

# **PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI E ASSISTENZIALI PER I PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE**

A cura di Giuseppe Lombardi e Vittorina Zagonel

**L'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da neoplasia del Sistema Nervoso Centrale. L'obiettivo è di garantire un trattamento sempre più personalizzato basato sulle condizioni specifiche del singolo individuo e sulle caratteristiche biologiche del tipo di tumore. L'U.O.C. di Oncologia Medica 1 dello IOV, in collaborazione con le unità operative e servizi dello IOV, dell'Azienda Ospedaliera di Padova e Ulss 16, garantisce ai pazienti affetti da tumore del Sistema Nervoso Centrale un approccio multidisciplinare lungo tutto il percorso di diagnosi e cura.**

## **Valutazione del paziente**

Il paziente che giunge all'osservazione dell'Oncologo Medico con una diagnosi di neoplasia del Sistema Nervoso Centrale sospetta o accertata, viene valutato presso l'ambulatorio dedicato alle "Neoplasie del Sistema Nervoso Centrale". La prima valutazione da parte dell'oncologo medico comprende:

- Anamnesi e valutazione clinica completa. È essenziale che il paziente porti alla visita tutta la documentazione clinica recente in suo possesso, compresi i referti anatomo-patologici, le lettere di dimissione, nonché i dischetti degli accertamenti radiologici eseguiti in precedenza;
- Programmazione degli esami ematochimici e strumentali per la definizione dell'estensione di malattia
- Comunicazione al paziente e familiari riguardo la diagnosi e la prognosi della malattia
- Proposta delle opzioni e obiettivi del trattamento antitumorale (se informazioni già disponibili);
- Modalità di somministrazione della terapia e possibili effetti indesiderati, modalità per la prevenzione ed il trattamento degli stessi
- eventuale acquisizione del consenso informato per la terapia (se il trattamento è già stabilito )
- Valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) se paziente di età = o superiore a 70 anni.
- Programmazione degli appuntamenti successivi con i recapiti telefonici, fax, e-mail per consentire di contattare il personale medico e/o infermieristico di riferimento durante il trattamento.
- Invio relazione di sintesi e delle decisioni in merito, al medico di famiglia.

La visita oncologica viene accompagnata da una valutazione, attraverso test funzionali e cognitivi validati, della qualità della vita del paziente ed il rilevamento di eventuali deficit presenti, da parte di una psicologa facente parte del team di neuro oncologia. Tale psicologa garantisce inoltre un supporto psicologico al paziente o ai suoi familiari durante tutto l'iter diagnostico-terapeutico e assistenziale. L'iter terapeutico per tutti i pazienti con diagnosi sospetta o accertata di tumore cerebrale, viene condiviso in riunione multidisciplinare interaziendale alla quale partecipano tutti gli specialisti dedicati alla presa in carico di questi pazienti.

Il team multidisciplinare discute le immagini radiologiche, la diagnosi e vengono stabiliti gli eventuali altri esami necessari per una corretta stadiazione e viene pianificato il programma di cura. **L'obiettivo del team, è quello di offrire a ciascun paziente la miglior cura , personalizzata sulla base delle caratteristiche istologiche e biologiche della malattia, ma anche sulla base delle condizioni cliniche del paziente, della sua età, dello stato cognitivo, del supporto familiare presente, e della compliance globale alle cure.**

Per i pazienti provenienti dalla Neurochirurgia o da altri reparti dell'AOU di Padova, è attivo presso l'U.O.C. di Oncologia Medica 1 dello IOV, un ambulatorio settimanale dedicato di post-degenza.

### **Classificazione dei Tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC)**

Quella attualmente utilizzata è la classificazione WHO 2007 che introduce nuove entità istologiche e alcune varianti (astrocitoma pilomixoide, medulloblastoma anaplastico, medulloblastoma con modularità estensiva) con diversa distribuzione per età, sede, profilo genetico e comportamento clinico. Questa classificazione tiene conto anche delle caratteristiche molecolari e della differenziazione del grado istologico.

#### **1.Tumori del tessuto neuro-epiteliale:**

- tumori astrocitari
- tumori oligodendrogliali
- gliomi misti
- tumori ependimali
- tumori dei plessi corioidei
- altri tumori neuroepiteliali
- tumori misti gliali e neuronali
- tumori neuroblastici
- tumori della pineale
- tumori embrionari

#### **2.Tumori dei nervi periferici**

- schwannoma,
- neurofibroma..

#### **3.Tumori meningei**

- meningioma
- tumori mesenchimali non meningoteliali
- tumori melanocitici
- incerta origine (emangioblastoma)

#### **4.Tumori emopoietici**

- linfomi
- plasmocitomi

#### **5.Tumori a cellule germinali**

- germinomi
- carcinomi embrionali
- teratomi

#### **6.Tumori della regione sellare**

- craniofaringioma,
- oncocitoma

#### **7.Tumori metastatici**

---

## Esami diagnostici e di stadiazione

Gli esami di stadiazione, necessari per definire l'estensione del tumore e la eventuale presenza di diffusione a distanza, specie attraverso il liquor cerebro-spinale, dipendono dalla sede e dal tipo di tumore:

- **Risonanza magnetica nucleare (RMN)** rappresenta l'esame di scelta per la diagnosi ed il follow-up di pazienti con neoplasia cerebrale. In pazienti con neoplasia cerebrale la RMN dovrebbe comprendere almeno una sequenza assiale o coronale T1-pesata senza gadolinio, quindi sequenze multiple T1-pesate con gadolinio secondo i tre assi, e sequenze in T2 e FLAIR. Usualmente, l'enhancement è tipico delle forme ad alto grado. Per le forme a basso grado, prive di enhancement, occorrerà prendere in esame scansioni FLAIR e T2, anche se il confine tra tumore ed edema è spesso non riconoscibile.
- La **RMN spinale** in toto, con e senza mezzo di contrasto (mdc), è da effettuare nei tumori ad alta diffusione liquorale (medulloblastoma, tumori germinali, ependimoma) e deve essere integrata dall'analisi citologica e chimica del liquor cerebro-spinale.
- Lo studio radiologico pre-operatorio può essere completato con **angio-RMN** per approfondire le caratteristiche vascolari della neoplasia e pianificare in modo migliore l'intervento
- La **RMN a spettroscopia nucleare**, analizzando i differenti pattern spettrali del tessuto cerebrale, può essere utile per il monitoraggio della risposta alla chemioterapia, per il precoce riscontro delle recidive, oppure per la diagnosi differenziale fra tumore e radionecrosi.
- L'utilizzo di **RMN con perfusione e diffusione** possono fornire ulteriori informazioni sulla cellularità e sulla vascolarizzazione delle regioni analizzate.
- La **PET/TC** con traccianti differenti (FLT, metionina) può essere utile nel differenziare il tumore metabolicamente attivo dal "freddo" tessuto necrotico cicatriziale; per i gliomi a basso grado devono essere impiegati traccianti alternativi in quanto l'utilizzo della PET con FDG non costituisce uno strumento adeguato per lo studio dei tumori cerebrali primitivi.
- Altri esami utili per approfondimento sono la **SPET-MIBI**, in caso di dubbio di recidiva di glioma ad alto grado; .
- Andranno infine eseguiti esami ematochimici (emocromo, glicemia, elettroliti, funzionalità epatica e renale).
- Nel caso di tumori germinali cerebrali verranno eseguite analisi per biomarkers (AFP, LDH, B-HCG) sia nel plasma che nel liquor cerebro-spinale.

## Diagnosi istologica ed esami biomolecolari

La **diagnosi istologica** ottenuta mediante procedure biotiche o resezione chirurgica della lesione, definisce il tipo di tumore e l'aggressività della malattia. Il materiale ottenuto con tale prelievo permette inoltre di eseguire **indagini molecolari**, oggi indispensabili per caratterizzare il tumore dal punto di vista prognostico e/o predittivo di risposta al trattamento chemio e/o radioterapico. In particolare, in presenza di diagnosi di glioma cerebrale, le analisi molecolari attualmente indicate sono la ricerca della metilazione del gene MGMT, la ricerca della mutazione del gene IDH e della delezione genetica 1p19q. La metilazione del gene MGMT rappresenta un fattore predittivo di risposta alla terapia con Temozolomide nei pazienti con glioblastoma; essa costituisce inoltre nello stesso tipo di tumore, un fattore prognostico, insieme alla mutazione del gene IDH.

La presenza della delezione 1p19q è anch'essa un fattore prognostico e predittivo di efficacia della chemioterapia nei pazienti con oligodendroglioma anaplastico. L'insieme di tali parametri guiderà il trattamento personalizzato sul singolo paziente, che prevede quasi sempre, in prima istanza, la resezione chirurgica il più radicale possibile, seguita da un trattamento chemioterapico e/o radioterapico.

## **NEOPLASIE GLIALI**

I **Gliomi** sono i tumori del sistema nervoso centrale più frequenti nell'adulto; vengono distinti in base a caratteristiche Istopatologiche in gliomi di basso grado e gliomi di alto grado ( Tabella 1).

**Tabella 1. Classificazione per istotipo delle neoplasie gliali: distribuzione nell'adulto**

Gliomi a basso grado	Astrocitoma grado I e II	4%
	Oligodendroglioma grado II	4%
Gliomi ad alto grado	Astrocitoma anaplastico grado III	35%
	Glioblastoma multiforme grado IV	50%
	Oligoastrocitoma anaplastico grado III	4%
	Oligodendroglioma anaplastico grado III	2%
Altri	Ependimoma, ependimoma anaplastico...	Rari

Gli istotipi a basso grado sono più frequenti tra i 20 ai 40 anni, mentre i cosiddetti gliomi anaplastici o "maligni" hanno una insorgenza in genere più tardiva, dai 40 ai 70 anni.

### **Fattori di rischio delle neoplasie gliali**

Un recente studio ha dimostrato una correlazione tra utilizzo di telefoni cellulari o cordless e il rischio di sviluppare neurinoma dell'acustico e di gliomi nell'utilizzo di telefoni cellulari per più di 10 anni. Alcune sindromi sono state associate allo sviluppo di gliomi, come la neurofibromatosi tipo I e II, sindrome di Li-Fraumeni, Sindrome di von Hippel-Lindau, sindrome di Turcot, Sindrome di Cowden.

### **Fattori prognostici per le neoplasie gliali**

L'età, il Performance Status e il grado istologico rappresentano i fattori prognostici più rilevanti per le neoplasie gliali nella maggioranza degli studi randomizzati. L'EORTC ha definito diverse classi di rischio, riportate in tabella, secondo la presenza o meno di deficit neurologici (valutati attraverso il Mini-mental status examination) il Performance Status secondo WHO.

<b>Fattori Prognostici GLIOBLASTOMI</b>	<b>Sopravvivenza mediana sola Radioterapia (RT)</b>	<b>Sopravvivenza mediana Temozolomide concomitante e adiuvante a RT</b>
Età <50aa Performance Status 0	15 mesi	21 mesi
Età <50aa, Performance Status 1-2	13 mesi	16 mesi
Età >50aa Chirurgia totale/parziale MMSE ≥27	9 mesi	10 mesi
Età ≥50aa Solo biopsia MMSE <27		

MMSE:mini mental status evaluation

### **Caratterizzazione molecolare dei tumori gliali**

Negli ultimi anni, alla tradizionale definizione istopatologica delle neoplasie gliali, si è affiancata sempre più una dettagliata caratterizzazione molecolare, attraverso l'utilizzo di marcatori biomolecolari dotati di valore prognostico e predittivo (vedi Tabella 3). I più importanti sono: il gene MGMT, la co-delezione dei cromosomi 1p/19q e la mutazione del gene IDH1-IDH2.

#### **▪ MGMT**

Il gene MGMT codifica per una proteina implicata nel sistema di riparazione del DNA, la O6-metilguanina DNA-metiltransferasi, che rimuove gruppi alchilici. Nel caso in cui il danno alle basi nucleotidiche non venga corretto, esso induce morte cellulare per necrosi o apoptosi. Un elevato livello di attività di MGMT nella cellula tumorale annulla quindi l'effetto terapeutico degli agenti alchilanti. Il silenziamento epigenetico del gene MGMT attraverso la metilazione del promotore si associa a perdita della sua espressione e conseguentemente il meccanismo di riparo del DNA viene inficiato. Da uno studio di fase III randomizzato è emerso che la metilazione del promotore del gene MGMT era associata ad un prolungamento della sopravvivenza; inoltre, tra i pazienti che presentavano la metilazione di MGMT, vi era un significativo aumento della sopravvivenza nel gruppo trattato con radioterapia e chemioterapia rispetto al gruppo trattato con sola radioterapia. Recentemente si sono resi disponibili anche dati relativi alla popolazione anziana con lo studio NOA-08, dal quale è emerso che pazienti di età superiore a 65 anni con promotore del gene MGMT metilato e trattati con sola temozolomide, presentano una sopravvivenza significativamente migliore dei pazienti con MGMT metilato trattati con sola radioterapia.

E' stato inoltre dimostrato che alla recidiva lo stato di metilazione del gene MGMT può essere modificato rispetto alla diagnosi iniziale.

▪ **Co-delezione 1p/19q**

Questa anomalia cromosomica è presente soprattutto nelle neoplasie oligodendrogliali. Da uno studio dell'EORTC, in cui i pazienti con oligodendroglioma anaplastico e oligoastrocitoma anaplastico venivano randomizzati a ricevere radioterapia e chemioterapia secondo lo schema PCV o sola radioterapia. Da questo studio è emerso il ruolo prognostico di tale traslocazione cromosomica e predittivo di efficacia al trattamento chemioterapico.

In tutte le neoplasie gliali deve essere, pertanto, ricercata la presenza di una componente oligodendrogliale e lo stato di delezione cromosomica di 1p e 19q, in quanto tale alterazione rappresenta un fattore prognostico ma soprattutto una predittività con indicazione a prescrivere la chemioterapia.

▪ **IDH1-IDH2**

Il gene IDH codifica per una carbossilasi che converte l'isocitrato in  $\alpha$ -chetoglutarato. La forma mutante dell'enzima porta alla formazione di un substrato, il 2-idrossiglutarato, che rappresenta un oncometabolita. Tali mutazioni sono presenti soprattutto negli astrocitomi diffusi di basso grado, nelle forme oligodendrogliali e nei glioblastoma secondari; La presenza di tale mutazione implica una migliore sopravvivenza e deve pertanto essere analizzato come fattore prognostico.

**Tabella 3 Fattori prognostici e predittivi nei tumori gliali**

	Ruolo Prognostico	Ruolo Predittivo
Metilazione MGMT	SI	SI
Co-delezione 1p/19q	SI	SI
Mutazione IDH1/IDH2	SI	No*

\* Uno studio recente (Cairncross et al, JCO feb 2014) identifica un ruolo predittivo di efficacia della chemioterapia nell' oligodendroglioma anaplastico

**Trattamento delle neoplasie gliali**

La **resezione chirurgica** rimane la prima e principale opzione terapeutica che impatta sulla sopravvivenza del paziente, e deve essere pertanto la più radicale possibile, compatibilmente con la sede e le condizioni cliniche del paziente. Infatti l'entità del residuo post-chirurgico correla negativamente con la prognosi. I benefici di una chirurgia "radicale" sono molteplici: produce un sensibile miglioramento soggettivo, riduce il carico tumorale e rallenta la comparsa di chemio-resistenza, permettendo alla chemio e radioterapia di agire in un residuo tumorale minore. Tuttavia una completa radicalità è raramente ottenibile, e la recidiva post-chirurgica è frequente anche in assenza di residui tumorali radiologicamente evidenti.

Alcuni centri di neurochirurgica utilizzano wafers di carmustina (Gliadel) che viene posizionato all'interno del cavo chirurgico, sebbene al momento ci sono risultati contrastanti sulla reale efficacia di questo trattamento.

Con la sola chirurgia, pochi pazienti con **glioma maligno** (tutti i gliomi di grado III e IV) superano i 6 mesi di vita, mentre l'aggiunta della radioterapia post-chirurgica, aumenta la sopravvivenza mediana fino a 12 mesi per il glioblastoma e a 3-5 anni per il glioma anaplastico. Pertanto, in assenza di controindicazioni specifiche, la radioterapia trova indicazione come trattamento post-operatorio nei pazienti con glioma maligno.

Il trattamento radioterapico standard prevede l'erogazione di 60 Gy in 30 frazioni giornaliere da 2Gy ciascuna, da iniziare entro 4-6 settimane dall'intervento. Alcuni fattori possono aumentare il rischio di tossicità neurologica dovuta alla radioterapia encefalica: età >65 anni, radioterapia panencefalica, dose totale > 60Gy, singole frazioni >2.5 Gy, patologie cerebrali concomitanti, utilizzo di chemioterapia (in particolare metotrexate).

Per quanto riguarda il trattamento chemioterapico, le nitrosouree sono state a lungo utilizzate per il trattamento di questi tumori. Diverse meta-analisi hanno dimostrato un vantaggio nell'utilizzo delle nitrosouree, sulla sopravvivenza nei pazienti con glioma maligno già operato e radio-trattato.

### **Glioblastoma Multiforme (glioma grado IV)**

E' la neoplasia cerebrale più frequente e più aggressiva nel paziente adulto. I sintomi più comuni sono spesso causati da incremento della pressione endocranica (cefalea, vomito a getto), deficit focali e crisi comiziali. La comparsa di crisi epilettiche e la comparsa di sintomi neurologici rendono obbligatoria l'esecuzione di una TAC o RMN cerebrale con e senza mdc. Dal punto di vista radiologico, i glioblastoma appaiono come lesioni con presa di contrasto irregolare alla RMN cerebrale.

La **chirurgia** è il trattamento primo e di elezione in questi tumori e dev'essere la più radicale possibile.

**Lo standard terapeutico post-chirurgico**, indipendentemente dal tipo di chirurgia effettuata (radicale, parziale o sola biopsia), consiste in **una associazione chemio-radioterapica con Temozolomide 75mg/m<sup>2</sup>/die, per os, per tutta la durata della Radioterapia (60 Gy in 30 frazioni), seguita** dopo un periodo di pausa di 28 giorni, **da 6 cicli di temozolomide adiuvante (150-200 mg/m<sup>2</sup> per 5 giorni, ogni 28)** ( Stupp N Engl J Med 2005). In presenza di malattia in atto e responsiva al trattamento, può essere considerato il prolungamento del trattamento per altri 6 mesi. Durante il trattamento è necessario un monitoraggio settimanale dei possibili effetti indesiderati (vedi terapia di supporto più avanti); sono previste visite settimanali, al fine di monitorare le eventuali tossicità (soprattutto ematologica determinata dalla chemioterapia, o aggravamento di un edema cerebrale preesistente da parte della Rt, specie in presenza di malattia residua), le variazioni delle condizioni cliniche e cognitive e di compliance al trattamento chemio e radioterapico.

La RMN cerebrale di controllo viene effettuata dopo la resezione chirurgica e dopo 4-6 settimane dalla fine della radioterapia.

Il potenziamento dell'efficacia della radioterapia, determinata dalla concomitanza di assunzione di Temozolomide, può tradursi in un aumento della necrosi del tessuto tumorale che può determinare alla valutazione in RMN, un quadro di **pseudo-progressione**; ciò si manifesta nel 20-30% dei pazienti ed è correlato alla inattivazione del gene MGMT. Occorre quindi, prudenza nella valutazione della RMN ad un mese dal termine della terapia concomitante (eventuale ulteriore controllo RMN a breve se ci sono dubbi).

L'impiego di **tecniche radioterapiche speciali**, quali la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica frazionata, o farmaci radio sensibilizzanti e radioterapia metabolica, non hanno dimostrato a tutt'oggi vantaggio rispetto al trattamento radioterapico standard, sia nei pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma, che alla recidiva.

Studi recenti hanno invece dimostrato l'efficacia della associazione al trattamento chemio radioterapico standard, di un **farmaco antioangiogenico, il Bevacizumab** capace di prolungare l'intervallo libero da progressione di malattia. I risultati dei due studi prospettici randomizzati di fase III attualmente disponibili (AVAglio e RTOG0825), hanno dimostrato un chiaro effetto in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), dell'aggiunta del bevacizumab, ma non una differenza in overall survival (OS). La valutazione della qualità della vita e delle funzioni neurocognitive ha dimostrato per i pazienti trattati nel braccio con bevacizumab, un ritardo nella frequenza del deterioramento delle funzioni cognitive e della qualità della vita. Al momento tale farmaco non trova indicazione nella pratica clinica.

Durante il **follow-up** i pazienti vengono monitorati dal punto di vista clinico, cognitivo-psicologico e radiologico attraverso visite oncologiche mensili. La RMN cerebrale con mdc viene ripetuta ogni 2-3 mesi per i primi 2 anni. Se il quadro radiologico è dubbio alla RMN, è possibile eseguire una RMN con spettroscopia o perfusione, o PET con traccianti specifici o PET-RMN ove disponibile.

#### ▪ **Paziente anziano con glioblastoma**

Circa il 30% dei pazienti affetti da glioblastoma ha più di 60 anni alla diagnosi. L'età avanzata rappresenta di per sé il più importante fattore prognostico negativo in presenza di un tumore cerebrale, e probabilmente è legata a diversità nelle caratteristiche genetico-molecolari tra pazienti anziani ed adulti. La determinazione dello stato di metilazione del gene MGMT permette di meglio orientare la scelta del trattamento, evitando di escludere a priori pazienti che possono beneficiare di un trattamento oncologico (come spesso è accaduto in passato). Infatti lo stato di metilazione di MGMT rappresenta un fattore prognostico favorevole e predittivo di risposta a Temozolomide. Il trattamento radioterapico considerato standard nei pazienti anziani affetti da glioblastoma di nuova diagnosi è la radioterapia ipofrazionata (40 Gy in 15 frazioni) in quanto uno studio randomizzato ha dimostrato che non vi sono differenze significative di sopravvivenza tra i 60Gy e i 40Gy. Uno studio recente ha dimostrato come pazienti con MGMT metilato ottengono maggiore efficacia con la sola Temozolomide rispetto alla radioterapia.

Sebbene il trattamento combinato di radioterapia in associazione a temozolomide sia il trattamento standard in pazienti con età < 70aa, questo non è ancora stato dimostrato nei pazienti anziani. In pazienti con controindicazioni alla radioterapia, deve essere presa in considerazione la Temozolomide che può essere considerata una opzione di trattamento, ben tollerata anche negli anziani.

#### ▪ **Trattamento della recidiva**

In caso di recidiva o progressione di malattia, nell'ambito della discussione multidisciplinare sarà valutata per ogni singolo paziente l'indicazione a nuova resezione chirurgica, ove possibile, o a trattamento sistemico di seconda linea. I farmaci utilizzati in questa fase comprendono la fotemustina, la carmustina, la lomustina, la procarbazine, la vincristina.

Il bevacizumab in questo setting di pazienti ha dimostrato un aumento della PFS, e in un recente studio (BELOB) anche di sopravvivenza. La FDA americana ha approvato tale farmaco in seconda linea di trattamento per il glioblastoma multiforme.

Per questo gruppo di pazienti, in cui i trattamenti convenzionali danno risultati molto modesti, sono disponibili allo IOV protocolli sperimentali che utilizzano nuovi farmaci.



## **Gliomi anaplastici**

Il trattamento indicato per i pazienti affetti da glioma anaplastico è la chirurgia quanto più radicale possibile, seguita dalla radioterapia. Il ruolo della chemioterapia rimane invece dibattuto nelle forme astrocitarie "pure". La presenza di una componente oligodendrogliale migliora la prognosi rispetto alle neoplasie astrocitarie pure e l'eventuale presenza della delezione dei cromosomi 1p e 19q è predittivo di efficacia della chemioterapia e di miglior prognosi.

Il regime chemioterapico utilizzato in queste forme oligodendrogliali è il PCV (procarbazina, giorno 1-10; carmustina, giorno 1; vincristina, giorno 8 e 29) da effettuare o prima o dopo la radioterapia. Tale trattamento si è dimostrato, in pazienti con delezione 1p19q, efficace nell'aumentare la PFS e la OS. Anche la Temozolomide si è dimostrata efficace in questi pazienti. In pazienti recidivati o in progressione dopo PCV, la temozolomide ha ottenuto una percentuale di risposte sovrapponibili al PCV, ma con minore tossicità. La presenza della metilazione del gene MGMT e la mutazione del gene IDH rappresentano importanti fattori prognostici. In un recente studio, la mutazione del gene IDH nelle forme oligodendrogliali è risultato un fattore predittivo di efficacia della chemioterapia, più significativo della codelezione 1p19q.

Il follow up di questi pazienti prevede valutazione clinica e una RMN cerebrale ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni dal trattamento e poi ogni 6 mesi.

## **Valutazione della risposta**

La valutazione della efficacia del trattamento chemio e radioterapico nel paziente con tumore gliale è complessa e particolarmente delicata. Infatti si tratta di pazienti con caratteristiche molto eterogenee per tipo di chirurgia, caratteristiche biologiche della malattia, sede del tumore che spesso condiziona la possibilità di un intervento radicale o meno. La valutazione pertanto deve tener conto non solo delle variazioni del quadro radiologico in RMN, ma anche delle variazioni delle condizioni cliniche del paziente, e del dosaggio di steroidi necessario al controllo dei sintomi (correlati all'edema cerebrale), in accordo con i criteri di Macdonald. Più recentemente, ai criteri Macdonald si sono aggiunti i criteri RANO che, sebbene ancora non validati in casistiche prospettiche, sembrano poter essere più utili nella valutazione della risposta ai farmaci antiangiogenetici e nei quadri di pseudo progressione. Tali criteri tengono conto anche delle sequenze T2/FLAIR, della valutazione dei campi della radioterapia e considerano fino a 5 lesioni.

## **GLIOMI DI BASSO GRADO**

Sono un gruppo eterogeneo di tumori che includono forme astrocitarie ed oligodendrogliali di grado I e II della classificazione WHO 2007. Rappresentano il 15% dei tumori cerebrali primitivi dell'adulto. Spesso si manifestano all'esordio con crisi comiziali e più raramente con deficit neurologici. Alla RMN cerebrale i tumori di basso grado non presentano captazione di mdc nelle sequenze T1, mentre sono iperintense nelle sequenze T2 e FLAIR. I principali fattori prognostici favorevoli sono: età <40aa, assenza di deficit neurologici alla diagnosi, dimensioni <6 a cm, non superamento della linea mediana, presenza di componente oligodendrogliale, presenza di delezione 1p/19q. Anche nei gliomi di basso grado, la presenza di metilazione del gene MGMT risulta predittiva di una più lunga PFS e OS nei pazienti trattati con Temozolomide.

### ▪ **Chirurgia**

La chirurgia è importante sia per il campionamento biotico che per la risoluzione dei sintomi dovuti all'ipertensione endocranica. La resezione totale è in grado di migliorare il controllo delle crisi epilettiche, soprattutto nei pazienti con tumori a sede insulare. Alcuni studi hanno dimostrato che una resezione più ampia possibile riduce il rischio di recidive e il rischio di trasformazione maligna, migliorando l'OS e la PFS.

### ▪ **Radioterapia**

Un trattamento radioterapico post-chirurgico precoce di 54 Gy in pazienti con glioma a basso grado migliora la PFS ma non aumenta la OS, rispetto ai pazienti trattati al momento della progressione. La radioterapia trova indicazione alla diagnosi in presenza di sintomatologia neurologica, crisi epilettiche non controllate, età > 40aa, presa di contrasto alla RMN, estese dimensioni. Negli altri casi il trattamento può essere rinviato al momento della comparsa dei sintomi o a progressione radiologica.

### ▪ **Chemioterapia**

Attualmente il ruolo della chemioterapia adiuvante nei gliomi di basso grado è molto dibattuto. Pazienti con astrocitomi diffusi recidivati, con comparsa alla RMN cerebrale di captazione di mdc, o ancora sintomatici dopo radioterapia, possono trarre beneficio da un trattamento chemioterapico a base di nitrosouree o temozolomide. Un recente studio EORTC ha evidenziato come l'utilizzo della Temozolomide sia ugualmente efficace della radioterapia; in particolare, l'analisi dello stato di 1p suggerisce una maggiore efficacia della radioterapia nei pazienti con 1p intatti, viceversa una efficacia sovrapponibile tra radioterapia e temozolomide nei pazienti con delezione 1p.

- **Il follow up** di pazienti con glioma a basso grado prevede una RMN cerebrale con mdc ogni 4 mesi nei primi due anni dal trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi.

## **TUMORI EPENDIMALI**

La maggior parte dei tumori ependimali sono più frequentemente in sede sottotentoriale (60%), soprattutto localizzati nel quarto ventricolo. Altre localizzazioni frequenti sono il ventricolo laterale e il terzo ventricolo. I tumori ependimali possono metastatizzare attraverso il liquor cerebrospinale, soprattutto quelli sottotentoriali, ad alto grado di malignità.

La classificazione WHO classifica gli ependimomi in base al grado, in grado I (mixopapillare, subependimoma), grado II, grado III ed ependimoblastomi.

L'asportazione chirurgica più radicale possibile è il trattamento standard e la RT post-operatoria trova indicazione per ridurre l'incidenza di recidive locali. La dose di RT è di 50-54 Gy per le forme a basso grado, 54-60 Gy per le forme anaplastiche.

La chemioterapia potrebbe avere un ruolo nelle recidive di malattia e utilizza schemi contenenti cisplatino, nitrosouree o temozolomide.

Il paziente viene seguito durante il follow up con una RMN cerebrale (e spinale se inizialmente positiva), ogni 3-4 mesi durante il primo anno, poi ogni 4-6 mesi per il secondo anno e successivamente ogni 6-12 mesi.

## MEDULLOBLASTOMA

Rappresenta un tumore tipico dell'età infantile e raro in quella adulta. Insorge in fossa cranica posteriore e ha elevata tendenza alla disseminazione liquorale.

Lo stadio utilizzato è quello di "Chang" che tiene conto della dimensione della lesione, della presenza di metastasi a distanza e della diffusione liquorale. Pertanto, la RMN cerebrale pre e post chirurgica, la RMN spinale e l'esame citologico del liquor (eseguito 15 giorni dopo la chirurgia) rappresentano gli esami fondamentali per la stadiazione.

La resezione chirurgica radicale rimane il trattamento standard. Il trattamento adiuvante dipende dalla categoria di rischio della malattia, definita dai fattori prognostici (estensione della resezione, metastasi, istologia e profili molecolari). Nella categoria a "rischio standard" il trattamento, dopo la chirurgia, consiste in sola radioterapia cranio-spinale o radioterapia a dosaggio minore seguita da un trattamento chemioterapico a base di cisplatino. Nei pazienti ad "alto rischio" viene proposto un trattamento radiante cranio-spinale seguito da chemioterapia a base di cisplatino (*ad es. ciclofosfamide, etoposide, cisplatino*). Nel gruppo "alto rischio" viene utilizzato anche un trattamento chemioterapico a sandwich pre e post-radioterapia, con 2 cicli di chemioterapia a base di cisplatino pre-radioterapia e successivi 2-4 cicli post-radioterapia.

Recentemente è stata individuata una mutazione della proteina chiamata Sonic Hedgehog Homolog (SHH) che sembra costituire un importante fattore prognostico e un nuovo target molecolare per i farmaci biologici nel medulloblastoma.

## NEOPLASIE A CELLULE GERMINALI CEREBRALI

Sono neoplasie poco frequenti nell'adulto e di pertinenza quasi esclusiva della seconda e terza decade. Vengono classificate in forme pure, non-germinomi e forme miste. Di solito insorgono lungo la linea mediana nella regione pineale o sovrassellare. I sintomi principali sono dati dall'ipertensione endocranica che determinano, o da alterazioni della vista.

Gli esami diagnostici consistono nella RMN cerebrale + spinale con e senza mdc, citologia del liquor cerebro-spinale, la ricerca di markers tumorali nel liquor e nel siero (AFP, LDH, B-HCG), ecografia testicolare e pelvica per diagnosi differenziale con germinomi testicolari. I principali fattori prognostici favorevoli sono dati dall'istologia germinomatosa pura, assenza di disseminazione liquorale.

Il trattamento dei **germinomi** puri consiste generalmente in una biopsia stereotassica con successiva radioterapia cranio-spinale (30-36 Gy) con eventuale boost radiante sulla lesione primitiva (50 Gy). Per diminuire il dosaggio della radioterapia può essere eseguito un trattamento chemioterapico pre-radiante con 3 cicli a base di cisplatino ed etoposide (cisplatino 20mg/m<sup>2</sup> + etoposide 100mg/m<sup>2</sup> giorni 1-5, ogni 21-28 giorni). Le forme non germinomatose richiedono un trattamento radioterapico più aggressivo in quanto rispondono meno alla chemioterapia.

Tutti i pazienti trattati con radio e chemioterapia necessitano, comunque, di un lungo follow up in quanto possono sviluppare deficit ormonali o seconde neoplasie. Inoltre, pazienti giovani necessitano di criopreservazione di gameti o ovociti prima di iniziare il trattamento.

## **ADENOMA IPOFISARIO AGGRESSIVO**

Per il trattamento **dell'Adenoma Ipofisario Aggressivo** è stato recentemente autorizzato l'uso terapeutico della temozolomide in caso di recidiva o persistenza di malattia dopo trattamento chirurgico, radiante, o con analoghi della somatostatina e farmaci dopaminergici. Il trattamento consiste nella somministrazione di temozolomide 150-200mg/m<sup>2</sup>/die per os, per 5 giorni consecutivi, ogni 28 giorni per 6-12 cicli. Per il follow up: ogni 3 cicli e successivamente ogni 3-6 mesi viene eseguita una RMN di controllo.

## **MENINGIOMA**

I meningiomi sono i tumori cerebrali più frequenti nell'adulto e prevalgono nel sesso femminile. La classificazione WHO, che si basa sul grado istologico del tumore, suddivide i meningiomi in Meningioma di grado I o benigno, Meningioma di Grado II o atipico, Meningioma di Grado III o maligno. La diagnosi del meningioma può essere incidentale o legata a sintomi neurologici come l'insorgenza di crisi epilettiche. La TAC o la RMN con e senza mdc rappresentano il gold standard per la diagnosi. La biopsia e l'utilizzo dell'octeoscan, dato che la maggior parte dei meningiomi è dotata di recettori per la somatostatina, possono essere di ausilio nei casi dubbi e/o per una diagnosi differenziale.

Per il trattamento i pazienti vengono stratificati in base alla presenza o assenza di sintomi e alle dimensioni della massa tumorale. Pazienti con assenza di sintomatologia clinica e in presenza di lesione inferiore a 3 cm di diametro, possono essere seguiti in follow up. Se sono presenti sintomi neurologici è indicata la chirurgia, se fattibile, o in alternativa la radioterapia. Indipendentemente dalle dimensioni e dai sintomi, tutti i pazienti con meningioma grado III devono essere operati radicalmente, e successivamente eseguire una radioterapia con intento adiuvante che ha dimostrato di aumentare il controllo locale di malattia e la sopravvivenza dei pazienti. In caso di pazienti sottoposti a chirurgia parziale, la radioterapia deve essere presa in considerazione anche per meningiomi di grado II e meningiomi di grado I, in presenza di importante residuo post-chirurgico.

La chemioterapia può essere utilizzata in pazienti con recidiva di meningioma post-chirurgia e post-radioterapia. I farmaci che hanno dimostrato attività, seppur modesta, sono l'idrossiurea, gli analoghi della somatostatina e l'interferone-alfa. L'idrossiurea viene utilizzata secondo lo schema di 500mg x 2/die continuativamente e tale terapia risulta generalmente ben tollerata.

Nel follow up i pazienti vanno seguiti con una RMN cerebrale con e senza mdc ogni 3 mesi per il primo anno e ogni 6-12 mesi per i successivi 5 anni.

Emerge, quindi, la notevole importanza di trattare i pazienti con meningioma in centri specializzati dedicati a questa patologia, in modo da consentire il migliore trattamento attraverso un approccio multidisciplinare e la ricerca di approcci innovativi terapeutici per migliorare i risultati.

## Terapia di supporto nei pazienti con tumore cerebrale

I pazienti affetti da neoplasia cerebrale richiedono particolare attenzione e attenta valutazione per il controllo della sintomatologia clinica e la prevenzione e il trattamento dei possibili effetti indesiderati del trattamento chirurgico chemio e radioterapico.

- **Terapia anticomiziale.** Tutti i pazienti con neoplasia cerebrale ed episodi epilettici richiedono una terapia anticomiziale profilattica (preferibilmente farmaci di più recente introduzione come i levetiracetam, zonisamide, oxcarbamazepina). I pazienti che non hanno mai riportato fenomeni epilettici possono sospendere gradualmente il trattamento antiepilettico dopo l'intervento chirurgico, se effettuato. Nei pazienti in trattamento antiepilettico è importante eseguire il controllo dei livelli plasmatici dei farmaci anticomiziali in relazione a possibili interferenze farmacologiche con chemioterapici, FANS e antibiotici. Da ricordare che l'uso di farmaci anticomiziali può essere associato all'insorgenza di eventi avversi, in particolare reazioni allergiche, piastrinopenia e deficit neurocognitivi (specie in caso di trattamento prolungato).
- **Terapia antiedemigena.** Pazienti con tumori cerebrali possono sviluppare edema cerebrale e successiva ipertensione endocranica (cefalea ingravescente, vomito a getto e papilledema). Farmaci antiedemigeni a maggiore efficacia sono il desametasone e il mannitolo. In presenza di sintomatologia ipertensiva grave, i due farmaci possono essere utilizzati in associazione. Durante il trattamento radioterapico è indicato l'uso del cortisone, alla minima dose necessaria per controllare i disturbi correlati al trattamento (potenziale incremento dell'edema cerebrale). Molteplici sono gli effetti indesiderati all'uso di cortisone, il cui grado e intensità sono correlati alla dose somministrata e alla durata nel tempo (diabete iatrogeno, insonnia, ipertensione arteriosa, infezioni micotiche specie del cavo orale, aumento ponderale, osteoporosi). Tale farmaco va utilizzato il meno possibile e richiede la somministrazione concomitante di terapia antifungina per la profilassi delle micosi del cavo orale e di un gastroprotettore per tutto il tempo della somministrazione. Preferibile se non controindicazioni, utilizzare la formulazione orale del desametasone che risulta meglio gestibile per il paziente.
- **Profilassi con Sulfametoxazolo/Trimetoprin.** In corso di trattamento concomitante (Temozolomide + radioterapia) è raccomandato, per la prevenzione delle polmoniti da *Pneumocystis Carinii*, l'uso profilattico di Sulfametoxazolo/Trimetoprin.
- **Profilassi anti-trombotica.** I pazienti con tumore cerebrale hanno un elevato rischio di sviluppare fenomeni trombo-embolici; la profilassi antitrombotica con eparine a basso peso molecolare riduce l'incidenza di questi fenomeni senza aumentare il rischio di emorragia. Per tale motivo, tutti i pazienti con neoplasia cerebrale dovrebbero essere valutati dal punto di vista del rischio trombotico ed eventualmente ricevere una profilassi anti-trombotica con eparina a basso peso molecolare. Con l'utilizzo di eparine a basso peso molecolare il trattamento delle trombosi venose profonde e/o embolia polmonare nei pazienti con tumore cerebrale è sovrapponibile a quello standard.

- **Riabilitazione fisica, funzionale e supporto psicologico.** Pazienti affetti da tumore cerebrale possono richiedere, specie dopo la chirurgia, trattamenti riabilitativi e fisioterapici. E' importante una valutazione fisica, funzionale e cognitiva, al fine di garantire, ove possibile, il massimo recupero al paziente. Il supporto psicologico viene garantito a tutti i pazienti lungo il percorso di cura.
- **Cure simultanee.** Negli ultimi anni un numero consistente di studi condotti in pazienti oncologici in fase metastatica, ha dimostrato l'utilità di associare, in modo sistematico, alle terapie antitumorali anche le cure palliative, ottenendo non solo un beneficio su tutti i parametri di qualità della vita (obbiettivo prioritario in questa fase di malattia), ma in qualche caso, anche un prolungamento della sopravvivenza. L'applicazione delle cure simultanee ha dimostrato anche di garantire il corretto setting di cura a fine vita, di migliorare la soddisfazione del paziente e di ridurre i costi e sono considerate oggi il paradigma della migliore assistenza per il malato oncologico in fase avanzata e/o metastatica. In occasione della valutazione di progressione di malattia, verrà posta particolare attenzione al rilievo e al trattamento dei sintomi legati alla malattia (deficit cognitivi, **dolore**, difficoltà a camminare, **insonnia**, presenza di deficit funzionali, etc), e alla precoce segnalazione per l'attivazione dei servizi di presa in carico domiciliare, a seconda dei bisogni espressi dal paziente e dalla condizione socio-famigliare.

**Pazienti anziani** o con comorbidità che ne condizionino pesantemente le capacità motorie e l'autonomia, hanno una minor probabilità di trarre beneficio dal trattamento e una maggior probabilità che la chemioterapia possa portare ad un peggioramento della loro qualità di vita. In questi casi il trattamento attivo va valutato attentamente, e va comunque sempre accompagnato dal supporto palliativo. Per i pazienti di età superiore ai 70 anni, alla prima visita in oncologia, viene proposta una VGM, attraverso la quale definire in modo più realistico, lo stato di salute del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito della VGM permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici.

Presso l'U.O.C. di Oncologia Medica 1 dello IOV sono inoltre attivi diversi **protocolli clinici sperimentali multicentrici nazionali o internazionali** atti a confermare l'efficacia di nuovi farmaci biologici o chemioterapici, da soli o verso il trattamento tradizionale, approvati dal comitato di bioetica. Tali studi vengono proposti ai pazienti affetti da tumori cerebrali a seconda delle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia. L'U.O.C. di oncologia Medica 1 dello IOV partecipa inoltre all'EORTC Brain group e ha attive collaborazioni con i principali centri di neuro oncologia italiana ed esteri.