

Un caso di gliomatosi secondaria da astrocitoma gemistocitico responsivo al trattamento combinato con bevacizumab e temozolomide

Elisa Trevisan¹, Michela Magistrello¹, Roberta Rudà¹, Riccardo Soffietti¹

Abstract

Gliomatosis cerebri is a rare diffuse glioma with a growth pattern consisting of exceptionally extensive infiltration of the CNS with involvement of at least three lobes. It may appear de novo (primary gliomatosis) or result from the spreading of a focal glioma (secondary gliomatosis). Bevacizumab is a monoclonal antibody anti-VEGF active against recurrent high grade gliomas after standard therapy. We report the case of a 41-year-old man with a secondary gliomatosis treated with bevacizumab and temozolomide who responded and the response lasted 17 months. Moreover, we focus on the side effects (hypertension, deep vein thrombosis) induced by bevacizumab and their effective treatments.

Keywords: *Bevacizumab; Gliomatosis; Rare brain tumors; Hypertension; Deep vein thrombosis*
Bevacizumab and temozolomide in secondary gliomatosis from gemistocytic astrocytoma: a case report
CMI 2012; 6(2): 43-50

¹ Unità Operativa di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino

INTRODUZIONE

La gliomatosi cerebri (GC) è una neoplasia gliale diffusa, caratterizzata da un pattern di crescita di tipo infiltrativo con coinvolgimento di almeno 3 lobi. Generalmente si estende sino a infiltrare entrambi gli emisferi cerebrali attraverso il corpo calloso, potendo interessare anche il tronco encefalico, gli emisferi cerebellari e il midollo spinale [1].

La GC più frequentemente deriva da cellule di tipo astrocitario, ma può anche avere un'istologia di tipo oligodendrogliale o mista. La GC può presentarsi *de novo* (gliomatosi primaria) oppure può rappresentare l'evoluzione di un glioma focale (gliomatosi secondaria). Il quadro radiologico sulla risonanza magnetica (RM) è caratterizzato da un'alterazione di segnale sulle sequenze FLAIR-T2 senza evidenti assunzioni di mezzo di contrasto (mdc). L'assunzione di mdc sulle sequenze T1 si osserva più frequentemente in fasi avanzate di malattia ed

è indicativa di una trasformazione più aggressiva di una o più aree nel contesto della neoplasia diffusa. La GC è considerata una neoplasia gliale maligna (grado III secondo la classificazione WHO 2007 [1]). Interessa soggetti di entrambi i sessi e prevalentemente di età adulta, con un picco di incidenza fra i 40 e i 50 anni.

Il ruolo della chirurgia nel trattamento della GC è limitato alla biopsia per la tipizzazione istologica (e più recentemente bio-

Perché descriviamo questo caso

Il caso descritto, pur avendo come oggetto un paziente con tumore cerebrale raro, ha presentato delle complicanze "internistiche" frequenti da trattamento con bevacizumab, un farmaco che sempre più spesso viene impiegato in oncologia generale e in neuro-oncologia

Corresponding author
Dott.ssa Elisa Trevisan
Tel.: 0116334904
Fax 0116335432
Cell. 3406916953
elisa.trevisan73@libero.it

molecolare). La panirradiazione encefalica è stata il trattamento standard nel passato, con percentuali di risposta fino al 50-60% dei pazienti, mentre più recentemente la chemioterapia con agenti alchilanti (temozolomide, PCV, regime – quest'ultimo – costituito da procarbazine, CCNU e vincristina) è stata impiegata sempre più spesso come trattamento iniziale al fine di ritardare la panirradiazione e il conseguente rischio di danni cognitivi in pazienti potenzialmente lungosopravvivenuti [2,3].

Negli ultimi anni è stato crescente l'interesse circa l'utilizzo dei farmaci antiangiogenetici in generale e in particolare di bevacizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) nei gliomi di alto grado recidivi [4-6]. L'impiego di bevacizumab nelle gliomatosi in progressione è limitato dal fatto che studi preclinici hanno segnalato che bevacizumab favorisce il comportamento invasivo dei tumori gliali, attraverso il fenomeno della "cooptazione" vascolare, e quindi una progressione di tipo gliomatosi secondaria [7-9]. La frequenza di progressioni con pattern infiltrativo dopo trattamento antiangiogenetico è stata riportata intorno al 20-30%.

In realtà in lavori più recenti questo fenomeno è stato ridimensionato. In particolare in un lavoro di un gruppo tedesco viene riportato che il rischio di progressione a distanza o di progressione *gliomatosis-like* nei pazienti trattati con bevacizumab non è differente rispetto a pazienti trattati con altri farmaci non antiangiogenetici [10]. Tenuto conto della particolare efficacia di bevacizumab in neoplasie gliali in progressione caratterizzate dalla presenza di importante edema perilesionale e di danno della barriera ematoencefalica (assunzione di mdc), sfruttando l'effetto *steroid-like* dell'antiangiogenetico, abbiamo iniziato a utilizzare tale farmaco anche in casi selezionati di gliomatosi in progressione dopo le terapie standard (radioterapia, almeno una linea di chemioterapia con alchilanti).

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di un uomo di 41 anni con diagnosi di astrocitoma gemistocitico frontale destro nel giugno 2001, in seguito alla comparsa di una crisi comiziale generalizzata. Per tale motivo eseguiva una RM encefalo con mdc che evidenziava la presen-

za di una lesione frontale destra dotata di effetto massa, assumente mdc in modo intenso e disomogeneo e circondata da edema perilesionale. Il paziente veniva sottoposto a exeresi macroscopicamente radicale di tale lesione. L'esame istologico deponeva per un astrocitoma gemistocitico (grado II, secondo WHO 2007 [1]).

Il paziente veniva sottoposto a trattamento radioterapico conformazionale (59,4 Gy in 33 frazioni) con discreta tolleranza clinica (intensa astenia durante il trattamento). Veniva impostata una terapia anticomiziale con acido valproico 500 mg × 3 senza recidive di eventi critici.

In considerazione del buon controllo di malattia (assenza di residui di malattia alla RM eseguita dopo l'intervento e dopo il trattamento radioterapico) e dell'assenza di sintomi neurologici, si decideva di proseguire con uno stretto follow-up clinico e radiologico (controlli di RM encefalo con mdc e visita neuro-oncologica ogni 3 mesi). Nel 2004, alla luce del buon andamento clinico e dell'assenza di crisi dall'esordio di malattia, si decideva di iniziare una graduale riduzione di acido valproico fino a una completa sospensione. A una RM eseguita a ottobre 2005, durante il periodico follow-up, si osservava la comparsa di un'area di alterato segnale a livello cerebellare sinistro senza evidenza di assunzioni patologiche di mdc, indicativa di una modesta ripresa di malattia a distanza. Si proponeva un trattamento chemioterapico che il paziente rifiutava. Ai successivi controlli si osservava un progressivo incremento dell'area di alterato segnale nella fossa cranica posteriore con estensione di tale area a livello peritrigonale e paraippocampale omolateralmente (senza evidenza di aree assumente mdc) configurando un quadro radiologico di gliomatosi secondaria.

Il paziente continuava a rifiutare l'inizio di un trattamento chemioterapico fino al dicembre 2008, quando compariva una nuova crisi generalizzata. Per tale motivo il paziente eseguiva una RM che documentava un'ulteriore progressione di malattia con comparsa di aree assumente mdc nel contesto del quadro di gliomatosi secondaria. All'esame obiettivo neurologico si osservava la comparsa di un modesto impaccio motorio all'arto superiore destro (slivellamento al Mingazzini I, lieve dismetria alla prova indice-naso e impaccio nei movimenti fini delle dita della mano). Si dava indicazione a riprendere una terapia anticomiziale (oxcarbazepina 600 mg × 2) e a iniziare un

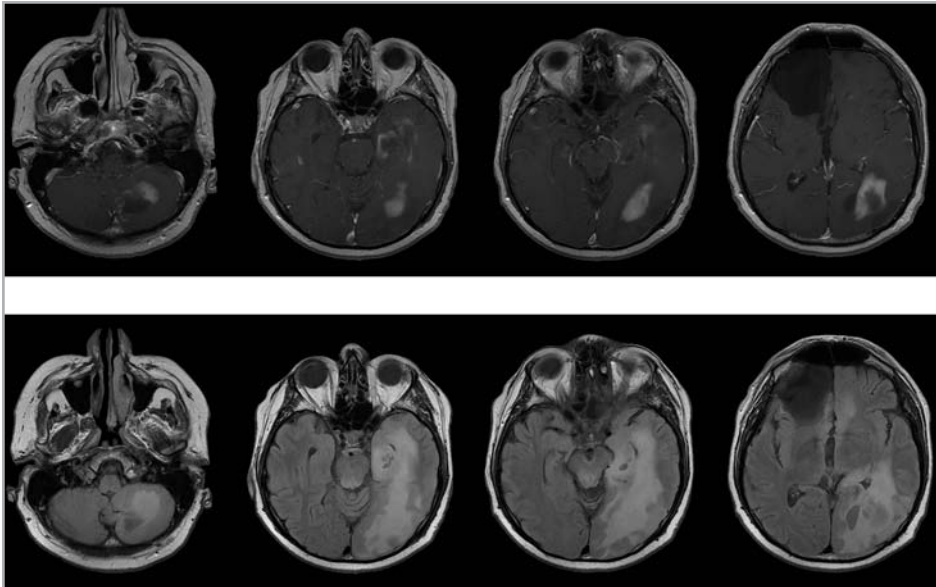


Figura 1. Immagini di RM encefalo prima di iniziare il trattamento con bevacizumab. Nella prima riga sono riportate le immagini trasverse T1 pesate con mdc. Nella seconda riga sono riportate le immagini trasverse FLAIR-T2 pesate

trattamento con temozolomide a dose intensificata (scheda 1 week ON-1 week OFF: 150 mg/m²/die a settimane alterne) [11,12]. Dopo 6 cicli di trattamento (cioè 6 mesi) il paziente presentava una sola stabilizzazione del quadro radiologico e la comparsa di una severa linfopenia che controindicava la prosecuzione del trattamento con scheda intensificata. Pertanto, alla luce della giovane età, dell'estensione radiologica di malattia (a livello sovra e sotto-tentoriale) con estese aree assumenti mdc (Figura 1), della persistenza di crisi comiziali parziali all'arto superiore destro e del deficit brachiale destro si decideva di passare alla scheda standard con dose ridotta (per la persistente linfopenia) di temozolomide (150 mg/m²/die per 5 giorni ogni 28), e di inserire un trattamento antiangiogenetico con bevacizumab (10 mg/kg ogni 2 settimane).

Il paziente completava 4 cicli di temozolomide standard, con persistenza di modesta

tossicità ematologica (leucopenia, linfopenia, piastrinopenia) e intolleranza clinica (nausea, astenia importante), per cui sospendeva il trattamento con temozolomide, mantenendo solo bevacizumab somministrato ogni 2 settimane, per un totale di 10 mesi (fino ad aprile 2010) con risposta completa sulle immagini T1 con mdc e riduzione della aree in FLAIR (Figura 2).

Durante il trattamento con bevacizumab si osservava un progressivo incremento dei valori pressori con comparsa di cefalea inaggravante.

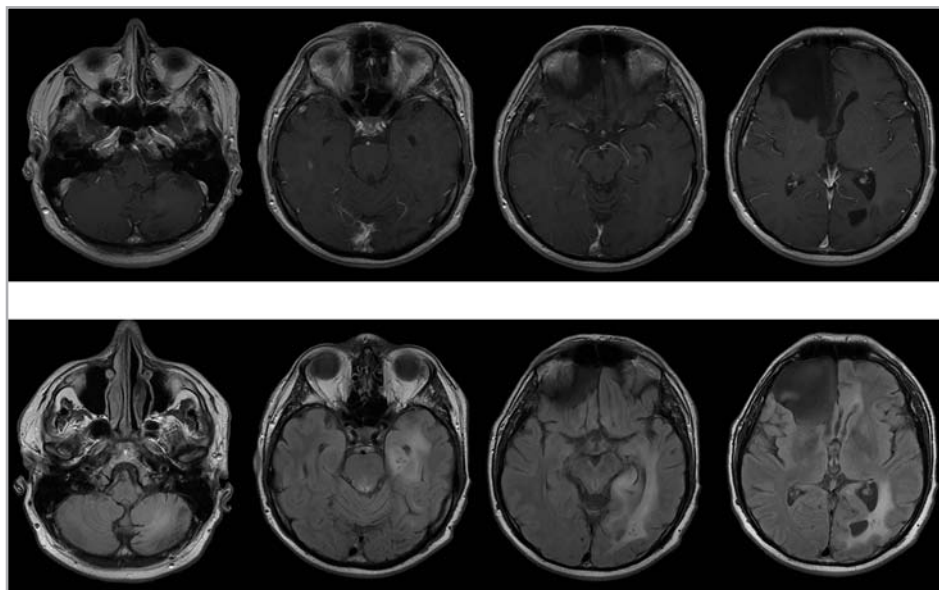
Inizialmente il paziente veniva trattato con valsartan 80 mg/die, con progressivi incrementi della posologia fino a 160 mg × 2/die, poi passava a un'associazione di valsartan 160 mg/idroclorotiazide 25 mg × 2/die, senza ottimale controllo dei valori pressori e dell'associata cefalea, per cui, alla luce dello scarso controllo pressorio e della buona risposta radiologica, in assenza di sintomi,

Domande che il medico deve porsi o deve porre al paziente in trattamento con antiangiogenetici

- È un paziente a rischio di eventi trombotici (familiarità, malattia oncologica, deficit motori, portatore di catetere venoso centrale, sovrappeso, precedenti eventi trombotici in anamnesi)?
- Vi sono segni/sintomi indicativi di eventi trombotici?
- È ben controllata la pressione arteriosa (anche in un paziente precedentemente normoteso)?
- Vi sono segni/sintomi suggestivi di un sanguinamento (SNC: cefalea improvvisa mai avvertita prima, peggioramento clinico improvviso, epistassi, sanguinamento emorroidario)?

N.B. È essenziale programmare eventuali interventi chirurgici, anche banali come l'estrazione di un dente, il posizionamento di un catetere venoso centrale sottocutaneo come il Port, in accordo con l'oncologo, per definire le tempistiche in relazione alle somministrazioni di bevacizumab

Figura 2. Immagini di RM encefalo dopo il trattamento con bevacizumab. Nella prima riga sono riportate le immagini trasverse T1 pesate con mdc (scomparsa delle aree assumentive mdc). Nella seconda riga sono riportate le immagini trasverse FLAIR-T2 pesate (netta riduzione delle aree di alterato segnale)



si decideva di sospendere temporaneamente bevacizumab.

Nelle settimane successive alla sospensione di bevacizumab (3-4 settimane dopo l'ultima somministrazione) comparivano dolore e gonfiore all'arto inferiore destro, in associazione a un rialzo del D-dimero, per cui il paziente veniva sottoposto a un ecodoppler venoso degli arti inferiori con riscontro di una trombosi venosa profonda (TVP) coinvolgente le vene della gamba e della coscia con apice non flottante nella femorale superficiale alla confluenza con la profonda. Si impostava quindi un trattamento anticoagulante con nadroparina calcica 15200 UI Axa/0,8 ml 1 fl sc/die. Alla luce dei due effetti collaterali presentati dal paziente (ipertensione arteriosa difficilmente controllabile con la terapia farmacologica e TVP), si decideva di non riprendere il trattamento con bevacizumab, ma di proseguire con solo follow-up clinico e radiologico.

Da aprile 2010 il paziente esegue periodici controlli, che ad oggi non hanno evidenziato segni di recidiva di malattia. Clinicamente è stabile: non ha più presentato crisi da dicembre 2008 (assume regolarmente oxcarbazepina 600 mg × 2), lamenta la persistenza di episodi di cefalea con caratteristiche tensive che rispondono al trattamento con paracetamolo al bisogno. La RM encefalo con mdc rimane stabile, senza assunzioni patologiche di mdc. Alla RM eseguita a settembre 2011 si osservava, come reperto di occasionale riscontro, la comparsa di una piccola lesione emorragica nel contesto del residuo di malattia, con caratteristiche croniche (depositi

di emosiderina), un microsanguinamento intralesionale verosimilmente correlato al trattamento anticoagulante.

Dopo la sospensione di bevacizumab la pressione arteriosa è progressivamente rientrata con la possibilità di ridurre gradualmente la terapia (ora assume valsartan 40 mg/die).

I periodici controlli di ecodoppler venoso (ogni 4-6 mesi) dimostrano la persistenza di grossolani residui trombotici a livello della poplitea destra, per cui su consiglio dei consulenti ematologi il paziente prosegue un trattamento con nadroparina calcica a dosi scoagulanti.

DISCUSSIONE

La GC secondaria è una possibile modalità di progressione di un glioma inizialmente focale. Il trattamento non è di facile gestione, poiché, trattandosi di un glioma diffuso, difficilmente vi è ancora spazio per un reintervento, la radioterapia generalmente è già stata praticata e alcune linee di chemioterapia possono essere già state impiegate.

In casi selezionati, con quadri di malattia particolarmente aggressivi e in particolare con evidenza alla RM di focolai di malattia con caratteristiche di alta malignità (focolai necrotici, assumentive mdc, edema), è ipotizzabile l'impiego di bevacizumab da solo o in associazione a un chemioterapico per meglio controllare la malattia.

Nel caso specifico l'utilizzo di un farmaco antiangiogenetico ha permesso un buon controllo della malattia, che si è mantenuto

Effetti collaterali	Frequenza dei controlli	Gestione
Iperensione arteriosa	Controlli pressori quotidiani al domicilio (diario pressorio) e poi prima e dopo ogni somministrazione di bev	In caso di rialzo pressorio prima di iniziare l'infusione: riposo a letto e nuovo controllo dopo 20-30 min. Se persistono valori pressori elevati rimandare l'infusione
	Grado 1 Diastolica > 20 mmHg o PAO > 150/100 mmHg (pz asintomatico, precedentemente normoteso; episodio di durata < 24 ore)	Prosegue con le infusioni di bev. Prosegue il monitoraggio con il diario pressorio al domicilio
	Grado 2 Diastolica > 20 mmHg o PAO > 150/100 mmHg ricorrente o persistente > 24 ore e/o pz sintomatico	Inizio terapia antipertensiva (calcioantagonisti, diuretici, ACE inibitori). Riprende la terapia con bev quando PAO < 150/100 mmHg
	Grado 3 Necessità di utilizzare più di un antipertensivo o una maggiore terapia rispetto a prima	Rimandare il trattamento con bev fino ad adeguato controllo della PAO
	Grado 4 Crisi ipertensive o encefalopatia ipertensiva	Sospensione del trattamento con bev
Proteinuria	Monitoraggio: basale (pre-terapia), poi ogni 2-4 settimane di proteinuria e creatinina	Proteinuria Gr 3 (> 3,5 g/24 ore): sospendere la terapia fino al miglioramento della proteinuria a un Gr ≤ 2. Proteinuria Gr 4 (sindrome nefrosica): stop bev
Difficoltà di cicatrizzazione delle ferite	Valutazione clinica della corretta guarigione della ferita chirurgica	Programmare eventuali interventi chirurgici dopo almeno 3 settimane dall'ultima infusione di bev per la piccola chirurgia (posizionamento di Port, estrazioni dentali), dopo 4-6 settimane per interventi chirurgici maggiori. Non riprendere bev prima di una corretta guarigione delle ferite chirurgiche (almeno 4 settimane dopo reintervento neurochirurgico)
Eventi trombotici	Valutazione clinica (presenza di edemi, dolore agli arti, turbe del respiro)	PROFILASSI Uso di calze elastiche antitrombo. Uso di eparina a basso peso molecolare a dose profilattica nei pazienti ad alto rischio TRATTAMENTO In caso di sospetto clinico o laboratoristico di TVP effettuare un ecodoppler. Se evidente TV: sospendere bev e iniziare terapia con eparina a basso peso molecolare a dosi scoagulanti
Eventi emorragici	Valutazione clinica e colloquio con il pz prima di ogni somministrazione	In caso di sanguinamenti minori (Gr < 2): provare a ridurre la frequenza delle somministrazioni di bev (ogni 3 settimane anziché ogni 2). In caso di emorragie del SNC o polmonari di Gr > 2 o di emorragie di qualunque tipo di Gr > 3: stop bev

anche dopo la sospensione del trattamento, senza evidente progressione di tipo infiltrativo, come ipotizzato dai primi lavori pubblicati sull'impiego di bevacizumab nei gliomi di alto grado.

Innanzitutto è importante sottolineare che attualmente bevacizumab è registrato negli USA e in Svizzera come trattamento delle recidive dei gliomi di alto grado, mentre in Italia il suo impiego nei tumori cerebrali è off-label.

Bevacizumab è un farmaco potenzialmente dotato di numerosi effetti collaterali, per cui i pazienti in trattamento devono essere attentamente monitorati.

Uno degli effetti collaterali più frequenti conseguente all'utilizzo degli inibitori del VEGF è l'ipertensione arteriosa. Il rischio di ipertensione è dose-correlato. Non è ancora chiaro il meccanismo patogenetico responsabile di questo effetto collaterale. Al momento le ipotesi più accreditate sono tre:

1. riduzione di fattori vasodilatanti (ossido nitrico, prostaciline, endotelina-1), per un blocco diretto o indiretto del VEGFR, con conseguente aumento delle resistenze periferiche;
2. danno glomerulare;

Tabella 1. *Principali effetti collaterali da bevacizumab nel paziente neuro-oncologico: monitoraggio e gestione*

bev = bevacizumab;
Gr = grado;
PAO = pressione arteriosa omerale;
TVP = trombosi venosa profonda

3. riduzione del numero di vasi sanguigni (fenomeno della rarefazione vascolare).

In teoria, se la comparsa dell'ipertensione è conseguente a un'efficace inibizione della via VEGF-VEGFR, i pazienti che sviluppano ipertensione in corso di trattamento con bevacizumab dovrebbero essere anche quelli che beneficiano maggiormente della terapia. Numerosi studi hanno effettivamente dimostrato come lo sviluppo di ipertensione possa essere un indice di risposta al trattamento, del tempo alla progressione e di sopravvivenza in pazienti con neoplasia del polmone (NSCLC), della mammella, del colon, del pancreas e del rene [13-17]. Vi sono alcune iniziali segnalazioni (dati non ancora pubblicati) che confermerebbero il valore predittivo di risposta dell'ipertensione anche nei tumori cerebrali (ASCO, Padova AINO) [18,19].

Ad oggi non esistono linee guida che indichino quale sia il farmaco antipertensivo più adatto per il trattamento dell'ipertensione secondaria alla terapia antiangiogenetica, ma le evidenze cliniche dimostrano che l'importante è controllare l'ipertensione, indipendentemente dal farmaco utilizzato [20]. L'ideale sarebbe mantenere un valore pressorio < 140/90 mm/Hg (< 130/80 mmHg nei pazienti con altre comorbidità quali diabete mellito, proteinuria, coronaropatia, cardiomiopatia, patologia renale cronica). In relazione al grado di ipertensione vi sono specifiche indicazioni sul monitoraggio pressorio e sulla prosecuzione o sospensione del trattamento con bevacizumab (Tabella I).

Un recente lavoro propone un algoritmo di trattamento [21] in relazione alla gravità dell'ipertensione e alla presenza o meno di comorbidità. In linea generale rimangono valide le indicazioni della *Joint National Committee* (JNC7) sull'utilizzo di un basso dosaggio di un diuretico tiazidico in associazione a un altro antipertensivo (ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina, beta-bloccanti, calcioantagonisti) nei pazienti privi di comorbidità. Nel caso di una controindicazione all'utilizzo del diuretico o di una sua scarsa efficacia è consigliabile iniziare un trattamento con ACE-inibitori o con i calcioantagonisti diidropiridinici. Nei pazienti con proteinuria, diabete mellito e/o patologia renale cronica è preferibile utilizzare gli ACE-inibitori o in alternativa inibitori del recettore dell'angiotensina; nei pazienti con coronaropatia è preferibile utilizzare i beta-bloccanti o i diuretici tiazidici; nei pazienti con diagnosi di diabete e alto

rischio di sviluppare una patologia coronarica è consigliabile l'utilizzo dei calcioantagonisti [22].

Un altro potenziale importante effetto collaterale nei pazienti in trattamento antiangiogenetico è l'evento trombotico. È noto che i pazienti oncologici in generale e i pazienti con neoplasia cerebrale in particolare sono ad alto rischio di sviluppare eventi trombotici [23-25]. Di fondamentale importanza è la profilassi nei pazienti considerati a maggior rischio (periodo perioperatorio, deficit di mobilizzazione/emiparesi, concomitante trattamento con steroidi ad alte dosi, terapia antiangiogenetica). Nel paziente con tumore cerebrale c'è sempre stato ed è tuttora presente il timore di favorire i sanguinamenti a livello encefalico, per cui sia i trattamenti a dosaggio profilattico sia i trattamenti a dose scoagulante sono spesso omessi o utilizzati a dosi non efficaci, e ancor di più se in concomitanza con un trattamento antiangiogenetico. È infatti noto che la terapia antiangiogenetica può favorire gli eventi trombotici, ma può anche favorire eventi emorragici, talora anche fatali [26]. In generale, nei pazienti neuro-oncologici che sviluppano un evento trombotico è consigliabile l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare a dosi scoagulanti, che risulta più facilmente maneggiabile e che presenta un minor rischio di sanguinamento rispetto al trattamento anticoagulante orale. Non vi sono ancora dati di sicurezza circa l'impiego di anticoagulanti orali a bassi dosaggi. Nei pazienti neuro-oncologici ad alto rischio di sanguinamento che sviluppano una trombosi venosa profonda agli arti inferiori, soprattutto quando questa è prossimale ed estesa, è consigliabile il posizionamento di un filtro cavale.

Un altro effetto collaterale da non sottovalutare sono i difetti di cicatrizzazione conseguenti al blocco dell'angiogenesi [27]. Pertanto, in questi pazienti anche piccoli interventi, come l'estrazione di un dente o l'asportazione di un nevo, devono essere attentamente programmati, in modo che l'angiogenesi indispensabile per la corretta guarigione delle ferite non sia ostacolata da una recente somministrazione del farmaco, e prima di riprendere il trattamento occorre valutare che la ferita sia ben rimarginata.

La proteinuria di grado lieve è relativamente frequente e tende a comparire dopo alcuni mesi di trattamento, ma difficilmente diventa grave, tale da compromettere la

funzionalità renale e quindi da determinare la sospensione del trattamento [28,29]. Sicuramente la funzionalità renale e la proteinuria sono esami da monitorare in corso di trattamento con bevacizumab.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Luo DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al (a cura di). WHO classification of tumours of the Central Nervous System 2007
2. Soffietti R, Rudà R, Alabiso O, et al. Tumori del sistema nervoso centrale: Linee di indirizzo sui profili diagnostico-terapeutici. Linee guida della Regione Piemonte e Valle d'Aosta; dicembre 2008. Disponibile all'indirizzo http://www.reteoncologica.it/images/stories/linee%20guida%20e%20protocollo/Linee_guida_regionali_2008.pdf (ultimo accesso aprile 2012)
3. Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al; ANOCEF group. Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004; 63: 270-5
4. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1253-9
5. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4722-9
6. Friedman HS, Prados MD, Wel PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733-40
7. Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008; 70: 779-87
8. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 2009; 91: 329-36
9. Narayana A, Kelly P, Golfinos JG, et al. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *J Neurosurg* 2009; 110: 173-80
10. Wick A, Dörner N, Schäfer N, et al. Bevacizumab does not increase the risk of remote relapse in malignant glioma. *Ann Neurol* 2011; 69: 586-92
11. Rudà R, Trevisan E, Picco E, et al. Chemioterapia up-front con temozolomide a settimane alterne nella gliomatosi cerebrale primaria: studio di fase II. Dagli atti del Congresso: XV Congresso Nazionale e Corso Residenziale della Associazione Italiana di Neuro-Oncologia. Fiuggi, 3-6 ottobre 2010
12. Verhoeff JJ, Lavini C, van Linde ME, et al. Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 2010; 21: 1723-7
13. Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2009; 20: 227-30
14. Schneider BP, Wang M, Radovich M, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4672-8
15. Bono P, Elfving H, Utriainen T, et al. Hypertension and clinical benefit of bevacizumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 393-4
16. Friberg G, Kasza K, Vokes EE, et al. Early hypertension as a potential pharmacodynamic marker for survival in pancreatic cancer patients treated with bevacizumab and gemcitabine. *J Clin Oncol* 2005; 23: 196s, 3020a
17. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, et al. Association of diastolic blood pressure (dbp) ≥ 90 mmHg with overall survival (OS) in patients treated with axitinib (AG-013736). *J Clin Oncol* 2008; 26: (suppl, abstract 3543)
18. Nangia CS, Wang D, Scarpace L, et al. The role of the development of hypertension or proteinuria in predicting outcome with the use of bevacizumab for patients with glioblastoma multiforme. Proceeding ASCO 2011
19. Lombardi G, Zustovich F, Farina P, et al. L'ipertensione come potenziale biomarker in pazienti con glioblastoma recidivato trattati con farmaci antiangiogenetici. Studio retrospettivo.

Presentazione orale, XVI Congresso Nazionale e Corso Residenziale dell'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia 2011

20. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, et al. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. *Bio Drug* 2011; 25: 159-69
21. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 151-6
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52
23. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010; 125: 490-3
24. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer* 2000; 89: 640-6
25. Jenkins EO, Schiff D, Mackman N, et al. Venous thromboembolism in malignant gliomas. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 221-7
26. Fraum TJ, Kreisl TN, Sul J, et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in glioma patients on antiangiogenic therapy. *J Neurooncol* 2011; 105: 281-9
27. Clark AJ, Butowski NA, Chang SM, et al. Impact of bevacizumab chemotherapy on craniotomy wound healing. *J Neurosurg* 2011; 114: 1609-16
28. Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46: 439-48
29. Saloustros E, Androulakis N, Vamvakas L, et al. Favourable clinical course of patients experiencing bevacizumab-induced proteinuria. *Case Rep Oncol* 2010; 3: 368-71