

Linee guida e criteri di appropriatezza nelle neoplasie cerebrali

Coordinatore: Giulio Maira

Estensori: Carmine M Carapella, Cesare Colosimo, Ugo De Paula, Alessandra Fabi, Felice Giangaspero, Andrea Pace, Adriana Turriziani

con la collaborazione di Manila Antonelli, Mario Balducci, Gabriella Colicchio, Gaetano Lanzetta, Annunziato Mangiola, Giovanni Mansueto, Giuseppe Minniti, Alessandra Mirri, Giacomo Moscati, Italo Penco, Maurizio Salvati, A. Scopa

Incidenza e Mortalità

Risk Assessment

Diagnosi

Esami Diagnostici

Diagnosi Neuroradiologica

Diagnosi Anatomico-Patologica

Terapia

Chirurgia

Terapie Adjuvanti

Trattamento Alla Recidiva Dei Gliomi Maligni

Prevenzione e Palliazione Dei Sintomi

Dotazioni Delle Unità Cliniche, Volumi Di Attività Per Accredimento E

Definizione Di Eccellenza

Bibliografia

Incidenza e Mortalità

I gliomi rappresentano i tumori cerebrali primitivi più frequenti nella popolazione adulta e costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie per caratteristiche cliniche e biologiche, oltre che per sensibilità alle differenti strategie terapeutiche. Tra questi il glioblastoma (GBM) rappresenta da solo circa l'1% delle neoplasie dell'adulto, il 25% dei tumori primitivi cerebrali ed il 45-50% dei gliomi, con un'incidenza di circa 5-6 casi per 100.000 persone adulte per anno. Il GBM è nella maggioranza dei casi una neoplasia degli adulti: i casi nella fascia d'età minore di 14 anni costituiscono lo 0.2% del totale. La frequenza aumenta con l'età, avendo un picco tra 65 e 75 anni. L'età media di insorgenza è tra i 50 ed i 60 anni ed esiste una differente distribuzione nei due sessi con un rapporto maschi/femmine di 1.6/1. La localizzazione sopratentoriale è la più frequente. Vi sono sindromi familiari tipo la sindrome di Turcot (poliposi familiare congenita), la S. di Li-Fraumeni (disordine autosomico dominante con alterazioni della P53), dove i GBM sono più frequenti. Il GBM è caratterizzato da una notevole varietà citologica, una alta invasività locale ed una scarsa tendenza a metastatizzare. Sebbene la malattia sia trattata con un'aggressiva strategia terapeutica multimodale quale chirurgia seguita da chemioterapia e radioterapia, la mediana di sopravvivenza è di circa 15 mesi. (*Stupp et al., 2009*)

Esistono almeno due patterns di insorgenza: i GBM primari si verificano in pazienti più anziani (età media 55-60 anni) dopo una breve storia clinica e senza una identificabile lesione precedente, meno maligna. Al contrario, i GBM secondari insorgono in pazienti più giovani (età media 39 anni), hanno una storia clinica relativamente più lunga, e sono il risultato di una progressione da un glioma di basso grado.

L'età d'insorgenza della neoplasia sembra essere un importante fattore prognostico: diversi studi hanno dimostrato un'associazione significativa tra l'avanzare dell'età ed il peggioramento della prognosi. Il sesso, invece, sembra non avere significato in termini di outcome.

Risk assessment

I gliomi cerebrali sono patologie senza una chiara evidenza eziologica e con patogenesi complessa. Vi sono sindromi familiari, tipo quelle innanzi segnalate, ma tuttavia rappresentano una modesta percentuale rispetto alla stragrande maggioranza dei pazienti affetti da glioma cerebrale ed in cui, fino al momento attuale, non sono stati individuati specifici fattori di rischio. E' noto che per i gliomi di basso grado (grado II WHO) il picco di incidenza è tra i 20 e i 40 anni, mentre i gliomi maligni (grado III e IV WHO) insorgono più tardivamente. I GBM primitivi (grado IV WHO) hanno un picco di insorgenza nella sesta e settima decade.

Diagnosi

Come in tutta la patologia oncologica anche nei gliomi cerebrali la diagnosi precoce condiziona, anche se in misura minore rispetto ad altre forme tumorali, l'efficacia delle strategie terapeutiche. La sintomatologia di esordio è condizionata dalla localizzazione della lesione che nel caso di coinvolgimento di aree eloquenti si manifesterà con deficit focali (linguaggio, motilità, funzione visiva, deficit di nervi cranici). Le localizzazioni

nelle aree “mute” si manifesteranno con turbe dell’attenzione, apatia e coinvolgimento delle funzioni nervose superiori fino a segni di ipertensione endocranica. Nei gliomi di basso grado il sintomo d’esordio è spesso rappresentato da una crisi epilettica. Comunque in un soggetto adulto che presenta una progressiva modificazione delle performances cognitive, anche in assenza di segni neurologici focali, è fortemente indicato uno studio neuro radiologico (RMN cerebrale)

Esami Diagnostici

Diagnosi Neuroradiologica

La diagnostica delle tumori cerebrali è prevalentemente basata sulle indagini neuroradiologiche ovvero sulla RMN. Gli obiettivi principali sono: 1) diagnosi differenziale 2) definizione della localizzazione e della estensione della patologia 3) ipotesi di grading biologico. Lo stato dell’arte prevede in fase pre-chirurgica la implementazione dei dati morfologici con informazioni “funzionali” in grado di fornirci elementi sul metabolismo e sulla emodinamica del tumore. Inoltre in caso di tumori localizzati in prossimità di aree eloquenti è possibile ottenere una mappa di tali zone e del loro rapporto topografico con il tumore.

NOTE TECNICHE

Tecnica da utilizzare in fase pre-operatoria:

Magnete $\geq 1.5T$
Spessore massimo (2 D) $\leq 4 mm$
T1 e T2 TSE assiali; FLAIR T2 volumetriche (3D)
(in alternativa FLAIR assiali e TSE T2 su 3 piani)
T1 TSE post-contrasto su 3 piani
(in alternativa T1 volumetriche e TSE T1 assiale tardiva)
Studio di perfusione con tecnica contrastografica (DSC)
con o senza valutazione dell’”input arterioso” (AIF)
Studio di diffusione con elaborazione delle mappe ADC
Spettroscopia (almeno single voxel e TE lungo) auspicabile CSI (multi)
In caso di localizzazione in aree critiche utile la RM funzionale, con task di attivazione motoria e linguaggio e/o Trattografia (DTI)

Tecnica da utilizzare in fase post-operatoria

Magnete $\geq 1.5T$
Spessore massimo (2 D) $\leq 4 mm$
T1 e T2 TSE assiali; FLAIR T2 volumetriche (3D)
(in alternativa FLAIR assiali e TSE T2 su 3 piani)
Studio di diffusione con elaborazione delle mappe ADC
T1 TSE post-contrasto su 3 piani
(in alternativa T1 volumetriche e TSE T1 assiale tardiva)
Solo in caso di dubbio diagnostico o di indicazione al re-intervento
Studio di perfusione con tecnica contrastografica (DSC)
con o senza valutazione dell’”input arterioso” (AIF)
Spettroscopia (almeno single voxel e TE lungo) auspicabile CSI (multi)
Raccomandazioni:

I controlli post-operatori sono consigliabili con scadenza trimestrale.

In presenza di segni di recidiva del tumore in alcuni casi si pone la necessità di diagnosi differenziale fra ripresa di malattia e radionecrosi. In questi casi la RMN può essere implementata dalla Tomografia ad Emissione di Positroni (PET). L'assenza di captazione del tracciante può essere indicativa di radionecrosi.

Diagnosi Anatomico-Patologica

Diagnosi istologica e grading: Inquadramento nosografico delle lesioni e definizione del grado di malignità, secondo la classificazione WHO 2007.

Caratterizzazione molecolare:

Delezione cromosoma 1p e 19q

(L'efficacia della chemioterapia nel trattamento dei gliomi di basso grado dell'adulto è stata chiaramente dimostrata soprattutto negli oligodendrogliomi e nei tumori misti oligo-astrocitari in progressione, in particolare nei pazienti che presentano specifiche alterazioni genetiche con perdita di eterozigosi a carico dei cromosomi 1p e 19q)

Metilazione del promoter del gene per MGMT

(La resistenza alla TMZ nei glioblastomi è mediata in parte dal gene MGMT. L'assenza di metilazione del gene sembra essere un fattore sia prognostico che predittivo, poiché si associa a una scarsa risposta alla Temozolomide e ad una peggior sopravvivenza rispetto ai pazienti metilati.)

Mutazione IDH1 mediante immunohistochimica

(La presenza della mutazione di IDH1 è stata individuata come caratteristica dei gliomi maligni secondari, cioè frutto di progressione da un glioma di basso grado, mentre non è riscontrabile nei glioblastomi primari).

Terapia

Chirurgia

La chirurgia rappresenta il primo atto terapeutico nel trattamento dei gliomi cerebrali. Gli obiettivi principali del trattamento chirurgico dei tumori cerebrali sono: ottenere una corretta diagnosi istologica; controllare rapidamente la sintomatologia ingravescente legata all'aumento della pressione endocranica ripristinando, ove indicato, una normale circolazione liquorale; ridurre l'edema perilesionale; migliorare la qualità di vita controllando i sintomi e segni neurologici focali determinati dalla neoplasia; ottenere la massima riduzione possibile del numero delle cellule neoplastiche, onde favorire l'efficacia delle successive terapie adiuvanti.

Gliomi di basso grado (grado II WHO)

Il trattamento ottimale (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) è ancora molto controverso. L'indicazione al trattamento chirurgico è universalmente accettata nel caso di tumori che per sede e dimensioni possono essere asportati completamente, e nel caso di lesioni con effetto massa e sintomi neurologici in cui la riduzione del volume tumorale può portare un beneficio clinico. Purtroppo, nella maggioranza dei casi, i gliomi di basso grado dell'adulto si presentano come lesioni infiltranti con margini poco definiti rispetto al parenchima sano perilesionale, localizzate frequentemente in sedi "critiche" e spesso

non associate a segni neurologici focali. In questi casi non è ben definito quale sia il beneficio clinico dell'asportazione chirurgica parziale e il suo impatto sulla prognosi. Nei pazienti con tumori giudicati non operabili perché in sede critica o perché estesamente infiltranti è consigliabile una biopsia stereotassica per la conferma diagnostica.

Gliomi di alto grado (III-IV WHO)

E' ormai ampiamente accettato che la resezione macroscopicamente totale nei gliomi maligni rappresenti un fattore prognostico indipendente statisticamente significativo correlato con la maggiore sopravvivenza. Indicazione fondamentale alla chirurgia, oltre a quelle su indicate, è data dalla presenza di una lesione circoscritta senza coinvolgimento delle aree profonde. In presenza di lesione multifocale o coinvolgente strutture profonde (talamo, nuclei della base, corpo calloso) è indicata la biopsia stereotassica, quantomeno nei casi in cui la definizione del grading istologico possa influenzare la successiva condotta terapeutica.

REQUISITI E CRITERI DI ECCELLENZA DELL'ATTREZZATURA CHIRURGICA

sala operatoria (dedicata)
coagulazione bipolare
aspiratore a ultrasuoni
ecografo intraoperatorio
neuronavigatore
microscopio operatorio (completo di filtro per fluorescenza e indocianina)
monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio
strumentario per biopsia con tecnica stereotassica
terapia intensiva post-operatoria

Note Tecniche

Il filtro per fluorescenza è utilizzato nei casi in cui il paziente abbia assunto alcune ore prima dell'intervento una sostanza fluorescente, tipo l'acido amino-levulinico, in grado di penetrare selettivamente nelle cellule neoplastiche. In tal modo l'utilizzo del filtro permette di identificare aree di infiltrazione neoplastica non visibili alla luce normale.

Il neuronavigatore permette al chirurgo di conoscere in ogni momento la sua posizione di lavoro rispetto sia alla lesione che ad eventuali aree eloquenti. Tale ausilio aiuta ad effettuare la resezione neoplastica nel rispetto di aree funzionali riducendo così i rischi di deficit neurologici post-operatori.

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio ha lo stesso scopo del neuronavigatore in termini di rispetto di aree funzionali.

La possibilità di avere controlli intraoperatori con TC o RM è decisamente auspicata, ma attualmente ancora non validata da un punto di vista dell'impatto sull'efficacia della strategia terapeutica complessiva.

RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA

GLIOMI DI BASSO GRADO

Dati basati su studi prospettici randomizzati indicano che nei pazienti con fattori prognostici indicatori di lunga sopravvivenza e in particolare con età giovanile (<35 anni), assenza di deficit neurologici, epilessia come unico sintomo di malattia, il trattamento radioterapico può essere differito fino alla evidenza radiologica o clinica di progressione di malattia. I dati sul ruolo della chemioterapia nel trattamento dei gliomi di basso grado sono ancora scarsi, ma un numero crescente di studi segnalano tassi di risposta al trattamento con Temozolomide che variano dal 35 al 61%, con elevata incidenza di risposte minori e lunghe stabilizzazioni di malattia.

L'efficacia della chemioterapia nel trattamento dei gliomi di basso grado dell'adulto è stata chiaramente dimostrata soprattutto negli oligodendrogliomi e nei tumori misti oligo-astrocitari in progressione, in particolare nei pazienti che presentano specifiche alterazioni genetiche con perdita di eterozigosi a carico dei cromosomi 1p e 19q (10-13) e mutazione IDH1.

Sulla base delle considerazioni precedenti (in attesa dei risultati dello studio EORTC che chiarirà la migliore sequenza terapeutica per questi tumori) l'algoritmo di trattamento è il seguente:

Dopo resezione chirurgica totale non vi è indicazione a radioterapia adiuvante, ma va considerato un attento follow up clinico-strumentale (trimestrale per il primo anno, quadrimestrale per il secondo anno, semestrale per il terzo anno, annuale dopo il quarto anno per almeno 10 anni) , per la possibilità di eventuali progressioni di malattia anche a distanza dalla sede iniziale della neoplasia.

Dopo asportazione incompleta o Biopsia è indicata :

RADIOTERAPIA IMMEDIATA

In pazienti con: Età > 40 aa, Istologia Astrocitaria, Chirurgia sub-totale, Deficit focali e/o Segni Compressivi, Epilessia resistente alle terapie mediche, Assenza di delezione 1p-19q, Assenza di mutazione IDH1-IDH2

Oppure:

RT DILAZIONATA con VIGILE ATTESA E/O CHEMIOTERAPIA

In pazienti con: Età < 40 anni, Malattia limitata, Asportazione Chirurgica Ampia, Istologia Oligo-dendrogliale, Co-delezione 1p-19q- mutazione IDH1- IDH2, Epilessia come unico segno clinico

I tumori con istologia oligodendrogliale o mista oligo-astrocitaria presentano una maggiore chemiosensibilità rispetto ai tumori astrocitari. Pertanto la chemioterapia (temozolomide, PCV), sia come trattamento iniziale dopo una chirurgia parziale, che alla recidiva/progressione è frequentemente impiegata, specie in presenza di fattori prognostici clinici e bio-molecolari favorevoli.

Le risposte cliniche e/o radiologiche si possono verificare anche dopo molti mesi di terapia.

Non è ancora definita la durata ottimale della chemioterapia nei pazienti responsivi, così come non è dimostrato un vantaggio della polichemioterapia (es. PCV) a confronto con la monochemioterapia con temozolomide o nitrosouree

GLIOMI III GRADO

I dati in letteratura relativi ai soli gliomi anaplastici sono scarsi poichè, data la loro rarità, sono stati a lungo considerati e trattati insieme ai glioblastomi anche se la prognosi è significativamente migliore (mediana di sopravvivenza di 24-36 mesi). In generale i livelli di prove di efficacia sono di tipo II e III. L'asportazione chirurgica la più ampia possibile e la radioterapia adiuvante con tecnica conformazionale (54 Gy –60 Gy) sono il trattamento standard. Circa l'impiego dei wafers di Gliadel nei pazienti di nuova diagnosi valgono le considerazioni per il glioblastoma.

La chemioterapia adiuvante a base di nitrosouree (BCNU, PCV) è stata considerata efficace in due metanalisi relative ai gliomi maligni (Fine et al, 1993; Stewart, 2002). Per quanto riguarda la temozolomide, sono in corso studi cooperativi di fase III per valutare la potenziale utilità del trattamento combinato di radioterapia/temozolomide concomitante ed adiuvante (cioè il trattamento standard del glioblastoma). Una chemioterapia post-radioterapia con temozolomide (fino a 12 mesi), specialmente in presenza di un residuo dopo radioterapia, è consigliabile.

Nel caso di diagnosi istologica di astrocitoma anaplastico, se in presenza di un quadro radiologico altamente suggestivo per glioblastoma, specialmente in pazienti con età ≥ 60 e < 70 anni, può essere ipotizzato un trattamento combinato di radioterapia e temozolomide concomitante ed adiuvante nella presunzione di un "sampling error" (errore di campionatura).

Alla recidiva/progressione gli astrocitomi anaplastici sono sempre considerati unitamente ai glioblastomi, ma in genere presentano una maggior percentuale di risposte e più lunghi tempi alla progressione dopo le stesse opzioni terapeutiche.

Le scelte terapeutiche in caso di componente oligoastrocitaria (oligo-astrocitoma) e oligodendroglioma puro vanno valutate sulla base dei fattori prognostici biologici (codelezione 1p19q, mutazione IDH1, stato di metilazione dell'enzima MGMT), e di quelli clinici (età del paziente, entità dell'asportazione chirurgica, presenza di segni neurologici, epilessia). Attualmente i markers biologici, incluso lo stato di metilazione dell'enzima MGMT, possono essere considerati fattori utili nella definizione diagnostica e come indicatori prognostici ma non sono ancora utilizzabili nella pratica clinica per indirizzare i trattamenti. Tuttavia, nel caso di tumori estesi, che richiedono un volume di trattamento ampio, soprattutto in presenza di codelezione 1p/19q, si può considerare l'opzione di una chemioterapia iniziale, ritardando la radioterapia.

GLIOMI IV grado

L'asportazione chirurgica il più ampia possibile deve essere seguita da radioterapia conformazionale e chemioterapia; procedure da iniziare entro 30 - 40 giorni

dall'intervento chirurgico nei soggetti con KPS \geq 70. Il trattamento radioterapico standard dei tumori gliali prevede la erogazione di 59,4/60 Gy, in 33/30 frazioni giornaliere da 1,8-2 Gy ciascuna. Dal 2005 in poi la radioterapia concomitante a chemioterapia con Temozolomide (TMZ) è diventato il nuovo standard terapeutico nel glioblastoma. La schedula di TMZ è 75 mg/mq/die per tutta la durata della radioterapia, seguiti da 6 cicli alla dose di 150- 200 mg/mq/die x 5 giorni q28.

In caso di risposta e di assenza di tossicità può essere preso in considerazione un prolungamento della fase "adiuvante" con TMZ anche fino a progressione. Anche in assenza di malattia valutabile, il trattamento con TMZ si può considerare fino a un massimo di 12 cicli.

Il trattamento intraoperatorio con BCNU wafer intracerebrale (Gliadel) non deve essere considerato un'alternativa equiefficace rispetto allo standard con TMZ, ma può fornire una utile integrazione nei casi sottoposti a resezione chirurgica radicale o subtotale, ritardando la ripresa locale di malattia nella fase di attesa dell'inizio del trattamento chemio-radioterapico.

La resistenza alla TMZ nei glioblastomi è mediata in parte dal gene MGMT. L'assenza di metilazione del gene sembra essere un fattore sia prognostico che predittivo, poiché si associa ad una scarsa risposta alla Temozolomide e ad una peggior sopravvivenza rispetto ai pazienti metilati.

Anche la radio-immunoterapia metabolica, che utilizza anticorpi radiomarcanti iniettati per via sistemica o intratumorale, rimane tuttora da considerarsi sperimentale.

TRATTAMENTO ALLA RECIDIVA DEI GLIOMI MALIGNI

Alla comparsa di recidiva/progressione di malattia si può riconsiderare

- la chirurgia per recidiva circoscritta e chirurgicamente accessibile
- la radioterapia (sulla base della dose già erogata)
- chemioterapia utilizzando uno dei seguenti protocolli:

Fotemustina 65-75 mg/mq 1,8,15 g (fase di induzione) seguiti dopo 5 settimane da 75-100 mg/mq q 21 (fase di mantenimento)

oppure PC (CCNU 110 mg/m² giorno 1 + Procarbazina 60 mg/m²/die dal giorno 7 al 21) ogni 6-8 settimane senza la Vincristina per evidenze di difficile passaggio nella BBB

Alla comparsa di recidiva/progressione di malattia dopo chirurgia e radioterapia concomitante a temozolomide, le principali opzioni terapeutiche rimangono le stesse, con la possibilità di effettuare nuovamente trattamento con Temozolomide secondo protocollo "3 weeks on e 1 week off" (75 mg/mq/die) o week on e week off (75 mg/mq/die) in considerazione della risposta ottenuta in prima linea, dal tempo di progressione e dalla tossicità), (schedula in off label).

L'associazione di CPT11 e Bevacizumab è una opzione terapeutica sulla base di uno studio di fase II in pazienti affetti da GBM recidivo (PFS-6 : 46%, OS-6: 77% (96%CI:

64-92%), Rr: 57%) (20) e da uno studio di fase II randomizzato in pazienti affetti da GBM recidivati in cui l'associazione di Bevacizumab + CPT11 ha documentato un beneficio di efficacia confrontato con Bevacizumab in monoterapia (Rr: 32.9% vs 20%, PFS-6 50% vs 42%, OS: 8.8 vs 9.3 mesi) (21) e i risultati a lungo termine che dimostrano un tasso di sopravvivenza a un anno del 38% (livello di evidenza IIIA).

Ad oggi in Europa il trattamento con Bevacizumab è fuori indicazione, in attesa dei risultati di studi di fase III attualmente in corso.

Riguardo alla modalità di esecuzione della chemioterapia è importante considerare quanto segue:

Nessuno studio ha dimostrato un vantaggio della polichemioterapia rispetto alla monoterapia.

Non è stabilita una durata ottimale del trattamento dei pazienti responsivi o stabili durante chemioterapia.

Le nitrosouree rimangono, dopo la temozolomide, i farmaci più attivi.

Prevenzione e Palliazione dei sintomi

RIABILITAZIONE PALLIATIVA

L'efficacia della riabilitazione nei tumori cerebrali è documentata da numerosi studi che riportano un "guadagno funzionale" e un miglioramento dell'autonomia nei pazienti trattati sovrapponibile a quello ottenuto in pazienti affetti da patologie non oncologiche (esiti di ischemia cerebrale o di trauma cranico). In questo quadro l'intervento riabilitativo deve essere mirato al recupero dell'autonomia individuale e può utilizzare strumenti diversi (fisioterapia motoria, terapia del linguaggio, terapia occupazionale).

In questo quadro, visto il forte coinvolgimento familiare, occorre anche porsi il problema di aiutare la famiglia del malato a convivere con la malattia e a gestire gli aspetti più importanti, prevedendo il suo addestramento al corretto posizionamento e alla mobilizzazione del paziente con autonomia limitata e l'educazione alle posture adeguate.

I deficit cognitivi sono un sintomo comune nei pazienti con tumore cerebrale, presente spesso già alla diagnosi, con un impatto negativo sulla qualità della vita e sul tono dell'umore. Le funzioni cognitive sono considerate un fattore prognostico indipendente indicatore di sopravvivenza.

IPERTENSIONE ENDOCRANICA, CONTROLLO DELL'EDEMA CEREBRALE

Il trattamento antiedemigeno cortisonico richiede una migliore definizione sia nel tipo di cortisonico utilizzato che nella posologia. Il desametasone ha mostrato in studi sperimentali la maggiore attività antiedemigena cerebrale con minori effetti collaterali di tipo mineralcorticoide. Nei trattamenti protratti è necessario conoscere i numerosi possibili effetti collaterali (diabete iatrogeno, ipertensione arteriosa, complicanze psichiatriche) che devono essere trattati tempestivamente e prevenuti con una riduzione delle dosi di steroidei alla dose minima efficace.

Desametasone: Ridotti effetti mineralcorticoidi, Basso legame proteine plasmatiche, Lunga emivita (36 h), Ridotta migrazione leucocitaria, dose iniziale 16 mg al giorno in unica somministrazione, ridurre gradualmente alla dose minima efficace

Mannitolo, Glicerolo: Raccomandata solo in caso di ipertensione endocranica ingravescente 1 mg/Kg in infusione rapida ogni 4-6 ore per 48-72 ore, utile monitoraggio funzionalità renale per terapia protratta.

EPILESSIA

I pazienti con neoplasia cerebrale primitiva o secondaria presentano spesso crisi epilettiche parziali o secondariamente generalizzate.

Gli istotipi a maggior rischio epilettogeo sono gli oligodendrogliomi (80-90%), i gliomi anaplastici (70%) e le metastasi da melanoma (87%).

Le localizzazioni più epilettogene sono quelle parieto-temporali e corticali; l'edema perilesionale rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo.

In letteratura non esistono dati che indichino un beneficio nell'intraprendere una profilassi. Alcuni autori suggeriscono di intraprendere una profilassi solo nel caso di interessamento della corteccia motoria e/o in caso di metastasi da melanoma e/o in caso di intervento neurochirurgico nella prima settimana post-operatoria.

Va sempre privilegiata, laddove possibile, la monoterapia.

Le raccomandazioni sul trattamento dell'epilessia tumorale prodotte dall'Associazione Italiana di Neuro-Oncologia (2008) raccolgono le evidenze scientifiche disponibili

Dall'analisi dei dati disponibili sono state stilate le seguenti raccomandazioni:

- nei pazienti con tumori cerebrali di nuova diagnosi, i farmaci antiepilettici non sono efficaci nel prevenire l'insorgenza di crisi epilettiche.

In considerazione della assenza di efficacia della terapia profilattica e per i potenziali eventi avversi dei farmaci antiepilettici, la terapia profilattica anticonvulsiva non dovrebbe essere utilizzata di routine in questi pazienti (standard);

- nei pazienti con tumori cerebrali che non abbiano presentato crisi, è appropriato sospendere i farmaci antiepilettici dopo la prima settimana successiva all'intervento chirurgico. (Livello B)

- I farmaci di nuova generazione (LEV, GBP, LTG, OXC, TGB, TPM, ZNS) nel trattamento delle crisi epilettiche in pazienti con neoplasie primitive o metastasi cerebrali inducono minori eventi avversi e minori interazioni rispetto ai farmaci antiepilettici di vecchia generazione (CBZ, PB, PHT) che vengono oggi sconsigliati nella terapia di prima linea per l'elevata incidenza di effetti collaterali e per le importanti interazioni con le altre terapie di supporto e con alcuni farmaci chemioterapici utilizzati nel trattamento dei tumori cerebrali.

- Riguardo alla profilassi antiepilettica nel periodo perioperatorio gli studi clinici presenti in letteratura non offrono dati univoci. Anche in questo ambito sono comunque da preferire, per le ragioni già riportate, i farmaci anicomiziali di nuova generazione dotati di minori interazioni farmacologiche ed effetti collaterali.

Recenti dati sull'incidenza di crisi comiziali alla **fine della vita** segnalano una elevata incidenza legata anche a difficoltà di proseguire le terapie anticonvulsive orali. Nei

pazienti con disfagia iniziale viene suggerito il passaggio dalla terapia anticomiziale orale a quella parenterale con fenobarbital im o sc.

Evitare l'uso di farmaci induttori enzimatici (citocromo P 450), Evitare le interazioni degli AED con la terapia steroidea e la chemioterapia, Iniziare con monoterapia e in caso di epilessia resistente raggiungere la massima dose ed eventualmente usare un secondo farmaco in ionoterapia e solo in casi resistenti iniziare una politerapia.

GLIOMI DI BASSO GRADO

Pazienti non in terapia antineoplastica

Prima scelta: Vecchi AED (VPA); Nuovi AED (LEV, LTG, OXC,TPM)

Seconda scelta/Add-on: (CBZ-PHT-GBP-ZNS-PGB-LCM)

Pazienti in terapia antineoplastica

Prima scelta: Non Induttori (LEV); Deboli Induttori (LTG, OXC, TPM)

Seconda scelta/Add-on:(GBP-VPA, ZNS-PGB-LCM)

GLIOMI DI ALTO GRADO

(paz. comunemente in terapia antineoplastica)

Prima scelta

Non Induttori (LEV); Deboli Induttori (LTG, OXC, TPM)

Seconda scelta/Add-on (GBP, VPA,ZNS-PGB-LCM)

TRATTAMENTO IN ACUTO

In presenza di stato di male epilettico, il farmaco ideale è una benzodiazepina per la breve durata d'azione e l'effetto immediato. In caso di non risposta alla benzodiazepina:

–Fenitoina i.v.

–Levetiracetam i.v.

–Acido Valproico i.v.

TROMBOSI VENOSE ED EMBOLIE POLMONARI

L'elevata incidenza di trombosi venose periferiche nei pazienti affetti da gliomi (10-20%), spesso complicate da embolia polmonare, ha spinto alcuni autori ad ipotizzare la necessità di una profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare in tutti i pazienti affetti da tumore cerebrale.

DEPRESSIONE, PSICOSI

Incidenza variabile dal 15 al 50-80% (Litofsky Neurosurgery 2004).

Recenti review sull'utilizzo di terapia farmacologica antidepressiva indicano una possibile efficacia sul miglioramento dei disturbi depressivi.

Sintomi psichiatrici con agitazione, disturbi del comportamento, aggressività, disturbi del sonno, etc. sono molto frequenti nei pazienti con tumore cerebrale, sia come complicanza del trattamento cortisonico protratto che come sintomatologia psicoorganica legata alla progressione del tumore. Il trattamento farmacologico si avvale di neurolettici di nuova generazione (risperidone, olanzapina) dotati di scarsi effetti collaterali extrapiramidali e sedativi e di buona efficacia terapeutica.

Nella fase terminale di malattia in presenza di delirium è indicata la riduzione della terapia steroidea e in caso di insuccesso la somministrazione di farmaci sedativi fino all'induzione della sedazione necessaria al contenimento del sintomo (benzodiazepine, neurolettici).

DOLORE

Dopo un'attenta valutazione del dolore, la terapia con oppioidi è graduale, attentamente pesata per il singolo paziente e intrapresa impiegando la titolazione della dose necessaria al controllo del dolore utilizzando preparati di morfina a pronto rilascio, somministrati ogni 4 ore ed ad ogni episodio di dolore episodico intenso.

Una volta definita la dose quotidiana necessaria per un buon controllo del dolore è possibile passare alla somministrazione di preparazioni a rilascio controllato, che vanno sempre somministrate ad orari regolari, quotidianamente e possibilmente per bocca (*"by the mouth, by the clock, by the ladder"*).

NAUSEA E VOMITO

Farmaci sintomatici (metoclopramide, agente pro cinetico molto efficace; aloperidolo è indicato nei casi di nausea causata dagli oppioidi)

INDICAZIONI ALLA NUTRIZIONE ARTIFICIALE E ALL'IDRATAZIONE NEL PAZIENTE TERMINALE

Supporto nutrizionale: ad oggi non vi sono evidenze definitive che attestino l'efficacia del supporto nutrizionale nel risolvere la malnutrizione e la perdita di massa magra nei pazienti neoplastici. Secondo la review della Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2009, i medici dovranno prendere una decisione basata sui vantaggi e i rischi di una nutrizione medicalmente assistita valutando il caso del singolo paziente, senza il supporto di una evidenza scientifica di alta qualità.

Idratazione: La gestione dell'idratazione parenterale nel paziente terminale rimane controversa e la questione assai più frequente in cure palliative è legata alla sua eventuale

prosecuzione. Gli argomenti al centro del dibattito sono: se e/o quanto spesso i pazienti debbano essere idratati, il volume di idratazione ricevuto ed il bilancio tra i benefici e gli effetti collaterali della idratazione parenterale.

Nei pazienti che vivono una fase di inevitabile e prossima terminalità non si tratta di non iniziare o sospendere una terapia ma di accompagnare verso una fine dignitosa con tutte le conoscenze e gli strumenti che la medicina oggi ci offre; nelle cure palliative la sospensione è lecita in caso di incapacità di assimilazione da parte dell'organismo o intolleranza clinicamente rilevabile.

RANTOLO TERMINALE

Respirazione rumorosa terminale causata dalla presenza di secrezioni nelle vie aeree (di solito quelle superiori) vie respiratorie ultime ore 24-36-78/h di vita. Richiede fondamentalmente solo l'uso di anticolinergici. La terapia appropriata ed efficace alla manifestazione del rantolo: la Scopolamina butibromide è molto efficace nel rantolo terminale con proprietà di ridurre le secrezioni. Ioscina: 20-40 mg ogni 4-6h fino a max 120 mg in siringa sottocute.

Gli effetti collaterali del farmaco diventano le indicazioni terapeutiche, viene sfruttato l'effetto collaterale di ridurre le secrezioni bronchiali (off-label).

SEDAZIONE PALLIATIVA

La sedazione palliativa corrisponde all'uso specifico di farmaci sedativi per alleviare le sofferenze fisiche e/o psichiche. La benzodiazepina di prima scelta è il Midazolam. Le dosi di midazolam utili si situano in un ampio range: da 10 a 1200 mg/die. Mediamente 30-70 mg/die. Le dosi più alte sono associate a pazienti giovani, assenza di ittero, pregresso uso di midazolam (per pregressa comparsa di tolleranza), prolungata sedazione (per probabile comparsa di tolleranza).

CONTINUITA' ASSISTENZIALE E CURE DOMICILIARI

La complessità del percorso di malattia e l'intensità dei bisogni assistenziali dei pazienti affetti da neoplasia cerebrale richiedono modelli di cure in grado di offrire l'integrazione tra i diversi operatori coinvolti e i diversi setting assistenziali (ospedale, territorio, domicilio). Le cure palliative devono essere avviate in tutte le fasi di malattia, secondo il modello di "simultaneous care", utilizzando le strutture di cure palliative esistenti sul territorio regionale. La legge regionale 2010 promuove il modello neuro-oncologico di cure domiciliari integrate, già validato, per tutti i malati affetti da tumore cerebrale.

DOTAZIONI DELLE UNITÀ CLINICHE E VOLUMI DI ATTIVITÀ PER ACCREDITAMENTO E DEFINIZIONE DI ECCELLENZA

La patologia neoplastica cerebrale coinvolge un gruppo di professionisti di diverse specialità (chirurghi, anatomo-patologi, radiologi, neurologi, oncologi, radioterapisti, psicologi) accreditati come esperti della materia in funzione di:

- comprovata esperienza in materia di patologia oncologica cerebrale
- numero di casi trattati per anno e tempo dedicato all'assistenza per questa patologia
- regolare partecipazione ad incontri interdisciplinari dedicati alla pianificazione diagnostico-terapeutica dei singoli casi clinici
- regolare aggiornamento professionale specifico
- adeguata e continua produzione scientifica specifica ed attività didattica

Nella successiva tabella vengono indicati **Requisiti Minimi** (normale) e **Criteri di Eccellenza (grassetto)** sulla base di Risorse/Procedure, Disponibilità, Numero pazienti trattati nel 2010

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Aspetti tecnici

- Magnete $\geq 1.5T$
- Spessore massimo (2 D) ≤ 4 mm
- T1 e T2 TSE assiali; FLAIR T2 volumetriche (3D)
(in alternativa FLAIR assiali e TSE T2 su 3 piani)
- T1 TSE post-contrasto su 3 piani
(in alternativa T1 volumetriche e TSE T1 assiale tardiva)
- Studio di diffusione con elaborazione delle mappe ADC
- Studio di perfusione con tecnica contrastografica (DSC con o senza valutazione dell'input arterioso" (AIF)
- Spettroscopia (almeno single voxel e TE lungo) auspicabile CSI (multi)
- In caso di localizzazione in aree critiche RM funzionale, con task di attivazione motoria e linguaggio (i task saranno ottimizzati e standardizzati per tutti i centri) e/o Trattografia (DTI)

Volume Pazienti affetti da glioma/anno:
25 (minimo) (*prima diagnosi + recidive*); **50 (eccellenza)** (*prima diagnosi + recidive*)

DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA

Diagnosi istologica e grading: Inquadramento nosografico delle lesione e definizione del grado di malignità, secondo la classificazione WHO 2007

Caratterizzazione molecolare:

Delezione cromosoma 1p e 19q

Metilazione del promoter del gene per MGMT
Mutazione IDH1 mediante immunohistochimica

Volume pazienti/anno: 25 (minimo) **50 (eccellenza)**

CHIRURGIA

Risorse tecniche

sala operatoria (dedicata)

coagulazione bipolare

aspiratore a ultrasuoni

ecografo intraoperatorio

neuronavigatore

amplificatore di brillantezza

*microscopio operatorio (completo di filtro per fluorescenza e indocianina)**

monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio

neuro-endoscopio*

chirurgia stereotassica*

TC o RM intraoperatori*

terapia intensiva neurochirurgica post-operatoria*

***Almeno 3 dei cinque criteri devono essere soddisfatti per l'eccellenza**

Volume pazienti/anno: 25 (minimo) **50 (eccellenza)**

RADIO-CHEMIOTERAPIA

Risorse/Procedure	Disponibilità	Numero pazienti trattati nel 2010
<i>Per l'eccellenza è necessario soddisfare 3 degli 8 requisiti riportati nei riquadri grigi</i>		
Trattamenti radioterapici con fasci esterni su tumori primitivi* e secondari** del SNC		≥10*+≥15**
Acceleratore lineare	Ogni trattamento deve avvalersi di questa risorsa	
Simulazione con utilizzo di TC	idem	
Piano di trattamento basato su immagini TC	idem	
Immagini portali settimanali	Idem	
Sistemi di immobilizzazione	idem	
DH per terapia di supporto	Disponibilità di accesso	
Trattamenti radioterapici con tecniche focalizzate (3D-CRT o IMRT) su tumori primitivi del SNC	Ogni trattamento deve avvalersi di questa risorsa	≥15[#]
Trattamenti radioterapici con tecniche focalizzate (3D-CRT o IMRT) su tumori metastatici del SNC	Ogni trattamento deve avvalersi di questa risorsa	≥15[#]
Definizione dei volumi di trattamento e critici mediante programma di fusione delle immagini	Ogni trattamento deve avvalersi di questa risorsa	
SRS (radiochirurgia)	Il trattamento può avvalersi di questa risorsa	
SRT (radioterapia stereotassica)	Idem	
IMRT	Idem	
IGRT	idem	

Procedure <i>Per l'eccellenza è necessario soddisfare entrambi i due requisiti richiesti</i>		
Prima visita specialistica 1 settimana dalla richiesta di prenotazione		
Completamento stadiazione	3 settimane dalla prima visita	
Inizio terapia	4 settimane dalla prescrizione nelle forme rapidamente evolutive	
Inizio terapia	Nei trattamenti postoperatori l'intervallo sarà il più breve possibile compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente e con i tempi di guarigione chirurgica	

5) ATTIVITA' SCIENTIFICA

Per l'eccellenza sono necessari 2 dei 4 requisiti

Pubblicazioni

Pubblicazioni su riviste scientifiche almeno una nell'anno

Abstracts a Congressi: idem

Presentazioni a Congressi, Corsi e Studi Nazionale ed Internazionali

Relazioni, comunicazioni almeno una nell'anno

Partecipazione a studi multicentrici almeno uno attivo

TERAPIA DI SUPPORTO E CURE PALLIATIVE (risorse che possono essere esterne al centro)

Requisiti minimi

Volume di attività (minimo 20 casi/anno)

Risorse strutturali in grado di garantire l'accesso del paziente entro 2 settimane dalla richiesta

Terapia antiedemigena

Terapia antiepilettica

Profilassi antitrombotica

Terapia neurolettica

Terapia antidepressiva

Nutrizione idratazione

Gestione del rantolo terminale

Sedazione palliativa

Eccellenza: Presenza di un team multidisciplinare dedicato alle cure palliative neuro-oncologiche in grado di garantire

Riabilitazione neuro-motoria e cognitiva

Riabilitazione palliativa

Supporto al care-giver

Supporto al lutto

Volume di attività (almeno 40 casi/anno)

Per ottenere l'eccellenza un Centro deve soddisfare i criteri indicati in 5 dei 6 aspetti presi in considerazione

BIBLIOGRAFIA

Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459–466

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 10, 352: 987-396.

Wen PY, and Khesari S Malignant gliomas in Adults. *N Engl J Med* 2008; 359:492-507.

Bauman G, Lote KL, Larson D, et al: Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 45 (4): 923-929.

Karim ABMF, Afra D, Cornu P et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European organization for research and treatment of cancer study 22845 with the medical research council study BRO4. an interim analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52, 316-324 (2002).

Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson S et al: Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2000; 86: 747-754.

Massimino M, Spreafico F, Cefalo G, Riccardi R, Tesoro-Tess J, Gandola L et al: High response rate to Cisplatin/Etoposide in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4209-4216.

Prados MD, Edwards MSB, Rabbitt J, et al: Treatment of pediatric low-grade gliomas with nitrosurea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol* 1997; 32: 235-241

Tada K, Shiraishi S, Kamiryo T et al: Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 10 in patients with malignant astrocytic tumors: correlation with patients age and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 651-659.

Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu M, et al: Specific predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1473-1479.

Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Criniere E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broet P, Sanson M, Delattre JY: Temozolomide as initial treatment for adults

with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions.

Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J. Neurosurg.* 78: 909-914, 1993.

Buckner JC 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. *J Clin Oncol* 21: 251-255, 2003

Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al: Phase II Trial of Temozolomide in Patients With Progressive Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 646-651.

Pace A, Vidiri A, Galiè E, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Annals of Oncology.* 2003 ;14 (12):1722-6.

Brada M, Viviers L, Abson C, et al: Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Annals of Oncology* 2003; 14 (12): 1715-1721.

van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas *The Lancet Oncology* - 6 April 2011

Carson KA, Grossman SA, Fisher JD et al. Prognostic factor for survival in adult with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol* 25: 2601-6, 2007

Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153:1211–1218.

Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62:753–766

Westphal M, Hilt DC, Bortey E. et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine(BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma *Neuro-Oncology* 5: 79-88, 2003.

Carapella CM, Telera S, Oppido PA. Surgery of malignant gliomas: advances and perspectives. *Curr Opin Oncol.* 23(6):624-9, 2011.

Brada M, Stenning S, Gabe R et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4601-8

Vredenburgh JJ, Desjardin A, Herndon JE et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25: 4722-9, 2007

Friedman et al. A phase II randomized, non comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS) in recurrent, treatment refractory glioblastoma (GBM),, *J Clin Oncol* 2009

Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S. et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1994 Oct;12(10):2013-21

Triebels VH, Taphoorn MJB, Brandes AA et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 2004;63: 904–906.

van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W et al. Second-line chemotherapy with Temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann Oncol* 2003;14:599–602.

Mohan DS, Suh JH, Phan JL, et al. Outcome in elderly patients undergoing definitive surgery and radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme at a tertiary care institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:981–987, 1998.

Keime-Guiber F, Chinot O, Taillandier L et al (2007) Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356:1527– 1535

Chinot OL, Barrie M, Frauger E et al (2004) Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer* 100:2208– 2214.

Glantz M, Chamberlain M, Liu Q et al (2003) Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 97:2262–2266. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003.

Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M et al (2008) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol* 88(1):97–103

