



DECRETO N. 1906 DEL 21 LUG. 2025

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale – Edizione 2: 2025.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e la cura dei pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale, elaborato dalla Rete Oncologica Veneta (ROV) in collaborazione con il Coordinamento Regionale per le attività oncologiche.

IL DIRETTORE GENERALE

DELL'AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTA la Legge regionale 28 dicembre 2018, n. 48 “Piano socio sanitario regionale 2019-2023” che, in continuità con la precedente programmazione, ribadisce l'importanza delle reti cliniche integrate con il territorio e la necessità di garantire a tutti i cittadini della Regione del Veneto una uguale e uniforme accessibilità alle migliori cure sanitarie;

VISTA la DGR n. 2067 del 19 novembre 2013 di istituzione della Rete Oncologica Veneta (ROV) che, nell'individuare i relativi obiettivi, attribuisce alla stessa, l'identificazione dei centri di eccellenza regionali per specifiche patologie oncologiche, tenendo conto dei volumi minimi di attività a garanzia della sicurezza dei pazienti e la definizione e condivisione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i vari tipi di tumore, attivando sistemi di verifica e di indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza di percorsi di cura e del trattamento oncologico orientati alla qualità e alla sicurezza del paziente;

VISTA la DGR n. 655 del 15 maggio 2018 con la quale sono state aggiornate le linee di indirizzo per la definizione delle modalità organizzative delle Unità Operative Complesse di Anatomia Patologica e con cui viene istituita la Rete Anatomie Patologiche (RAP) del Veneto;

VISTO l'Accordo Stato-Regioni 17 aprile 2019 (Rep. Atti n. 59/CSR) “Revisione delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la rete oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale”;

VISTA la DGR n. 1711 del 30 dicembre 2022 di istituzione del Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO) afferente alla Direzione Programmazione Sanitaria, con la quale è stata disposta la soppressione del Coordinamento della Rete Oncologica del Veneto (CROV) e del Comitato Scientifico della Rete Oncologica di cui alla DGR n. 2067/2013 e conseguente trasferimento dei rispettivi compiti al CRAO, ferma restando l'articolazione della Rete Oncologica Veneta (ROV) in Poli Oncologici (PO) di riferimento, Dipartimenti di Oncologia Clinica (DOC), Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM);

PRESO ATTO che, per effetto di quanto disposto dalla DGR n. 1711/2022, tra i compiti del CROV traslati al CRAO, sono ricompresi la predisposizione di criteri per l'individuazione di centri di riferimento sul territorio regionale per la cura delle singole tipologie di tumore, in relazione ai volumi di attività e alle competenze presenti e ai risultati conseguiti, nonché la validazione di PDTA e di linee guida proposte dai PO;

VISTA la DGR n. 892 del 18 luglio 2023 di recepimento dell'Intesa Stato-Regioni 26 gennaio 2023 (Rep. Atti n. 16/CSR) relativa al documento "Piano Oncologico Nazionale: documento di pianificazione e indirizzo per la prevenzione e il contrasto del cancro 2023 - 2027", nell'ambito del quale è stata ribadita l'importanza dei PDTA,

quale modalità organizzativo-funzionale più efficiente per la gestione delle patologie oncologiche ed ematologiche, da strutturare secondo il modello Hub & Spoke;

VISTA la DGR n. 1282 del 25 ottobre 2023 di recepimento dell'Accordo Stato-Regioni 26 luglio 2023 (Rep. Atti n.165/CSR) sul documento "Requisiti essenziali per la valutazione delle performance delle Reti Oncologiche", elaborato dal Gruppo di lavoro, parimenti denominato, istituito nell'ambito dell'Osservatorio per il monitoraggio e la valutazione delle Reti Oncologiche (RO) presso l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), con il compito di definire i requisiti standard, indicatori e metodologie per la raccolta, l'analisi e la valutazione dei processi e delle attività sanitarie inerenti alle RO, comprensive dell'adozione di PDTA comuni e l'individuazione dei Centri di Riferimento territoriali ed ospedalieri per patologie;

VISTO il rapporto relativo agli esiti della Sesta Indagine Nazionale sullo stato di attuazione delle Reti Oncologiche Regionali, condotta da AGENAS nel 2024, che raccomanda alla Regione del Veneto di *"porre in essere le azioni necessarie per il controllo e il monitoraggio interno ai processi di rete, l'implementazione e l'aderenza ai PDTA di patologia"*, e *"di evitare la frammentazione della casistica, assicurando la presa in carico solo nei centri della rete con expertise e il GOM data l'importanza della presa in carico per l'esito"*;

VISTO il Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 82 del 23 maggio 2024 di approvazione del documento "Linee di indirizzo per i PDTA e la definizione dei Centri di Riferimento per patologia oncologica della Regione del Veneto", avente come obiettivo quello di fornire, conformemente agli indirizzi statali e regionali vigenti in materia, linee guida regionali di riferimento per la definizione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) oncologici regionali e la contestualizzazione aziendale e locale degli stessi;

VISTO il Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 127 del 19 settembre 2024 con il quale è stata stabilita la nuova composizione dell'Advisory Board del CRAO, in adempimento a quanto previsto dalla DGR n. 792/2024, ed è stato confermato il ruolo del Responsabile tecnico-scientifico, già nominato con Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 10 del 14 febbraio 2023;

RILEVATO che l'evoluzione clinica e scientifica impongono un aggiornamento periodico dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) al fine di garantire l'attualità degli stessi ed il coinvolgimento di tutte le figure professionali necessarie per mappare ogni fase del percorso di cura e della malattia, nel rispetto di quanto previsto anche dalle linee guida internazionali e nazionali;

VISTA la DGR n. 792 del 12 luglio 2024 di recepimento dell'Accordo Stato-Regioni 21 settembre 2023 (Rep. Atti n.2013/CSR) sul documento "Processo normativo per la definizione dell'assetto della Rete Nazionale Tumori Rari" e conseguenti determinazioni, con la quale si provvede ad aggiornare la composizione dell'Advisory Board del CRAO, prevedendo all'interno dello stesso la presenza di componenti con ulteriori profili professionali;

CONSIDERATO che la succitata DGR n. 792/2024 identifica i Centri componenti della Rete Nazionale Tumori Rari quali i Centri *User* e *Provider* per i tumori rari solidi dell'adulto, inclusi i tumori rari del sistema nervoso centrale, e che istituisce, in attuazione del suddetto Accordo, il Coordinamento Regionale della Rete Tumori Rari;

CONSIDERATO che il CRAO ha provveduto alla redazione del PDTA per i pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale e che l'*Advisory Board* del CRAO ha provveduto alla successiva approvazione nella seduta del 18 luglio 2024, documentazione agli atti presso il CRAO, elaborando il documento di cui all'**Allegato A** che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;

PRESO ATTO che, in data 7 agosto 2024, il CRAO ha provveduto a trasmettere il PDTA per i pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale alle Direzioni Generali delle Aziende Sanitarie e IRCCS, pubblici e privati accreditati, della Regione del Veneto e ai Direttori dei Dipartimenti di Oncologia Clinica (DOC), per una valutazione del Documento;

CONSIDERATO che il PDTA in oggetto stabilisce inoltre il percorso prescrittivo per l'uso del dispositivo medico *Tumor-Treating Fields* (TTF), che include la compilazione di una scheda di richiesta di valutazione per i pazienti eleggibili, nonché una scheda di fine trattamento, entrambe trasmesse dall'oncologo responsabile del paziente ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari "Neoplasie del Sistema Nervoso Centrale" e "Gruppo Interdisciplinare Neuro-Oncologico Veronese", operanti rispettivamente presso l'Istituto Oncologico Veneto IOV – IRCCS e l'Azienda

Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, i quali sono responsabili della presa in carico della richiesta, della verifica dei criteri di selezione definiti e della raccolta dei dati di rivalutazione relativi al trattamento;

CONSIDERATO che il succitato PDTA prevede inoltre che, nelle more della piena attivazione del percorso di valutazione regionale centralizzata di *Health Technology Assessment* dei dispositivi medici, previsto dalla DGR n. 967 del 6 luglio 2018, l'autorizzazione all'acquisto del dispositivo medico *Tumor-Treating Fields* (TTF) per i pazienti eleggibili al trattamento sia rilasciata dall'Unità di Valutazione delle richieste di Acquisto dei Dispositivi Medici (UVA-DM) dell'Azienda Sanitaria di residenza del paziente congiuntamente all'UVA-DM dell'Azienda Sanitaria che ha in carico la prescrizione del trattamento qualora queste non dovessero coincidere;

PRESO ATTO che, in data 30 giugno 2025 il CRAO ha inviato, alla luce delle necessarie integrazioni, la versione definitiva del PDTA per i pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale;

CONSIDERATO che è stata rilevata la necessità di monitorare l'applicazione del PDTA su tutto il territorio regionale mediante la collaborazione del CRAO con il Servizio Epidemiologico Regionale (SER) di Azienda Zero effettuando il calcolo degli indicatori del PDTA con cadenza annuale;

RITENUTO, pertanto, di procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per i pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;

RILEVATO, infine, che il PDTA di cui all'**Allegato A** potrà essere oggetto degli eventuali e ulteriori aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

DECRETA

1. di approvare le premesse quale parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per i pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale, di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di approvare il percorso prescrittivo e di erogazione del dispositivo medico *Tumor-Treating Fields* (TTF) per i pazienti per i pazienti eleggibili al trattamento come riportato nell'**Allegato A**;
4. di incaricare Azienda Zero, in collaborazione con il Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO), dell'elaborazione e della rilevazione annuale degli indicatori di monitoraggio;
5. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria dell'esecuzione del presente atto, inclusa l'eventuale correzione di errori materiali;
6. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
7. di disporre la pubblicazione del presente atto nel sito web ufficiale del Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO);
8. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino ufficiale della Regione.



F.to Massimo Annicchiarico



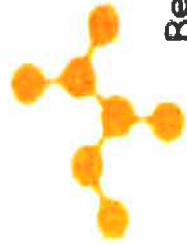
REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Allegato A al Decreto n. 106 del

21 LUG. 2025

pag. 0/132



Rete Oncologica Veneta

via Venezia 10 - 30138 Padova

Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche



Coordinatori Scientifici: dott.ssa Cristina Baiocchi, prof. Luca Denaro, dott. Giuseppe Lombardi, dott. Giampaetro Pinna

Edizione 2: 2025



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 nel rispetto di quanto indicato nel Decreto n. 82 del 23 maggio 2024, con il quale sono state approvate le linee di indirizzo per la definizione di PDTA e dei centri di riferimento per patologia oncologica della Regione del Veneto. A seguito della Deliberazione della Giunta Regionale (DGR) n. 2067 del 19 novembre 2013, che ha istituito la Rete Oncologica del Veneto (ROV), e della successiva DGR n. 1711 del 30 dicembre 2022, che ha istituito il Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO), 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 quello 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 con quanto previsto dal Piano Socio Sanitario 2019-2023 della Regione Veneto. L'obiettivo finale è quello 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. Gli indicatori di monitoraggio sono parte integrante del percorso diagnostico-terapeutico e saranno monitorati da Azienda Zero con cadenza annuale.

Si demanda alla DGR n. 792 del 12 luglio 2024, in cui, nel recepire l'Accordo Stato-Regioni 21.9.2023 (Rep. Atti n. 213/CSR) sul documento recante "*Processo normativo e attuativo per la definizione dell'assetto della Rete Nazionale Tumori Rari*" dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), viene data attuazione alla programmazione regionale dei Centri User e Centri Provider per i tumori rari del SNC (Dominio G10), in accordo con quanto definito da ERN-EURACAN (*European Reference Network for rare adult solid cancer*).

Dr.ssa Cristina Baiocchi

Prof. Luca Denaro

Dr. Giuseppe Lombardi

Dr. Giampietro Pinna

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Componenti

Affiliazione

ALONGI FILIPPO	Direttore Dipartimento di Radioterapia Oncologica Avanzata - I.R.C.C.S. Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar di Valpolicella (VR)
ARCARA GIORGIO	Laboratorio di Neurofisiologia - San Camillo I.R.C.C.S. - Lido di Venezia (VE)
BAIOCCHI CRISTINA	Direttore U.O.C. Radioterapia - Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
BARRESI VALERIA	U.O.C. Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
BASALDELLA LUCA	Direttore U.O.C. Neurochirurgia - Azienda ULSS 3 Serenissima - Mestre (VE)
BERGO ELEONORA	U.O.S.D. Psicologia Ospedaliera - Istituto Oncologico Veneto IOV I.R.C.C.S. - Padova
BONETTI BRUNO	Direttore U.O.C. Neurologia A - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
BROLLO MARCO	U.O.C. Neurochirurgia - Azienda ULSS 3 Serenissima - Mestre (VE)
CACCESE MARIO	U.O.C. Oncologia 1 - Istituto Oncologico Veneto IOV I.R.C.C.S. - Padova
CASSETTA ILARIA	Neurologia e Riabilitazione - San Camillo I.R.C.C.S. - Lido di Venezia
CANOVA GIUSEPPE	Direttore U.O.C. Neurochirurgia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
CECCHIN DIEGO	Direttore U.O.C. Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera Università Padova
CHIOFFI FRANCO	Direttore U.O.C. Neurochirurgia - Azienda Ospedaliera Università Padova
CORBETTA MAURIZIO	Direttore U.O.C. Clinica Neurologica - Azienda Ospedaliera Università Padova
DENARO LUCA	Direttore U.O.C. Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale - Azienda Ospedaliera Università Padova
FASSAN MATTEO	Direttore U.O.C. Anatomia Patologica - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FAVARETTO ADOLFO	Direttore U.O.C. Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRARESI STEFANO	Direttore U.O.C. Neurochirurgia - Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
FERRONI ELIANA	U.O.C. Servizio Epidemiologico Regionale - Azienda Zero
FORNEZZA UMBERTO	Direttore U.O.S.D. Neurochirurgia ad Indirizzo Stereotassico - Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
FRANZOSO GIANPAOLO	U.O.C. Farmacia - Istituto Oncologico Veneto IOV I.R.C.C.S. - Padova
GUERRIERO ANGELA	U.O.C. Anatomia Patologica - Azienda Ospedaliera Università Padova
INNO ALESSANDRO	U.O.C. Oncologia Medica - I.R.C.C.S. Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar di Valpolicella (VR)

KRENGLI MARCO	Direttore U.O.C. Radioterapia - Istituto Oncologico Veneto IOV I.R.C.C.S. - Padova
LOMBARDI GIUSEPPE	U.O.C. Oncologia 1 - U.O.S. Neuro-Oncologia - Istituto Oncologico Veneto IOV I.R.C.C.S. - Padova
MACCONE ARIANNA	U.O.C. Riabilitazione Ortopedica Neuroriabilitazione - Azienda Ospedaliera Università Padova
MANARA RENZO	U.O.C. Neuroradiologia - Azienda Ospedaliera Università Padova
MARTON ELISABETTA	U.O.C. Neurochirurgia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
MAZZAROTTO RENZO	Direttore U.O.C. Radioterapia - Azienda Ospedaliera Università Integrata Verona
NICOLATO ANTONIO	Direttore U.S.D. Stereotassi - DAI Neuroscienze - Azienda Ospedaliera Università Integrata Verona
PADOVAN MARTA	U.O.C. Oncologia 1 - Istituto Oncologico Veneto IOV I.R.C.C.S. - Padova
PANCHERI FRANCESCA	U.O.C. Oncologia - Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
PAVANATO GIOVANNI	Direttore U.O.C. Radioterapia Oncologica - Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
PICCIONE FRANCESCO	U.O.C. Riabilitazione Ortopedica Neuroriabilitazione - Azienda Ospedaliera Università Padova
PINNA GIAMPIETRO	Direttore U.O.C. Neurochirurgia A, Direttore Istituto di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Università Integrata Verona
POLES GIOVANNI	Direttore U.O.C. Cure Palliative - Azienda ULSS 3 Serenissima - Venezia
SALA FRANCESCO	Direttore U.O.C. Neurochirurgia B - Azienda Ospedaliera Università Integrata Verona
SALVALAGGIO ALESSANDRO	U.O.C. Clinica Neurologica - Azienda Ospedaliera Università Padova
SCARPELLI MAURO	U.O.C. Neurologia A - Azienda Ospedaliera Università Integrata Verona
SMANIA NICOLA	Direttore U.O.C. Neuroriabilitazione - Azienda Ospedaliera Università Integrata Verona
ZOCCARATO MARCO	U.O.C. Neurologia OSA - Azienda Ospedale Università Padova
ZUSTOVICH FABLE	Direttore U.O.C. Oncologia Medica - Azienda ULSS 1 Dolomiti - Belluno

Il Documento "PDTA per pazienti affetti da tumori del sistema nervoso centrale" è stato validato dall'Associazione Luca Ometto e dalla Fondazione Giovanni Celegghin, entrambe Associazioni attive nel sostegno alla ricerca sui tumori cerebrali.

Segreteria scientifica: Dr.ssa Marta Padovan

Supporto Tecnico Scientifico metodologico CRAO: Dr. Alberto Bortolami, Dr. Francesco Schievano

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI:

- Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) 2023
- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM) 2023
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
- World Health Organisation, Classificazione dei Tumori del SNC 2021
- European Association of Neuro-Oncology (2021)
- "Le Cure Palliative nel Malato Neurologico" SICP-SIN 2018
- "Percorso Integrato di Cura" – Delibera della Giunta Regionale n. 553 del 30 aprile 2018
- "Definizione dei criteri di appropriatezza dei ricoveri ospedalieri riabilitativi" – Delibera della Giunta Regionale n. 685 del 18 giugno 2024



Principali aggiornamenti del PDTA

- Sezione dedicata all'epidemiologia dei tumori del SNC nella Regione del Veneto con inserimento dei dati epidemiologici aggiornati di incidenza, mortalità e sopravvivenza.
- Inserimento della descrizione di glioma molecolare.
- Ruolo della biopsia nei gliomi basso grado alla luce della nuova definizione di glioma "molecolare".
- Inserimento della Magnetoencefalografia (MEG) nei requisiti opzionali pre-chirurgia.
- Inserimento della nuova classificazione istologico-molecolare World Health Organization 2021 dei tumori del SNC (Nota 7 – Tumori maligni del SNC).
- Inserimento delle alterazioni molecolari da analizzare a scopo diagnostico e terapeutico.
- Valutazione fisiatria, con particolare riferimento alla presa in carico riabilitativa e al trasferimento dei pazienti operati di tumore cerebrale ai reparti di riabilitazione (Nota 9.C – Tumori maligni del SNC).
- Terapia nei gliomi alla luce della nuova classificazione WHO2021 (Allegato 3 – Tumori maligni del SNC).
- Trattamento radiante nel glioblastoma alla luce delle nuove linee guida ESTRO.
- Inserimento di un paragrafo sulle terapie *target* nei gliomi (anti-BRAF e anti-NTRK).
- Descrizione del trattamento con *Tumor Treating Fields* nella terapia del glioblastoma, con particolare riferimento all'analisi dei dati di efficacia e sicurezza presenti in letteratura, alla popolazione *target* e ai criteri di inclusione, alla posologia, all'analisi farmacoeconomica, al percorso prescrittivo e al monitoraggio (Allegato 3 – Tumori maligni del SNC).
- Paragrafo su terapie di supporto.
- Rivalutazione della terapia sistemica nel trattamento delle metastasi cerebrali (Nota 6 – Metastasi cerebrali).
- Inserimento tabella nuovi criteri RANO 2.0 e PET-RANO 1.0.
- Mappe tumori cerebrali primitivi con correlazione a nuova classificazione dei tumori. Eliminati i nomi delle terapie sistemiche.
- Aggiornamento degli indicatori del PDTA.

INDICE

EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI MALIGNI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN VENETO	7
MAPPE - TUMORI MALIGNI DEL SNC	17
NOTE - TUMORI MALIGNI DEL SNC.....	25
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	70
ALLEGATI	79
MAPPE - METASTASI CEREBRALI	118
NOTE - METASTASI CEREBRALI	122
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	127
INDICATORI	129



EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI MALIGNI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN VENETO

EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI MALIGNI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE NEGLI ADULTI IN VENETO

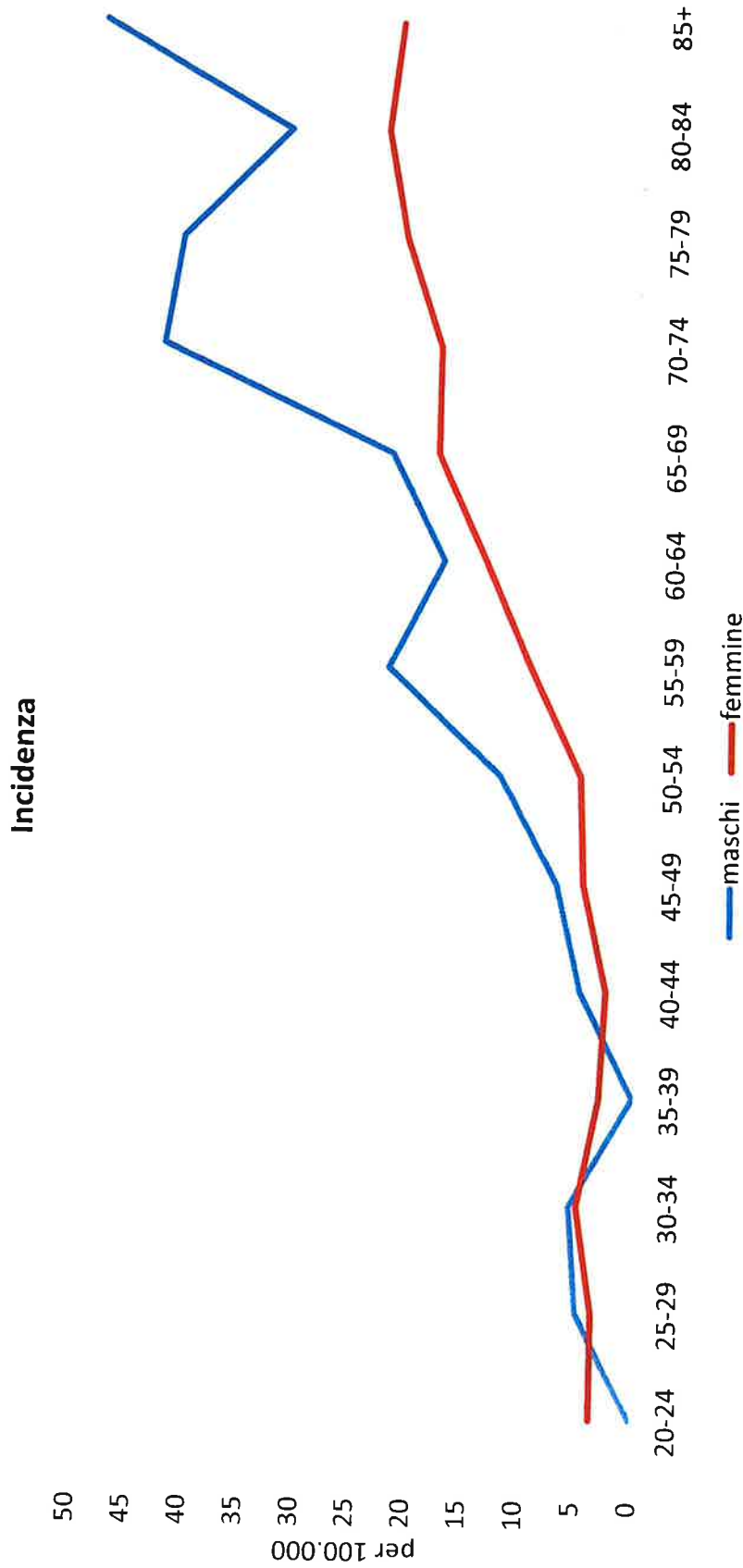
Il Registro Tumori del Veneto (RTV) raccoglie i dati relativi a tutti i casi di tumore diagnosticati in Veneto. Nel 2020 i tumori del SNC hanno rappresentato l'1,8% di tutti i tumori con 529 casi diagnosticati, di cui il 59,7% ha riguardato soggetti di sesso maschile. In questo documento sono riportati i dati dei casi di tumori maligni primitivi del SNC (codici ICD-10 C70-72), occorsi nei soggetti con almeno 20 anni di età, che rappresentano il 98% della casistica.



INCIDENZA

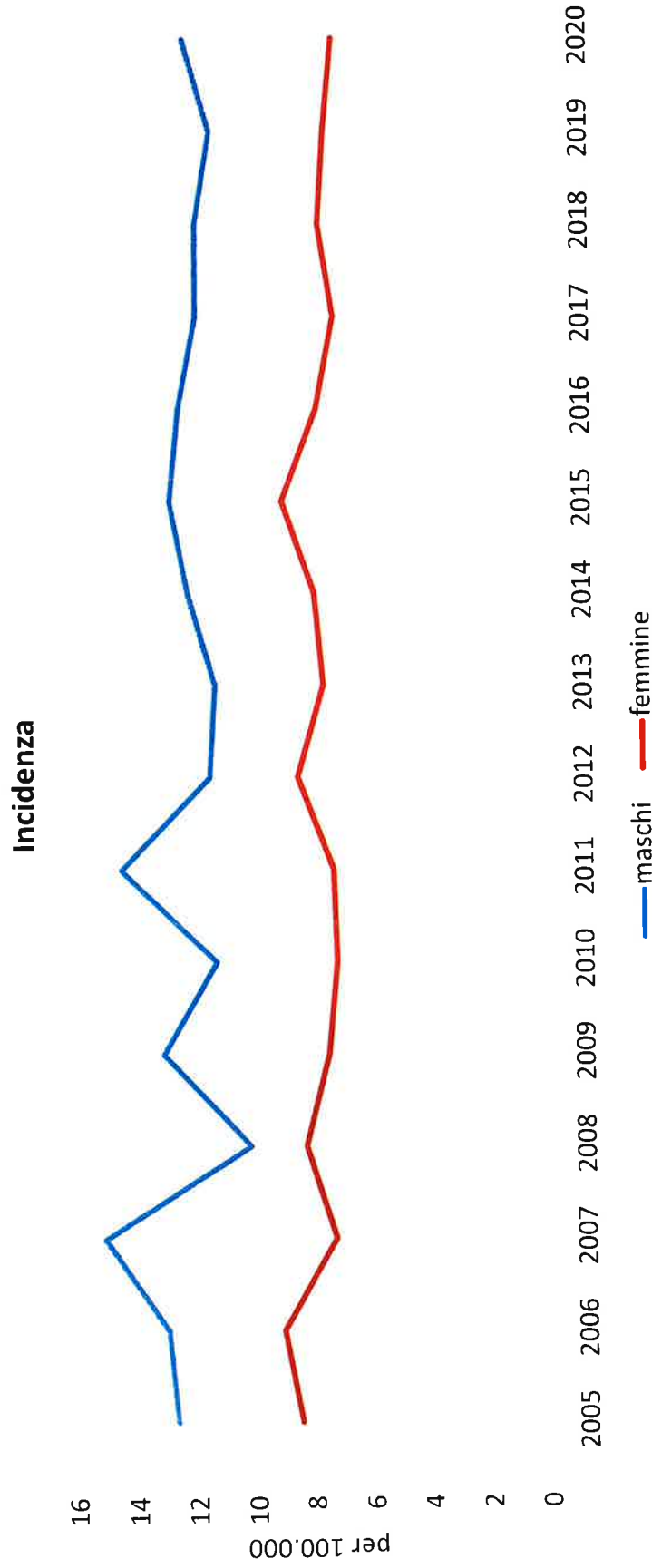
Nel 2020 il tasso grezzo di incidenza dei tumori del SNC in Veneto è stato di 15,9 casi ogni 100.000 persone negli uomini e di 10,1 nelle donne, con un'incidenza più alta nei maschi in tutte le fasce di età (Figura 1). In entrambi i sessi questi tumori seguono un andamento crescente con l'età. Metà dei casi di tumori del SNC sono stati diagnosticati in soggetti con più di 65 anni di età.

Figura 1. Tasso di incidenza (per 100.000) dei tumori del SNC per fascia d'età. Veneto, anno 2020.



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 2005 al 2020 dei tassi di incidenza (per 100.000) dei tumori del SNC nei soggetti di età 20+ in Veneto. Tassi standardizzati sulla popolazione europea 2013.



Il Registro Tumori del Veneto ha stimato il numero di nuovi casi attesi in Veneto nel 2022 applicando i tassi di incidenza età-sesso-specifici, relativi all'ultimo periodo di registrazione, alla popolazione residente in Veneto nel 2022 (dati ISTAT). Si tratta complessivamente di 529 nuove diagnosi (305 tra i maschi e 224 tra le femmine), pari all'1.6% di tutti i tumori.



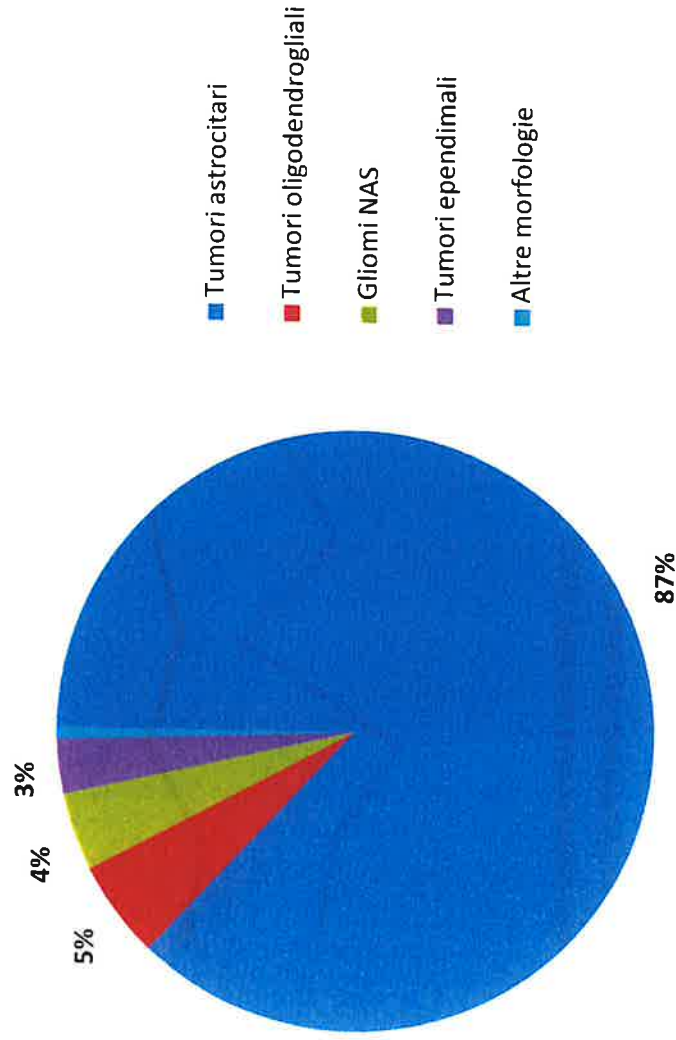
CONFERMA DIAGNOSTICA

La quota dei casi di tumori del SNC, diagnosticati in età adulta nella nostra Regione nel biennio 2019-2020 e che ha una conferma istologica, è del 66%. Tale percentuale è pari all'85% nei soggetti tra i 20 ed i 69 anni, al 67% nei soggetti tra i 70 e gli 79 anni, mentre scende al 9% nei soggetti più anziani.

Rispetto al biennio 2008-2010, la percentuale di tumori con conferma microscopica è aumentata, in particolare nella classe di età 70-79 anni, passando dal 50% al 67%.

Dei casi con conferma microscopica, la quasi totalità è costituita da gliomi in entrambi i sessi. Tra i gliomi, i tumori astrocitari rappresentano l'87% (Figura 3).

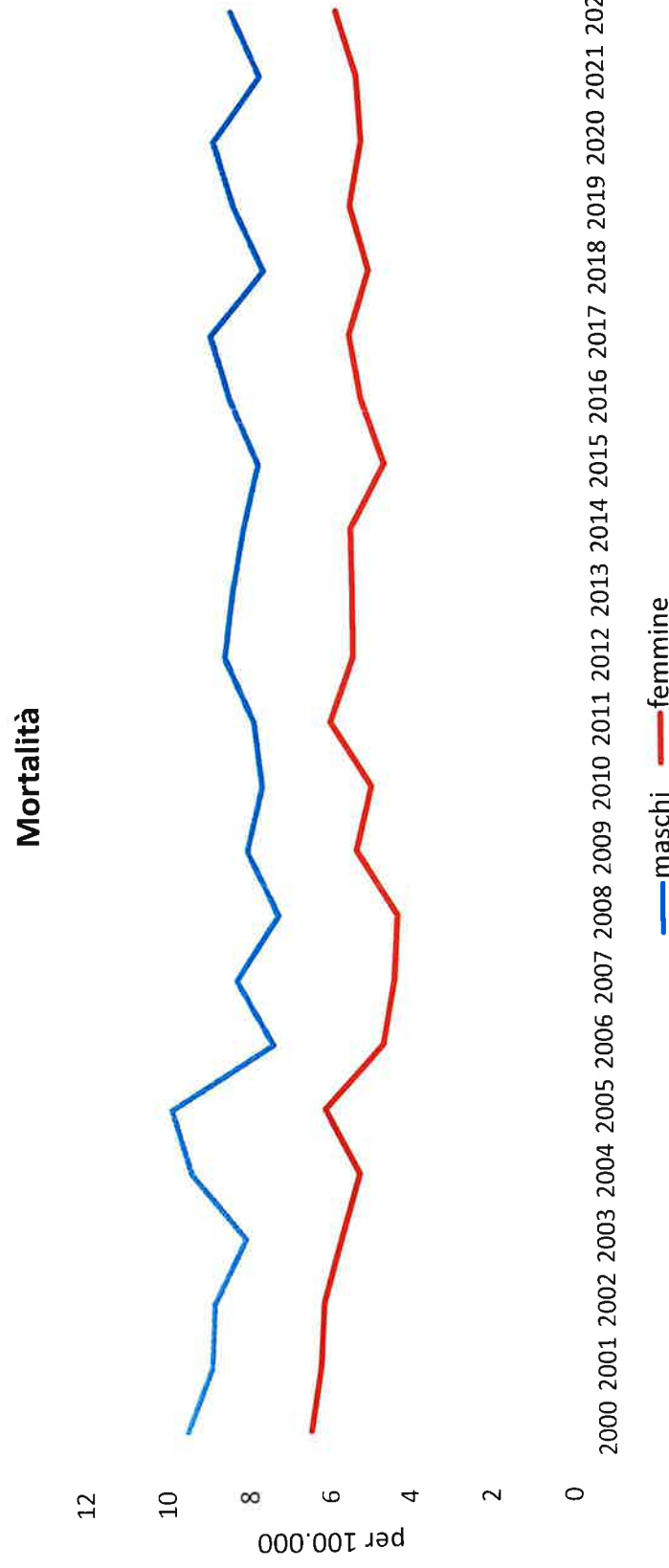
Figura 3. Distribuzione dei casi di tumori maligni del SNC per gruppo morfologico.



MORTALITÀ

Per quanto concerne la mortalità, in Veneto nel 2022 si sono registrati 384 decessi (215 maschi e 169 femmine) per tumori maligni del SNC, pari al 2,8% di tutti i decessi per cause neoplastiche. Dall'analisi del *trend* dei tassi standardizzati di mortalità (Figura 4), emerge una certa stabilità del dato, in entrambi i sessi, a partire dal biennio 2007-2008.

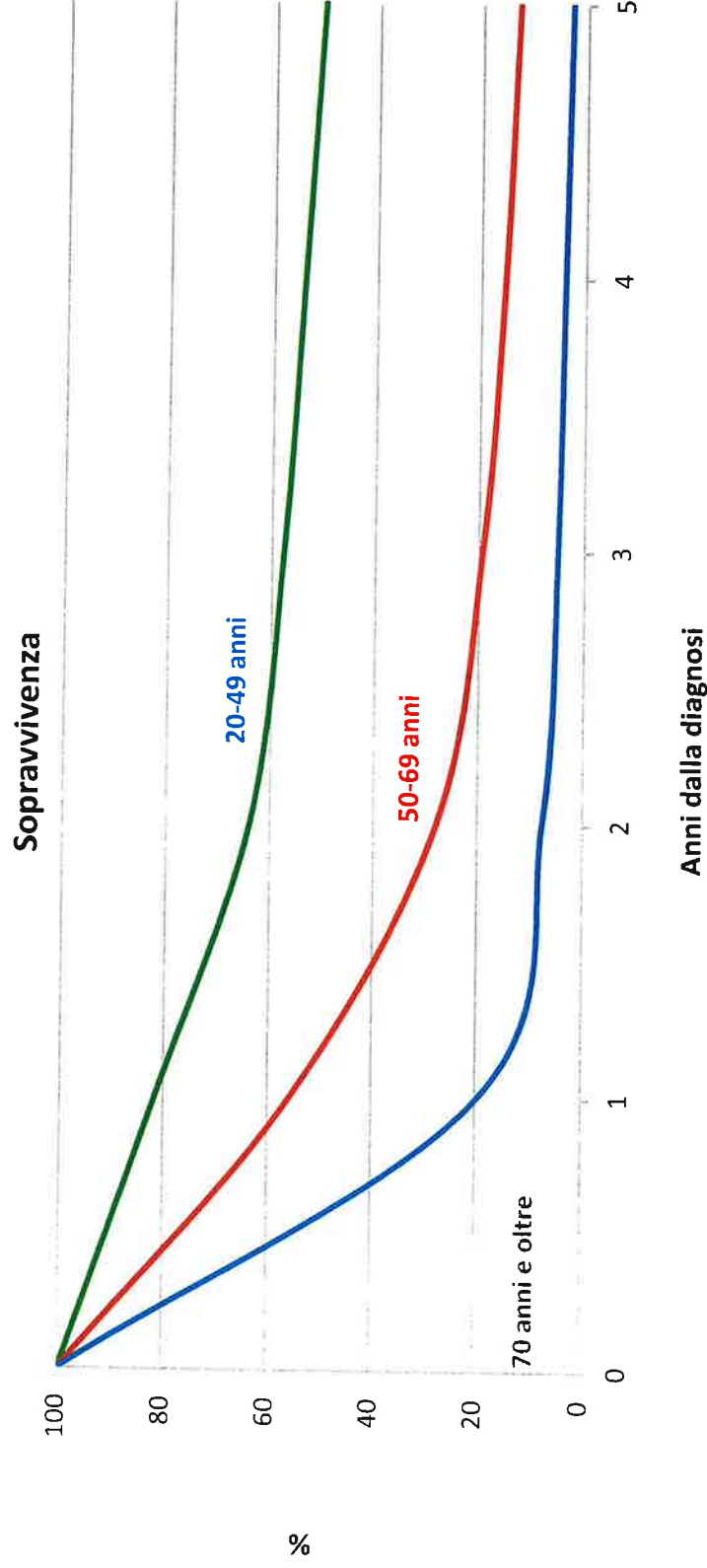
Figura 4. Tassi di mortalità dei tumori maligni del SNC per sesso. Anni 2000-2022. Tassi standardizzati sulla popolazione veneta 2007 (x 100,000).



SOPRAVVIVENZA

I tumori maligni del SNC sono generalmente caratterizzati da una prognosi spesso infausta. La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi è influenzata dall'età del paziente: si attesta intorno al 51% nei soggetti di età 20-49 anni, scende al 13% nella classe 50-69 anni ed arriva al 3% nei soggetti con 70 e più anni (Figura 5).

Figura 5. Sopravvivenza relativa (%) calcolata a 5 anni dalla diagnosi dei casi di tumori maligni del SNC incidenti nel periodo 2014-2017 per classi di età alla diagnosi.



Emergono importanti differenze legate al genere del paziente, in particolare nella fascia di età 20-49 anni (Figure 6 e 7), con le donne che mostrano una maggiore sopravvivenza. Nella popolazione più giovane, infatti, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi nelle donne con tumori maligni del SNC è del 59% versus il 46% degli uomini.

Figura 6. Sopravvivenza relativa (%) calcolata a 5 anni dalla diagnosi dei casi di tumori maligni del SNC incidenti nel periodo 2014-2017 per classi di età alla diagnosi. Maschi.

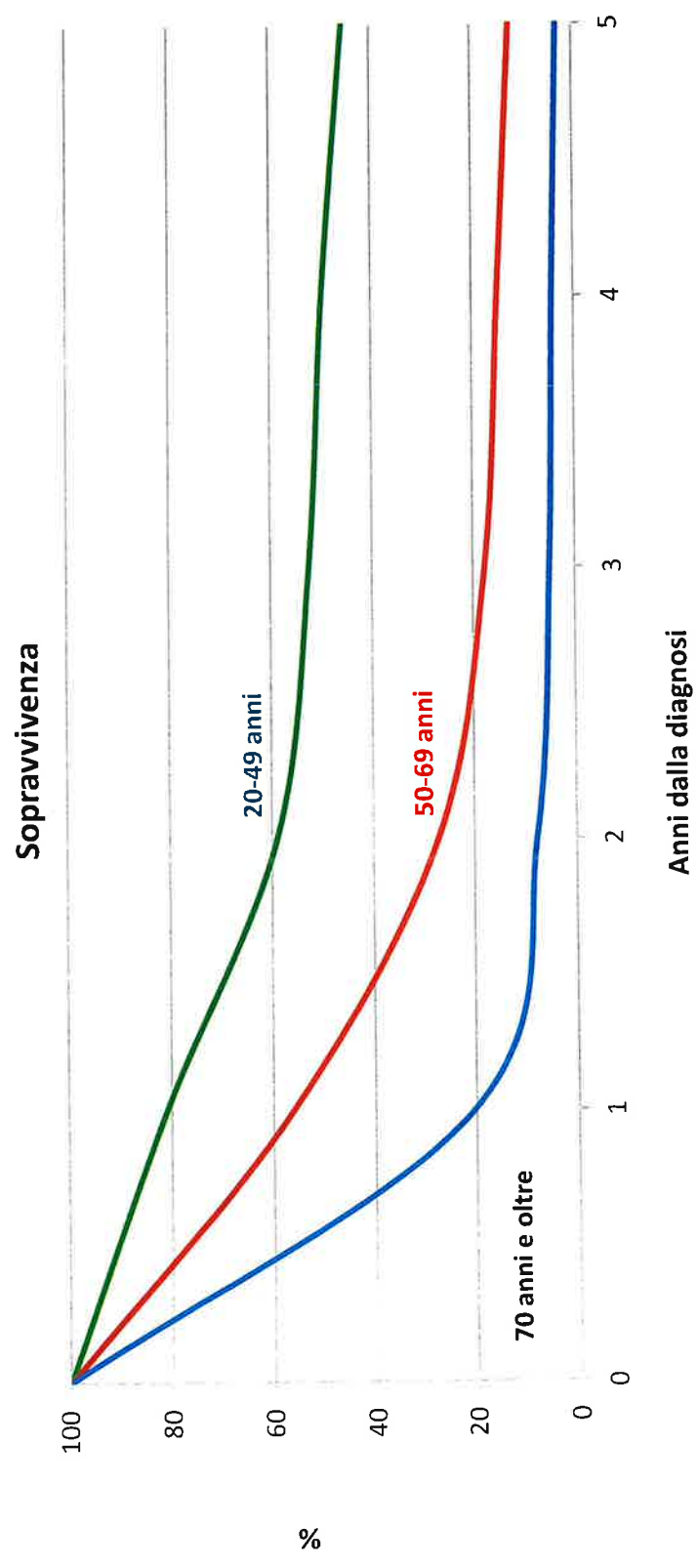
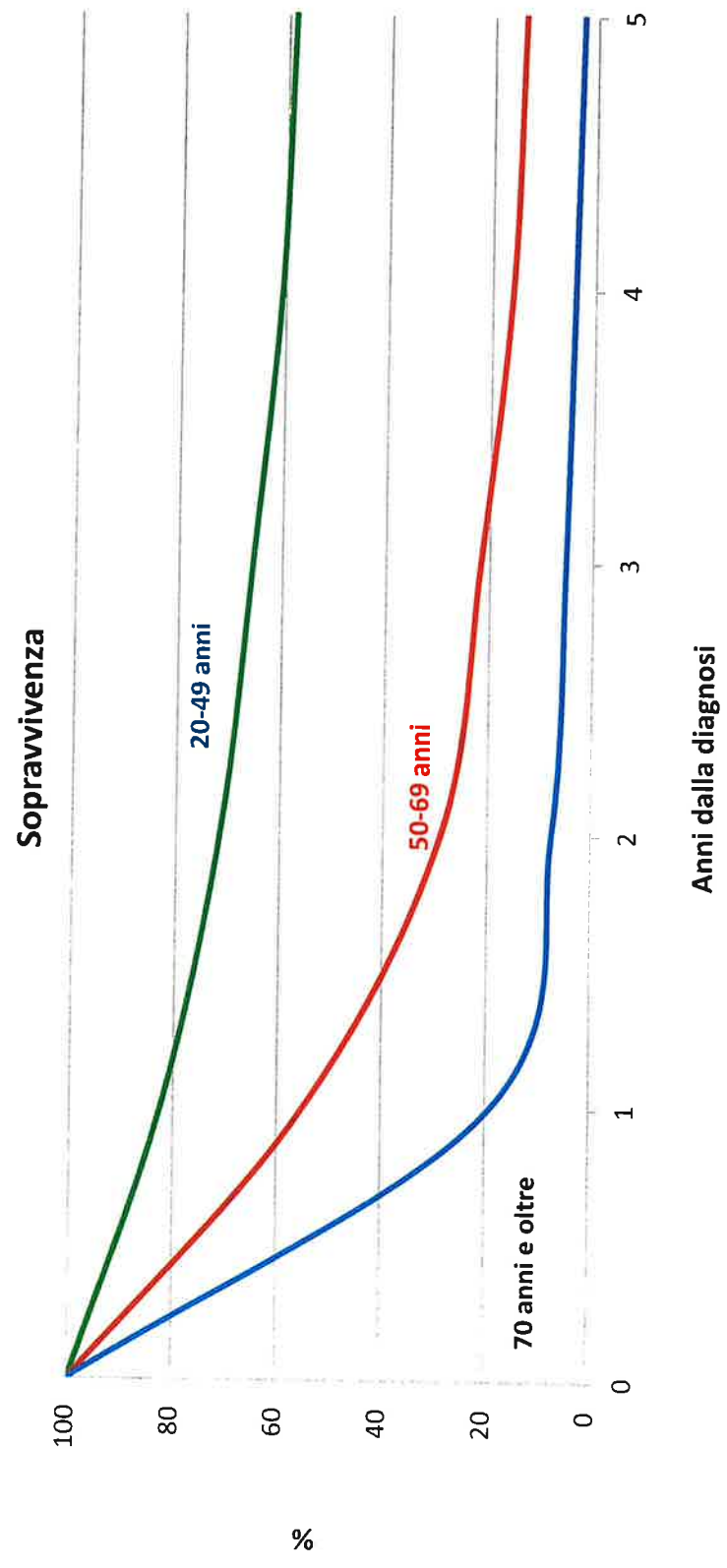
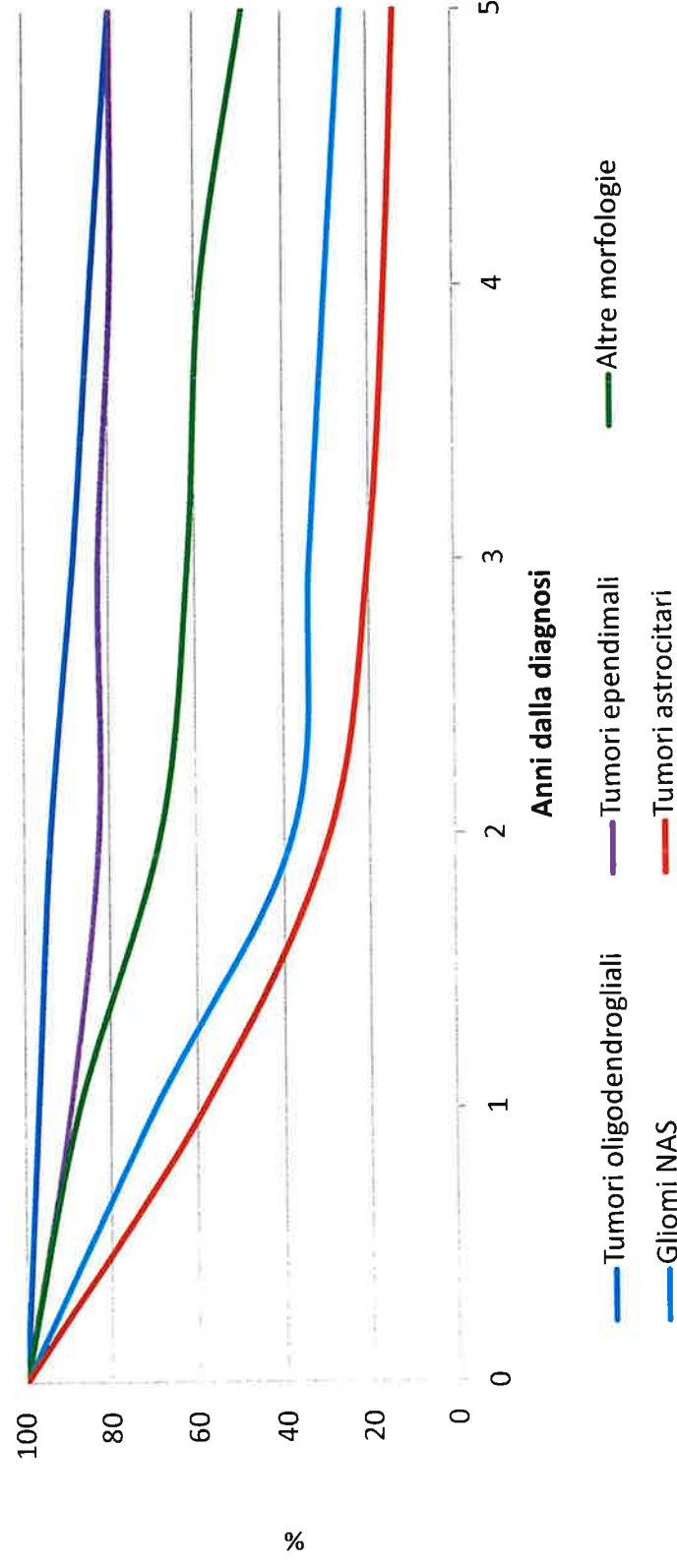


Figura 7. Sopravvivenza relativa (%) calcolata a 5 anni dalla diagnosi dei casi di tumori maligni del SNC incidenti nel periodo 2014-2017 per classi di età alla diagnosi. Femmine.



I diversi istotipi tumorali sono caratterizzati da prognosi molto differenti: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi per i pazienti con oligodendroglioma è dell'80%, la sopravvivenza dei pazienti affetti da astrocitoma è del 14% (Figura 8).

Figura 8. Sopravvivenza relativa (%) calcolata a 5 anni dalla diagnosi dei casi di tumori maligni del SNC incidenti nel periodo 2014-2017 per gruppo istologico.



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

Allegato A al Decreto n. **106** del **21 LUG, 2025**

pag. 17/132



MAPPE - TUMORI MALIGNI DEL SNC

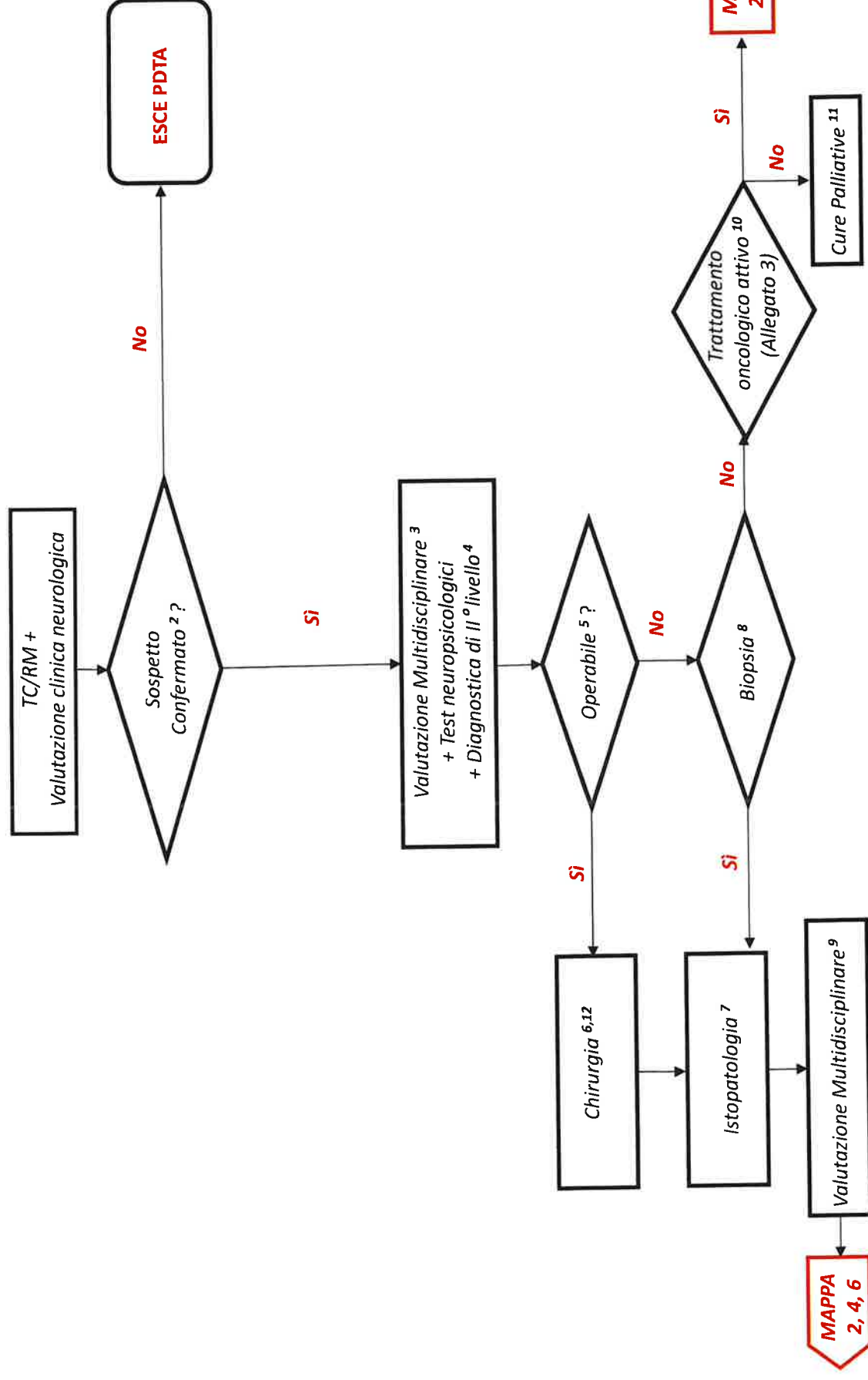
MAPPA 1

MMG

PS

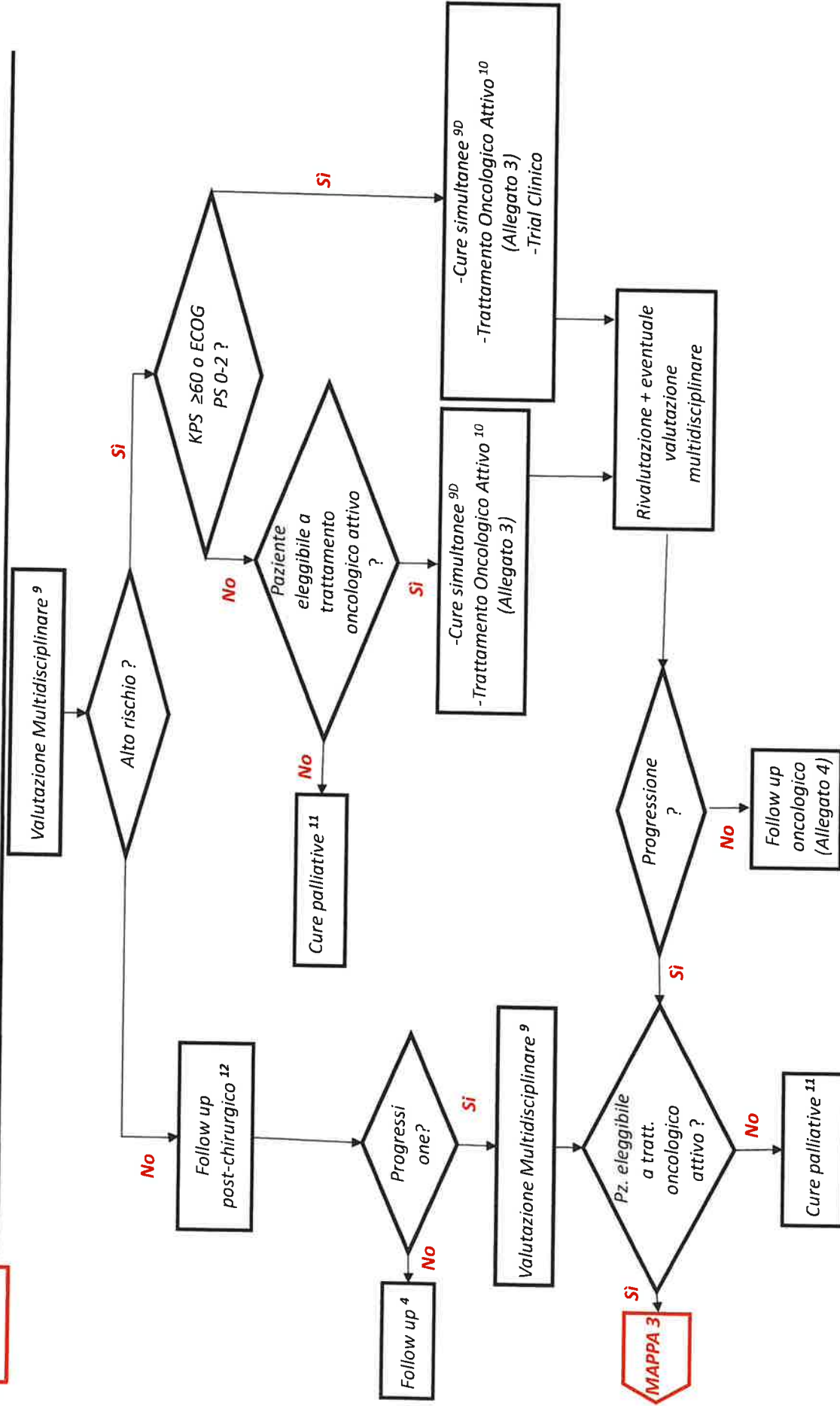
SOSPETTA MASSA CEREBRALE ¹

Altro specialista SSN

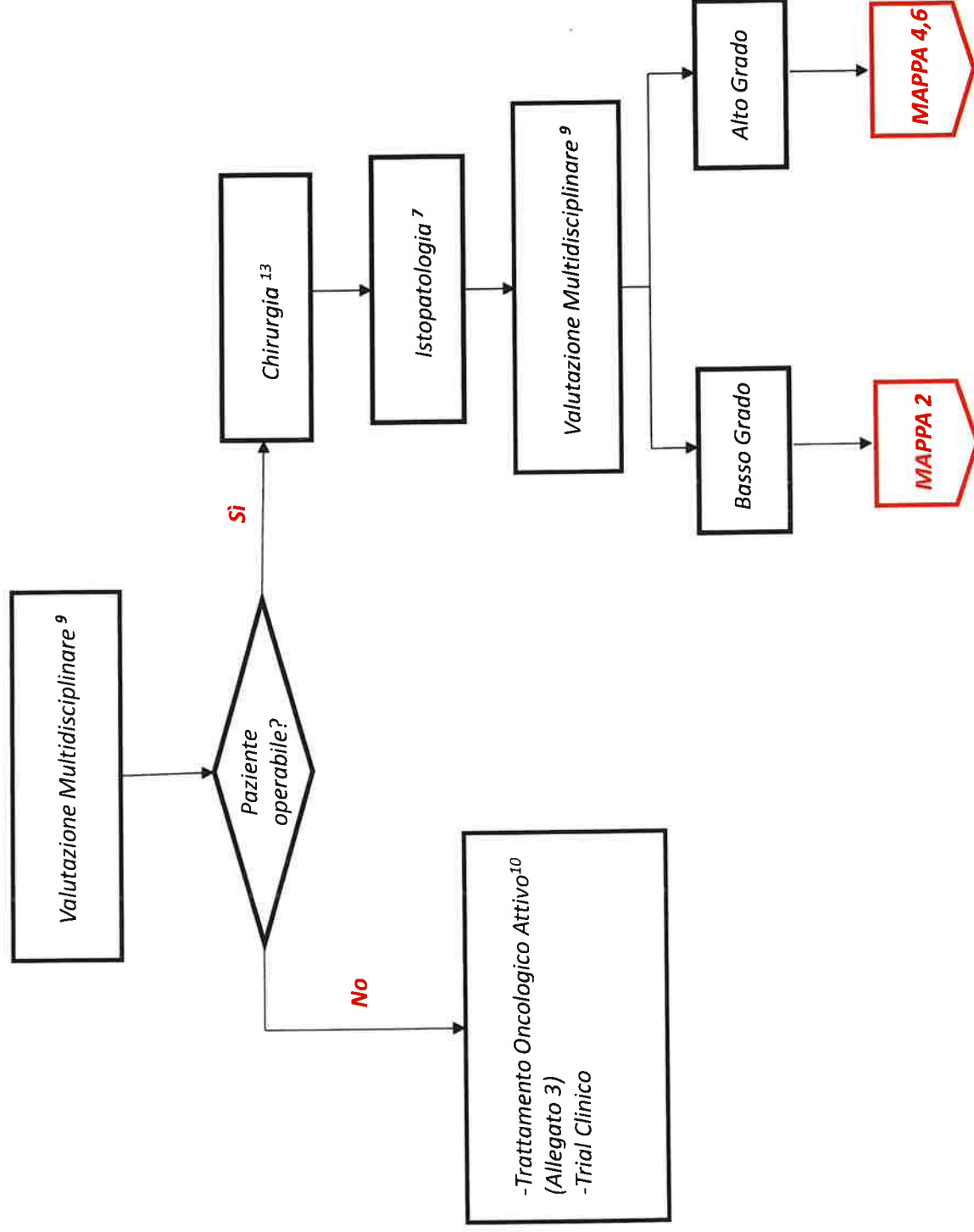


MAPPA 2

GLIOMA DIFFUSO DI BASSO GRADO IDH MUTATO

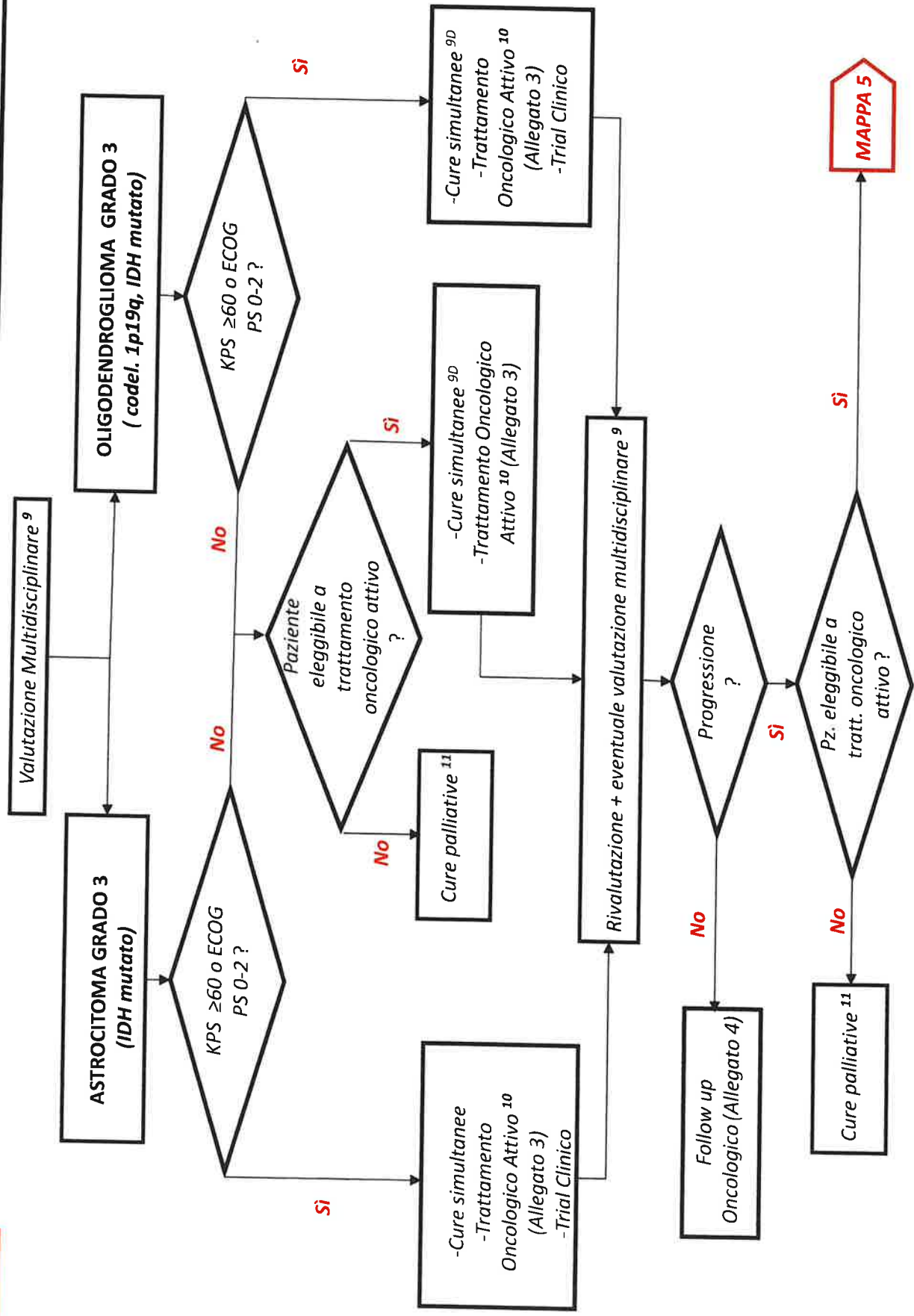


PROGRESSIONE GLIOMA DIFFUSO BASSO GRADO IDH MUTATO



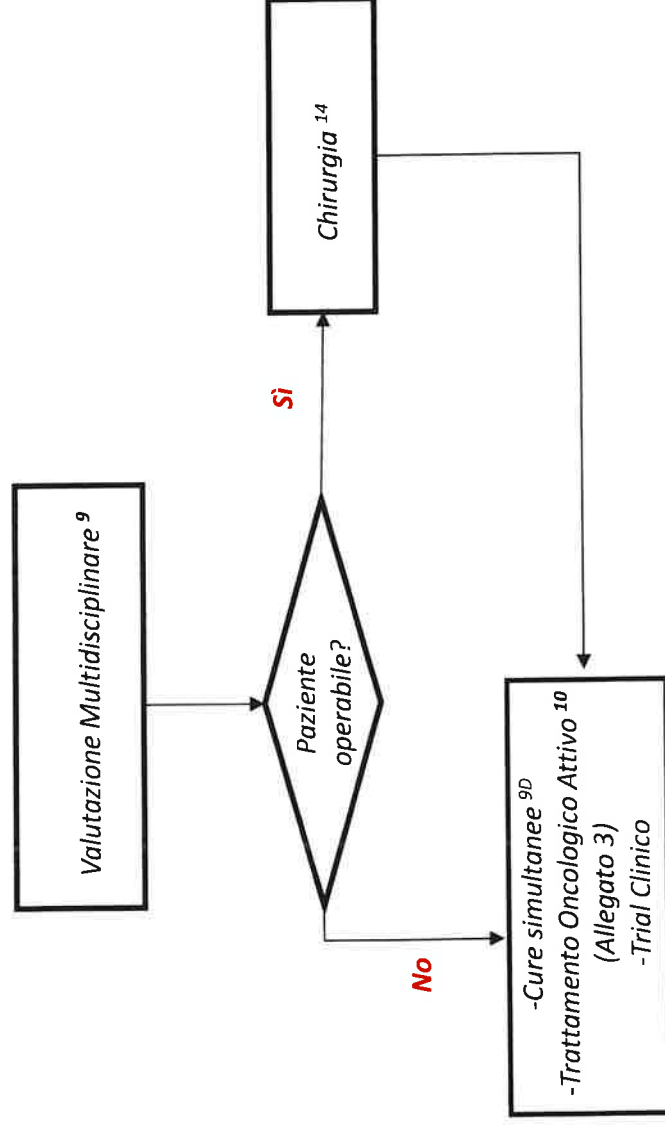
MAPPA 4

GLIOMA GRADO 3



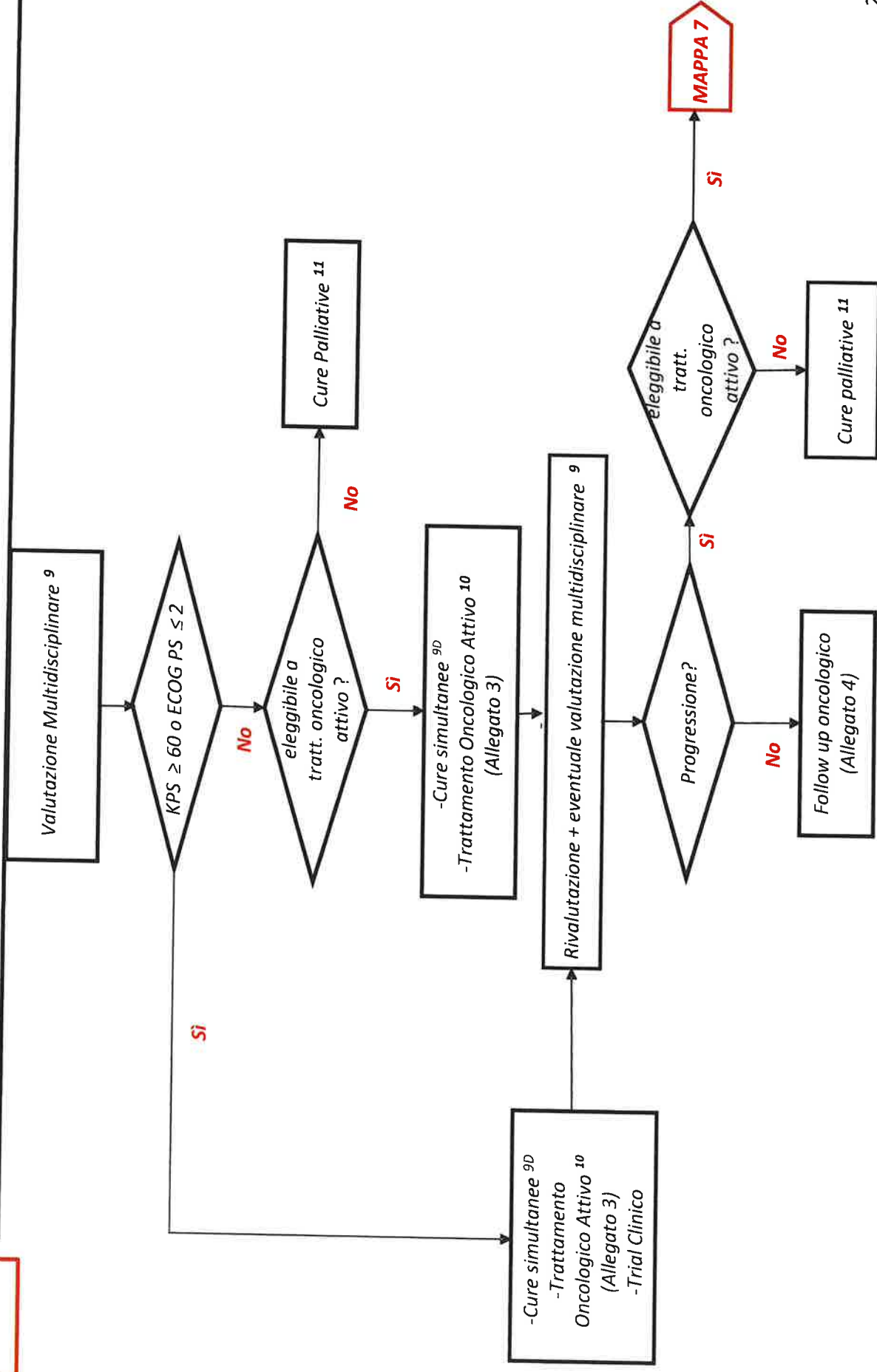
MAPPA 5

PROGRESSIONE GLIOMA GRADO 3



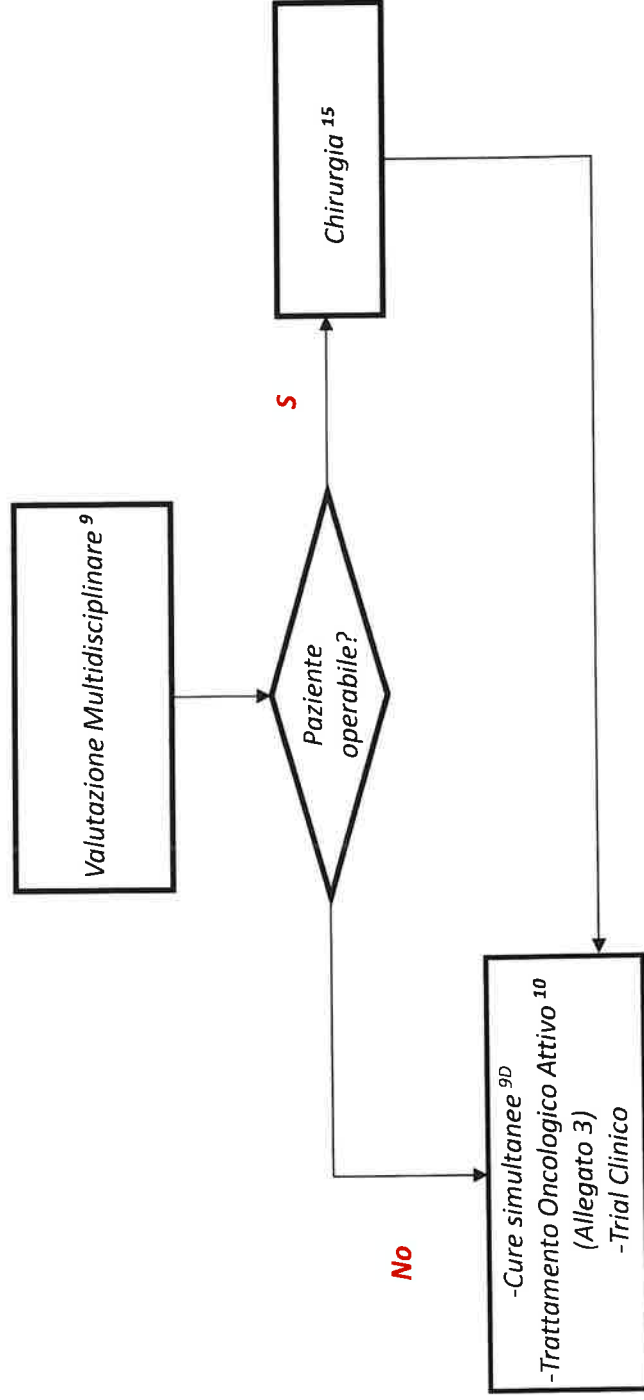
GLIOBLASTOMA IDH wild-type o ASTROCITOMA GRADO 4 IDH MUTATO

MAPPA 6



PROGRESSIONE GLIOBLASTOMA wild-type o ASTROCITOMA GRADO 4 IDH MUTATO

MAPPA 7



Allegato A al Decreto n. **106** del **21 LUG, 2025**

pag. 25/132



NOTE - TUMORI MALIGNI DEL SNC

25



Nota 1. SOSPETTA MASSA CEREBRALE

Solitamente l'iter diagnostico di una massa cerebrale comincia dal medico di Medicina Generale (MMG) o dallo specialista del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), che decidono di richiedere una visita specialistica neurologica per ottenere una valutazione più approfondita o programmano direttamente degli accertamenti strumentali in seguito all'insorgenza di sintomi neurologici nel paziente. In altri casi, la richiesta viene effettuata dal medico del Pronto Soccorso (PS) come valutazione in soggetti in cui è improvvisamente comparso un deficit clinico. Il neurologo può sospettare un tumore del SNC 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 intracraniale (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 ha metastasi multiple alla RM con mezzo di contrasto.

Nota 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 l'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 eccezioni (ad esempio astrocitoma pilocitico o glioblastoma molecolare), 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. Di solito, i glioblastomi si presentano radiologicamente come lesioni con presa di contrasto irregolare sia all'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. Nella nuova classificazione istologica-molecolare WHO 2021 viene definito come glioblastoma anche il cosiddetto "glioblastoma molecolare" che appare alla risonanza cerebrale con mdc senza aree di *enhancement* ma solo con alterazione FLAIR.



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 tra 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 Perfusione.

- 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. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

Il paziente con sospetta diagnosi di tumore primitivo del SNC deve essere avviato ad un gruppo oncologico multidisciplinare (GOM) di neuro-oncologia nel quale sarà condiviso il suo iter diagnostico terapeutico e assistenziale.

Il *core team* del GOM è costituito da: radiologo con esperienza maturata nella valutazione delle indagini radiologiche neurologiche, patologo, neurochirurgo, neurologo, radioterapista, oncologo medico, medico nucleare, *case manager* dedicati nella presa in carico di pazienti affetti da tumore del SNC. È auspicabile la partecipazione al GOM anche del fisiatra, dello psicologo, dello psichiatra, del medico palliativista, del geriatra e del 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.

Il paziente con sospetta diagnosi di tumore primitivo del SNC deve essere avviato ad un centro di riferimento e il suo iter diagnostico terapeutico e assistenziale condiviso all'interno del GOM di neuro-oncologia.

Nota 4. 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 amminoacidici, 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 2, un numero significativo di neoplasie WHO 3 e glioblastoma molecolare). 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 il *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 3/4 da altre neoplasie maligne come i linfomi (normalmente il linfoma cerebrale ha un SUV più alto delle neoplasie gliali).
- Aminoacidi: Sono traccianti utili per differenziare in modo non - invasivo processi tumorali e non - tumorali. Tra le neoplasie WHO 3 e 4 la stragrande maggioranza (>95%) mostra *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 2 e la maggior parte dei tumori dis-embrioblastici neuroepiteliali (WHO 1) non captano gli aminoacidi. Un moderato *uptake* si può anche avere in infiammazioni acute (SM attiva o ascessi).
- Importante notare che studi confermati da istologia 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 3 e 4 presentano alto *uptake* del 18F-FDG mentre le neoplasie WHO 2 di solito sono ipometaboliche (rispetto alla corteccia sana). Aminoacidi: presentano un ampio *overlap* tra diversi gradi WHO e sottotipi istologici (anche se in media l'*uptake* è più alto per WHO 3/4 rispetto a WHO 2). Tuttavia l'analisi della PET dinamica con 18F-FET risulta molto utile (Sensibilità 94%/Specificità 100%/AUC:0.967) per il *grading*: le neoplasie WHO II presentano una curva in aumento mentre le neoplasie di tipo WHO 3/4 mostrano un picco tra 10-20 minuti e poi una discesa della curva. Quindi in pazienti con lesioni non *contrast-enhancing* alla MRI (in questi casi nel 40% dei casi si dimostrano focus anaplastici la 18F-FET dinamica presenta alta specificità e sensibilità per differenziare WHO 3/4 da WHO 2 (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 a distinguere tessuto tumorale da edema non tumorale e tessuto sano sia per WHO grado 3/4 sia per WHO grado 2.
- WHO grado 2: 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 3/4: Esiste una sostanziale sovrapposizione tra *enhancement* degli aminoacidi (FET/MET) e contrasto MRI ma si dimostra una estensione fino a 2-3.5 cm 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 intralasionale 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 3/4:

- Aminoacidi: Numerosi studi dimostrano che una riduzione del volume captante gli aminoacidi dopo una specifica terapia correla con *outcome* favorevole (prognosi migliore). È stato suggerito 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 o DOPA 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 hanno per esempio dimostrato, all'interno dello stesso gruppo istologico (per es. WHO grado 2), 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.



f) RISPOSTA ALLA TERAPIA ONCOLOGICA:

Di recente sono stati pubblicati i cosiddetti criteri PET RANO 1.0 che inseriscono la PET nella valutazione della risposta al trattamento oncologico. I criteri PET RANO 1.0 (sono stati creati per i trials per la ricerca e non per la clinica e risultano un importante tentativo di standardizzare il metodo per definire semiquantitativamente la risposta alle terapie e pertanto ne va incoraggiato l'uso anche in clinica al fine di rendere le misure più armonizzate fra i centri e rendere possibile la loro futura integrazione con i RANO radiologici MR 2.0. Si ritiene pertanto utile indicare nel referto, qualora possibile, con che metodologia vengono eseguite le misure semiquantitative ed in particolare se è stata applicata la metodologia PET/RANO. (Allegato 2).

Nota 5. CRITERI DI OPERABILITÀ

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

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 cerebrali 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 comorbidità 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

I criteri di operabilità sono sostanzialmente gli stessi delle lesioni maligne a rapida evoluzione. In questa categoria sono meno frequenti i rischi legati a comorbidità (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. Da ricordare che il "glioblastoma molecolare" è caratterizzato da alterazioni in FLAIR con assenza di captazioni di mezzo di contrasto che possono mimare una lesione gliale di basso grado a più lento accrescimento.

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 6. 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).

Magnetoencefalografia (MEG).

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. È 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*. È 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. Recentemente sono stati proposti i nuovi criteri RANO 2.0 per standardizzare l'*assessment* neuro-radiologico sia dei tumori di basso grado che di alto grado.

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

È raccomandabile l'esecuzione di una RM cerebrale con mdc entro 48-72 ore dall'asportazione chirurgica in particolare in pazienti candidabili a trattamento radiochemioterapico.

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 7. 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 2021 su biopsia e su pezzo operatorio
- esami istochimici ed immunohistochimici (IHC)
- biologia molecolare



I tumori del SNC dell'adulto rappresentano un gruppo eterogeneo di entità con differenti caratteristiche cliniche, morfologiche e genetiche. Negli adulti, le neoplasie più frequenti sono i gliomi e i meningiomi. Altri gliomi o altri tipi tumorali (tumori glioneuronal, ependimomi, tumori embrionali) sono più rari negli adulti. In considerazione della loro specificità, come gruppo a parte, possono essere considerati i linfomi primitivi del SNC.

Classificazione isto-patologica dei tumori del SNC:

Nel 2021 è stata pubblicata la quinta edizione della classificazione della World Health Organization (WHO 2021) dei tumori del SNC. Rispetto alla precedente classificazione WHO 2016, la WHO 2021 ha apportato modifiche alla nomenclatura e al *grading* dei tumori del SNC, e introdotto nuovi tipi e sottotipi tumorali, integrando ulteriormente le caratteristiche genetiche ed epigenetiche con quelle istopatologiche. Così come le precedenti classificazioni, anche la classificazione WHO 2021 dei tumori del SNC si basa sulla sede anatomica della neoplasia, sul suo pattern di crescita, e sulle sue caratteristiche istopatologiche, ma anche sulle sue caratteristiche genetiche (mutazioni, delezioni, aumento del numero di copie, fusioni), ed epigenetiche (stato di metilazione). La classificazione WHO 2021 dei tumori del SNC è illustrata nella Tabella 1.

Tabella 1. Classificazione WHO 2021 dei tumori SNC.

Gliomi, tumori glioneuronal, e tumori neuronali		Grado CNS WHO
Gliomi diffusi adult-type		
Astrocitoma, <i>IDH</i> -mutato		2, 3, o 4 (sulla base delle caratteristiche istopatologiche e/o della delezione omozigote del locus genico <i>CDKN2A/B</i>)
	Oligodendroglioma, <i>IDH</i> -mutato e 1p/19q codeleto	2,3
	Glioblastoma <i>IDH-wildtype</i>	4
Gliomi diffusi pediatric-type di basso grado		
Astrocitoma diffuso <i>MYB</i> o <i>MYBL1</i> -alterato		1
	Glioma angiocentrico	1
	Tumore polimorfo neuroepiteliale di basso grado del giovane (PLNTY)	1
Glioma diffuso di basso grado con alterazione del pathway MAPK		Non assegnato
Gliomi diffusi pediatric-type di alto grado		



Glioma diffuso della linea mediana H3 K27-alterato	4
Glioma diffuso emisferico H3 G34-mutato	4
Glioma diffuso di alto grado di tipo pediatrico H3-wildtype e IDH-wildtype	4
Glioma emisferico infant-type	Non assegnato
Gliomi circoscritti	
Astrocitoma pilocitico	1
Astrocitoma di alto grado con caratteristiche piloidi	Non assegnato
Xantoastrocitoma pleomorfo	2,3
Astrocitoma subependimale a cellule giganti	1
Glioma cordoide	2
Astroblastoma MN1-alterato	Non assegnato
Tumori glioneuronali e neuronali	
Ganglioglioma	1
Gangliocitoma	1
Ganglioglioma infantile desmoplastico/astrocitoma infantile desmoplastico	1
Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico (DNET)	1
Tumore glioneuronale diffuso con caratteristiche oligodendroglioma-simili e clusters nucleari (DGONC)	Non assegnato
Tumore papillare glioneuronale	1
Tumore glioneuronale formante rosette	1
Tumore glioneuronale mixoide	1
Tumore glioneuronale diffuso leptomeningeo	Non assegnato
Tumore neuronale multinodulare e vacuolato	1
Gangliocitoma cerebellare displastico	1
Neurocitoma centrale	2
Neurocitoma extraventricolare	2
Liponeurocitoma cerebellare	2
Tumori ependimali	
Ependimoma sopratentoriale, NAS	2,3



Ependimoma sopratentoriale, positivo per la fusione ZFTA	2,3
Ependimoma sopratentoriale, positivo per la fusione YAP1	2,3
Ependimoma della fossa posteriore, NAS	2,3
Ependimoma della fossa posteriore gruppo A (PFA)	2,3
Ependimoma della fossa posteriore gruppo B (PFB)	2,3
Ependimoma spinale, NAS	2,3
Ependimoma spinale MYCN-amplificato	Non assegnato
Ependimoma mixopapillare	2
Subependimoma	1
Tumori dei plessi corioidei	Grado CNS WHO
Papilloma dei plessi corioidei	1
Papilloma atipico dei plessi corioidei	2
Carcinoma dei plessi corioidei	3
Tumori embrionali	
Medulloblastoma, definito molecularmente	
Medulloblastoma, WNT-attivato	4
Medulloblastoma, SHH-attivato e TP53-wildtype	4
Medulloblastoma, SHH-attivato e TP53-mutato	4
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	4
Medulloblastoma, definito istologicamente	
Sottotipo Desmoplastico nodulare	4
Sottotipo Con estensiva nodularità	4
Sottotipo A grandi cellule	4
Sottotipo Anaplastico	4
Altri tumori embrionali del SNC	
Tumore atipico teratoide rabdoide	4
Tumore neuroepiteliale cribriforme	Non assegnato
Tumore embrionale con rosette multistratificate	4



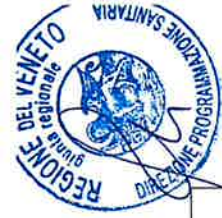
	Neuroblastoma del SNC, FOXR2-attivato	4
	Tumore del SNC con duplicazione <i>internal tandem</i> di BCOR	Non assegnato
	Tumore embrionale del CNS non altrimenti classificato (NEC)/NAS	3/4
Tumori pineali		Grado CNS WHO
	Pineocitoma	1
	Tumore pineale parenchimale di differenziazione intermedia	2,3
	Pineoblastoma	4
	Tumore papillare della regione pineale	2,3
	Tumore mixoide desmoplastico della regione pineale, SMARCB1-mutato	Non assegnato
Tumori dei nervi cranici e paraspirali		Grado CNS WHO
	Schwannoma	1
	Neurofibroma	1
	Perineurioma	1
	Tumore ibrido delle guaine nervose	Non assegnato
	Tumore maligno delle guaine nervose melanotico	Non assegnato
	Tumore maligno delle guaine nervose periferiche	Non assegnato
	Tumore neuroendocrino della cauda equina	1
Meningioma		Grado CNS WHO
	Meningioma	1,2,3 (sulla base delle caratteristiche istopatologiche e/o della delezione omizigote del locus genico CDKN2A/B e/o della mutazione del promotore di TERT)
Tumori mesenchimali non-meningoteliali, coinvolgenti il SNC		Grado CNS WHO
<i>Tumori fibroblastici e miofibroblastici</i>		
<i>Tumori vascolari</i>		
	Tumore fibroso solitario	1,2,3
	Emangioma cavernoso	Non assegnato
	Emangioma capillare	Non assegnato



	Malformazione arterovenosa	Non assegnato
	Emangioblastoma	1
<i>Tumori del muscolo scheletrico</i>		
	Rabdomiosarcoma embrionale	Non assegnato
	Rabdomiosarcoma alveolare	Non assegnato
	Rabdomiosarcoma di tipo pleomorfo	Non assegnato
	Rabdomiosarcoma a cellule fusate	Non assegnato
<i>Tumori ad incerta differenziazione</i>		
	Tumore intracranico mesenchimale positivo per la fusione FET::CREBB	Non assegnato
	Sarcoma CIC-riarrangiato	4
	Sarcoma primitivo intracranico, DICER1-mutato	Non assegnato
	Sarcoma di Ewing	4
<i>Tumori condrogenici</i>		
	Condrosarcoma mesenchimale	Non assegnato
	Condrosarcoma	Non assegnato
	Condrosarcoma dedifferenziato	Non assegnato
<i>Tumori della notocorda</i>		
	Cordoma	Non assegnato
	Non assegnato	
Tumori melanocitari		Grado CNS WHO
<i>Neoplasie meningee melanocitarie diffuse</i>		
	Melanocitosi meningea	Non assegnato
	Melanomatosi meningea	Non assegnato
<i>Neoplasie meningee melanocitarie circoscritte</i>		
	Melanocitoma meningeo	Non assegnato
	Melanoma meningeo	Non assegnato
Tumori ematolinfoidi coinvolgenti il CNS		Grado CNS WHO
<i>Linfomi del SNC</i>		



Linfoma diffuso a grandi cellule B primitive del SNC		Non assegnato
Granulomatosi linfomatoide		1, 2, 3
Linfoma intravascolare a grandi cellule B		Non assegnato
<i>Linfomi rari miscellanei nel SNC</i>		
Linfoma MALT della dura		Non assegnato
Linfoma linfoplasmacitico		Non assegnato
Linfoma follicolare		Non assegnato
Linfoma anaplastico a grandi cellule (ALK+/ALK-)		Non assegnato
Linfoma a cellule T		Non assegnato
Linfoma a cellule NK/T		Non assegnato
<i>Tumori istiocitici</i>		
Malattia di Erdheim-Chester		Non assegnato
Malattia di Rosai-Dorfman		Non assegnato
Xantogranuloma giovanile		Non assegnato
Istiocitosi a cellule di Langherans		Non assegnato
Sarcoma istiocitico		Non assegnato
Tumori a cellule germinali		Grado CNS WHO
Teratoma maturo		Non assegnato
Teratoma immaturo		Non assegnato
Teratoma con malignità di tipo somatico		Non assegnato
Germinoma		Non assegnato
Carcinoma embrionario		Non assegnato
Tumore del sacco vitellino		Non assegnato
Coriocarcinoma		Non assegnato
Tumore misto a cellule germinali		Non assegnato
Tumori della regione sellare		Grado CNS WHO
Craniofaringioma adamantinoso		1
Craniofaringioma papillare		1



Pituicitoma	
Tumore a cellule granulari della regione sellare	Non assegnato
Oncocitoma a cellule fuse	Non assegnato
Adenoma ipofisario/Tumore Neuroendocrino dell'Ipofisi (PitNET)	Non assegnato
Blastoma ipofisario	Non assegnato

I gliomi diffusi *adult-type* sono quelli più frequenti nell'adulto e comprendono tre tipi tumorali: i) l'astrocitoma *IDH* mutato (grado 2, 3 o 4); ii) l'oligodendroglioma *IDH*-mutato e 1p/19q codeleto (grado 2 o 3); iii) il glioblastoma *IDH-wildtype* (grado 4). Anche in questa classificazione, il tipo tumorale ha rilevanza prognostica elevata; infatti, tra i gliomi diffusi *adult-type*, l'oligodendroglioma *IDH*-mutato e 1p/19q codeleto ha la prognosi migliore, mentre il glioblastoma *IDH-wildtype* la peggiore. Altro fattore prognostico rilevante per i tumori del SNC è il *grading* (grado CNS WHO). Questo è una scala di malignità, che viene attribuita a ciascun tipo tumorale; è articolato in quattro gradi, ed espresso in numeri arabi (1, 2, 3 o 4). Il *grading* si basa sulle caratteristiche istopatologiche del tumore e, in alcuni casi (astrocitoma *IDH*-mutato e meningioma), anche sulla presenza di specifiche alterazioni geniche. Per alcuni tipi tumorali, introdotti nella WHO 2021 e non presenti nelle precedenti classificazioni, non è stato assegnato uno specifico grado a causa dell'insufficienza di dati inerenti la sopravvivenza tumore-specifica e il tasso di recidiva. I tumori di grado 1 hanno generalmente basso potenziale proliferativo e potrebbero essere curati con la sola resezione chirurgica. I tumori di grado 2 sono di solito di natura infiltrativa e possono recidivare, talora progredendo verso più alti gradi di malignità, e trasformandosi in grado 3 e 4. Il grado 3 viene attribuito a neoplasie con chiara evidenza istologica di malignità, inclusa l'anaplasia cellulare e una discreta attività mitotica. Il grado 4 prevede la presenza, oltre all'anaplasia e all'attività mitotica evidente, di necrosi e/o proliferazione endoteliale vascolare e viene assegnato a neoplasie spesso associate ad una rapida e fatale evoluzione nonostante le terapie (radio e chemio); tipici esempi di tumori SNC di grado 4 sono il glioblastoma *IDH-wildtype* e i tumori embrionali. I tumori ependimali sono neoplasie del SNC la cui classificazione si basa su criteri istologici, molecolari e sulla sede anatomica di insorgenza (sopratentoriale, sottotentoriale, spinale). In base al profilo di metilazione si distinguono diversi tipi di tumori ependimali nelle varie sedi anatomiche. In ogni sede anatomica, un gruppo molecolare distinto è costituito da tumori con morfologia di subependimomi, che vengono classificati come tumori di grado 1. I tumori ependimali che insorgono in sede sopratentoriale comprendono, oltre al subependimoma, altri due tipi tumorali: i) gli ependimomi con fusioni del gene *ZFTA*; ii) gli ependimomi con fusioni del gene *YAP1*. Sulla base delle caratteristiche istopatologiche, questi possono essere classificati come grado 2 o grado 3. I tumori ependimali con localizzazione nella fossa cranica posteriore includono, oltre al subependimoma, ependimomi definiti del gruppo A (PFA) e del gruppo B (PFB), che vengono distinti in base all'espressione immunohistochimica della proteina H3 trimetilata nella lisina in posizione 27 (H3 K27me3) (persa in ependimomi PFA e conservata in ependimomi PFB). Sulla base delle



caratteristiche istopatologiche, questi vengono classificati come grado 2 o 3. I tumori ependimali che insorgono in sede spinale, oltre al subependimoma, comprendono: i) l'ependimoma mixopapillare, che ha caratteristiche istopatologiche peculiari, sede nella cauda equina e che viene classificato come grado 2; ii) ependimoma spinale; iii) ependimoma con amplificazione di *MYCN*, che mostra decorso clinico aggressivo, e frequenti caratteristiche istologiche di malignità.

I meningiomi sono neoplasie che derivano dalle cellule meningeali dell'aracnoide. Sono classificati dalla WHO 2021 in 15 sottotipi istologici di meningioma (meningoteliale, fibroso, transizionale, psammomatoso, angiomatoso, microcistico, secretorio, ricco in linfoplasmacellule, metaplastico, cordoide, a cellule chiare, rabdoide, papillare, atipico, anaplastico) e graduati in grado 1, 2 o 3 sulla base di criteri istologici e molecolari. I sottotipi cordoide e a cellule chiare vengono classificati come grado 2 a prescindere dalla presenza di caratteri di malignità istologica. Il sottotipo atipico, classificato come grado 2, viene diagnosticato in presenza dei seguenti criteri istologici: i) indice mitotico da 4 a 19 mitosi in 10 campi consecutivi a forte ingrandimento (10 HPF ognuno di 0,16 mmq); e/o ii) invasione del parenchima cerebrale; e/o se sono presenti almeno 3 o più dei seguenti criteri, ossia aumentata cellularità, piccole cellule con un elevato rapporto nucleo/citoplasma, nucleoli prominenti, crescita senza *pattern* (*sheeting*), necrosi spontanea. Il sottotipo anaplastico viene assegnato in presenza di criteri istologici (20 o più mitosi in 10 campi consecutivi a forte ingrandimento ognuno di 0,16 mmq, e/o o franca anaplasia con aspetto simil-sarcoma, simil-carcinoma, o simil-melanoma) e/o molecolari (mutazione del promotore di *TERT*, e/o delezione omozigote di *CDKN2A* e/o *CDKN2B*). Tali analisi molecolari dovrebbero essere sempre effettuate in casi di meningiomi atipici clinicamente aggressivi, recidivanti, o in casi di meningiomi con caratteristiche istologiche *borderline* tra grado 2/3.

TEST MOLECOLARI

Nei tumori del SNC, alcuni test molecolari sono essenziali per la diagnosi di tipo e per il *grading* tumorale. Infatti, i gliomi diffusi *adult-type* vengono classificati sulla base delle alterazioni molecolari nei seguenti tipi:

- Astrocitomi *IDH*-mutati, caratterizzati, oltre che da mutazione R132 di *IDH1* o R172 di *IDH2*, da mutazione di *ATRX* e mutazione di *TP53*, e il cui grado CNS WHO (2, 3, o 4) viene attribuito sulla base di specifiche caratteristiche istopatologiche (mitosi, proliferazione microvascolare e necrosi) e/o delezione omozigote del locus *CDKN2A/B* (che identifica tumori CNS WHO grado 4, a prescindere dalle caratteristiche istopatologiche di malignità);
- Oligodendrogliomi *IDH*-mutati e 1p/19q codeleti, definiti da mutazione R132 di *IDH1* o R172 di *IDH2*, dalla presenza di codelezione 1p/19q e dall'assenza di mutazione di *ATRX* e *TP53*, classificati come CNS WHO grado 2 o 3 sulla base di specifiche caratteristiche istopatologiche;
- Glioblastomi *IDH-wildtype*, definiti come neoplasie astrocitarie con assenza di mutazioni R132 di *IDH1* e R172 di *IDH2* e di mutazioni del gene



H3, e con peculiari caratteristiche istopatologiche (proliferazione microvascolare e/o necrosi); nella classificazione WHO 2021, anche gliomi diffusi *IDH* e *H3-wildtype*, con caratteristiche istologiche di basso grado vengono classificati come glioblastoma *IDH-wildtype*, se mostrano mutazione del promotore di *TERT*, e/o amplificazione di *EGFR*, e/o aumento del numero di copie del cromosoma 7 in associazione con la perdita del cromosoma 10. Pertanto, i gliomi diffusi *IDH-wildtype* istologicamente di basso grado, e non inquadrabili come gliomi diffusi di basso grado *paediatric-type*, devono essere analizzati per la presenza di tali alterazioni genetiche. Il glioblastoma *IDH-wildtype* è per definizione CNS WHO grado 4. Esso può mostrare pattern istologico epiteloide. Poiché casi con tale aspetto morfologico mostrano elevata frequenza di mutazioni di *BRAF*, è raccomandata la valutazione dello stato mutazionale di *BRAF* in glioblastomi di aspetto epiteloide.

I Centri di Riferimento di diagnostica molecolare su cellule e tessuti sono individuati nelle seguenti strutture HUB: U.O.C. di Anatomia Patologica (AP) dell'Azienda Ospedaliera di Padova, U.O.C. di AP dell'Azienda Ospedaliera di Verona e U.O.C. di AP di Treviso (Allegato A DGR nr. 655 del 15 maggio 2018).

Nella WHO 2021, il termine "glioblastoma" si riferisce unicamente a neoplasie astrocitarie *IDH*- e *H3-wildtype*, mentre il tipo tumorale "glioblastoma *IDH-mutato*", presente nella precedente WHO 2016, è stato eliminato e sostituito dall'"astrocitoma *IDH-mutato*, CNS WHO grado 4", a sottolineare la differenza in termini di prognosi tra i due tipi tumorali (peggiore nel glioblastoma *IDH-wildtype*), sebbene essi siano classificati entrambi come CNS WHO grado 4. Allo stesso modo, i tipi tumorali astrocitoma diffuso *IDH-wildtype* e astrocitoma anaplastico *IDH-wildtype*, presenti nella WHO 2016, sono stati eliminati nella WHO 2021. La probabilità che, in pazienti di età ≥ 55 anni alla diagnosi, una neoplasia astrocitaria diffusa con caratteristiche istologiche di glioblastoma abbia mutazioni differenti dalla mutazione p. R132H di *IDH1* (unica delle mutazioni di *IDH1/2* rilevabile con immunohistochimica) è inferiore all'1%. Per questo, secondo la classificazione WHO 2021, in neoplasie astrocitarie con caratteristiche istologiche di glioblastoma insorte in pazienti che abbiano 55 anni o più, in assenza di storia pregressa di glioma di basso grado e di localizzazione anatomica in strutture della linea mediana, l'assenza della mutazione *IDH1* p. R132H determinata con immunohistochimica è sufficiente per la diagnosi di glioblastoma *IDH-wildtype*. Al contrario, in neoplasie astrocitarie diffuse con caratteristiche istologiche di glioblastoma insorte in pazienti più giovani di 55 anni, o con storia pregressa di glioma di basso grado, o quando ci sia negatività immunohistochimica per la proteina ATRX, dopo negatività immunohistochimica per *IDH1* p. R132H, è necessario procedere al sequenziamento del DNA per escludere la presenza di altre mutazioni di *IDH1/2*.

I gliomi diffusi *adult-type* devono essere distinti dai gliomi diffusi *paediatric-type*, che, sebbene più raramente, possono interessare anche soggetti adulti. In particolare, le neoplasie astrocitarie diffuse localizzate in strutture anatomiche della linea mediana (talamo, tronco encefalico, midollo spinale), devono essere differenziate dal glioma diffuso H3 K27-alterato, un glioma diffuso *paediatric-type*, classificato come CNS WHO grado 4, e

caratterizzato dalla perdita della trimetilazione della lisina in posizione 27 dell'istone H3 (H3 K27me3), associata con la mutazione K27M del gene *H3.3* o *H3.1* o con over-espressione della proteina EZHIP.

In sede emisferica, invece, i gliomi diffusi astrocitari *adult-type* (astrocitoma *IDH*-mutato e glioblastoma *IDH-wildtype*), vanno differenziati dal glioma diffuso emisferico H3 G34-mutato, che, sebbene prevalente nell'adolescente e nel giovane adulto, può insorgere anche in età più avanzata. Tale glioma, classificato come CNS WHO grado 4, è caratterizzato dall'assenza di espressione immunoistochimica del marcatore OLIG2, da frequente mutazione e perdita di espressione immunoistochimica di *ATRX* e da mutazione G34V del gene *H3F3A* che codifica per l'istone H3.

Infine, i gliomi diffusi *adult-type* istologicamente di basso grado vanno distinti dai gliomi diffusi di basso grado *paediatric-type*, che sono più frequenti nei bambini e nei giovani adulti, ma possono insorgere anche in età più avanzata, e sono caratterizzati da decorso clinico indolente. Queste neoplasie hanno per definizione crescita diffusa e sono *IDH-wildtype*. Da un punto di vista molecolare, possono essere caratterizzate da attivazione aberrante della via del segnale di RAS/MAPK, più frequentemente dovuta ad alterazioni dei geni *BRAF* (mutazioni o fusioni) e *FGFR1*, oppure da riarrangiamento dei geni *MYB/MYBL1*.

Infine, in alcuni gliomi circoscritti (astrocitoma pilocitico o xantooastrocitoma pleomorfo) sono frequenti le alterazioni di *BRAF* (mutazioni o riarrangiamenti), che possono rappresentare *target* terapeutici.

Inoltre una definizione completa dell'aspetto molecolare è mandatoria per permettere al paziente opzioni di trattamento innovative, attraverso l'inserimento in *trials* clinici fortemente raccomandati. I centri devono pertanto garantire oltre all'analisi istopatologica anche la diagnostica molecolare ai fini diagnostici, prognostici, predittivi e terapeutici.

In particolare, rappresentando possibili *target* terapeutici, si raccomanda di analizzare le mutazioni di *BRAF* nei glioblastomi *IDH-wildtype* (specie a morfologia epitelioide), nei gliomi diffusi con istologia di basso grado, e nei gliomi circoscritti ossia astrocitoma pilocitico, xantooastrocitoma pleomorfo e glioma di alto grado con aspetti piloidi.

PROFILO DI METILAZIONE

Negli ultimi anni è stato ampiamente dimostrato come tipi tumorali diversi mostrino diverso e peculiare profilo di metilazione del DNA, che dipende dalla loro cellula di origine e dalle differenti alterazioni molecolari acquisite durante la progressione, e che pertanto è possibile classificare i tumori del SNC analizzandone il profilo di metilazione del DNA. La classificazione WHO 2021 considera il profilo di metilazione del DNA quale criterio diagnostico essenziale per tutti i tipi tumorali, nei casi in cui la valutazione istopatologica o genetica non abbia consentito di giungere a una diagnosi



di certezza. Per due tipi tumorali rari e con caratteristiche clinico-patologiche non ancora interamente definite, ossia l'astrocitoma di alto grado con caratteristiche piloidi e il tumore glioneuronale diffuso con caratteristiche oligodendroglioma-like e *clusters* nucleari, il profilo di metilazione è un criterio diagnostico essenziale ed imprescindibile. L'analisi del profilo di metilazione del DNA può essere utile, come ausilio diagnostico, in casi selezionati, che non sia stato possibile classificare altrimenti. Tuttavia, il dato rilevato da questa analisi va sempre integrato con gli altri dati molecolari e clinico-patologici ai fini diagnostici.

Elenco dei Test molecolari con relativa metodica suggerita:

- Mutazioni di *isocitrato deidrogenasi (IDH)1/2*: immunoistochimica (IHC) e/o molecolare (sequenziamento) (vedi sopra)
- Metilazione del promotore di *MGMT*: molecolare
- Mutazioni di *ATRX*: IHC
- Mutazioni di *TP53*: IHC
- Espressione di H3 K27me3: IHC
- Codelezione cromosomi 1p/19q: (*Fluorescence in Situ Hybridization*- FISH)
- Mutazioni del promotore di *TERT (pTERT)*: molecolare (sequenziamento)
- Mutazioni *BRAF*: IHC (V600E) e/o molecolare (sequenziamento)
- Mutazioni Geni *H3.3* e *H3.1*: IHC (K27M) e/o molecolare (sequenziamento)
- Mutazioni o amplificazione *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*: (FISH o Array - *Comparative Genomic Hybridization (CGH array)* (amplificazione); sequenziamento (mutazioni))
- Delezione *PTEN*: (FISH o CGH array)
- Fusione *KIAA-BRAF*: (sequenziamento o FISH)
- Delezione omozigote *CDKN2A/B*: (FISH o Array - *Comparative Genomic Hybridization (CGH array)*)
- Fusioni *MYB* e *MYBL1*: sequenziamento
- Fusioni *ZFTA*: FISH o sequenziamento

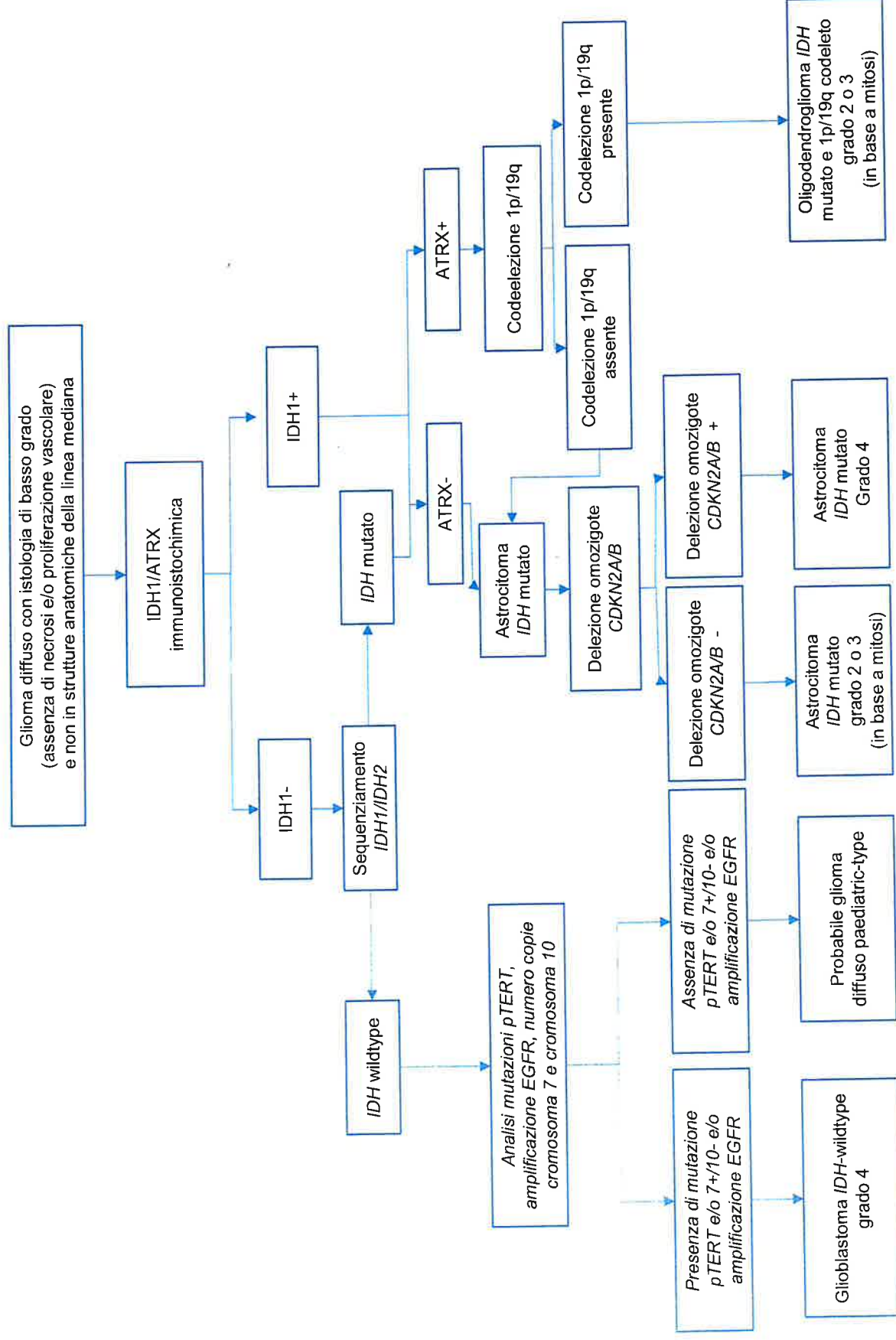
- Fusioni *YAP1*: FISH o sequenziamento
- Amplificazione *MYCN*: FISH o sequenziamento

Test raccomandati nei gliomi diffusi.

<i>IDH1</i>	Immunistoichimica sequenziamento	(IHC)	e/o	Molecolare	Raccomandato sotto i 55 anni Suggerito sopra i 55 anni
H3.3	Immunistoichimica (IHC) e/o Molecolare				
<i>ATRX</i>	IHC				-
p53	IHC				-
<i>EZH1P</i>	IHC				
H3 K27me3	IHC				
<i>MGMT</i>	Molecolare Metilazione				-
<i>pTERT</i>	Molecolare				
<i>EGFR</i>	FISH o CGH array o sequenziamento				
7+/10-	FISH o CGH array				
<i>CDKN2A/B</i>	FISH o CGH array				

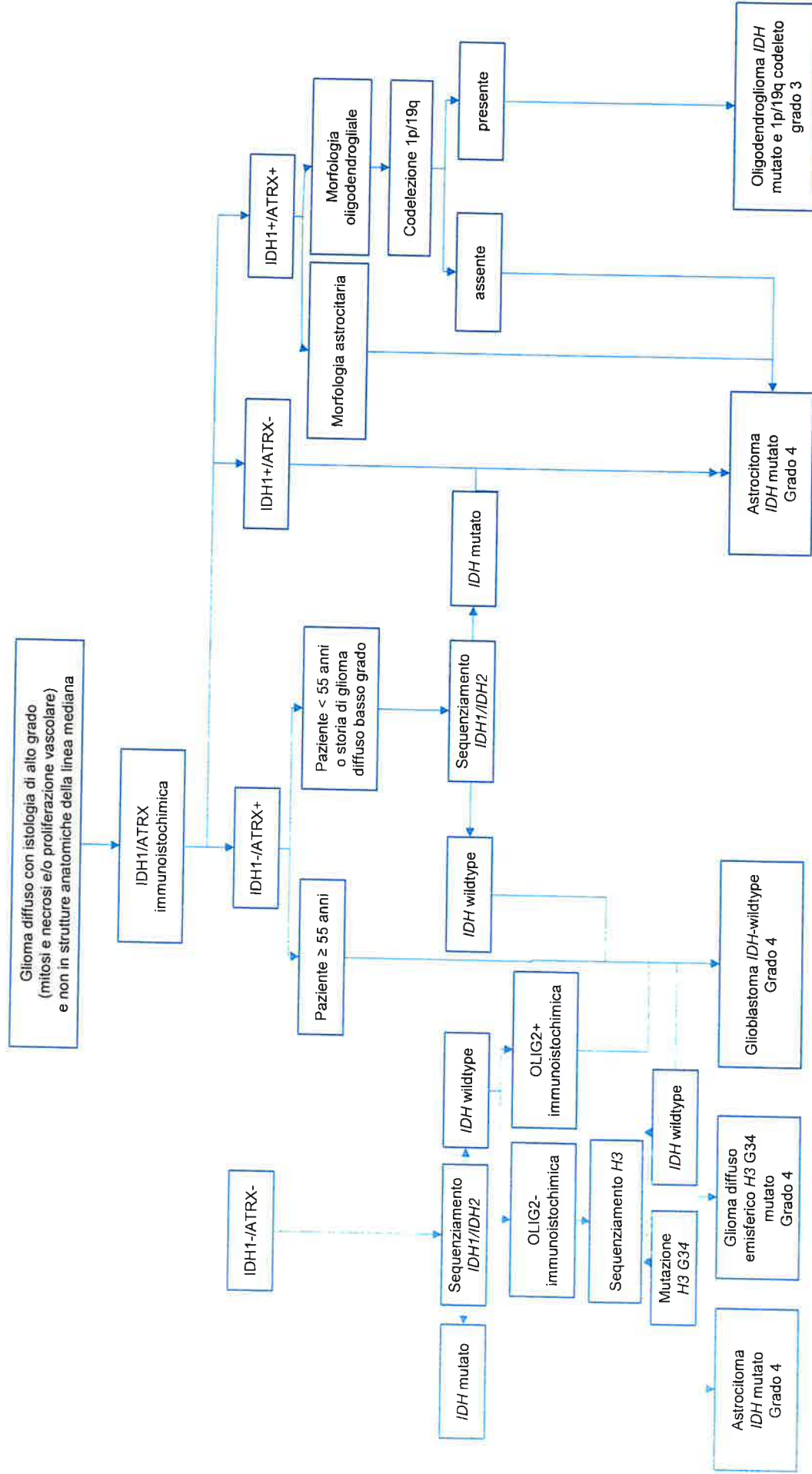
L'analisi delle mutazioni di *BRAF* è raccomandata negli astrocitomi diffusi con caratteri istologici di basso grado, e privi di mutazioni di *IDH1/2*, di mutazioni di *pTERT* e di 7+/10-. È inoltre raccomandata in gliomi circoscritti come xantastrocitoma pleomorfo, astrocitoma pilocistico, glioma di alto grado con aspetti piloidi, o nel ganglioglioma. È raccomandata anche nei glioblastomi specie ad aspetto epitelioide rappresentando un possibile target terapeutico. Nei pazienti con diagnosi di ependimoma è raccomandata l'analisi della fusione di *ZFTA* o *YAP1*, se localizzati in sede sopratentoriale, dell'espressione immunistoichimica di H3K27me3, se localizzati in fossa cranica posteriore, e dell'amplificazione di *MYCN* se in sede spinale. Nei casi di gliomi diffusi *IDH*-mutati, con morfologia oligodendroliale, e con espressione di *ATRX* conservata va eseguita l'analisi della codelezione 1p19q.

Algoritmo diagnostico di gliomi diffusi con istologia di basso grado (privi di necrosi e/o proliferazione vascolare) e localizzati al di fuori di struttura



anatomiche della linea mediana

Algoritmo diagnostico di gliomi diffusi con istologia di alto grado (mitosi e necrosi e/o proliferazione vascolare) e localizzati al di fuori di struttura anatomiche della linea mediana



Nota 8. IL RUOLO DELLA BIOPSIA NEI GLIOMI

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 – Linee Guida AIOM, edizione 2023). 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* 2023 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 esection not feasible”*.

Le Linee Guida EANO 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 chirurgico, 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.

È 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.



L'utilizzo della biopsia è raccomandabile per scopi diagnostico/classificativi nelle lesioni gliali della linea mediana in cui è presumibile la presenza di una mutazione H3 K27.

Nota 9. 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 Fisiatria ed eventuali tempistiche della presa in carico;
- Programma oncologico e tempistiche;
- Terapie di supporto ed eventuale attivazione delle cure palliative precoci.

9.A. Assessment neuro cognitivo alla diagnosi

Nel 91% dei casi, prima del trattamento chirurgico, sono presenti deficit cognitivi riguardanti attenzione, memoria, funzioni esecutive e linguaggio. Una valutazione neuropsicologica pre e post trattamento chirurgico o radioterapica è pertanto auspicabile per raccogliere informazioni sulla condizione clinica del paziente e su eventuali effetti negativi del trattamento, sebbene non venga ancora riscontrato l'utilizzo routinario nella pratica clinica quotidiana.

Possono essere suggeriti i seguenti test neurocognitivi:

- EBN-2 (Mondini et al. 2011)
- *Oxford Cognitive Screen*

9.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.

Inoltre, questa diagnosi è spesso associata all'incapacità di lavorare, guidare o partecipare ad attività precedentemente produttive 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. Inoltre, l'incidenza di depressione e ansia nei pazienti con tumore cerebrale è elevata (48%). Il 30% dei pazienti con tumore cerebrale segnala ansia e il 17% segnala depressione. Ansia e depressione erano correlate con la qualità della vita. La depressione è importante non solo per il suo impatto sulla qualità della vita, ma anche come predittore di scarsa aderenza alla chemioterapia orale 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. 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. Un recente studio 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. 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. 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 per quanto riguarda il tumore in generale, e EORTC QLQ-BN20 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 si 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). In alternativa potrebbe essere valutato il distress con l'utilizzo del Termometro del Distress, strumento breve di autosomministrazione, molto utilizzato come *screening* basale.



9.C. Valutazione fisiatrica

Le neoplasie cerebrali, indipendentemente dalle caratteristiche istologiche, sono associate a frequenti disturbi motori, cognitivo-comportamentali e di linguaggio nonché a limitazioni funzionali e sociali. 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. 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* raggiungibili, 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. *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. 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 e adeguato per il paziente e per le risorse sanitarie.

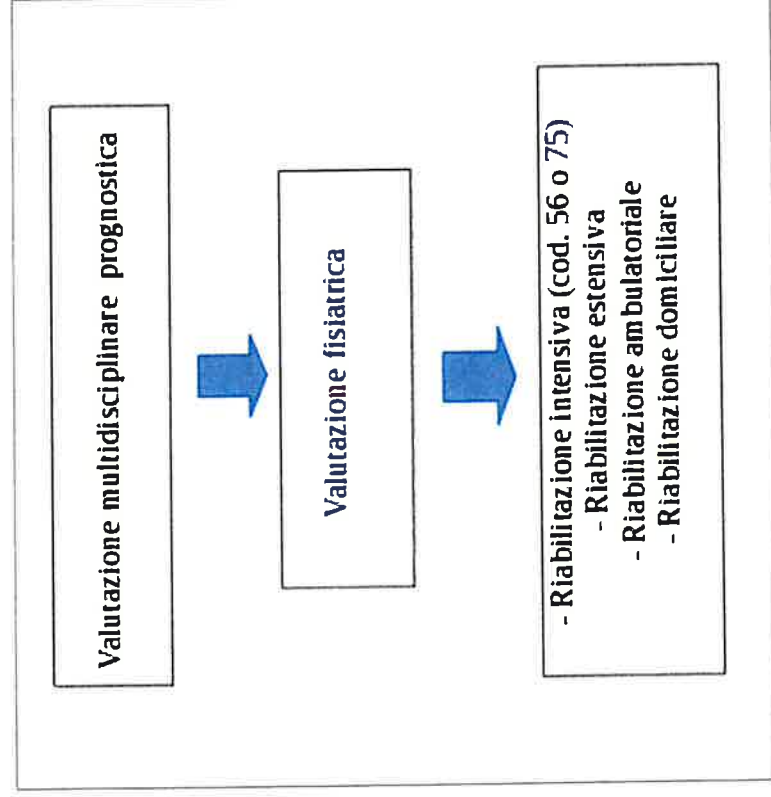
PRESA IN CARICO RIABILITATIVA

L'intervento riabilitativo viene definito in base al Progetto Riabilitativo Individuale (P.R.I.), volto al recupero della miglior qualità di vita ed autonomia possibili, nelle attività di vita quotidiana e lavorative, e all'incremento della partecipazione sociale, secondo il modello bio-psico-sociale. Tale progetto deve necessariamente differenziarsi a seconda della fase della malattia oncologica adeguandosi alle disabilità presenti, alle condizioni cliniche, ai trattamenti in corso ed alla prognosi oncologica.

La presa in carico riabilitativa avviene con le modalità presentate in Tabella 2. In sintesi, il paziente operato per neoplasia cerebrale viene valutato dal fisiatra in fase post-acuta, secondo una presa in carico multidisciplinare. Da questa valutazione viene definito l'eventuale *setting* riabilitativo più adeguato per il paziente, in base alle potenzialità di recupero, alle capacità residue del paziente, agli obiettivi di *outcome* funzionale e globale.

Il paziente in *follow-up*, in caso di deficit funzionali emergenti, viene valutato dal fisiatra ambulatoriale per la gestione dell'eventuale presa in carico. Nella valutazione dell'appropriatezza del *setting* riabilitativo, secondo la recente DRG n. 685 del 18 giugno 2024, non si dovrà tenere conto dell'intervallo di tempo intercorso dall'ultimo ricovero in reparto per acuti.

Figura 1. Il percorso riabilitativo della persona con neoplasia cerebrale.





Di seguito vengono proposti i criteri di appropriatezza (Allegato A alla DGRV n.839 dell'8 aprile 2008 – Allegato A alla DGRV n. 3913 del 4 dicembre 2007 – Decreto Ministeriale 5 agosto 2021 “Criteri di appropriatezza dell’accesso ai ricoveri di riabilitazione ospedalieri” – Delibera della Giunta Regionale n. 685 del 18 giugno 2024) per la riabilitazione intensiva in codice 56 o 75 (Tabella 2) ed i criteri per la riabilitazione estensiva (ODC, URT) (Tabella 3). Nella Tabella 4 vengono riassunti i criteri per la presa in carico riabilitativa in regime ambulatoriale.

Tabella 2. Criteri per la riabilitazione intensiva.

Criteri per la riabilitazione intensiva
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.
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)
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
Consenso informato e adesione del paziente al ricovero riabilitativo ¹
Presa 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.



Tabella 3. Criteri per la riabilitazione estensiva.

Criteri per la riabilitazione estensiva
Presenza di condizioni cliniche in atto, che controindichino, limitino fortemente o impediscano del tutto, un trattamento riabilitativo a carattere intensivo.
Pazienti che necessitano di programmi riabilitativi a bassa complessità, e/o non siano in grado di trarre giovamento da interventi riabilitativi di tipo intensivo.
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.
Complicanze NCH e infettivologiche che limitino un trattamento riabilitativo intensivo (es. fistola liquorale, infezione del catetere di DVP, etc)
Presenza di turbe psico-comportamentali non compatibili con un trattamento riabilitativo intensivo e/o per gli standard organizzativi di struttura.

Tabella 4. 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.



TRASFERIMENTO DEI PAZIENTI OPERATI DI TUMORE CEREBRALE AI REPARTI DI RIABILITAZIONE.

In previsione della dimissione dal reparto ove è stato effettuato l'intervento neurochirurgico, viene effettuata una valutazione da parte del Fisiatra del presidio ospedaliero di pertinenza. Durante tale visita, viene indicato il *setting* riabilitativo più adeguato per il paziente ed indicata l'eventuale struttura riabilitativa di destinazione. Il referto della visita fisiatrica di consulenza viene fatto pervenire, a cura del reparto, alla struttura riabilitativa idonea, insieme ad una scheda di presentazione del paziente, tenuto conto della situazione logistica (residenza del paziente, prossimità del centro di riabilitazione rispetto alla sede dove viene effettuata la terapia oncologica) e delle risorse riabilitative disponibili (es. posti letto 56 e/o 75).

Il trasferimento viene effettuato nei tempi concordati con la struttura di accoglimento, **dopo avere programmato la presa in carico radioterapica e chemioterapica post-intervento**, di modo che sia garantito il percorso di cura oncologico del paziente. Nell'ottica di una rete riabilitativa regionale, qualora la struttura riabilitativa più vicina al domicilio del paziente non riesca ad accogliere il paziente entro i tempi concordati, si estende la richiesta alle altre strutture della rete nel tentativo di risolvere quel singolo problema di accoglimento, cercando di rispettare comunque i tempi previsti. Nel paziente fragile e/o a rapida evoluzione sfavorevole, non in grado di essere sottoposto a riabilitazione intensiva ospedaliera e/o a riabilitazione ambulatoriale, è possibile accedere a percorsi alternativi di riabilitazione estensiva (Ospedale di Comunità) o di riabilitazione domiciliare, mediante la procedura della dimissione protetta. In quest'ultimo caso, il fisiatra ospedaliero insieme all'infermiere case-manager del reparto avvia la procedura, compilando la scala BRASS e segnalando il paziente al servizio fisiatrico territoriale. Il fisiatra del territorio insieme con il fisioterapista del servizio procede alla riambientazione del paziente a domicilio, all'addestramento del *caregiver* e alla prescrizione e dotazione degli ausili necessari. Il servizio di riabilitazione territoriale può anche essere attivato dal medico curante del paziente mediante invio di una richiesta al servizio stesso.

Nel caso in cui il paziente, ricoverato in reparto di Neuroriabilitazione (Cod 75, cod 56) abbia raggiunto, al termine della degenza, un sufficiente livello di deambulazione e di autonomia funzionale, ma necessiti ancora di proseguire del percorso per raggiungere gli obiettivi previsti dal progetto riabilitativo, è necessario continuare la riabilitazione in regime di Day Hospital o a livello ambulatoriale (a seconda della tipologia delle ore di trattamento necessarie). Oltre a compilare il progetto riabilitativo individuale, la scala di valutazione TUG e l'indice di Karnofsky, il fisiatra di reparto che ha in cura il paziente, programmerà l'accesso diretto ambulatoriale o in regime di Day Hospital nelle strutture di riferimento. A fini di una maggiore fruibilità e completezza del percorso riabilitativo (ove per il paziente sia impossibile raggiungere la struttura riabilitativa da esterno) è importante vi sia la possibilità di erogare trattamenti di riabilitazione motoria e/o cognitiva in regime di teleriabilitazione.

Nel paziente fragile è necessario che vengano attivate SVAMA e UVMD, già nel presidio ospedaliero per acuti, prima dell'invio alla struttura riabilitativa designata, al fine di ottimizzare il percorso assistenziale.

REQUISITI DEI REPARTI DI RIABILITAZIONE CHE SI FANNO CARICO DEL PDTA DEI TUMORI CEREBRALI

I SETTING RIABILITATIVI

RICOVERO CODICE 56 (almeno 5 posti letto)

RICOVERO CODICE 75 *(opzionale)*

ACCOGLIMENTO ODC *(opzionale)*

ACCOGLIMENTO URT *(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)*

TELERIABILITAZIONE *(opzionale)*

LE FIGURE PROFESSIONALI

Di seguito sono elencate le figure professionali coinvolte:

- Fisiatra
- Fisioterapista
- Infermiere per nursing riabilitativo
- Psicologo (accessibilità)



- Neuropsicologo (accessibilità)
- Logopedista (accessibilità)
- Assistente sociale (accessibilità)
- Neurologo (accessibilità)
- Terapista occupazionale (opzionale)

I SERVIZI

Per identificare i percorsi riabilitativi del paziente operato di tumore cerebrale, in base ai diversi gradi di disabilità, vengono utilizzate scale indicate nel DGR n. 685 del 18 giugno 2024 associate al punteggio della scala di Karnofsky.

- 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)
- Terapista occupazionale (opzionale)

DISPONIBILITÀ DI TECNOLOGIE DIAGNOSTICHE E RIABILITATIVE:

- NEUROIMAGING RMN/TAC (accessibilità)
- NEUROFISIOLOGIA CLINICA (accessibilità)
- ANALISI DEL PASSO E/O PEDANA STABILOMETRICA (*opzionale*)
- TREADMIL E/O GAIT TRAINER (*opzionale*)
- ROBOTICA (*opzionale*)
- RIABILITAZIONE COGNITIVA ASSISTITA DA COMPUTER (*opzionale*)

ACCESSIBILITÀ DELLA STRUTTURA

La gestione della fase dimissiva e della continuità del percorso assistenziale richiedono l'integrazione del centro di riabilitazione con la rete dei servizi di terapia oncologica e la stretta collaborazione con il medico di famiglia.

- Reparto ospedaliero di terapia oncologica (accessibilità)
- Servizi oncologici ambulatoriali (accessibilità)
- Medici di famiglia (accessibilità)

9.D. TERAPIE DI SUPPORTO E CURE PALLIATIVE PRECOCI

La qualità della vita è un parametro soggettivo, multidimensionale, dinamico e correlato all'aspetto culturale e sociale della persona, ovvero 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 qualità della vita è un parametro altamente soggettivo e pertanto la sua rilevazione corretta richiederebbe l'utilizzo dei *patient reported outcomes* (PROs) (Allegato 9). 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. Lo strumento più in uso nel definire l'accesso ad un percorso di cure palliative è il "NECPAL CCOMS-ICO tool".

Data la complessa sintomatologia, è raccomandato l'invio all'ambulatorio integrato di cure simultanee almeno alla progressione dopo trattamento chemio-radio concomitante nei glioblastomi, soprattutto in pazienti anziani con comorbidità (Allegati 6 e 7). La presenza congiunta nell'ambulatorio di cure simultanee del neuro-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. La qualità della vita in corso di trattamento di un paziente con glioma di alto grado è un obiettivo primario quanto la sopravvivenza. Dal momento che negli ultimi anni la sopravvivenza di questi pazienti è in aumento (mediana 15.4 mesi; il 37% dei pazienti effettua almeno due linee di terapia e la sopravvivenza a 2 anni è del 24%), è importante considerare le terapie di supporto e le cure palliative precoci per un controllo dei sintomi anche a medio e lungo termine.

Nella fase in cui non sono più indicati trattamenti oncologici attivi, è necessario garantire al paziente un percorso di cure palliative (domiciliari o in *hospice*) (DRG 553 del 30.04.18) attraverso l'attivazione dei servizi territoriali. L'accesso al percorso di cure palliative avviene previa consulenza del medico palliativista.

GESTIONE DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche dei pazienti affetti da tumore cerebrale e i relativi trattamenti sono riportate nella Tabella 5. La varietà della sintomatologia necessita una stretta collaborazione multidisciplinare, al fine di ottimizzare la qualità della vita del paziente in corso di trattamento.

Tabella 5.

SINTOMATOLOGIA	TRATTAMENTO
Cefalea/dolore	Desametasone
Crisi Epilettiche	Farmaci antiepilettici
Tromboembolismo Venoso	EBPM (Eparina a basso peso molecolare), Warfarin
Depressione / ansia	Antidepressivi, psicoterapia
Disturbi del sonno	Igiene del sonno; benzodiazepine
<i>Fatigue</i>	Attività fisica, trattamento condizioni concomitanti (es. anemia, effetti collaterali farmacologici)
Disturbi di linguaggio	Logopedia
Disabilità motoria	Riabilitazione
Disturbi cognitivi	Riabilitazione cognitiva
Sonnolenza	Igiene del sonno, attività fisica



- **CEFALEA ED EDEMA CEREBRALE**

- la sintomatologia associata all'edema peritumorale consiste in cefalea e deficit focali; solo la presenza di tale sintomatologia costituisce l'indicazione alla terapia antiedemigena con corticosteroidi
- L'utilizzo precoce di corticosteroidi nei pazienti affetti da glioblastoma è associato negativamente con la sopravvivenza (maggior morbilità e mortalità)
- È opportuno utilizzare steroidi alla più bassa dose efficace e ridurli il più rapidamente possibile
- Il desametasone, per lo scarso effetto mineralcorticoide e l'elevato effetto glucocorticoide, rimane lo steroide di prima scelta in quanto fornisce beneficio sui sintomi per un periodo di tempo prolungato. In base alla sua lunga emivita (36-54 ore) viene somministrato in singola o doppia somministrazione giornaliera, con un dosaggio iniziale variabile fra 8 e 16 mg/die, in base alla gravità dell'edema; gli steroidi vanno quindi mantenuti al dosaggio efficace più basso e per il più breve tempo possibile
- 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 corticosteroidea potrebbe essere insufficiente; in tali casi è indicata la terapia con mannitolo o con soluzioni ipertoniche

- **GESTIONE DELL'EPILESSIA**

- Dal 35 al 70% dei pazienti affetti da tumore cerebrale presenta crisi epilettiche.
- Le crisi epilettiche possono essere il sintomo di esordio oppure presentarsi in qualunque fase della malattia e causano un impatto negativo sulla qualità di vita e sulla disabilità dei pazienti.
- I pazienti affetti da tumore cerebrale con storia di almeno una crisi epilettica devono ricevere terapia anticrisi
- La gestione della terapia anti-epilettica deve essere individualizzata
- L'uso profilattico di farmaci anticrisi non è raccomandato in pazienti che non abbiano avuto una storia di crisi epilettiche
- Nei pazienti che non hanno presentato crisi epilettiche i farmaci anticrisi dovrebbero essere gradualmente interrotti dopo una settimana dalla chirurgia

- Trattare l'edema con i corticosteroidi può diminuire la frequenza delle crisi comiziali
- È preferibile aumentare la dose del farmaco in corso prima di cambiare o associare un altro farmaco anticrisi, privilegiando la monoterapia
- È consigliato che il trattamento delle crisi epilettiche avvenga sotto la supervisione di uno specialista neurologo
- Nessun dato pubblicato suggerisce l'efficacia differenziale di un antiepilettico rispetto ad un altro nella popolazione dei pazienti con tumore cerebrale. Pertanto, la selezione del farmaco anticrisi deve basarsi sui possibili effetti collaterali, sulle interazioni farmacologiche, la praticità, la disponibilità e i costi.
- In generale i farmaci anticrisi efficaci sulle epilessie focali di nuova generazione sono preferibili per il miglior profilo di interazione metabolica con i trattamenti farmacologici anti-tumorali

- **TROMBOEMBOLISMO VENOSO**

I pazienti affetti da tumore cerebrale, in particolare da glioma ad alto grado, sono a rischio di tromboembolismo venoso. Per quanto riguarda i gliomi 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 6).



Tabella 6.

Fattori di rischio di tromboembolismo venoso nel glioma	
Fattori correlati al paziente:	
• Et� (soprattutto >75aa) • Gruppo sanguigno (A, AB) • Precedenti episodi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare • Paresi alle gambe, immobilit� prolungata • Comorbidit� multiple • Obesit�	
Fattori correlati 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 correlati al trattamento	
• Periodo post operatorio • Chemioterapia • Terapia anti VEGF • Presenza di dispositivo di accesso venoso	



Nei pazienti con glioma, la profilassi anti-trombotica con eparina a basso peso molecolare è raccomandata nei pazienti ospedalizzati e nel setting post-chirurgico. Essa deve essere avviata entro 24 ore dalla chirurgia e mantenuta per almeno 7 - 10 giorni.

In caso di documentata trombosi venosa profonda, va avviata la terapia anticoagulante. Il trattamento di prima scelta consiste in eparina a basso peso molecolare a dosaggio terapeutico, mentre sono in via di acquisizione dati a supporto dell'uso dei nuovi anticoagulanti orali. La durata della terapia deve essere individuata in base ai fattori di rischio del paziente e generalmente va mantenuta per almeno 6 mesi.

Nota 10. TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO

È auspicabile che il trattamento oncologico attivo sia condiviso in sede multidisciplinare.

Le indicazioni terapeutiche e le schedule dei trattamenti sistemici per i pazienti affetti da glioma diffuso sono riportate nell'Allegato 3.

Per la valutazione della risposta al trattamento oncologico attivo vengono utilizzati i criteri RANO per i gliomi diffusi di basso grado (Allegato 1) e gliomi di alto grado (Allegato 5). Di recente sono stati pubblicati i nuovi criteri RANO 2.0 (Allegato 5Bis) e anche i cosiddetti criteri PET RANO 1.0 che inseriscono la PET nella valutazione della risposta al trattamento oncologico (Allegato 2).

Il timing dell'esecuzione della risonanza magnetica durante la chemioterapia e durante il *follow-up* è descritta nell'Allegato 4.

Nota 11. 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 etc. (*"Le Cure Palliative nel Malato Neurologico" SICP-SIN 2018*).

Per la gestione delle fasi più avanzate di malattia e del fine vita, si segnalano le raccomandazioni formulate dalla *European Association of Neuro-Oncology (2017)*. Va accertata l'esistenza di eventuali Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) redatte dal malato. Va discussa, messa in atto o rivista un'eventuale pianificazione delle cure. (*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" DGR 30/04/2018 n° 553*).

Uno degli strumenti più utilizzati nella valutazione della candidabilità del malato ad un percorso di cure palliative 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 12. 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 per fusoria e PET con desossiglucosio o con traccianti di aminoacidi possono essere di aiuto nel differenziare la pseudo-progressione dalla progressione

È raccomandabile l’esecuzione di una RM cerebrale con mdc entro 48-72 ore dall’asportazione chirurgica in particolare in pazienti candidabili a trattamento radiochemioterapico. Per la valutazione neuro-radiologica di risposta al trattamento oncologico per i gliomi si utilizzano i criteri RANO e di recente sono stati introdotti i criteri RANO 2.0, che uniscono i criteri per la valutazione dei pazienti con gliomi di alto e basso grado

Nota 13. 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 sovramassimale). Se la progressione riguarda un residuo lasciato intenzionalmente per non creare danni neurologici, l'ulteriore resezione chirurgica sarà forzatamente limitata.

Nota 14. 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 15. CHIRURGIA ALLA PROGRESSIONE NEL GLIOBLASTOMA IDH WT/ ASTROCITOMA GRADO 4 IDH MUTATO

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. È 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-morbidità 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.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI



1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231–51.
2. Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, Kimura H, Okazawa H, Itoh H. 18F-FDG PET of Common Enhancing Malignant Brain Tumors. *American Journal of Roentgenology.* 2008 Jun;190(6):W365–9.
3. Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yoshimoto K, Suzuki SO, et al. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology.* 2013 Feb 1;55(2):135–43.
4. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, Stoffels G, Felsberg J, Ewelt C, et al. Diagnostic Performance of 18F-FET PET in Newly Diagnosed Cerebral Lesions Suggestive of Glioma. *Journal of Nuclear Medicine.* 2013 Feb 1;54(2):229–35.
5. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Jansen NL, Seiz M, Schocke M, et al. [18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro-Oncology.* 2013 Mar;15(3):341–51.
6. Dunet V, Rossier C, Buck A, Stupp R, Prior JO. Performance of 18F-Fluoro-Ethyl-Tyrosine (18F-FET) PET for the Differential Diagnosis of Primary Brain Tumor: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of Nuclear Medicine.* 2012 Feb 1;53(2):207–14.
7. Glaudemans AWJM, Enting RH, Heesters MAAM, Dierckx RAJO, van Rheenen RWJ, Walenkamp AME, et al. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Apr 1;40(4):615–35.
8. Pöppel G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Dec 1;34(12):1933–42.
9. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, et al. Hot spots in dynamic 18F-FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncology.* 2011 Mar 1;13(3):307–16.
10. Arbizu J, Tejada S, Marti-Clement JM, Diez-Valle R, Prieto E, Quincoes G, et al. Quantitative volumetric analysis of gliomas with sequential MRI and 11C-methionine PET assessment: patterns of integration in therapy planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 May 1;39(5):771–81.
11. Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, Parney IF, Lowe VJ, Giannini C, et al. Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study. *Neuro-Oncology.* 2013 Aug 1;15(8):1058–67.



12. Galldiks N, Langen KJ, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Nolte KW, et al. Assessment of Treatment Response in Patients with Glioblastoma Using O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET in Comparison to MRI. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012 Jul 1;53(7):1048–57.
13. Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus FJ, Tonn JC, et al. Serial O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Jul 1;33(7):792–800.
14. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Apr 1;42(5):685–95.
15. Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, Fink GR, Shah NJ, Coenen HH, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jan 1;40(1):22–33.
16. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment Response Evaluation Using 18F-FDOPA PET in Patients with Recurrent Malignant Glioma on Bevacizumab Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2014 Jun 30;20(13):3550–9.
17. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Eigenbrod S, Schmid-Tannwald C, Zwergal A, et al. Dynamic 18F-FET PET in Newly Diagnosed Astrocytic Low-Grade Glioma Identifies High-Risk Patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014 Feb 1;55(2):198–203.
18. Albert NL, Galldiks N, Ellingson BM, van den Bent MJ, Chang SM, Cicone F, et al. PET-based response assessment criteria for diffuse gliomas (PET RANO 1.0): a report of the RANO group. *The Lancet Oncology*. 2024 Jan 1;25(1):e29–41.
19. Wen PY, van den Bent M, Youssef G, Cloughesy TF, Ellingson BM, Weller M, et al. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *JCO*. 2023 Nov 20;41(33):5187–99.
20. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun 1;131(6):803–20.
21. AIOM [Internet]. 2023 [cited 2024 May 1]. LINEE GUIDA NEOPLASIE CEREBRALI. Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-neoplasie-cerebrali/>
22. Nabors B, Portnow J, Hattangadi-Gluth J, Horbinski C. NCCN CNS tumor guidelines update for 2023. *Neuro-Oncology*. 2023 Dec 1;25(12):2114–6.
23. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Mar;18(3):170–86.

24. Esame Neuropsicologico Breve 2, ENB-2. [Internet]. [cited 2024 May 1]. Available from: <https://www.research.unipd.it/handle/11577/168601>
25. Demeyere N, Riddoch MJ, Slavkova ED, Bickerton WL, Humphreys GW. The Oxford Cognitive Screen (OCS): Validation of a stroke-specific short cognitive screening tool. *Psychological Assessment*. 2015;27(3):883–94.
26. Mancuso M, Varalta V, Sardella L, Capitani D, Zoccolotti P, Antonucci G, et al. Oxford Cognitive Screen Test--Italian Version [Internet]. 2018 [cited 2024 May 1]. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/t652223-000>
27. Keir ST, Calhoun-Eagan RD, Swartz JJ, Saleh OA, Friedman HS. Screening for distress in patients with brain cancer using the NCCN's rapid screening measure. *Psycho-Oncology*. 2008;17(6):621–5.
28. Gofton TE, Graber J, Carver A. Identifying the palliative care needs of patients living with cerebral tumors and metastases: a retrospective analysis. *J Neurooncol*. 2012 Jul 1;108(3):527–34.
29. Goebel S, Stark AM, Kaup L, von Harscher M, Mehdorn HM. Distress in patients with newly diagnosed brain tumours. *Psycho-Oncology*. 2011;20(6):623–30.
30. Ford E, Catt S, Chalmers A, Fallowfield L. Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors. *Neuro-Oncology*. 2012 Apr 1;14(4):392–404.
31. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2014 Feb 1;40(1):102–8.
32. Janda M, Steginga S, Dunn J, Langbecker D, Walker D, Eakin E. Unmet supportive care needs and interest in services among patients with a brain tumour and their carers. *Patient Education and Counseling*. 2008 May 1;71(2):251–8.
33. Diamond EL, Prigerson HG, Correa DC, Reiner A, Panageas K, Kryza-Lacombe M, et al. Prognostic awareness, prognostic communication, and cognitive function in patients with malignant glioma. *Neuro-Oncology*. 2017 Oct 19;19(11):1532–41.
34. Diamond EL, Corner GW, De Rosa A, Breitbart W, Applebaum AJ. Prognostic awareness and communication of prognostic information in malignant glioma: a systematic review. *J Neurooncol*. 2014 Sep 1;119(2):227–34.
35. Lombardi G, Bergo E, Del Bianco P, Bellu L, Pambuku A, Caccese M, et al. Quality of Life Perception, Cognitive Function, and Psychological Status in a Real-world Population of Glioblastoma Patients Treated With Radiotherapy and Temozolomide: A Single-center Prospective Study. *American Journal of Clinical Oncology*. 2018 Dec;41(12):1263.

36. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, 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. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
37. Osoba D, Aaronson NK, Muller M, Sneeuw K, Hsu MA, Yung WKA, 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. 1996 Feb 1;5(1):139–50.
38. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983;67(6):361–70.
39. Grassi L, Johansen C, Annunziata MA, Capovilla E, Costantini A, Gritti P, et al. Screening for distress in cancer patients. Cancer. 2013;119(9):1714–21.
40. Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG, Lee JJ, Santos BB. Incidence of Neurologic Deficits and Rehabilitation of Patients with Brain Tumors. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2001 May;80(5):346.
41. Khan F, Amatya B, Ng L, Drummond K, Galea M. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015 [cited 2024 May 1];(8). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009509.pub3/full>
42. Geler-Kulcu D, Gulsen G, Buyukbaba E, Ozkan D. Functional recovery of patients with brain tumor or acute stroke after rehabilitation: A comparative study. Journal of Clinical Neuroscience. 2009 Jan 1;16(1):74–8.
43. 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 & Rehabilitation. 2006 Jul;85(7):568.
44. Bartolo M, Zucchella C, Pace A, Lanzetta G, Vecchione C, Bartolo M, et al. Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in inpatients with brain tumours. J Neurooncol. 2012 May 1;107(3):537–44.
45. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a *Lancet Oncology* Commission. The Lancet Oncology. 2018 Nov 1;19(11):e588–653.
46. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Rudà R, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. The Lancet Oncology. 2017 Jun 1;18(6):e330–40.

47. Zanetta M. DRG 553 del 30.04.18 Approvazione del percorso integrato di cura e supporto dello sviluppo della rete di cure palliative in età adulta [Internet]. [cited 2024 May 1]. Available from: <https://www.fedcp.org/cure-palliative/normative/regionali/drg-553-del-30-04-18-approvazione-del-percorso-integrato-di-cura-e-supporto-dello-sviluppo-della-rete-di-cure-palliative-in-eta-adulta>
48. 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-Oncology*. 2016 Feb 1;18(2):252–60.
49. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro-Oncology*. 2015 Apr 1;17(4):488–504.
50. Acquaye AA, Lin L, Vera-Bolanos E, Gilbert MR, Armstrong TS. Hope and mood changes throughout the primary brain tumor illness trajectory. *Neuro-Oncology*. 2016 Jan 1;18(1):119–25.
51. Alberta Health Services. Alberta Health Services. [cited 2024 May 1]. Alberta Health Services Clinical practice guidelines CNS. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx>
52. Roth P, Happold C, Weller M. Corticosteroid use in neuro-oncology: an update. *Neuro-Oncology Practice*. 2015 Mar 1;2(1):6–12.
53. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, Avila EK, Chen M, Kandula P, et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro-Oncology*. 2021 Nov;23(11):1835.
54. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro-Oncology*. 2012 Sep 1;14(suppl_4):iv73–80.
55. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 7;374(14):1344–55.
56. Webre C, Shonka N, Smith L, Liu D, Groot JD. PC or PCV, That Is the Question: Primary Anaplastic Oligodendroglial Tumors Treated with Procarbazine and CCNU With and Without Vincristine. *Anticancer Research*. 2015 Oct 1;35(10):5467–72.
57. Baumert BG, Hegi ME, Bent MJ van den, Deimling A von, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*. 2016 Nov 1;17(11):1521–32.
58. Mellinghoff Ingo K., van den Bent Martin J., Blumenthal Deborah T., Touat Mehdi, Peters Katherine B., Clarke Jennifer, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *New England Journal of Medicine*. 2023 Aug 16;389(7):589–601.



59. Buckner JC, Gesme D, O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, et al. Phase II Trial of Procarbazine, Lomustine, and Vincristine as Initial Therapy for Patients With Low-Grade Oligodendroglioma or Oligoastrocytoma: Efficacy and Associations With Chromosomal Abnormalities. JCO. 2003 Jan 15;21(2):251–5.
60. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II Trial of Temozolomide in Patients With Progressive Low-Grade Glioma. JCO. 2003 Feb 15;21(4):646–51.
61. Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. Annals of Oncology. 2003 Dec 1;14(12):1715–21.
62. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, et al. NOA-04 Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide. JCO. 2009 Dec 10;27(35):5874–80.
63. Lassman AB, Hoang-Xuan K, Polley MYC, Brandes AA, Cairncross JG, Kros JM, et al. Joint Final Report of EORTC 26951 and RTOG 9402: Phase III Trials With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy for Anaplastic Oligodendroglial Tumors. JCO. 2022 Aug 10;40(23):2539–45.
64. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, Giannini C, Galanis E, Brown PD, et al. CODEL: phase III study of RT, RT + TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. Neuro Oncol. 2021 Mar 25;23(3):457–67.
65. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, et al. PL3.3 Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. Neuro-Oncology. 2019 Sep 6;21(Supplement_3):iii3.
66. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. New England Journal of Medicine. 2005 Mar 10;352(10):987–96.
67. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. Neuro-Oncology. 2017 Aug 1;19(8):1119–26.
68. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated *MGMT* promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2019 Feb 16;393(10172):678–88.

69. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*. 2020 Aug 17;22(8):1073–113.
70. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, Eoli M, Rudà R, Faedi M, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):110–9.
71. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Sep;64(4):769–75.
72. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al. Temozolomide Versus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Recurrent High-Grade Glioma. *JCO*. 2010 Oct 20;28(30):4601–8.
73. Weller M, Tatabalai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res*. 2015 May 1;21(9):2057–64.
74. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 19;318(23):2306–16.
75. Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galldiks N, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 May 1];184. Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(23\)00201-3/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(23)00201-3/fulltext)
76. Rehman AA, Elmore KB, Mattei TA. The effects of alternating electric fields in glioblastoma: current evidence on therapeutic mechanisms and clinical outcomes". The effects of alternating electric fields in glioblastoma: current evidence on therapeutic mechanisms and clinical outcomes. *Neurosurg Focus*. 2015 Mar;38(3):E14. doi: 10.3171/2015.1.FOCUS14742. PMID: 25727223.)
77. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idhah A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in

Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial". JAMA. 2017 Dec 19;318(23):2306-2316. doi: 10.1001/jama.2017.18718. Erratum in: JAMA. 2018 May 1;319(17):1824. PMID: 29260225; PMCID: PMC5820703.)

78. Commissione per la valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari Toscana <http://www.regione.toscana.it/-/prodotti-hta> (last access 03/06/2024)

79. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma, The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. Neuro Oncol. 2016 Aug;18(8):1129-36. doi: 10.1093/neuonc/now102. Epub 2016 May 13. PMID: 27177573; PMCID: PMC4933490.

80. Scale valutazione RATEC.

81. Bartolo M, Soffietti R, Klein M. Neurorehabilitation in Neuro-Oncology, Springer 2019

82. Trimarchi, L.; Caruso, R.; Magon, G.; Odone, A.; Arrigoni, C. Clinical Pathways and Patient-Related outcomes in hospital-based settings: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.



ALLEGATI

ALLEGATO 1. CRITERI RANO GLIOMI DIFFUSI 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

ALLEGATO 2. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA SECONDO I CRITERI PET RANO 1.0

Measurable PET-positive disease		No measurable or non-measurable PET-positive disease
Progressive disease (PET-PD)	At least one of the following: $\geq 30\%$ increase in TBR_{max} of at least one target lesion $\geq 10\%$ increase in TBR_{mean} of at least one target lesion $\geq 40\%$ increase in PET volume of at least one target lesion Appearance of a new measurable PET-positive lesion or lesions	No appearance of a new measurable PET-positive lesion or lesions
Stable disease (PET-SD)	No definition of PET-PD, PET-PR, or PET-CR is fulfilled	No appearance of a new measurable PET-positive lesion or lesions
Partial response (PET-PR)	At least one of the following and no definition of PET-PD, PET-SD, or PET-CR is fulfilled (in the case of multiple lesions, each target lesion must fulfil at least one of these criteria): $\geq 30\%$ decrease in TBR_{max} in a target lesion or lesions $\geq 10\%$ decrease in TBR_{mean} in a target lesion or lesions $\geq 40\%$ decrease in PET volume in a target lesion or lesions; or Complete response of all target lesions but one, and no PET-PD or PET-SD definition is fulfilled	Not applicable
Complete response (PET-CR)	Complete disappearance of all PET-positive disease	Not applicable

RANO=Response Assessment in Neuro-Oncology. TBR=target-to-background ratio.

Table 2: Summary of the PET RANO 1.0 response criteria



ALLEGATO 3. TRATTAMENTI ONCOLOGICI ATTIVI PER I GLIOMI

A) SCHEMI TERAPEUTICI

Glioblastoma e Astrocitoma grado 4 IDH mutato

- **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:**
 - Regorafenib: 160mg/die dal giorno 1 al giorno 21, seguiti da 7 giorni di pausa terapeutica. Il ciclo si ripete ogni 28 giorni.
 - Fotemustina: induzione 80mg/m² giorno 1 ogni 15 giorni x 5 somministrazioni. Mantenimento: 80mg/m² giorno 1 ogni 28 giorni.
 - PC(V): Lomustina 110mg/m² giorno 1; Procarbазina 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 6-8 settimane x 4-6 cicli (la somministrazione della Vincristina può essere omessa per scarsa penetranza della barriera ematoencefalica e per elevata tossicità nel paziente adulto)
 - Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente (in particolare in pazienti con MGMT metilato)
 - Lomustina: 110mg/m² giorno 1 ogni 6 settimane

Astrocitoma Grado 3 (Anaplastico)

- **Prima Linea:** radioterapia seguita 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
 - PC(V): lomustina 110mg/m² giorno 1; Procarbазina 60mg/m² dal giorno 8 al giorno 21; Vincristina 1,4mg/m² (max 2 mg tot) giorni 8 e 29; il ciclo ogni 6-8 settimane per 4-6 cicli (la somministrazione della Vincristina può essere omessa per scarsa penetranza della barriera ematoencefalica e per elevata tossicità nel paziente adulto)
 - Temozolomide metronomico: 50mg/m²/die continuativamente (in particolare in pazienti con MGMT metilato)
 - Lomustina: 110mg/m² giorno 1 ogni 6 settimane

Oligodendroglioma Grado 3 (Anaplastico)

- **Prima Linea:** Radioterapia seguito da schema PC(V) x 6 cicli
- **Seconda Linea:**
 - Temozolomide: 150-200mg/m² dal giorno 1 al giorno 5 ogni 28 giorni
 - 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 diffusi di Basso Grado

- **Prima Linea:** Radioterapia seguita da schema PC(V) (vedi sopra)
- **Seconda Linea:**
 - Temozolomide: 150-200mg/m² dal giorno 1 al giorno 5 ogni 28 giorni
 - 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 *BRAF V600E* mutato

- Dabrafenib 300mg/die + Trametinib 2mg/die (inserito in AIFA 648) continuativamente

Glioma con fusione NTRK

- Larotrectinib 200mg/die continuativamente
- Entrectinib 600mg/die continuativamente



B) TRATTAMENTO DEI GLIOMI DIFFUSI DI BASSO GRADO:

Sono un gruppo di tumori del SNC altamente eterogeneo dal punto di vista clinico, istologico e molecolare e, secondo la classificazione WHO 2021, includono tutte le forme astrocitarie e oligodendrogliali di grado 1 e 2 con mutazione di IDH. 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 diffusi di basso grado ad "alto rischio" sono la presenza di almeno 3 delle seguenti caratteristiche: 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. I gliomi diffusi di basso grado hanno una tendenza a crescere lentamente e a virare in glioma ad alto grado. La mutazione dei geni *IDH1/IDH2* è un elemento caratterizzante questo sottogruppo di gliomi. Inoltre, anche lo stato di co-delezione dei cromosomi 1p e 19q risulta essere di fondamentale importanza in quanto la presenza della codelezione identifica le forme oligodendrogliali che hanno tassi di sopravvivenza superiori alla controparte astrocitaria.

Terapie adiuvanti che consistono nell'utilizzo della radioterapia e/o chemioterapia possono essere utilizzate per i gliomi diffusi "ad alto rischio" dopo la chirurgia. 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 la sopravvivenza libera da progressione (da 4,0 anni a 10,4 anni) e la sopravvivenza globale (da 7,8 anni a 13,3 anni) in maniera significativa rispetto alla sola radioterapia. La somministrazione della vincristina comporta importanti tossicità con aggiunta di dubbio beneficio clinico a causa della scarsa penetranza della barriera ematoencefalica; per tale ragione, seppur non esistano studi di confronto tra schema PC(V) con e senza vincristina, viene spesso omessa la sua somministrazione all'interno dello schema PC(V). Un successivo studio dell'EORTC di fase III ha randomizzato i pazienti con gliomi diffusi di basso grado ad alto rischio a ricevere la radioterapia o essere trattati con la sola temozolomide *dose-dense*; 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 la radioterapia potrebbe essere superiore in termini di *progression-free survival* in caso di *IDH* mutato e assenza codelezione 1p19q.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III INDIGO che ha valutato l'utilizzo di vorasidenib (*IDH-inhibitor*) verso placebo nei pazienti con glioma diffuso di basso grado *IDH* mutato a basso rischio, sottoposti a chirurgia come unico trattamento e candidabili secondo lo stato del rischio, a solo *follow-up* clinico e strumentale. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo sia nella sopravvivenza libera da progressione (27,7 mesi vs 11,1 mesi; HR 0.39; 95%CI 0.27 to 0.56; $p < 0.001$) che nel tempo al successivo intervento terapeutico (HR 0.26; IC 0,15-0,43) nei pazienti che ricevevano vorasidenib rispetto ai pazienti randomizzati a placebo: la probabilità di non ricevere il successivo intervento



terapeutico a 18 mesi è stata dell'85,6% nel gruppo vorasidenib, rispetto al 47,4% nel gruppo placebo; la stessa probabilità a 24 mesi, è stata rispettivamente dell'83,4% e del 27,0%. È in corso l'analisi da parte degli enti regolatori per valutare l'approvazione e le indicazioni terapeutiche per la prescrivibilità e rimborsabilità del farmaco.

Nei pazienti con gliomi diffusi di basso grado recidivati, può essere considerata un'eventuale nuova chirurgia, se appropriata, e/o un trattamento chemioterapico a base di nitrosuree o temozolomide o carboplatino.

In conclusione, il trattamento del paziente con glioma diffuso di basso grado rimane un trattamento che deve essere personalizzato, multicollegiale ed eseguito in centri di elevata esperienza, tenendo conto di fattori clinici, molecolari, radiologici e della qualità di vita. Nei gliomi che morfologicamente risultano avere caratteristiche di basso grado senza mutazione *IDH* (*IDH* WT) la diagnosi potrebbe anche essere quella di glioblastoma "molecolare" se presente almeno una tra le seguenti caratteristiche: amplificazione del gene codificante per EGFR, mutazione del promotore del gene *TERT* o presenza del guadagno di un cromosoma 7 aggiuntivo e della delezione completa del cromosoma 10. Questa nuova entità introdotta dalla classificazione WHO 2021 prende il nome "glioblastoma definito molecularmente" (*molecularly defined* GBM o *molecular* GBM). Queste entità riportano tassi di sopravvivenza simili al glioblastoma definito istologicamente e nettamente inferiori a quelli dei gliomi di basso grado propriamente detti e pertanto, allo stato attuale è raccomandabile lo stesso trattamento utilizzato per il glioblastoma.

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. È raccomandato l'utilizzo di tecniche in grado di erogare la RT con un ripido gradiente di dose quali IMRT standard o con metodiche rotazionali (VMAT, Tomoterapia, etc) o tecniche di precisione stereotassica (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.

c) GLIOMI DI GRADO 3 (oligodendroglioma anaplastico e astrocitoma anaplastico *IDH* mutato)

La nuova classificazione WHO 2021 identifica i gliomi di grado 3 (precedentemente denominati come "anaplastici") con gli astrocitomi *IDH* mutati e gli oligodendrogliomi di grado 3 *IDH*-mutati. Nello studio NOA-04 (62), 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 eseguivano radioterapia. 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 con codelezione di 1p/19q. Lo studio di fase III CODEL, ha randomizzato pazienti con oligodendroglioma 1p/19q co-deletoad essere trattati con radioterapia seguita da PCV o radioterapia più temozolomide. Al momento sono stati pubblicati i risultati del disegno iniziale dello studio che ha confrontato la radioterapia da sola (arm A) verso radioterapia+ temozolomide concomitante e di mantenimento (arm B) verso temozolomide da sola (arm C). I pazienti trattati con sola temozolomide (arm C) hanno dimostrato avere una peggiore PFS rispetto a quelli trattati con radioterapia (arm A e arm B) (HR 3,12; IC95% 1,26-7,69; p=0,014). Non disponibili ancora i risultati del confronto radioterapia seguita da PCV verso radioterapia più temozolomide.

Riguardo invece gli astrocitomi di grado 3 senza co-delezione 1p/19q, lo studio di fase III EORTC 26053-22054 (CATNON) ha valutato l'efficacia della temozolomide concomitante e/o adiuvante alla RT. Dai risultati (65) è emerso che l'uso della temozolomide di mantenimento (82.3 months [95% CI 67.2-116.6]) e non quella concomitante alla radioterapia (66.9 months [95% CI 45.7-82.3]) è associata ad un aumento della sopravvivenza.

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 la radioterapia. Le tecniche raccomandate sono la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) standard o con metodiche rotazionali (VMAT, Tomoterapia, etc) o tecniche di precisione stereotassica (SRT).

- **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.

D) TRATTAMENTO DEL GLIOBLASTOMA o ASTROCITOMA GRADO 4 IDH MUTATO

Tra i tumori primitivi del 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 e predittivo 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 6 cicli di temozolomide di mantenimento, sebbene non sia stato dimostrato un impatto sulla sopravvivenza globale (OS) ma solo sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS). Nel 2019 è stato pubblicato uno studio randomizzato di fase III che ha valutato l'utilizzo di lomustina+temozolomide+radioterapia (trattamento sperimentale) verso trattamento standard radioterapia+temozolomide concomitante e di mantenimento (trattamento standard) nei pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi che presentavano la metilazione del promotore di MGMT. Per quanto i risultati in termini di sopravvivenza globale mostrino un vantaggio del trattamento sperimentale (48,1 mesi vs 31,4 mesi; $p = 0,0461$). I risultati di questo studio vanno valutati in maniera critica in quanto non presente il dato della sopravvivenza globale a 2 anni (dichiarato come *end-point* principale) e la limitata numerosità campionaria per uno studio di fase III (141 pazienti arruolati).

Riguardo la **popolazione anziana**, 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 dell'iter terapeutico da intraprendere. In effetti in casi selezionati di pazienti con età superiore a 65 anni potrebbe essere presa in considerazione anche una radioterapia standard 60Gy sulla base della valutazione geriatrica multidimensionale. 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*).

In presenza di recidiva, una seconda chirurgia o una re-irradiazione possono essere presi in considerazione in pazienti selezionati dopo discussione multidisciplinare. Il trattamento sistemico resta la scelta più frequente. In casi di pazienti con performance status particolarmente deteriorato, la sola terapia palliativo-sintomatica può essere considerata una valida alternativa. Nel 2019 lo studio REGOMA ha valutato l'utilizzo di regorafenib verso la lomustina nei pazienti con prima recidiva di glioblastoma. Questo studio ha dimostrato una sopravvivenza globale statisticamente superiore nei pazienti trattati con regorafenib (7,4 mesi [IC95% 5,8-12,0]) rispetto a quelli trattati con lomustina (5,6 mesi [IC95% 4,7-7,3]) con percentuali di sopravvivenza a 12 mesi rispettivamente del 38,9% (IC95% 26,6-51,0) e 15,0% (IC95% 7,4-25,1). Sulla scorta di questi dati, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inserito il regorafenib nell'elenco dei farmaci a dispensazione SSN istituito ai sensi della legge 648/96 per l'utilizzo nei pazienti con recidiva di glioblastoma.

Alternative terapeutiche che possono essere prese in considerazione sono un trattamento a base di nitrosuree (schema PC(V), fotemustina, Lomustina in monoterapia, *rechallenge* con temzolomide) oltre che, dove possibile, l'inclusione del paziente in sperimentazioni cliniche.

L'entità "Astrocitoma di grado 4 *IDH* mutato" è stato introdotto con la classificazione WHO 2021. Infatti, ad oggi, non esistono ancora studi dedicati esclusivamente al trattamento di questo sottogruppo di gliomi di alto grado e pertanto viene utilizzato lo stesso trattamento del glioblastoma *IDH* *wildtype*.

- **RADIOTERAPIA NEL GLIOBLASTOMA/ASTROCITOMA IDH MUTATO GRADO 4**

La dose di radioterapia considerata ottimale è di 60 Gy, con frazionamento giornaliero di 2 Gy, in 6 settimane. È previsto un unico tempo di erogazione, secondo le linee guida ESTRO-EANO. 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 (raccomandabile entro 72 ore dopo l'asportazione chirurgica) 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*. Il GTV sarà la cavità chirurgica, se sottoposto ad exeresi, e tutte le aree che assumono contrasto alla RM T1, post-chirurgica, senza inclusione dell'edema. Non è necessario includere tutte le aree T2/FLAIR, a meno che non ci sia il sospetto di malattia e il margine per il CTV sarà di 0-15 mm. I margini saranno ridotti su barriere anatomiche come la teca cranica (= mm, co finestra per osso). Ventricolo (5 mm), falce (0 mm), tentorio cerebellare (0 mm), vie ottiche e chiasma e tronco (0 mm). Non è richiesta la riduzione del margine verso il corpo calloso, peduncolo cerebrale e cerebellare mentre il CTV deriva dall'espansione del GTV con un margine di 1,5 cm, in tutte le direzioni. Va comunque segnalato che margini <1 cm non sembra aumentino 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 mm. Anche la PET con aminoacidi può essere utile per la definizione del GTV poiché è in grado di identificare l'estensione dei margini della lesione oltre le aree di *enhancement* della MR con gadolinio. È raccomandato l'utilizzo di tecniche in grado di erogare la RT con un ripido gradiente di dose come IMRT standard o con metodiche rotazionali (VMAT, Tomoterapia, etc) o tecniche di precisione stereotassica (SRT). La 3D-CRT rappresenta lo standard minimo da riservare a bersagli non in prossimità delle strutture critiche.

- TUMOR-TREATING FIELDS:

Il *Tumor-Treating Fields* (TTF) è un *device* che produce campi elettrici a bassa intensità e frequenza intermedia con lo scopo di inibire la proliferazione delle cellule tumorali del glioblastoma/astrocitoma IDH mutato grado 4.

Il device TTF è costituito da un dispositivo portatile e leggero, alimentato da un adattatore di rete e da una batteria ricaricabile. È progettato per indirizzare il campo elettrico verso il tumore attraverso quattro arrays (sistema di elettrodi) posizionati direttamente sul cuoio capelluto, che indirizzano i TTFs al tumore cerebrale.

I campi elettrici alternati (AEF), noti anche come campi di trattamento del tumore (TTF), rappresentano una nuova opzione di trattamento per il glioblastoma/astrocitoma IDH mutato grado 4, differenziandosi categoricamente dagli approcci chirurgici, chemioterapici e radioterapici tradizionali. Gli AEF sono trasmessi al tumore attraverso elettrodi di superficie usa e getta, applicati sulla pelle con un idrogel conduttore. Questi elettrodi vengono posizionati dopo una mappatura della testa con una serie di immagini di risonanza magnetica, e gli AEF vengono applicati continuamente per un periodo prolungato, di almeno 4 settimane.

Il meccanismo d'azione degli AEF non è ancora completamente compreso, ma si ritiene che agiscano sui microtubuli, componenti del citoscheletro essenziali per la divisione cellulare. Gli AEF interferiscono con la polimerizzazione dei microtubuli, interrompendo la formazione dell'apparato del fuso mitotico e prolungando il processo mitotico.

ANALISI DELLA LETTERATURA DATI EFFICACIA E SICUREZZA

È stato eseguito uno studio clinico randomizzato per valutare l'efficacia dell'aggiunta di campi di trattamento tumorale *Tumor Treating Fields* alla chemioterapia di mantenimento con temozolomide nel trattamento del glioblastoma/astrocitoma IDH mutato grado 4. (*Stupp R, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Dec 19;318(23):2306-2316.*

Lo studio ha coinvolto 695 pazienti con glioblastoma/astrocitoma IDH mutato grado 4. di nuova diagnosi, sottoposti a resezione chirurgica completa o quasi completa o biopsia seguita da radioterapia e chemioterapia secondo schedula standard. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TTFs e chemioterapia di mantenimento con temozolomide (braccio TTFs) o solo chemioterapia di mantenimento con temozolomide (braccio temozolomide). I risultati dello studio hanno mostrato che l'aggiunta di TTFs alla chemioterapia di mantenimento con temozolomide ha portato a un significativo miglioramento della sopravvivenza globale e del tempo libero da progressione (PFS). I pazienti nel braccio TTFs avevano una PFS mediana di 6,7 mesi (vedi Figura 2), rispetto a 4 mesi per i pazienti nel braccio temozolomide (HR = 0,63; IC al 95%, 0,52-0,76; p < 0,001). I pazienti nel braccio TTFs avevano un OS mediana di 20,9 mesi, rispetto a 16 mesi per i pazienti nel braccio temozolomide (HR = 0,67; IC al 95%, 0,53-0,76; p < 0,001). Il dispositivo potrà essere utilizzato fino alla progressione di malattia che, da dati di letteratura, corrisponde ad una mediana di 6.7mesi.

Figura 2. Sintesi dei risultati dello studio clinico che ha valutato l'aggiunta di campi di trattamento tumorale TTF alla chemioterapia di mantenimento con temozolomide nel trattamento del glioblastoma.

Sintesi dei risultati:

OPTUNE rispetto a NESSUNA TECNOLOGIA per TRATTAMENTO GLIOMA DI GRADO 4

Paziente o popolazione: TRATTAMENTO GLIOMA DI GRADO 4
Setting: TUMORI ENCEFALO
Intervento: OPTUNE
Confronto: NESSUNA TECNOLOGIA

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studii)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con NESSUNA TECNOLOGIA	Rischio con OPTUNE				
PROG FREE SURV (PFS) valutato con: mesi follow up: mediana 40 mesi	Moderata		HR 0.63 (0.52 a 0.76) [PROG FREE SURV]	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	I pazienti nel braccio TTFields avevano una PFS mediana di 6,7 mesi, rispetto a 4 mesi per i pazienti nel braccio temozolomide (HR = 0.63; IC al 95%: 0.52-0.76; p < 0.001).
	500 per 1.000	354 per 1.000 (303 a 410)				
OVERALL SURVIVAL (OS) valutato con: mesi follow up: mediana 40 mesi	Moderata		HR 0.67 (0.53 a 0.76) [OVERALL SURVIVAL]	695 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	I pazienti nel braccio TTFields avevano un OS mediana di 20,9 mesi, rispetto a 16 mesi per i pazienti nel braccio temozolomide (HR = 0.67; IC al 95%: 0.53-0.76; p < 0.001). L'aggiunta di TTFields ha anche portato a un significativo miglioramento della sopravvivenza progression-free (PFS).
	400 per 1.000	290 per 1.000 (237 a 322)				

- Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

La valutazione delle qualità delle prove secondo il GRADE Working Group

Qualità Alta: Siamo molto fiduciosi che l'effetto reale sia vicino a quello dell'effetto stimato

Qualità Moderata: Siamo moderatamente fiduciosi nella stima effetto: l'effetto reale può essere vicino all'effetto stimato, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso

Qualità Basso: la nostra fiducia nella stima effetto è limitata: l'effetto reale può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato

Qualità Molto Basso : Abbiamo pochissima fiducia nella stima dell'effetto: l'effetto reale è probabile che sia sostanzialmente differente da quello stimato.



ANALISI FARMACOECONOMICA

È stato pubblicato uno studio di costo efficacia utilizzando un modello di Markov a tre stati di salute (Bernard-Arnoux F et al. “Cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma”. Neuro Oncol. 2016 Aug;18(8):1129-36).

I risultati mostrano che l'aggiunta del dispositivo TTF alla terapia standard aumenta l'aspettativa di vita di 4,08 mesi (0.34 anni di vita guadagnati - LYG) ad un costo di 185.476 euro per paziente. L'ICER è pari a 596.411 per anno di vita guadagnato, valore molto più alto della soglia convenzionalmente accettata anche in caso di malattie rare; con questo valore di ICER, il dispositivo non è costo-efficace. Secondo gli autori, al prezzo di 21.000 euro al mese, la tecnologia TTF è uno dei dispositivi medici più costosi e sarebbe necessario ridurre il prezzo a 3.000 euro al mese per ottenere un ICER accettabile.

POPOLAZIONE TARGET NELLA REGIONE VENETO

Considerando la popolazione residente in Regione Veneto tra i 18 e gli 80 anni, applicando l'incidenza del glioma di grado 4 (3/100.000 abitanti) è possibile stimare che ci siano circa 111 pazienti con glioma di grado 4 di nuova diagnosi all'anno. Applicando gli stessi criteri di inclusione e di esclusione utilizzati nello studio randomizzato, risulterebbero 67 pazienti/anno in Veneto.

Nell'ambito del Coordinamento Regionale delle Attività Oncologiche è stato individuato un gruppo di lavoro formato dai coordinatori dei Gruppi oncologici multidisciplinari neurologici regionali (oncologi, neurochirurghi, radioterapisti) allo scopo di individuare i pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare di questo trattamento, analizzando le variabili a maggior impatto prognostico. Il numero di pazienti stimato, applicando queste valutazioni, oscilla tra i 18 - 20 / anno.

CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

I **criteri di inclusione ed esclusione** definiti dal Gruppo di Lavoro sono riportati di seguito:

- Resezione parziale o totale della lesione* (la sola biopsia è considerata un criterio di esclusione)
- Diagnosi istologica-molecolare di glioblastoma/astrocitoma IDH mutato grado 4

- Trattamento precedente di combinazione con RT 60Gy+TMZ
- Utilizzo della temozolomide di mantenimento in associazione a TTFields
- No progressione (RANO) alla RM cerebrale con e senza mdc eseguita nel post radioterapia (2-3 settimane dalla fine della RT)
- ECOG PS 0-1 (KPS 100-80) (l'impatto del TTF sui pazienti con ECOG PS 0-1 è maggiore rispetto ai pazienti con ECOG PS 2 (KPS 70-60) (+5.5ms vs +3.9ms))*
- Presenza di caregivers disponibili nell'assistenza del paziente al trattamento*
- Desametasone ≤ 4 mg/die a 3 settimane dalla fine della RT*
- MGMT metilato* (il 30-40% dei GBM sono metilati): l'impatto dei TTF sui metilati è maggiore dei non metilati (+10.4ms Vs +2.2ms)
- Inclusione dei soli pazienti di prima diagnosi*;
- Forte motivazione psicologica del paziente*.

*non presente come criterio di inclusione nello studio di *Stupp et al 2017*.

POSODOLOGIA

- Fase concomitante: radioterapia + TMZ (durata 6 settimane)
- 1 mese di pausa
- Fase di mantenimento: TMZ per 6-12 mesi

L'associazione del TTF deve essere iniziata con la Fase di mantenimento fino a progressione di malattia (crieri RANO) e non oltre i 2 anni (come da studio clinico)



VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DI SPESA ANNUALE

L'impatto di spesa è stato calcolato sui 18-20 casi preventivati, ad un costo mensile proposto dalla Azienda produttrice pari a 21.840 € (4% di IVA inclusa).

Il costo totale stimato per trattare 20 pazienti con TTFields per un anno è di 2.926.560 euro. L'analisi dell'impatto di spesa mostra che l'implementazione di TTFields per 20 pazienti con glioblastoma comporterebbe un costo significativo.

Costo mensile (iva 4% inclusa)	21.840	euro		
numero mediano di utilizzo	6,7	mesi		
spesa mediana a pz ipotizzata	146.328	euro		
numero pz ipotizzati	da	18	a	20
spesa annua da	2.633.904	euro		
spesa annua a	2.926.560	euro		
	DA euro			A euro
Stima spesa annuale TTF	2.633.904			2.926.560



PERCORSO PRESCRITTIVO E MONITORAGGIO NELLA REGIONE DEL VENETO

La richiesta di valutazione ai fini della prescrizione ed erogazione del dispositivo medico, in una fase di prima applicazione esclusivamente per i pazienti residenti in Veneto, sarà effettuata presso i Centri di Riferimento di Padova e Verona (IOV e AOVR) (meeting.neuro@iov.veneto.it, grinov@aovr.veneto.it).

A questo scopo, è stata predisposta un'apposita scheda di richiesta di accesso al trattamento che l'oncologo che ha in carico il paziente dovrà compilare. Lo stesso iter dovrà essere seguito anche per i pazienti in carico presso i due Centri di Riferimento IOV e AOVR. Spetterà ai GOM dei Centri IOV e AOVR prendere in carico la richiesta e verificare il rispetto dei criteri di selezione previsti.

In caso di inizio del trattamento il paziente dovrà essere rivalutato tramite RMN cerebrale con mdc ogni 2 mesi presso la stessa Azienda ULSS che ha in carico il paziente. La rivalutazione deve comprendere, oltre alla valutazione degli esiti, anche un monitoraggio aggiuntivo con *focus sulla compliance* e le reazioni avverse. Al fine di raccogliere il dato, è stata predisposta anche una scheda di fine del trattamento, che dovrà essere inviata al Centro che ha verificato e approvato la richiesta di trattamento pervenuta dall'Azienda ULSS che ha in carico il paziente.

SCHEMA DI VALUTAZIONE AI FINI DELLA PRESCRIZIONE DI OPTUNE (NovoTTF-200A)

Tumor-Treating Fields (TTF) dispositivo medico [Optune (NovoTTF-200A)]

Indicazione device

Optune (NovoTTF-200A) è indicato per il trattamento del glioblastoma/astrocitoma IDH mutato grado 4 di recente diagnosi dopo chirurgia e radiochemioterapia adiuvante in combinazione con temozolomide di mantenimento.

1.	Medico Prescrittore	
2.	Centro Prescrittore/Erogatore (U.O.C. Oncologia – Nome Ospedale – Nome AULSS/Azienda Ospedaliera/IOV)	
3.	Recapito e-mail:	
4.	Recapito telefonico:	
5.	Cognome e Nome del Paziente:	
6.	Data di Nascita:	
7.	Diagnosi	☐ Glioblastoma IDH wild-type/Astrocitoma IDH mutato grado 4 radiochemioterapia adiuvante
8.	Malattia di prima diagnosi	☐ Sì ☐ No (non eleggibile)
9.	Tipo di chirurgia eseguita	☐ Unicamente biopsia (non eleggibile) ☐ Resezione parziale o completa
10.	Trattamento precedente post-chirurgico di combinazione con radioterapia 60Gy + temozolomide	☐ Sì ☐ No (non eleggibile)
11.	Previsto utilizzo della temozolomide di mantenimento in associazione a TTF	☐ Sì ☐ No (non eleggibile)
12.	Comparazione (criteri RANO) della RM cerebrale con mdc eseguita nel post-radioterapia (circa 2-3 settimane dalla fine della radioterapia) rispetto all'imaging post-chirurgico	☐ Risposta ☐ Stabilità ☐ Progressione (non eleggibile)
13.	ECOG PS 0-1 (KPS 100-80) a 3 settimane dalla fine della RT	☐ Sì ☐ No (non eleggibile)



14.	Presenza di caregivers disponibili nell'assistenza del paziente al trattamento	☐ Sì ☐ No (non eleggibile)
15.	Desametasone ≤ 4 mg/die a 3 settimane dalla fine della radioterapia	☐ Sì ☐ No (non eleggibile)
16.	Stato di metilazione del gene MGMT	☐ Metilato (se pirosequenziamento metilazione $>7\%$) ☐ Non metilato (non eleggibile)
17.	Forte motivazione psicologica del paziente	☐ Sì ☐ No (non eleggibile)
18.	Il gruppo multidisciplinare dedicato di: ○ Centro di Padova (IOV, meeting.neuro@iov.veneto.it) ○ Verona (AOVR, grinov@aovr.veneto.it)	Parere positivo: ☐ Sì ☐ No (non eleggibile) In data _____
Il prescrittore Dott./Prof. _____ si assume la responsabilità in merito alla veridicità delle informazioni.		

Data _____

Timbro e Firma
Medico Prescrittore

Data _____

Timbro e Firma
Coordinatore del GOM

La presente scheda, nel rispetto della normativa *privacy*, dovrà essere inviata anche all'UVA DM dell'Azienda ULSS di residenza del paziente e all'UVA DM del centro prescrittore qualora non coincidano.



SCHEDA DI FINE TRATTAMENTO (FT) – OPTUNE (NovoTTF-200A)

Indicazione device	Optune (NovoTTF-200A) è indicato per il trattamento del glioblastoma/astrocitoma IDH mutato grado 4 di recente diagnosi dopo chirurgia e radiochemioterapia adiuvante in combinazione con temozolomide di mantenimento.		
Dati paziente (Nome, Cognome e Data di nascita)			
Data di FT	 / /	Progressione	Progressione avvenuta in data Specificare tossicità e grado (CTCAE v 5.0)
Causa del FT	Tossicità		
	Decisione del Paziente		
	Decesso		
	Altro		Specificare: _____
Se deceduto: Data del decesso	 / /		

Prof. Dr. _____
Ospedale: _____

Firma _____ Data _____



ACQUISTO DEL DISPOSITIVO MEDICO

Nelle more della piena attivazione del percorso di valutazione regionale centralizzata di HTA dei dispositivi medici, previsto dalla DGR n. 967 del 6 luglio 2018, l'autorizzazione all'acquisto verrà rilasciata dalle UVA DM aziendali tramite una valutazione congiunta dei casi tra la UVA DM dell'Azienda ULSS di residenza del paziente e la UVA DM del centro prescrittore qualora queste non coincidano. Il costo del dispositivo, acquistabile previo parere favorevole di entrambe le UVA DM, è sostenuto dall'Azienda ULSS di residenza del paziente.

Le Aziende ULSS di residenza del paziente, prima di procedere con l'acquisizione, tenuto conto del rapporto costo/beneficio, non sostenuto favorevolmente al momento dalle evidenze disponibili e della incertezza della durata del trattamento, propongono all'Azienda produttrice del dispositivo di condurre uno studio *for profit* osservazionale ambispettico con *end-point* principale PFS, con fornitura gratuita del dispositivo medico da parte della Azienda.

In alternativa, l'azienda sanitaria negozia con l'azienda produttrice del DM un contratto di acquisto che prevede una compartecipazione del rischio (MEA) sotto forma di rimborso condizionato agli esiti clinici o in alternativa un *capping* per garantire una spesa massima per paziente. A titolo esemplificativo si suggeriscono le seguenti modalità:

- *Payment By Results* = nota di credito del 100% della spesa sostenuta per tutti i pazienti che progrediscono prima dei 200 giorni, pari a 6.7 mesi;
- *Capping* = fornitura gratuita del dispositivo per tutti mesi successivi al decimo mese di trattamento;
- *Success Fee* = pagamento dell'innovazione da parte dell'azienda sanitaria solo per i mesi successivi al *target* previsto, ovvero a partire dal settimo mese.



ALLEGATO 4. FOLLOW UP ONCOLOGICO (AIOM 2023 TUMORI CEREBRALI)

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

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

1° anno			Anni successivi	
	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).

Schema riassuntivo del timing di follow-up per i tumori gliali

Nonostante la MRI con contrasto abbia limitata capacità nel distinguere la neoplasia dagli effetti del trattamento chemioradioterapico (a causa di rottura di barriera per esempio) 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).



ALLEGATO 5. CRITERI RANO PER GLIOMI ALTO GRADO

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



ALLEGATO 5BIS. CRITERI RANO 2.0 PER GLIOMI DI ALTO E BASSO GRADO

Target Lesion (Target Lesion)	New Measureable Disease	Measuring in or Non-measurable disease		Clinical Status	Immunohistochemical Use	Stability Score	Overall Response Status
		Measurable (g)	Non-measurable (g)				
1. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No*	None	Preliminary CR
2. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	Confirmed CR
3. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
4. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
5. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	Yes	Yes	SD or LG
6. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No*	None	Preliminary CR
7. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	Confirmed LG
8. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	LG
9. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
10. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No*	None	SD or LG
11. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
12. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
13. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
14. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
15. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
16. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
17. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
18. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
19. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*
20. Target Lesion (Target Lesion)	Measurable (g)	Measurable (g)	Non-measurable (g)	Stable/Improved	No	None	PD*

NOTE: For patients who have both enhancing and non-enhancing lesions evaluated, CR and PR for either contrast-enhancing or T2/FLAIR lesions must be accompanied by at least SD in the other lesions. PD in either contrast-enhancing or T2/FLAIR lesions will qualify as progression, regardless of the response in the other lesions.

Abbreviations: CR, complete response; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; MRI, magnetic resonance imaging; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease

*Contrast-enhancing or non-contrast-enhancing lesion(s) or both depending on the criteria used.

*Contrast-enhancing or non-contrast-enhancing lesion(s) or both depending on the criteria used.

*None or physiologic replacement doses.

*New sites of measurable disease constitute PD in the case of no measurable disease at baseline or best response. If confirmation scans are required, new sites are added to the sum of bidimensional products or total lesion volume. The new lesion will be considered PD if confirmed by a subsequent scan ≥ 4 weeks later exhibiting $\geq 25\%$ increase in sum of products of perpendicular diameters or $\geq 40\%$ increase in total volume of enhancing lesions relative to the scan first illustrating new measurable disease.

*Progression of non-measurable lesions occurs when lesions that are not measurable become measurable (10×10 mm). Non-target lesions qualify for progression if there is $\geq 25\%$ increase in area or $\geq 40\%$ increase in volume. For both non-measurable and non-target lesions, the increase should be added to the sum of the target lesions together with the non-measurable or non-target lesion(s).

*Increase in volume of products of perpendicular diameters or $\geq 40\%$ increase in volume of the target lesions together with the non-measurable or non-target lesion(s).

*Increase in corticosteroid dose alone, in the absence of clinical deterioration related to tumor, will not be used as a determinant of progression. Patients with stable imaging studies whose corticosteroid dose was increased for reasons other than clinical deterioration related to tumor or do not qualify for SD or progression. They should be observed closely. If their corticosteroid dose can be reduced back to baseline, they will be considered as having SD, if further clinical deterioration related to tumor or becomes apparent, they will be considered to have progression. The date of progression should be the first time point at which corticosteroid increase was necessary.

*Only relevant when confirmation of progression is required.

*PD if no confirmation of progression required, preliminary PD if confirmation of progression required. If next scan shows CD/PR/CR, then progression is not confirmed and the previous scan showing preliminary PD is noted as pseudo-progression and the patient continued on therapy. The original MRI showing preliminary PD or the second scan, depending on which scan has the smallest sum of the products of the perpendicular diameters or volume, will serve as the baseline for future comparison.



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 < 5 kg 1: sconosciuta 2: riduzione tra 1 e 5 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 (amnestico) Se sospetto, ritardare compilazione a dopo invito 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	0: sì 1: no	
P In confronto alle altre persone della stessa età, come considera 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, 155, 2008

PSICOLOGO: _____

ALLEGATO 6. G8

Allegato A al Decreto n. 106 del 21 LUG. 2025

ALLEGATO 7. VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE DEL
PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO
SCHEDE DI VALUTAZIONE

PAZIENTE

Cognome

Nome

Data di Nascita

Telefono

Numero di cartella clinica

Prima scheda

Durante trattamento

Follow-up

DATA DELL'INTERVISTA

ORA DI INIZIO

ORA FINE

INTERVISTATORE

Cognome e Nome

Firma





SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

DATI ANAGRAFICI

(cognome) _____ Nome _____

Data di nascita _____ Sesso: M ☐ F ☐

Indirizzo: _____

Numero di telefono: _____

Persona a cui fare riferimento: _____ tel. _____

DATI SOCIO ECONOMICI

Scolarità: _____

☐ Laurea o equivalente
☐ Scuola media superiore
☐ Scuola media inferiore
☐ Licenza elementare
☐ Alfabeto senza licenza
☐ Analfabeta

Professione: _____

Professione del coniuge _____

Con quante persone vive? ☐ Vive solo ☐ In famiglia (numero di persone: _____)

☐ Paziente istituzionalizzato

DIAGNOSI RIFERITA DAL PAZIENTE: _____

DIAGNOSI ISTOLOGICA: _____

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:
Ragginge 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'ALIMENTARSI:
Si alimenta senza assistenza (tranne un aiuto nel tagliare la carne o nell'imbuttare 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.



SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

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
- Compone pochi numeri ben conosciuti
- Risponde al telefono ma non compone i numeri
- Non usa il telefono

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

PREPARAZIONE DEL CIBO:
- Progetta, prepara e si serve autonomamente pasti confezionati
- Prepara pasti confezionati se gli ingredienti gli vengono preparati
- Si riscalda, prepara e si serve i pasti, o si serve i pasti ma non osserva una dieta appropriata
- Deve ricevere i pasti preparati e serviti

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

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

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

RESPONSABILITÀ PER I TRATTAMENTI TERAPEUTICI:
- Assume le medicine attenendosi ai tempi e alle dosi corrette
- Assume le medicine con coscienza se gli vengono preparate nelle dosi corrette in anticipo
- Non può assumersene la responsabilità

GESTIONE DEL DENARO:
- È 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
- È in grado di gestire le piccole spese, ma ha bisogno di aiuto per gli acquisti importanti o per le operazioni bancarie
- Incapace di gestire il proprio denaro

PUNTEGGIO TOTALE: ☐ / 8

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



SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

Valutazione della Depressione Geriatrica (GDS) *

☐	(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

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

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) *



SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

Allegato A al Decreto n. 06 del 21 LUG. 2025

pag. 110/132

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 3

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

0-1
0-1
0-1
0-1
Punteggio 3

LINGUAGGIO (0-9)

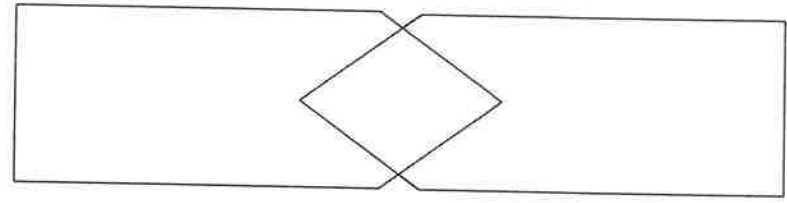
.....
.....
.....
.....
Punteggio 3

*Folstein Marshall F., Folstein Susan E., McHugh Paul R., "Afin 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

Punteggio _____ 9
PUNTEGGIO TOTALE
grezzo _____ 30
ponderato _____ 30

SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

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



- Produzione di un disegno 0-1



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

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

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

* 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

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

SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE *
(se si già somministrato MMSE allora solo domande n. 7-8-9) SEGNALE GLI ERRORI

SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

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 media braccio (MAC) in cm	0	MAC= 21	0,5	MAC= 22	1	MAC= 22	1	MAC= 22	1	MAC= 22
3) Circonferenza polsaccio (CC) in cm	0	CC= 31	1	CC= 31	1	CC= 31	1	CC= 31	1	CC= 31
4) Perdita recente di peso (ultimi 3 mesi)	0	3 Kg	1	non nota	1	non nota	1	tra 1-3 Kg	2	non perdita

B) Valutazione Generale

5) Vive indipendentemente?	0= no	1= si	1= si	1= si
6) Assume più di 3 farmaci die?	0= si	1= no	1= no	1= no
7) Ha sofferto di stress psicologici o malattie acute? (ultimi 3 mesi)	0= si	1= no	1= no	1= no
8) Mobilità	0	1	1	1
9) Problemi neuropsicologici?	0	1	1	1
10) Piaghe da decubito	0= si	1= no	1= no	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? SI NO	1 o 2 volte a settimana uova o legumi? SI NO	Altagia tutti i giorni carne o pesce? SI NO	1	2	3
13) Consuma almeno 2 volte al giorno frutta o verdura?	0= no	1= si	1= si	1	2	3
14) L'appetito si è ridotto negli ultimi 3 mesi per vari motivi?	0	1	1	1	2	3
15) Quanti liquidi assume al giorno?	0	1	1	1	2	3
16) Come mangia?	0	1	1	1	2	3

D) Autovalutazione

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

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



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

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

Numero TOTALE di comorbidità:

1. Cardiologico	1	2	3	4	5
2. Ipertensione arteriosa (severità)	1	2	3	4	5
3. Vascolare, linfatico, emipoiectico	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, ernia	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

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

SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

COGNOME e NOME _____

DATA _____

RIEPILOGO VGM/MIPI

ETA': _____	ADL: _____	GDS: _____	SPMSQ: _____	ANAMNESI SOCIALE familiare disponibile per assistenza assidua: _____ ☐ Con chi vive: ☐ Solo ☐ In famiglia ☐ In istituto		Comorbidità 1: _____ grado(1-5) 2: _____ grado 3: _____ grado 4: _____ grado 5: _____ grado 6: _____ grado 7: _____ grado	Indice di comorbidità= _____	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 ☐ VULNERABILE ☐ FRAIL

SCORE FINALE MPI: _____





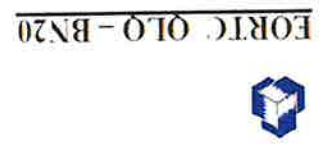
ITALIAN

Allegato A al Decreto n. 106 del 21 LUG. 2025

pag. 116/132

ALLEGATO 8. EORTC QLQ- 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'	Parzialmente	Molto
31	1	2	3
32	1	2	3
33	1	2	3
34	1	2	3
35	1	2	3
36	1	2	3
37	1	2	3
38	1	2	3
39	1	2	3
40	1	2	3
41	1	2	3
42	1	2	3
43	1	2	3
44	1	2	3
45	1	2	3
46	1	2	3
47	1	2	3
48	1	2	3
49	1	2	3
50	1	2	3

© Copyright 1994 EORTC Quality of Life Group. EORTC Gruppo di studio sulla qualità della vita. Tutti i diritti riservati

(con questo questionario verranno 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)

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)



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

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

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

	No	Tn	Parec-	Moltis-		No	Tn	Parec-	Moltis-
1. Ha difficoltà nel fare lavori faticosi, come sollevare una borsa della spesa pesante o una valigia?	1	2	3	4		1	2	3	4
2. Ha difficoltà nel fare una lunga passeggiata?	1	2	3	4		1	2	3	4
3. Ha difficoltà nel fare una breve passeggiata fuori casa?	1	2	3	4		1	2	3	4
4. Ha bisogno di stare a letto o su una sedia durante il giorno?	1	2	3	4		1	2	3	4
5. Ha bisogno di aiuto per mangiare, vestirsi, lavarsi o andare in bagno?	1	2	3	4		1	2	3	4

Durante gli ultimi sette giorni:

	No	Tn	Parec-	Moltis-		No	Tn	Parec-	Moltis-
6. Ha avuto limitazioni nel fare il Suo lavoro o i lavori di casa?	1	2	3	4		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		1	2	3	4
8. Le è mancato il fiato?	1	2	3	4		1	2	3	4
9. Ha avuto dolore?	1	2	3	4		1	2	3	4
10. Ha avuto bisogno di riposo?	1	2	3	4		1	2	3	4
11. Ha avuto difficoltà a dormire?	1	2	3	4		1	2	3	4
12. Ha sentito debolezza?	1	2	3	4		1	2	3	4
13. Le è mancato l'appetito?	1	2	3	4		1	2	3	4
14. Ha avuto un senso di nausea?	1	2	3	4		1	2	3	4
15. Ha vomitato?	1	2	3	4		1	2	3	4





MAPPE - METASTASI CEREBRALI

INQUADRAMENTO CLINICO DELLE METASTASI CEREBRALI (MC)

Si stima che circa il 10-20% dei pazienti con una neoplasia solida avrà un coinvolgimento del SNC durante il corso della malattia. L'aumentata incidenza di metastasi cerebrali (MC) è dovuta a multipli fattori che includono sia il miglioramento delle procedure diagnostiche (p.e. la sensibilità delle nuove sequenze di RM), sia ai miglioramenti delle terapie sistemiche che inducono una sopravvivenza maggiore e quindi un incremento della finestra temporale di rischio di sviluppare MC. L'incidenza di MC varia tra differenti istotipi: il tumore del polmone risulta la neoplasia primitiva con maggior frequenza di MC (20-56%), seguito dal tumore mammario (5-20%) e dal melanoma (7-16%).

Alcuni sottotipi molecolari di neoplasie primitive mostrano un rischio aumentato di sviluppare MC. I pazienti con NSCLC e alterazioni oncogeniche driver (p.e. mutazioni di EGFR, o riarrangiamenti di ALK, ROS-1 o RET) hanno una maggior incidenza cumulativa di MC rispetto a quelli senza alterazioni oncologiche driver. L'*outcome* dei pazienti con MC rimane modesto a dispetto dei miglioramenti dei trattamenti antitumorali sia locali che sistemici. La prognosi dipende dal paziente (età, PS), dalla malattia (numero di metastasi cerebrali, presenza o meno di metastasi extracraniche, caratteristiche molecolari) e dal trattamento (principalmente la possibilità di una resezione chirurgica completa).

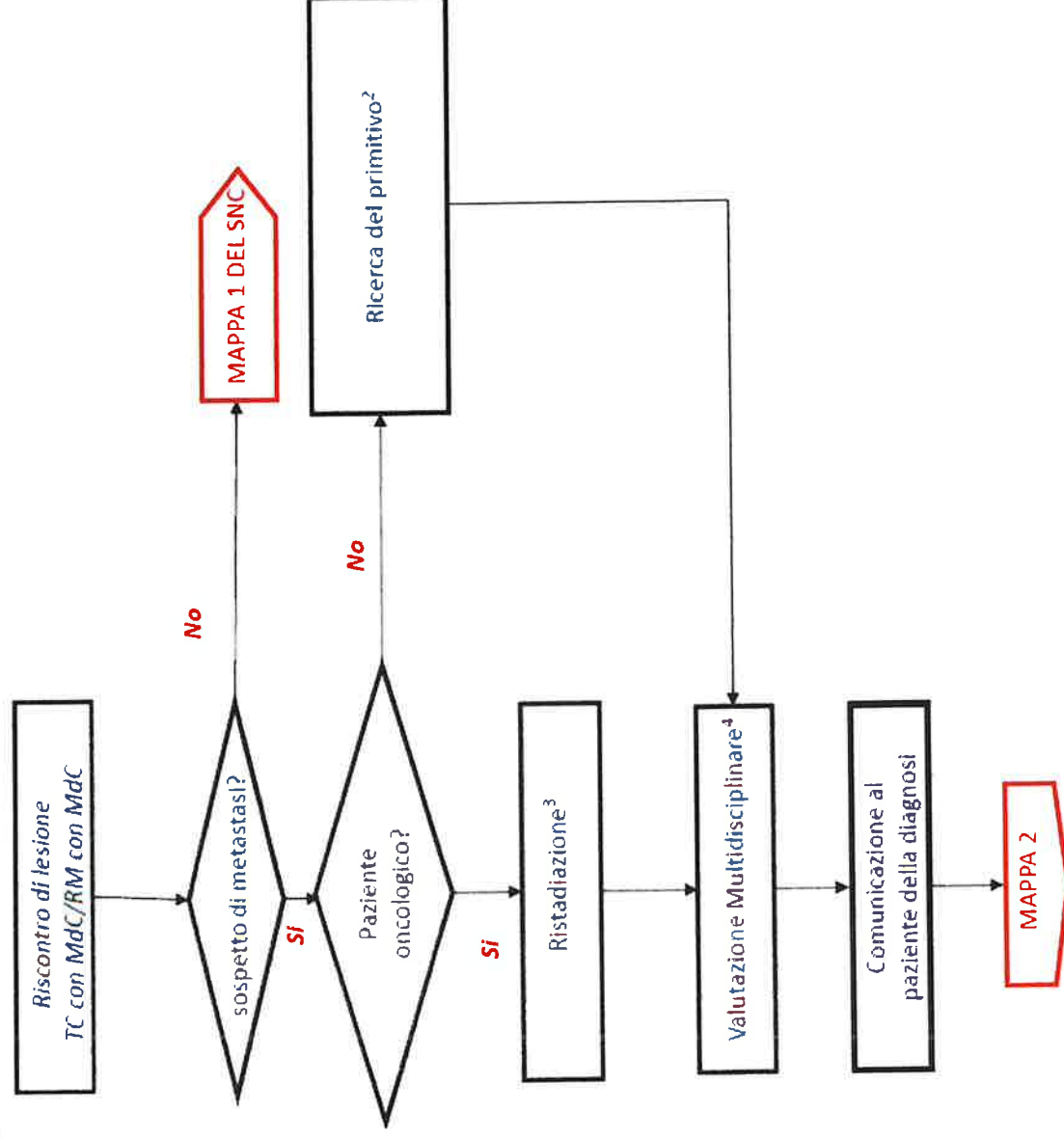
Le terapie locali, come la chirurgia, la radioterapia panencefalica (WBRT) o la radiocirurgia stereotassica (SRS), quando utilizzabili hanno un ruolo importante nella gestione dei pazienti con MC e sono spesso usate in combinazione con i trattamenti sistemici.

Il ruolo della terapia sistemica nel trattamento di pazienti con MC da neoplasie solide dipende da vari fattori, incluso il passaggio della barriera emato-encefalica. Una metanalisi, eseguita in era pre-inibitori di *checkpoint* e terapie *target*, sulla chemioterapia a base di platino in pazienti con NSCLC e MC riporta tassi di risposta del 28-45% in pazienti non pretrattati.

Negli ultimi anni i trattamenti sistemici del NSCLC sono significativamente cambiati per l'introduzione delle terapie *target* e dell'immunoterapia. La sopravvivenza mediana in una popolazione non selezionata di pazienti con NSCLC e MC variava da 3 a 15 mesi prima dell'avvento delle terapie *target*. Gli inibitori di EGFR e di ALK possono dare dei tassi di risposta a livello del SNC del 40-80%. Anche gli inibitori di immuno-checkpoint (ICI) hanno dimostrato attività in pazienti con MC da neoplasie polmonari. Dati da studi clinici e da osservazioni real-world, evidenziano che nei pazienti con NSCLC e MC i moderni trattamenti possono dare un significativo miglioramento dei risultati, in alcuni casi simile a quello dei pazienti senza coinvolgimento cerebrale.

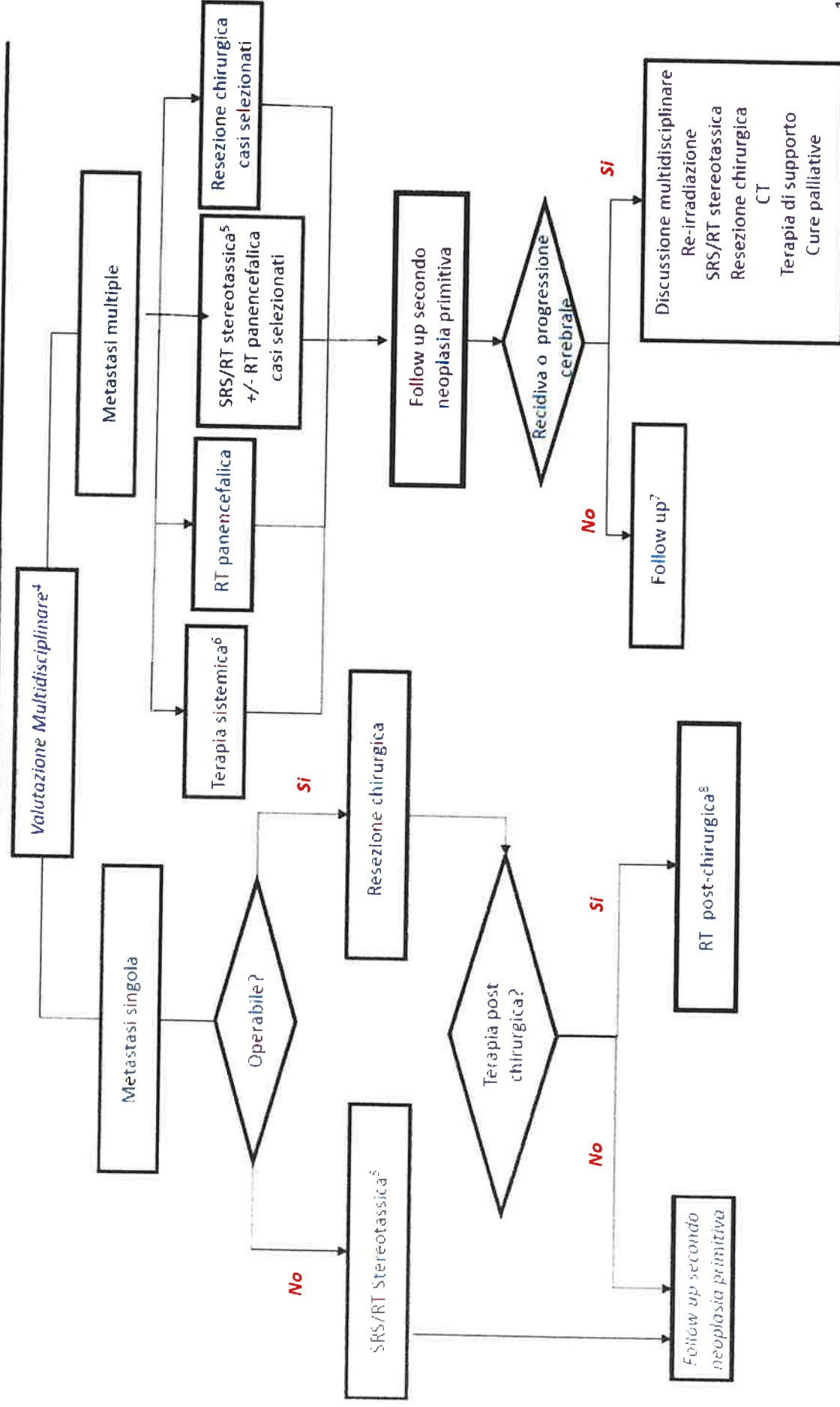
**MAPPA
META 1**

METASTASI CEREBRALI¹



**MAPPA
META 2**

METASTASI CEREBRALI





NOTE - METASTASI CEREBRALI

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** di 30 Gy in 10 frazioni (5 frazioni settimanali). 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 peggior 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 18-20 Gy per lesioni con diametro superiore (diametro $\max \leq 30$ 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 di effettuare un prelievo biptico. 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 ristadiatione 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 l'aspettativa 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 chemioterapia 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).

I farmaci 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. Proprio in queste neoplasie (Polmone NSCLC, mammella, rene e melanoma) negli ultimi anni i trattamenti sistemici del sono significativamente cambiati per l'introduzione delle terapie *target* e dell'immunoterapia. Gli inibitori di EGFR e di ALK nel NSCLC hanno mostrato dei tassi di risposta a livello del SNC del 40-80%; gli inibitori di *BRAF/MEK* nel melanoma hanno mostrato un tasso di risposta intracranico del 60%; anche gli inibitori di immuno-checkpoint (ICI) si sono dimostrati attivi nelle metastasi cerebrali in queste neoplasie. Dati da studi clinici e da osservazioni *real-world*, evidenziano che nei pazienti con NSCLC e metastasi cerebrali i moderni trattamenti possono dare un significativo miglioramento dei risultati, in alcuni casi simile a quello dei pazienti senza coinvolgimento cerebrale.

Il trattamento sistemico delle specifiche neoplasie di origine è 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 intrachide 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 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 radioterapia 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 l'aspettativa di vita.

Allegato A al Decreto n. **906** del

21 LUG, 2025

pag. 127/132



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.
12. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3475–84.
13. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurologic Clinics*. 2003 Feb 1;21(1):1–23.
14. Moscetti L, Nelli F, Felici A, Rinaldi M, De Santis S, D'Auria G, et al. Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases. *Cancer*. 2007;109(2):274–81.



INDICATORI

INDICATORI DEI TUMORI PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

	INDICATORE	DEFINIZIONE	TARGET	FONTE	FONTE DEL DATO
1	Valutazione radiologica (RM) post-operatoria	Proporzione di pazienti operati per tutti i gliomi che eseguono RM entro 72 h dall'intervento	60 %	AIOM	Estraibile dai flussi amministrativi
2	Inizio trattamento oncologico attivo (chemioterapia o radioterapia) nei pazienti operati	Proporzione di pazienti operati con neoplasia cerebrale che iniziano trattamento oncologico attivo (chemioterapia o radioterapia) entro 7 settimane dall'intervento (49 giorni da calendario)	60 %	AIOM	Estraibile dai flussi amministrativi
3	Percorso riabilitativo	Proporzione di pazienti operati che accedono a percorso riabilitativo entro 6 mesi dall'intervento	Descrittivo	Parere dei clinici	Estraibile dai flussi amministrativi
4	Appropriatezza della terapia medica nel fine vita	Proporzione di pazienti che hanno ricevuto e iniziato terapia oncologica sistemica/radioterapia nei 30 giorni prima del decesso	< 10%	Parere dei clinici	Estraibile dai flussi amministrativi
5	Presa in carico nel fine vita	Proporzione di pazienti che accedono alle cure palliative/hospice 90 giorni prima del decesso	70 %	Parere dei clinici	Estraibile dai flussi amministrativi
6	Tempestività della refertazione	Proporzione di pazienti con referto istologico-molecolare entro 28 giorni dall'intervento	90 %	Parere dei clinici	Estraibile dai flussi amministrativi





7	Mortalità a 30 giorni da intervento chirurgico	Proporzione di pazienti deceduti entro 30 giorni da intervento chirurgico	< 5 %	PNE	Estraibile dai flussi amministrativi
8	Trattamento tramite device Optune (NovoTTF-200A)	Numero di pazienti in trattamento con device Optune (NovoTTF-200A)	< 20 pazienti/anno	Aziende Sanitarie	Estraibile dai flussi amministrativi