della capsula interna (PLIC): può essere dislocato antero-lateralmente, nella maggior parte dei casi, lateralmente oppure può essere infiltrato dalla lesione³¹. Considerando la tipica localizzazione postero-laterale del tumore che determina la dislocazione antero-laterale di PLIC, l'approccio più indicato e che garantisce la via di accesso più rapida e sicura al tumore è quello transcorticale transtemporale, attraverso il giro temporale medio (tra T1 e T2); tramite tale approccio l'esposizione del tumore è migliore ed il rischio di danneggiare vasi importanti contenuto²⁰. Per poter preservare la radiazione ottica, la corticectomia deve essere eseguita il più inferiormente possibile, con dissezione in direzione antero-posteriore e minima retrazione del giro temporale medio. A questo punto, la massa viene approcciata attraverso il corno temporale del ventricolo laterale e la fessura coroidea, a livello del suo margine posteriore³¹; ciò è possibile proprio perché, crescendo, la lesione tumorale tende ad espandersi in direzione laterale, trovandosi spesso in prossimità del corno temporale. L'apertura del corno temporale è uno step fondamentale per poter garantire la maggiore esposizione possibile del volume tumorale; se questa non dovesse essere sufficiente, il risultato sarebbe un corridoio chirurgico troppo stretto, con inadeguata esposizione dei poli superiore ed inferiore del tumore e conseguente necessità di un secondo intervento (tramite approccio subtemporale), per rimuovere il residuo tumorale e raggiungere così la radicalità della resezione⁴¹.

Le principali complicanze legate a questo tipo di approccio sono i deficit del campo visivo, conseguenti alla lesione della radiazione ottica, e i disturbi del linguaggio se il tumore colpisce il lato dominante³¹.

Un altro approccio che può essere adottato, visto il coinvolgimento del corno temporale del ventricolo laterale, è quello subtemporale transtentoriale: pur evitando l'incisione della corteccia, quest'approccio richiede una significativa retrazione del lobo temporale; inoltre questa traiettoria, a differenza dell'approccio transtemporale, limita l'accesso alla porzione superiore del tumore^{6,9}.

Altri approcci possibili, ma meno frequentemente utilizzati, sono:

- Approccio occipitale transtentoriale (Poppen) se il tumore è localizzato postero-medialmente e PLIC è dislocato lateralmente;
- Approccio frontale, attraverso il giro frontale medio, se il tumore è localizzato antero-lateralmente e PLIC è dislocato lateralmente;
- Approccio transcallosale se il tumore si trova antero-medialmente e PLIC è dislocato lateralmente;
- Approccio combinato frontale e transcallosale se il tumore è localizzato anteriormente e PLIC è dislocato lateralmente³¹.

A livello del braccio posteriore della capsula interna, passa il tratto cortico-spinale (CST), facente parte della via piramidale. Esso può essere deviato in varie direzioni, più frequentemente antero-lateralmente: in questo caso l'approccio trans-silviano è assolutamente da evitare perché porterebbe all'interruzione del CST con emiparesi spastica controlaterale irreversibile; l'approccio appropriato è quello transcorticale transtemporale attraverso il giro temporale medio. In alternativa può essere deviato medialmente o lateralmente, richiedendo, rispettivamente, un approccio transtemporale e transfrontale^{6,40}. Più raramente il CST può essere inglobato nella massa tumorale: in questo caso, si ha a che fare generalmente con lesioni maligne, di grado più elevato e con carattere infiltrativo, per cui l'obiettivo non è più la resezione radicale, ma al massimo una resezione parziale, se possibile, od in alternativa una biopsia seguita dalla terapia adiuvante sulla base dell'istologia tumorale⁶. Anche in tal caso, comunque, un tentativo di resezione è sempre auspicato, perché i potenziali benefici derivanti della rimozione della massa tumorale possono superare il rischio di ledere definitivamente le fibre nervose inglobate e già danneggiate

dal tumore⁴¹. È interessante notare che il CST non è mai deviato posteriormente e ciò offre un indizio relativamente alla sede di origine del tumore e alla sua crescita: il tumore origina più frequentemente a livello posteriore, o postero-laterale, e crescendo segue la via di minor resistenza, attraverso la cisterna liquorale, portandosi anteriormente e/o lateralmente^{6, 40}.

Considerato l'elevato tasso di positività per la fusione KIAA1549-BRAF tra gli astrocitomi pilocitici talamo-peduncolari e la prevalente dislocazione antero-laterale di CST, i dati molecolari e radiologici insieme suggeriscono un'origine mesencefalica, piuttosto che diencefalica, di questo sottogruppo di neoplasie. Pur essendo al momento classificati tra i tumori talamici, i tumori talamo-peduncolari meritano forse una propria classificazione ed ulteriori indagini circa il loro effettivo sito di origine, che al momento rimane non ancora del tutto chiaro⁴⁰.

Per quanto riguarda nello specifico i gliomi talamici, trattandosi per lo più di lesioni benigne, di basso grado, circoscritte, e con margini tipicamente ben definiti, CST e PLIC sono solo deviate e non infiltrate, per cui il goal del trattamento chirurgico deve essere, se possibile, la resezione totale o sub-totale. Al contrario, se sono infiltrate, si è di solito in presenza di lesioni maligne di alto grado, con margini non ben definiti e a carattere infiltrante, per cui i pazienti vengono sottoposti ad una resezione parziale, se attuabile, oppure si ricorre alla biopsia stereotassica, da sola o seguita da terapia adiuvante; lo stesso accade in presenza di lesioni con tendenza alla progressione, lesioni multifocali/multicentriche o lesioni bitalamiche^{6, 9, 30, 31, 37, 39-41}.

I tumori bitalamici, pur essendo nella maggior parte dei casi di natura benigna e di basso grado, non sono suscettibili di resezione radicale, pertanto il trattamento di elezione prevede una biopsia stereotassica, seguita da radio- e/o chemioterapia^{22, 31, 73, 109-111}. Avendo a disposizione pochi casi, l'outcome è incerto, tuttavia la prognosi non è buona come negli altri tumori talamici, essendo in questo caso esclusa la possibilità di operare una chirurgia radicale³¹.

3.1.1. Risonanza magnetica funzionale

La risonanza magnetica funzionale (RMF), più nello specifico, è una tecnica di imaging non invasiva, che fornisce una mappa delle aree cerebrali funzionalmente eloquenti. Essa permette di verificare se all'interno o in prossimità di una lesione cerebrale persiste un'attività funzionale importante, per poterla preservare, consentendo pertanto di pianificare pre-operatoriamente l'approccio chirurgico più ottimale ed intra-operatoriamente aiuta il neurochirurgo a orientarsi, fornendo informazioni strutturali e funzionali. È noto che in base all'attivazione di una certa funzione (motoria, cognitiva o sensoriale...) si verifica un aumento del flusso ematico nelle aree popolate dalle cellule nervose coinvolte nella funzione attivata. Quando le cellule nervose sono attive, consumano, infatti, l'ossigeno trasportato dall'emoglobina contenuta negli eritrociti che attraversano i capillari sanguigni locali. Il consumo di ossigeno determina un aumento del flusso sanguigno, nelle regioni ove si verifica una maggiore attività neurale: si hanno così variazioni del flusso sanguigno cerebrale, del volume sanguigno cerebrale e della concentrazione relativa di emoglobina ossigenata e non ossigenata. Il segnale dato dal sangue alla risonanza magnetica varia in funzione del livello di ossigenazione (*BOLD, Blood Oxygenation Level Dependent*): l'emoglobina è diamagnetica quando ossigenata e paramagnetica quando non ossigenata. L'aumento di concentrazione dell'emoglobina non ossigenata provoca la caduta di segnale, mentre la sua diminuzione causa una maggiore intensità di segnale, permettendo quindi di utilizzare l'emoglobina come mezzo di contrasto endogeno nello studio delle aree cerebrali coinvolte nella funzione studiata. L'andamento del segnale BOLD è tipico ed è strettamente correlato ai fenomeni metabolici correlati all'attivazione delle cellule nervose: all'iniziale caduta di segnale, legata all'aumento di concentrazione di emoglobina non ossigenata, conseguenza dell'estrazione di ossigeno dai capillari, fa seguito un aumento di segnale dovuto all'aumento del flusso locale di sangue ossigenato nella sede attivata, che diluisce l'emoglobina non ossigenata, facendone diminuire la concentrazione. Con il passare dei secondi, il metabolismo cellulare fa estrarre altro ossigeno dai capil-

lari, provocando un progressivo aumento di concentrazione di emoglobina non ossigenata, con conseguente caduta del segnale, che dopo aver raggiunto un minimo torna ad aumentare, fino a stabilizzarsi sul livello precedente all'attivazione^{45, 46}.

La RMF permette, pertanto, di evidenziare le diverse aree di attivazione cerebrale e capire, nel caso di una lesione in prossimità di un'area eloquente, se quest'area è migrata o possiede dei rapporti con la lesione, influenzando così l'approccio chirurgico. Questa procedura ha, però, degli specifici requisiti, in termini sia fisici che neuropsicologici, richiedendo un certo grado di collaborazione; questo la rende la procedura standard nel mappaggio preoperatorio dei tumori cerebrali negli adulti, mentre la sua utilità è limitata nei bambini, nei quali risulta più difficile da applicare non essendo in grado di collaborare in modo adeguato rispetto alla richiesta^{44, 112-113}.

L'integrazione dei dati ricavati dall'imaging funzionale con il sistema di neuronavigazione permette di localizzare le strutture eloquenti, con precisione comparabile al mappaggio intraoperatorio (tramite stimolazione diretta invasiva delle fibre nervose) e con il vantaggio di usare queste informazioni sia per il planning pre-operatorio che per guidare l'approccio chirurgico in sede di intervento. Permette quindi di stimare il rischio operatorio del paziente e di identificare la traiettoria chirurgica più sicura e meno dannosa per le strutture anatomiche eloquenti, garantendo così la preservazione della funzione da una parte ed il raggiungimento di una resezione il più possibile radicale dall'altra¹¹².

3.1.2. Trattografia

Una nuova metodica di neuroimaging avanzato, che permette di valutare con maggior accuratezza il decorso di PLIC e CST e l'eventuale coinvolgimento da parte del tumore (dislocazione o infiltrazione), è la trattografia tramite DTI (DTI-FT)^{9, 31, 40, 41, 100, 101, 114-119}. Mappare pre-operatoriamente le vie motorie rende la resezione chirurgica, non solo più radicale, ma anche più sicura, minimizzando il rischio di deficit neurologici post-operatori (sia di nuova insorgenza che un peggioramento di quelli preesistenti)⁶, per cui le lesioni in passato considerate inoperabili, o minimamente

suscettibili di resezione, possono essere oggi resecate, con tassi accettabili di morbidità operativa, raggiungendo nella maggior parte dei casi la radicalità e quindi la guarigione del paziente^{40, 100}.

La DTI-FT permette di ottenere immagini tridimensionali, basandosi sull'analisi del moto browniano delle molecole d'acqua presenti nel tessuto cerebrale, con particolare attenzione ai fasci di fibre che decorrono in prossimità dei tumori talamici, permettendo così la ricostruzione di PLIC e CST¹¹³. Questa metodica è vantaggiosa soprattutto nel caso in cui queste strutture non siano visualizzabili con le sequenze T2-pesate, a causa della distorsione delle fibre da parte di tumori di grandi dimensioni^{6, 31, 101, 116, 120} oppure per la presenza di un importante edema vasogenico tumore-correlato. L'edema può, tuttavia, alterare le caratteristiche di diffusione del parenchima cerebrale ed interferire anche con la capacità della DT-FT di delineare il decorso delle fibre nervose^{31, 116}.

Anche se la RM è estremamente utile nel determinare la posizione di PLIC e di CST, si tratta pur sempre di immagini 2D, per cui le informazioni anatomiche che si possono ricavare sono più difficili da ricostruire e meno precise; la ricostruzione 3D di PLIC e CST ottenuta con la DTI-FT offre, invece, al chirurgo la possibilità di valutare più accuratamente la relazione tra le fibre e la massa tumorale e di prevedere anche eventuali insidie e pericoli durante la rimozione della lesione, legati alla traiettoria chirurgica scelta⁴¹.

Il rischio di sviluppare deficit motori post-operatori può essere, quindi, stratificato in fase pre-operatoria andando a valutare con il neuroimaging avanzato la distanza del tumore dal tratto cortico-spinale: se tale distanza è inferiore a 8 mm il paziente è considerato ad alto rischio chirurgico^{113, 121, 122}. In questi pazienti la resezione del tumore dovrebbe non solo fare affidamento sulla neuronavigazione, ma anche essere condotta sotto continua stimolazione corticale e subcorticale¹²³.

La prima serie chirurgica di tumori talamici (in particolare talamo-peduncolari) studiati anche con la DTI-FT è quella di Broadway nel 2011, nella quale si è dimostrata in effetti uno strumento utile, per arrivare ad una resezione radicale, totale o subtotale, tenendo in considerazione la dislocazione del CST⁶.

La DTI-FT è in grado di definire in modo accurato l'anatomia del CST anche in bambini molto piccoli, grazie alla sua spiccata mielinizzazione rispetto ad altre strutture di materia bianca, per cui l'età non costituisce un limite all'utilizzo di questa metodica^{100, 124}. In questi pazienti, la principale limitazione riguarda la sottostima del volume del CST, a causa del limitato volume cerebrale e della conseguente sovrapposizione di voxel della medesima dimensione; questo problema tecnico di acquisizione può essere superato utilizzando voxel di dimensioni inferiori¹²⁵.

Una limitazione alle tecniche di neuroimaging, basate sulla RM, è l'inevitabile shift cerebrale, che rende i dati relativi ai margini tumorali ed alle strutture critiche circostanti inattendibili, limitando spesso la resezione radicale^{31, 87, 112}. Per far fronte a questa problematica, in sede di intervento, si può operare una stimolazione diretta delle fibre, così da mappare in tempo reale la posizione del CST ed aggiustare gli errori di navigazione legati allo shift cerebrale^{31, 120}, offrendo quindi la possibilità di adattare e ottimizzare l'approccio chirurgico¹¹³.

3.1.3. Stimolazione magnetica transcranica navigata

Una metodica di recente introduzione, ancora poco diffusa, però utile nel planning preoperatorio, è la stimolazione magnetica transcranica navigata (nTMS), che permette di ottenere una rappresentazione grafica delle mappe corticali e delle vie di conduzione motoria, aiutando, ancora una volta, nella scelta dell'approccio chirurgico più adatto^{44, 112, 113}.

Trovare una metodica per il mappaggio funzionale non invasivo delle aree corticali è di particolare importanza nel paziente pediatrico con tumore cerebrale, perché, a differenza dell'adulto, non può essere sottoposto a chirurgia awake e spesso non riesce a collaborare in uno studio di risonanza magnetica funzionale^{44, 113}. La RMF ha, infatti, degli specifici requisiti in termini sia fisici che neuropsicologici; in particolare, quest'ultimi ostacolano la sua esecuzione nel bambino, che non è in grado, in molti casi, di collaborare in modo adeguato rispetto alla richiesta⁴⁴.

Inoltre, nei bambini più piccoli il rimodellamento delle aree corticali causato dalla massa tumorale grazie alla neuroplasticità può essere notevole ed è fondamentale da definire in sede pre-operatoria¹¹³.

La stimolazione magnetica transcranica navigata rappresenta una metodica sicura, non invasiva, precisa ed efficace, per il mappaggio pre-operatorio delle aree corticali motorie e linguistiche ed è fruibile, non solo nell'adulto, ma anche nel paziente pediatrico, rappresentando dunque una valida alternativa, forse addirittura superiore, alla RMF^{44, 112, 113, 126-134}. A differenza della RMF, dove la capacità di collaborazione è un requisito essenziale all'esecuzione dell'esame, la nTMS richiede solo un minimo livello di compliance e può essere dunque utilizzata anche nei bambini, nei quali rappresenta forse l'unica opzione veramente disponibile¹¹². Dal punto di vista operativo, vanno tenuti in considerazione parametri diversi dall'adulto, quali la circonferenza cranica e la lunghezza degli arti, per adattare lo strumentario della nTMS alle dimensioni del bambino. Inoltre, l'età e lo sviluppo cognitivo ancora limitato richiedono, a volte, la creazione di un ambiente interattivo, attraverso l'utilizzo di tecniche di distrazione o la collaborazione del genitore^{112, 113}. L'età, il grado di mielinizzazione e la morfologia del cervello in via di sviluppo modificano la soglia di eccitabilità con una correlazione negativa tra età e soglia motoria a riposo (RMT, *resting motor treshold*); a causa dell'imaturità della mielinizzazione assonale una più alta intensità di stimolazione è richiesta nel paziente pediatrico, talvolta anche più del doppio rispetto a quella utilizzata nell'adulto: nei pazienti di età inferiore a 4 anni, è verosimile che sia richiesto il 100% di output di stimolazione, per evocare i PEM (potenziali evocati motori) dai muscoli degli arti superiori ed inferiori. Poiché spesso non è possibile stabilire una soglia motoria a riposo (RMT), come nella popolazione adulta, è necessario utilizzare una soglia motoria attiva (AMT)¹³⁴.

I potenziali dell'elettromiografia possono essere però suscitati con un livello di stimolazione più basso, nel caso di precedente attivazione dei muscoli bersaglio. Pertanto, è possibile suscitare potenziali evocati dalla TMS anche nei neonati, quando il muscolo bersaglio è attivo. Come si è osservato nel caso presentato da Coburger, i movimenti attivi spontanei eseguiti dal bambino mentre gioca con un video game sono sufficienti per elicitare una risposta all'elettromiografia¹³⁴.

La nTMS ha un potenziale epilettogeno¹³⁵ che può destare preoccupazione soprattutto nella popolazione pediatrica, che possiede una soglia epilettogena più bassa rispetto alla popolazione adulta standard¹³⁶. Tuttavia, nella serie riportata da *Kaye e Rotenberg*, in più di 150 bambini con epilessia, notoriamente più facilmente soggetti a nuove crisi epilettiche, solo il 2-3% ha avuto una crisi, durante il mappaggio motorio con nTMS. Inoltre, le crisi avevano le caratteristiche abituali note in anamnesi e in nessun caso si sono registrate crisi atipiche o stati epilettici¹³⁵.

In generale, la nTMS risulta essere ben tollerata e non sembra dare effetti collaterali rilevanti, se non un leggero discomfort, legato al mal di testa, comunque tollerabile e transitorio nella maggior parte dei casi. Si raccomanda quindi di aggiustare l'intensità della stimolazione, fino ad un livello tollerabile dal paziente, per assicurarsi la sua compliance durante la procedura^{44, 113, 131}.

Le informazioni funzionali ricavate con la nTMS pre-operatoria sono in linea con i dati che si ottengono con la DCS intra-operatoria (*direct cortical stimulation*)^{112, 113} e diversi studi ne hanno, infatti, dimostrato la congruenza, l'accuratezza e l'affidabilità¹³⁷⁻¹³⁹.

La nTMS ha quindi un'alta sensibilità (90-100%) e un alto valore predittivo negativo (84-100%) rispetto alla DES (*direct electric stimulation*), mentre la specificità varia significativamente tra i diversi studi (8-98%)^{44, 113, 126, 127, 130, 131, 140, 141}. Da ciò si deduce che la nTMS può essere utilizzata come una tecnica di mappaggio "negativa", per identificare le aree corticali che possono essere resecate in sicurezza od usate per la corticectomia^{113, 130}.

Per poter stimare correttamente il rischio chirurgico del paziente di sviluppare deficit motori post-operatori, si possono combinare i dati della nTMS con quelli della DTI-FT: l'integrazione di questi dati permette di ricostruire i fasci di sostanza bianca correlati alle funzioni motorie e del linguaggio e conseguentemente di studiare nel dettaglio la relazione spaziale tra il tumore ed il tessuto funzionale adiacente (nello specifico il CST, nell'ambito dei tumori talamici), per valutarne l'eventuale coinvolgimento^{44, 112, 113, 121, 142-145}.

I dati ottenuti dal mappaggio pre-operatorio influenzano, pertanto, il counseling e la scelta del tipo di approccio chirurgico da adottare, ridefinendo, talvolta, l'estensione della resezione inizialmente pianificata¹¹³. Tali informazioni non solo aiutano

il neurochirurgo a pianificare ed eseguire una chirurgia sicura, salvaguardando le aree funzionalmente rilevanti ed evitando così il rischio di inaspettate complicanze neurologiche post-operatorie, ma migliorano anche la comprensione del paziente e dei genitori, coinvolgendoli in prima persona nell'iter diagnostico-terapeutico^{44, 113, 144}. Le immagini della nTMS e dalla DTI-FT aiutano infatti a comprendere meglio la malattia, la strategia terapeutica adottata nella scelta dell'approccio chirurgico ed il rapporto rischio-beneficio del trattamento¹¹³.

Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a mappaggio motorio pre-operatorio presentano un outcome migliore, dal punto di vista della funzione motoria, rispetto ai pazienti senza studio pre-operatorio^{113, 146}.

In ultima analisi, il mappaggio pre-operatorio nei pazienti con gliomi talamici aiuta nella scelta del tipo di approccio chirurgico da adottare, migliorando l'estensione della resezione (col fine di essere il più possibile radicali ed allo stesso tempo funzionalmente conservativi), l'outcome nel breve e lungo termine e la sopravvivenza totale e libera da malattia^{113, 147}. Questo è vero soprattutto nei tumori talamo-peduncolari, che hanno come peculiarità una presentazione clinica dominata soprattutto da sintomi motori, per via del coinvolgimento dei peduncoli cerebrali del mesencefalo: la ricostruzione dei fasci tramite nTMS e DTI-FT è ancora più importante per garantire una chirurgia *safe* nei confronti della vie motorie, oltre che radicale. Un altro aspetto importante da considerare è che queste tecniche di neuroimaging avanzato possono essere applicate anche nei pazienti pediatrici: l'età media di presentazione di questi tumori nella popolazione pediatrica è intorno a 8-10 anni, per cui i pazienti sono in genere collaboranti e possono pertanto eseguire questi esami da svegli, senza necessità di sedazione.

Per tutti questi motivi, la nTMS e la DTI-FT dovrebbero essere incluse nel planning pre-operatorio dei tumori talamici pediatrici^{44, 112, 113}.

3.2. Utilità in sede di intervento

3.2.1. Complicanze dell'intervento

Le complicanze dell'intervento chirurgico possono essere classificate in transitorie e permanenti⁴¹.

La resezione dei tumori talamici causa in genere una disfunzione talamica temporanea, con deficit di vigilanza, deficit sensoriali e alterazione del controllo motorio; in particolare, la lesione dell'adiacente capsula interna e del CST causa una disfunzione motoria, nel lato controlaterale alla lesione, con significativa emiparesi spastica, secondaria alla violazione delle vie motorie discendenti; raramente, si hanno disordini del movimento, con tremore, atassia, distonia o spasticità^{6, 9, 30, 31, 39, 40}.

In alcuni casi, si possono riscontrare deficit del campo visivo, con emianopsia omolaterale, a causa di una lesione del tratto ottico (che tipicamente viene dislocato antero-superiormente o lateralmente dalla massa tumorale) o una paralisi dei nervi oculomotorio (con ptosi o oftalmoplegia) o trocleare: queste strutture possono essere, infatti, difficili da distinguere in sede di intervento e, quindi, inadvertitamente manipolate o lese durante l'atto chirurgico^{6, 9, 30, 31, 39, 40}.

Bisogna, tuttavia, considerare che a volte le condizioni pre-operatorie del paziente (come ad esempio una severa emiparesi o una massiva ipertensione endocranica) possono precludere l'esecuzione di un esame neurologico completo, inclusa la ricerca di disordini del movimento e l'esame del campo visivo³⁹.

Una complicanza rara, ma pur sempre da tenere in considerazione, è la neuropatia ottica ischemica ipsilaterale, dovuta al coinvolgimento del tratto intraorbitario del nervo ottico, risultante in una severa perdita della capacità visiva; può essere, invece, mantenuta la capacità di vedere la luce^{6, 40}. La neuropatia ottica ischemica è una complicanza da tempo riconosciuta nelle procedure neurochirurgiche, comunemente descritta nella chirurgia spinale, in seguito al mantenimento prolungato della posizione prona, in caso di perdite di sangue significative e disturbi ipotensivi¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. L'incidenza di questa complicanza negli interventi che richiedono la cranio-

tomia è estremamente rara, sebbene sia stato riportato qualche caso nella chirurgia degli aneurismi intracranici. In ogni caso, escludendo l'evenienza di una lesione neurale diretta, l'ischemia è il risultato di un disturbo del flusso arterioso o venoso, generalmente a causa della compressione oculare, da parte del lembo di pelle retratto¹⁵¹.

Anche se raramente, un tumore talamico localizzato a sinistra può portare ad afasia, generalmente caratterizzata da una difficoltà nel trovare la parola (afasia anomica), soprattutto nel caso in cui l'approccio chirurgico sia frontale transcorticale e coinvolga appunto l'emisfero dominante^{6, 30, 152}.

In genere, si verifica un miglioramento dell'impairment motorio dopo l'intervento, a sostegno del fatto che esso è legato alla compressione più che all'invasione della capsula interna; venendo meno l'effetto massa esercitato dal tumore sul talamo e sulle strutture vicine, si ha un ripristino della capacità motoria, oltre che un miglioramento degli altri deficit neurologici. In alcuni casi, non si verifica nessun cambiamento, con stabilizzazione del quadro clinico; in altri ancora ci può essere, invece, un peggioramento. In passato, prima dell'introduzione dell'imaging avanzato, il rischio era quello di violare irreversibilmente le vie motorie discendenti: con l'introduzione della DTI-FT e della nTMS questo rischio si è notevolmente ridotto; ci può essere comunque un peggioramento dell'emiparesi, che però, di solito, è transitorio, con recupero nei mesi successivi e ripristino o addirittura miglioramento dello status pre-operatorio, grazie alla terapia fisica riabilitativa^{6, 9, 17, 20, 22, 31, 39, 40, 41, 153}. Quasi tutti i pazienti con tumore talamo-peduncolare, anche dopo la resezione radicale, continuano a manifestare deficit motori residui di vario grado, tipicamente una lieve sindrome talamo-peduncolare, con mancanza di coordinazione motoria nei movimenti fini alle estremità superiori, impercettibile spasticità e andatura falciante⁶.

Nelle istologie maligne, dove le lesioni sono, spesso, a carattere infiltrante, i deficit motori preoperatori possono non migliorare, anche dopo la resezione radicale, essendo correlati all'infiltrazione tumorale, più che all'effetto massa³⁹.

Altra complicanza dei tumori di alto grado è la progressione, che in genere è locale e avviene nei primi due anni dall'intervento³⁹.

Infine, anche se molto raramente, dopo l'intervento il paziente può sviluppare crisi convulsive, legate all'incisione corticale prevista da alcuni approcci chirurgici³⁹.

In tutte le serie esaminate, il tasso di mortalità e morbidità post-operatorio è sorprendentemente favorevole, soprattutto nella popolazione pediatrica, fatto ascrivibile alla loro eccezionale neuroplasticità, motivo per cui tali dati potrebbero non essere totalmente riproducibili nella popolazione adulta³⁹.

3.2.2. Tecniche di monitoraggio intraoperatorio

Il monitoraggio intraoperatorio, unito al mappaggio preoperatorio, sono considerati il gold standard per la preservazione della funzione motoria e del linguaggio in sede di intervento.

Varie tecniche stereotassiche sono state sviluppate nel corso del tempo, per localizzare con esattezza la posizione del tumore ed indirizzare con precisione la resezione, minimizzando così il tasso di morbidità post-operatoria^{6, 19, 21, 86, 87, 120, 153}.

Ad oggi, lo strumento più utile è la neuronavigazione: l'integrazione delle informazioni ottenute nel planning pre-operatorio tramite la DTI-FT e la nTMS nel sistema di neuronavigazione permette di pianificare la traiettoria chirurgica più adatta^{120, 154}; fornisce, infatti, informazioni in tempo reale per la localizzazione del tumore e l'individuazione del punto migliore dove eseguire la corticectomia, in modo da garantire la via di accesso più rapida e sicura al tumore, evitando di attraversare tessuto cerebrale funzionale e preservando le strutture sane, dislocate o compresse dalla massa^{31, 41, 44}.

Altro strumento, da affiancare eventualmente alla neuronavigazione, è l'ecografia intraoperatoria³¹: si tratta di una metodica semplice e veloce da usare, facilmente disponibile, utile per valutare la reale estensione della resezione e l'eventuale presenza di residui tumorali da rimuovere; a differenza di altre tecniche di neuroimaging, non è influenzata dallo shift cerebrale^{31, 41, 155, 156}.

Molto utile potrebbe essere anche la RM intra-operatoria, attualmente non disponibile nel nostro centro, che permetterebbe di ottenere immagini volumetriche ad

alta definizione, intercettando eventuali residui tumorali. Offre, inoltre, la possibilità di aggiustare la neuronavigazione, durante l'intervento, e di eseguire una trattografia intraoperatoria, aumentando ulteriormente le possibilità di preservazione della funzione^{41, 157}.

Un altro strumento a cui si ricorre durante tutta la durata dell'intervento al fine di preservare la funzionalità dei nervi cranici e delle vie motorie e sensitive è il monitoraggio elettrofisiologico intraoperatorio; questo permette anche di operare una stimolazione diretta delle fibre nervose cerebrali per localizzare, in tempo reale, il CST, aiutando i chirurghi nel risparmio di questa struttura eloquente e, quindi, nel mantenimento dell'integrità funzionale del paziente^{9, 31, 100, 113, 158-160}.

PARTE II – ESPERIENZA DELLA NEUROCHIRURGIA PEDIATRICA PADOVANA

4. SCOPO DELLO STUDIO

I tumori talamici sono un gruppo di neoplasie che interessano il talamo, coprendo l'1-5% di tutti i tumori cerebrali. Insorgono, in genere, durante le prime due decadi di vita, interessando principalmente bambini e adolescenti, con solo rari casi in età adulta, e sono più frequentemente astrocitomi pilocitici.

In passato, erano inseriti in un grande gruppo di tumori, insieme a quelli del tronco encefalo e dei gangli della base, senza, però, considerare le loro differenti caratteristiche, in termini di presentazione clinica e radiologica e di possibilità terapeutiche. In seguito, si è iniziato a parlare di tumori talamici primari, finché, nel 2007, è stata introdotta una nuova classificazione (*Puget et al.*), che li distingue in tre sottogruppi: talamici unilaterali, talamici bilaterali e talamo-peduncolari.

Da una revisione sistematica della letteratura (condotta in conformità con le linee guida riportate nel PRISMA statement¹⁶¹⁻¹⁶²) è emerso che, dal 2007 ad oggi, sono stati trattati 72 casi e la più grande surgical series consta di 18 pazienti.

Il più efficace iter diagnostico-terapeutico è, tutt'oggi, in fase di definizione. In passato, questi tumori erano frequentemente considerati inoperabili per la eloquenza delle strutture anatomiche interessate. I neurochirurghi, fino allo scorso decennio, non erano infatti adeguatamente supportati nel planning chirurgico per l'asportazione radicale di tali lesioni; la mancanza di un adeguato approccio multimodale al trattamento poneva il rapporto rischio-beneficio per lo più a favore del primo. Per questo motivo, i pazienti erano frequentemente indirizzati al solo trattamento radioterapico, con una prognosi per lo più infausta. Oggi, invece, lo sviluppo di nuove metodiche di neuroimaging avanzato ed il miglioramento delle tecniche microchirurgiche, associate al monitoraggio intraoperatorio, permettono l'elaborazione di

un planning pre-operatorio più accurato, con conseguente rimozione più efficace (radicale o sub-totale) e più sicura della lesione (con morbidità contenuta).

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di definire l'iter diagnostico-terapeutico più appropriato nel management dei gliomi talamici pediatrici, più nello specifico di valutare l'utilità e l'efficacia del neuroimaging avanzato tramite DTI-FT e nTMS nel planning pre-operatorio. Similmente ad altre serie chirurgiche presenti in letteratura, è evidente, anche da questo studio, il forte impatto di queste nuove metodiche sulla diagnosi, sul trattamento ed, in ultima analisi, sull'outcome clinico del paziente. Il neuroimaging avanzato tramite DTI-FT e nTMS, infatti, permette di identificare le relazioni che il tumore instaura con le strutture circostanti, in particolare con le vie motorie, guidando in questo modo la scelta dell'approccio chirurgico migliore, cosicché questo sia il più possibile sicuro, oltre che radicale.

Si cercherà, quindi, di determinare se e quali caratteristiche di neuroimaging avanzato, anatomico e funzionale, possono guidare il trattamento dei tumori talamici pediatrici e in che misura la programmazione chirurgica può contribuire ad influenzare l'outcome neurologico dei pazienti.

5. MATERIALI E METODI

5.1. Disegno dello studio e popolazione

È stato condotto uno studio retrospettivo, in cui sono stati analizzati 6 pazienti, di età pediatrica (tra 0 e 16 anni), sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione di tumore talamico presso l'U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedale Università di Padova, dal 2008 al 2021.

Per ciascun paziente sono stati valutati: sesso, età alla diagnosi, sede del tumore, diagnosi istologica, quadro clinico e neuroradiologico all'esordio (presenza di idrocefalo, dislocazione della capsula interna e del fascio cortico-spinale in RM e nelle ricostruzioni trattografiche anatomiche e funzionali, volume tumorale pre- e post-operatorio), approccio chirurgico e monitoraggio intraoperatorio, follow-up oncologico, neurologico e radiologico.

Le condizioni cliniche e neurologiche del paziente all'esordio sono state registrate da un membro dell'equipe di Neurochirurgia Pediatrica.

Il quadro neuroradiologico è stato indagato mediante RM cerebrale, 1.5 T, con sequenze T1, T2, FLAIR e T1 con gadolinio, interpretata da un neuroradiologo pediatrico e ripetuta poi nell'immediato post-operatorio e a distanza.

Sono stati utilizzati due tipi di approccio chirurgico, transsilviano e transtemporale, e l'estensione della resezione è stata classificata come: parziale (in caso di asportazione < 90%, con presenza di tessuto tumorale residuo alla RM post-operatoria), subtotale (in caso di asportazione > 90%, con presenza di tessuto tumorale residuo alla RM post-operatoria) e totale o macroscopicamente radicale (in assenza di residuo). Il campione istologico è stato studiato da un singolo neuropatologo.

Sono state segnalate eventuali recidive a distanza e la necessità di successivi interventi chirurgici o terapie adiuvanti, così come lo stato neurologico all'ultimo follow up.

La popolazione oggetto dello studio è rappresentata da 6 pazienti di cui 4 femmine e 2 maschi, di età compresa tra 6 e 13 anni (età media alla diagnosi 9,8 anni).

5.2. Neuroimaging avanzato

5.2.1. Trattografia

La localizzazione del CST omolaterale al tumore nella maggior parte dei casi è stata studiata anche mediante ricostruzione trattografica con *fiber tractography* (FT) a partire da tecnica DTI, su sequenze di RM; la ricostruzione viene effettuata da neuroradiologi esperti, mediante l'utilizzo di ROI (*regions of interest*) anatomiche.

Oltre alle immagini 2D, ricavate dalle sequenze di RM T2 pesate, è stato ricostruito il CST in 3D, permettendo di evidenziare meglio rispetto alle immagini 2D i rapporti tra le vie motorie e la lesione tumorale, definendo in questo modo la via di accesso chirurgica più sicura e diretta al tumore.

La tecnica DTI sfrutta la diffusione anisotropica delle molecole, per stimare l'organizzazione dei fasci di sostanza bianca. Si basa sulle sequenze di risonanza magnetica DWI (*diffusion-weighted imaging*) nelle quali le immagini derivano dalla misurazione dei moti browniani delle molecole d'acqua.

All'interno della sostanza bianca, le molecole tendono a diffondere più facilmente lungo la direzione dei fasci di assoni, piuttosto che attraversarli (anisotropia).

La FT è la ricostruzione 3D dei fasci a partire dai dati di DTI.

Nella trattografia DTI-FT i codici-colore convenzionali sono:

- Rosso: fibre trasversali;
- Verde: fibre antero-posteriori;
- Blu: fibre cranio-caudali.

5.2.2. Stimolazione magnetica transcranica navigata

Per l'acquisizione della sequenza di risonanza magnetica il paziente viene sottoposto ad uno specifico protocollo, disegnato per la nTMS e la ricostruzione trattografica DTI-FT usando un macchinario 3 Tesla (*Ingenia 3T, Philips Healthcare*).

Le sequenze da ottenere sono:

- Immagine 3D T1 pesata (TR/repetition time = 8, TE/echo time = 3.7);
- Immagine 3D FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) (TR = 4800, TE = 299, TI/inversion time = 1650, flip angle = 40, matrix = $240 \times 240 \text{ mm}^2$, voxel = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, 196 slices, 4.05 min of acquisition time);
- Immagini DWI (32 direzioni, TR = 8736, TE = 91; single shell, b = 800 s/mm^2) per la ricostruzione dei fasci sottocorticali.

Le immagini 3D, pesate in T1, vengono importate nel macchinario *NBS system 4.3 (Nexstim Oy, Elimäenkatu 9 B, Helsinki, Finland)*, per la stimolazione navigata delle aree corticali motorie, in linea con altri protocolli in letteratura¹³⁷. La stimolazione si esegue appoggiando, sullo scalpo del soggetto, una bobina, a forma di otto, con diametro esterno di 16,5 cm ed interno di 9 cm, appositamente raffreddata.

Durante la nTMS il punto di stimolazione del *coil* è visualizzato su uno schermo che guida l'operatore grazie alla ricostruzione cerebrale 3D del soggetto, ottenuta alla RM volumetrica T1 pesata.

Per permettere una corretta individuazione nello spazio del *coil*, è necessario individuare dei punti di riferimento cranici, sulla ricostruzione 3D dello scalpo del soggetto: l'elice bilateralmente, il nasium e altri 9 punti sullo scalpo. Il massimo errore stereotassico permesso dal software di coregistrazione è inferiore a 2 mm.

Il *resting motor threshold* (RMT) viene definito come la più bassa intensità a cui si ottiene un potenziale motorio evocato $> 50 \mu\text{V}$ in almeno 5 stimolazioni su 10. Per calcolarlo si utilizza la registrazione elettromiografica, previo posizionamento degli elettrodi a livello del primo interosseo dorsale della mano controlaterale rispetto all'emisfero da indagare. Inoltre, in aggiunta agli elettrodi posizionati sul muscolo bersaglio e sul repere osseo, è necessario anche il posizionamento di un terzo elettrodo, comunemente definito terra, per ridurre gli artefatti di registrazione.

Con la sonda del *Nexstim* in modalità *single pulse*, dunque con effetto eccitatorio, si stimola l'area corticale motoria della mano; una volta individuato, in quest'area, il punto che presenta la miglior risposta elettromiografica, la sonda viene bloccata su di esso, stimolando in modo ripetitivo, sempre in modalità *single pulse*.

I muscoli bersaglio per la ricostruzione delle mappe corticali motorie sono il primo interosseo dorsale e l'abduktore breve del pollice per l'arto superiore, il tibiale anteriore e l'abduktore dell'alluce per l'arto inferiore.

Per indurre un campo elettrico a livello della corteccia, circa 20-25 mm sotto il *coil*, l'output stimolatorio viene regolato approssimativamente al 35-40% del massimo output stimolatorio (MSO), ma l'intensità di stimolazione può essere abbassata, in caso di PEM (potenziali evocati motori) eccessivamente elevati (> 500-1000 μV), o aumentata se non si vedesse alcun potenziale. La latenza dei PEM dovrebbe essere tra i 18 ed i 25 ms. L'RMT è espresso come percentuale del MSO ed è pertanto un parametro adimensionale.

Il macchinario usato per la ricostruzione 3D del CST è *StealthStation S7 navigation system* con *StealthViz software* (Medtronic Navigation, Coal Creek Circle Louisville, CO, USA); l'approccio utilizzato è basato sull'algoritmo deterministico *fiber assignment by continuous tracking* (FACT). Sono stati modificati i parametri *seeding density* e *max directional change*, per poter ottenere la migliore visualizzazione di ogni fascio sottocorticale, tentando di ridurre per quanto possibile la visualizzazione di fibre aberranti od artificiali. La prima ROI è anatomica e corrisponde alla porzione antero-inferiore del ponte, mentre la seconda è funzionale ed è definita dai punti positivi alla stimolazione nTMS. Quest'algoritmo è anche operatore-indipendente e non risente dell'edema peri-tumorale^{128, 163}.

La ricostruzione del CST rispetto al tumore talamico tramite DTI-FT e nTMS è stata, quindi, utilizzata dal neurochirurgo per la programmazione dell'accesso chirurgico e della successiva asportazione della lesione tumorale.

5.3. Neuronavigazione

Le sequenze volumetriche di RM FLAIR e pesate in T1 con mezzo di contrasto sono state utilizzate nei cinque casi più recenti per la neuronavigazione intraoperatoria, mediante *StealthStation S7 navigation system (Medtronic)*. La navigazione è utilizzata per il disegno del lembo chirurgico e durante l'intervento come aiuto nell'apurare l'entità della resezione della lesione tumorale e la distribuzione anatomica delle strutture nobili, con i limiti legati allo shift cerebrale.

5.4. Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio

Durante l'asportazione delle lesioni espansive, il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio delle vie motorie e sensitive è uno strumento importante per la preservazione della funzione neurologica e si avvale dei potenziali evocati motori, somato-sensoriali, visivi flash, uditivi e dei nervi cranici.

L'elettroencefalografia (EEG) utilizza degli ago-elettrodi *corkscrew* (con ago a vite), garantendo un'ottima qualità di registrazione grazie all'abbassamento delle impedenze. Il montaggio, pur rispettando le regole del sistema internazionale 10-20 per il posizionamento e la simmetria degli elettrodi, è estremamente ridotto; non vengono montati più di 6 ago-elettrodi, che permettono un monitoraggio dell'attività cerebrale soddisfacente per le necessità intraoperatorie.

I potenziali evocati si dividono in due gruppi, stimolo-correlati ed evento-correlati. I potenziali evocati stimolo-correlati nascono dopo la somministrazione di uno stimolo esogeno e sono relativamente indipendenti dall'attenzione del soggetto.

Di questo gruppo fanno parte:

- BAER (*brainstem auditory evoked responses*): potenziali evocati acustici del tronco encefalico;
- PEV: potenziali evocati visivi da pattern o da flash;
- PESS: potenziali evocati somato-sensoriali dell'arto superiore od inferiore;
- PEM: potenziali evocati motori.

Le caratteristiche fondamentali dei potenziali evocati che si vanno a valutare sono tre: morfologia, latenza ed ampiezza.

Il potenziale evocato registrato viene visualizzato dalla macchina operatrice come un'onda od una serie di onde, che vengono solitamente etichettate con una lettera e dei numeri; la lettera indica la polarità dell'onda (P: positiva, N: negativa) mentre il numero ne indica la latenza. Per latenza si intende il tempo tra lo stimolo ed uno specifico punto dell'onda risultante del potenziale evocato, generalmente il picco dell'onda; questo tempo, misurato in millisecondi (ms), viene chiamato latenza assoluta o tempo implicito.

I potenziali evocati, essendo di bassa ampiezza rispetto all'EEG, vengono estrapolati dall'attività EE-grafica mediante *averaging*, che si basa sulla media matematica per cui il rumore di fondo, casuale, tende ad annullarsi, mentre la risposta evocata da ogni stimolo si somma alle altre, con il risultato di avere una risposta più pulita dagli artefatti e con un'ampiezza maggiore (all'aumentare del numero delle tracce aumenta il rapporto segnale/rumore). Per favorire l'acquisizione, si devono avere impedenze cute-elettrodo inferiori a quelle utilizzate nell'EEG (massimo 3 kOhm). La valutazione di tutti i potenziali evocati tiene conto sia della latenza assoluta che dell'ampiezza delle componenti: vengono considerati significativi, rispetto alla valutazione basale eseguita prima dell'inizio dell'intervento, con paziente sottoposto ad anestesia, aumenti della latenza superiori ad 1 ms e riduzioni dell'ampiezza almeno del 50%.

A differenza dell'EEG, i potenziali evocati non subiscono modificazioni da parte dei farmaci anestetici^{160, 164}.

5.4.1. BAER

I potenziali evocati acustici (o BAER) sono usati per il monitoraggio intraoperatorio negli interventi per neurinomi dell'VIII o del VII nervo cranico e lesioni tumorali del tratto pontino e mesencefalico del tronco encefalico.

Si tratta di potenziali a breve latenza, che si sviluppano entro 10 ms dall'inizio dello stimolo. Vengono solitamente evocati da un *click*, che avendo forma quadrata è in

grado di evocare una attività sincrona di molti neuroni, permettendo così di avere un aumento dell'ampiezza delle risposte.

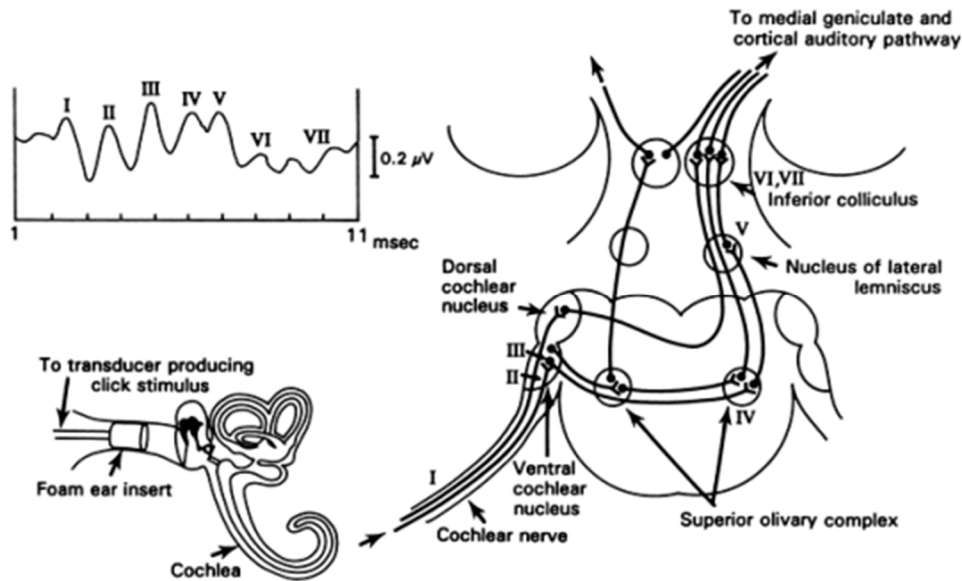
Il potenziale è composto da sette onde positive etichettate con numeri romani (da I a VII), delle quali le più impiegate in campo clinico sono le prime cinque. La registrazione avviene mediante degli elettrodi a coppetta o ago elettrodi: il registrante viene posto al vertice dello scalpo, ossia Cz secondo il sistema 10-20, e gli elettrodi di riferimento sui lobi dei padiglioni auricolari. In ambito chirurgico intraoperatorio si è optato per un auricolare intra-meatale fatto di spugna morbida, affinché possa adattarsi al canale uditivo, sia stabile e non scivoli fuori dall'orecchio durante l'intervento.

L'onda I corrisponde alla scarica delle fibre dell'VIII nervo cranico; l'onda II deriva dalla porzione prossimale del nervo acustico, nel tratto in cui entra nel tronco encefalico per contrarre sinapsi con il nucleo cocleare; l'onda III è correlata all'attività del ponte ventrale, dove si trova il complesso olivare superiore (per la cui genesi è necessaria l'integrità delle fibre che decussano nel ponte); le onde IV e V tendono a formare un complesso bifasico, sono le più prominenti e le prime a comparire a bassa intensità di stimolo, il generatore anatomico corrispondente è il collicolo inferiore; le onde VI e VII non sono costanti e possono essere assenti anche nei soggetti sani, per questo non vengono comunemente utilizzate nella pratica clinica.

L'intensità di stimolo viene misurata in decibel (dB) e all'aumentare di questa si ha un aumento delle ampiezze ed una diminuzione delle latenze delle risposte.

Nella pratica clinica, è necessario un *averaging* di almeno 500-1000 tracce per ottenere una risposta attendibile, con minimi artefatti^{160, 164}.

Figura 10. Potenziali evocati acustici (BAER)¹⁶⁰.



5.4.2. PEV

I potenziali evocati visivi (PEV) sono la registrazione dell'attività elettrica che si genera a livello dell'area visiva occipitale, in seguito alla stimolazione luminosa della retina. A livello dell'area visiva occipitale, la retina periferica è poco rappresentata, mentre le informazioni provenienti dalla regione maculare vengono proiettate su una superficie molto più ampia; per questo motivo, la registrazione dei PEV si riferisce quasi esclusivamente alle informazioni provenienti dalla regione maculare.

Le tecniche di stimolo utilizzate sono due: da flash di luce e da pattern. Nel monitoraggio intraoperatorio il soggetto è anestetizzato, pertanto non può prestare attenzione alla luce da pattern ed è necessario utilizzare la stimolazione a flash.

La risposta ottenuta dalla stimolazione con flash di luce consiste di sette onde seguite da un treno di oscillazioni ritmiche. Le prime tre onde costituiscono la risposta primaria, le successive quattro la risposta secondaria.

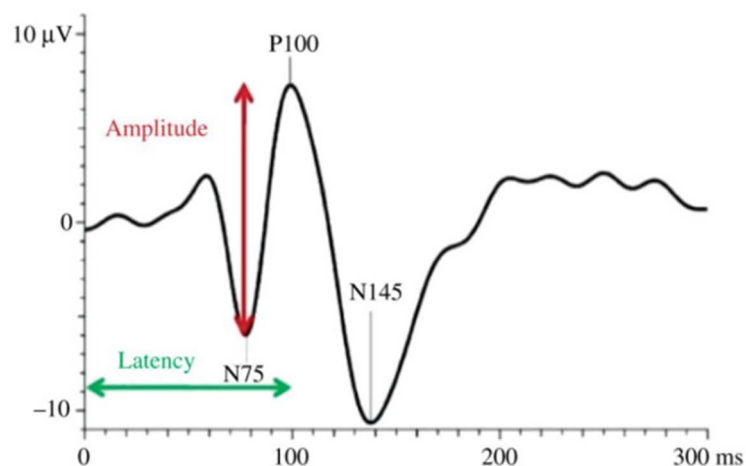
La frequenza di stimolazione è di 1-2 Hz. La registrazione avviene posizionando tre elettrodi, ottenendo così tre canali, nelle posizioni O1, Oz e O2 con referenza in Fz.

Clinicamente vengono valutati i parametri delle onde III e IV (formanti il complesso N75-P100-N145), le uniche onde strettamente collegate alla funzione visiva.

Per effettuare una stimolazione a flash in sala operatoria, sono stati riadattati degli occhialini per il nuoto, con delle lenti completamente oscurate, al cui interno sono applicati dei LED bianchi (*light-emitting diode*, diodo ad emissione di luce), tre per ogni lente.

Sia dalla nostra pratica clinica, che dalla letteratura, si evince che i PEV sono molto instabili e tendono a modificarsi in maniera negativa, con aumenti di latenza e cali di ampiezza anche senza corrispondenti lesioni alle strutture delle vie visive. A differenza dei PESS (paragrafo successivo) e dei BAER, i PEV sono fortemente influenzati dai farmaci anestetici. Per tutti questi motivi, l'applicazione dei potenziali evocati visivi al monitoraggio intraoperatorio è ancora oggi materia di studio^{160, 164-166}.

Figura 11. Potenziali evocati visivi (PEV)¹⁶⁰.



5.4.3. PESS

I potenziali evocati somato-sensoriali (PESS) sono segnali bioelettrici evocati sia da stimoli portati direttamente sui nervi periferici, che da stimoli meccanici o termodolorifici. Nella pratica clinica, sono stati sviluppati soprattutto i PESS derivanti da stimolazione elettrica dei nervi periferici (misti o sensitivi); l'intensità dello stimolo deve essere tale da eccitare unicamente le fibre mieliniche di grosso calibro.

In genere, si preferisce stimolare un nervo misto (mediano ed ulnare al polso, per i PESS agli arti superiori; tibiale posteriore alla caviglia, peroneo al piede, per i PESS agli arti inferiori). La stimolazione del nervo misto consente infatti di regolare l'intensità dello stimolo stesso sulla base della risposta motoria. L'intensità più comunemente usata è superiore di circa il 20% rispetto alla soglia motoria, visibile come contrazione da parte del muscolo distale (abduktore breve del pollice o abduktore del V dito, flessore dell'alluce, muscolo pedidio) allo stimolo. Le risposte sono, inoltre, più ampie di quelle ottenibili dalla stimolazione di nervi puramente sensitivi.

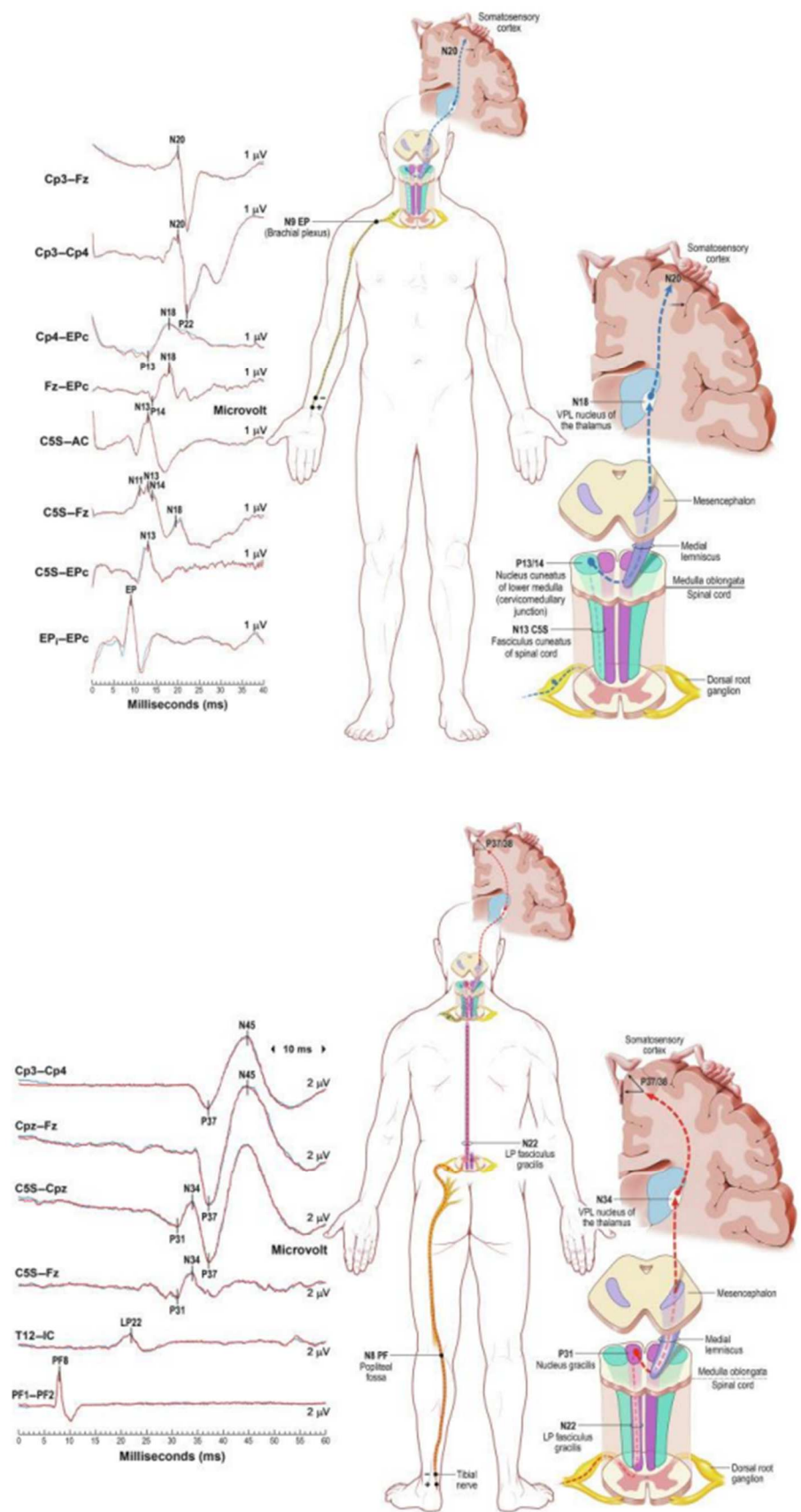
Fondamentale è posizionare l'elettrodo di terra tra lo stimolatore e il punto di registrazione per poter ridurre i pericoli da correnti parassite e l'artefatto da stimolo. Vengono registrati solamente i potenziali corticali, del sistema nervoso centrale, e non le risposte del sistema nervoso periferico. La registrazione per gli arti superiori avviene in C3'-C4' sul lato controlaterale allo stimolo (2 cm posteriormente a C3 e C4 secondo il sistema internazionale 10-20) corrispondente all'area parietale della mano; l'elettrodo di riferimento è l'elettrodo ipsilaterale allo stimolo.

La registrazione per gli arti inferiori avviene, invece, in Cz', cioè sulla linea mediana dello scalpo (2 cm dietro a Cz secondo il sistema internazionale 10-20) riferito a Fz. L'area somestesica primaria corrispondente all'arto inferiore si attesta sulla faccia mediale del lobo parietale, sempre controlaterale allo stimolo.

Nella pratica clinica è necessario un *averaging* di almeno 100-200 tracce per ottenere una risposta attendibile, con minimi artefatti.

Le componenti corticali, registrate dai PESS, sono rispettivamente: l'onda negativa N20 per gli arti superiori e l'onda positiva P40 per gli arti inferiori^{160, 164}.

Figure 12-13. Potenziali evocati somato-sensoriali (PESS) degli arti superiore ed inferiore¹⁶⁰.



5.4.4. PEM

I potenziali evocati motori (PEM) vengono registrati mediante ago-elettrodi bipolari inseriti nei muscoli bersaglio, la cui parte registrante è la punta e l'area di registrazione è pari a quella coperta da un'unità motoria. I muscoli bersaglio vengono scelti tra quelli che presentano un numero maggiore di unità motorie, ovvero il cui rapporto assone-numero di fibre motorie si avvicini maggiormente a 1:1 e che abbiano quindi una maggior rappresentazione, secondo l'homunculus motorio, nella corteccia motoria.

I muscoli del nostro protocollo usati per il monitoraggio delle lesioni corticali sono: orbicolare della bocca, flessore radiale del carpo, estensore comune delle dita, abduktore breve del pollice e tibiale anteriore.

Nei monitoraggi della fossa cranica posteriore, quindi per lesioni del tronco encefalico o del cervelletto, il monitoraggio dei PEM è più esteso rispetto al monitoraggio per lesioni sovratentoriali. Si monitorano i fasci cortico-spinali, mediante la registrazione bilaterale da muscoli distali di ogni arto: per l'arto superiore gli abduktori brevi del pollice e per l'arto inferiore i due muscoli tibiale anteriore. In questo caso, la stimolazione sarà elettrica transcranica. Vengono monitorati anche i nervi cranici, che innervano un muscolo da dove sia possibile ottenere una registrazione delle risposte motorie:

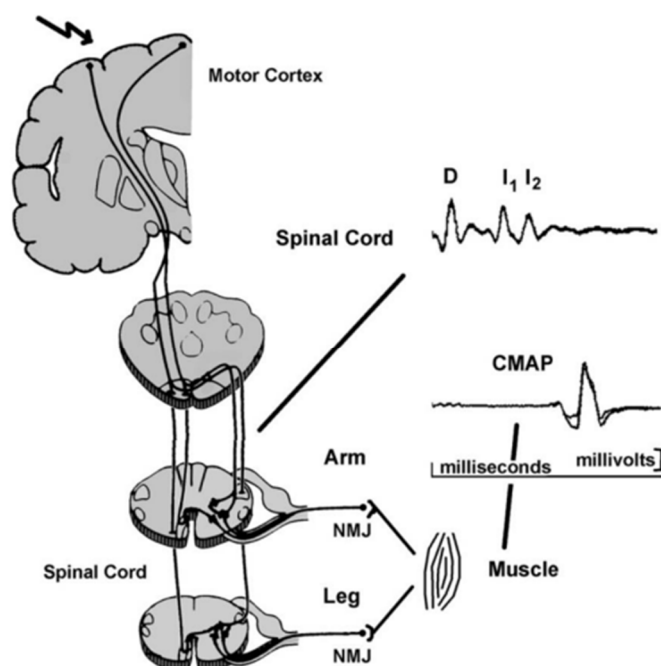
- V nervo cranico (trigemino): muscolo massetere;
- VII nervo cranico (facciale): orbicolare dell'occhio e orbicolare della bocca;
- IX nervo cranico (glossofaringeo): muscolo stilofaringeo;
- XI nervo cranico (accessorio): muscolo sternocleidomastoideo;
- XII nervo cranico (ipoglosso): muscolo intrinseco della lingua.

Si utilizza la stimolazione elettrica transcranica, tramite 2 ago-elettrodi *corkscrew*, posizionati in C1 e in C2 circa 1 centimetro a lato di Cz, che corrispondono alle aree motorie (area 4 secondo Brodmann) di ogni emisfero; l'intensità elettrica deve essere tale da poter superare l'impedenza generata dalla teca cranica.

Sono necessari treni di impulsi per elicitare i PEM, perché il soma del secondo motoneurone è fortemente polarizzato e solo una stimolazione ripetuta a brevi inter-

valli è in grado di infrangere tale barriera. La registrazione elettromiografica è triggerata con lo stimolo, per cui vengono registrati i PUM, potenziali di unità motoria, di cui si valuta solo l'ampiezza. L'ampiezza basale è rilevata prima dell'inizio dell'intervento, una volta che il paziente è stato posizionato, e confrontata poi con quella rilevata durante la dissezione del tumore^{160, 164}.

Figura 14. Potenziali evocati motori (PEM)¹⁶⁰.



5.5. Tecnica chirurgica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico con lo scopo di asportazione radicale della massa tumorale mediante tecnica microchirurgica.

La navigazione e il monitoraggio neurofisiologico intraoperatori sono stati utilizzati in maniera sistematica durante gli interventi. Per i nostri pazienti sono stati utilizzati due diversi approcci chirurgici in base all'estensione della massa tumorale, alla posizione del braccio posteriore della capsula interna, alla RM pesata in T2, ed alla dislocazione del tratto cortico-spinale omolaterale, come risultato dalla trattografia mediante DTI-FT e/o dalle ricostruzioni della nTMS, quando disponibile.

I due approcci utilizzati sono il trans-silviano trans-insulare ed il transcorticale temporale; entrambi hanno avuto come obiettivo l'asportazione macroscopicamente radicale o sub-totale della lesione, minimizzando l'attraversamento delle strutture nobili che si trovano in prossimità, come il tratto cortico-spinale.

Nei casi presentatisi con idrocefalo, è stata posizionata prima dell'asportazione del tumore una derivazione ventricolare esterna (DVE), convertita successivamente in derivazione ventricolo-peritoneale (DVP).

Dopo l'intervento una RM con mezzo di contrasto, effettuata entro 24 ore, ha permesso di distinguere l'asportazione in: parziale (< 90%), sub-totale (> 90%) oppure radicale (nessun residuo tumorale visibile alle immagini radiologiche).

6. RISULTATI

6.1. Presentazione clinico-radiologica

Tra il 2008 ed il 2021 nella U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica di Padova sono stati operati 6 bambini con tumore talamico unilaterale, di cui cinque talamo-peduncolari e un talamico puro.

Il rapporto F:M è di 2:1 e l'età media alla diagnosi di 9,8 anni (con range 6-13 anni). La presentazione clinica all'esordio, in 4 pazienti su 6 (nel 67% dei casi), è stata una sindrome talamo-peduncolare, con emiparesi spastica progressiva (controlaterale alla lesione) in un caso distonica, in due casi accompagnata da paralisi del VII nervo cranico. Nella restante percentuale dei casi, il quadro clinico è stato caratterizzato da sintomi da ipertensione endocranica (cefalea, con o senza vomito), senza deficit neurologici.

2 pazienti su 6 presentavano un tumore talamico nel contesto di un quadro di neurofibromatosi 1 (NF1): un talamico puro e un talamo-peduncolare, quest'ultimo in presenza di idrocefalo cronico.

Complessivamente, 2 pazienti su 6 presentavano, all'esordio, un idrocefalo ostruttivo sovra-tentoriale, con necessità di trattamento chirurgico dello stesso, tramite il posizionamento di una DVE, poi convertita in DVP in sede di intervento.

Tutti i tumori della serie erano unilaterali, tre a sinistra e tre a destra: anche i dati della letteratura non rivelano, infatti, una prevalenza nella lateralizzazione²².

Le indagini di risonanza magnetica hanno mostrato, in tutti i casi, lesioni con componente cistica e componente solida, captante il mezzo di contrasto, con orientamento diagnostico del neuroradiologo verso tumori di basso grado di natura gliale ed in particolare per l'astrocitoma pilocitico. Due casi presentavano idrocefalo tri-ventricolare con trasudazione transependimale.

Tabella 1. Serie di 6 pazienti, caratteristiche cliniche e radiologiche.

Paziente	Età (anni)	Sesso	Clinica	Lato	Idrocefalo
1	9	F	Emiparesi	Sinistra	Sì
2	8	M	Emiparesi + faciale	Sinistra	No
3	6	M	Emiparesi	Sinistra	No
4	12	F	Cefalea	Destra	No
5	13	F	Emiparesi + faciale	Destra	Sì
6	11	F	Cefalea + vomito	Destra	No

La dislocazione di PLIC rispetto al tumore, valutata alla RM pesata in T2, è risultata così suddivisa:

- 33% posteriore (2 pazienti su 6);
- 50% antero-laterale (3 pazienti su 6);
- 17% mediale (1 paziente su 6).

La ricostruzione del CST tramite DTI-FT è stata possibile nel 67% dei casi (4 pazienti su 6), mostrando la sua dislocazione da parte del tumore:

- Posteriormente al tumore in $\frac{1}{4}$ dei casi (1 paziente su 4);
- Antero-lateralmente al tumore in $\frac{1}{2}$ dei casi (2 pazienti su 4) con una ridotta componente posteriore in uno di questi casi;
- Medialmente al tumore in $\frac{1}{4}$ dei casi (1 paziente su 4).

Nel 100% dei casi, la ricostruzione in 3D del CST mediante DTI-FT ha confermato la localizzazione anatomica del PLIC, come visualizzato in T2, ad eccezione di un caso con una piccola componente del CST dislocata posteriormente, che però non risultava visibile alla RM pesata in T2.

Il volume tumorale medio delle lesioni, misurato con segmentazione semiautomatica nelle sequenze volumetriche pesate in T1 con gadolinio della RM, era di 23 cc, con un range compreso tra 12,7 e 36,6 cc. Un paziente su 6 ha subito due interventi chirurgici, con lesione primitiva di 21,1 cc e recidiva di 17,9 cc.

Tabella 2. Caratteristiche radiologiche (volume alla prima diagnosi / volume della recidiva).*

Paziente	Volume tumorale	PLIC in T2	CST in DTI-FT
1	31 cc	Posteriore	n.d.
2	16,7 cc	Posteriore	Posteriore
3	21,1 cc / 17,9 cc*	Antero-laterale	n.d.
4	12,7 cc	Antero-laterale	Antero-laterale + posteriore
5	19,9 cc	Antero-laterale	Antero-laterale
6	36,3 mL	Mediale	Mediale

6.2. Dislocazione del CST al neuroimaging

In 2 pazienti su 6 la localizzazione del CST è stata visualizzata solamente tramite le sequenze di RM T2 pesate. Nei restanti 4 pazienti è stato possibile ricostruire il CST su base anatomica, mediante DTI-FT, e in 3 di questi anche sulla base delle mappe funzionali corticali ottenute con la nTMS. In 3 pazienti su 6 non è stato possibile lo studio mediante nTMS poiché all'epoca lo strumentario non era ancora disponibile presso il nostro centro.

Figure 15-16. Paziente 1: presentazione all'esordio caratterizzata da emiparesi destra e riscontro, alla RM, di una lesione espansiva talamica sinistra, caratterizzata da componente cistica, intenso enhancement dopo somministrazione del mezzo di contrasto (gadolinio) e scarso edema perilesionale. La lesione determina una marcata compressione e deformazione del mesencefalo di sinistra, con associato idrocefalo sovratentoriale.

A sinistra sequenza T1 pesata, con mezzo di contrasto; a destra sequenza FLAIR, in cui si osserva la dislocazione posteriore di PLIC.

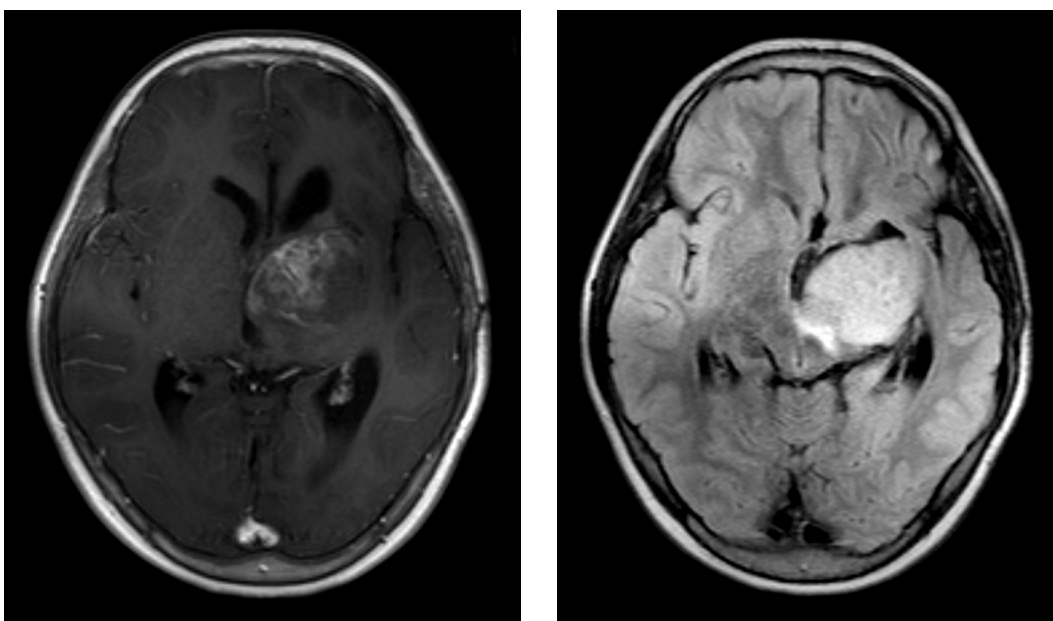


Figure 17-20. Paziente 2: sintomatologia all'esordio caratterizzata da emisindrome motoria destra, ad andamento progressivo e ingravescente, associata ad ipertono, atteggiamento distonico a carico dell'arto superiore destro ed impaccio della motilità fine della mano (+ lieve paralisi facciale destra da deficit del VII nervo cranico di sinistra); riscontro, alla RM, di una lesione espansiva nucleo-capsulare-talamo-ipotalamica sinistra, con estensione al peduncolo mesencefalico, caratterizzata da componente cistica, intenso e disomogeneo enhancement dopo somministrazione del mezzo di contrasto (allo studio spettroscopico si riscontra un'alta componente di Cho, un basso picco di NAA ed un lieve picco di lattato).

In alto a sinistra sequenza T1 pesata, con mezzo di contrasto; in alto a destra ed in basso a sinistra rispettivamente sequenze FLAIR e T2 pesata, nelle quali si osserva la dislocazione posteriore di PLIC, confermata anche dalla ricostruzione del CST tramite DTI-FT (in basso a destra).

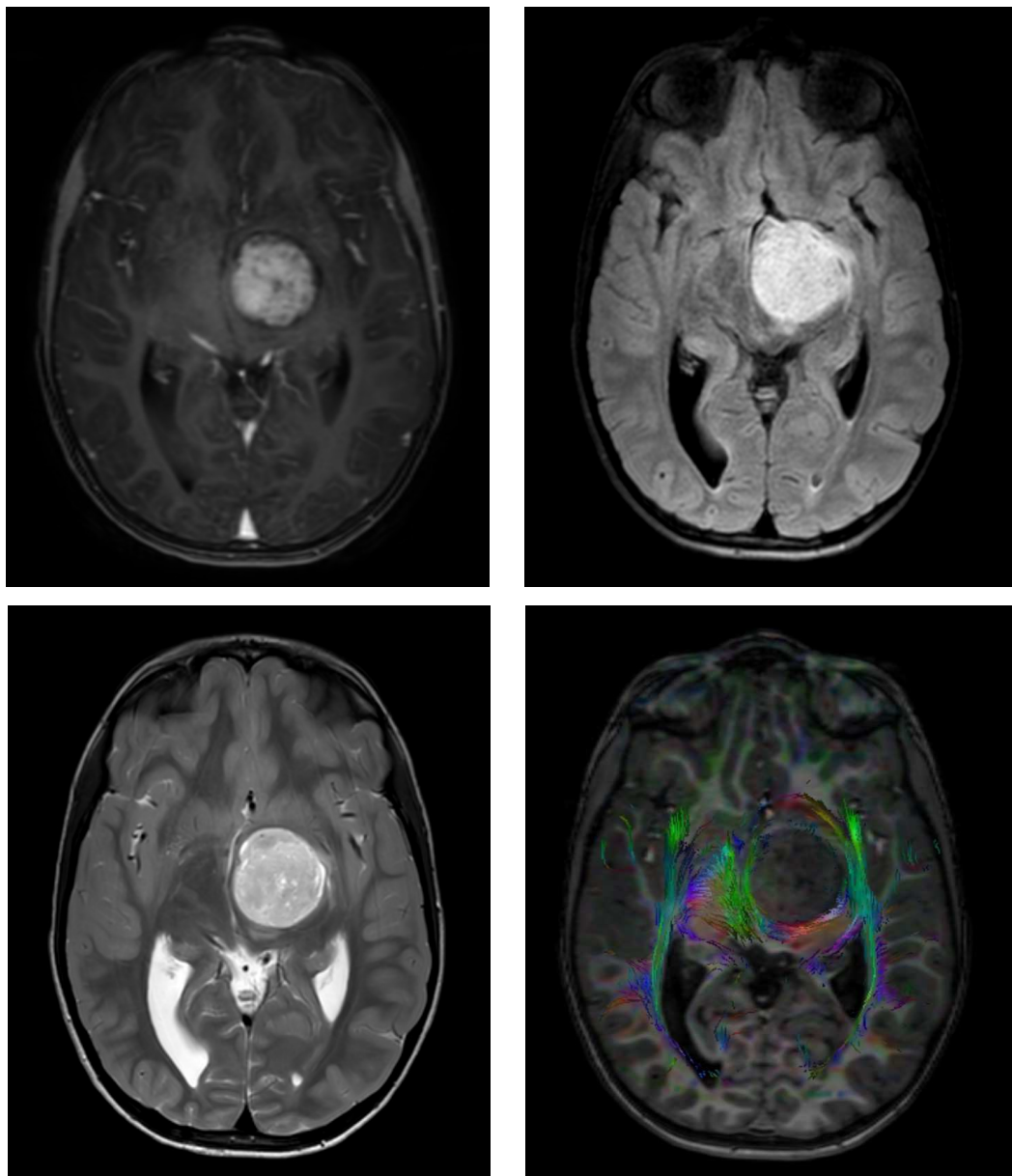


Figure 17-20. Paziente 3: sintomatologia all'esordio caratterizzata da emisindrome motoria destra, con un lieve deficit di forza agli arti superiore ed inferiore (4/5 della scala MRC) e con difficoltà nei movimenti fini della mano; riscontro, alla RM, di una lesione espansiva, interessante il talamo sinistro, il tratto ottico di sinistra e la porzione sinistra del mesencefalo e del ponte.

In alto sequenze T1 pesate senza (a sinistra) e con mezzo di contrasto (a destra); in basso sequenze FLAIR (a sinistra) e T2 pesata (a destra) in cui si osserva la dislocazione antero-laterale di PLIC.

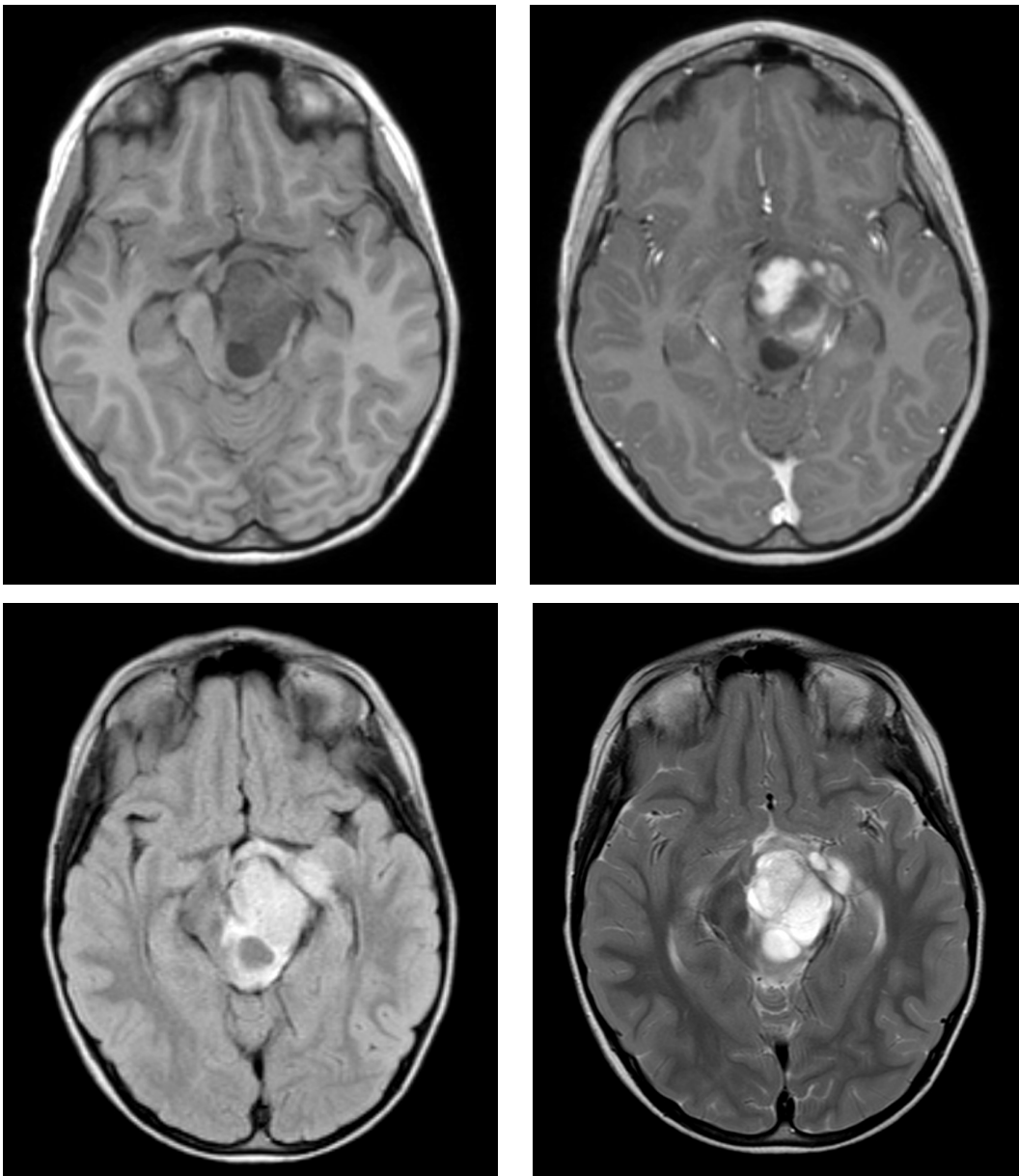


Figure 25-32. Paziente 4: sintomatologia all'esordio caratterizzata da cefalea, quotidiana, gravativa, con intensità generalmente lieve ed esacerbazioni ma senza deficit neurologici; riscontro, alla RM, di una lesione espansiva talamo-capsulare, mesencefalica ed ipotalamo-chiasmatica destra (la paziente presenta miopia, ma non altri deficit del campo visivo).

Figure 25-28: sequenze T1 pesate, con mezzo di contrasto (sezioni assiali a sinistra, sezioni coronali a destra).

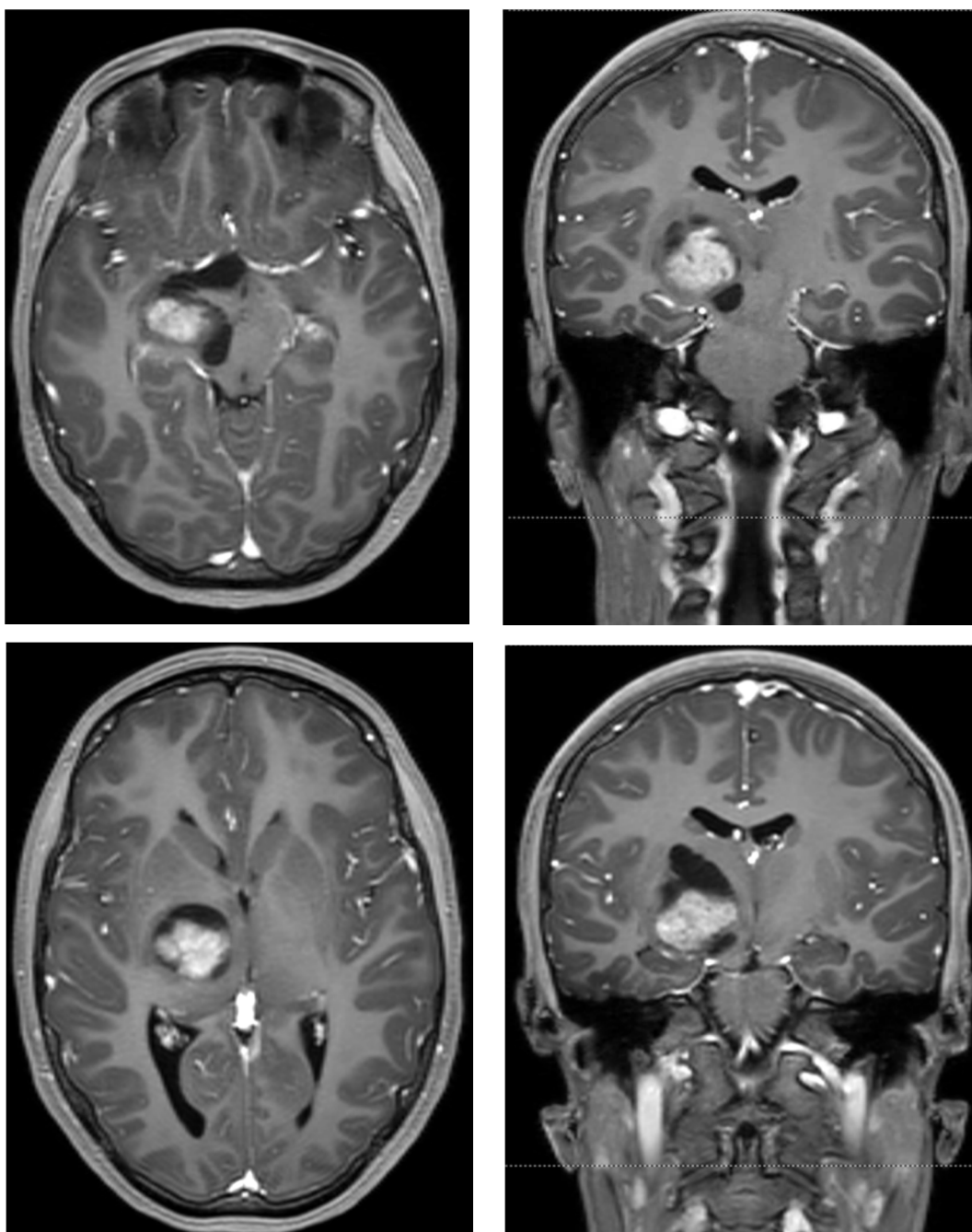


Figure 29-32: in alto a sinistra sequenza pesata in T2 (assiale) nella quale si osserva la dislocazione antero-laterale del PLIC, confermata anche dalla ricostruzione trattografica del CST tramite DTI-FT (sezioni assiali a destra, sezione coronale in basso a sinistra), che riscontra anche la presenza di una ridotta componente deviata posteriormente al tumore, non visibile nella RM T2 pesata.

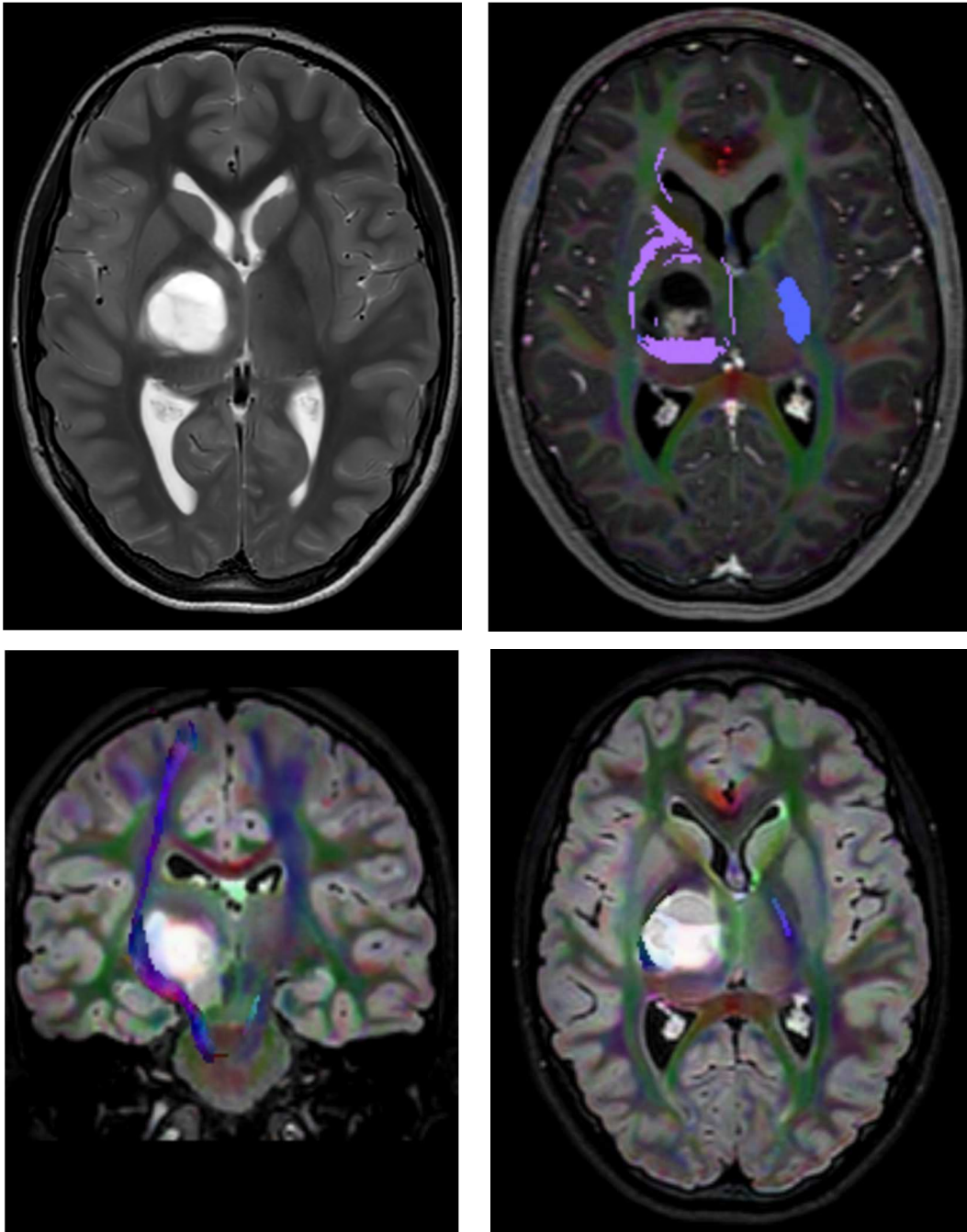


Figure 33-40. Paziente 5: sintomatologia all'esordio caratterizzata da emisindrome motoria sinistra, con un deficit di forza 3/5 della scala MRC all'arto superiore e 4/5 all'arto inferiore (+ lieve paralisi facciale sinistra da deficit del VII nervo cranico di destra); riscontro, alla RM, di una lesione espansiva in sede talamo-peduncolo-mesencefalica destra con struttura solido-cistica, captante mezzo di contrasto e associato idrocefalo triventricolare e trasudazione transependimale (paziente con pregresse lesioni già note da NF1).

Figure 33-36: sequenze T1 pesate, con mezzo di contrasto (sezioni assiali a sinistra, sezioni coronali a destra).

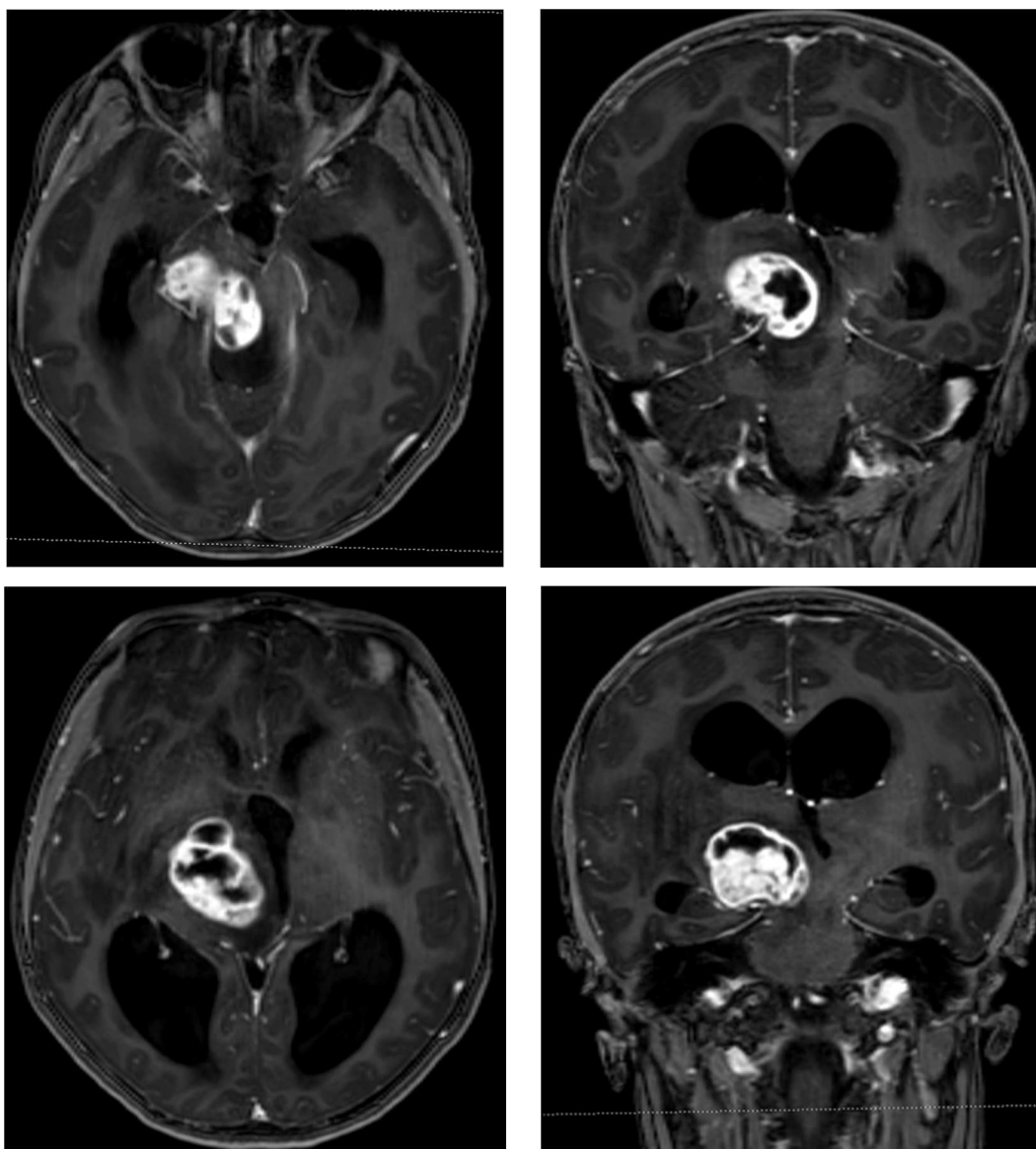


Figure 36-40: in alto a sinistra sequenza pesata in T2 (assiale) nella quale si osserva la dislocazione antero-laterale del PLIC, confermata dalla ricostruzione del CST tramite DTI-FT (in alto a destra, sezione assiale, e in basso, sessione sagittale a sinistra e sessione assiale a destra).

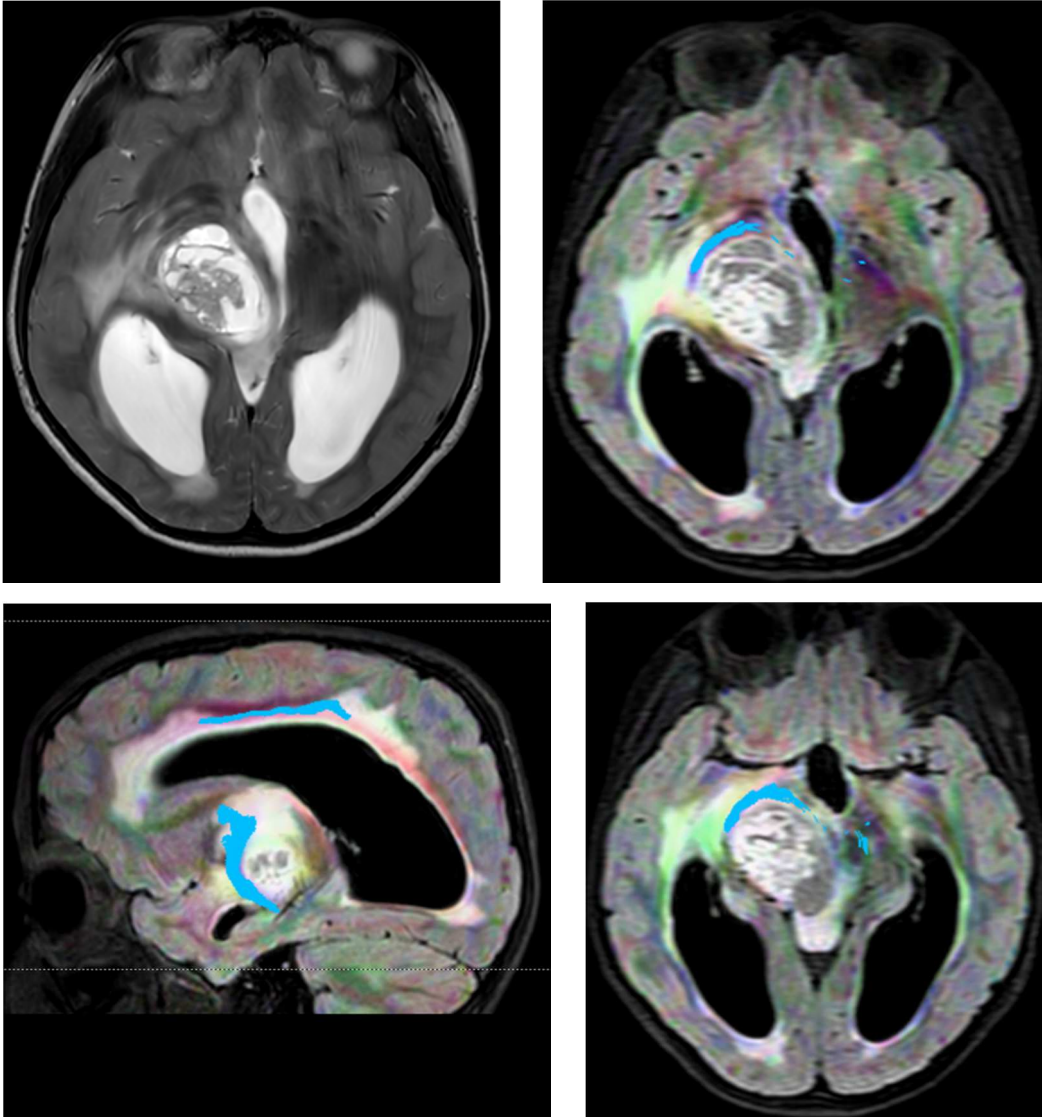
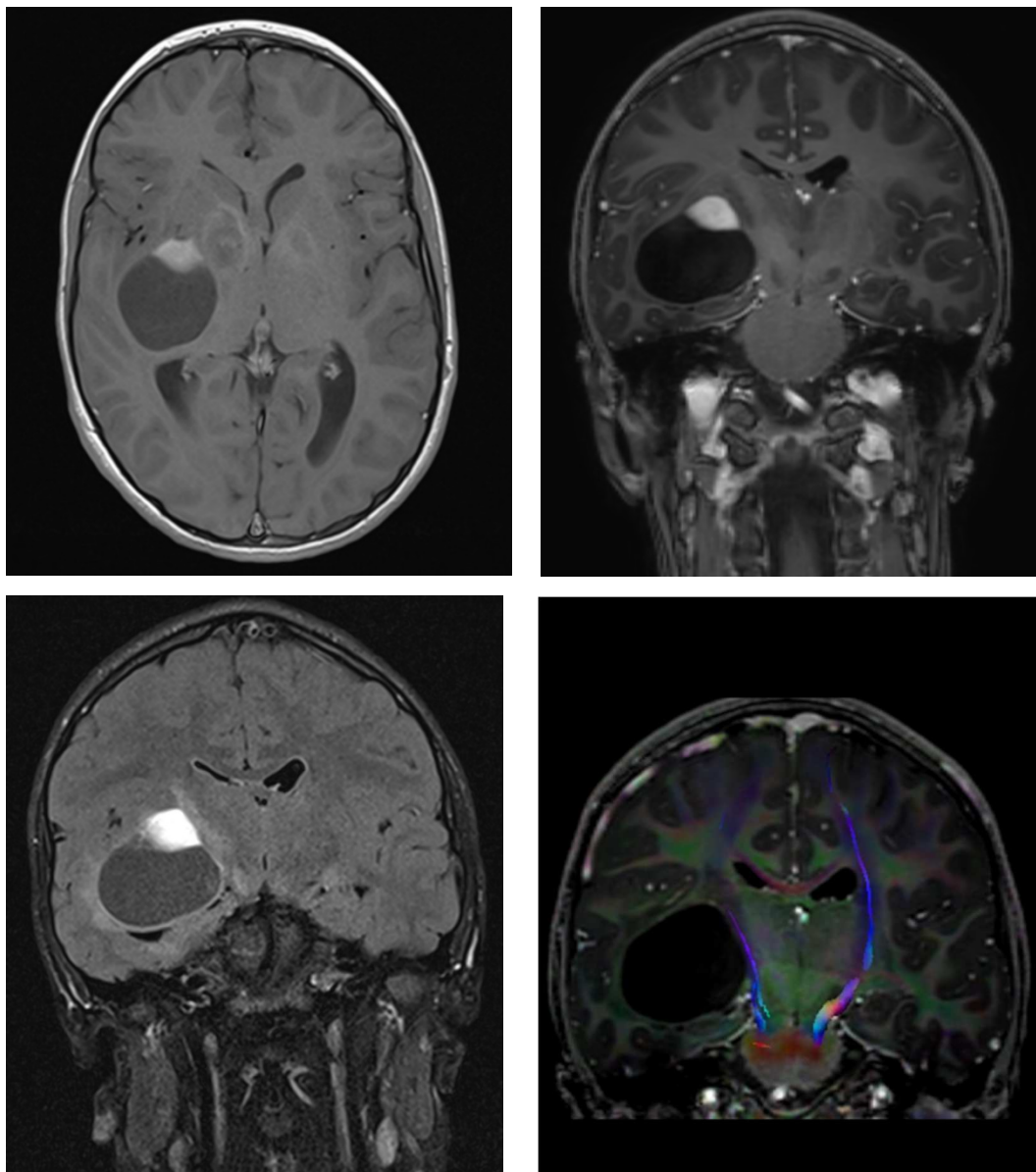
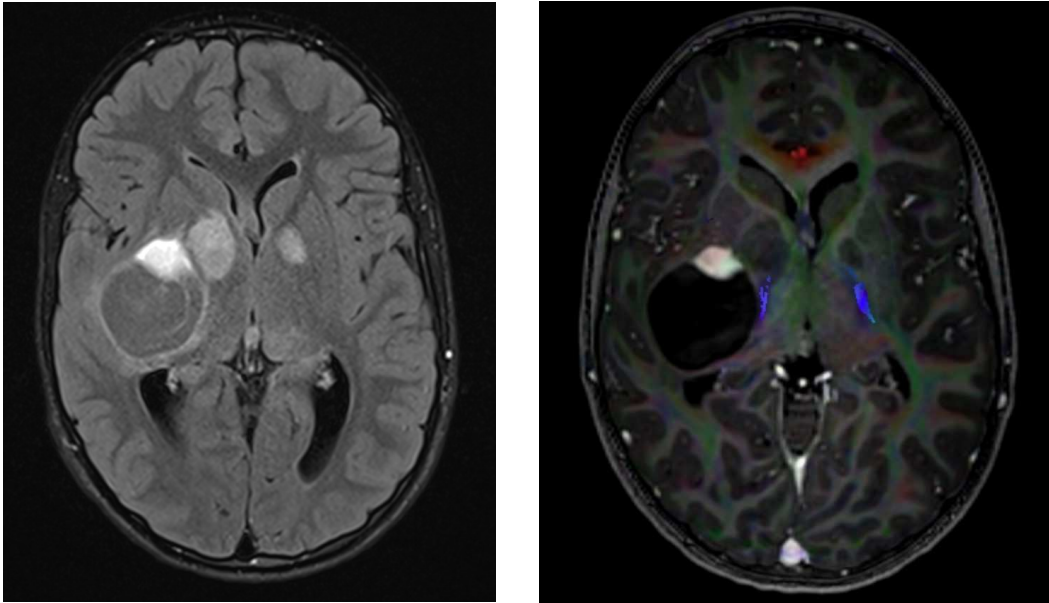


Figure 41-46. Paziente 6: sintomatologia all'esordio caratterizzata da cefalea e vomito a rapida insorgenza senza deficit neurologici; riscontro alla RM di una lesione espansiva nucleo-capsulare destra con componente cistica (paziente con pregresse lesioni già note da NF1).

In alto sequenze T1 pesate (assiale a sinistra, coronale a destra); al centro a sinistra e in basso a sinistra sequenze T2 pesate (rispettivamente coronale e assiale), in cui si osserva la dislocazione mediale del PLIC, confermata dalla ricostruzione del CTS mediante DTI-FT (al centro a destra ed in basso a destra, rispettivamente coronale e assiale).





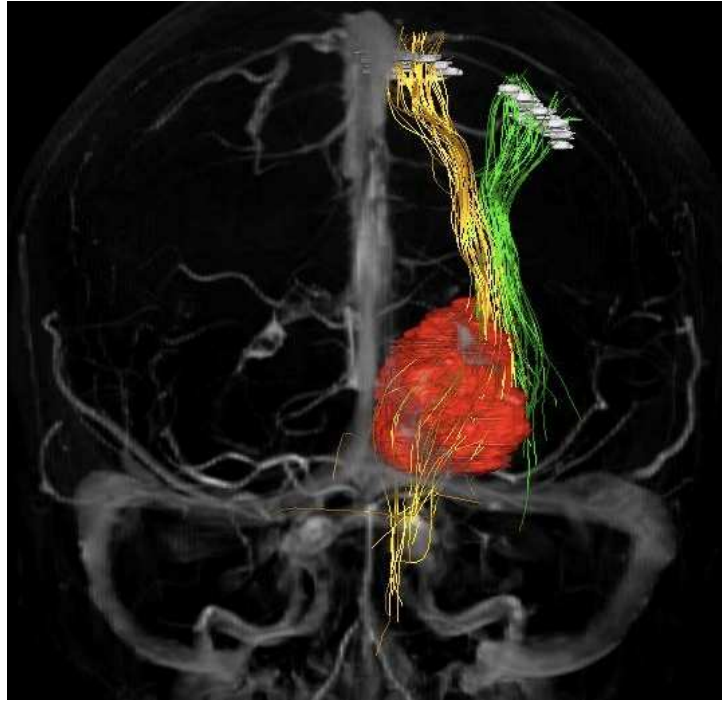
Gli ultimi tre pazienti, i casi più recenti, sono stati sottoposti anche a ricostruzione nTMS-based del CST: sono tutti e tre di sesso femminile, di età di 12, 13 e 11 anni, con tumori talamici (rispettivamente due talamo-peduncolari e un talamico puro), localizzati nell'emisfero destro.

È stato ottenuto il consenso scritto da parte dei genitori, per lo svolgimento di tale esame. L'esame è stato ben tollerato da tutti i soggetti, senza l'insorgenza di complicanze che ne potessero causare la sospensione.

Nel soggetto 4 (femmina di 12 anni, tumore talamo-peduncolare destro) le mappe corticali di mano e piede hanno prodotto due fasci ben rappresentati, dislocati dal tumore rispettivamente antero-lateralmente e posteriormente alla lesione.

Figure 47-49. Paziente 4: ricostruzione nTMS-based del CST per il piede (in giallo) e la mano (in verde); proiezione anteriore, laterale e posteriore.





Nel soggetto 5 (femmina di 13 anni, tumore talamo-peduncolare destro in NF1) le mappe corticali hanno prodotto un fascio ben rappresentato per la mano dislocato in sede antero-laterale rispetto alla lesione, mentre è stato ricostruito un esile fascio dislocato posteriormente relativo all'area motoria del piede.

Figure 50-52. Paziente 5: mappe corticali motorie, ricavate dalla nTMS, per il piede sinistro (a sinistra) e la mano sinistra (a destra).

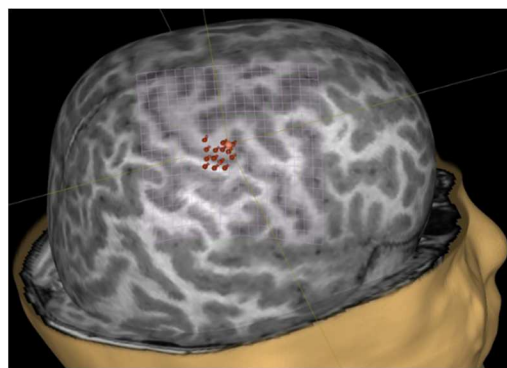
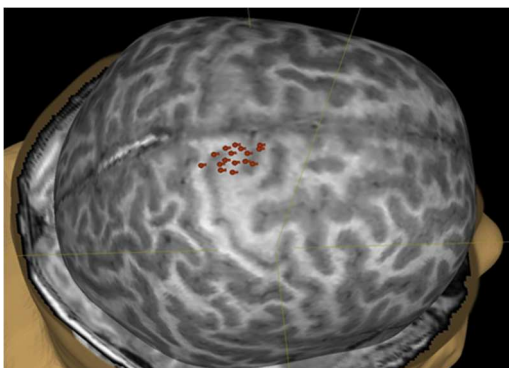
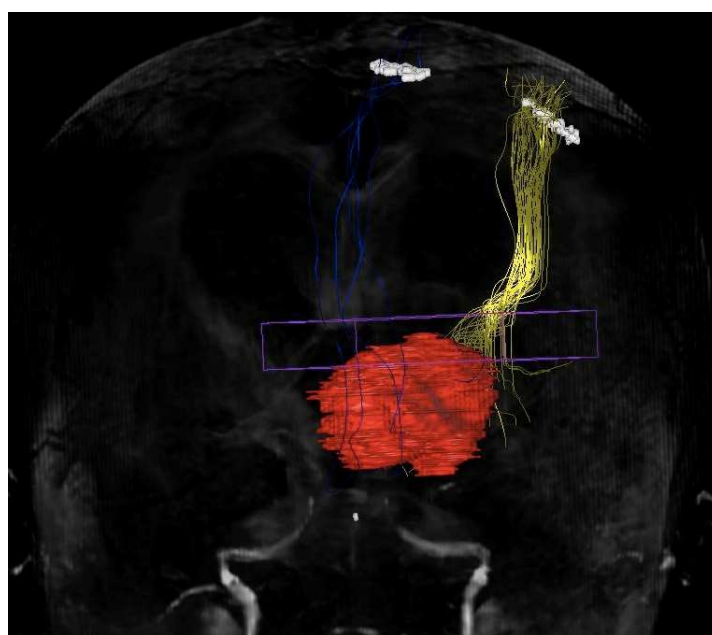
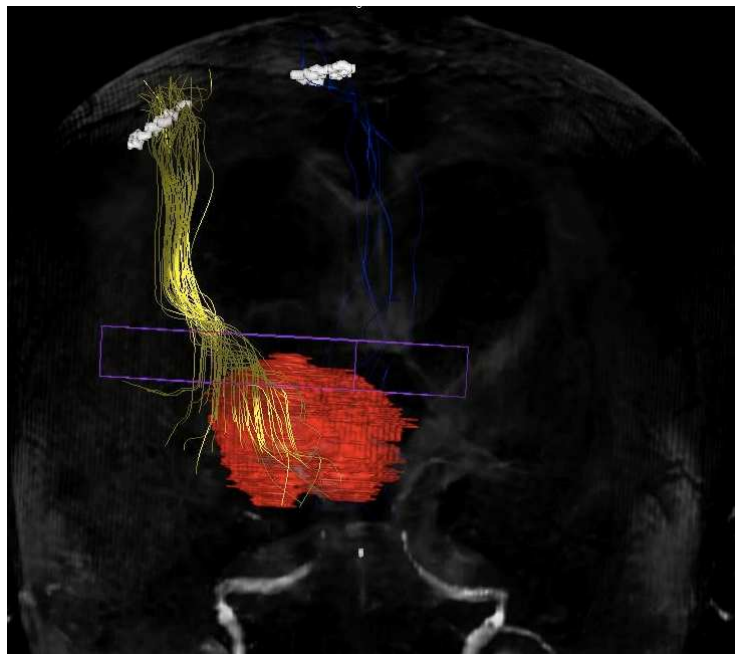


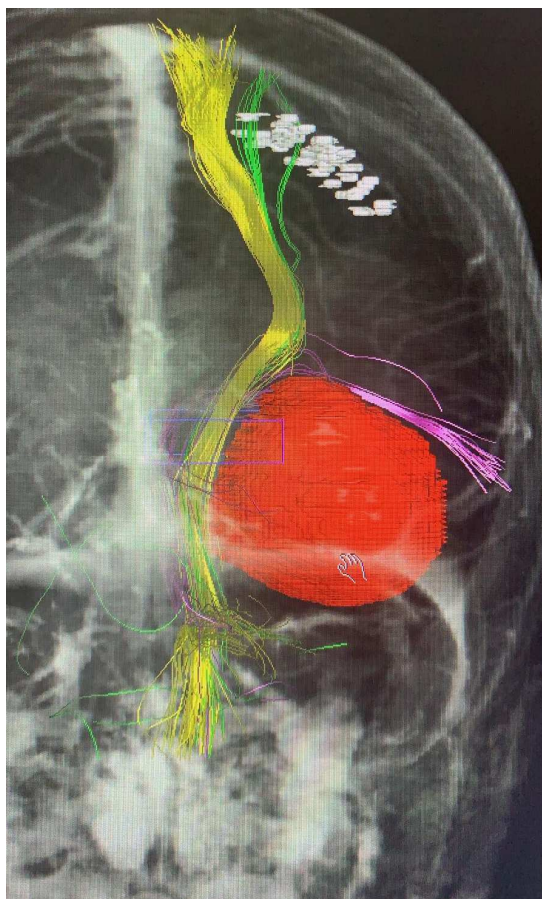
Figure 53-55. Paziente 5: ricostruzione nTMS-based del CST per il piede (in blu) e la mano (in giallo), a partire dalle mappe corticali motorie sopra riportate; proiezione anteriore e posteriore.



Nel soggetto 6 (femmina di 11 anni, tumore talamico puro destro in NF1) le mappe corticali di mano e piede hanno prodotto due fasci ben rappresentati dislocati medialmente rispetto alla lesione.

Figure 56-58. Paziente 6: ricostruzione nTMS-based del CST per il piede (in giallo) e la mano (in verde); proiezione laterale destra, laterale sinistra e posteriore.





I soggetti 4 e 6 erano neurologicamente integri, mentre il soggetto 5 aveva un'emi-paresi sinistra, con deficit di forza di 3/5 della scala MRC per l'arto superiore e 4/5 per l'arto inferiore, oltre a una lieve paralisi facciale sinistra da deficit del VII nervo cranico di destra.

In tutti i casi, le ricostruzioni nTMS-based hanno fornito informazioni aggiuntive e più accurate rispetto alla localizzazione anatomica del braccio posteriore della capsula interna visualizzato nelle sequenze RM T2 pesate e rispetto al decorso del CST visualizzato nella trattografia DTI-FT.

Le mappe corticali e le ricostruzioni del CST basate sulla nTMS sono state utilizzate per la programmazione dell'approccio chirurgico e per offrire un quadro completo del bilancio rischi-benefici dell'intervento alle famiglie.

6.3. Resezione del tumore

Nessun paziente è giunto alla nostra attenzione dopo avere effettuato precedenti trattamenti chirurgici od oncologici e nessun paziente è stato sottoposto a terapia neoadiuvante.

I due pazienti con idrocefalo ostruttivo sono stati sottoposti ad intervento di derivazione ventricolare esterna (DVE) prima dell'operazione, poi convertita in derivazione ventricolo-peritoneale (DVP) dopo l'asportazione della lesione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'intervento chirurgico con intento curativo, al fine di ottenere la rimozione del maggior volume tumorale possibile, nel rispetto delle strutture nervose nobili, ossia il PLIC con il CST, i nervi cranici, il tratto ottico e le arterie del circolo di Willis. Sono state eseguite, in totale, 7 procedure di asportazione microchirurgica su 6 pazienti, poichè un paziente ha richiesto un secondo intervento a distanza di 15 mesi per recidiva del tumore.

L'approccio chirurgico è stato guidato dalle immagini di RM T2 pesate, per la localizzazione di PLIC, dalla trattografia, per la ricostruzione del CST in relazione al tumore e, nei tre casi più recenti, dalla ricostruzione del CST su base nTMS.

L'asportazione è stata guidata dalla neuronavigazione e dal controllo dei potenziali evocati, anche con stimolazione diretta delle fibre nervose, per identificare intraoperatoriamente il CST.

Nell'83% dei casi (5 pazienti su 6) è stata utilizzata la neuronavigazione con sistema ottico o magnetico per la programmazione del lembo e dell'accesso chirurgico e la navigazione intraoperatoria durante l'asportazione della massa tumorale.

Per il primo caso della nostra serie non sono disponibili i dati in merito alla neuronavigazione.

Nei cinque casi più recenti della serie è stato utilizzato il monitoraggio intraoperatorio dei potenziali evocati, con stimolatore monopolare, per la localizzazione del CST. Il primo caso è stato operato senza il monitoraggio intraoperatorio, poichè lo strumentario non era ancora disponibile all'epoca nella nostra sala operatoria. In tutti questi casi, sono stati monitorati i PESS ed i PEM degli arti superiore ed inferiore, in un caso su cinque anche i nervi cranici e i potenziali acustici (BAER), per la

grande estensione della lesione al mesencefalo e al ponte, e in un altro caso i potenziali visivi (PEV flash), per via della compressione e della dislocazione del chiasma ottico da parte del tumore. In tutti e cinque i casi al termine dell'asportazione è stato registrato un calo significativo dei potenziali motori (PEM), mentre le altre risposte si sono mantenute stabili.

La stimolazione monopolare intraoperatoria ha confermato la localizzazione di CST ed i suoi rapporti con il letto tumorale rispetto a quanto individuato nelle ricostruzioni trattografiche da RM DTI-FT o da nTMS.

Nel 33% dei casi (2 pazienti su 6) è stata raggiunta un'asportazione macroscopicamente radicale (GTR, *gross total resection*), mentre nel 67% dei casi (4 pazienti su 6) è stata ottenuta un'asportazione subtotale (> 90%) della lesione espansiva (STR, *subtotal resection*).

Il volume tumorale medio residuo dopo l'asportazione è stato di 1,2 cc (con range 0-2,8 cc), ovvero il 5,2% del volume tumorale iniziale, così come misurato dalla RM precoce post-operatoria (sequenze pesate in T1, con mezzo di contrasto), eseguita entro 24 ore dall'intervento.

L'approccio chirurgico utilizzato è stato transsilviano nel 67% dei casi (in 4 pazienti su 6) e transcorticale temporale nel 33% dei casi (in 2 pazienti su 6).

Tabella 3. Approccio chirurgico ed estensione della resezione.

Paziente	Approccio	Navigazione	Monitoraggio	EOR
1	Trans-silviano	n.d.	No	STR
2	Trans-silviano	Sì	PEM, PESS	STR
3	Trans-silviano	Sì	PEM, PESS, BAER	(PR) STR
4	Trans-silviano	Sì	PEM, PESS, PEV	GTR
5	Transtemporale	Sì	PEM, PESS	STR
6	Transtemporale	Sì	PEM, PESS	GTR

6.3.1. Approccio transsilviano

Nell'67% dei pazienti è stato utilizzato l'approccio transsilviano, per un totale di 5 procedure chirurgiche. Tale procedura prevedeva l'ampia dissezione della scissura silviana, con la fenestrazione della cisterna ottico-carotidea e l'esposizione dell'insula. Il 75% delle lesioni era localizzato a sinistra, il 25% a destra. L'asportazione è stata classificata come sub-totale nel 75% dei casi e come radicale nel 25% dei casi. Un paziente è stato operato due volte utilizzando la stessa traiettoria chirurgica, a causa di una recidiva 15 mesi dopo la prima chirurgia, con asportazione prima parziale e poi sub-totale.

In 3 pazienti su 4 si è fatto ricorso al monitoraggio intraoperatorio dei PESS e PEM, in un caso con monitoraggio anche dei nervi cranici e dei BAER, in un altro dei PEV flash. In tutti questi casi è stato utilizzato anche il mappaggio intraoperatorio, con stimolatore monopolare, in modo tale da identificare il passaggio del CST.

Nel 50% dei casi il CST era dislocato posteriormente al tumore, secondo la RM pesata in T2 (in un caso confermato anche dalla trattografia), nel 25% dei casi aveva una componente posteriore ed una antero-laterale in base alla DTI-FT e alla nTMS, nel restante 25% dei casi era dislocato antero-lateralmente, secondo la RM pesata in T2. In tutti i casi la stimolazione monopolare dei potenziali, in sede di intervento, ha evocato risposte dal CST nelle sedi identificate dagli studi radiologici preoperatori.

6.3.2. Approccio transcorticale transtemporale

Nei due casi più recenti è stato usato l'approccio transcorticale transtemporale T1-T2, con apertura del corno temporale del ventricolo laterale. Le lesioni erano lateralizzate a destra e l'asportazione è risultata sub-totale in un caso, con residuo alla RM post-operatoria di 1,2 cc, e radicale nell'altro. È stato utilizzato il monitoraggio intraoperatorio dei PESS e PEM e la stimolazione monopolare per la localizzazione

del PLIC, del CST e del peduncolo cerebrale; la stimolazione intraoperatoria ha confermato la localizzazione del CST individuata nelle ricostruzioni DTI-FT e nTMS-based.

Figure 59-62. Paziente 4: approccio transilviano – GTR; confronto tra immagini RM T1 pesate con mezzo di contrasto, pre- (in alto) e post-operatorie precoci (in basso), sezioni assiali a sinistra e coronali a destra.

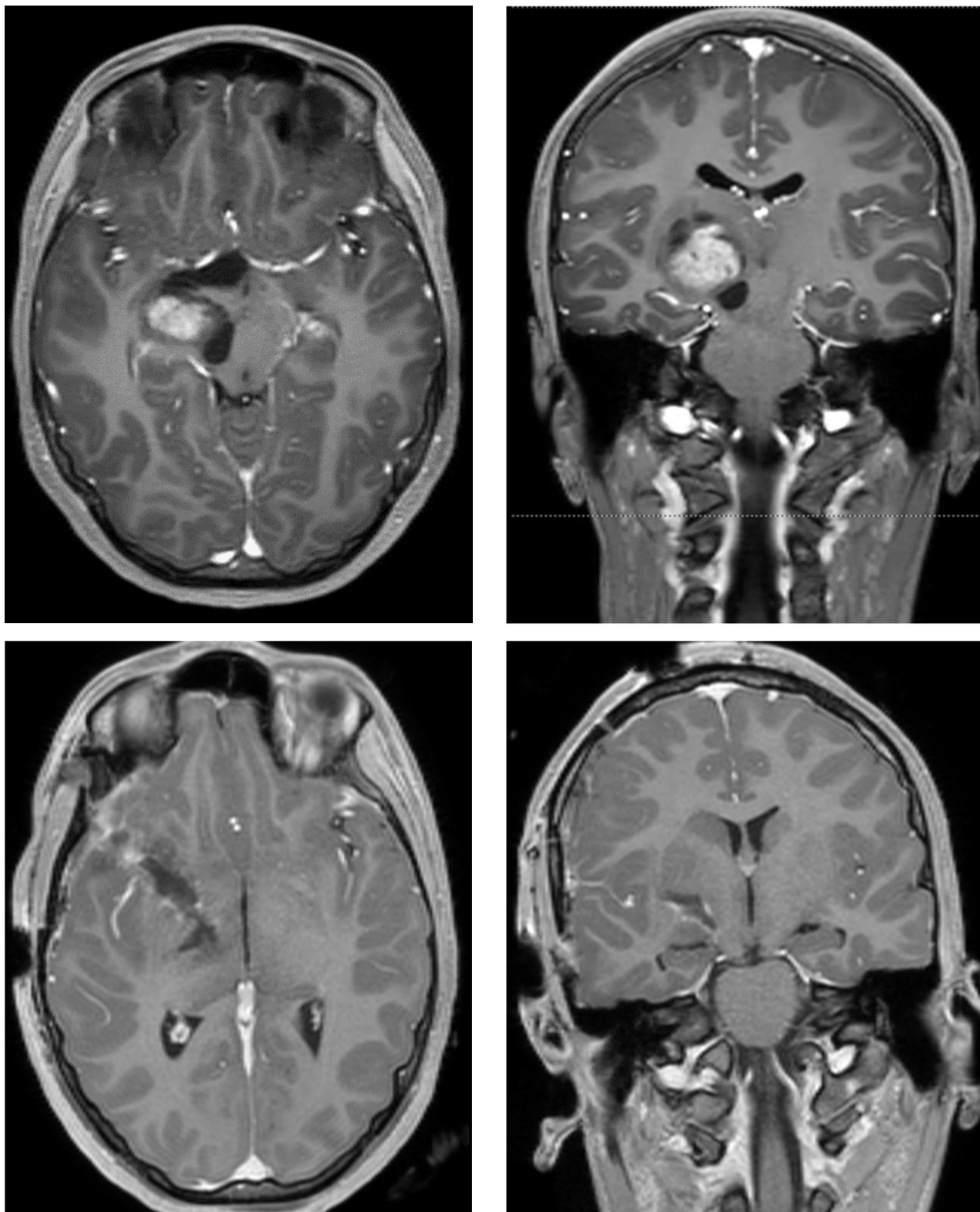
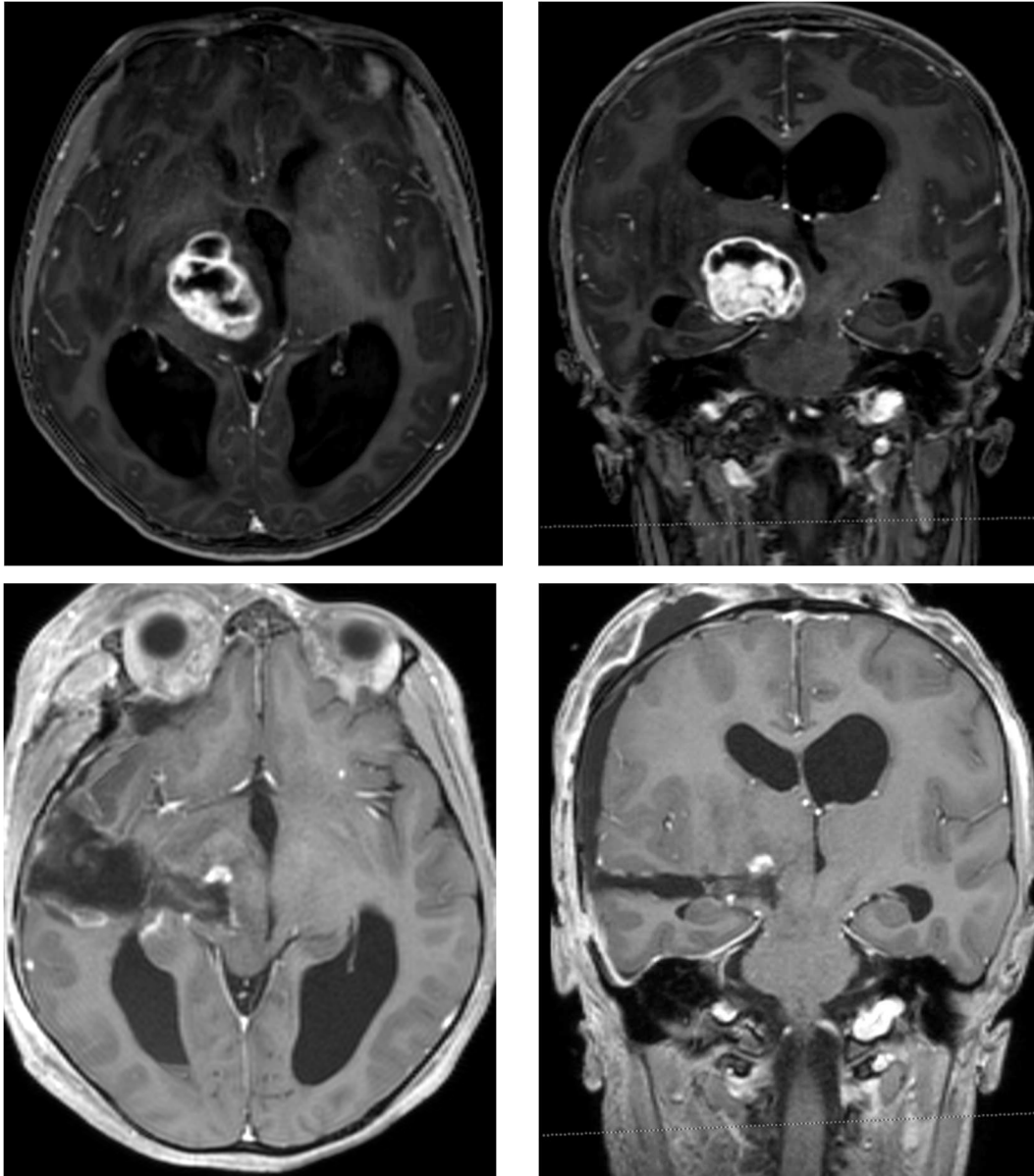


Figure 63-66. Paziente 5: approccio transcorticale transtemporale – STR; confronto tra immagini RM T1 pesate, con mezzo di contrasto, pre- (in alto) e post-operatorie precoci (in basso), sezioni assiali a sinistra e coronali a destra.



6.4. Istologia tumorale

Tutte le lesioni asportate erano neoplasie gliali di basso grado, di cui l'83% (5 casi su 6) astrocitoma pilocitico, di grado I WHO, ed il 17% (1 caso su 6) astrocitoma di basso grado, con diagnosi differenziale tra astrocitoma pilocitico e astrocitoma indeterminato, in un paziente con neurofibromatosi 1. In tutti i casi, l'esame istologico estemporaneo, eseguito in sede di intervento, deponeva a favore di una neoplasia gliale di basso grado, risultato confermato dall'esame istologico definitivo. La caratterizzazione immuno-istotipica in tutti i casi esaminati mostrava MIB1 medio del 5% e p53 negativa, ad eccezione del caso più recente, in cui si è riscontrata una positività (non clonale) di p53, in rare cellule neoplastiche, oltre che una positività di ATRX (presente anche in un altro caso) e H3K27M.

6.5. Decorso neurologico post-operatorio e follow up

Tutti i pazienti hanno seguito un follow up clinico e radiologico, concordato multidisciplinariamente con i colleghi neuroradiologi, oncologi pediatrici e riabilitatori. Nei 5 casi sottoposti a monitoraggio intraoperatorio, al termine dell'asportazione, è stato registrato un calo, più o meno significativo, dei PEM, mentre le altre risposte si sono mantenute stabili nel corso della procedura; per questo in alcuni casi è stato necessario l'inserimento del paziente in un programma di riabilitazione neuromotoria intensiva subito dopo l'intervento, in accordo con i colleghi fisioterapisti.

Tutti i pazienti che all'esordio presentavano emiparesi spastica (pazienti 1, 2, 3, 5) hanno migliorato, o mantenuto stabile, la gravità del loro deficit neurologico dopo l'intervento e un adeguato ciclo di riabilitazione neuromotoria.

Due pazienti su 4 (pazienti 2 e 5), che presentavano una moderata emiparesi, sono andati incontro ad un miglioramento del quadro motorio nel post-operatorio, con forza 4/5 della scala MRC rispetto ai 3/5 iniziali. In particolare, il paziente 5 ha mostrato dapprima un peggioramento dell'emiparesi sinistra, con plegia distale della

mano e del piede, successivamente regredita grazie alla fisioterapia e con progressivo miglioramento rispetto alla sintomatologia presentata all'ingresso.

Anche il paziente 3, sottoposto due volte ad intervento chirurgico, per recidiva del residuo tumorale noto, ha presentato un peggioramento post-operatorio dell'emisindrome motoria destra, progressivamente regredita e migliorata nel corso della degenza grazie ad un programma di fisioterapia, pur mantenendo infine una lieve emiparesi, con forza 3/5 della scala MRC; ha sviluppato inoltre un deficit completo del III nervo cranico di sinistra da manipolazione chirurgica.

Il paziente 4, che all'esordio si presentava solamente con cefalea senza deficit neurologici, dopo l'intervento di asportazione radicale del tumore, ha presentato una modesta emiparesi dell'emisoma di sinistra con spianamento della rima orale, plegia completa dell'arto superiore e paresi dell'arto inferiore (3/5 della scala MRC), progressivamente migliorata con la fisioterapia. L'intervento si è svolto senza complicanze intraoperatorie, però durante la fase finale di asportazione si è registrato un marcato calo dei PEM. Su valutazione dei colleghi fisiatrici, si è posta indicazione a fisioterapia per riabilitazione motoria, che la paziente ha svolto quotidianamente con graduale miglioramento dei sintomi. Al follow-up attuale di 18 mesi dall'intervento presenta un'emiparesi lieve (4/5 della scala MRC) con deambulazione autonoma e mantenimento del Mingazzini I.

Il paziente 6, che all'ingresso si presentava solo con cefalea e vomito, senza deficit neurologici, è rimasto neurologicamente invariato rispetto all'esordio, con solo un minimo deficit stenico all'arto superiore sinistro, regredito spontaneamente senza necessità di un percorso riabilitativo fisioterapico.

Nessun paziente è stato sottoposto a terapie adiuvanti. Un solo paziente (paziente 3) ha presentato recidiva di malattia dopo la prima asportazione parziale. Dopo 15 mesi dal primo intervento, il paziente ha iniziato a manifestare un lento e progressivo peggioramento delle condizioni cliniche, con astenia dell'emisoma destro (4/5 della scala MRC), difficoltà nei movimenti fini della mano e anche nella deambulazione (marcia difficoltosa con lieve instabilità); è stato quindi sottoposto ad un secondo intervento di asportazione (questa volta subtotale) utilizzando lo stesso approccio transilviano. Nel post-operatorio, ha mostrato un peggioramento della sintomatologia all'ingresso, con l'arto superiore deficitario, soprattutto ai movimenti

di flessione-estensione dell'avambraccio e ai movimenti fini della mano, e l'arto inferiore con marcata ipostenia generalizzata (1/5 della scala MRC); persisteva il deficit del III nervo cranico di sinistra.

Allo stato attuale, tutti i 6 pazienti dello studio si presentano con residuo di malattia stabile oppure liberi da malattia. Il follow up clinico e radiologico medio è di 52 mesi (con range 6-120 mesi).

Tabella 4. Follow up neurologico e radiologico.

Paziente	Stato neurologico	Terapie adiuvanti	Follow-up	Stato di malattia
1	Migliorato	No	120 mesi	Residuo stabile
2	Migliorato	No	90 mesi	Residuo stabile
3	Deficit III n.c.	No	62 mesi	Residuo stabile
4	Emiparesi lieve	No	18 mesi	Libero da malattia
5	Migliorato	No	16 mesi	Residuo stabile
6	Migliorato	No	6 mesi	Libero da malattia

7. DISCUSSIONE

È stata analizzata una serie chirurgica di 6 pazienti, di età pediatrica, sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione di tumore talamico presso l'U.O.C. di Neurochirurgia Pediatrica dell'Azienda Ospedale Università di Padova, dal 2008 al 2021. Il rapporto F:M è di 2:1 e l'età media alla diagnosi di 9,8 anni (con range 6-13 anni). Tutti i pazienti presentavano un tumore talamico unilaterale, di cui cinque talamo-peduncolari ed un talamico puro, il 50% con localizzazione a sinistra ed il 50% con localizzazione a destra (in accordo con i dati della letteratura, che non rivelano una prevalenza nella lateralizzazione²²).

Il quadro neuroradiologico era compatibile con un astrocitoma pilocitico: l'imaging mostrava, infatti, una lesione espansiva unica, solido-cistica, con enhancement periferico (a livello della componente solida) in tutti i casi, di cui 2 con associato idrocefalo. Dai dati della letteratura emerge che la maggior parte dei tumori talamici sono gliomi di basso grado, tipicamente astrocitomi pilocitici di grado I WHO, non correlati a neurofibromatosi⁴⁰, eppure nella nostra serie ben 2 pazienti su 6 hanno sviluppato il tumore nel contesto di un quadro di NF1: di questi due pazienti, uno presentava idrocefalo e multiple lesioni.

L'istologia è stata confermata all'esame istologico del campione tumorale nell'83% dei casi (5 pazienti su 6), mentre nel 17% dei casi il tumore è stato classificato come astrocitoma pilocitico di grado I WHO/astrocitoma indeterminato.

Essendo per la maggior parte tumori di basso grado, presentano una crescita lenta e focale senza carattere infiltrante; possono però dislocare e/o deformare le strutture circostanti, tra cui il fascio cortico-spinale, spiegando così la tipica sintomatologia d'esordio, caratterizzata da deficit motori controlaterali alla lesione. I sintomi motori sono predominanti soprattutto nei tumori talamo-peduncolari, mentre nei tumori talamici puri prevalgono i sintomi da ipertensione endocranica (cefalea con o senza vomito). La maggior parte dei pazienti presentati nella nostra serie chirurgica aveva un tumore talamo-peduncolare (5 pazienti su 6); di questi, 4 su 5 si sono presentati all'esordio con moderata emiparesi spastica progressiva, controlaterale alla lesione tumorale (definita anche sindrome talamo-peduncolare dell'infanzia,

come presentato nelle altre serie in letteratura^{22, 30, 37, 39, 40, 71}), in un caso distonica, in 2 casi accompagnata da paralisi del VII nervo cranico. Inaspettatamente, un caso su 5 ha esordito con cefalea, come unico sintomo di tumore talamo-peduncolare. Il sesto caso era un tumore talamico puro, con localizzazione a destra, esordito con cefalea e vomito, cioè sintomi da ipertensione endocranica, ma senza deficit neurologici.

La dislocazione di PLIC rispetto al tumore, valutata alla RM pesata in T2, è risultata così suddivisa: 33% posteriore (2 pazienti su 6), 50% antero-laterale (3 pazienti su 6) e 17% mediale (1 paziente su 6).

Mediante la tecnica di indagine DTI-FT è stato possibile ricostruire il fascio cortico-spinale e studiarne il displacement in 4 pazienti su 6: in 2 pazienti veniva dislocato in sede antero-laterale (con una ridotta componente posteriore in uno di questi), in 1 paziente in sede posteriore e in 1 paziente in sede mediale.

3 pazienti hanno eseguito studio nTMS al fine di ottenere la rappresentazione grafica delle mappe corticali e delle vie di conduzione delle funzioni motorie.

Nel 100% dei casi, la ricostruzione 3D del CST, mediante DTI-FT e nTMS, ha confermato la localizzazione anatomica del PLIC, come visualizzato in T2, ad eccezione di un caso, con una piccola componente del CST dislocata posteriormente, oltre che antero-lateralmente, che però non risultava visibile alla RM pesata in T2.

Tutti i pazienti sono stati operati in elezione, con intento curativo. L'83% dei casi è stato sottoposto ad intervento chirurgico in tempo unico, il 17% ha subito un reintervento su recidiva di malattia: un paziente, dopo il primo intervento di asportazione parziale, è stato infatti sottoposto ad un secondo intervento per recidiva del tumore, con asportazione questa volta sub-totale.

L'approccio transsilviano è stato adottato nell'67% dei casi e l'approccio transtemporale nel 33%, permettendo nel 100% dei casi l'asportazione di più del 90% della neoplasia (nel 33% dei casi è stata ottenuta una GTR e nel 67% una STR), con mortalità dello 0% e morbidity relativa alla chirurgia minima. I volumi tumorali pre- e post-operatori sono stati misurati tramite procedura di segmentazione semiautomatica su imaging di RM pre- e post-operatoria. Dopo l'asportazione della lesione, il volume tumorale medio residuo è stato di 1,2 cc (con range 0-2,8 cc), corrispondente al 5,2% del volume tumorale iniziale (23 cc, con range 12,7-36,6 cc).

5 pazienti sono stati sottoposti a neuronavigazione e monitoraggio elettrofisiologico intraoperatorio, al fine di preservare la funzionalità dei nervi cranici, delle vie motorie e delle vie sensitive.

2 pazienti presentavano anche idrocefalo triventricolare, ma nessuno ha necessitato di un trattamento d'urgenza dell'ipertensione endocranica, diversamente da quanto presentato dalle serie di Baroncini e Cinalli^{39, 41}. In questi pazienti l'idrocefalo è stato trattato mediante il posizionamento di una DVE prima dell'intervento, poi convertita in DVP dopo l'asportazione chirurgica della lesione tumorale.

Per quanto riguarda il decorso post-operatorio, i 4 pazienti che all'esordio presentavano un'emiparesi spastica hanno mostrato un quadro neurologico stabile o migliore dopo l'intervento e un adeguato ciclo di riabilitazione neuromotoria; questo si è rivelato necessario in alcuni casi, visto il peggioramento transitorio della sintomatologia iniziale, con decorso parzialmente risolutivo, raggiungendo in tutti i casi il recupero dell'autonomia nelle ADL e della deambulazione autonoma e portando ad un quadro clinico stabile o migliore rispetto al pre-operatorio. Di questi, un paziente ha sviluppato, però, una paralisi completa del III nervo cranico di sinistra da manipolazione chirurgica.

Dei pazienti presentatisi all'esordio con sintomi da ipertensione endocranica, uno si è mantenuto neurologicamente invariato (con minimo deficit stenico all'arto superiore sinistro, regredito spontaneamente senza necessità di un percorso riabilitativo fisioterapico), mentre l'altro ha sviluppato una lieve emiparesi, progressivamente migliorata grazie alla fisioterapia.

Nessun paziente è stato sottoposto a chemio o radioterapia, né come terapia neoadiuvante né come terapia adiuvante.

Il follow up clinico medio è stato di 52 mesi, con range 6-120 mesi. 5 pazienti su 6 hanno presentato residuo stabile o assenza di malattia ai controlli radiologici dopo il primo intervento di asportazione; la recidiva post-chirurgica si è verificata in un solo caso, che è stato trattato di nuovo chirurgicamente con successiva stabilità ai controlli clinici e radiologici post-operatori.

La serie chirurgica da noi analizzata porta pertanto ulteriori evidenze riguardo l'utilità del trattamento chirurgico con intento curativo nei tumori talamici con istologia di basso grado; nessun paziente ha infatti necessitato di terapie adiuvanti dopo

la chirurgia e al follow-up attuale il 100% dei pazienti si trova con residuo stabile o libero da malattia. Nei tumori di basso grado il nostro avviso, in accordo anche con la letteratura, è di considerare la chirurgia come trattamento di scelta, anche per le recidive⁴¹. L'intento iniziale dell'atto chirurgico è sempre di asportazione macroscopicamente radicale, tuttavia, in base all'anatomia intraoperatoria ed alle informazioni ricavate dalla neuronavigazione e dal monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, si può decidere di sospendere la resezione al momento più opportuno. La programmazione pre-operatoria e la scelta della via di accesso al tumore sono di fondamentale importanza per l'ottenimento del miglior risultato finale; la traiettoria chirurgica è stata scelta in base ai rapporti tra il tumore, il braccio posteriore della capsula interna e il tratto cortico-spinale, grazie alle ricostruzioni 3D prodotte dalla DTI-FT, che si sono rivelate necessarie per comprendere l'esatta distribuzione e deformazione del fascio^{6, 40, 101}.

L'introduzione della nTMS, su RM 3 Tesla, ha portato un ulteriore aiuto nella ricostruzione della distribuzione dei fasci cortico-spinali a partire dalle mappe corticali motorie e quindi nella scelta dell'approccio chirurgico. L'integrazione del mapping motorio della nTMS nella ricostruzione dei fasci cortico-spinali permette, rispetto alla trattografia anatomica da DTI, una maggiore precisione nella ricostruzione del fascio, anche nelle sue componenti in stretta contiguità con il tumore e in presenza di edema peri-tumorale. Lo studio con la nTMS è inoltre importante per comprendere meglio i benefici e i rischi della chirurgia e spiegarli con maggior chiarezza alle famiglie dei pazienti¹¹³. Con alcune accortezze riguardo l'adattamento del macchinario alle misure dei bambini, il mantenimento della loro attenzione e l'affaticabilità, non abbiamo riscontrato problematiche nello svolgimento dei mapping e non si sono manifestati effetti collaterali di alcun tipo. Secondo l'ultima revisione sistematica della letteratura¹⁶⁷, questa è la prima serie di tumori talamici pediatrici, in cui è stata applicata la nTMS nello studio pre-operatorio della disposizione dei fasci cortico-spinali.

Nei casi della nostra serie, il CST è risultato deformato antero-lateralmente, posteriormente o medialmente oppure scisso in due componenti, una antero-laterale e una posteriore al tumore, con un'architettura atipica rispetto a quella riportata in letteratura^{6, 41}. Dalla letteratura emerge, infatti, che il CST non è quasi mai deviato

posteriormente, come è stato, invece, riscontrato in ben 2 dei nostri pazienti. Questa diversità di disposizione del fascio cortico-spinale rispetto alla maggioranza dei casi della letteratura sottolinea ancora di più l'importanza di uno studio approfondito, con più metodiche e possibilmente funzionale, come quello utilizzato nei nostri casi più recenti. La variabilità anatomica giustifica quindi la richiesta di un planning chirurgico accurato, sia anatomico che funzionale.

Lo studio della disposizione del CST rispetto alla sede della massa tumorale ha portato alla scelta dell'approccio chirurgico, transilviano o transcorticale transtemporale a seconda dei casi. In tutti i casi è stato scelto il corridoio chirurgico che interferisse il meno possibile con le strutture anatomiche nobili come il talamo e il CST; in nessun paziente l'anatomia ha impedito un approccio chirurgico.

Tra i pazienti in cui si è optato per l'approccio transilviano, due presentavano una dislocazione antero-laterale del CST, con l'elevato rischio di ledere la pathway motoria, rispetto all'approccio transtemporale. I pazienti in esame presentavano, tuttavia, lesioni di grandi dimensioni, con un'ampia distribuzione spaziale anatomica; poiché l'approccio transcorticale transtemporale non avrebbe permesso una resezione radicale, si è optato per l'approccio transilviano che permetteva di accedere più facilmente alla lesione e, in ultima analisi, di asportarla più efficacemente. Uno di questi pazienti, che all'esordio presentava solo cefalea, ha sviluppato nel post-operatorio una lieve emiparesi, progressivamente migliorata grazie a fisioterapia. Nell'immediato post-operatorio è attendibile un modesto peggioramento del quadro neurologico ed in particolare dell'emiparesi, controlaterale al lato del tumore, ma quasi nella totalità dei casi il deficit migliora in maniera significativa durante il follow up. Nella maggior parte dei casi, abbiamo ottenuto una stabilizzazione o un miglioramento del quadro clinico, rispetto ai deficit motori presenti prima dell'intervento chirurgico, probabilmente per la riduzione dell'effetto massa sul talamo e sui fasci motori, come suggerito in letteratura³⁰. Tutti i pazienti hanno migliorato il grado di emiparesi, nonostante permanga un lieve deficit motorio consistente in difficoltà nella motricità fine delle dita o nella marcia falciante.

In considerazione dello stato clinico neurologico e radiologico nel follow up, a medio e lungo termine, dei nostri pazienti, suggeriamo che i benefici di una chirurgia

il più possibile radicale sul controllo della malattia siano maggiori dei rischi di danneggiamento delle strutture nervose eloquenti. Il trattamento chirurgico radicale, o quasi radicale, inoltre, risparmia ai bambini il ricorso a trattamenti adiuvanti chemio- o radioterapici che, allo stato attuale, possono portare sequele permanenti a lungo termine, come endocrinopatie e deficit neurocognitivi^{97, 100}.

8. CONCLUSIONI

Considerata l'istologia dei tumori talamici pediatrici, che sono più frequentemente astrocitomi pilocitici, il trattamento di scelta è l'asportazione chirurgica macroscopicamente radicale che garantisce un'ottima prognosi nel follow-up, anche a lungo termine; la chemioterapia e la radioterapia tradizionali hanno invece un ruolo marginale nel trattamento di queste neoplasie. È mandatorio, però, un accurato planning preoperatorio, che identifichi le relazioni che la lesione instaura con le strutture circostanti, in particolare con PLIC, CST, il nervo oculomotore e il tratto ottico, ma anche con la porzione sana del talamo non coinvolta dal tumore, col fine ultimo di risparmiarle, preservandone la funzione.

La programmazione dell'approccio chirurgico si avvale ora, oltre che della RM tradizionale, della trattografia mediante DTI-FT, per individuare il decorso del CST dislocato dalla lesione tumorale. Nel nostro protocollo di studio dei tumori talamici pediatrici, abbiamo recentemente introdotto la ricostruzione del CST dalle mappe corticali motorie ottenute con lo studio di nTMS. La DTI-FT e lo studio nTMS delle mappe e delle vie motorie sono, pertanto, strumenti indispensabili per guidare la scelta dell'approccio chirurgico più adeguato nei tumori che dislocano le pathways motorie, con il fine di evitare o ridurre la manipolazione chirurgica delle strutture cerebrali coinvolte nel movimento. In base alle informazioni ottenute integrando le diverse metodiche di studio, è stato scelto l'approccio chirurgico più opportuno. L'intervento si svolge con neuronavigazione e monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, per la preservazione della funzionalità dei nervi cranici e delle vie motorie e sensitive.

In tutti i pazienti della nostra serie è risultata possibile un'asportazione macroscopicamente radicale, o sub-totale, con controllo di malattia a medio e lungo termine nella totalità dei casi e con sequele neurologiche minime, ottenendo una stabilizzazione od un miglioramento del quadro neurologico pre-operatorio nella maggior parte dei pazienti.

L'approccio multimodale presentato, in linea con la più recente letteratura, ed integrato con DTI-FT e nTMS, come nella nostra serie, consente quindi una programmazione chirurgica che porta al risparmio delle vie motorie e alla stabilità nel lungo termine del quadro clinico-radiologico dei pazienti, senza necessità di terapie adiuvanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas A.K., Aster J.C., Fausto N., Kumar V., *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease*, Saunders, 2009, 8ª edizione.
2. Angelini C., Battistin L., *Neurologia clinica*, Esculapio, 2014, 2ª edizione.
3. Ostrom Q.T., Francis S.S., Barnholtz-Sloan J.S., *Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors*, *Curr Neurol Neurosci Rep* 21:68 (2021).
4. AIOM, *Linee guida neoplasie cerebrali*, 2021.
5. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*, *Acta Neuropathol* 131:803-820 (2016).
6. Broadway S.J., Ogg R.J., Scoggins M.A., Sanford R., Patay Z., Boop F.A., *Surgical management of tumors producing the thalamopeduncular syndrome of childhood*, *J Neurosurg Pediatr* 7:589-595 (2011).
7. Anastasi G. et al., *Trattato di anatomia umana*, volume terzo, Milano, Edi.Ermes, 2010, 4ª edizione.
8. Netter F.H., M.D., *Atlante di anatomia umana*, Milano, Edra, 2017, 5ª edizione – edizione italiana a cura di Billi A.M. et al.
9. Tomita T., Cortes R.F., *Astrocytomas of the cerebral peduncle in children: surgical experience in seven patients*, *Childs Nerv Syst* 18:225-230 (2002).
10. Epstein F.J., Farmer J.P., *Brain-stem glioma growth patterns*, *J Neurosurg* 78: 408-412 (1993).
11. Vandertop W.P., Hoffman H.J., Drake J.M., Humphreys R.P., Rutka J.T., Armstrong D.C., Becker L.E., *Focal midbrain tumors in children*, *Neurosurgery* 31:186-194 (1992).
12. Hoffman H.J., Vandertop W.P., *Tumors of the midbrain*, *Neurosurg Clin N Am*, 4:537-542 (1993).
13. Grigsby P.W., Thomas P.R., Schwartz H.G., Fineberg B.B., *Multivariate analysis of prognostic factors in pediatric and adult thalamic and brainstem tumors*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:649-655 (1989).
14. Nishio S., Fujiwara S., Tashima T., Takeshita I., Fujii K., Fukui M., *Tumors of the lateral ventricular wall, especially the septum pellucidum: clinical presentation and variations in pathological features*, *Neurosurgery* 27:224-230 (1990).

15. Forsyth P.A., Shaw E.G., Scheithauer B.W., O'Fallon J.R., Layton D.D., Katzmann J.A., *Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic and flow cytometric study of 51 patients*, *Cancer* 72:1335-1342 (1993).
16. Hoffman H.J., Soloniuk D.S., Humphreys R.P., Drake J.M., Becker L.E., De Lima B.O., Piatt J.H., *Management and outcome of low-grade astrocytomas of the mid-line in children: a retrospective review*, *Neurosurgery* 33:964-971 (1993).
17. Cuccia V., Monges J., *Thalamic tumors in children*, *Childs Nerv Syst* 13:514-520; discussion 521 (1997).
18. Bernstein M., Hoffman H.J., Halliday W.C., Hendrick E.B., Humphreys R.P., *Thalamic tumors in children. Long-term follow-up and treatment guidelines*, *J Neurosurg* 61:649-656 (1984).
19. Kelly P.J., *Stereotactic biopsy and resection of thalamic astrocytomas*, *Neurosurgery* 25:185-194; discussion 194-195 (1989).
20. Villarejo F., Amaya C., Pérez Díaz C., Pascual A., Alvarez Sastre C., Goyenechea F., *Radical surgery of thalamic tumors in children*, *Childs Nerv Syst* 10:111-114 (1994).
21. Krouwer H.G., Prados M.D., *Infiltrative astrocytomas of the thalamus*, *J Neurosurg* 82:548-557 (1995).
22. Puget S., Crimmins D.W., Garnett M.R., Grill J., Oliveira R., Boddaert N., Wray A., Lelouch-Tubiana A., Roujeau T., Di Rocco F., Zerah M., Sainte-Rose C., *Thalamic tumors in children: a reappraisal*, *J Neurosurg* 106:354-362 (2007).
23. Beks J.W., Bouma G.J., Journee H.L., *Tumours of the thalamic region. A retrospective study of 27 cases*, *Acta Neurochir (Wien)* 85:125-127 (1987).
24. Cheek W.R., Taveras J.M., *Thalamic tumors*, *J Neurosurg* 24:505-513 (1966).
25. McKissock W., Paine K.W., *Primary tumours of the thalamus*, *Brain* 81:41-63 (1958).
26. Smyth G.E., Stern K., *Tumors of the thalamus: a clinicopathological study*, *Brain* 61:339-374 (1938).
27. Tovi D., Schisano G., Liljeqvist B., *Primary tumors of the region of the thalamus*, *J Neurosurg* 18:730-740 (1961).
28. Hirose G., Lombroso C.T., Eisemberg H., *Thalamic tumors in childhood. Clinical, laboratory and therapeutic considerations*, *Arch Neurol* 32:740-744 (1975).
29. Yasargil M.G., *Microneurosurgery of CNS tumors*, New York, Thieme, 1996.

30. Ozek M.M., Türe U., *Surgical approach to thalamic tumors*, Childs Nerv Syst 18: 450-456 (2002).
31. Sai Kiran N.A., Thakar S., Dadlani R., Mohan D., Furtado S.V., Ghosal N., Aryan S., Hegde A.S., *Surgical management of thalamic gliomas: case selection, technical considerations and review of literature*, Neurosurg Rev 36:383-393 (2003).
32. Colosimo C., di Lella G.M., Tartaglione T., Riccardi R., *Neuroimaging of thalamic tumors in children*, Childs Nerv Syst 18:426-439 (2002).
33. Franzini A., Leocata F., Cajola L., Servello D., Allegranza A., Broggi G., *Low-grade glial tumors in basal ganglia and thalamus: natural history and biological reappraisal*, Neurosurgery 35:817-820; discussion 820-821 (1994).
34. Cohen M.E., Duffner P.K., *Brain tumors in children: principles of diagnosis and treatment*, New York, Raven Press, 1994, 2^a edizione.
35. Nishio S., Morioka T., Suzuki S., Takeshita I., Fukui M., *Thalamic gliomas: a clinicopathologic analysis of 20 cases with reference to patient age*, Acta Neurochir (Wien) 139:336-342 (1997).
36. Oberfield S.E., Garvin J.H. Jr, *Thalamic and hypothalamic tumors of childhood: endocrine late effects*, Pediatr Neurosurg 32:264-271 (2000).
37. Albright A.L., *Feasibility and advisability of resections of thalamic tumors in pediatric patients*, J Neurosurg (Pediatric 5) 100:468-472 (2004).
38. Woo S.Y., Donaldson S.S., Cox R.S., *Astrocytomas in children: 14 years' experience at Stanford University Medical Center*, J Clin Oncol 6:1001-1007 (1988).
39. Baroncini M., Vinchon M., Minéo J.F., Pichon F., Francke J.P., Dhellemmes P., *Surgical resection of thalamic tumors in children: approaches and clinical results*, Childs Nerv Syst 23:753-760 (2007).
40. Lee R.P., Foster K.A., Lillard J.C., Klimo P., Ellison D.W., Orr B., Boop F.A., *Surgical and molecular considerations in the treatment of pediatric thalamopeduncular tumors*, J Neurosurg Pediatr 20:247-255 (2017).
41. Cinalli G., Aguirre D.T., Mirone G., Ruggiero C., Cascone D., Quaglietta L., Alberti F., de' Santi S., Buonocore M.C., Nastro A., Spennato P., *Surgical treatment of thalamic tumors in children*, J Neurosurg Pediatr 21:247-257 (2018).

42. García-Santos J.M., Torres del Río S., Sánchez A., Martínez-Lage J.F., *Basal ganglia and thalamic tumors: an imaging approximation*, Childs Nerv Syst 18:412-425 (2002).
43. Sievert A.J., Fisher M.J., *Pediatric low-grade gliomas*, J Child Neurol, 24:1397-1408 (2009).
44. Rosenstock T., Picht T., Schneider H., Koch A., Thomale U.W., *Left perisylvian tumor surgery aided by TMS language mapping in a 6-year-old boy: case report*, Childs Nerv Syst 35:175-181 (2019).
45. Fazio C., Loeb C., *Neurologia*, SEU (Società Editrice Universo), 2019, 5ª edizione, 2 volumi - edizione italiana a cura di Andrea Seitun.
46. Staffa G., *Elementi di neurochirurgia*, Timeo, 2012, 1ª edizione.
47. Naidich T.P., Zimmerman R.A., *Primary brain tumours in children*, Semin Roentgenol 19:100–114 (1984).
48. Broniscer A., Baker S.J., West A.N., Fraser M.M., Proko E., Kocak M., Dalton J., Zambetti G.P., Ellison D.W., Kun L.E., Gajjar A., Gilbertson R.J., Fuller C.E., *Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children*, J Clin Oncol 25:682-689 (2007).
49. Fernandez C., Figarella-Branger D., Girard N., Bouvier-Labit C., Gouvernet J., Lena G., Paz Paredes A., *Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors. A retrospective study of 80 cases*, Neurosurgery 53:544-553; discussion 554-555 (2003).
50. Ohgaki H., Kleihues P., *The definition of primary and secondary glioblastoma*, Clin Cancer Res 19:764–772 (2013).
51. Jones D.T. et al., *Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma*, Nat Genet 45:927-932 (2013).
52. Ramkissoon L.A. et al., *Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1*, Proc Natl Acad Sci USA 110:8188-8193 (2013).
53. Zhang J. et al., *Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas* Nat Genet 45:602-612 (2013).

54. Jones D.T., Kocialkowski S., Liu L., Pearson D.M., Bäcklund L.M., Ichimura K., Collins V.P., *Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas*, *Cancer Res* 68:8673-8677 (2008).
55. Sievert A.J., Jackson E.M., Gai X., Hakonarson H., Judkins A.R., Resnick A.C., Sutton L.N., Storm P.B., Shaikh T.H., Biegel J.A., *Duplication of 7q34 in pediatric low-grade astrocytomas detected by high-density single-nucleotide polymorphism-based genotype arrays results in a novel BRAF fusion gene*, *Brain Pathol* 19: 449-458 (2009).
56. Dougherty M.J., Santi M., Brose M.S., Ma C., Resnick A.C., Sievert A.J., Storm P.B., Biegel J.A., *Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas*, *Neuro Oncol* 12:621-630 (2010).
57. Cin H. et al., *Oncogenic FAM131B-BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma*, *Acta Neuropathol* 121:763-774 (2011).
58. Schindler G., Capper D., Meyer J., Janzarik W., Omran H., Herold-Mende C., Schmieder K., Wesseling P., Mawrin C., Hasselblatt M., Louis D.N., Korshunov A., Pfister S., Hartmann C., Paulus W., Reifenberger G., von Deimling A., *Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma*, *Acta Neuropathol* 121:397-405 (2011).
59. Lin A., Rodriguez F.J., Karajannis M.A., Williams S.C., Legault G., Zagzag D., Burger P.C., Allen J.C., Eberhart C.G., Bar E.E., *BRAF alterations in primary glial and glioneuronal neoplasms of the central nervous system with identification of 2 novel KIAA1549: BRAF fusion variants*, *J Neuropathol Exp Neurol* 71:66-72 (2012).
60. Packer R.J., Ater J., Allen J., Phillips P., Geyer R., Nicholson H.S., Jakacki R., Kurczynski E., Needle M., Finlay J., Reaman G., Boyett J.M., *Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas*, *J Neurosurg* 86:747-754 (1997).
61. Prados M.D., Edwards M.S., Rabbitt J., Lamborn K., Davis R.L., Levin V.A., *Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen*, *J Neurooncol* 32:235-341 (1997).
62. Gururangan S., Fisher M.J., Allen J.C., Herndon J.E. 2nd, Quinn J.A., Reardon D.A., Vredenburgh J.J., Desjardins A., Phillips P.C., Watral M.A., Krauser J.M., Friedman A.H., Friedman H.S., *Temozolomide in children with progressive low-grade glioma*, *Neuro Oncol* 9:161-168 (2007).

63. Bouffet E., Jakacki R., Goldman S., Hargrave D., Hawkins C., Shroff M., Hukin J., Bartels U., Foreman N., Kellie S., Hilden J., Ettl M., Wilson B., Stephens D., Tabori U., Baruchel S., *Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma*, J Clin Oncol 30:1358-1363 (2012).
64. Gnekow A.K., Falkenstein F., von Hornstein S., Zwiener I., Berkefeld S., Bison B., Warmuth-Metz M., Driever P.H., Soerensen N., Kortmann R.D., Pietsch T., Faldum A., *Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology*, Neuro Oncol 14:1265-1284 (2012).
65. Poulidakos P.I., Zhang C., Bollag G., Shokat K.M., Rosen N., *RAF inhibitors trans-activate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF*, Nature 464: 427-430 (2010).
66. Sievert A.J., Lang S.S., Boucher K.L., Madsen P.J., Slaunwhite E., Choudhari N., Kellet M., Storm P.B., Resnick A.C., *Paradoxical activation and RAF inhibitor resistance of BRAF protein kinase fusions characterizing pediatric astrocytomas*, Proc Natl Acad Sci USA 110:5957-5962 (2013).
67. Zhang C. et al. *RAF inhibitors that evade paradoxical MAPK pathway activation*, Nature 526:583-586 (2015).
68. Yalon M., Rood B., MacDonald T.J., McCowage G., Kane R., Constantini S. et al., *A feasibility and efficacy study of rapamycin and erlotinib for recurrent pediatric low-grade glioma (LGG)*, Pediatr Blood Cancer 60:71-76 (2013).
69. Kieran M.W., Yao X., Macy M., Leary S., Cohen K., MacDonald T. et al., *Final results of a prospective multi-institutional phase II study of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor, in pediatric patients with recurrent or progressive low-grade glioma. A POETIC consortium trial*, Neuro Oncol 16:27 (2014).
70. Wald S.L., Fogelson H., McLaurin R.L., *Cystic thalamic gliomas*, Child's Brain, 9: 381-393 (1982).
71. Martínez-Lage J.F., Pérez-Espejo M.A., Esteban J.A., Poza M., *Thalamic tumors: clinical presentation*, Childs Nerv Syst 18:405-411 (2002).
72. Souweidane M.M., Hoffman H.J., *Current treatment of thalamic gliomas in children*, J Neurooncol 28:157-166 (1996).
73. Di Rocco C., Iannelli A., *Bilateral thalamic tumors in children*, Childs Nerv Syst, 18:440-444 (2002).

74. Luyten P.R., Marien A.J., Heindel W., van Gerwen P.H., Herholz K., den Hollander J.A., Friedmann G., Heiss W.D., *Metabolic imaging of patients with intracranial tumors: H-1MR spectroscopic imaging and PET*, *Radiology* 176:791-799 (1990).
75. Castillo M., Kwock L., *Proton MR spectroscopy of common brain tumors*, *Neuroimaging Clin N Am* 8:733-752 (1998).
76. Taylor J.S., Ogg R.J., Langston J.W., *Proton MR spectroscopy of pediatric brain tumors*, *Neuroimaging Clin North Am* 8:753-779 (1998).
77. Becker L.E., *Pathology of paediatric brain tumors*, *Neuroimaging Clin North Am* 9:671-690 (1999).
78. Pflieger M.J., Gerson L.P., *Supratentorial tumors in children*, *Neuroimaging Clin North Am* 3:671-687 (1993).
79. Luh G.Y., Bird C.R., *Imaging of brain tumours in the paediatric population*, *Neuroimaging Clin North Am* 9:691-716 (1999).
80. Edwards-Brown M.K., *Supratentorial brain tumours*, *Neuroimaging Clin North Am* 4:437-455 (1994).
81. Castillo M., *Contrast enhancement in primary tumors of the brain and spinal cord*, *Neuroimaging Clin North Am* 4:63-80 (1994).
82. Qaddoumi I., Sultan I., Gajjar A., *Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database*, *Cancer*, 115:5761-5770 (2009).
83. Wisoff J.H., Sanford R.A., Heier L.A., Sposto R., Burger P.C., Yates A.J., Holmes E.J., Kun L.E., *Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group*, *Neurosurgery*, 68: 1548-1554; discussion 1554-1555 (2011).
84. Bandopadhyay P., Bergthold G., London W.B., Goumnerova L.C., Morales La Madrid A., Marcus K.J., Guo D., Ullrich N.J., Robison N.J., Chi S.N., Beroukhim R., Kieran M.W., Manley P.E., *Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database*, *Pediatr Blood Cancer* 61:1173-1179 (2014).
85. Arseni C., *Tumors of the basal ganglia; their surgical treatment*, *AMA Arch Neurol Psychiatry* 80:18-24 (1958).

86. McGirr S.J., Kelly P.J., Scheithauer B.W., *Stereotactic resection of juvenile pilocytic astrocytomas of the thalamus and basal ganglia*, *Neurosurgery*, 20:447-452 (1987).
87. Drake J.M., Joy M., Goldenberg A., Kreindler D., *Computer- and robot-assisted resection of thalamic astrocytomas in children*, *Neurosurgery* 29:27-33 (1991).
88. Lyons M.K., Kelly P.J., *Computer-assisted stereotactic biopsy and volumetric resection of thalamic pilocytic astrocytomas. Report of 23 cases*, *Stereotact Funct Neurosurg* 59:100-104 (1992).
89. Greenwood J. Jr, *Radical surgery of tumors of the thalamus, hypothalamus and third ventricle area*, *Surg Neurol* 1:29-33 (1973).
90. Grigsby P.W., Garcia D.M., Simpson J.R., Fineberg B.B., Schwartz H.G., *Prognostic factors and results of therapy for adult thalamic and brainstem tumors*, *Cancer* 63:2124-2129 (1989).
91. Steiger H.J., Götz C., Schmid-Elsaesser R., Stummer W., *Thalamic astrocytomas: surgical anatomy and results of a pilot series using maximum microsurgical removal*, *Acta Neurochir (Wien)* 142:1327-1336; discussion 1336-1337 (2000).
92. Wisoff J.H., Boyett J.M., Berger M.S., Brant C., Li H., Yates A.J., McGuire-Cullen P., Turski P.A., Sutton L.N., Allen J.C., Packer R.J., Finlay J.L., *Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945*, *J Neurosurg* 89:52-59 (1998).
93. Kramm C.M., Butenhoff S., Rausche U., Warmuth-Metz M., Kortmann R.D., Pietsch T., Gnekow A., Jorch N., Janssen G., Berthold F., Wolff J.E., *Thalamic high-grade gliomas in children: a distinct clinical subset?* *Neuro Oncol* 13:680-89 (2011).
94. Greenberger J.S., Cassady J.R., Levene M.B. *Radiation therapy of thalamic, mid-brain and brain stem gliomas*, *Radiology* 122:463-468 (1977).
95. Grigsby P.W., Thomas P.R., Schwartz H.G., Fineberg B., *Irradiation of primary thalamic and brainstem tumors in a pediatric population. A 33-year experience*, *Cancer* 60:2901-2906 (1987).
96. Fernandez C., Maues de Paula A., Colin C., Quilichini B., Bouvier-Labit C., Girard N., Scavarda D., Lena G., Figarella-Branger D., *Thalamic gliomas in children: an extensive clinical, neuroradiological and pathological study of 14 cases*, *Childs Nerv Syst* 22:1603-1610 (2006).

97. Armstrong G.T., Conklin H.M., Huang S., Srivastava D., Sanford R., Ellison D.W., Merchant T.E., Hudson M.M., Hoehn M.E., Robison L.L., Gajjar A., Morris E.B., *Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma*, *Neuro Oncol* 13:223-234 (2011).
98. Epstein F., McCleary E.L., *Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications*, *J Neurosurg* 64:11-15 (1986).
99. Bilginer B., Narin F., Işıkay I., Oguz K.K., Söylemezoglu F., Akalan N., *Thalamic tumors in children*, *Childs Nerv Syst* 30:1493-1498 (2014).
100. Maduri R., Aureli V., Dunet V., Daniel R.T., Messerer M., *Letter to the Editor. Surgery for pediatric thalamic tumors: using DTI to improve neurological outcome*, *J Neurosurg Pediatr* 22:716-718 (2018).
101. Moshel Y.A., Elliott R.E., Monoky D.J., Wisoff J.H., *Role of diffusion tensor imaging in resection of thalamic juvenile pilocytic astrocytoma*, *J Neurosurg Pediatr*, 4:495-505 (2009).
102. Prakash B., *Surgical approach to large thalamic gliomas*, *Acta Neurochir (Wien)* 74:100-104 (1985).
103. Vajda J., *Thalamic tumors in children*, *Childs Nerv Syst* 14:349 (1998).
104. Roda J.M., Alvarez F., Isla A., Blázquez M.G., *Thalamic cavernous malformation. Case report*, *J Neurosurg* 72:647-649 (1990).
105. Cappabianca P., Spaziante R., de Divitiis E., Villanacci R., *Thalamic cavernous malformations. Comment*, *J Neurosurg* 75:169-171 (1991).
106. Türe U., Yasargil D.C., Al-Mefty O., Yasargil M.G., *Topographic anatomy of the insular region*, *J Neurosurg* 90:720-733 (1999).
107. Field M., Witham T.F., Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D., *Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy*, *J Neurosurg* 94:545-551 (2001).
108. Yoshida M., Fushiki S., Imamura T., Shikata T., Morimoto A., Konishi K., Miyazaki A., Sawada T., Takeuchi Y., Takanashi M., *Diffuse bilateral thalamic astrocytomas as examined serially by MRI*, *Childs Nerv Syst* 14:384-388 (1998).
109. Frank F., Fabrizi A.P., Gaist G., Frank-Ricci R., Piazzini M., Spagnolli F., *Stereotaxy and thalamic masses. Survey of 44 cases*, *Appl Neurophysiol* 50:243-247 (1987).

110. Partlow G.D., Del Carpio-O'Donovan R., Melanson D., Peters T.M., *Bilateral thalamic glioma: review of eight cases with personality change and mental deterioration*, AJNR Am J Neuroradiol 13:1225-1230 (1992).

111. Reardon D.A., Gajjar A., Sanford R.A., Heideman R.L., Walter A.W., Thompson S.J., Merchant T.E., Li H., Jenkins J.J., Langston J., Boyett J.M., Kun L.E., *Bithalamic involvement predicts poor outcome among children with thalamic glial tumors*, Pediatr Neurosurg 29:29-35 (1998).

112. Coburger J., Karhu J., Bittl M., Hopf N.J., *First preoperative functional mapping via navigated transcranial magnetic stimulation in a 3-year-old boy*, J Neurosurg Pediatr 9:660-664 (2012).

113. Rosenstock T., Picht T., Schneider H., Vajkoczy P., Thomale U.W., *Pediatric navigated transcranial magnetic stimulation motor and language mapping combined with diffusion tensor imaging tractography: clinical experience*, J Neurosurg Pediatr 26:583-593 (2020).

114. DaSilva A.F., Tuch D.S., Wiegell M.R., Hadjikhani N., *A primer on diffusion tensor imaging of anatomical substructures*, Neurosurg Focus (2003).

115. Phillips N.S., Sanford R.A., Helton K.J., Boop F.A., Zou P., Tekautz T., Gajjar A., Ogg R.J., *Diffusion tensor imaging of intraaxial tumors at the cervicomedullary and pontomedullary junctions. Report of two cases*. J Neurosurg 103:557-562 (2005).

116. Berman J.I., Berger M.S., Chung S.W., Nagarajan S.S., Henry R.G., *Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging*, J Neurosurg 107:488-494 (2007).

117. Berman J., *Diffusion MR tractography as a tool for surgical planning*, Magn Reson Imaging Clin N Am 17:205-214 (2009).

118. Kis D., Máté A., Kincses Z.T., Vörös E., Barzó P., *The role of probabilistic tractography in the surgical treatment of thalamic gliomas*, Neurosurgery 2:262-272; discussion 272 (2014).

119. Vorona G.A., Berman J.I., *Review of diffusion tensor imaging and its application in children*, Pediatr Radiol 3:S375-381 (2015).

120. Kamada K., Todo T., Masutani Y., Aoki S., Ino K., Takano T., Kirino T., Kawahara N., Morita A., *Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation*, J Neurosurg 102:664-672 (2005).

121. Rosenstock T., Grittner U., Acker G., Schwarzer V., Kulchytska N., Vajkoczy P., Picht T., *Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data*, *J Neurosurg* 126:1227-1237 (2017).
122. Sollmann N., Fratini A., Zhang H., Zimmer C., Meyer B., Krieg S.M. *Associations between clinical outcome and tractography based on navigated transcranial magnetic stimulation in patients with language-eloquent brain lesions*, *J Neurosurg*, 132:1033-1042 (2019).
123. Münnich T., Klein J., Hattingen E., Noack A., Herrmann E., Seifert V., Senft C., Forster M.T., *Tractography verified by intraoperative magnetic resonance imaging and subcortical stimulation during tumor resection near the corticospinal tract*, *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 16:197-210 (2019).
124. Braga R.M., Roze E., Ball G., Merchant N., Tusor N., Arichi T., Edwards D., Rueckert D., Counsell S.J., *Development of the corticospinal and callosal tracts from extremely premature birth up to 2 years of age*, *PLoS One* (2015).
125. Jeong J.W., Lee J., Kamson D.O., Chugani H.T., Juhász C., *Detection of hand and leg motor tract injury using novel diffusion tensor MRI tractography in children with central motor dysfunction*, *Magn Reson Imaging* 33:895-902 (2015).
126. Picht T., Krieg S.M., Sollmann N., Rösler J., Niraula B., Neuvonen T., Savolainen P., Lioumis P., Mäkelä J.P., Deletis V., Meyer B., Vajkoczy P., Ringel F., *A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery*, *Neurosurgery*, 72:808-819 (2013).
127. Ille S., Sollmann N., Hauck T., Maurer S., Tanigawa N., Obermueller T., Negwer C., Droese D., Zimmer C., Meyer B., Ringel F., Krieg S.M., *Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation*, *J Neurosurg* 123:212-225 (2015).
128. Krieg S.M., Lioumis P., Mäkelä J.P., Wilenius J., Karhu J., Hannula H, Savolainen P., Lucas C.W., Seidel K., Laakso A., Islam M., Vaalto S., Lehtinen H, Vitikainen A.M., Tarapore P.E., Picht T. *Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report*, *Acta Neurochir (Wien)*, 159: 1187-1195 (2017).
129. Ruohonen J., Karhu J., *Navigated transcranial magnetic stimulation*, *Neurophysiol Clin* 40:7-17 (2010).

130. Krieg S.M., Sollmann N., Hauck T., Ille S., Meyer B., Ringel F., *Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy*, BMC Neurosci 15:20 (2014).
131. Tarapore P.E., Picht T., Bulubas L., Shin Y., Kulchytska N., Meyer B., Berger M.S., Nagarajan S.S., Krieg S.M., *Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients*, Clin Neurophysiol 127:1895-1900 (2016).
132. Weiss Lucas C., Tursunova I., Neuschmelting V., Nettekoven C., Oros-Pe-usquens A.M., Stoffels G., Faymonville A.M., Jon S.N., Langen K.J., Lockau H., Goldbrunner R., Grefkes C., *Functional MRI vs. navigated TMS to optimize M1 seed volume delineation for DTI tractography. A prospective study in patients with brain tumours adjacent to the corticospinal tract*, Neuroimage Clin 13:297-309 (2016).
133. Krings T., Foltys H., Reinges M.H., Kemeny S., Rohde V., Spetzger U., Gilsbach J.M., Thron A., *Navigated transcranial magnetic stimulation for presurgical planning-correlation with functional MRI*, Minim Invasive Neurosurg 44:234-39 (2001).
134. Kaye H.L., Rotenberg A., *"nTMS in pediatrics: special issues and solutions"*, in *Navigated transcranial magnetic stimulation in neurosurgery*, Springer International Publishing (2017).
135. Tsuboyama M., Kaye H.L., Rotenberg A., *Review of Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy*, Clin Ther 42:1155-1168 (2020).
136. Pohlmann-Eden B., Beghi E., Camfield C., Camfield P., *The first seizure and its management in adults and children*, BMJ 332:339-342 (2006).
137. Picht T., Mularski S., Kuehn B., Vajkoczy P., Kombos T., Suess O., *Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery*, Neurosurgery 65:93-99 (2009).
138. Forster M.T., Hattingen E., Senft C., Gasser T., Seifert V., Szelényi A. *Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors*, Neurosurgery 68:1317-1325 (2011).
139. Picht T., Schmidt S., Brandt S., Frey D., Hannula H., Neuvonen T., Vajkoczy P., Karhu J., Suess O., *Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation*, Neurosurgery 69:581-588 (2011).

140. Tarapore P.E., Findlay A.M., Honma S.M., Mizuiri D., Houde J.F., Berger M.S., Nagarajan S.S., *Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation*, *Neuroimage* 82:260-272 (2013).
141. Ille S., Sollmann N., Hauck T., Maurer S., Tanigawa N., Obermueller T., Negwer C., Droese D., Boeckh-Behrens T., Meyer B., Ringel F., Krieg S.M., *Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study*, *J Neurosurg* 123:314-324 (2015).
142. Picht T., Schulz J., Hanna M., Schmidt S., Suess O., Vajkoczy P., *Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex*, *Neurosurgery* 70:1248-56; discussion 1256-57 (2012).
143. Forster M.T., Hoecker A.C., Kang J.S., Quick J., Seifert V., Hattingen E., Hilker R., Weise L.M., *Does navigated transcranial stimulation increase the accuracy of tractography? A prospective clinical trial based on intraoperative motor evoked potential monitoring during deep brain stimulation*, *Neurosurgery* 76:766-775; discussion 775-776 (2015).
144. Raffa G., Bährend I., Schneider H., Faust K., Germanò A., Vajkoczy P., Picht T., *A novel technique for region and linguistic specific nTMS-based DTI fiber tracking of language pathways in brain tumor patients*, *Front Neurosci* 10:552 (2016).
145. Rosenstock T., Giampiccolo D., Schneider H., Runge S.J., Bährend I., Vajkoczy P., Picht T., *Specific DTI seeding and diffusivity-analysis improve the quality and prognostic value of TMS-based deterministic DTI of the pyramidal tract*, *Neuroimage Clin* 16:276-285 (2017).
146. Picht T., Frey D., Thieme S., Kliesch S., Vajkoczy P., *Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study*, *J Neurooncol* 126:535-543 (2016).
147. Duffau H., Lopes M., Arthuis F., Bitar A., Sichez J.P., Van Effenterre R., Capelle L., *Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:845-851 (2005).
148. Stevens W.R., Glazer P.A., Kelley S.D., Lietman T.M., Bradford D.S., *Ophthalmic complications after spinal surgery*, *Spine (Phila Pa 1976)* 22:1319-1324 (1997).

149. Dunker S., Hsu H.Y., Sebag J., Sadun A.A., *Perioperative risk factors for posterior ischemic optic neuropathy*, J Am Coll Surg 194:705-710 (2002).
150. Newman N.J., *Perioperative visual loss after nonocular surgeries*, Am J Ophthalmol 145:604-610 (2008).
151. Kang S., Yang Y., Kim T., Kim J., *Sudden unilateral blindness after intracranial aneurysm surgery*, Acta Neurochir (Wien) 139:221-226 (1997).
152. Siffert J., Allen J.C., *Late effects of therapy of thalamic and hypothalamic tumors in childhood: vascular, neurobehavioral and neoplastic*, Pediatr Neurosurg, 33:105-111 (2000).
153. Moshel Y.A., Link M.J., Kelly P.J., *Stereotactic volumetric resection of thalamic pilocytic astrocytomas*, Neurosurgery 61:66-75; discussion 75 (2007).
154. Thudium M.O., Campos A.R., Urbach H., Clusmann H., *The basal temporal approach for mesial temporal surgery: sparing the Meyer loop with navigated diffusion tensor tractography*, Neurosurgery 67:385-390 (2010).
155. Unsgaard G., Gronningsaeter A., Ommedal S., Nagelhus Hernes T.A. *Brain operations guided by real-time two-dimensional ultrasound: new possibilities as a result of improved image quality*, Neurosurgery 51:402-11; discussion 411-12 (2002).
156. El Beltagy M.A., Aggag M., Kamal M., *Role of intraoperative ultrasound in resection of pediatric brain tumors*, Childs Nerv Syst 26:1189-1193 (2010).
157. Zheng X., Xu X., Zhang H., Wang Q., Ma X., Chen X., Sun G., Zhang J., Jiang J., Xu B., Zhang J., *A preliminary experience with use of intraoperative magnetic resonance imaging in thalamic glioma surgery: a case series of 38 patients*, World Neurosurg 89:434-441 (2016).
158. Albright A.L., Sclabassi R.J., *Use of the Cavitron ultrasonic surgical aspirator and evoked potentials for the treatment of thalamic and brain stem tumors in children*, Neurosurgery 17:564-568 (1985).
159. Carrabba G., Bertani G., Cogiamanian F., Ardolino G., Zarino B., Di Cristofori A., Locatelli M., Caroli M., Rampini P., *Role of intraoperative neurophysiologic monitoring in the resection of thalamic astrocytomas*, World Neurosurg 94:50-56 (2016).
160. Kimura J., *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practise*, OUP USA, 2013, 4a edizione.

161. Liberati A. et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanations and elaboration* (2009).
162. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA statement* (2015).
163. Krieg S.M., Shiban E., Buchmann N., Gempt J., Foerschler A., Meyer B., Ringel F., *Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas*, J Neurosurg 116:994-1001 (2012).
164. Chiappa K., "*Principles of evoked potentials*," in *Evoked potentials in clinical medicine*, Lippincott Williams & Wilkins (1997).
165. Cedzich C., Schramm J., Fahlbusch R., *Are flash-evoked visual potentials useful for intraoperative monitoring of visual pathway function?* Neurosurgery 21:709-715 (1987).
166. Luo Y., Regli L., Bozinov O., Sarnthein J., *Clinical utility and limitations of intraoperative monitoring of visual evoked potentials*, PLoS One (2015).
167. Umana G.E., Scalia G., Graziano F., Maugeri R., Alberio N., Barone F., Crea A., Fagone S., Giammalva G.R., Brunasso L., Costanzo R., Paolini F., Gerardi R.M., Tumbiolo S., Cicero S., Federico Nicoletti G., Iacopino D.G., *Navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping usefulness in the surgical management of patients affected by brain tumors in eloquent areas: a systematic review and meta-analysis*, Front Neurol (2021).

