

Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinatori Scientifici

CRISTINA BAIOCCHI, DOMENICO D'AVELLA, GIAMPIETRO PINNA, VITTORINA ZAGONEL

Componenti

ALESSANDRINI FRANCO, ALONGI FILIPPO, BAIOCCHI CRISTINA, BERGO ELEONORA, BERTI FRANCO, BONETTI BRUNO, BOVO EMANUELA, BRIANI CHIARA, BROLLO MARCO, CASENTINI LEOPOLDO SILVIO, CECCHIN DIEGO, CORBETTA MAURIZIO, D'AVELLA DOMENICO, DELLA PUPPA ALESSANDRO, FAVARETTO ADOLFO, GARDIMAN MARINA PAOLA, GUIDA FRANCO, LOMBARDI GIUSEPPE, MARTON ELISABETTA, MACCONE ARIANNA, MAZZAROTTO RENZO, NICOLATO ANTONIO, PICCIONE FRANCESCO, PINNA GIAMPIETRO, POLES GIOVANNI, ROSSI SABRINA, SALA FRANCESCO, SCARPELLI MAURO, VOLPIN LORENZO, ZAGONEL VITTORINA, ZOCCARATO MARCO, ZUSTOVICH FABLE

BOZZA

PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete Oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da tumore del sistema nervoso centrale (SNC).

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle terapie oncologiche attive, alla riabilitazione, fino alle cure palliative precoci e definitive/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/ unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

L'obiettivo finale è di implementare quanto più possibile una presa in carico precoce multidisciplinare e multi professionale da parte di professionisti dedicati, e garantire a tutti i pazienti affetti da queste neoplasie, in continuo aumento, i trattamenti più innovativi, la migliore sopravvivenza e qualità di vita in tutte le fasi di malattia. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema.

Dr.ssa Cristina Baiocchi

Prof. Domenico D'Avella

Dr. Giampietro Pinna

Dr.ssa Vittorina Zagonel

BOZZA

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Coordinatori scientifici: CRISTINA BAIOCCHI, DOMENICO D'AVELLA, GIAMPIETRO PINNA, VITTORINA ZAGONEL

Componenti	Qualifica
ALESSANDRINI FRANCO	Dirigente medico - Neuroradiologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
ALONGI FILIPPO	Direttore UOC Radioterapia Oncologica - Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria - Negrar (VR)
BAIOCCHI CRISTINA	Direttore UOC Radioterapia - AULSS 8 Berica - Vicenza
BERGO ELEONORA	Psicologo Psicoterapeuta - UOC Oncologia Medica 1 - IOV IRCCS Padova
BERTI FRANCO	Dirigente medico - UOC Radioterapia - IOV IRCCS Padova
BONETTI BRUNO	Prof. Associato di Neurologia - Università degli Studi di Verona – UOC Neurologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
BOVO EMANUELA	Registro Tumori del Veneto - Padova
BRIANI CHIARA	Prof. Associato di Neurologia – Dipartimento di Neuroscienze – Università degli Studi di Padova
BROLLO MARCO	Dirigente medico - Neurochirurgia - AULSS 3 Serenissima - Mestre (VE)
CASENTINI LEOPOLDO SILVIO	Direttore Neurochirurgia 2 ad indirizzo stereotassico - AULSS 8 Berica - Vicenza
CECCHIN DIEGO	Prof. Associato Medicina Nucleare - Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Padova
CORBETTA MAURIZIO	Direttore Clinica Neurologica - Università degli Studi di Padova
D'AVELLA DOMENICO	Prof. Ordinario di Neurochirurgia Università degli Studi di Padova – Direttore Neurochirurgia Pediatrica - Azienda Ospedaliera Padova
DELLA PUPPA ALESSANDRO	Direttore (ff) UOC Neurochirurgia - Azienda Ospedaliera Padova
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia medica - AULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso

GARDIMAN MARINA PAOLA	Dirigente medico - UOC Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera Padova
GUIDA FRANCO	Direttore Neurochirurgia - AULSS 3 Serenissima - Mestre (VE)
LOMBARDI GIUSEPPE	Dirigente medico - Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
MACCONE ARIANNA	Dirigente medico - Neuroriabilitazione - Fondazione Ospedale San Camillo IRCCS - Venezia
MARTON ELISABETTA	Ricercatore Neurochirurgia Università degli Studi di Padova – Divisione Clinicizzata di Neurochirurgia - AULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
MAZZAROTTO RENZO	Direttore UOC Radioterapia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
NICOLATO ANTONIO	Responsabile USO Radiocirurgia e Neurochirurgia Stereotassica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
PICCIONE FRANCESCO	Direttore Dipartimento Neuroriabilitazione - Fondazione Ospedale San Camillo IRCCS - Venezia
PINNA GIAMPIETRO	Direttore Neurochirurgia A, Direttore Istituto di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
POLES GIOVANNI	Responsabile Cure Palliative - AULSS 3 Serenissima - Venezia
ROSSI SABRINA	Dirigente medico UOC Anatomia Patologica - AULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
SALA FRANCESCO	Professore Ordinario di Neurochirurgia, Università degli Studi di Verona, Responsabile USO Neurochirurgia Pediatrica A.O.U.I. Verona
SCARPELLI MAURO	Dirigente medico - UOC Neurologia A - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
VOLPIN LORENZO	Direttore Neurochirurgia I - AULSS 8 Berica - Vicenza
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
ZOCCARATO MARCO	Dirigente medico – Neurologia – AULSS 6 Euganea - Padova
ZUSTOVICH FABLE	Direttore UOC Oncologia Medica AULSS 1 Dolomiti - Belluno

COORDINATORE TECNICO-SCIENTIFICO RETE ONCOLOGICA DEL VENETO

CONTE PierFranco

Metodologia e Coordinamento ROV

BORTOLAMI Alberto - Coordinamento Tecnico-Scientifico Gruppo di lavoro

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo ed educativo Gruppo di lavoro

POZZA Virginia - Redazione e elaborazione documento

TOGNAZZO Sandro - Individuazione indicatori

IL PRESENTE DOCUMENTO E' STATO REDATTO CON IL SUPPORTO METODOLOGICO DEL COORDINAMENTO DELLA RETE ONCOLOGICA DEL VENETO.

BORTOLAMI

BOZZA

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI:

- Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) 2018
- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM) 2017
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- World Health Organisation, Classificazione dei Tumori del SNC 2016
- DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 2067 del 19 novembre 2013. Istituzione della Rete Oncologica Veneta (ROV). Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016
- DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1689 del 26 ottobre 2016. Approvazione di un modello organizzativo per l'accesso del paziente alla Rete Oncologica Veneta e delle azioni per il governo della spesa farmaceutica e previsione di un finanziamento a funzione a favore dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) IRCCS per l'anno 2017
- DDR n 18 del 13 giugno 2016: Criteri di priorità clinica per il trattamento radioterapico nelle strutture pubbliche e private accreditate della Regione Veneto
- DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n 553 del 30 aprile 2018 Approvazione del Percorso integrato di cura a supporto dello sviluppo della rete di cure palliative in età adulta ai sensi della DGR n. 208 del 28 febbraio 2017 ad oggetto: "Individuazione del modello assistenziale di rete delle cure palliative e della terapia del dolore della Regione Veneto. Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016 (L.R. del 29 giugno 2012, n. 23). Deliberazione n. 109/CR del 9 dicembre 2015"
- European Association of Neuro-Oncology (2017)
- "Le Cure Palliative nel Malato Neurologico" SICP-SIN 2018
- "Percorso Integrato di Cura" L.R. 30/04/2018 n° 553
- "Cure Palliative Precoci e Simultanee"-AIOM-SICP 2015

BOZZA

INDICE

TUMORI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI MALIGNI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN VENETO.....	13
MAPPE.....	19
NOTE.....	29
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	69
ALLEGATI.....	75
METASTASI CEREBRALI	
MAPPE.....	99
NOTE.....	103
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	109
INDICATORI.....	111

BOZZA

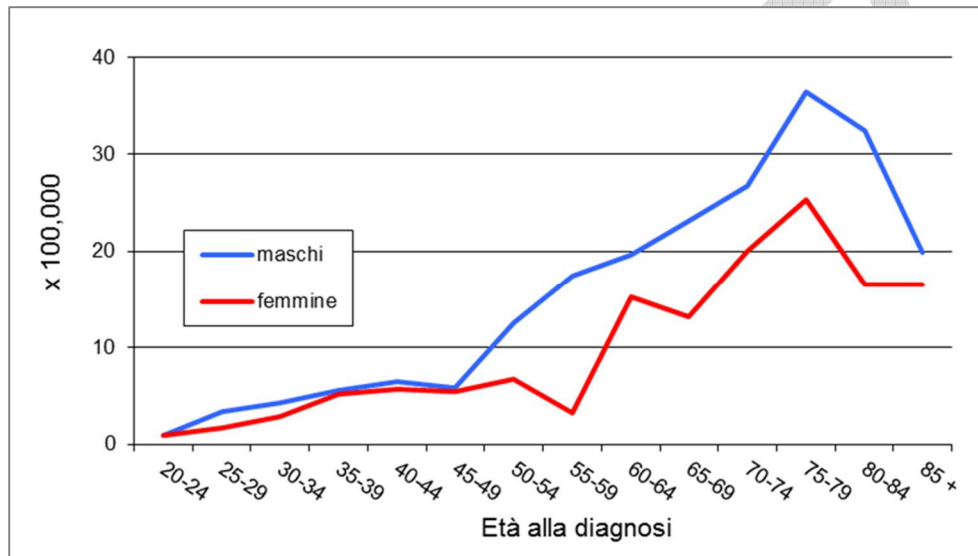
EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI MALIGNI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN VENETO

BOLZA

Epidemiologia dei tumori maligni del Sistema Nervoso Centrale negli adulti in Veneto

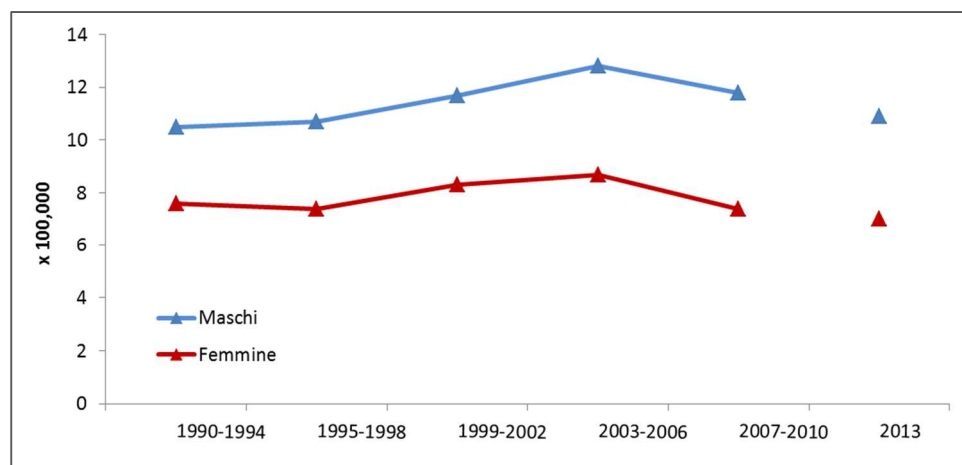
Si riportano i dati relativi ai casi di tumori maligni primitivi del Sistema Nervoso Centrale (SNC) diagnosticati negli adulti (almeno 20 anni di età) in Veneto. Nel 2013 il tasso grezzo di incidenza dei tumori del SNC (codice ICD-10 C70-72) in Veneto è stato di 12.9 casi ogni 100,000 persone negli uomini e di 9.2 nelle donne, con un'incidenza più alta nei maschi (Figura 1). In entrambi i sessi questi tumori seguono un andamento crescente con l'età. Metà dei casi di tumori del SNC sono stati diagnosticati in soggetti con più di 65 anni di età.

Figura 1. Tasso di incidenza dei tumori del SNC per fascia d'età. Veneto, anno 2013 (x 100,000).



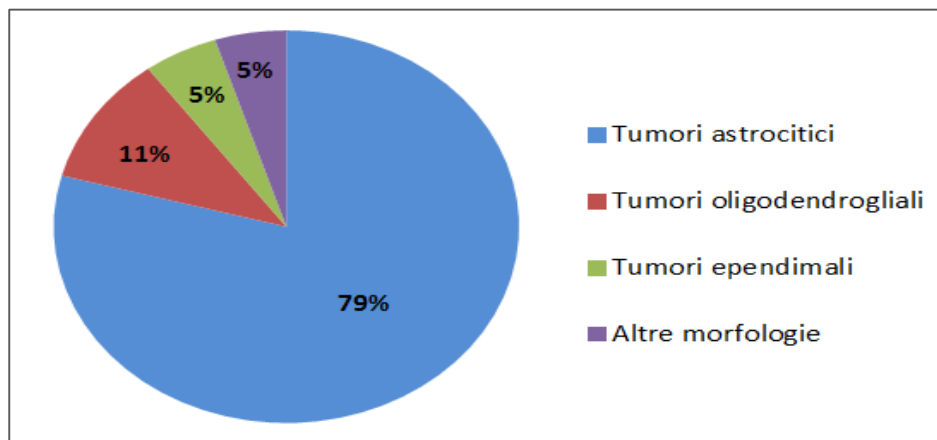
L'incidenza di questi tumori è sostanzialmente stabile in entrambi i sessi in tutto il periodo di osservazione (Figura 2).

Figura 2. Andamento temporale dal 1990 al 2013 dei tassi di incidenza dei tumori del SNC negli adulti in Veneto. Tassi standardizzati sulla popolazione europea (x 100,000).



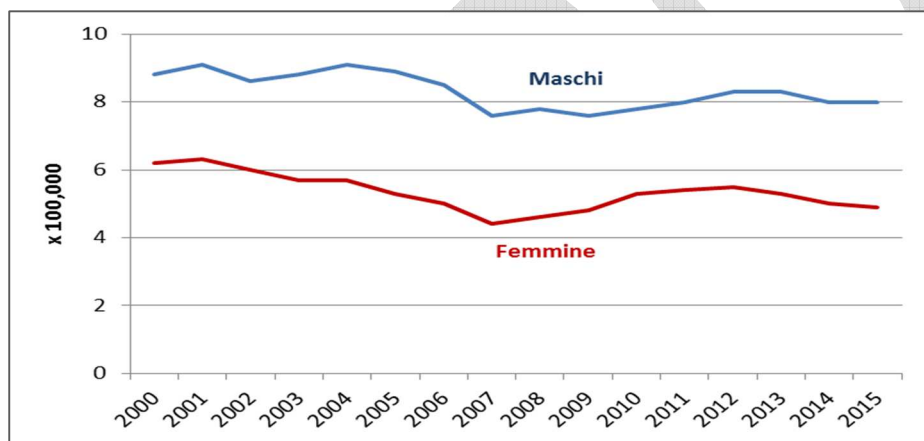
Il Registro Tumori ha stimato il numero di nuovi casi attesi in Veneto nel 2017, applicando i tassi di incidenza età-sesso-specifici relativi all'ultimo periodo di registrazione alla popolazione residente in Veneto nel 2017 (dati ISTAT). Si tratta complessivamente di 455 nuove diagnosi (261 tra i maschi e 194 tra le femmine), pari all'1.4% di tutti i tumori. La quota dei casi di tumori del SNC diagnosticati in età adulta nella nostra Regione nel 2013 che ha una conferma microscopica è del 63%. Tale percentuale è pari all'85% nei soggetti sotto i 70 anni, al 47% nei soggetti tra i 70 e gli 80 anni, mentre scende al 7% nei soggetti più anziani. Dei casi con conferma microscopica, la quasi totalità è costituita da gliomi. Tra i gliomi i tumori astrocitici sono il 79% (figura 3).

Figura 3. Distribuzione dei casi di tumori maligni del SNC per gruppo morfologico.



Per quanto concerne la mortalità, in Veneto nel 2016 si sono registrati 348 decessi (203 maschi e 145 femmine) per tumori maligni del SNC, pari al 2.5% di tutti i decessi per cause neoplastiche.

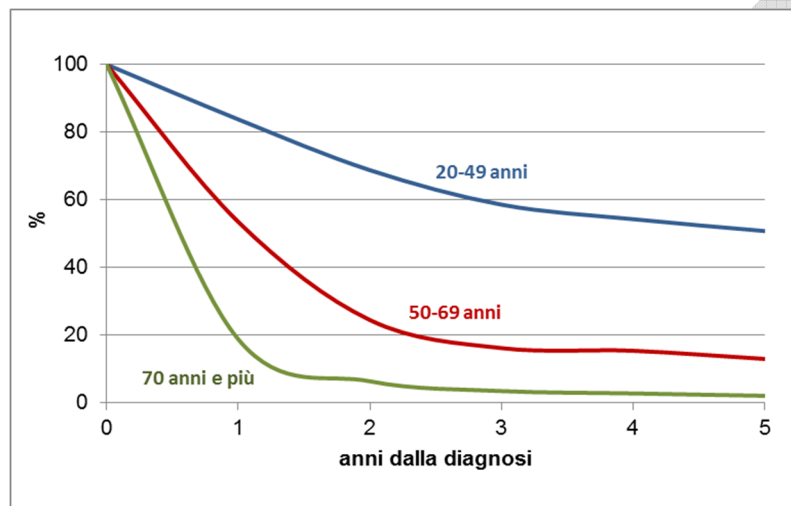
Figura 4. Media mobile dei tassi di mortalità dei tumori maligni del SNC per anno dal 2000 al 2015 e sesso. Tassi standardizzati sulla popolazione veneta 2017 (x 100,000).



Questo tumore è caratterizzato da una prognosi spesso infausta: la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi è infatti attorno al 16%. Tuttavia i diversi istotipi tumorali sono caratterizzati da prognosi molto differenti: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi degli oligodendrogliomi è infatti del 51%, mentre gli astrocitomi mostrano una prognosi peggiore (11%).

Vi sono differenze legate all'età alla diagnosi: i soggetti più giovani (con meno di 50 anni) hanno una sopravvivenza nettamente più alta di quella dei soggetti più anziani (figura 5).

Figura 5. Sopravvivenza relativa (%) calcolata a 5 anni dalla diagnosi dei casi di tumori maligni del SNC incidenti nel periodo 2008-2010 per classi di età alla diagnosi.



Osservando i casi diagnosticati in periodi successivi non si rilevano sostanziali differenze di sopravvivenza.

Si stima che al 1 gennaio 2016 il numero di casi prevalenti in Veneto ammontasse a 2,758 casi (975 maschi e 1783 femmine), dei quali circa un quarto con una diagnosi posta nei cinque anni precedenti (Tabella 1).

Tabella 1. Numero di casi prevalenti di tumori del SNC, per intervallo dalla diagnosi.

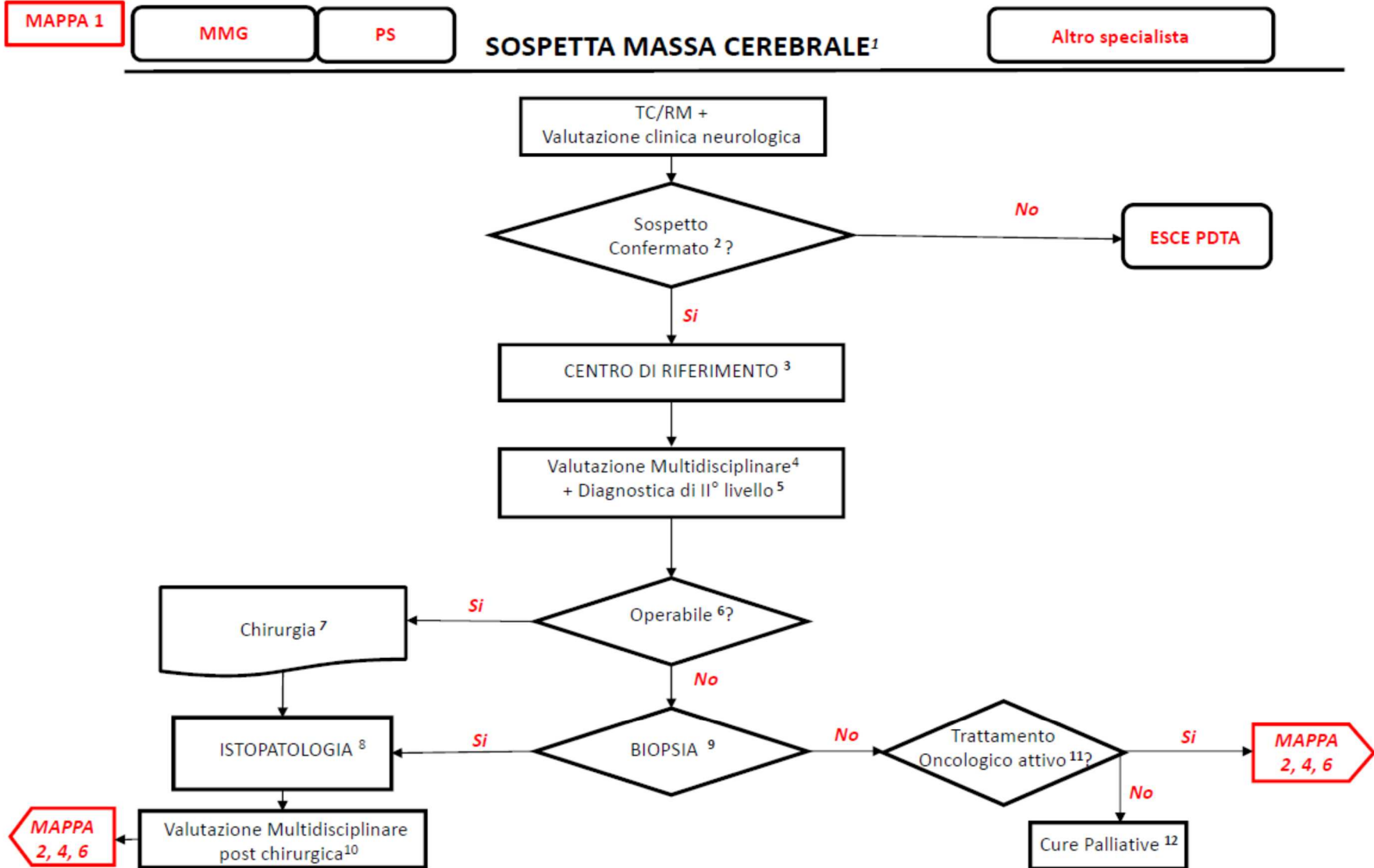
Anni dalla diagnosi	Prevalenti	% sul totale dei prevalenti
■ ≤2	432	15.7%
■ 2-5	252	9.1%
■ 5-10	314	11.4%
■ 10-15	290	10.5%
■ 15-20	142	5.1%
■ >20	1327	48.1%
Prevalenza completa	2,758	

Ulteriori dati epidemiologici relativi ai tumori maligni del SNC sono disponibili nel sito web del Registro Tumori del Veneto all'indirizzo www.registrotumoriveneto.it

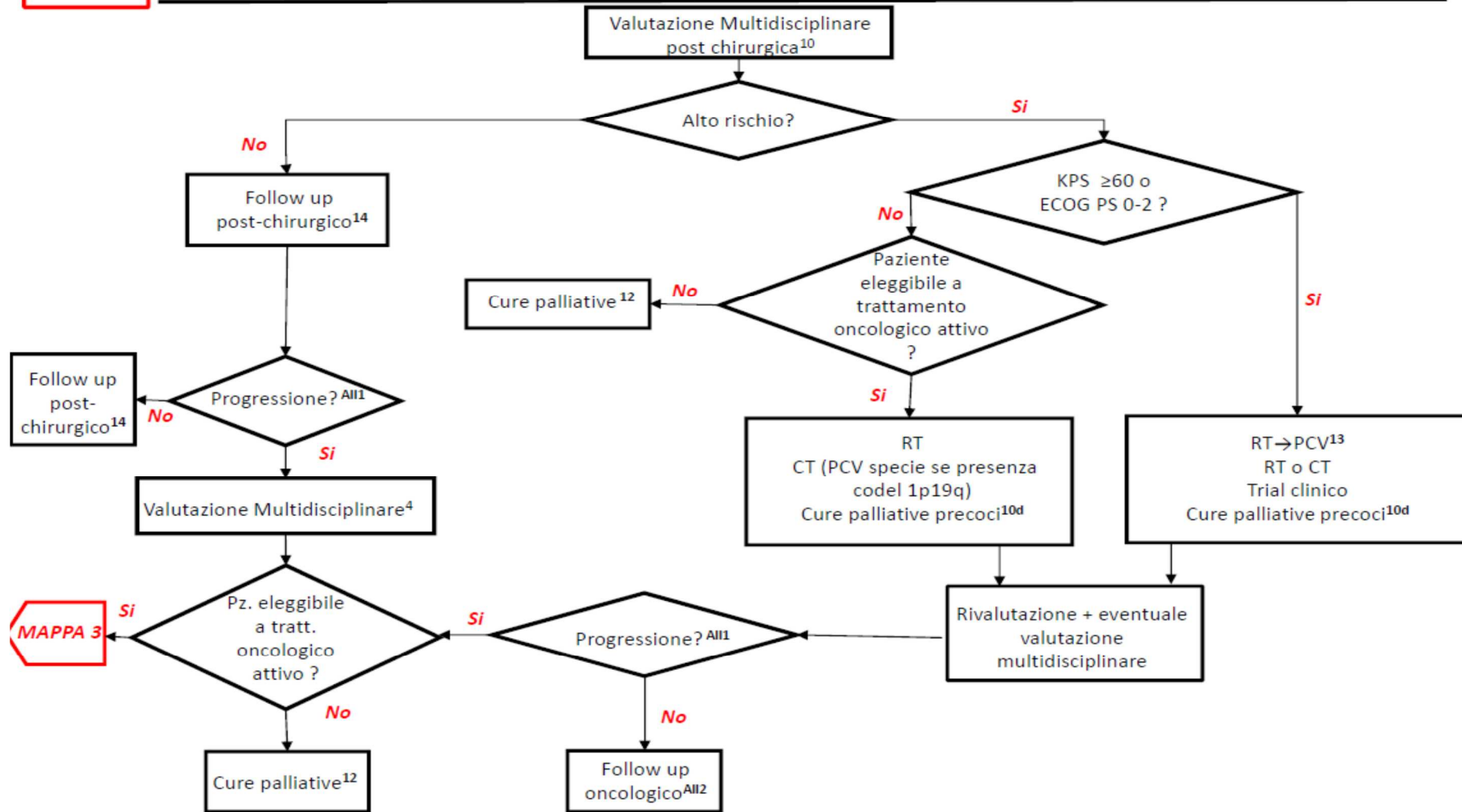
BOLLA

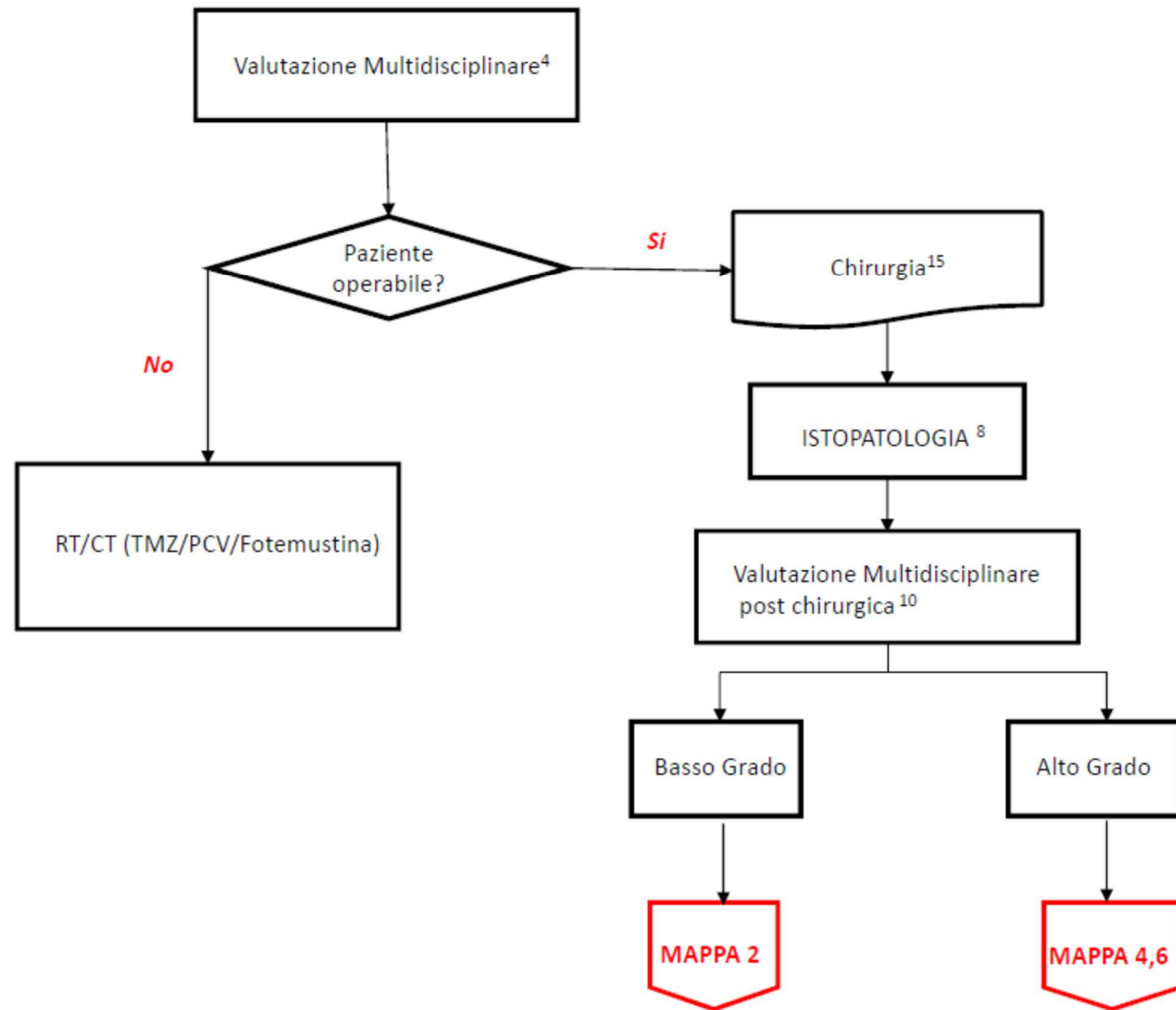
**TUMORI MALIGNI DEL SNC
MAPPE**

BOZZA

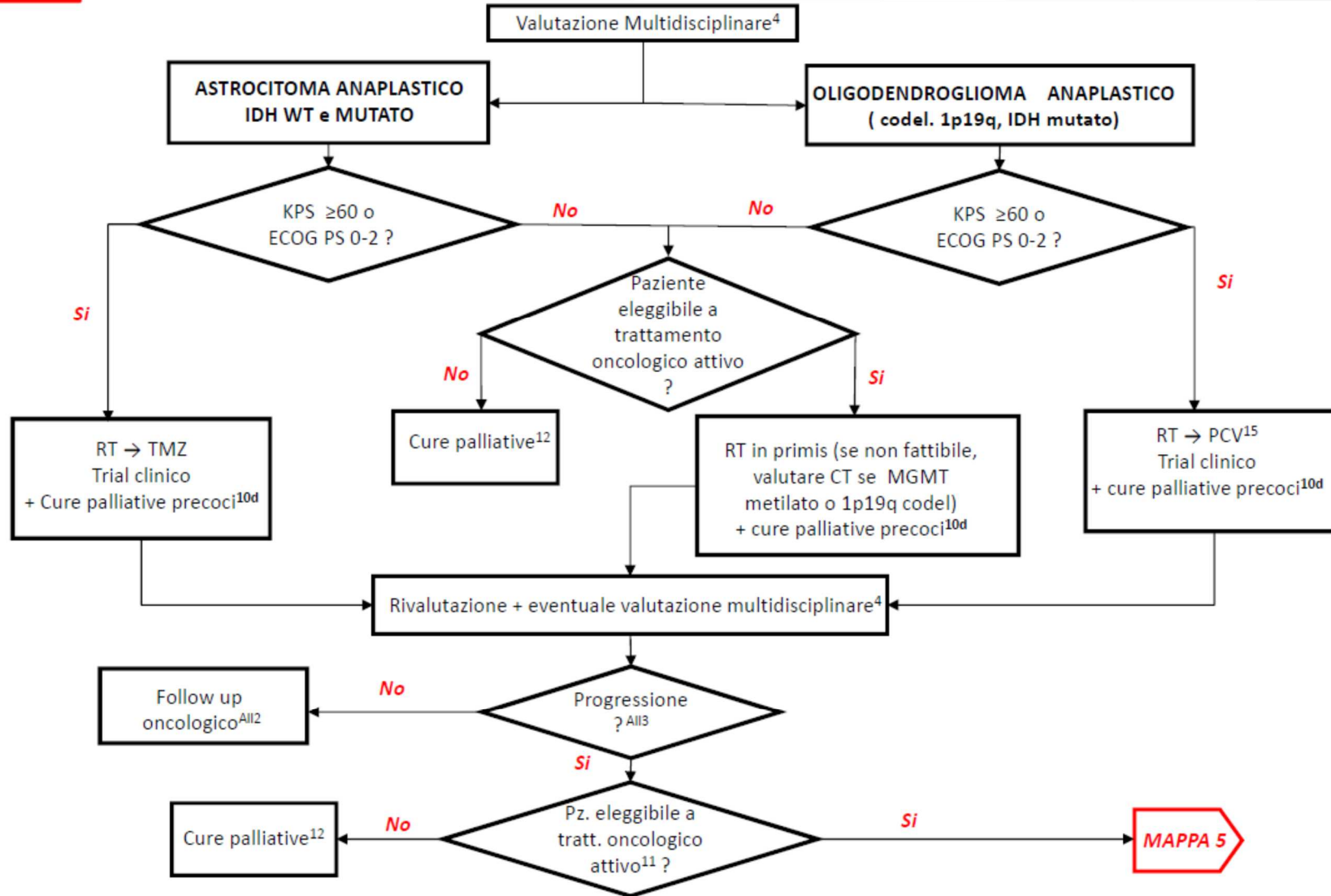


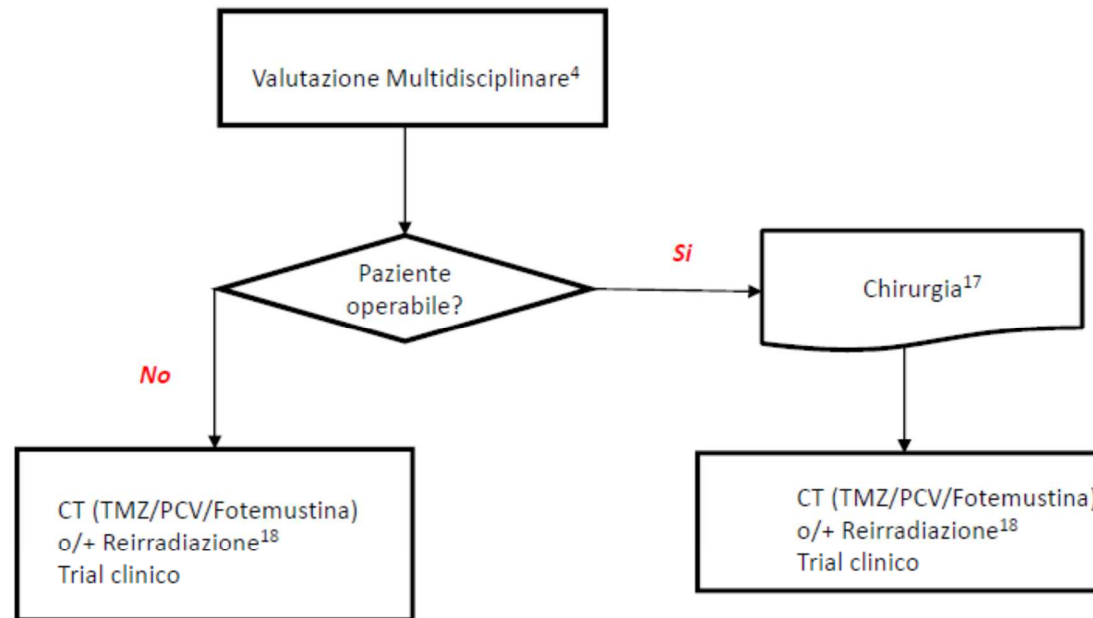
GLIOMA BASSO GRADO¹³

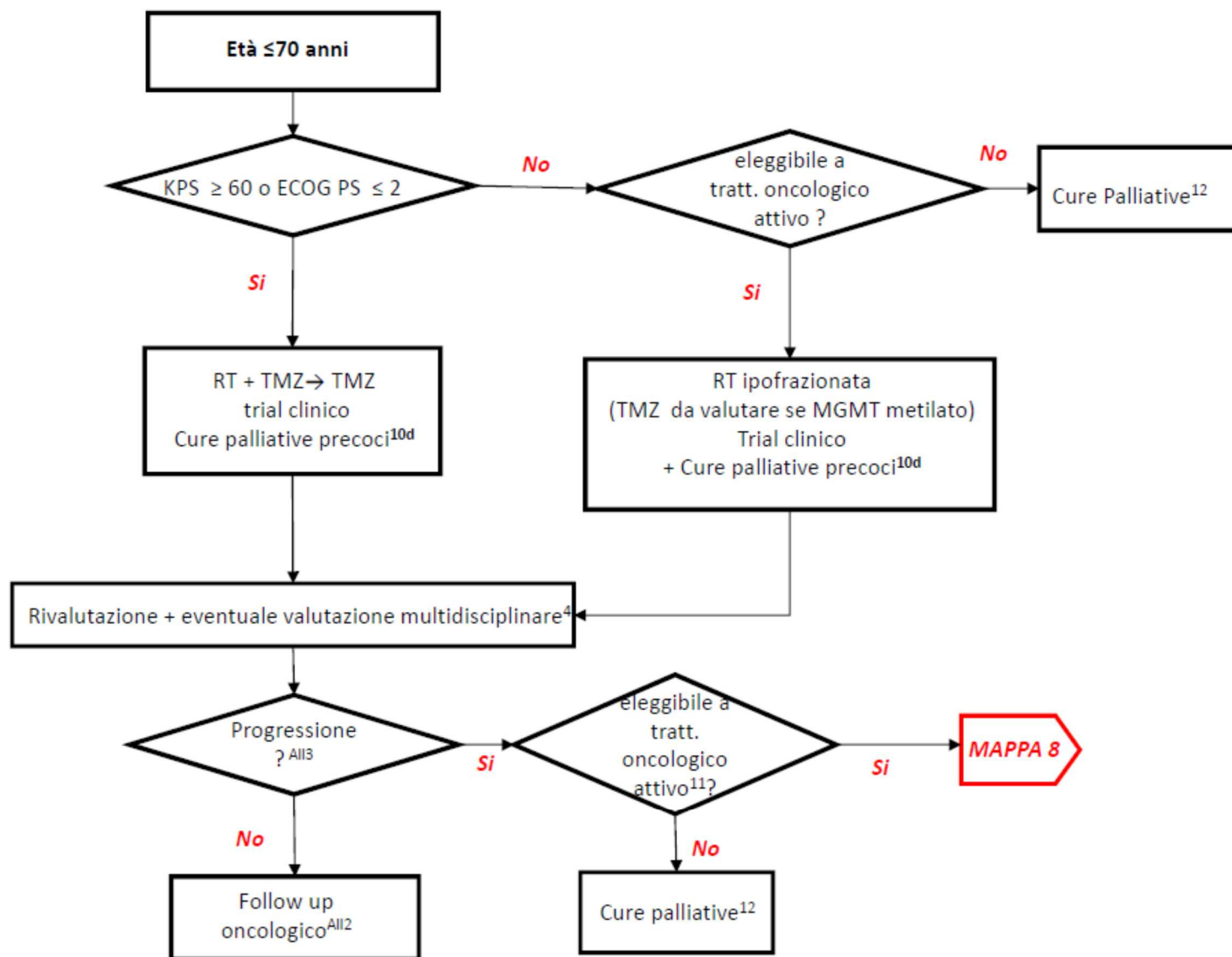


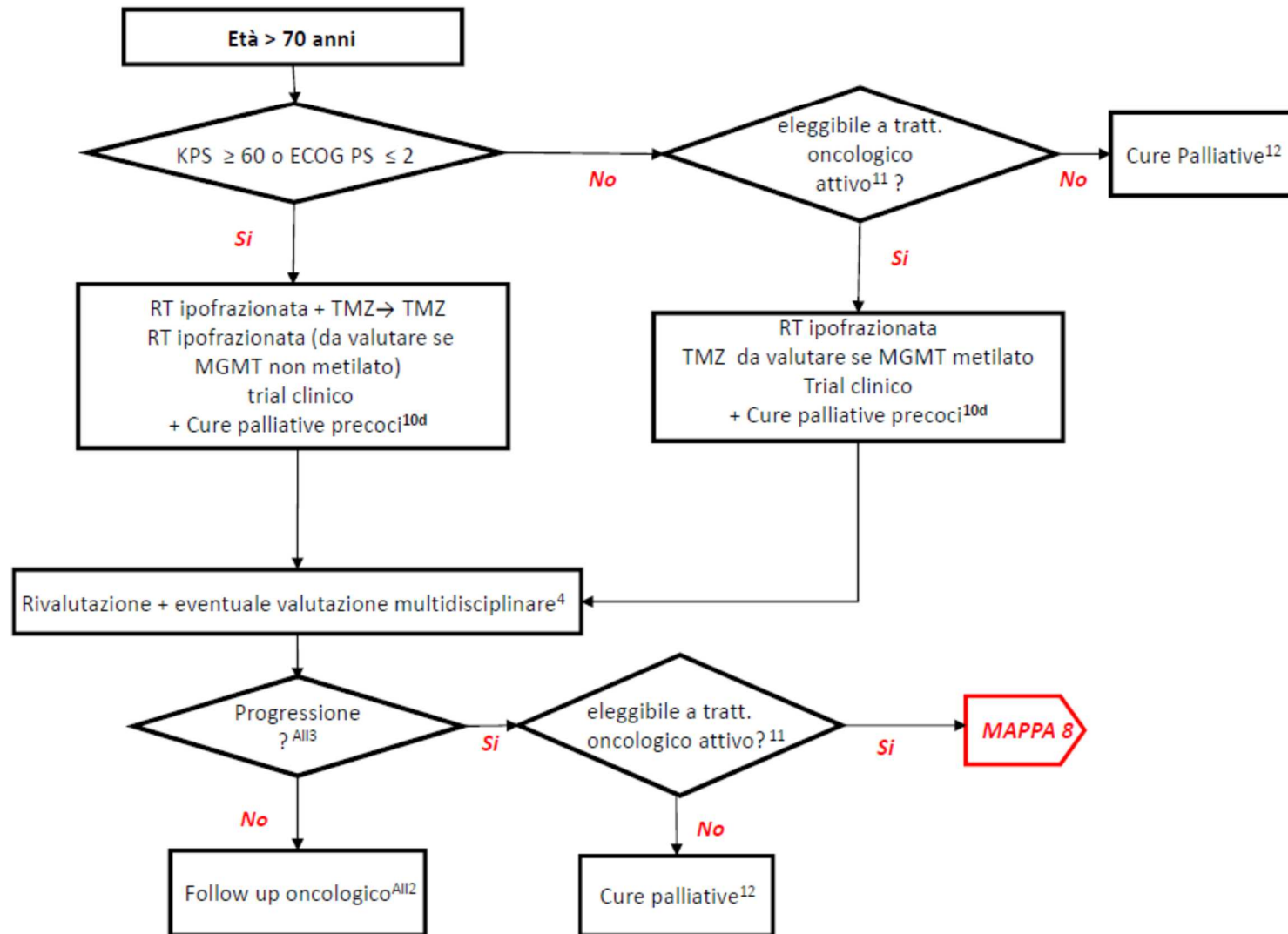


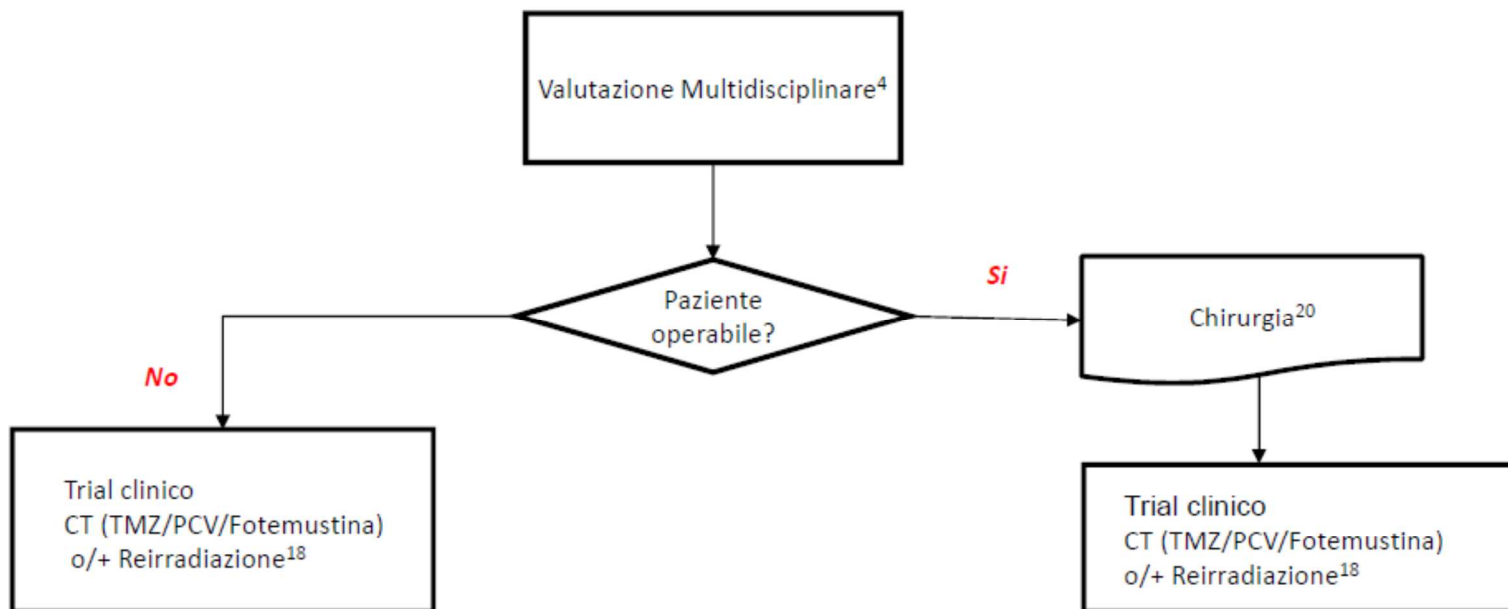
GLIOMA ANAPLASTICO¹⁶







GLIOBLASTOMA (IDH WT₀ MUTATO¹⁹)



BOLLA

NOTE
TUMORI MALIGNI DEL SNC

Nota n. 1: SOSPETTA MASSA CEREBRALE.

Solitamente l'iter diagnostico di una massa cerebrale comincia dal medico di Medicina Generale (MMG) o da specialista del SSN, che decidono di richiedere una visita specialistica neurologica per ottenere una valutazione più approfondita, o direttamente programmano degli accertamenti strumentali in seguito all'insorgenza di sintomi neurologici nel Paziente. In altri casi, la richiesta viene effettuata dal medico del Pronto Soccorso come valutazione in soggetti in cui è improvvisamente comparso un deficit clinico. Il neurologo può sospettare un tumore del sistema nervoso centrale sulla base dei segni e dei sintomi che si presentano, della loro localizzazione, e della loro modificazione nel tempo.

La presentazione clinica del paziente con neoplasia primitiva o metastasi cerebrali è simile (massa occupante spazio), ovvero cefalea, crisi epilettiche e sintomi neurologici focali. In particolare: la cefalea è il sintomo di presentazione nel 40-50% dei pazienti, spesso secondaria ad incremento della pressione intracranica. Deficit neurologici focali, come emiparesi, afasia ed emianopsia si osservano nel 40% dei casi e nel 15-20% le crisi comiziali sono il primo sintomo. In minor misura alcuni pazienti si presentano con un quadro acuto simile ad un ictus, spesso correlato ad emorragia intratumorale (glioblastoma, melanoma, carcinoma renale) o con sintomi che ricordano l'attacco ischemico transitorio.

I pazienti con metastasi multiple e/o ipertensione endocranica possono presentare uno stato mentale alterato e rallentamento cognitivo. Se l'esame obiettivo neurologico rafforza quindi il sospetto di malattia tumorale cerebrale si procede con gli esami strumentali.

La presenza di una neoplasia cerebrale può essere efficacemente rivelata attraverso la Tomografia Computerizzata (TC) o la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

La TC presenta vantaggi di ampia disponibilità e tempi di esecuzione molto rapidi (che la rendono la metodica di elezione anche per i Pazienti non collaboranti). Essa viene pertanto generalmente considerata il mezzo diagnostico di prima istanza qualora siano presenti elementi clinici riconducibili a sospetto di lesione neoplastica cerebrale. L'esame può essere eseguito senza mezzo di contrasto ed aiuta in genere ad escludere alterazioni da patologia vascolare; qualora richiesto dal dubbio diagnostico, anche in regime di PS può essere abbinata indagine di Angio TC (da espletarsi con mdc) per valutazione del circolo arterioso o venoso. Da non sottovalutare la sua spiccata sensibilità intrinseca allo stravasamento ematico acuto (superiore alla RMN) che consente una rapida ed efficace identificazione delle lesioni cerebrali emorragiche; permette inoltre adeguata valutazione di eventuali lesioni ossee della teca cranica associate. Le lesioni tumorali cerebrali appaiono come aree di ipodensità (o iperdense, se emorragiche), delimitate da alone di edema vasogenico, con effetto massa sulle strutture adiacenti.

In un Paziente senza anamnesi nota di neoplasia, a seguito di comparsa di sintomatologia neurologica, l'iter stadiativo deve in seconda battuta includere l'esecuzione di TC torace-addome completo mdc e/o PET-TC per evidenziare la presenza di una malattia neoplastica al di fuori del SNC (più facilmente approcciabile per la diagnosi di istotipo).

Per una adeguata caratterizzazione di natura lesionale, bisogna comunque ricorrere alla RMN con mezzo di contrasto. La RMN rappresenta l'esame di scelta per la diagnosi ed il follow-up di pazienti con neoplasia cerebrale. Essa presenta una maggiore sensibilità rispetto alla TC nella tipizzazione delle lesioni; tuttavia la sua esecuzione in Pazienti portatori di pacemaker, di protesi e di clips metalliche deve essere scrupolosamente ed adeguatamente valutata prima di essere autorizzata. L'uso del mezzo di contrasto paramagnetico (Gd-DTPA, Gadolinio), permette l'acquisizione di informazioni sull'integrità della barriera emato-encefalica, una migliore definizione del nodulo tumorale rispetto all'edema circostante e consente di avanzare ipotesi sulla natura di malignità. La RMN risulta superiore alla TC soprattutto per quanto riguarda le metastasi, essendo in grado di rilevare un maggior numero di lesioni: quasi un terzo di pazienti con singola lesione alla TC hanno metastasi multiple alla RM con mezzo di contrasto.

Nota n. 2: CONFERMA DEL SOSPETTO DIAGNOSTICO

Le molteplici potenzialità della RM consentono la conferma del sospetto diagnostico di massa cerebrale nella totalità dei casi.

Il protocollo di RMN per la diagnosi e caratterizzazione della patologia oncologica cerebrale deve includere in fase pre-contrastografica sequenza assiale FSE con pesatura T2, sequenza FLAIR con pesatura a TR lungo (generalmente assiale e/o coronale), una sequenza assiale e/o sagittale T1, una sequenza in modalità Diffusione (DWI) per l'analisi microstrutturale (cellularità) del tessuto in esame. Sono da ritenersi indispensabili immagini assiali in pesatura T2* (Gradient-Echo) per documentare la eventuale presenza di fenomeni di involuzione emorragica. Dopo somministrazione di Gadolinio, l'esame deve essere completato con sequenza T1 pesata volumetrica 3D, che consente sia un migliore bilancio di estensione lesionale in relazione a risoluzione spaziale millimetrica/submillimetrica dello spessore di strato, sia di disporre di immagini anatomiche equivalenti e confrontabili sui piani sagittale, assiale e coronale.

Salvo rare eccezioni (ad esempio astrocitoma pilocitico), l'enhancement è tipico delle forme ad alto grado e l'area tumorale viene misurata come prodotto dei due diametri perpendicolari maggiori delle aree di enhancement nelle immagini T1 pesate dopo Gadolinio. Le metastasi appaiono come aree di impregnazione, senza o con nucleo di necrosi colliquativa, di diametro variabile, da miliariforme a nodulare. I glioblastomi si presentano radiologicamente come lesioni con presa di contrasto irregolare sia alla indagine TC che in RM; queste lesioni sono inoltre caratterizzate dall'infiltrazione del tessuto cerebrale circostante (coinvolgimento lesionale può essere documentato anche a distanza di parecchi centimetri dalle aree con presa di contrasto), dalla presenza di necrosi e dalla marcata neovascolarizzazione satellite.

Per le lesioni eterogenee in cui siano presenti anche componenti prive di enhancement, la definizione del diametro tumorale è più controversa, e generalmente eseguita con il metodo dei diametri perpendicolari sulle aree di alterato segnale alle scansioni T2 o FLAIR, anche se il confine fra tumore ed edema è spesso non riconoscibile.

Per una diagnosi più accurata e per una definizione di matrice lesionale delle lesioni primitive si può ricorrere al cosiddetto imaging RM multimodale, da effettuarsi con apparecchiatura ad alto campo magnetico, abbinando allo studio morfologico sequenze di Spettroscopia, Diffusione e Perfusionazione

- La **RMN a spettroscopia nucleare**, analizzando i differenti pattern spettrali del tessuto cerebrale, può essere utilizzata come integrazione diagnostica per meglio caratterizzare la matrice tumorale, per valutare il grado di infiltrazione del tessuto circostante, per il precoce riscontro delle recidive durante la fase di follow up (unitamente alla RM con perfusione), oppure per la diagnosi differenziale fra tumore e radionecrosi o per il monitoraggio della risposta alla chemioterapia.

- L'utilizzo di **RMN con perfusione** fornisce informazioni sulla vascolarizzazione e neoangiogenesi delle lesioni (utili per ipotesi di grading neoplastico).

- Lo studio radiologico pre-operatorio può essere completato con **angio-RMN** per approfondire le caratteristiche vascolari della neoplasia e per la pianificazione pre-chirurgica.

- La RMN spinale in toto, con e senza mezzo di contrasto (mdc), è da effettuare nei tumori ad alta diffusione liquorale o casi di disseminazione secondaria midollare e deve essere integrata dall'analisi citologica e chimica del liquor cerebro-spinale.

Una volta confermata la presenza di lesione espansiva cerebrale e la sua natura (primitiva, secondaria), il Paziente viene inviato al centro di riferimento.

Nota 3: CENTRI DI RIFERIMENTO REGIONALE PER I TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La presenza del gruppo multidisciplinare e multi professionale di neuro-oncologia deve essere garantita all'interno di ogni centro di riferimento, con specialisti dedicati alla cura dei pazienti affetti da tumori maligni del SNC, identificati all'interno delle U.U.O.O. che eseguono un numero adeguato di interventi chirurgici annui per tumori cerebrali maligni.

Nota 4: VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

Il paziente con sospetta diagnosi di tumore primitivo del SNC deve essere avviato ad un centro di riferimento della ROV e il suo iter diagnostico terapeutico e assistenziale condiviso all'interno del gruppo oncologico multidisciplinare di neuro-oncologia (GOM). Il core team del GOM è costituito

da: radiologo con esperienza maturata nella valutazione delle indagini radiologiche neurologiche, patologo, neurochirurgo, neurologo, radioterapista, Oncologo medico, case manager dedicati nella presa in carico di pazienti affetti da tumore del SNC. Fanno parte del team anche: il fisiatra, lo psicologo, il medico nucleare, lo psichiatra, medico palliativista, il geriatra, il MMG.

Il GOM si riunisce, almeno ogni due settimane, per discutere tutti i nuovi pazienti e stabilire l'iter diagnostico terapeutico ed assistenziale più appropriato. La valutazione multidisciplinare che precede ogni snodo critico del percorso di cura, deve essere documentata in cartella e costituisce un elemento qualificante e risulta strategica per pianificare tempi e modalità efficaci della presa in carico di questi pazienti.

Nota 5: DIAGNOSTICA DI SECONDO LIVELLO

Premessa: La PET/CT costituisce classicamente, un esame di terzo livello in tutte le occasioni nelle quali esistono dubbi diagnostici o prognostici alla risonanza magnetica. Evidenze di letteratura recenti (sotto-riportate) dimostrano, tuttavia, una possibile superiorità della PET/CT, specie con traccianti aminoacidici, rispetto alla MR (anche con contrasto) in alcune specifiche occasioni. Per il corretto posizionamento dell'esame in un PDTA si deve tuttavia tenere in chiara considerazione anche il recente avvento della PET/MR che, oltre ad unire i vantaggi morfologici della MR con quelli metabolici della PET, riduce anche l'esposizione del paziente per la mancanza della componente CT. Attualmente tuttavia la diffusione della metodica PET/MR è limitata.

Razionale ed indicazioni alla PET nei tumori di origine gliale.

L'imaging delle neoplasie di origine gliale prevede, oggi l'utilizzo principale della risonanza magnetica (MR) con sequenze anatomiche (T1,T2, Flair) ed "avanzate" (spettroscopia, tratto-grafia, fMRI). Tuttavia una serie di neoplasie gliali non presentano enhancement dopo contrasto (WHO II e un numero significativo di neoplasie WHO III). In questa sub-categoria di gliomi la reale estensione tumorale non è sempre facile da ottenere.

La PET può essere pertanto un ottimo compendio alla MR ed utilizzabile per grading, diagnosi differenziale, definizione dell'estensione tumorale, planning chirurgico e radioterapico, prognosi e follow-up post terapeutico.

UTILIZZO DELLA PET NEI GLIOMI:

a) DIAGNOSI:

- 18F-FDG: Può essere in grado di distinguere neoplasie gliali di tipo WHO III/IV da altre neoplasie maligne come i linfomi (normalmente il linfoma cerebrale ha un SUV più alto delle neoplasie gliali [3,4]).
- Aminoacidi: Sono traccianti utili per differenziare in modo non - invasivo processi tumorali e non - tumorali. Tra le neoplasie WHO III e IV la stragrande maggioranza (>95%) mostra [5] uptake aumentato (quindi alta sensibilità per detection) degli aminoacidi e risulta pertanto preferibile rispetto alla 18F-FDG per differenziare neoplasie da non neoplasie. La mancata captazione degli aminoacidi non esclude completamente un tumore in quanto 1/3 dei WHO II e la maggior parte dei tumori dis-embrioblastici neuroepiteliali (WHO I) non captano gli aminoacidi. Un moderato uptake [6] si può anche avere in infiammazioni acute (SM attiva o ascessi).
- Importante notare che studi confermati da istologia [7,8] hanno dimostrato superiorità della PET con aminoacidi rispetto alla MR da sola nel differenziare lesioni neoplastiche da quelle non-neoplastiche.

b) TUMOR GRADING:

- 18F-FDG: Generalmente i tumori WHO di grado III e IV presentano alto uptake del 18F-FDG mentre le neoplasie WHO II di solito sono ipometaboliche (rispetto alla corteccia sana). Aminoacidi: presentano un ampio overlap tra diversi gradi WHO e sottotipi istologici (anche se in media uptake è più alto per WHO III/IV rispetto a WHO II). Tuttavia l'analisi della PET dinamica con 18F-FET risulta molto utile (Sensibilità 94%/Specificità100%/AUC:0.967) per il grading: le neoplasie WHO II presentano una curva in aumento mentre le neoplasie di tipo WHO III/IV mostrano un picco tra 10-20 minuti e poi una discesa della curva [10]. Quindi in pazienti con lesioni non contrast-enhancing alla MRI (in questi casi nel 40% dei casi si dimostrano focus anaplastici [11]) la 18F-FET dinamica presenta alta specificità e sensibilità per differenziare WHOIII/IV da WHO II (e nell'identificare aree anaplastiche in lesioni a basso grado).

c) ESTENSIONE TUMORALE:

- Aminoacidi: a differenza del 18F-FDG gli aminoacidi riescono meglio della MRI con contrasto [12] a distinguere tessuto tumorale da edema non tumorale e tessuto sano sia per WHO grado III/IV sia per WHO grado II.

- WHO grado II: essendo lesioni tipicamente non contrast-enhancing, l'associazione della PET con gli aminoacidi (MET, FET, DOPA) alla MRI con contrasto può risultare superiore alla sola MRI con contrasto, nel definire l'estensione tumorale. Gli autori dimostrano per esempio una AUC del 0.8 per MRI da sola e del 0.98 combinando MRI e 18F-FET (sensibilità del 93% e specificità del 94%).
- WHO grado III/IV: Esiste una sostanziale sovrapposizione tra enhancement degli aminoacidi (FET/MET) e contrasto MRI ma si dimostra una estensione fino a 2-3.5 cm [15] oltre il contrasto con molti traccianti aminoacidici anche all'interno di regioni T2/Flair non specifiche. PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO (BIOPSIA E RESEZIONE): La PET con aminoacidi potrebbe essere vantaggiosa rispetto alla MR perché migliora la definizione dell'estensione ai margini della lesione (specie per lesioni non-enhancing) ed identifica le aree di eterogeneità intra-lesionale permettendo la scelta (per eventuale biopsia) dell'area "più metabolicamente attiva". L'utilizzo della PET con aminoacidi per pianificazione del trattamento si traduce generalmente in un sampling dell'area più aggressiva e in un minor rischio di resezione incompleta.

d) WHO grado III/IV:

- Aminoacidi: Numerosi studi [21,22] dimostrano che una riduzione del volume captante gli aminoacidi dopo una specifica terapia correla con outcome favorevole (prognosi migliore). E' stato suggerito [23] inoltre che la 18F-FET potrebbe chiarire una sospetta pseudo-progressione nelle 12 settimane che seguono la fine della chemioterapia.
- Alcuni studi inoltre dimostrano una maggiore accuratezza della PET con FET [24] o DOPA [25] nel definire la risposta al bevacizumab rispetto alla MR con contrasto.

e) PROGNOSI:

- Aminoacidi: il valore prognostico della PET dinamica con aminoacidi è stato esplorato recentemente in numerosi studi. Alcuni autori [27] hanno per esempio dimostrato, all'interno dello stesso gruppo istologico (per es. WHO grado II), che i tumori con curva della FET-PET in discesa (curva più simile agli alti gradi) hanno una progressione più rapida, una trasformazione maligna e una sopravvivenza più corta.
- Da notare tuttavia che un altro studio su PET FET negative non ha dimostrato un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza. Il dato sulla associazione captazione FET e sopravvivenza rimane perciò controverso.

Nota 6: CRITERI DI OPERABILITA'

L'operabilità di una lesione cerebrale primitiva deve tener conto di due principi preliminari: la massima resezione possibile e la "safe surgery", chirurgia senza danni neurologici permanenti per il paziente. La massima resezione possibile deve essere perseguita sia nelle lesioni maligne (generalmente enhancing nelle RM con Gadolinio) che non maligne (generalmente non-enhancing): per entrambe le categorie vi sono robuste evidenze in letteratura di un miglioramento dell'OS nelle asportazioni gross-total.

Tumori maligni (enhancing, storia clinica breve, rapida evoluzione)

Sono operabili e deve essere perseguita la massima asportazione possibile:

- tutte le lesioni lobari in aree non eloquenti
- le lesioni lobari in aree eloquenti con il supporto di metodiche speciali (IOM, stimolazione magnetica, awake surgery)
- le lesioni in lobi adiacenti non eloquenti
- le lesioni cerebellari emisferiche o mediane
- le lesioni intraventricolari

Per le lesioni sottocorticali profonde o molto estese (in lobi adiacenti o multilobari), che sono sempre in rapporto con aree o circuiti eloquenti e comportano rischi considerevoli di danni neurologici, i criteri di operabilità dipendono dall'esperienza dell'operatore. Queste lesioni sono operate con maggior successo in centri high-volume e a questi dovrebbero essere riferite. In ogni caso è raccomandabile la caratterizzazione della neoplasia almeno con una biopsia.

Sono lesioni ad alto rischio i tumori che coinvolgono il talamo e i nuclei della base, il tronco dell'encefalo, i peduncoli cerebellari, il corpo calloso (con estensione bilaterale). L'operabilità dovrà essere decisa caso per caso in base alle condizioni neurologiche del paziente, l'età, le facilities del centro e l'esperienza dell'operatore. La microchirurgia è raramente raccomandata ma in casi selezionati è possibile con successo.

Per l'operabilità di queste neoplasie si dovrà tenere conto anche dei rischi connessi con l'età, se molto avanzata, e la presenza di co-morbilità rilevanti (rischio cardio-vascolare e respiratorio principalmente). Fattore non secondario nella scelta dell'esecuzione di interventi a rischio elevato – neurologico e/o generale – è la possibilità di un decorso in una Terapia Intensiva specializzata (NICU) nell'immediato post-operatorio.

Tumori a lento accrescimento (non-enhancing, esordio con crisi epilettica o riscontro occasionale)

I criteri di operabilità sono sostanzialmente gli stessi delle lesioni maligne a rapida evoluzione. In questa categoria sono meno frequenti i rischi legati a co-morbilità (età più giovane, rari nell'anziano). Non raramente le lesioni sono molto estese già all'esordio e ciò rende molto difficile o impossibile l'obiettivo di una resezione massimale.

Il volume della lesione e le aree cerebrali coinvolte sono i principali fattori che condizionano l'operabilità. Per l'obiettivo della massima e sicura asportazione sono sempre richiesti:

- almeno un sistema di localizzazione e valutazione intraoperatoria del residuo (neuronavigatore, ecografo, fluorescenze, RM intraoperatoria)
- un sistema di identificazione e/o monitoraggio delle funzioni neurologiche (IOM, stimolazione magnetica, awake surgery) per la chirurgia delle lesioni in aree eloquenti o sottocorticali o molto estese

In tutti i casi è raccomandabile la caratterizzazione della neoplasia.

Nelle lesioni molto estese ma potenzialmente asportabili è ipotizzabile sin dall'inizio un intervento in due tempi. Un secondo tempo chirurgico si può ipotizzare anche in casi di asportazione largamente incompleta – e in base alla caratterizzazione genetica e biologica-molecolare – per facilitare le eventuali terapie adiuvanti.

Nota 7: CHIRURGIA

Requisiti minimi richiesti per l'esecuzione di interventi di asportazione di neoplasie cerebrali

Indispensabili

Microscopio operatorio. Non sono più accettabili resezioni non microchirurgiche nella neurochirurgia moderna

Tecniche di mappaggio e/o monitoraggio neurofisiologico (IOM, stimolazione magnetica, awake surgery) nelle neoplasie in aree eloquenti o supposte tali

Opzionali ma altamente consigliabili

Neuro-navigatore (con immagini RM convenzionale, RMs, DTI, PET a seconda delle facilities del centro)

Aspiratore ad ultrasuoni

Fluorescenze (5-ALA, fluorescina)

Opzionali

Ecografia intraoperatoria
(RM intraoperatoria)

Se la neoplasia è giudicata operabile, l'obiettivo generale è la massima asportazione possibile in modo sicuro per l'integrità neurologica del paziente. Non vi sono tuttavia criteri condivisi sull'obiettivo della chirurgia (limiti lesionali) e questi sono differenti nelle neoplasie maligne (enhancing) rispetto alle lesioni a lento accrescimento (generalmente non-enhancing). In entrambe le tipologie, se sono interessate aree eloquenti, il limite dell'asportazione corrisponde al limite funzionale ma va detto che anche su questo punto non ci sono criteri condivisi, variando molto le metodiche di identificazione di tali limiti

Tumori maligni

Asportazione completa della parte enhancing, possibilmente verificato con il neuronavigatore. E' peraltro dimostrato che le neoplasie oltrepassano tale limite ma il criterio radiologico RM adottato oggi (RANO criteria) per definire l'EOR in questa classe di neoplasia si basa sull'enhancement. E' possibile programmare e realizzare la resezione sulle sequenze FLAIR della RM, specie in aree non eloquenti ma è molto difficile differenziare le aree infiltrate dall'edema perilesionale.

L'utilizzo intraoperatorio delle fluorescenze in questa tipologia di tumori è consigliabile perché risolve in gran parte il problema dell'enhancement come limite dell'asportazione

Tumori a lento accrescimento

L'utilizzo di tecnologie di supporto al chirurgo è indispensabile per il riconoscimento dei limiti, quasi mai identificabili con sicurezza anche con visione magnificata. Il più delle volte i limiti lesionali non sono identificabili né in superficie né in profondità. Lo strumento oggi più utile è il navigatore ma è necessaria la correzione per lo shift cerebrale. L'associazione con l'ecografo migliora la precisione. L'ecografia da sola può essere utilizzata ma richiede una learning curve perché sia affidabile. Le fluorescenze hanno utilità minore rispetto alle lesioni maligne.

In tutti gli interventi si raccomanda al chirurgo di preservare materiale neoplastico in quantità adeguata per le successive indagini istopatologiche, genetiche e di biologia molecolare.

Nota 8: ISTOPATOLOGIA (DIAGNOSTICA ISTOLOGICA E DIAGNOSTICA MOLECOLARE)

Il servizio di Anatomia Patologica deve garantire le prestazioni necessarie al corretto inquadramento del paziente e del suo percorso diagnostico, e in particolare:

- diagnosi istologica (in accordo con la Classificazione WHO 2016) su biopsia e su pezzo operatorio
- esami istochimici e immunoistochimici (IIC)
- biologia molecolare

E' altamente raccomandata la raccolta e l'archiviazione di materiale biologico "a fresco" ed è auspicabile la formazione di una bio-banca accreditata dalla Regione.

I Tumori del SNC dell'adulto rappresentano un gruppo eterogeneo di entità con differenti caratteristiche cliniche, morfologiche e genetiche. I più frequenti sono i **gliomi** [astrocitoma grado II, III e IV (glioblastoma) e oligodendroglioma grado II e III], i **meningiomi** (grado II e III sec. WHO), mentre le restanti entità (tumori glioneuronali, astrocitoma pilocitico, ependimomi, tumori embrionali) sono più rare negli adulti; a parte possono invece essere considerati, per la loro specificità, i **linfomi primitivi** del SNC.

Classificazione anatomo-patologica dei tumori del SNC:

Nel 2016 è stata pubblicata una Revisione della Classificazione dei Tumori del SNC della WHO edita nel 2007, nella quale la diagnosi istologica (basata fondamentalmente su un concetto di istogenesi) viene implementata da indagini molecolari atte a caratterizzare le neoplasie da un punto di vista prognostico e/o predittivo. Molti dei parametri genetici inclusi nella Classificazione del 2016 possono essere valutati usando l'immunoistochimica o la FISH ma non si specifica quale metodica utilizzare lasciando alle singole Istituzioni la scelta della metodica da adottare.

L'Istotipo rimane comunque un importante fattore prognostico: in effetti, nell'ambito dei gliomi, l'oligodendroglioma ha una prognosi migliore rispetto ai tumori astrocitari.

Un altro fattore che influenza la prognosi è il Grading attribuito secondo i criteri della WHO 2007 che tiene conto della presenza di anaplasia, mitosi, necrosi e/o proliferazione endoteliale vascolare.

I tumori di grado I sono generalmente di basso potenziale proliferativo e sono curabili con la sola resezione chirurgica. I tumori di grado II sono di solito di natura infiltrativa e spesso recidivano nonostante i bassi livelli di attività proliferativa.; alcune lesioni di grado II tendono a progredire verso più alti gradi di malignità tendendo a trasformarsi in grado III e IV.

Il grado III viene attribuito a neoplasie con chiara evidenza istologica di malignità, inclusa l'anaplasia cellulare e una discreta attività mitotica. Il grado IV prevede la presenza, oltre alla anaplasia e alla attività mitotica evidente, di necrosi e/o proliferazione endoteliale vascolare e sono neoplasie spesso associate ad una rapida e fatale evoluzione nonostante le terapie (radio e chemio) ; tipici esempi sono il GBM e i tumori Embrionali.

La principale novità dell'attuale Classificazione WHO 2016 è quella di incorporare dei parametri molecolari ben stabiliti soprattutto nell'ambito dei Gliomi Diffusi e questo dà luogo ad una classificazione dinamica basata sia sul genotipo che sul fenotipo e che da un punto di vista prognostico raggruppa tumori che hanno in comune markers prognostici simili mentre da un punto di vista terapeutico è in grado di guidare il trattamento di entità biologicamente simili.

Nella Nuova Classificazione i Gliomi Diffusi (oligodendroglioma grado II e III , astrocitoma grado II, III e IV e i rari oligoastrocitomi grado II e III) sono raggruppati assieme sulla base della presenza o meno della mutazione di IDH1/2 e si separano nettamente dai Gliomi Circoscritti (astrocitoma pilocitico, XPA, ganglioglioma e SEGA) che mancano delle alterazioni del gene IDH e spesso hanno altre mutazioni, come quella del BRAF.

L'uso integrato del fenotipo con i parametri genetici permette un aumentato livello di obiettività che porta alla definizione di entità diagnostiche più omogenee e definite con migliore correlazione con la prognosi e la risposta al trattamento. Nel processo classificativo comunque, la diagnosi deve essere prima stabilita sulla base del fenotipo e poi devono essere indagati i parametri molecolari; se questi sono inconclusivi o non possono essere effettuati, si deve ricorrere alla definizione NOS.

WHO grades of select CNS tumours		
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Papillary glioneuronal tumour
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumour
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Central neurocytoma
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III	Tumours of the pineal region
Other astrocytic tumours		
Pilocytic astrocytoma	I	Pineocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Pineoblastoma
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Papillary tumour of the pineal region
Ependymal tumours		
Subependymoma	I	Embryonal tumours
Myxopapillary ependymoma	I	Medulloblastoma (all subtypes)
Ependymoma	II	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	Medulloepithelioma
Anaplastic ependymoma	III	CNS embryonal tumour, NOS
Other gliomas		
Angiocentric glioma	I	Atypical teratoid/rhabdoid tumour
Chordoid glioma of third ventricle	II	CNS embryonal tumour with rhabdoid features
Choroid plexus tumours		
Choroid plexus papilloma	I	Tumours of the cranial and paraspinal nerves
Atypical choroid plexus papilloma	II	Schwannoma
Choroid plexus carcinoma	III	Neurofibroma
Neuronal and mixed neuronal-glia tumours		
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	Perineurioma
Gangliocytoma	I	Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)
Ganglioglioma	I	Meningiomas
Anaplastic ganglioglioma	III	Meningioma
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Atypical meningioma
		Anaplastic (malignant) meningioma
		Mesenchymal, non-meningothelial tumours
		Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma
		Haemangioblastoma
		Tumours of the sellar region
		Craniopharyngioma
		Granular cell tumour
		Pituicytoma
		Spindle cell oncocyoma

TEST MOLECOLARI

Assumono oggi particolare rilevanza per meglio definire le caratteristiche prognostiche e predittive dei tumori primitivi del SNC. Inoltre una definizione completa dell'aspetto molecolare è mandatorio per permettere al paziente opzioni di trattamento innovative attraverso l'inserimento in trials clinici fortemente raccomandati. I centri di riferimento della ROV per i tumori primitivi del SNC devono pertanto garantire oltre all'analisi istopatologica anche la diagnostica molecolare ai fini diagnostici, prognostici, predittivi e terapeutici.

Elenco dei Tests molecolari con relativa metodica suggerita:

- IDH1/2: IIH e/o molecolare (sequenziamento)
- MGMT: molecolare (metilazione)
- ATRX: IIH
- p53: IIH
- 1p/19q: codelezione (FISH)
- TERT: molecolare (sequenziamento)
- BRAF: ICH (V600E) e/o molecolare (sequenziamento)
- H3.3 e H3.1: IIH e/o molecolare (sequenziamento)
- EGFR: amplificazione (FISH o CGH array)
- PTEN: delezione (FISH o CGH array)

Tests raccomandati in gliomi di grado IV

Tests raccomandati in gliomi di grado IV					
IDH1	ATRX	p53	MGMT		
IIC e/o Molecolare sequenziamento Raccomandato sotto i 55a suggerito sopra i 55a	IIC	IIC	Molecolare metilazione		
Test suggeriti in casi particolari					
BRAF	H3.3 e H3.1 (H3F3A / HIST1H3B / HIST1H3C)	EGFR	PTEN	1p /19q	TERT promoter
IIC (V600E) o Molecolare sequenziamento	IIC e/o Molecolare sequenziamento	Amplificazione	Delezione	codelezione con FISH	Molecolare sequenziamento

L'analisi di BRAF è raccomandata nei casi di astrocitoma anaplastico, xantastrociatoma pleomorfo e anaplastico, ganglioglioma e tumori talamici di basso grado. Nei pazienti con diagnosi di ependimoma è raccomandata l'analisi della mutazione RELA fusion in quanto caratterizza la nuova classificazione molecolare

L'analisi della mutazione di TERT va eseguita in tutti i gliomi ai fini diagnostici ma anche a scopo prognostico.

L'analisi di amplificazione di EGFR è raccomandata in pazienti con glioblastoma quando disponibili trattamenti target verso questa alterazione.

Algoritmo glioblastoma

Algoritmo diagnostico gliomi di grado IV								
IDH1 / ATRX (immunoistochimica)								
+ / -	- / -		- / +		+ / +			
	IDH1/2 sequenziamento		Se pz > 55 aa	Se pz < 55a: IDH1/2 sequenziamento		FISH per 1p/19q		
	IDH + e ATRX -	IDH - e ATRX -		IDH-	IDH+	+	-	
GBM IDH mutato	GBM IDH mutato	H3K27M H3K27me3 immunoistochimica oppure H3F3A/HIST1H3B/HIST1H3C	GBM IDH WT*	GBM IDH WT*	GBM IDH mutato	Oligodendroglioma anaplastico	GBM IDH-mutato	
		H3K27M+, H3K27me3-, H3F3A/HIST1H3B/HIST1H3C +						H3K27M-, H3K27me3+, H3F3A/HIST1H3B /HIST1H3C -
		Glioma di alto grado della linea mediana H3 K27-mutato o Glioma di alto grado H3 G34 mutato						GBM IDH WT ATRX mutato

*In casi particolari (biopsia stereotassica alla periferia della lesione oppure morfologia inusuale del tumore, e.g. epitelioido, o caratteristiche cliniche o di imaging insolite) può essere utile sequenziare il promotore di TERT, BRAF o ricercare Copy Number Variation, e.g. monosomia del cr. 10 (PTEN), gain del cr. 7 (EGFR).

Legenda	
IDH1/2 mutato	+
IDH1/2 wt	-
ATRX loss	-
ATRX mantenuto	+
1p/19q co-deleto	+
1p/19q non co-deleto	-
H3K27me3 loss	-
H3K27 mutato	+
H3F3A/HIST1H3B/HIST1H3C mutato	+

Tests raccomandati in gliomi di grado II o III

Tests raccomandati in gliomi di grado II o III						
IDH1	1p /19q	ATRX	p53			
IIC e/o Molecolare sequenziamento	codelezione con FISH	IIC	IIC			
Tests suggeriti in casi particolari						
BRAF	H3.3 e H3.1 (H3F3A / HIST1H3B / HIST1H3C)	EGFR	PTEN		MGMT	TERT promoter
IIC (V600E) o Molecolare sequenziamento	IIC e/o Molecolare sequenziamento	Amplificazione	Delezione	codelezione con FISH	Molecolare metilazione	Molecolare sequenziamento

Algoritmo per gliomi grado II o grado III

IDH1 / ATRX (immunoistochimica)								
+ / -	- / -			+ / +		- / +		
Astrocitoma diffuso IDH-mutato	IDH1/2 sequenziamento			1/19q FISH		IDH1/2 sequenziamento e 1p/19q FISH		
	IDH + e ATRX -	IDH - e ATRX -		FISH -	FISH +	IDH+ /FISH+	IDH+ /FISH-	IDH- / FISH -
	Astrocitoma diffuso IDH-mutato	H3K27M, H3K27me3 immunoistochimica oppure H3F3A/HIST1H3B/HIST1H3C sequenziamento		Astrocitoma IDH mutato (di regola TERT promoter -)	Oligodendroglioma (di regola TERT +)	Oligodendroglioma (di regola TERT +)	Astrocitoma IDH mutato	Astrocitoma diffuso IDH-wildtype*
	Astrocitoma diffuso IDH-mutato	H3K27M+, H3K27me3-, H3F3A/HIST1H3B /HIST1H3C +	H3K27M-, H3K27me3+, H3F3A/HIST1H3B /HIST1H3C -					
	Glioma di alto grado della linea mediana H3 K27-mutato o Glioma di alto grado H3 G34 mutato	Astrocitoma diffuso IDH-wildtype*						

*Gli astrocitomi diffusi IDH-wildtype non rappresentano una singola entità. A fini prognostici può essere utile in questi casi la ricerca delle alterazioni molecolari dei gliomi di alto grado (promotore di TERT, delezione di PTEN, amplificazione di EGFR, mutazione di H3F3A/HIST1H3B/HIST1H3C) o delle alterazioni caratteristiche dei gliomi di basso grado circoscritti tipo astrocitoma pilocitico (BRAF-KIAA 1549, mutazione di BRAF)

<i>Legenda</i>	
IDH1/2 mutato	+
IDH1/2 wt	-
ATRX loss	-
ATRX mantenuto	+
1p/19q co-deleto	+
1p/19q non co-deleto	-
H3K27me3 loss	-
H3K27 mutato	+
H3F3A/HIST1H3B/HIST1H3C mutato	+

Nota 9: IL RUOLO DELLA BIOPSIA NEI GLIOMI ALTO GRADO

Nei gliomi di alto grado la resezione chirurgica è la prima opzione terapeutica; deve essere la più estesa possibile, in relazione alla sede ed alle condizioni cliniche del paziente (forza della raccomandazione: positiva forte, fonte Linee Guida AIOM, 2017). La chirurgia riveste significato terapeutico e diagnostico, poiché ogni successiva scelta di trattamento dipende dalla diagnosi istopatologica e dalla definizione molecolare. Bisogna tuttavia considerare che le neoplasie a carico di strutture critiche, gravate di per sé da una prognosi peggiore, possono non essere suscettibili di chirurgia radicale. Limiti etici impediscono la conduzione di studi randomizzati tra chirurgia radicale e biopsia; dunque non sarà possibile ottenere un livello di prova superiore. L'indicazione alla biopsia costituisce pertanto una opzione di seconda linea non sostenuta da evidenze scientifiche.

Le Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network (2016) prendono in considerazione la biopsia stereotassica, o la biopsia a cielo aperto, quando il team multidisciplinare che valuta un paziente la cui RM è suggestiva di glioma di alto grado ritiene la “maximal safer resection not feasible”. Le Linee Guida EANO (Lancet Oncology 2017) considerano la biopsia stereotassica in anestesia locale, associata a minima morbidità, strumento efficace per la caratterizzazione istologica/molecolare del tumore, utile per il counseling di pazienti e familiari quando non è raccomandato ulteriore trattamento, in rapporto a fattori prognostici sfavorevoli quali la sede del tumore, l'età e la comorbidità grave del paziente.

Le modalità tecniche di esecuzione della biopsia sono:

1. a cielo aperto (in cui il rapporto rischio/beneficio è meno favorevole, essendo la procedura sostanzialmente gravata dalle stesse percentuali di complicazioni di una craniotomia formale)
2. con tecnica stereotassica tradizionale (che offre le maggiori garanzie di raggiungere il target prefissato ma richiede attrezzatura e expertise qualificato)
3. con tecnica stereotassica in neuro-navigazione (che con le attuali tecnologie garantisce sufficiente precisione nel raggiungimento del bersaglio).

In stereotassi o neuro-navigazione le complicanze emorragiche si attestano non oltre qualche punto percentuale.

Il principale problema resta l'ottenimento di un campione sufficientemente diagnostico per la patologia e la diagnosi molecolare, in ragione della piccola quantità di tessuto patologico ottenibile e della possibilità di raggiungere aree di necrosi o di fallace interpretazione in rapporto alla eterogeneità tipica di queste neoplasie.

E' quindi raccomandato stabilire il bersaglio sulla base delle indicazioni dell'imaging avanzato (spettroscopia MR ovvero studi metabolici con PET/TC/MRI) e fornire al patologo campioni seriati ottenuti a diverse profondità lungo il tragitto della biopsia.

Nota 10: VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE POST CHIRURGICA

Dopo l'eventuale intervento chirurgico e ottenuto il referto istopatologico il GOM si riunisce per valutare e definire:

- Test neuropsicologici;
- Valutazione Fisiatrica ed eventuali tempistiche della presa in carico;
- Programma oncologico e tempistiche;
- Terapie di supporto ed eventuale attivazione delle cure palliative precoci.

10.A Assessment neuro cognitivo alla diagnosi

VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

1. Oxford Cognitive Screen (N. Demeyere et al. 2015- Versione italiana 2015)
2. Esame Neuropsicologico Breve (Mondini et al., 2011):
Memoria con interferenza 10 e 30 sec
Memoria di prosa immediata
TMTA
TMTB
Memoria di prosa differita
Fluenze fonemiche
3. Test di Corsi – diretto e inverso
4. Digit Span – diretto e inverso

Tempi di somministrazione: circa 40-45 minuti (batteria completa)

10.B Aspetti comunicativi e relazionali

La complessità che comporta una diagnosi di tumore primitivo del SNC porta a manifestare fin dall'inizio un bisogno assistenziale e di supporto rilevante per il paziente ed i familiari (1,2).

Inoltre, questa diagnosi è spesso associata all'incapacità di lavorare, guidare o partecipare ad attività precedentemente produttive [1,2] impattando profondamente sulla qualità della vita dei pazienti (QOL) e sui bisogni pratici, emotivi e comunicativi.

Uno studio recente ha rilevato che il 48% dei pazienti con nuova diagnosi di tumore cerebrale ha sperimentato livelli elevati di distress, significativamente maggiori rispetto alle altre diagnosi di cancro [3]. Inoltre, l'incidenza di depressione e ansia nei pazienti con tumore cerebrale è elevata (48%) [4]. Il 30% dei pazienti con tumore cerebrale segnala ansia e il 17% segnala depressione [5,6]. Ansia e depressione erano correlate con la qualità della vita [5,6]. La depressione è importante non solo per il suo impatto sulla qualità della vita, ma anche come predittore di scarsa aderenza alla chemioterapia orale [7] e minore soddisfazione per la cura del cancro. In concomitanza con alti livelli di sofferenza, ansia, depressione e scarsa qualità della vita, i pazienti con tumore cerebrale riportano molte esigenze non soddisfatte e insoddisfazione per le informazioni fornite dai sanitari [4]. Uno dei principali bisogni non corrisposti è legato all'aspetto comunicativo relazionale. In particolare i pazienti desiderano conoscere: i possibili disturbi fisici correlati al tumore ed ai suoi trattamenti; le possibili modificazioni delle abilità mentali; il sentirsi una persona diversa rispetto a prima; di ricevere informazioni sugli ultimi sviluppi della ricerca e dei trattamenti; i cambiamenti nell'abilità a lavorare (5). Un recente studio (8) ha inoltre evidenziato come meno della metà dei pazienti fosse pienamente consapevole della prognosi di malattia e che più della metà dei pazienti, inclusi molti con malattia recidivata, non fossero consapevoli dell'aspettativa di vita. In questi pazienti esiste inoltre un'evidenza che i cambiamenti relativi alla funzionalità cognitiva, possono alterare le dimensioni comunicative in vari modi, inclusa la comprensione delle informazioni prognostiche, il desiderio di essere informati e l'approccio stesso alla discussione riguardante la prognosi con il medico (9) Data la complessità del paziente che ci troviamo di fronte, è necessaria una presa in carico dello stesso e della famiglia sia dal punto di vista psicologico che psico-educativo, per permettere un'adeguata comprensione delle comunicazioni (insieme con il medico) e un graduale adattamento alla nuova situazione. La presa in carico del paziente dovrebbe comprendere quindi una valutazione dello stato di ansia e depressione e della qualità di vita (10). I test maggiormente utilizzati per la valutazione della qualità di vita sono quelli ideati dall'European Organisation for Research and Treatment of Cancer e in particolare l'EORTC QLQ-C30 (11) per quanto riguarda il tumore in generale, e EORTC QLQ-BN20(12) un questionario specifico per il tumore cerebrale da somministrare in più tempi durante il trattamento.

Consensualmente alla valutazione della qualità di vita, sarebbe utile valutare lo stato psicologico attraverso l'utilizzo di un questionario di autosomministrazione molto breve e ampiamente utilizzato in letteratura, che valuta lo stato d'ansia, di depressione e il generale distress: l'

Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)(13). In alternativa potrebbe essere valutato il distress con l'utilizzo del Termometro del Distress, strumento breve di autosomministrazione, molto utilizzato come screening basale (14).

10 C: Valutazione fisiatrica

Le neoplasie cerebrali, indipendentemente dalle caratteristiche istologiche, sono associate a frequenti disturbi motori, cognitivo-comportamentali, di linguaggio, limitazioni funzionali e sociali (1). Allo stato attuale, in ambito internazionale, non esistono linee guida in merito agli approcci riabilitativi al paziente neuro-oncologico che possano indicare allo Specialista se, quando e come riabilitare un paziente affetto da neoplasia cerebrale. Una revisione Cochrane del 2015, inerente la riabilitazione multidisciplinare del paziente affetto da neoplasia cerebrale primitiva, ha confermato come ad oggi non vi siano linee guida condivise (2). Come gli stessi Autori sottolineano, questo evidenzia la necessità di creare percorsi clinici delineati con maggior rigore, in cui siano definiti con precisione gli outcomes, il setting più appropriato, il tipo, l'intensità, la durata e il rapporto costi-benefici della terapia riabilitativa per questi pazienti. Diversi studi dimostrano infatti che i pazienti affetti da neoplasia cerebrale traggono beneficio da un programma riabilitativo intensivo al pari di altre malattie neurologiche (3, 4). Roberts et al. hanno evidenziato che la riabilitazione dopo l'intervento neurochirurgico può migliorare l'esito funzionale, giustificando l'erogazione di interventi di riabilitazione, anche durante la fase acuta ed indipendentemente dal tipo di tumore (5). Nonostante infatti la prognosi dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale rimanga infausta, i nuovi approcci chirurgici, le nuove conoscenze farmacologiche, di biologia molecolare e citogenetica hanno permesso di prolungare l'aspettativa di vita oltre che di differenziare particolari sottogruppi di pazienti con prognosi variabile. Per questo motivo, visto il progressivo aumento dell'aspettativa di vita delle persone con neoplasia cerebrale, è necessario progettare un corretto percorso riabilitativo, considerando la prognosi e la sopravvivenza stimata. Sarà pertanto essenziale una valutazione multidimensionale prognostica, al fine di definire un progetto individuale di presa in carico multidisciplinare mirato, adeguato per il paziente e per le risorse sanitarie.

Procedura di trasferimento

Prima della dimissione dalla U.O. di neurochirurgia, viene effettuata una valutazione da parte del Fisiatra del presidio ospedaliero HUB di pertinenza. Durante tale visita, viene indicato il setting riabilitativo più adeguato per il paziente ed indicata la struttura riabilitativa di destinazione. Il referto della visita fisiatrica di consulenza viene fatto pervenire, a cura del fisiatra, alla struttura riabilitativa idonea, insieme ad una scheda di presentazione del paziente, tenuto conto della situazione logistica (residenza del paziente) e delle risorse riabilitative disponibili (es. posti letto in codice 60, 56 e/o 75). Il trasferimento viene effettuato sulla base dei bisogni del paziente e tenuto conto del programma oncologico. Qualora la struttura riabilitativa di riferimento del non è in grado di accogliere il paziente entro i tempi necessari la richiesta sarà estesa alle altre strutture della rete. Al

fine di ottimizzare. la presa in carico territoriale, nel paziente fragile è necessario attivare SVAMA e UVMD, già, dalla neurochirurgia, prima dell'invio alla struttura riabilitativa designata,



Figura 1. Il percorso riabilitativo della persona con neoplasia cerebrale (* la valutazione multidimensionale è facoltativa in pz affetto da neoplasia in follow-up, in assenza di ricovero in reparto per acuti e nel caso di avvio a trattamento ambulatoriale)

Di seguito vengono proposti i criteri di appropriatezza per la riabilitazione intensiva in codice 56 o 75 (Tabella 1) ed i criteri per la riabilitazione estensiva (codice 60) (Tabella 2). Nella Tabella 3 vengono riassunti i criteri per la presa in carico riabilitativa in regime ambulatoriale.

Tabella 1. Criteri per la riabilitazione intensiva

<p>Criteri per la riabilitazione intensiva</p>
<p>Deficit cognitivo e/o neuromotorio connesso alla neoplasia e/o ai suoi trattamenti, in paziente con sopravvivenza attesa maggiore di 6 mesi, che presenti prognosi di recupero funzionale a breve termine mediante procedure riabilitative di tipo intensivo e contemporanea tolleranza alle stesse.</p>
<p>Dimissibilità verso livelli di minore assistenza (domicilio, strutture residenziali), con miglioramento dell'autonomia nelle ADL e il raggiungimento del maggior livello possibile di Qualità di vita (QoL)</p>
<p>Necessità di tutela medica specialistica riabilitativa associata a interventi di nursing ad elevata specificità (ad es.: addestramento deglutizione/addestramento cateteri/sorveglianza accessi artificiali, ferite chirurgiche, etc.) articolati nell'arco delle 24 ore</p>
<p>Consenso informato e adesione del paziente al ricovero riabilitativo ¹</p>
<p>Presenza in carico radioterapica ed oncologica post-intervento neurochirurgico già definita prima del ricovero in riabilitazione; durante il trattamento radioterapico il paziente non può essere sottoposto a trattamento riabilitativo.</p>

Tabella 2. Criteri per la riabilitazione estensiva

<p>Criteri per la riabilitazione estensiva</p>
<p>Presenza di condizioni cliniche in atto, che controindichino, limitino fortemente o impediscano del tutto, un trattamento riabilitativo a carattere intensivo.</p>
<p>Pazienti che necessitano di programmi riabilitativi a bassa complessità, e/o non siano in grado di trarre giovamento da interventi riabilitativi di tipo intensivo.</p>
<p>Pazienti in fase di post-acuzie a diversi livelli di stabilizzazione clinica ma con prospettiva di raggiungimento della stessa nel breve termine, esprimenti un bisogno di nursing qualificato e di tutela medica di livello variabile.</p>
<p>Complicanze NCH e infettivologiche che limitino un trattamento riabilitativo intensivo (es. fistola liquorale, infezione del catetere di DVP, etc)</p>
<p>Presenza di turbe psico-comportamentali non compatibili con un trattamento riabilitativo intensivo e/o per gli standard organizzativi di struttura.</p>

Tabella 3. Criteri per la riabilitazione in regime ambulatoriale

Criteri per la riabilitazione in regime ambulatoriale
Deficit cognitivo e/o neuromotorio connesso alla neoplasia e/o ai suoi trattamenti, che presenti prognosi di miglioramento ulteriore, ma senza necessità di presa in carico multidisciplinare
Non necessità di tutela medica specialistica riabilitativa e/o di nursing protratti o articolati
Eventuale indicazione a procedure oncologiche integrate con il programma riabilitativo
Trasportabilità in condizioni di sicurezza e senza rischi di peggioramento del quadro clinico-motorio

¹Necessità di maggiore consapevolezza, già pre-intervento, riguardo i possibili esiti del trattamento chirurgico che potrebbero necessitare di trattamento riabilitativo specifico.

Requisiti u.o./ servizi di riabilitazione

Setting riabilitativo

RICOVERO CODICE 56 (almeno 5 posti letto)

RICOVERO CODICE 75 (opzionale)

RICOVERO CODICE 60 (opzionale)

AMBULATORIO DEDICATO (opzionale)

DAY HOSPITAL (opzionale)

STRUTTURE RESIDENZIALI (accessibilità garantita ai residenti nell'ULSS di appartenenza)

ASSISTENZA DOMICILIARE (accessibilità garantita ai residenti nell'ULSS di appartenenza)

TEAM RIABILITATIVO

L'intervento riabilitativo viene inteso di almeno tre ore giornaliere ed è erogato da parte del medico specialista in riabilitazione, dai professionisti sanitari non medici della riabilitazione e dal personale infermieristico. L'assistente sociale e lo psicologo possono contribuire per il tempo necessario al raggiungimento dell'orario giornaliero richiesto per l'intervento riabilitativo.

Tutte le attività assistenziali e riabilitative vengono documentate e registrate all'interno della cartella clinica riabilitativa che è parte integrante del Progetto Riabilitativo Individuale (P.R.I.).

Di seguito sono elencate le figure professionali che devono essere presenti per il PDTA dei tumori cerebrali:

Medico specialista in riabilitazione

Fisioterapista

Infermiere per nursing riabilitativo

Psicologo (accessibilità)

Neuropsicologo (accessibilità)

Logopedista (accessibilità)

Assistente sociale (accessibilità)

Neurologo (accessibilità)

Terapista occupazionale (opzionale)

SERVIZI

Per identificare i percorsi riabilitativi del paziente operato di tumore primitivo del SNC, in base ai diversi gradi di disabilità, vengono utilizzate scale che valutano l'autonomia nelle ADL (come per esempio FIM- o Barthel Index –BI.), gli specifici ambiti disfunzionali (come il sintomo fatica, i disturbi motori, i disturbi cognitivi, il dolore, il disequilibrio, etc...) e la qualità di vita, integrate in una logica ICF.

Riabilitazione Neuromotoria

Nursing riabilitativo

Riab. Disturbi della deglutizione

Riab. Disturbi della comunicazione

Riab. Respiratoria

Terapia fisica

Terapia antalgica

Consulenza ausili e adattamenti ambientali

Riab. Neuropsicologica (accessibilità)

Il servizio di riabilitazione neuropsicologica interviene sui deficits cognitivo-comportamentali (attentivi, visuospatiali, di memoria, delle funzioni esecutive etc...)

Supporto psicologico (accessibilità)

Il supporto psicologico interviene sui disturbi d'ansia e depressione, in associazione alla terapia farmacologica.

Riab. Disturbi genito-urinari e dell'alvo (accessibilità)

Terapia occupazionale (opzionale)

IMPIEGO E/O DISPONIBILITÀ DI TECNOLOGIE DIAGNOSTICHE E RIABILITATIVE:

NEUROIMAGING RMN/TAC (accessibilità)

NEUROFISIOLOGIA CLINICA (accessibilità)

ANALISI DEL PASSO E/O PEDANA STABILOMETRICA (opzionale)

TREADMILL E/O GAIT TRAINER (opzionale)

ROBOTICA (opzionale)

RIABILITAZIONE COGNITIVA ASSISTITA DA COMPUTER (opzionale)

10 D: TERAPIE DI SUPPORTO E CURE PALLIATIVE PRECOCI

La qualità della vita in corso di trattamento di un paziente con GBM è un obiettivo primario quanto la sopravvivenza. Data la complessa sintomatologia, il paziente con tumore cerebrale si beneficia di un approccio integrato di cure oncologiche attive e cure palliative precoci (cure simultanee). E' pertanto raccomandato l'invio del paziente con GBM all'ambulatorio integrato di cure simultanee almeno alla progressione dopo trattamento chemio-radio di prima linea concomitante, soprattutto se anziani con comorbidità. La presenza congiunta in questo ambulatorio dell'oncologo, del medico palliativista, dello psicologo e del caregiver, garantisce un adeguato supporto in corso di trattamento e l'attivazione precoce delle cure palliative territoriali, evitando l'abbandono del paziente nella fase avanzata di malattia. Negli ultimi anni la sopravvivenza di questi pazienti è aumentata (il 37% dei pazienti effettua almeno due linee di terapia; la mediana di sopravvivenza ha superato i 12 mesi e la sopravvivenza a 2 anni è del 24%), è pertanto importante considerare le terapie di supporto e le cure palliative precoci per un controllo dei sintomi anche a medio e lungo termine.

- La qualità della vita è un parametro soggettivo, multidimensionale, dinamico e correlato all'aspetto culturale e sociale della persona. Essa è inoltre correlata a parametri funzionali, psicologici, sociali e di ruolo. Nel paziente affetto da GBM essa dipende dalle caratteristiche del tumore (emisfero, area, dimensioni, istologia, grading, profilo molecolare), dai trattamenti (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, riabilitazione, cure di supporto, simultanee e palliative) e dalle caratteristiche del paziente (età, sesso, presenza di caregiver, nucleo familiare, precedenti disordini neurologici, comorbidità). La sua rilevazione corretta richiede l'utilizzo sistematico dei patient reported outcomes (PROs). Inoltre, al fine di ottimizzare la qualità della vita è necessario attuare un programma integrato di terapie di supporto, riabilitative e palliative, in parallelo ai trattamenti oncologici attivi.
- In una recente revisione di letteratura oltre il 50% dei pazienti con GBM dichiarava di avere almeno 10 diversi sintomi di intensità variabile, il 45% almeno 3 sintomi di intensità medio-elevata (1,2). Il tipo e l'intensità dei sintomi variano durante il decorso della malattia. Per tale motivo è fondamentale il loro rilievo periodico.

1. RILIEVO E CONTROLLO DEI SINTOMI

I principali sintomi nei pazienti affetti da GBM sono riportati in tabella 1. La loro complessità necessita una stretta collaborazione interdisciplinare per ottimizzare la qualità della vita del paziente in corso di trattamento.

SINTOMO	FREQUENZA(%)	TRATTAMENTO
Cefalea / dolore	75/15	Desametasone
Crisi Epilettiche	30-60	Anti-epilettici
Tromboembolismo Venoso	24-30	EBPM (Eparina a basso peso molecolare), Warfarin
Depressione / ansia	35-93	Antidepressivi (SSRI), psicoterapia
Disturbi del sonno	33-57	Igiene del sonno; benzodiazepine
Fatigue	80	Attività fisica, trattamento condizioni concomitanti (es. anemia, effetti collaterali farmacologici)
Stress/distress	60	Supporto psicologico
Difficoltà nell'eloquio	15	Logopedia
Disturbi fisici	20	Riabilitazione
Disturbi di memoria	24	Riabilitazione cognitiva
Difficoltà cognitive	38	Riabilitazione cognitiva
Sonnolenza	27	Igiene del sonno, attività fisica

CEFALEA ED EDEMA CEREBRALE

Nel paziente affetto da tumore primitivo del SNC la sintomatologia associata all'edema peritumorale (cefalea e/o segni focali) costituisce l'indicazione alla terapia anti-edemigena con corticosteroidi. Desametasone (scarso effetto mineralcorticoide, elevato effetto glucocorticoide)

rimane lo steroide di prima scelta per i pazienti con GBM sintomatici in quanto fornisce beneficio sui sintomi (cefalea e sintomi focali correlati all'edema) per un periodo di tempo prolungato. Per la sua lunga emivita (36-54 ore) viene di solito somministrato in singola o doppia somministrazione giornaliera, con una iniziale dose di 10-16 mg/die, in base alla severità del caso, seguito da una dose di mantenimento variabile tra 4 e 8 mg/die. Una dose di mantenimento di 16mg totali al giorno è riservata solo a pazienti con significativo edema e deficit. Il farmaco va scalato lentamente mantenendo il più basso dosaggio sufficiente al controllo dei sintomi. La tossicità è correlata al dosaggio cumulativo e alla durata del trattamento; gli effetti collaterali più comuni sono l'osteoporosi, il diabete, le infezioni opportunistiche, l'ipertensione arteriosa, la miopia e la psicosi da steroidi. Nei casi di elevata pressione intracranica la sola terapia corticosteroidica potrebbe essere insufficiente; in tali casi è indicata la terapia con mannitolo con dosi da 0,25 – 0,5 g/kg.

EPILESSIA

Le crisi epilettiche, focali o secondariamente generalizzate, sono una frequente complicazione nel paziente affetto da tumore cerebrale; l'epilessia può comparire all'esordio o durante il corso della malattia. Tutti i pazienti affetti da tumore cerebrale con storia di almeno una crisi epilettica dovrebbero ricevere terapia anticonvulsiva, mentre la terapia di profilassi non è raccomandata nei pazienti senza storia di crisi epilettiche, i farmaci anticonvulsivi eventualmente introdotti in profilassi, possono essere gradualmente interrotti dopo una settimana dalla chirurgia. La gestione della terapia anti-epilettica deve essere individualizzata. Non vi sono evidenze sulla maggiore efficacia di un antiepilettico rispetto ad un altro nei pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale. La selezione dell'antiepilettico deve pertanto basarsi sui possibili effetti collaterali, sulle interazioni farmacologiche, le formulazioni disponibili, la praticità e i costi. E' preferibile aumentare la dose del farmaco in corso prima di cambiare o associare un altro farmaco anticonvulsivo, privilegiando la monoterapia. I farmaci anti-epilettici di nuova generazione sono preferibili per il miglior profilo di interazione metabolica; ad esempio levetiracetam è uno degli antiepilettici più frequentemente prescritti poiché non vi sono interazioni farmacologiche note, può essere iniziato a una dose terapeutica, ha formulazioni orali ed endovenosa ed è ben tollerato.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO

I pazienti affetti da tumore cerebrale, in particolare da glioma, sono a rischio di tromboembolismo venoso. Il rischio più elevato è legato alla fase successiva alla chirurgia, ma la trombosi venosa profonda è un evento che può avvenire in qualsiasi momento e può essere favorita da alcuni fattori (vedi tabella)

Fattori di rischio di tromboembolismo venoso nel GLIOMA

Fattori legati al paziente:

- età (soprattutto >75aa)
- Gruppo sanguigno (A, AB)
- Precedenti episodi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare
- Paresi alle gambe, immobilità prolungata
- Comorbidità multiple
- Obesità

Fattori associati al tumore

- Grado del tumore (alto>basso grado)
- Presenza di trombosi intraluminale nel tessuto asportato chirurgicamente
- Recidiva di malattia
- Grandezza del tumore (>5 cm)
- Residuo chirurgico postoperatorio (biopsia > chirurgia parziale>resezione totale)

Fattori associati al trattamento

- periodo post operatorio
- chemioterapia
- terapia anti-VEGF
- terapia ormonale
- presenza di dispositivo di accesso venoso

VEGF = fattore di crescita vascolare endoteliale.

La durata del trattamento deve essere individuata in base ai fattori di rischio del paziente. Da tre a sei mesi rappresentano la durata minima della terapia anticoagulante. Generalmente si preferisce l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare (EBPM) rispetto all'uso del warfarin per l'assenza di interazioni con altri farmaci e la maggior praticità (non è necessario il monitoraggio dei valori di coagulazione); inoltre, sebbene non vi siano studi di confronto nei pazienti affetti da tumore cerebrale, nei pazienti oncologici con patologia tromboembolica, l'EBPM sembra più vantaggiosa rispetto a warfarin nel ridurre la comparsa di una recidiva. I dati a favore dell'uso dei nuovi anticoagulanti orali in questo tipo di pazienti sono attualmente

molto limitati. I benefici della terapia di profilassi tromboembolica sono stati chiaramente dimostrati nel setting post-chirurgico; essa va mantenuta fino ad adeguata mobilitazione del paziente. La profilassi primaria invece non è generalmente consigliata.

Nota 11: SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA PER I PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI PRIMITIVI DEL SNC

La scelta e gestione del trattamento oncologico medico è di competenza dell'oncologo medico. Quando disponibile, è opportuno proporre sempre al paziente l'adesione a trial clinico.

Glioblastoma

- **Prima Linea:** Temozolomide 75mg/m²/die in associazione a radioterapia seguita da temozolomide di mantenimento post RT: 150-200mg/m²/dal giorno 1 al giorno 5 ogni 28 giorni per 6-12 cicli
- **Seconda Linea e successive:**
 - Fotemustina: induzione 80mg/m² giorno 1 ogni 15 giorni x 5 somministrazioni. Mantenimento: 80mg/m² giorno 1 ogni 28 giorni
 - PCV: Lomustina 110mg/m² giorno 1; Procarbazina 60mg/m² dal giorno 8 al giorno 21; Vincristina 1,4mg/m² (max 2 mg tot) giorni 8 e 29; IL CICLO SI RIPETE OGNI 8 SETTIMANE x 4-6 cicli
 - Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente (in particolare in pazienti con MGMT metilato)
 - Lomustina: 110mg/m² giorno 1 ogni 6 settimane

Astrocitoma Anaplastico

- **Prima Linea:** trattamento radiante seguito da Temozolomide 150-200mg/m² per 12 cicli
- **Seconda Linea e successive:**
 - Fotemustina: induzione 80mg/m² giorno 1 ogni 15 giorni x 5 somministrazioni. Mantenimento: 80mg/m² giorno 1 ogni 28 giorni
 - PCV: lomustina 110mg/m² giorno 1; Procarbazina 60mg/m² dal giorno 8 al giorno 21; Vincristina 1,4mg/m² (max 2 mg tot) giorni 8 e 29; ciclo ogni 8 settimane per 4-6 cicli
 - Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente (in particolare in pazienti con MGMT metilato)
 - Lomustina: 110mg/m² giorno 1 ogni 6 settimane

Oligodendroglioma Anaplastico

- **Prima Linea:** Radioterapia seguito da schema PCV x 6 cicli
- **Seconda Linea:**
 - Fotemustina: induzione 80mg/m² giorno 1 ogni 15 giorni x 5 somministrazioni; Mantenimento: 80mg/m² giorno 1 ogni 28 giorni
 - Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente
 - Lomustina: 110mg/m² giorno 1 ogni 6 settimane

Glioma di Basso Grado

- **Prima Linea:** Radioterapia seguita da schema PCV (vedi sopra)
- **Seconda Linea:**
 - Fotemustina: induzione 80mg/m² giorno 1 ogni 15 giorni x 5 somministrazioni Mantenimento: 80mg/m² giorno 1 ogni 28 giorni
 - Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente
 - Lomustina: 110mg/m² giorno 1 ogni 6 settimane

Nota 12: CURE PALLIATIVE

Le cure palliative (CP) sono l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura dei pazienti quando il tumore non risponde più a trattamenti specifici (*Legge 15 Marzo 2010, n°38*). La corretta identificazione dei malati suscettibili di cure palliative definitive (in assenza di trattamenti oncologici attivi) avviene sulla base di criteri clinici e prognostici, considerando indicativamente una spettanza di vita inferiore ai 6-12 mesi (*"Cure Palliative Precoci e Simultanee"-AIOM-SICP 2015*). Una valutazione quanto più accurata possibile della prognosi e delle problematiche clinico/ assistenziali, permette di definire in maniera appropriata e tempestiva il miglior percorso di cura e i setting più adeguati.

Gli snodi decisionali nella traiettoria della persona con tumore del SNC primitivo o secondario sono i seguenti:

- a) **Fase iniziale** Principali problemi: comunicazione della diagnosi; piano assistenziale condiviso.
- b) **Fase intermedia** Principali problemi: mantenimento delle funzioni; revisione degli obiettivi di cura; presenza/coinvolgimento del caregiver.
Sintomi principali: crisi epilettiche, effetti di radio e chemioterapia, disturbi del comportamento, afasia, aprassia, agnosia, incontinenza ecc.

- c) **Fase avanzata** Principali problemi: aspetti psicologici; necessità di rivedere gli obiettivi di cura precedentemente definiti (trattamento della recidiva, sospensione della chemioterapia ecc.), scelte di fine vita. Sintomi principali: disturbi del sonno e alimentazione, dolore, fatigue, agitazione e delirium ecc. (*“Le Cure Palliative nel Malato Neurologico” SICP-SIN 2018*).

Per la gestione del fine vita, si segnalano le raccomandazioni formulate dalla *European Association of Neuro-Oncology (2017)*. In questa fase, vanno raccolte anche eventuali Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) redatte dal malato. Nella compilazione di eventuali DAT è importante che il malato venga informato su quello che le CP possono offrirgli. (*Legge 22 Dicembre 2017, n° 219*)

Le CP possono essere erogate in vari setting (domicilio, hospice, ambulatorio ecc.) all'interno di un sistema organizzativo di rete, secondo un modello dinamico centrato su due criteri fondamentali: complessità dei bisogni clinico/assistenziali e traiettoria di malattia/prognosi. Per questi motivi, le CP si articolano in *Cure Palliative di Base e Specialistiche*. (*“Le Cure Palliative nel Malato Neurologico” SICP-SIN 2018*).

CP di base caratterizzate da:

- a) Prognosi stimata generalmente superiore ai 3 mesi
- b) Bassa intensità Clinico/assistenziale
- c) Referente MMG con eventuale consulenza o supporto (se richiesto) dell'Unità di Cure Palliative (UCP) territoriale di riferimento e di altri specialisti

CP specialistiche caratterizzate da:

- a) Prognosi stimata generalmente inferiore ai 3 mesi
 - b) Elevata intensità assistenziale e necessità di competenze specifiche
 - c) Responsabile è il medico palliativista dell'UCP territoriale di riferimento che comunque collabora con il MMG e con eventuali altri specialisti.
- (*“Percorso Integrato di Cura” L.R. 30/04/2018 n° 553*)

Uno degli strumenti più utilizzati nella valutazione della traiettoria di malattia/prognosi è il *“NECPAL CCOMS-ICO tool”* che prevede i seguenti tre step :

- a) *Domanda sorprendente: “saresti sorpreso se questo paziente morisse entro 12 mesi?”*
- b) *Criteri generali di peggioramento*
- c) *Criteri specifici di peggioramento*

Nota 13: TRATTAMENTO DEI GLIOMI DI BASSO GRADO:

Sono un gruppo di tumori del SNC altamente eterogeneo dal punto di vista clinico, istologico e molecolare. Secondo la classificazione WHO 2016, questo gruppo comprende tutte le forme astrocitarie, oligodendrogliali e miste di grado I e II. Classicamente vengono suddivisi in gliomi a basso e alto rischio in base alla presenza di determinate caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari. Criteri utilizzati dall'EORTC risks core per identificare i gliomi di **basso grado** ad "alto rischio" sono: età > 40 anni, deficit neurologici alla diagnosi, tumore che supera la linea mediana, astrocitoma, e diametro della lesione maggiore di 6 cm. I criteri americani RTOG si basano su: età > 40 anni e/o residuo post – chirurgico. Negli ultimi anni, si è dimostrato come anche la assenza della mutazione del gene IDH possa essere un fattore rilevante per una prognosi negativa.

Terapie adiuvanti che consistono nell'utilizzo della radioterapia e/o chemioterapia possono essere utilizzate per i gliomi diffusi "ad alto rischio". In aprile 2016, lo studio randomizzato di fase III, RTOG 9802, ha mostrato che la radioterapia seguita dal trattamento chemioterapico con procarbazine, lomustina e vincristina (PCV) aumenta il tempo mediano di progressione (da 4,0 anni a 10,4 anni) e la sopravvivenza (da 7,8 anni a 13,3 anni) in maniera significativa rispetto alla sola radioterapia. Un successivo studio dell'EORTC di fase III ha randomizzato i pazienti con gliomi diffusi ad alto rischio a ricevere un trattamento radiante o essere trattati con la sola temozolomide dose-dense {1195 Baumert, B.G. 2016}; in quest'ultimo studio, al momento dell'analisi il tempo mediano di sopravvivenza non era stato ancora raggiunto; il tempo mediano di progression-free survival è risultato non statisticamente differente tra i due trattamenti. Ad una analisi per sottogruppi si è evidenziato che il trattamento radiante potrebbe essere superiore in termini di progression-free survival in caso di IDH mutato e assenza codelezione 1p19q. In conclusione, il trattamento del paziente con glioma diffuso ad alto rischio con RT e CT adiuvante rimane un trattamento che deve essere personalizzato, multicentrico ed eseguito in centri di elevata esperienza, tenendo conto di fattori clinici, molecolari, radiologici e della qualità di vita.

Tecnica radioterapica: i volumi da irradiare sono: GTV= letto operatorio + malattia macroscopicamente visibile come iperintensità nelle sequenze T2-pesate o flair della RM + eventuali aree con presa di contrasto nelle sequenze T1; CTV= GTV+1-1.5 cm eccetto per presenza di barriere anatomiche (ventricoli, tentorio, meningi e linea mediana tranne quando c'è evidenza di coinvolgimento di una struttura mediana quale il corpo calloso) dove 0,5 cm sono considerati sufficienti. La dose raccomandata da somministrare è compresa tra 50.4 e 54 Gy con frazionamento convenzionale. E' raccomandato l'utilizzo di tecniche in grado di erogare la RT con un ripido gradiente di dose quali IMRT, VMAT, TOMO o SRT; è auspicabile applicare tecniche di irradiazione che consentano di somministrare al cuoio capelluto dosi ≤ 20 Gy, al fine di minimizzare il rischio di alopecia permanente.

Nota 14: FOLLOW UP POST-CHIRURGICO

Sia per le lesioni gliali di alto grado sia per quelle di basso grado, la Risonanza magnetica (RM) senza e con contrasto risulta essere il *gold standard* per la valutazione dello stato di malattia (stabile vs progressione) o del grado di risposta al trattamento, se in corso. Valutazioni cliniche specialistiche associate a indagine RM (con sequenze in T1 senza e con gadolinio, flair, T2) eseguite ogni 3 mesi risultano essere l'approccio iniziale per la maggior parte dei pazienti. Intervalli più prolungati possono essere scelti nel tempo per lesioni meno aggressive mentre intervalli più ridotti possono essere decisi in caso di sospetto di progressione di malattia. Pseudo-progressione e pseudo-risposta si manifestano prevalentemente durante i primi tre mesi di trattamento e intervalli di RM più brevi risultano essere un atteggiamento consigliato in caso di dubbio. RM perfusoria e PET con desossiglucosio o con traccianti di aminoacidi possono essere di aiuto nel differenziare la pseudo-progressione dalla progressione

Nota 15: CHIRURGIA ALLA PROGRESSIONE NEI GLIOMI BASSO GRADO

Nel valutare i criteri di rioperabilità di un glioma di basso grado alla progressione, nell'ambito della valutazione multidisciplinare, vanno considerate le seguenti fattispecie:

1. Progressione dopo asportazione completa, confermata dalla RM post-operatoria, con caratteristiche non enhancing
2. Progressione dopo asportazione completa con caratteristiche enhancing alla RM (viraggio anaplastico)
3. Incremento dimensionale del residuo post-chirurgico
4. Variazione delle caratteristiche RM del residuo post-chirurgico (viraggio anaplastico)
5. Può essere presa in considerazione una seconda opzione chirurgica anche in presenza di un residuo neoplastico stabile ma con progressione clinica (comparsa o intensificazione di manifestazioni epilettiche).

Come per la prima chirurgia, la sede della lesione e l'interessamento di aree eloquenti condizionano l'estensione della resezione. Non ci sono differenze dal punto di vista tecnico con la prima chirurgia se non una maggiore affidabilità della neuronavigazione – indispensabile in questo contesto - perché le aderenze pregresse minimizzano lo shift cerebrale. L'utilizzo dei sistemi di identificazione e/o monitoraggio delle funzioni neurologiche (IOM, awake surgery), se indicati, possono variare a seconda dell'esperienza del chirurgo. Se la neoplasia in progressione è posta in aree in cui il rischio chirurgico è basso, si deve perseguire l'obiettivo del raggiungimento dei limiti neoplastici o anche superarlo (resezione sopramassimale). Se la progressione riguarda un residuo lasciato intenzionalmente per non creare danni neurologici, l'ulteriore resezione chirurgica sarà forzatamente limitata.

Nota 16: GLIOMA ANAPLASTICO

Per glioma anaplastico si intendono, secondo la nuova classificazione WHO 2016, gli astrocitomi anaplastici IDH wild type/mutati, e gli oligodendrogliomi anaplastici (caratterizzati dalla presenza della codelezione 1p19q e mutazione del gene IDH). Nello studio NOA-04, i pazienti con glioma anaplastico sono stati randomizzati a ricevere o sola radioterapia (braccio 1) o trattamento chemioterapico con temozolomide o PCV (braccio 2). Al momento della recidiva, i pazienti del braccio 1 ricevevano PCV o temozolomide, mentre i pazienti del braccio 2 venivano irradiati. Il tempo mediano alla progressione e la sopravvivenza sono risultati comparabili tra i 2 bracci. D'altra parte, due studi randomizzati di fase III hanno dimostrato una maggiore efficacia del trattamento combinato, radioterapia e PCV, rispetto alla sola radioterapia in pazienti con oligodendroglioma anaplastico, in particolare in pazienti aventi la codelezione 1p19q. E' in corso lo studio di fase III, "CODEL", che randomizza pazienti con glioma anaplastico aventi la codelezione 1p19q ad essere trattati con radioterapia più PCV o radioterapia più temozolomide. Di recente, è stata eseguita l'analisi ad interim di un altro studio di fase III dell'EORTC denominato "CATNON", che valuta l'efficacia della temozolomide concomitante e/o adiuvante alla RT in pazienti con gliomi anaplastici senza codelezione 1p19q (astrocitomi anaplastici). E' emerso che i pazienti trattati con la temozolomide adiuvante (previsti 12 cicli) avevano un significativo aumento del tempo mediano di progressione (42,8 mesi vs 19,0 mesi; $p < 0,0001$) e della sopravvivenza ($HR=0,64$; $p=0,0014$) rispetto a chi non l'aveva ricevuta.

Tecnica radioterapica: la dose raccomandata è di 59.4-60 Gy in 33-30 frazioni, da iniziare entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico. Il GTV è costituito dal cavo chirurgico e dall'eventuale residuo di malattia. La definizione dei volumi di trattamento viene generalmente fatta sulla base della risonanza magnetica cerebrale (RMN) con mezzo di contrasto. Il CTV viene creato aggiungendo un margine di 1-2 cm al tumore identificato sulle sequenze T1 dopo contrasto e/o T2 pesate/fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Un margine ulteriore di 5-7 mm viene aggiunto al CTV per generare il PTV per le incertezze del riposizionamento durante il trattamento radiante. Le tecniche raccomandate sono la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) o le sue evoluzioni più recenti come la VMAT e la TOMO.

Nota 17: CHIRURGIA ALLA PROGRESSIONE NEL GLIOMA ANAPLASTICO

Valgono gli stessi criteri che si adottano nei gliomi di basso grado in progressione, da questi quasi sempre differenziabili solo su base istologica o sulla base del profilo genetico e biologico molecolare.

Nota 18: REIRRADIAZIONE

La reirradiazione per i gliomi anaplastici ricorrenti può essere eseguita con tecniche radianti stereotassiche, con dosi di 12-20 Gy in singola frazione (radiochirurgia) o 20-36 Gy in 3-10 frazioni (radioterapia stereotassica frazionata), in pazienti selezionati con recidive inferiori a 4 cm e buon performance status.

Nota 19: TRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA IDH WT O MUTATO

Tra i tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) il glioblastoma rappresenta il tumore maligno più frequente nell'adulto. Il trattamento standard consiste nella chirurgia seguita da radioterapia e chemioterapia. La temozolomide, un farmaco chemioterapico ad azione alchilante, in associazione alla radioterapia post-chirurgica rappresenta il trattamento standard. Stupp e colleghi, in uno studio randomizzato, prospettico e multicentrico di fase III, hanno valutato 573 pazienti sottoposti a sola radioterapia (60 Gy) o in associazione a temozolomide. I pazienti arruolati avevano un ECOG PS ≤ 2 e un'età ≤ 70 anni. I pazienti del braccio sperimentale assumevano la temozolomide contemporaneamente alla radioterapia e per successivi 6 cicli. La mediana di sopravvivenza dei pazienti che avevano ricevuto il trattamento combinato risultava significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con la sola radioterapia (14,6 vs 12,1 mesi; $p < 0,001$). Anche la percentuale dei pazienti in vita dopo 2 anni dall'inizio del trattamento risultava più alta nel gruppo sperimentale (26,5% vs 10,4%). Tale vantaggio persisteva anche dopo 5 anni: i pazienti in vita erano il 10% nel braccio sperimentale e il 2% nel braccio standard con la sola radioterapia. La presenza, nelle cellule tumorali, della metilazione del gene MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferasi) risultava un importante fattore prognostico in termini di sopravvivenza. In conclusione nel paziente adulto con età minore o uguale a 70 anni la terapia consiste nell'associare la RT (60 Gy) con la temozolomide e successivi 6 cicli di temozolomide di mantenimento. In casi selezionati, ad esempio pazienti con residuo di malattia stabile o in riduzione alla fine dei 6 cicli, si può ritenere utile proseguire con altri cicli di temozolomide di mantenimento.

Di recente sono stati pubblicati i risultati dello studio randomizzato di fase III che ha valutato l'efficacia della radioterapia (40 Gy) in associazione a temozolomide concomitante e adiuvante (fino a 12 cicli) verso la sola radioterapia **nei pazienti anziani aventi una età ≥ 65 anni**. Sono stati randomizzati 562 pazienti. I pazienti trattati con la terapia di combinazione hanno dimostrato una maggiore sopravvivenza (9,3 vs 7,6 mesi, $p < 0,001$); per i pazienti aventi MGMT metilato, la mediana di sopravvivenza è risultata essere di 13,5 mesi con il trattamento combinato e 7,7 mesi con la sola radioterapia ($p < 0,001$); per i pazienti con MGMT non metilato, 10 mesi vs 7,9 mesi ($p = 0,055$) rispettivamente con il trattamento combinato e con

la sola radioterapia. La qualità di vita non è risultata differente tra i due bracci. Importante, per la corretta scelta del trattamento, effettuare una valutazione approfondita multidimensionale del paziente anziano con strumenti riconosciuti come prognostici per la stima della sopravvivenza e predittivi della tossicità dai trattamenti. Per un rapido screening può essere utilizzato il Geriatric 8 (G8) mentre per una valutazione più approfondita la Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) può essere molto utile per la scelta del iter terapeutico da intraprendere. L'obiettivo della valutazione è l'identificazione e la gestione dei problemi legati all'età, la scelta del trattamento più appropriato e l'evitamento della terapia inutile o del sovra-trattamento. Consiste in una valutazione approfondita delle condizioni di comorbidità (Charlson Illness Rating Scale), stato funzionale e livello di autonomia (Activity of Daily Living e Instrumental Activity Daily Living), stato nutrizionale (Mini Nutritional Assessment), supporto sociale, sintomi depressivi (Geriatric Depression Scale) polifarmacia e cognizione (Mini Mental State Examination e Short Portable Mental Status Questionnaire).

Tecnica radioterapica

La dose di radioterapia considerata ottimale è di 60 Gy, con frazionamento giornaliero di 2 Gy, in 6 settimane. Nei pazienti con età >70 anni, o con PS compromesso, trattamenti ipofrazionati si sono dimostrati perlomeno non inferiori rispetto al frazionamento standard, consentendo di completare la radioterapia in 2-4 settimane. Pertanto, 34 Gy in 10 frazioni, 40.05 Gy in 15 frazioni o 50 Gy in 25 frazioni sono considerati delle adeguate opzioni terapeutiche. Nei pazienti con età più avanzata e/o fragili, 25 Gy in 5 frazioni è uno schema terapeutico accettabile.

La definizione del GTV dovrebbe essere effettuata con l'ausilio delle immagini della RM pre e post intervento (quest'ultima eseguita il più precocemente possibile e comunque entro 72 ore dalla chirurgia) utilizzando le sequenze T1 con contrasto e T2/FLAIR. Particolare cautela deve essere posta nell'utilizzo delle sequenze T2/FLAIR in quanto l'iperintensità di segnale può variare molto, a causa dell'effetto massa o a causa dell'intervento, ma può anche portare alla identificazione di volumi di dimensioni tali che trascendono i constraints di dose dell'encefalo normale. Anche la RM preoperatoria, che può fornire importanti indicazioni nella definizione del GTV, deve essere valutata con attenzione a causa delle alterazioni anatomiche determinate dalla successiva chirurgia. L'utilizzo di sistemi di fusione (rigida ed elastica) tra RM diagnostiche e TC di pianificazione, è consigliato al fine di migliorare la definizione del target. L'EORTC ha adottato un unico tempo terapeutico e definisce come GTV la cavità chirurgica e le aree positive nelle sequenze T1 con contrasto; mentre il CTV deriva dall'espansione del GTV con un margine di 2 cm. Va comunque segnalato che margini <1 cm non sembra aumentare significativamente il rischio di recidive marginali o a distanza. L'espansione da CTV a PTV dovrebbe essere decisa dai singoli centri in base alla qualità delle procedure attivate: solitamente comunque varia da 2-3 fino a 5 mm. L'RTOG prevede invece un approccio in due tempi sequenziali: nel primo tempo vengono irradiate l'edema peritumorale (regione iperintensa nelle sequenze T2/FLAIR), la cavità chirurgica e le aree che captano il mdc, fino ad una dose di 46 Gy; nel secondo tempo, vengono irradiate la cavità chirurgica e le lesioni iperintense in T1 con margine di 2/2,5 cm, fino ad una ulteriore dose di 14 Gy/7F. Anche la PET con aminoacidi può essere utile per la

definizione del GTV poiché è in grado identificare l'estensione dei margini della lesione oltre le aree di enhancement della MR con gadolinio; inoltre la PET può identificare le aree più metaboliche (quindi più aggressive) per poterle eventualmente trattare con dosi maggiori (boost). Evidenze in questo senso esistono solo per gliomi WHO III/IV (non per tumori WHO II). E' raccomandato l'utilizzo di tecniche in grado di erogare la RT con un ripido gradiente di dose quali IMRT, VMAT, TOMO o SRT. La 3D-CRT rappresenta lo standard minimo da riservare a bersagli non in prossimità delle strutture critiche.

NOTA 20 – CHIRURGIA ALLA PROGRESSIONE NEL GLIOBLASTOMA

La chirurgia alla progressione nel glioblastoma può essere un'opzione considerabile nell'ambito della valutazione multidisciplinare, anche se i risultati riportati in letteratura dimostrano un guadagno nel PFS e nell'OS molto modesto. E' stato riportato un miglioramento dell'OS se la resezione alla progressione supera l'80% del volume del tumore recidivo.

La chirurgia può essere comunque proposta in casi selezionati (KPS > 70, sedi non eloquenti, assenza di co-morbilità e, possibilmente, con mutazione IDH1) o comunque valutando caso per caso anche il desiderio dei pazienti, soppesando con cura il rischio di deterioramento neurologico.

La chirurgia alla ricaduta permette la valutazione dell'eventuali variazioni delle caratteristiche biologiche della malattia e aiuta non solo a caratterizzare meglio il tumore, ma ad offrire opzioni innovative di trattamento.

BOZZA

BOZZA

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

NOTA 8

1. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, IARC, Lyon, 2016;
2. Perry L et al. International Society of Neuropathology - Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 24(5), 429-35, 2014;
3. Reuss DE et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 129 (1), 133-146, 2015;
4. Appin CL, Brat DJ. Molecular pathways in gliomagenesis and their relevance to neuropathologic diagnosis, *Adv Anat Pathol.* 22(1), 50-8, 2015.

NOTA 10 B

5. Keir S, Calhoun-Eagan R, Swartz U, Friedman H. Screening for distress in patients with brain cancer using the NCCN's rapid screening measure *Psychooncology*,17; pp.621-625; 2008.
6. Gofton GJT, Carver A. Identifying the palliative care needs of patients living with cerebral tumors and metastases: a retrospective analysis. *J Neurooncol*,108; pp.527-534; 2012.
7. Goebel S, Stark AM, Kaup L, von Harscher M, et al. Distress in patients with newly diagnosed brain tumours. *Psychooncology*,20; pp.623-630; 2011.
8. Ford E, Catt S, Chalmers A, et al. Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors. *Neuro-oncol*,14; pp.392-404; 2012.
9. Mathes T,S. Antoine SL, Pieper D, et al. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Treat Rev*,40, pp.102-108; 2014.
10. Janda M, Steginga S, Dunn J, et al. Unmet supportive care needs and interest in services among patients with a brain tumour and their carers. *Patient EducCouns.* 2008 May;71(2):251-8; 2008.

11. Janda M, Steginga S, Langbecker D, et al. Quality of life among patients with a brain tumor and their carers. *J Psychosom Res*,63; pp.617-623; 2007.
12. Diamond EL Neuro-oncology Prognostic awareness, prognostic communication and cognitive function in patients with malignant glioma; 2017
13. Diamond EL J Neuro oncology Prognostic awareness and communication of prognostic information in malignant glioma; 2014.
14. Lombardi G, Bergo E, Dal Bianco P, Bellu L, Pabuku A, Trentin L, Caccese M, Zagonel V. (2018) Quality of life perception, cognitive functions and psychological status in a real world population of glioblastoma patient treated with radiotherapy and temozolomide: a single-center prospective study. *American Journal of Clinical Oncology* (in press)
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.*;85:365–376;1993.
16. Osoba D, Aaronson NK, Muller M, et al. The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires. *Qual Life Res.*;5:139–150; 1996.
17. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*;67:361–70; 1983.
18. Grassi L, Johansen C, Annunziata MA, et al. Screening for Distress in Cancer Patients – A multi center, nationwide study in Italy. *American Cancer Society*, 119:1714-21; 2013.
19. Jennifer L. Helfer et al. *Neuro Oncol*;18: 26-36; 2016.
20. Helfer JL, Wen PY, Blakeley J, Gilbert MR, Armstrong TS. Report of the Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition and FDA clinical trials clinical outcome assessment endpoints workshop (October 15, 2014, Bethesda MD). *Neuro Oncol*;18 Suppl 2:26-36; 2018.

NOTA 10 C:

1. Mukand IA et al, Incidence of neurological deficits and rehabilitation of patients with brain tumors, *Am J Phys Med Rehabil*, May, 80 (5):346-50, 2001.

2. Khan F, Amatya B, Ng L, et al. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.
3. Geler-Kulcu D, Gulsen G, Buyukbaba E, et al. Functional recovery of patients with brain tumor or acute stroke after rehabilitation: a comparative study. *Journal of Clinical Neuroscience*;16(1):74–8, 2009.
4. Greenberg E, Treger I, Ring H. Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: comparative study of inpatient rehabilitation. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*;85(7):568–73, 2006.
5. Bartolo M, Zucchella C, Pace A, et al. Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in inpatients with brain tumors. *J Neurooncol* 107:537-544, 2012.
6. Allegato A alla DGRV n. 839 del 08 aprile 2008.
7. Allegato A alla DGRV n. 3913 del 04 dicembre 2007.

NOTA 10 D

1. DGR 553 del 30/04/2018
2. Kansa S et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Commission; *Lancet Oncol.* 1470-2045(18)30415-7;2018.
3. Pace A et al. EANO guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol.*, 2017
4. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Acquaye AA, et al. The symptom burden of primary brain tumors: evidence for a core set of tumor- and treatment-related symptoms. *Neuro Oncol.* Feb;18(2):252-60; 2016.
5. Schiff D. et al *Neuro-Oncology* 17:488, 2015 Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro Oncol*;17(4):488-504; 2015.
6. Perry JR Thromboembolic disease in patient with high grade glioma, *Neuro-Oncol (supp 4):* 73-80, 2012.
7. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Acquaye AA, Gilbert MR, Ladha H, Mendoza T. The symptom burden of primary brain tumors: evidence for a core set of tumor- and treatment-related symptoms. *Neuro Oncol.*2016 Feb;18(2):252-60.

8. Acquaye A Neurooncol 18:119, 2016.
9. Acquaye AA, Lin L, Vera-Bolanos E, et al. Hope and mood changes throughout the primary brain tumor illness trajectory. Neuro Oncol. Jan;18(1):119-25; 2016.
10. Roth P et al Neuro-Oncology 2:6, 2015.
11. Roth P, Happold C, Weller M. Corticosteroid use in neuro-oncology: an update. Neuro oncol Pract. 2015 Mar;2(1):6-12; 2014.
12. Alberta Health Services Clinical practice guidelines SNC; 2014.
13. Schiff D. et al Neuro-Oncology 17:488, 2015.
14. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. NeuroOncol.;17(4):488-504; 2015.
15. Armstrong TS Neuro-oncology 2016.
16. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Acquaye AA, et al. The symptom burden of primary brain tumors: evidence for a core set of tumor- and treatment-related symptoms. Neuro Oncol;18(2):252-60; 2016.

NOTA 14

17. Weller M, Van denBent M, C Tonn J, ,for the EuropeanAssociation for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Gliomas European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas Lancet Oncol; 18: e315–29; 2017.

NOTA 21

1. Oppenlander ME, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. J Neurosurg 120: 846-853, 2014

BOZZA

BOZZA

ALLEGATI

BOZZA

ALL.1: CRITERI RANO GLIOMI DI BASSO GRADO

Risposta completa (richiede tutti i seguenti criteri in comparazione alla RMN cerebrale basale):

- scomparsa completa della lesione all'immagine T2-FLAIR (in caso di enhancement, dev'essersi completamente risolto).
- Assenza di nuove lesioni e di anomalità all'immagine T2-FLAIR oltre a quelli derivanti dalla radioterapia, e assenza di nuove lesioni o aumentato enhancement.
- I pazienti non devono essere in terapia da corticosteroidi
- I pazienti devono essere clinicamente stabili o in miglioramento.

Risposta parziale (richiede tutti i seguenti criteri in comparazione alla RMN cerebrale basale):

- Una riduzione del prodotto dei diametri perpendicolari della lesione all'immagine T2-FLAIR \geq al 50% e stabile da almeno 4 settimane rispetto alla visita basale.
- Assenza di nuove lesioni, assenza di nuove anomalità in T2-FLAIR oltre a quelle derivanti da effetti della radioterapia e assenza di nuovo o aumentato enhancement.
- I pazienti possono essere in cura con una dose di corticosteroidi che non superi quella assunta al tempo della visita basale, e devono essere clinicamente stabili o migliorati.

Risposta minore (richiede tutti i seguenti criteri in comparazione alla RMN cerebrale basale):

- Una riduzione dell'area della lesione non-enhancing in T2-FLAIR compresa tra il 25% e il 50% rispetto alla visita basale.
- Assenza di nuove lesioni, assenza di nuove anomalità in T2-FLAIR oltre a quelle derivanti da effetti della radioterapia e assenza di nuovo o aumentato enhancement.
- I pazienti possono essere in cura con una dose di corticosteroidi che non superi quella assunta al tempo della visita basale, e devono essere clinicamente stabili o migliorati.

Malattia stabile si intende quando le modifiche rispetto al basale non possono essere considerate risposte complete, parziali, minori o in progressione e richiede:

- Un'area stabile senza incrementi di anomalità (non-enhancing abnormalities) nelle immagini T2- FLAIR.
- Assenza di nuove lesioni, assenza di nuove anomalità in T2-FLAIR oltre a quelle derivanti da effetti della radioterapia e assenza di nuovo o aumentato enhancement.
- I pazienti possono essere in cura con una dose di corticosteroidi che non superi quella assunta al tempo della visita basale, e devono essere clinicamente stabili o migliorati.

Progressione di malattia (richiede almeno uno dei seguenti criteri):

- Sviluppo di nuove lesioni o incremento dell'enhancement (evidenza radiologica di viraggio)
- Incremento del 25% della lesione non-enhancing alle immagini T2-FLAIR rispetto alla dose assunta alla visita basale o alla miglior risposta dall'inizio della terapia, non attribuibile agli effetti della radioterapia o da comorbidità con uguale o maggiore dose di corticosteroidi,
- Deterioramento clinico non attribuibile a nessun'altra causa che al tumore

ALL.2 FOLLOW UP ONCOLOGICO (AIOM_2017. LG TUMORI CEREBRALI)

Schema riassuntivo del timing di RMN per i tumori gliali durante la chemioterapia

	Durante chemioterapia
	RMN
GBM	2-3 mesi
Gliomi anaplastici	3 mesi
Gliomi a basso grado	3 mesi

Schema riassuntivo del timing di follow up per i tumori gliali

	1° anno	anni successive		
	RMN	Visita	RMN	Visita
GBM	2-3 mesi	2-3 mesi	2-3 mesi	2-3 mesi
Gliomi anaplastici	3-4 mesi	3 mesi	6 mesi*	6 mesi*
Gliomi a basso grado	4 mesi	4 mesi	6 mesi*	6 mesi*

* se non criteri di rischio (presa di contrasto nel residuo)

Nonostante la MRI con contrasto abbia limitate capacità nel distinguere la neoplasia dagli effetti del trattamento chemioradioterapico (a causa di rottura di barriera per esempio) [20] nelle linee guida (Macdonald, RANO) è considerata il più importante strumento diagnostico per questo scopo, seppure siano noti i fenomeni MR di pseudo-progressione (aumento dell'enhancement di gadolinio per transitoria alterazione della barriera ematoencefalica dovuta a radioterapia +/- chemioterapia concomitante) e di pseudo-risposta (legata all'uso degli antiangiogenici che possono determinare un iniziale riduzione dell'enhancement del gadolinio)

ALL.3 CRITERI RANO PER GLIOMI ALTO GRADO

Criteria	Risposta Completa	Risposta Parziale	Malattia Stabile	Progressione di Malattia
Lesione captante T1 gadolinio	Nessuna	≥ 50% ↓	<50% ↓ ma <25% ↑	≥25% ↑*
T2/FLAIR	Stabile o ↓	Stabile o ↓	Stabile o ↓	↑*
Nuova lesione	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Present*
Corticosteroidi	Nessuna	Stabile o ↓	Stabile o ↓	Non Applicabile†
Status Clinico	Stabile o ↑	Stabile o ↑	Stabile o ↑	↓*
Requisiti di risposta	Tutti	Tutti	Tutti	Qualunque*
<p>Abbreviazioni:</p> <p>* La progressione si verifica quando almeno uno di questi criteri è presente</p> <p>† L'incremento di corticosteroidi da solo non determina una progressione di malattia in assenza di peggioramento clinico o progressione di malattia radiologicamente documentata.</p>				

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS
 Oncologica Medica 1 – Direttore: Dott. Vittorina Zagonel
G8: STRUMENTO DI SCREENING PER LA VALUTAZIONE GERIATRICA

COGNOME E NOME _____ DN: ____ / ____ / ____ DATA ____ / ____ / ____

G8 Strumento di Screening		
Domande	Possibili risposte	Punteggio
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	0: grave riduzione 1: moderata riduzione 2: normale assunzione
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	0: riduzione >3kg 1: sconosciuta 2: riduzione fra 1 e 3 kg 3: non perdita di peso
C	Movimento	0: letto o poltrona 1: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire 2: esce
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	0: demenza o depressione severa 1: demenza o depressione moderata/lieve 2: non problemi psicologici
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m ²)	0: BMI <19 1: BMI 19 - 21 2: BMI 21 - 23 3: BMI >23
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al farmaci al giorno?	0: si 1: no
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	0: non buono 0,5: ignoto 1: buono 2: ottimo
	Età	0: >85 1: 80-85 2: <80
	Punteggio totale (0-17)	score >14 pz non a rischio (stop); score ≤14 pz a rischio (effettuare VGM completa)
	

Ref.: P. Soubeyran et al. Validation of a screening test for elderly patients in oncology. JCO. Vol 26, 15S, 2008

PSICOLOGO: _____

Autonomia nelle attività della vita quotidiana (ADL) *

Valutare se il paziente è autonomo nelle seguenti funzioni:

1. Nel LAVARSI (spugnature, vasca da bagno, doccia):
Non ha bisogno d'assistenza o solo per lavarsi una parte del corpo
2. Nel VESTIRSI:
Può indossare gli indumenti e vestirsi senza alcuna assistenza, tranne che per allacciarsi le scarpe
3. Nell'eseguire le FUNZIONI CORPORALI:
Raggiunge la toilette, ne fa uso conveniente, sistema i vestiti ed esce senza alcuna assistenza (usa il bastone come supporto, fa uso della padella o del pappagallo di notte)
4. Nel TRASFERIRSI:
Entra ed esce dal letto, si alza dalla sedia e si siede senza assistenza (fa uso del bastone o di altro supporto)
5. CONTINENZA:
E' in grado di controllare autonomamente la vescica e l'intestino (senza incidenti occasionali)
6. Nell'ALLIMENTARSI:
Si alimenta senza assistenza (tranne un aiuto nel tagliare la carne o nell'imbrattare il pane)

(1 punto per ogni risposta affermativa)

PUNTEGGIO TOTALE: / 6

* Katz, S, Ford AB, Moskowitz, RW et al. *Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychological function. JAMA 1963; 185: 914-19.*

Autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL) *

USO DEL TELEFONO:

- Usa il telefono di propria iniziativa, cerca nell'elenco i numeri e li compone 1
- Compone pochi numeri ben conosciuti 1
- Risponde al telefono ma non compone i numeri 1
- Non usa il telefono 0

SPESA:

- Provvede a tutte le necessità facendo la spesa autonomamente 1
- Provvede autonomamente alle piccole spese 0
- Necessita di essere accompagnato per fare qualsiasi acquisto 0
- Completamente incapace di fare ogni spesa 0

PREPARAZIONE DEL CIBO:

- Progetta, prepara e si serve autonomamente pasti confacenti 1
- Prepara pasti confacenti se gli in gradienti gli vengono preparati 0
- Si riscalda, prepara e si serve i pasti, o si serve i pasti ma non osserva una dieta appropriata 0
- Deve ricevere i pasti preparati e serviti 0

PULIZIA DELLA CASA:

- Si occupa della pulizia della casa personalmente o con un aiuto per i lavori pesanti 1
- Provvede a piccoli lavori di pulizia come lavare i piatti, rifarsi il letto, ecc. 1
- Provvede a piccoli lavori di pulizia ma non è in grado di osservare un livello di pulizia accettabile 1
- Necessita di aiuto per qualsiasi lavoro 1
- Non prende parte ai lavori di pulizia della casa 0

BUCATO:

- Provvede al bucato degli indumenti personali 1
- Lava i piccoli capi, sciacqua le calze 1
- Il bucato deve essere fatto da altri 0

MEZZI DI TRASPORTO:

- Si sposta autonomamente con i mezzi pubblici o guida la propria autovettura 1
- Organizza i propri spostamenti con l'aiuto del taxi, ma non di altri mezzi pubblici 1
- Si sposta con i mezzi pubblici se accompagnato da un'altra persona 1
- Si sposta limitandosi all'utilizzo del taxi o dell'automobile 0
- Non si sposta mai 0

RESPONSABILITÀ PER I TRATTAMENTI TERAPEUTICI:

- Assume le medicine attenendosi ai tempi e alle dosi corrette 1
- Assume le medicine con coscienza se gli vengono preparate nelle dosi corrette in anticipo 0
- Non può assumersene la responsabilità 0

GESTIONE DEL DENARO:

- E' in grado di gestire i propri soldi autonomamente (conti, compilazione di assegni, pagamento dei conti e dell'affitto, rapporti con la banca), si tiene al corrente dei propri guadagni e delle spese 1
- E' in grado di gestire le piccole spese, ma ha bisogno di aiuto per gli acquisti importanti o per le operazioni bancarie 1
- Incapace di gestire il proprio denaro 0

PUNTEGGIO TOTALE: / 8

* Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179-86

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS
Oncologia Medica 1 - Direttore: Dott. Vittorina Zagonel
SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

Valutazione della Depressione Geriatrica (GDS)*

- E' contento nel complesso della vita? (si=0; no=1)
- Non fa più molte delle cose che faceva prima e che le piaceva fare? (si=1; no=0)
- Sente che la sua vita è vuota? (si=1; no=0)
- Si sente spesso annoiato? (si=1; no=0)
- E' in genere di buon umore? (si=0; no=1)
- Ha paura che le possa accadere qualcosa di brutto? (si=1; no=0)
- Si sente in genere felice? (si=0; no=1)
- Si sente spesso indifeso? (si=1; no=0)
- Ci sono molti giorni in cui preferisce rimanere a casa piuttosto che uscire? (si=1; no=0)
- Ritiene di avere problemi di memoria più delle altre persone? (si=1; no=0)
- Pensa che sia bello vivere in questo periodo? (si=0; no=1)
- Si sente spesso inutile? (si=1; no=0)
- si sente pieno di energia? (si=0; no=1)
- Ha perso ogni speranza che le cose possano migliorare? (si=1; no=0)
- Pensa che siano più le persone che stanno meglio di lei, di quelle che stanno peggio? (si=1; no=0)

PUNTEGGIO TOTALE: / 15

**Sheikh, J.L., & Yesavage, J.A. (1986). Geriatric depression scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. In I.L.Brink (Ed.), Clinical gerontology: A guide to assessment and intervention. New York : Hawthorne Press*

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)*

Versione 24 febbraio 2012, pagina 5 di 11

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS
 Oncologia Medica 1 - Direttore: Dott. Vittorina Zagonel
SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

ORIENTAMENTO SPAZIO-TEMPORALE (0-10)

Oggi che giorno è? 0-1
 In che mese siamo? 0-1
 Quanti ne abbiamo del mese? 0-1
 In che stagione siamo? 0-1
 In che anno siamo? 0-1
 In che città ci troviamo? 0-1
 In quale regione ci troviamo? 0-1
 In quale nazione ci troviamo? 0-1
 Ora in che posto ci troviamo (Ospedale, ambulatorio etc)? 0-1
 A che Piano (o in quale reparto) siamo? 0-1

Punteggio _____ / 10

MEMORIA RECENTE (0-3)

Stimoli:
 1. Cappello (Casa)
 2. Pane (Albero)
 3. Finestra (Ruota)

Ripetizione: (max 6 tentativi)

_____ N° tentativi = _____ 0-1
 _____ N° tentativi = _____ 0-1
 _____ N° tentativi = _____ 0-1

Punteggio _____ / 3

ATTENZIONE E CALCOLO (0-5)

Sottrazione da 100 (7 unità alla volta)

■ 93 = 0-1
 ■ 86 = 0-1
 ■ 79 = 0-1
 ■ 72 = 0-1
 ■ 65 = 0-1

in alternativa: chiedere di ripetere queste parole al contrario

MONDO = O D N O M 0-1-2-3-4-5
 CARNE = E N R A C 0-1-2-3-4-5
 EDERE = E R E D E 0-1-2-3-4-5

Punteggio _____

RICHIAMO DELLA MEMORIA DELLE TRE PAROLE (cappello, finestra, pane) (0-3)

_____ 0-1
 _____ 0-1
 _____ 0-1

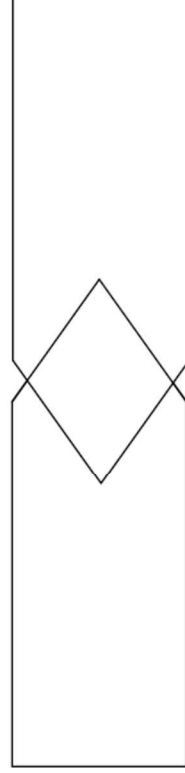
Punteggio _____ / 3

LINGUAGGIO (0-9)

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS
Oncologia Medica 1 - Direttore: Dott. Vittorina Zagonel
SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

- Denominazione: Matita 0-1
- Ripetizione: Orologio 0-1
- Compenzione-esecuzione di un comando orale: “Tigre contro tigre” 0-1
- “Prenda il foglio con la mano destra, lo pieghi a metà e lo butti sul pavimento”
Prenda il foglio con la mano destra 0-1
- Lo pieghi a metà 0-1
- Lo butti sul pavimento 0-1
- Compenzione.esecuzione di un comando scritto: mostrare la scritta “Chiuda gli occhi” 0-1
- Produzione di una frase scritta 0-1
-
-

- Produzione di un disegno 0-1



Punteggio _____ /9

PUNTEGGIO TOTALE

grezzo _____ / 30

ponderato _____ / 30

**Folstein Marshal F., Folstein Susan E., McHugh Paul R., "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 1975, Vol.12, No.3, pp. 189-198*

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS
 Oncologia Medica 1 - Direttore: Dott. Vittorina Zagonel
SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE *

(se si già somministrato MMSE allora solo domande n. 7-8-9) SEGNARE GLI ERRORI

1	Qual è la data di oggi? (giorno, mese, anno)	1
2	In che giorno della settimana siamo?	1
3	Come si chiama questo posto?	1
4	Qual è il suo numero di telefono?	1
5	Nel caso in cui non abbia un telefono chiedere: qual è il suo indirizzo?	1
6	Quanti anni ha?	1
7	Quando è nato/a?	1
8	Chi è il Presidente della Repubblica o il Papa?	1
9	Chi era il precedente Presidente della Repubblica od il precedente Papa?	1
1	Qual era il cognome da ragazza di sua madre?	1
1	Sottragga da 20 tre e poi sottragga ancora tre fino in fondo	1
0		
	TOTALE	

* Pfeiffer E.A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975; 23:433-441.

SCALA DI EXTON-SMITH *
 (per la valutazione del rischio di lesioni da decubito)

Condizioni generali			
Pessime	1	Incontinenza	
Scadenti	2	Doppia	1
Discrete	3	Abituale	2
Buone	4	Occasionale	3
		Assente	4
Stato mentale		Mobilità	
Stuporoso	1	Immobile	1
Confuso	2	Molto limitata	2
Apatico	3	Leggerm. Limitata	3
Lucido	4	Normale	4
Deambulazione		TOTALE	
Allettato	1	<i>Punteggio 16-20: rischio minimo</i>	
Sedia a rotelle	2	<i>" 10-15: rischio medio</i>	
Si aiuta	3	<i>" 5-9: rischio elevato</i>	
Normale	4		

* Bliss MR., McLaren R., Exton-Smith AN. Mattresses for preventing pressure sores in geriatric patients. *Mon Bull Minist Health Public Health Lab Serv.* 1966;

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS
 Oncologia Medica 1 - Direttore: Dott. Vittorina Zagonel
SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA) *

A) Valutazione Antropometrica

1) Indice di massa corporea (BMI) Peso= _____ kg Altezza= _____ cm	0 BMI < 19	1 BMI= 19-20	2 BMI= 21-22	3 BMI ≥ 23
2) Circonferenza metà braccio (MAC) in cm	0 MAC < 21	0.5 MAC ≤ 22	1 MAC > 22	
3) Circonferenza polpaccio (CC) in cm	0 CC < 31	1 CC ≥ 31		
4) Perdita recente di peso (ultimi 3 mesi)	0 > 3 Kg	1 non nota	2 tra 1-3 Kg	3 non perdita

B) Valutazione Generale

5) Vive indipendentemente?	0= no	1= si	
6) Assume più di 3 farmaci/die?	0= si	1= no	
7) Ha sofferto di stress psicologici o malattie acute? (ultimi 3 mesi)	0= si	2= no	
8) Mobilità	0 a letto o carrozzina	1 si può alzare	2 non ha problemi
9) Problemi neuropsicologici?	0 demenza o depressione grave	1 demenza o depressione lieve	2 non ha problemi
10) Piaghe da decubito	0= si	1= no	

C) Valutazione Alimentare

11) Quanti pasti completi consuma al giorno?	0 1 pasto	1 2 pasti	2 3 pasti
12) Consuma: 0 = 1 SI 0.5 = 2 SI 1 = 3 SI	Almeno 1 volta al giorno latticini? SINO	1 o 2 volte a settimana uova o legumi? SINO	Mangia tutti i giorni carne o pesce? SINO
13) Consuma almeno 2 volte al giorno frutta o verdura?	0= no	1= si	
14) L'appetito si è ridotto negli ultimi 3 mesi per vari motivi?	0 notevole riduzione	1 moderata riduzione	2 nessuna variazione
15) Quanti liquidi assume al giorno?	0 < 3 bicchieri	0.5 3-5 bicchieri	1 > 5 bicchieri
16) Come mangia?	0 con assistenza	1 da solo con difficoltà	2 da solo

D) Autovalutazione

17) Il paziente ritiene di avere problemi nutrizionali?	0 si	1 non lo sa, forse	2 mancano problemi nutrizionali
18) In confronto ai suoi coetanei come considera il suo stato di salute?	0 meno buono	0.5 non lo sa	1 abbastanza buono
TOTALE (max 30 punti) =			
Punteggio: ≥ 24=ben nutrito 17-23,5 = a rischio di malnutrizione < 17= malnutrito			

* Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. *Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-465.*
 Guigoz Y. *The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature – What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487*

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS
 Oncologia Medica 1 - Direttore: Dott. Vittorina Zagonel
SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

C.I.R.S. (modified): CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE *

	ASSENTE	LIEVE	MODERATO	GRAVE	MOLTO GRAVE
1. Cardiologico	1	2	3	4	5
2. Ipertensione arteriosa (severità)	1	2	3	4	5
3. Vascolare, linfatico, emopoietico	1	2	3	4	5
4. Respiratorio (al di sotto della laringe)	1	2	3	4	5
5. Occhio, orecchio, naso, gola, laringe	1	2	3	4	5
6. Gastro-enterico alto	1	2	3	4	5
7. Intestino, emia	1	2	3	4	5
8. Epatico (solo fegato)	1	2	3	4	5
9. Renale (solo rene)	1	2	3	4	5
10. Genito-urinario (uretere-genitali)	1	2	3	4	5
11. Muscolo-scheletrico e cute	1	2	3	4	5
12. Neurologica (escluse le demenze)	1	2	3	4	5
13. Endocrino, metabolico, infettivo, tossico	1	2	3	4	5
14. Cognitivo-psichiatrico comportamentale	1	2	3	4	5

Numero TOTALE di comorbidità: _____

Indice di severità	Indice di comorbidità
media dei punteggi delle prime 13 categorie (esclusa la patologia psichiatrica-comportamentale)	numero totale delle prime 13 categorie in cui si ottiene un punteggio ≥ 3
_____	_____

* *Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale. J Am Geriatr Soc 1993; 41: 38-41.*

Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS
 Oncologia Medica 1 - Direttore: Dott. Vittorina Zagonel
SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

COGNOME e NOME _____ DATA ____ / ____ / ____

RIEPILOGO VGM/MPI

ETA: _____	PS: _____
ADL: _____	IADL: _____
GDS: _____	MMSE: _____
SPMSQ: _____	ESS: _____
ANAMNESI SOCIALE familiare disponibile per assistenza assidua: _____	Con chi vive: <input type="checkbox"/> Solo <input type="checkbox"/> In famiglia <input type="checkbox"/> In istituto
Comorbidità	
1: _____ grado(1-5) _____	2: _____ grado _____
3: _____ grado _____	4: _____ grado _____
5: _____ grado _____	6: _____ grado _____
7: _____ grado _____	Indice di comorbidità= _____
STATO NUTRIZIONALE: peso: _____ altezza cm: _____	BMI: _____ MNA: _____
SINDROMI GERIATRICHE: _____ _____ _____	
TERAPIA FARMACOLOGICA	Numero di farmaci assunti: _____
VALUTAZIONE del DOLORE da parte del medico oncologo	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

PROBLEMI PRINCIPALI DEL PAZIENTE: _____

GIUDIZIO FINALE CGA: FIT VULNERABLE FRAIL

SCORE FINALE MPI: _____



EORTC OLO – BN20

Talvolta i pazienti accusano i seguenti sintomi. La preghiamo di indicare il grado con cui ha provato questi sintomi durante gli ultimi sette giorni. Risponda tracciando un cerchio intorno al numero che meglio definisce la sua situazione.

Durante gli ultimi sette giorni:	No	Un po'	Parechchio	Moltissimo
31. Si è sentita incerto riguardo al futuro?	1	2	3	4
32. Ha avuto l'impressione di avere avuto una ricaduta nelle sue condizioni di salute?	1	2	3	4
33. Si è preoccupato/a per scombussolamenti nella sua vita familiare?	1	2	3	4
34. Ha avuto mal di testa?	1	2	3	4
35. La sua visione del futuro è peggiorata?	1	2	3	4
36. Ha avuto la sensazione di vedere doppio?	1	2	3	4
37. Ha avuto annebbiamenti alla vista?	1	2	3	4
38. Ha avuto difficoltà a leggere?	1	2	3	4
39. Ha avuto attacchi improvvisi?	1	2	3	4
40. Ha provato un senso di debolezza su un lato del corpo?	1	2	3	4
41. Ha avuto difficoltà a trovare le parole giuste per esprimersi?	1	2	3	4
42. Ha avuto difficoltà a pronunciare le parole?	1	2	3	4
43. Ha avuto problemi a comunicare i suoi pensieri?	1	2	3	4
44. Ha avuto sonnolenza durante il giorno?	1	2	3	4
45. Ha avuto problemi di coordinazione?	1	2	3	4
46. Le ha dato fastidio perdere i capelli?	1	2	3	4
47. Le ha dato fastidio il prurito alla pelle?	1	2	3	4
48. Ha avvertito debolezza a entrambe le gambe?	1	2	3	4
49. Ha provato un senso di instabilità nello stare in piedi?	1	2	3	4
50. Ha avuto difficoltà nel controllare la vescica?	1	2	3	4



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Con questo questionario vorremmo sapere alcune cose su di Lei e sulla Sua salute. La preghiamo di rispondere a tutte le domande ponendo un cerchio attorno al numero che meglio corrisponde alla Sua risposta. Non esiste una risposta "giusta" o "sbagliata". Le Sue informazioni verranno tenute strettamente riservate.

Per favore scriva solo le iniziali del Suo nome e cognome:

Data di nascita (g. m. a):

____|____|____|____|____|____|____|____|____|____|

La data di oggi (g. m. a):

____|____|____|____|____|____|____|____|____|____|

31

	No	Un po'	Parechchio	Moltissimo
1. Ha difficoltà nel fare lavori faticosi, come sollevare una borsa della spesa pesante o una valigia?	1	2	3	4
2. Ha difficoltà nel fare una <u>lunga</u> passeggiata?	1	2	3	4
3. Ha difficoltà nel fare una <u>breve</u> passeggiata fuori casa?	1	2	3	4
4. Ha bisogno di stare a letto o su una sedia durante il giorno?	1	2	3	4
5. Ha bisogno di aiuto per mangiare, vestirsi, lavarsi o andare in bagno?	1	2	3	4

Durante gli ultimi sette giorni:

	No	Un po'	Parechchio	Moltissimo
6. Ha avuto limitazioni nel fare il Suo lavoro o i lavori di casa?	1	2	3	4
7. Ha avuto limitazioni nel praticare i Suoi passatempi-hobby o altre attività di divertimento o svago?	1	2	3	4
8. Le è mancato il fiato?	1	2	3	4
9. Ha avuto dolore?	1	2	3	4
10. Ha avuto bisogno di riposo?	1	2	3	4
11. Ha avuto difficoltà a dormire?	1	2	3	4
12. Ha sentito debolezza?	1	2	3	4
13. Le è mancato l'appetito?	1	2	3	4
14. Ha avuto un senso di nausea?	1	2	3	4
15. Ha vomitato?	1	2	3	4

Continuare alla pagina successiva



Questionario sulla Salute

Versione italiana per l'Italia

(Italian version for Italy)

Italy (Italian) v.2 © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Sotto ciascun argomento, faccia una crocetta sulla casella (UNA SOLA) che descrive meglio la sua salute OGGI.

CAPACITÀ DI MOVIMENTO

- Non ho difficoltà nel camminare
- Ho lievi difficoltà nel camminare
- Ho moderate difficoltà nel camminare
- Ho gravi difficoltà nel camminare
- Non sono in grado di camminare

CURA DELLA PERSONA

- Non ho difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho lievi difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho moderate difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Ho gravi difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Non sono in grado di lavarmi o vestirmi

ATTIVITÀ ABITUALI (per es. lavoro, studio, lavori domestici, attività familiari o di svago)

- Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho lievi difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho moderate difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho gravi difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Non sono in grado di svolgere le mie attività abituali

DOLORE O FASTIDIO

- Non provo alcun dolore o fastidio
- Provo lieve dolore o fastidio
- Provo moderato dolore o fastidio
- Provo grave dolore o fastidio
- Provo estremo dolore o fastidio

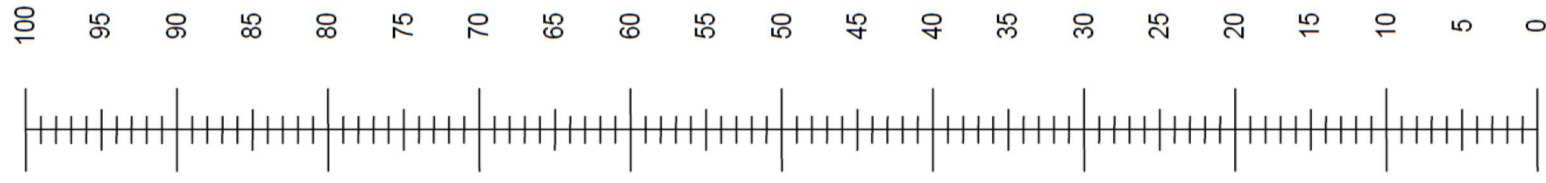
ANSIA O DEPRESSIONE

- Non sono ansioso/a o depresso/a
- Sono lievemente ansioso/a o depresso/a
- Sono moderatamente ansioso/a o depresso/a
- Sono gravemente ansioso/a o depresso/a
- Sono estremamente ansioso/a o depresso/a

- Vorremmo sapere quanto è buona o cattiva la sua salute OGGI
- Questa è una scala numerata che va da 0 a 100.
- 100 rappresenta la migliore salute che può immaginare
- 0 rappresenta la peggiore salute che può immaginare
- Segni una X sul punto della scala per indicare com'è la sua salute OGGI
- Poi, scriva nella casella qui sotto il numero che ha segnato sulla scala numerata

LA SUA SALUTE OGGI

La migliore salute che può immaginare



La peggiore salute che può immaginare

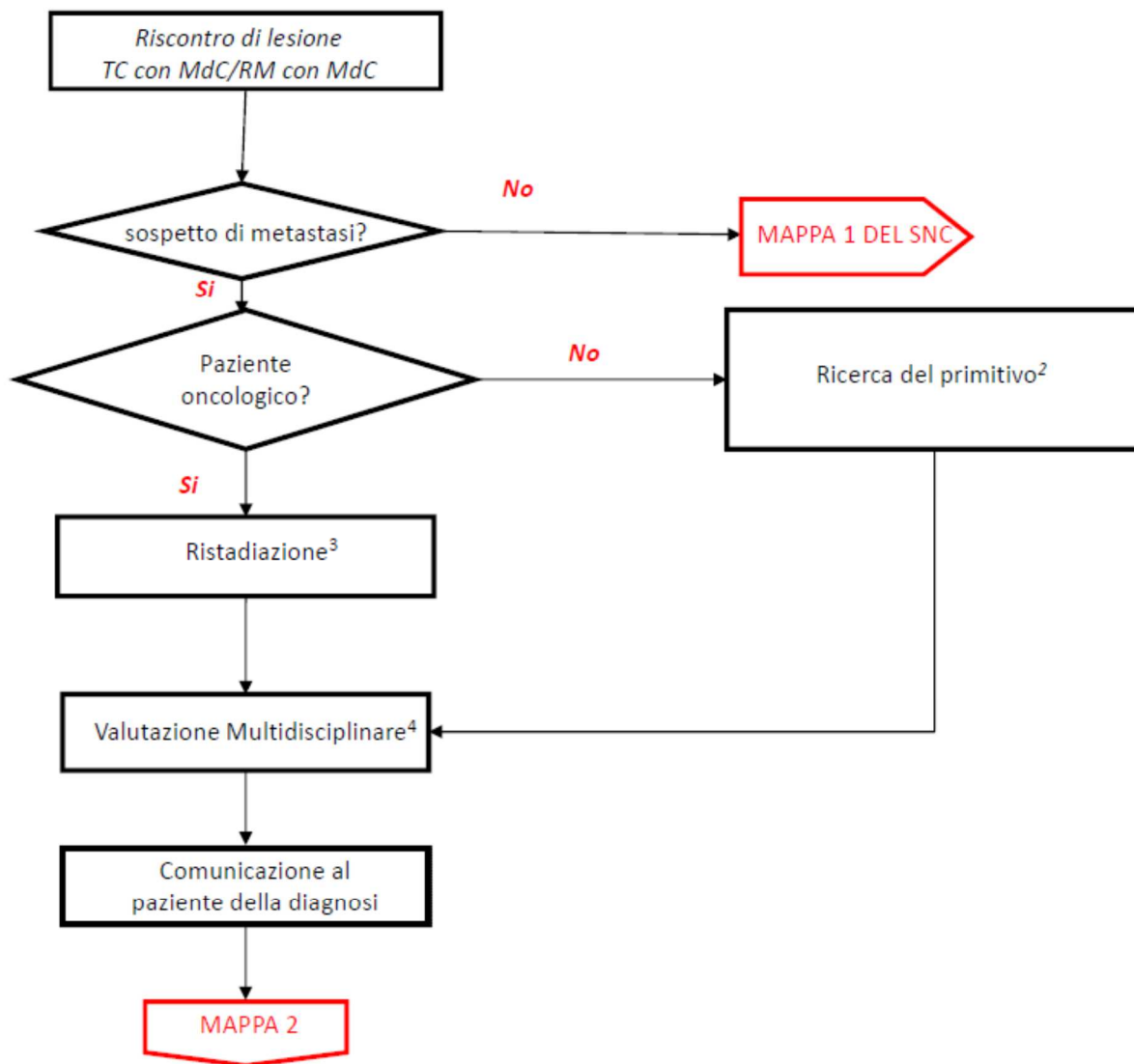
BOZZA

BOLLA

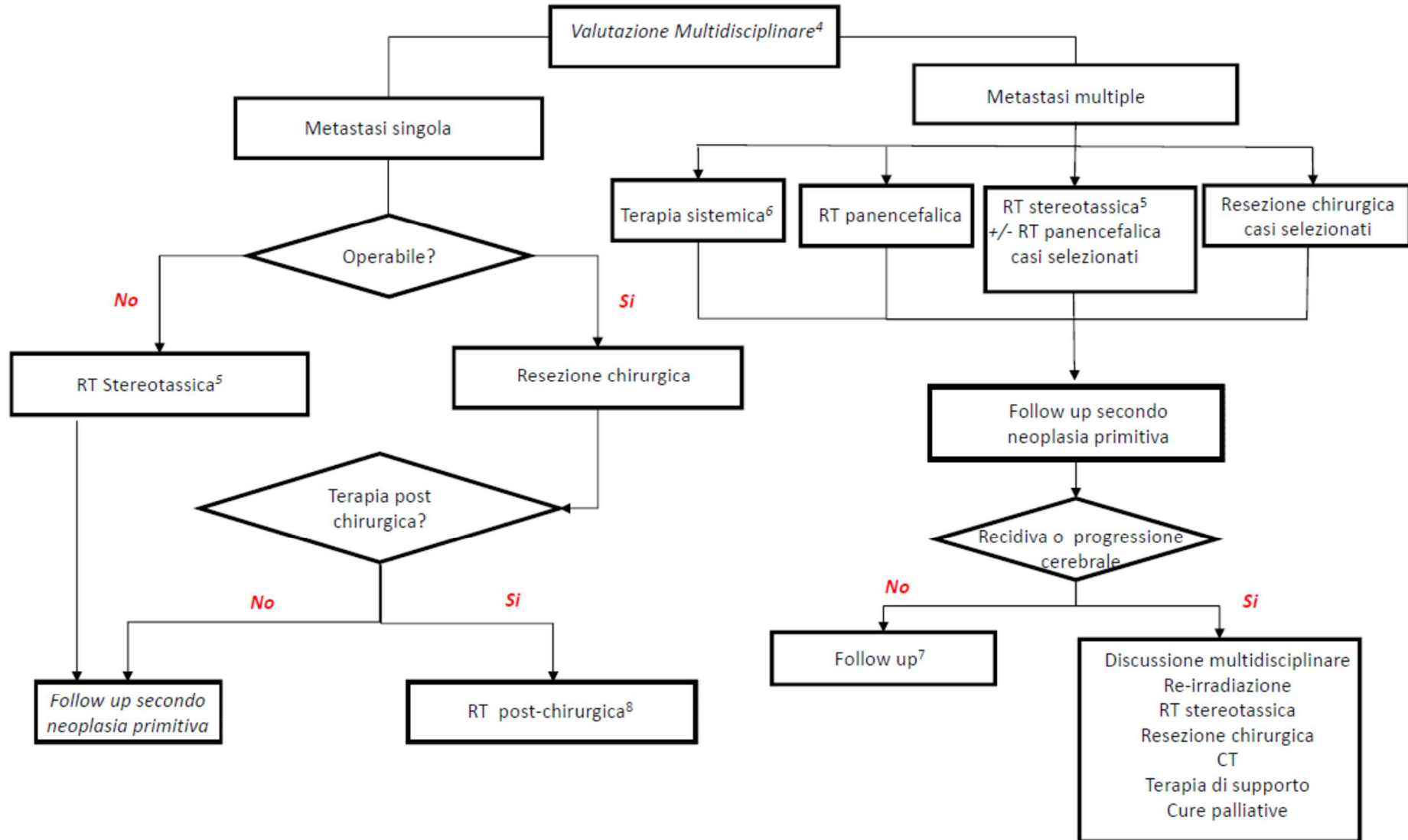
**METASTASI CEREBRALI
MAPPE**

BOZZA

METASTASI CEREBRALI¹



METASTASI CEREBRALI



BOZZA

**METASTASI CEREBRALI
NOTE**

Nota 1: METASTASI CEREBRALI

RADIOTERAPIA PER METASTASI CEREBRALI

Le indicazioni alla radioterapia, e le modalità con le quali questa può essere erogata, nei pazienti con una o più metastasi cerebrali, hanno visto nel corso degli ultimi anni lo sviluppo di approcci, spesso complessi, anche molto diversi rispetto alla classica irradiazione di tutto l'encefalo (WBRT) che per molti decenni ha rappresentato il trattamento di scelta.

Ciò è stato possibile anche grazie alla diffusione di acceleratori lineari dotati di sistemi che consentono livelli di precisione così elevati da rendere possibile l'erogazione di trattamenti radianti stereotassici sia frazionati, che in frazione singola (trattamenti radiochirurgici), che nel passato erano prevalentemente riservati ad apparecchiature dedicate quali la GammaKnife o il CyberKnife.

Le opzioni radioterapiche disponibili sono pertanto multiple e vanno dal trattamento stereotassico esclusivo di una o più metastasi, o del cavo chirurgico se una o più lesioni sono state precedentemente operate, fino al trattamento omogeneo di tutto l'encefalo (WBRT). Opzioni più complesse possono prevedere l'irradiazione di tutto l'encefalo con contemporanea somministrazione di un sovraddosaggio con tecnica SIB (boost simultaneo integrato) sulle singole metastasi, con anche eventuale contemporaneo risparmio degli ippocampi bilateralmente per ridurre gli effetti collaterali in particolare a carico della memoria. La scelta della opzione terapeutica da proporre nel singolo caso è condizionata da vari fattori quali il PS e l'età del paziente, lo stato di remissione o meno del tumore primitivo, la presenza o meno di metastasi extracraniche, come pure dal volume complessivo della o delle metastasi trattate.

In pazienti con un numero di metastasi compreso fra 1 e 3 e con buon controllo extracranico di malattia, un trattamento sulle singole lesioni con radioterapia stereotassica in singola seduta o ipofrazionata in 3-5 sedute è verosimilmente una opzione consigliabile; l'eventuale insorgenza successiva di nuove localizzazioni può essere trattata con altra radioterapia stereotassica o con WBRT. Un analogo approccio può essere riservato, in prima istanza, ai pazienti con più di 3 localizzazioni, in particolare quando la malattia extracranica è in remissione completa o comunque presenta buone possibilità di cura; in alternativa il trattamento WB standard o associato a sovraddosaggio sulle singole localizzazioni metastatiche con eventuale risparmio degli ippocampi è una opzione certamente proponibile.

Il dosaggio e il frazionamento di riferimento per la **WBRT** è di 30 Gy in 10 frazioni (5 frazioni settimana). Per le forme ad istologia radioresistente può

essere preso in considerazione un sovraddosaggio con tecnica SIB su una o più lesioni.

Nei pazienti con metastasi in più rapida progressione o con un peggiore PS, 20 Gy in 5 frazioni rappresentano una possibile alternativa.

Nel caso in cui l'opzione di scelta sia la **radioterapia stereotassica**, questa può essere erogata sia con apparecchiature dedicate che con acceleratori lineari o Tomoterapia. Se questa viene erogata in frazione singola (radiochirurgia) la dose prescritta può essere modulata in base alla dimensione del target e può essere ad esempio di 24 Gy in caso di lesione ≤ 20 mm di diametro, mentre può essere ridotta a 18 Gy per lesioni con diametro superiore (diametro max ≤ 30 mm). Se la scelta è quella di un trattamento stereotassico frazionato, la dose per frazione può variare solitamente fra i 7 e i 10 Gy per 3 giorni.

Al momento della pianificazione, viene effettuato un attento controllo dei limiti di tolleranza delle strutture sensibili circostanti.

Nota 2: RICERCA PRIMITIVO

In un paziente con anamnesi oncologica negativa e con sospetta metastasi cerebrale è necessario ricercare la sede primitiva del tumore: saranno perciò eseguite TAC torace-addome completo con mdc e/o PET, procedure endoscopiche (es: broncoscopia, EGDS) o altre visite specialistiche (es: visita ORL) che possono consentire l'attuazione di un prelievo bioptico. I marcatori tumorali non dovrebbero essere considerati per avere indicazioni sulla possibile origine data la bassa specificità dei marcatori stessi per tipologia di tumore.

Nota 3: RISTADIAZIONE

In un paziente con anamnesi oncologica positiva per pregressa neoplasia e metastasi cerebrale la ristadiazione verrà eseguita secondo la tipologia del tumore per evidenziare la diffusione della malattia. La determinazione dei marcatori specifici per la neoplasia di partenza può essere eseguita per avere indicazioni indirette sull'estensione della malattia ma è da considerare che un valore negativo non esclude l'origine della metastasi cerebrale dal pregresso tumore. Perciò si ritiene indicato l'uso dei marcatori solo in caso di tumore di origine identificato e solo per i marcatori consentiti dallo specifico PDTA

Nota 4: GRUPPO MULTIDISCIPLINARE PATOLOGIA NEOPLASTICA DI ORIGINE

Il caso clinico del paziente con accertata metastasi cerebrale con anamnesi oncologica positiva per pregressa neoplasia o con nuova evidenza della sede di tumore primitivo verrà discusso dal Gruppo Multidisciplinare per la patologia tumorale d'origine; saranno valutati l'estensione di malattia, i trattamenti già eseguiti, i trattamenti in corso e la spettanza di vita. Nel caso in cui il paziente sia ritenuto suscettibile di trattamento locale per metastasi cerebrali verrà proposto alla valutazione del Gruppo Multidisciplinare per patologia del SNC.

Nota 5: RADIOTERAPIA STEREOTASSICA:

Per trattamento stereotassico si intende: tecnica radiante che consente di irradiare con elevata precisione la sede di malattia riducendo al minimo la dose ai tessuti limitrofi; può essere erogata in singola seduta (radiochirurgia) o in più sedute (radioterapia stereotassica ipofrazionata).

Nota 6. TERAPIA SISTEMICA

La terapia sistemica è utilizzata raramente come terapia di prima scelta nei pazienti con metastasi cerebrali, soprattutto come trattamento esclusivo. Potrebbe rappresentare la prima scelta nei pazienti che presentano metastasi cerebrali di neoplasie chemiosensibili (microcitoma, mammella, testicolo). (Lin J Clin Oncol 2015). Le metastasi cerebrali presentano spesso la stessa chemio responsività del tumore primitivo o delle metastasi extracraniche (Lassman AB, Neurol Clin 2003). In pazienti con malattia sistemica sintomatica e piccole metastasi cerebrali asintomatiche, iniziare con una terapia sistemica può rappresentare una valida opzione (Moscetti L., Cancer 2007). Solo un numero limitato di studi prospettici di fase II e III ha esaminato il ruolo della terapia sistemica nelle metastasi cerebrali e le maggiori evidenze derivano da case reports, piccole serie e analisi retrospettive.

I farmaci chemioterapici antitumorali indicati nel trattamento delle metastasi cerebrali multiple rispondono alla doppia esigenza di combinare sensibilità al tumore primitivo e capacità di superamento della barriera emato-encefalica (BEE). Le neoplasie che con maggiore frequenza metastatizzano all'encefalo sono quelle polmonari (in particolare SCLC), mammarie, renali,, il melanoma. Si rimanda al trattamento sistemico delle specifiche neoplasie di origine, come dettagliato nei relativi PDTA.

Trattamento delle Metastasi Leptomeningee

Oltre alla terapia sistemica specifica per il tumore primitivo scelta privilegiando i farmaci con buona penetrazione nel SNC, può essere utilizzata la Chemioterapia Intratecale (sia intraventricolare che intrarachide lombare). I farmaci maggiormente utilizzati sono il Methotrexate e la Citarabina.

Nota 7: FOLLOW UP

Nei pazienti sottoposti a trattamento locale (chirurgia o SRS/SRT) per metastasi cerebrali, il follow-up con RMN ogni 3 mesi, è fondamentale per consentire il trattamento alla recidiva, e secondariamente per valutare la tossicità delle terapie locali. Il trattamento della ripresa di malattia è direttamente correlato ai precedenti trattamenti eseguiti, all'istotipo, al controllo delle metastasi extra-cerebrali ed alle condizioni generali del paziente.

Nota 8: TERAPIA POST CHIRURGICA

Il caso clinico del paziente verrà nuovamente discusso dal Gruppo Multidisciplinare per la patologia del SNC per eventuale terapia radiante post chirurgica (irradiazione del cavo chirurgico o dell'intero encefalo). Saranno valutati i trattamenti già eseguiti e quelli in corso, lo stato della malattia extracranica e la aspettanza di vita.

BOZZA

BOZZA

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale, SSD Neuro-Oncologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, 13/12/2016.
2. Soffietti R, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS–EANO* Task Force. *European Journal of Neurology*, 17: 1124–1133, 2010.
3. Bonetti B. Linee guida terapeutiche dei gliomi del sistema nervoso centrale. Gruppo Interdisciplinare Neuro-oncologico Veronese.
4. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Metastatic Brain Tumors. International RadioSurgery Association (IRSA) Radiosurgery Practice Guideline Initiative. *Radiosurgery Practice Guideline Report*, No. 5-08, 2008.
5. Kocher M, et al. Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Brain Metastases. A Report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 190:521–532, 2014.
6. ASTRO Choosing Wisely: Don't routinely add adjuvant whole brain radiation therapy to stereotactic radiosurgery for limited brain metastases, 2014.
7. Nabors LB, et al. NCCN Guideline for Central Nervous System Cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 12:1517-1523, 2014.
8. Tsao MN, et al. Radiotherapeutic and Surgical Management for Newly Diagnosed Brain Metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline". *Practical Radiation Oncology*, 2:210–225, 2012.
9. AANS New Brain Metastases Treatment Guidelines. *Journal of Neuro-Oncology*, Dec 2, 2009.
10. Clinical Commissioning Policy: Stereotactic Radiosurgery/Stereotactic Radiotherapy for Cerebral Metastases, NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Stereotactic Radiosurgery, 2013.
11. Chao ST, et al. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery*. 2017.

BOLLA

INDICATORI

BOZZA

INDICATORI DEI TUMORI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

	INDICATORE	DEFINIZIONE	TARGET
1	Incontri del Team Multi-disciplinare (TMD)	Proporzione di pazienti con tumore SNC discussi al GOM prima del trattamento-chirurgico	60 - 70%
2	Valutazione radiologica (RM) post-operatoria	Proporzione di pazienti operati per glioma alto grado (GBM) che eseguono RM entro 48 h dall'intervento	90 %
3	Inizio radioterapia pazienti operati (radicalmente o parzialmente)	Proporzione di pazienti operati con neoplasia cerebrale che iniziano trattamento radioterapico entro 60 giorni dall'intervento	90%
4	Tempo di accesso al percorso riabilitativo post- intervento	Tempo che intercorre tra la richiesta di riabilitazione e la presa in carico	Entro 20 giorni
5	Inizio radioterapia (pazienti non operati radicalmente o operati parzialmente)	Proporzione di pazienti non operati con neoplasia cerebrale che iniziano trattamento radiante entro 30 giorni dal momento in cui viene posta l'indicazione del GOM	90 %
6	Accesso agli studi clinici	Proporzione di pazienti con GBM arruolati in uno studio clinico interventistico	almeno 10%
7	% di pz che hanno ricevuto terapia oncologica sistemica Nei 30 giorni prima del decesso	Proporzione di pazienti che hanno ricevuto terapia oncologica sistemica nei 30 giorni prima del decesso	<10%

ROVIA



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza